

Fakultät für Medizin, Technische Universität München

**Die Kombination von klinischen Symptomen und spirometrischen Parametern zur
Verbesserung der Diagnostik bei obstruktiven Atemwegserkrankungen**

Neele Lea Jankrift

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung einer Doktorin der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Gabriele Multhoff

Prüfer*innen der Dissertation:

1. Prof. Dr. Antonius Schneider
2. Prof. Dr. Hans Hoffmann

Die Dissertation wurde am 07.03.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.10.2022 angenommen.

Abkürzungsverzeichnis

95%-KI – 95%-Konfidenzintervall

ACOS – Asthma-COPD-Overlap-Syndrom

ANOVA – analysis of variance

ATS – American Thoracic Society

AUC – area under the curve

BHR – bronchiale Hyperreagibilität

BMI – Body Mass Index

COPD – Chronic Obstructive Pulmonary Disease

ERS – European Respiratory Society

FENO – fraktioniertes exhaliertes Stickstoffmonoxid

FEV₁ – Einsekundenkapazität

FVC – forcierte Vitalkapazität

GFI – Goodness of Fit Index

GINA – Global Initiative for Asthma

GLI – Global Lung Initiative

GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

ICS – inhalative Corticosteroide

ITGV – intrathorakales Gasvolumen

LABA – long acting beta agonist, langwirksamer β 2-Agonist

LAMA – long acting muscarinergic antagonist, langwirksamer muskarinerner Antagonist

LLN – lower limit of normal

Max – Maximum

MEF – mean expiratory flow

Min – Minimum

MMEF – maximal mid-expiratory flow

MW – Mittelwert

NPV – negative predictive value, negativer Prädiktionswert

PEF – peak expiratory flow

PPV – positive predictive value, positiver Prädiktionswert

Raw – Atemwegswiderstand

ROC – receiver operating characteristic

RV – Residualvolumen

SABA – short acting beta agonist, kurzwirksamer β 2-Agonist

SAMA – short acting muscarinergic antagonist, kurzwirksamer muskarinerner Antagonist

SD – standard deviation, Standardabweichung

SE – standard error, Standardfehler

sRaw – spezifischer Atemwegswiderstand

TLC – totale Lungenkapazität

WHS – World Health Survey

Verwendete Einheiten

kPa – Kilopascal

L – Liter

mg – Milligramm

min – Minute

ml – Milliliter

ppb – parts per billion

sec – Sekunde

Inhalt

1. Einleitung.....	7
1.1. Obstruktive Atemwegserkrankungen	7
1.1.1. Bedeutung und Prävalenz	7
1.1.2. Pathogenese	8
1.1.2.1. Asthma bronchiale	9
1.1.2.2. COPD.....	10
1.1.3. Symptome	11
1.1.4. Therapie.....	12
1.1.4.1. Asthma bronchiale	12
1.1.4.2. COPD.....	14
1.2. Diagnostik obstruktiver Atemwegserkrankungen.....	16
1.2.1. Spirometrie.....	16
1.2.2. Bronchoprovokation.....	18
1.2.3. PEF-Variabilität	19
1.2.4. Ganzkörperplethysmographie.....	20
1.2.5. FENO-Messung	22
1.3. Kapnovolumetrie	23
2. Fragestellung und Ziele der Studie	24
3. Material und Methoden	26
3.1. Studiendesign und Studienpopulation	26
3.1.1. Einschlusskriterien.....	27
3.1.2. Ausschlusskriterien.....	27
3.2. Diagnostik.....	27
3.2.1 Symptome und Spirometrie	27
3.2.2 Fragebogen.....	28
3.2.3. Ärztlicher Dokumentationsbogen	28
3.2.4. Abschließende Befundbewertung.....	28
3.3. Datenverarbeitung und Statistik	28
3.3.1. Datenerhebung und -analyse	28
3.3.2. Fallzahlplanung.....	29
3.3.3. Statistische Verfahren	30
3.3.3.1. Logistische Regression.....	30
3.3.3.2. ROC.....	31
3.3.3.3. Strukturgleichungsmodelle	31
3.3.3.4. Entscheidungsbäume	31

3.3.3.5. Bayesian Networks	32
4. Ergebnisse.....	33
4.1. Studienpopulation.....	33
4.1.1. Diagnosegruppen und Geschlecht.....	35
4.1.2. Alter, Größe, Gewicht, BMI	36
4.1.3. Symptome in den einzelnen Untergruppen und Raucherstatus.....	38
4.1.4. Verteilung spirometrischer Messgrößen in den einzelnen Diagnosegruppen.....	39
4.2. Modelle zur Unterstützung der diagnostischen Entscheidungsfindung	41
4.2.1. Logistische Regression.....	41
4.2.2. ROC.....	43
4.2.3. Zusammenhangsstruktur der untersuchten Variablen	48
4.2.4. Entscheidungsbäume	52
4.2.4.1. Asthma bronchiale	56
4.2.4.2. COPD.....	58
4.2.4.3. Asthma versus COPD	62
4.2.4.4. Asthma versus COPD versus übrige Patienten	63
4.2.5. Bayesian Networks	65
4.2.5.1. Nur Symptome	66
4.2.5.2. Einschluss der Lungenfunktion.....	69
5. Diskussion.....	74
5.1. Charakteristika des Patientenkollektivs	75
5.2. Klinische Daten	78
5.3. Qualität der Spirometrie	79
5.4. Statistische Methoden	80
5.5. Ergebnisse der logistischen Regression.....	87
5.6. Ergebnisse der Strukturgleichungsmodelle.....	90
5.7. Ergebnisse der Entscheidungsbäume.....	92
5.8. Ergebnisse der Bayesian Networks	100
5.9. Ausblick.....	108
6. Zusammenfassung.....	108
7. Tabellenverzeichnis	112
8. Abbildungsverzeichnis.....	114
9. Literaturverzeichnis.....	116
10. Anhang.....	120
11. Danksagung	
12. Curriculum vitae	

13. Eidesstattliche Erklärung

1. Einleitung

Im Mittelpunkt der folgenden Untersuchung steht die Generierung von Algorithmen zur Unterstützung der diagnostischen Entscheidungsfindung im Kontext der Erkennung von Atemwegsobstruktionen. Hierzu werden deterministische sowie probabilistische Ansätze verfolgt. Um die potenzielle Rolle dieser diagnostischen Modelle besser nachvollziehen zu können, scheint es erforderlich, zunächst einen Blick auf die epidemiologischen, pathogenetischen sowie therapeutischen Grundlagen obstruktiver Atemwegserkrankungen zu werfen sowie die gängigen diagnostischen Verfahren näher zu betrachten.

1.1. Obstruktive Atemwegserkrankungen

Asthma und COPD gehören weltweit zu den häufigsten chronischen Lungenerkrankungen. Die eindeutige Unterscheidung zwischen diesen beiden Erkrankungen wird durch die ähnliche Symptomatik erschwert. Gleichzeitig ist eine korrekte Diagnose für eine angemessene Therapie unerlässlich. (Yayan and Rasche 2016) Im Folgenden werden zunächst die Prävalenz sowie die Bedeutung obstruktiver Atemwegserkrankungen erläutert. Anschließend werden die Pathomechanismen, die sich daraus ergebende Symptomatik sowie die therapeutischen Ansätze dargestellt.

1.1.1. Bedeutung und Prävalenz

Schätzungen der Global Initiative for Asthma (GINA) zufolge leiden rund 300 Millionen Menschen an Asthma. Bis zum Jahr 2025 werden laut GINA voraussichtlich 100 Millionen weitere Personen erkranken. Unter Jugendlichen wie Erwachsenen ist die Prävalenz in den letzten Jahrzehnten angestiegen. Dies entspricht auch der Entwicklung der Prävalenzen anderer Erkrankungen mit allergischer Komponente wie beispielsweise der Rhinitis. (Masoli, Fabian et al. 2004, S. 469-471) Analysen des World Health Survey (WHS) ergaben mit einer globalen Prävalenz von 4,5% bei einer Weltbevölkerung von 7 Milliarden Menschen 315 Millionen von Asthma betroffene Personen und somit insgesamt ähnliche Zahlen wie die aus dem Bericht der GINA abgeleiteten Schätzungen. Laut WHS liegt allerdings die Zahl der subjektiv an asthmaähnlichen Symptomen leidenden Menschen mit 623 Millionen deutlich höher. Ein gutes Krankheitsmanagement kann die Lebensqualität der Patienten nachhaltig

verbessern. Die Daten des WHS belegen jedoch, dass Asthma und asthmaphÄhnliche Symptome bei vielen Patientinnen und Patienten nicht ausreichend diagnostiziert oder therapiert werden. Dies unterstreicht, dass Asthma nach wie vor eine für die Weltbevölkerung relevante und nicht zu vernachlässigende Erkrankung darstellt. (To, Stanojevic et al. 2012, S. 3, 7-8)

Neben dem Asthma bronchiale ist die COPD (chronic obstructive pulmonary disease) die zweite wesentliche, weltweit verbreitete obstruktive Atemwegserkrankung. In einer Metaanalyse des Journal of Global Health wurden aus 123 auf den Ergebnissen der Spirometrie beruhenden Studien zur Prävalenz der COPD die weltweiten Prävalenzen für ebendiese Erkrankung für die Jahre 1990 und 2010 ermittelt. Im Jahre 1990 waren demnach weltweit 227,3 Millionen Menschen in der Bevölkerungsgruppe der über 30-Jährigen an COPD erkrankt. Dies entspricht einer Prävalenz von 10,7% (95%-KI 7,3%-14,0%). Zwischen 1990 und 2010 ließ sich ein weltweiter Anstieg der COPD-Erkrankungen von 68,9% feststellen. Im Jahr 2010 litten 384 Millionen Menschen, einer Prävalenz von 11,7% (95%-KI 8,4%-15,0%) entsprechend, an COPD. Bis 2030 wird diese Form der chronischen Atemwegserkrankung global voraussichtlich an dritter Stelle der Todesursachen zu finden sein. Die bisherige sowie die prognostizierte Entwicklung der Prävalenz der COPD verdeutlicht, welche immense Bedeutung dieser chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung insgesamt zukommt. (Adeloye, Chua et al. 2015, S. 1-2, 4-5)

Um die Symptomatik und die Therapie der obstruktiven Atemwegserkrankungen zu verstehen, bietet es sich an, zunächst einen Blick auf die zugrundeliegenden Pathomechanismen zu werfen.

1.1.2. Pathogenese

Die Symptomatik sowohl von Asthma bronchiale als auch von COPD beruht im Wesentlichen auf einer durch eine chronische Entzündung der Atemwege hervorgerufene Atemwegsobstruktion. Trotz der ähnlichen Basis äußern sich beide Erkrankungen unterschiedlich bezüglich ihrer Klinik und ihres Therapieansprechens. Dies ist darauf zurückzuführen, dass in der Pathogenese unterschiedliche Entzündungsmuster und somit unterschiedliche Pathologien vorliegen. (Barnes 2017, S. 1541) Doch nicht immer lässt sich die diagnostische Grenze eindeutig ziehen. In der Klinik etabliert sich zunehmend das Bewusstsein für eine Mischform beider Erkrankungen, die als Asthma-COPD-Overlap-Syndrom (ACOS)

bezeichnet wird und Eigenschaften beider Formen der Obstruktion aufweist (Postma and Rabe 2015). Hinzu kommt, dass die Standards der Diagnose zwischen Ländern differieren können und die Diagnosestellung durch externe, beispielsweise ökonomische Faktoren beeinflusst werden kann.

1.1.2.1. Asthma bronchiale

Das Asthma bronchiale ist eine obstruktive Atemwegserkrankung, die vor allem in der Kindheit und Jugend gehäuft auftritt und in diesem Fall mit einer allergischen Genese erklärt wird (Wahn 2000, S. 595). Die Beschwerden können bis ins Erwachsenenalter bestehen bleiben. Prinzipiell kann sich Asthma bronchiale in jedem Alter erstmalig manifestieren, wobei in einigen Fällen Infektionen der Atemwege als mögliche Auslöser plausibel erscheinen. (Abramson, Perret et al. 2014, S. 945-946) Asthma wird häufig als Beispiel von Gen-Umwelt-Interaktionen angeführt. Hierzu gibt es viele Untersuchungen, jedoch konnten bislang keine Gene oder Umweltfaktoren für diese klinisch heterogene Krankheit aufgedeckt werden, die eine verlässliche Vorhersage erlauben. (Holgate 2008, S. 872)

Die einfachste Unterteilung des Asthmas ist die Unterscheidung nach nicht-allergischem bzw. intrinsischem und allergischem bzw. extrinsischem Asthma. Doch selbst innerhalb dieser beiden Subkategorien weist das Asthma bronchiale eine große Heterogenität hinsichtlich der Pathomechanismen und der Klinik auf. (Holgate 2007, S. 1233) In erster Linie treten entzündliche Veränderungen in den luftleitenden Abschnitten des respiratorischen Systems auf. Bei chronischer Erkrankung kommt es jedoch zur Ausweitung der Entzündungsreaktion nach proximal und distal. (Holgate 2008, S. 872) Wegweisend für eine Asthmaerkrankung ist eine durch Th2-Lymphozyten dominierte Reaktion sowie eine ausgeprägte Mediatorenfreisetzung unter Beteiligung von Mastzellen, eosinophilen und basophilen Granulozyten sowie Makrophagen. Dendritische Zellen im Atemwegsepithel sowie in der Submukosa fungieren hierbei nach entsprechender Antigenprozessierung als Antigen-präsentierende Zellen für T-Lymphozyten, welche durch die Sensitivierung zur Zytokin-Produktion und -Freisetzung angeregt werden und somit Makrophagen, Eosinophile und Basophile für die Entzündungsreaktion rekrutieren. (Holgate 2007, S. 1233-1234, Holgate 2008, S. 872-874) Während bei milden und moderaten Verläufen des Asthma bronchiale Th2-Lymphozyten die tragende Rolle zu spielen scheinen, werden bei schwerwiegenden Krankheitsverläufen zunehmend Th1-Lymphozyten aktiviert, welche Tumornekrosefaktor

TNF α und Interferon IFN γ freisetzen. Je nach Zellprofil können demnach vier unterschiedliche Phänotypen des Asthma bronchiale unterschieden werden: eosinophil, neutrophil, gemischt entzündlich und paucigranulozytär. (Holgate 2007, S. 1233, Holgate 2008, S. 874, 886)

Für das nicht-allergische Asthma sind die Entstehungshintergründe nicht in gleichem Maße geklärt (Holgate 2008, S. 878, Holgate and Davies 2009, S. 362). Insgesamt ist das Zustandekommen vermutlich ähnlich der allergischen Form der Erkrankung und durch lokale, IgE vermittelte Vorgänge bedingt (Holgate 2008, S. 878). Für den Ablauf der beschriebenen entzündlichen Prozesse scheint eine Dysfunktion des Atemwegepithels eine entscheidende Rolle zu spielen. Ein Defekt der interzellulären Verbindungen erhöht die Empfindlichkeit des Atemwegepithels für das Eindringen von Pathogenen und somit für die Entstehung einer Inflammation. Als Reaktion hierauf wird durch verschiedene Faktoren, unter anderem durch die Beteiligung von Mastzellen und Eosinophilen, ein Umbau der Atemwegswand induziert. Es kommt zur vermehrten Ablage von Kollagenen in die Submukosa sowie zur Hyperplasie der glatten Bronchialmuskulatur. (Holgate 2007, S. 1235, 1238, Holgate 2008, S. 875, 877-879, 884-885) Ebendiese Vermehrung glatter Muskulatur sowie die veränderte Reagibilität auf externe und interne Stimuli begründen das Auftreten der variablen Obstruktion beim Asthma bronchiale (Holgate 2009, S. 362). Zunehmende Umbauvorgänge der Atemwegswand (remodelling) spielen eine tragende Rolle bei der Entwicklung der Irreversibilität der Obstruktion wie sie bei über längerer Zeit bestehendem chronischem Asthma bronchiale beobachtet wird (Holgate 2007, S. 1238, Holgate 2008, S. 884, Holgate and Davies 2009, S. 365). Der Einfluss der Krankheitsdauer zeigt sich auch darin, dass die Beziehung zwischen Entzündung, Atemwegsüberempfindlichkeit und Obstruktion von dieser abhängt (Grönke, Kanniss et al. 2002, Abstract). Nicht zuletzt ist das Asthma bronchiale auch durch eine vermehrte Sekretion von Mukus gekennzeichnet, die auf eine die luftleitenden Atemwege betreffende Becherzellmetaplasie sowie die Ausbreitung der Becherzellen bis in die peripher gelegenen Atemwege, die mit fortschreitender Chronifizierung eintritt, zurückzuführen ist (Holgate 2007, S. 1238).

1.1.2.2. COPD

Bei der COPD handelt es sich im Gegensatz zum Asthma bronchiale um eine Erkrankung, die vor allem Menschen mittleren sowie höheren Alters betrifft. Sowohl genetische Faktoren als auch externe Einflüsse scheinen bei der Ausbildung der COPD eine Rolle zu spielen, wobei den

externen Faktoren die größte Bedeutung zugeschrieben wird. Die häufigste genetische Komponente beruht auf einem α 1-Antitrypsinmangel. Unter den externen Faktoren stellt in den Industrienationen der Tabakkonsum den bedeutendsten Risikofaktor für die Ausbildung einer COPD dar. (Abramson, Perret et al. 2014, S. 946-947) Die COPD ist gekennzeichnet durch einen vor allem expiratorisch begrenzten Luftstrom, wobei diese obstruktive Komponente nicht vollständig reversibel ist. Hinzu kommen eine chronische Entzündung insbesondere in den kleinen, peripheren Atemwegen sowie eine zum Emphysem führende Zerstörung von Lungengewebe (Bagdonas 2015, S. 995). Das bei COPD vorherrschende Zellmuster in den Atemwegen unterscheidet sich vom Profil des Asthma bronchiale. Bei der COPD sind vor allem Neutrophile, zytotoxische CD8-positive T-Lymphozyten, Mastzellen und Makrophagen beteiligt. (Abramson, Perret et al. 2014, S. 945, 948, Bagdonas, Raudoniute et al. 2015, S. 997-999)

Entscheidend für die Entstehung und Aufrechterhaltung der COPD ist die Tatsache, dass die einwirkenden Noxen eine entzündliche Reaktion generieren, die sich auch nach Abstellen des schädlichen Stimulus fortsetzt (Abramson, Perret et al. 2014, S. 948, Bagdonas, Raudoniute et al. 2015, S. 997). Neutrophile Granulozyten tragen durch Proteasen und kleine, kationische Peptide maßgeblich zur Zerstörung der elastischen Matrix der Alveoli bei, wobei insbesondere unter Einfluss von Zigarettenrauch ebendiese neutrophilen Enzyme durch Abbau von Kollagen in kleinere Fragmente zur Aktivierung von Entzündungszellen führen und somit die chronische Inflammation unterstützen (Bagdonas, Raudoniute et al. 2015, S. 998). Wie auch beim Asthma bronchiale wird die vorliegende Obstruktion durch eine Becherzellmetaplasie mit ausgeprägter Schleimbildung verschlechtert (Abramson, Perret et al. 2014, S. 948).

Aus den erläuterten Pathomechanismen lassen sich die Symptome des Asthma bronchiale und der COPD ableiten, welche im Folgenden kurz dargelegt werden.

1.1.3. Symptome

Die Symptomatik der obstruktiven Atemwegserkrankungen ergibt sich als Konsequenz der bereits beschriebenen Pathogenese. Das Asthma bronchiale ist gekennzeichnet durch in der Intensität variierende Beschwerden wie Brustenge, Kurzatmigkeit und ein pfeifendes Atemgeräusch. Die COPD äußert sich insbesondere durch eine progrediente Dyspnoe. Beiden Erkrankungen gemein sind Husten, bronchiale Hypersekretion sowie die Gefahr des

Auftretens von Exazerbationen, auch wenn diese pathophysiologisch unterschiedliche Charakteristika zeigen (Abramson, Perret et al. 2014, S. 946) Die akuten Verschlechterungen werden meist durch virale Atemwegsinfekte, wie beispielsweise den humanen Rhinovirus, oder auch durch bakterielle Infektionen hervorgerufen (Wedzicha, Singh et al. 2014, Castillo, Peters et al. 2017, S. 918-919).

Patienten mit ACOS weisen Symptome und Charakteristika beider Erkrankungen auf. Es handelt sich hierbei zum Beispiel um Patienten mit COPD bei gleichzeitig bestehendem eosinophilen Entzündungsmuster, oder um Asthmatiker mit teilweiser irreversibler Obstruktion aufgrund der bereits erläuterten Umbauvorgänge in der Bronchialwand (Barnes 2016, S. 7). Die Überlappung der funktionellen und klinischen Charakteristika bei langandauerndem Asthma und COPD war die Grundlage der Auffassung, dass beide Erkrankungen Modifikationen der gleichen Krankheitsentität sind (Dutch Hypothesis) (Imaoka, Suetomo et al. 2016, S. 272).

Auf Basis des klinischen Erscheinungsbildes sowie der zugrundeliegenden Pathophysiologie werden im folgenden Abschnitt die therapeutischen Ansätze der obstruktiven Atemwegserkrankungen skizziert.

1.1.4. Therapie

1.1.4.1. *Asthma bronchiale*

Die folgenden Ausführungen zur Therapie des Asthma bronchiale beim Erwachsenen stützen sich auf die Empfehlungen der „Nationalen VersorgungsLeitlinie Asthma“ aus dem Jahr 2020, herausgegeben von der Bundesärztekammer (BÄK), der Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) sowie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)(Schulz, Martin et al. 2020, S. 33-72).

Die Therapieziele des Asthma bronchiale sind auf eine ausreichende Asthmakontrolle ausgelegt und beinhalten die Unterbindung entzündlicher Prozesse in den Atemwegen sowie die Verminderung der Atemwegsobstruktion. Der Einsatz verschiedener Medikamentengruppen richtet sich hierbei unter anderem nach der Klinik des Patienten, den Ergebnissen der Lungenfunktionsdiagnostik und der weiteren Entwicklung der Erkrankung, wobei gegebenenfalls eine Anpassung der medikamentösen Therapie im Behandlungsverlauf

notwendig werden kann. Generell lassen sich die Medikamente zur Kontrolle des Asthma bronchiale in die Gruppe der Langzeittherapeutika und die Kategorie der Bedarfsmedikation einteilen. Der Großteil der eingesetzten Medikamente kann inhalativ angewendet werden. Kennzeichnend für die Durchführung der Langzeittherapie ist der Einsatz eines Stufenschemas, welches die stufenweise Anpassung der Therapie - sowohl Reduktion als auch Intensivierung - bei verändertem Verlauf der Erkrankung ermöglicht. In Therapiestufe 1 beruht die Basis der Behandlung auf der inhalativen Anwendung kurzwirksamer β 2-Sympathomimetika (SABA) bei Bedarf. Darüber hinaus wird in der neuen Leitlinie die Einnahme einer Fixkombination aus einem niedrigdosierten inhalativen Glucocorticoid (ICS) und Formoterol empfohlen, insbesondere für Patienten, welche nicht ausreichend auf die Anwendung eines SABA ansprechen. Derzeit stellt die Anwendung dieses Präparats in Stufe 1 einen Off-Label-Use dar. Alternativ wird in Stufe 1 in begründeten Fällen die Einnahme eines niedrigdosierten ICS in Langzeittherapie in Kombination mit einem SABA zur Bedarfsmedikation vorgeschlagen. Bei unzureichendem Therapieerfolg in Therapiestufe 1 erscheint eine Intensivierung der Behandlung sinnvoll. Die Grundlage der Therapiestufe 2 beruht auf der Anwendung eines Langzeittherapeutikums und eines kurzwirksamen Bedarfsmedikaments, meist in Form der inhalativen Applikation eines niedrig dosierten Glucocorticoids und der bedarfsweisen Inhalation eines SABA. Des Weiteren kann auch in Stufe 2 der Versuch einer alleinigen Bedarfsmedikation mit der Fixkombination aus einem niedrigdosierten ICS und Formoterol unternommen werden. Alternativ können auch Leukotrienrezeptor-Antagonisten (LTRA) zum Einsatz kommen. Therapiestufe 3 stützt sich auf die Anwendung eines Langzeittherapeutikums sowie eines raschwirksamen Bedarfstherapeutikums. Eine Möglichkeit besteht in Form eines niedrig dosierten ICS in Kombination mit einem LABA und der bedarfsweisen Applikation eines SABA. Alternativ kann auch die fixe Kombination eines niedrig dosierten ICS mit dem langwirksamen β 2-Sympathomimetikum Formoterol sowohl als Langzeit- als auch als Bedarfsmedikation zum Einsatz kommen. Darüber hinaus besteht die Option, das ICS auf eine mittlere Dosis zu erhöhen oder niedrig dosiertes ICS mit einem LTRA oder einem langwirksamen Anticholinergikum (LAMA) wie Tiotropium zu kombinieren. Bei notwendiger Intensivierung der Behandlung auf Therapiestufe 4 wird zumeist auf mehrere Langzeittherapeutika und ein raschwirksames Bedarfsmedikament zurückgegriffen. Hierbei finden entweder eine Kombination aus mittel- bis hochdosiertem ICS und einem LABA oder einem mittel- bis

hochdosierten ICS in Kombination mit einem LAMA und LTRA Anwendung. Alternativ können mittel- bis hochdosierte ICS auch mit einem LABA und LTRA bzw. mit einem LAMA allein kombiniert werden. Bei unzureichender Asthma-Kontrolle können in Therapiestufe 5 neben inhalativen Glucocorticoiden, langwirksamen β 2-Agonisten und langwirksamen Anticholinergika auch monoklonale gegen IgE gerichteter Antikörper, Anti-IL-5-Antikörper sowie Anti-IL4-R-Antikörper zum Einsatz kommen.(Schulz, Martin et al. 2020, S. 33-72) Für die Akuttherapie des Asthma bronchiale spielen vor allem die Anwendung von Sauerstoff, kurzwirksam inhalativen β 2-Agonisten und systemisch wirksame Glucocorticoide eine entscheidende Rolle (Schulz, Martin et al. 2020, S. 84-92).

1.1.4.2. COPD

Auch bei der COPD ist eine adäquate Therapie für das Befinden des Patienten von großer Bedeutung. Die folgenden Erläuterungen zur Behandlung der COPD stützen sich auf die „Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD)“ aus dem Jahr 2018, herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. und der Deutschen Atemwegsliga e.V., unter Beteiligung der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie (Vogelmeier, Buhl et al. 2018).

Da bisher keine medikamentösen Ansätze beschrieben werden konnten, welche die Progredienz der Erkrankung kausal beeinflussen, ist die Symptomkontrolle das vorrangige Ziel in der Therapie der COPD. Hierbei kommt insbesondere den Bronchodilatoren eine entscheidende Rolle zu, wobei sowohl kurz- als auch langwirksamen β 2-Sympathomimetika (SABA, LABA) und Anticholinergika (SAMA, LAMA) eine große Bedeutung beigemessen wird. Für die Langzeitanwendung werden langwirksame Substanzen empfohlen; auch die Kombination von verschiedenartig wirksamen Bronchodilatoren kann erwogen werden. Kurzwirksame Bronchodilatoren dienen nur als Bedarfsmedikation. Die anti-inflammatorische Therapie betreffend, werden ICS bei der COPD nur in bestimmten Situationen eingesetzt, für eine Monotherapie mit ICS besteht bei der COPD keine Zulassung. Orale Glukokortikoide spielen bei der Therapie akuter Exazerbationen eine Rolle, sollten jedoch aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils nicht über längere Zeit appliziert werden.

Analog zur Asthmabehandlung bedient man sich auch bei der Therapie der COPD eines Stufenschemas. Bei geringer Symptomatik und maximal einer Exazerbation im Vorjahr werden

SABA, SAMA, LABA oder LAMA eingesetzt. Alternativ können der Krankheitsverlauf und die Symptomatik des Patienten zunächst sorgfältig beobachtet werden. Liegt eine deutliche Symptomatik und maximal eine Exazerbation im Vorjahr vor, werden bevorzugt langwirksame Bronchodilatoren (LABA oder LAMA) angewendet. In dieser Stufe kann die Kombination zwei unterschiedlicher Bronchodilatoren sinnvoll sein. Bei schwerer Symptomatik und mehr als einer Exazerbation im Vorjahr oder einer stationär behandlungsbedürftigen akuten Verschlechterung werden vor allem langwirksame Anticholinergika angewendet, wobei die Behandlung bei unzureichendem Therapieerfolg um den Einsatz von langwirksamen β 2-Agonisten erweitert werden kann. Sollte die Symptomatik von Beginn an sehr schwerwiegend sein, kann sofort auf eine Kombination aus LAMA und LABA zurückgegriffen werden. Kommt es auch unter zweifacher Therapie mit Bronchodilatoren zu weiteren Exazerbationen, kann die Indikation für eine aus LAMA, LABA und ICS bestehende Tripeltherapie bzw. für eine Kombination aus LABA und ICS geprüft werden. Neben den bereits erwähnten medikamentösen Behandlungsansätzen, spielt insbesondere die Tabakentwöhnung sowohl bei der Prävention als auch bei der Verlangsamung der Progredienz eine entscheidende Rolle. Des Weiteren gilt für COPD-Patienten die Empfehlung zur Influenza- und Pneumokokken-Schutzimpfung. (Vogelmeier, Buhl et al. 2018, S. 265-276) Die tatsächliche Therapie der COPD in Deutschland scheint allerdings komplexer und nur teilweise konform mit den genannten Empfehlungen (Graf, Jorres et al. 2018, S. 600-604).

Da das ACOS in Verdacht steht, schwerwiegendere Verläufe als Asthma oder COPD allein aufzuweisen, ist für dieses Krankheitsbild eine effektive Therapie mit den primären Zielen der Verbesserung der Lebensqualität und der Reduktion der Symptomatik notwendig. Hierzu werden bevorzugt Kombinationstherapien aus ICS und langwirksamen Bronchodilatoren (LAMA oder LABA) eingesetzt, wobei die Therapie gegebenenfalls um die Applikation eines Leukotrienrezeptor-Antagonisten oder Theophyllin erweitert werden kann. Auch für Patienten mit ACOS gilt eine Impfempfehlung gegen Influenza und Pneumokokken. Exazerbationen werden ähnlich der akuten Asthmatherapie mit kurzwirksamen β 2-Sympathomimetika und systemischen Glucocorticoiden behandelt. (Kondo and Tamaoki 2018, S. 187-190)

1.2. Diagnostik obstruktiver Atemwegserkrankungen

Um die mögliche Rolle von deterministischen Algorithmen in Form von Entscheidungsbäumen sowie den Nutzen probabilistischer Netzwerke zur Unterstützung der Entscheidungsfindung in der Diagnostik obstruktiver Atemwegserkrankungen einordnen zu können, wird zunächst eine Übersicht der bisher tragenden Verfahren in der Erkennung von Asthma und COPD dargestellt. Hierbei werden zunächst die Prinzipien der Spirometrie erläutert, gefolgt von Ausführungen zur Bronchoprovokation, Peak-Flow-Variabilität und Ganzkörperplethysmographie. Anschließend werden die Hintergründe der FENO-Messung dargelegt.

1.2.1. Spirometrie

Eine episodisch und anfallsartig auftretende Symptomatik sowie entsprechende Erkenntnisse aus der Anamnese und der klinischen Untersuchung des Patienten geben erste Hinweise auf das Vorliegen von Asthma bronchiale, genügen jedoch nicht, um eine Diagnose zu stellen, weswegen die Durchführung objektivierbarer Messungen unerlässlich ist (Schneider, Borst et al. 2003, S. 488). Die Spirometrie gilt als Goldstandard in der Diagnostik von Atemwegsobstruktionen (Schneider, Gindner et al. 2009, S. 2) und wird auch auf internationaler Ebene in den meisten Leitlinien als der wichtigste Test der Lungenfunktionsdiagnostik angeführt (Schneider, Borst et al. 2003, S. 488). Dementsprechend handelt es sich um den am häufigsten verwendeten Test bei Patienten mit Asthma (Meneghini, Paulino et al. 2017, S. 428). Auch für die Diagnose von COPD-Patienten wird der Einsatz der Spirometrie als objektive und nicht-invasive Messtechnik empfohlen (Vogelmeier, Criner et al. 2017, S. 10, 12). Eine Untersuchung von Schneider et al. aus dem Jahre 2009 analysierte die diagnostische Genauigkeit der Spirometrie im hausärztlichen Bereich, wobei die Spirometrie den Indextest darstellte und die Ganzkörperplethysmographie sowie die Bronchoprovokation den Referenzstandard bildeten. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass die Spirometrie gut geeignet war, das Vorliegen einer COPD zu erkennen bzw. mit einem negativen Prädiktionswert (NPV) von 97% auszuschließen, wohingegen es nicht möglich war, allein durch eine spirometrische Messung ein Asthma bronchiale auszuschließen (rule-out). Die Spirometrie erlaubt jedoch die Bestätigung einer Asthma-Erkrankung (rule-in). Dies hat seinen Grund darin, dass Patienten mit Asthma bronchiale außerhalb eines Anfalls eine

normale Lungenfunktion aufweisen können. Falls die Befunde der Spirometrie nicht eindeutig sind, wird eine weiterführende Diagnostik mittels FENO-Messung und/oder Bronchoprovokation empfohlen (Schneider, Gindner et al. 2009, S. 1-10). Diese Beobachtungen stehen mit denen anderer Autoren in Übereinstimmung, dass die Spirometrie sich aufgrund der geringen Sensitivität nicht als alleiniges Testverfahren in der Asthmadagnostik eignet (Meneghini, Paulino et al. 2017, S. 433).

Die wichtigsten spirometrischen Messgrößen lassen sich unter anderem der Nationalen VersorgungsLeitlinie zum Asthma bronchiale sowie der Leitlinie zur Spirometrie der Deutschen Atemwegsliga entnehmen und umfassen die forcierte Vitalkapazität (FVC), die Einsekundenkapazität (FEV_1) und den Tiffeneau-Index, welcher dem Verhältnis aus FEV_1 und FVC entspricht (Crie, Baur et al. 2015, Schulz, Martin et al. 2020, S. 18-19). Für die Auswertung der Spirometrie bzw. die Definition einer spirometrisch nachgewiesenen Atemwegsobstruktion existieren verschiedene Ansätze. Bei Schneider et al. beispielsweise wurde eine Obstruktion in Anlehnung an die GOLD (Global Initiative für Chronic Obstructive Lung Disease)-Empfehlungen bei einem Tiffeneau-Index $FEV_1/FVC \leq 0,70$ beschrieben, während die ATS (American Thoracic Society) und die ERS (European Respiratory Society) die Verwendung der lower limits of normal (LLN) entsprechend der unteren 5. Perzentile befürworten (Schneider, Gindner et al. 2009, S. 8). Darüber hinaus gibt es die klassische Auffassung, eine Einsekundenkapazität $FEV_1 < 80\%$ als pathologisch anzusehen (Schneider, Borst et al. 2003, S. 488).

In den Spirometrie-Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga wird ebenfalls ein Tiffeneau-Index FEV_1/FVC unterhalb der 5. Perzentile und somit einem z-Wert von $\leq -1,645$ als Atemwegsobstruktion definiert. Ferner wird in diesen Empfehlungen die Obstruktion anhand von FEV_1 in Prozent vom Soll graduiert (Crie, Baur et al. 2015, S. 147, 154-156). Die aktuelle COPD-Leitlinie aus dem Jahr 2018 orientiert sich an diesen Vorgaben sowie den Ergebnissen der GLI (Vogelmeier, Buhl et al. 2018, S. 257). Hingegen werden im GOLD-Statement von 2017 die Vorteile der Definition einer Obstruktion als Quotient $FEV_1/FVC < 0,70$ hervorgehoben und durch die Einfachheit im klinischen Alltag begründet (Vogelmeier, Criner et al. 2017, S. 13).

Wurde im Rahmen der Spirometrie eine Atemwegsobstruktion festgestellt, sollte im Anschluss an die Messung ein Reversibilitätstest erfolgen, bei welchem der Patient einen Bronchodilatator inhaliert. Meistens wird für die Dilatation ein SABA verwendet, doch auch die

Applikation eines SAMA ist prinzipiell denkbar. Ein positiver Reversibilitätstest wird in der Regel definiert als ein relativer Anstieg der Einsekundenkapazität FEV_1 um mehr als 12% des Ausgangswertes, sofern gleichzeitig eine absolute Steigerung um 200 ml vorliegt. (Schulz, Martin et al. 2020, S. 18-19) Mit Ausnahme einer vollständigen Reversibilität der Obstruktion, welche eine COPD-Diagnose ausschließen würde, ist die Reversibilitätstestung nicht geeignet, um Asthma und COPD eindeutig voneinander zu unterscheiden, da auch Asthma-Patienten im Verlauf variierend fixierte Obstruktionen aufweisen können (Vogelmeier, Buhl et al. 2018, S. 258).

Wie bereits erwähnt bietet sich bei uneindeutigen Befunden eine weiterführende Diagnostik beispielsweise mittels Bronchoprovokation an (Schneider, Gindner et al. 2009, S. 8). Im Folgenden werden die Prinzipien dieser diagnostischen Testung erläutert.

1.2.2. Bronchoprovokation

Die Bronchoprovokation gilt bei Asthma bronchiale als die beste diagnostische Methode (Schneider, Gindner et al. 2009, S. 3, Meneghini, Paulino et al. 2017, S. 428), insbesondere für Patienten mit unauffälliger Spirometrie (Meneghini, Paulino et al. 2017, S. 428). Das Verfahren eignet sich vor allem zur Ausschlussdiagnostik, wobei bei entsprechender, asthmatypischer Symptomatik und positiver Testung die Diagnose Asthma wahrscheinlich erscheint (Schneider, Borst et al. 2003, S. 492). Bei der Bronchoprovokation werden direkte Stimuli wie Methacholin oder Histamin sowie indirekte Stimuli wie beispielsweise Mannitol, Adenosin oder Einatmung von Kaltluft unterschieden. Die Provokation mittels direkter Stimuli wie Methacholin ist durch eine hohe Sensitivität sowie eine geringe Spezifität gekennzeichnet und eignet sich somit vor allem zum Ausschluss von Asthma bronchiale (rule-out), wohingegen indirekte Verfahren beispielsweise unter Einsatz von Mannitol durch eine hohe Spezifität und eine geringe Sensitivität charakterisiert scheinen. Für die Provokation mit Methacholin gilt ein Abfall der FEV_1 um 20% des Ausgangswertes bei einer eingesetzten Konzentration $< 1,0$ mg/ml als Nachweis für Asthma bronchiale. Liegt die für einen Abfall der FEV_1 um 20% ursächliche Methacholin-Konzentration $< 8-16$ mg/ml, besteht womöglich eine bronchiale Hyperreagibilität (BHR). Bei der Provokation mittels Mannitol gilt ein Abfall der FEV_1 um 15% des Ausgangswertes bei einer Mannitol-Dosis ≤ 635 mg als Nachweis für eine BHR. Hierbei wurde insbesondere ein Zusammenhang mit der eosinophilen Form von Asthma bronchiale

festgestellt. (Lee, Yoon et al. 2017, S. 344-348) Auch die Asthma-Leitlinie von 2020 betont in Übereinstimmung zu den bereits aufgeführten Untersuchungen die Bedeutung der Bronchoprovokation insbesondere für den Ausschluss eines Asthma bronchiale bei zunächst unauffälliger Spirometrie und weiterhin bestehendem Verdacht auf eine obstruktive Atemwegserkrankung (Schulz, Martin et al. 2020, S. 19). Des Weiteren wird auf den diagnostischen Wert der Bodyplethysmographie in der Interpretation der Provokationstestung hingewiesen (Schneider, Schwarzbach et al. 2015, Schulz, Martin et al. 2020, S. 19), wobei der zuletzt erwähnte Aspekt in den Ausführungen zur Ganzkörperplethysmographie genauer erläutert wird.

1.2.3. PEF-Variabilität

Ein Testverfahren, das in seinem diagnostischen Wert für die hausärztliche Praxis bezüglich der Diagnostik von Atemwegsobstruktionen umstritten ist, stellt die Messung der Variabilität des Peak-Expiratory-Flow (PEF) dar (Tilemann, Gindner et al. 2009, S. 2053). Der PEF beschreibt den maximal erreichbaren, expiratorischen Spitzenfluss und wird oft in L/min angegeben. Die Variabilität des PEF spiegelt den Schweregrad einer Atemwegsobstruktion in gewissem Maße wider, weshalb sich der Einsatz dieses Messverfahrens vor allem für die Beobachtung der Krankheitsentwicklung sowie zur Kontrolle des therapeutischen Erfolgs anbietet (Crie, Baur et al. 2015, S. 150-151). Bei unauffälliger Spirometrie besteht für den Patienten die Möglichkeit, ein PEF-Protokoll in Kombination mit einem Tagebuch zur Beschreibung der Symptomatik zu führen, wobei jeweils zwei Messungen täglich (morgens und abends) nötig sind. Der Patient sollte eine entsprechende Schulung für den Umgang mit dem Peak-Flow-Meter erhalten (Schneider, Borst et al. 2003, S. 490-491).

In der Asthma-Leitlinie von 2020 wird unterstrichen, dass die PEF-Selbstmessung als diagnostisches Verfahren für Asthma bronchiale allein nicht ausreicht und anderen Verfahren wie beispielsweise der generell gut zugänglichen Bronchoprovokation unterlegen ist. Dementsprechend soll laut der aktuellen Nationalen VersorgungsLeitlinie zum Asthma bronchiale die PEF-Messung in der Primärdiagnostik nicht zum Einsatz kommen. (Schulz, Martin et al. 2020, S.20) Schneider et al. fordern in ihrem Algorithmus zur Asthmadagnostik eine PEF-Variabilität von über 20% bei Patienten mit unauffälliger Spirometrie als beweisend für die Diagnose eines Asthma bronchiale (Schneider, Borst et al. 2003, S. 491). In weiteren

Analysen von Tilemann et al. zeigte sich, dass die PEF-Variabilität sich nicht für den Ausschluss von Asthma eignet. Bei einer Anhebung des Cut-off-Wertes der PEF-Variabilität auf $> 25\%$ konnte ein positiver Vorhersagewert von 77,8% für die Diagnose von Asthma erzielt werden, allerdings zeigte nur jeder sechste Studienteilnehmer eine entsprechend hohe Variabilität. Der insgesamt geringe diagnostische Wert der PEF-Variabilität verdeutlicht, dass trotz des höheren Aufwandes die Bronchoprovokation bei unauffälliger Spirometrie unumgänglich für die Erkennung eines Asthma bronchiale ist (Tilemann, Gindner et al. 2009, S. 2056-2057). Diese Überlegungen verdeutlichen, dass die Diagnose eines Asthma bronchiale nur in Ausnahmefällen alleine auf funktioneller Basis gestellt werden kann. Vor allem ist unter den Bedingungen der klinischen Praxis keineswegs gesichert, dass die Funktionsmessungen hinreichend valide sind, hier gibt es teils erhebliche Qualitätsmängel (Schneider, Gindner et al. 2009, S.8). Dies ist der Grund, warum in der vorliegenden Arbeit auch Algorithmen entwickelt wurden, die ohne funktionelle Befunde auskommen.

1.2.4. Ganzkörperplethysmographie

Neben den erwähnten diagnostischen Verfahren zur Detektion von obstruktiven Atemwegserkrankungen kommt insbesondere im deutschsprachigen Raum die Ganzkörperplethysmographie zum Einsatz. Dies hat zwei Gründe. Zum einen gilt das Verfahren als weniger stark von der Mitarbeit abhängig als die Spirometrie. Zum zweiten liefert das Verfahren zusätzliche Messgrößen. So können das Residualvolumen (RV), die totale Lungkapazität (TLC), der Atemwegswiderstand sowie das intrathorakale Gasvolumen (ITGV) erfasst werden. (Crie, Sorichter et al. 2011, S. 960-961) Diese Messgrößen helfen vor allem bei der Unterscheidung obstruktiver und restriktiver Ventilationsstörungen (Schneider, Gindner et al. 2009, S. 3). In der praktischen Durchführung beinhaltet die Messung in der Regel auch spirometrische Manöver. Der Ganzkörperplethysmograph besteht aus einer luftdicht verschlossenen Kabine, welche mit einem Drucksensor zur Erfassung des Kabinendrucks ausgestattet ist. Das Mundstück, an dem der Patient atmet, ist ferner mit einem Strömungssensor zur Erfassung des Atemflusses sowie mit einem Sensor zur Erfassung des Munddrucks ausgestattet. Während normaler Atmung erzeugt der Patient Druckschwankungen in seiner Lunge, die komplementären Druckschwankungen in der Kabine außerhalb seines Körpers entsprechen. Diese Druckschwankungen sind ein Maß für die Arbeit,

die zur Erzeugung eines Atemstroms von 1 L/sec erforderlich ist. Die entsprechende Maßzahl ist der spezifische Atemwegswiderstand $sRaw$ und äquivalent zu dem sogenannten Verschiebevolumen, d.h. der Volumendifferenz, die zur Erzeugung des treibenden Druckes in der Lunge erforderlich ist. Der spezifische Atemwegswiderstand repräsentiert hierbei keinen Widerstand im engeren Sinne, vielmehr handelt es sich um ein integratives Maß für die Atemarbeit, welches vom Lungenvolumen und dem eigentlichen Atemwegswiderstand Raw abhängig ist.

In einem weiteren Schritt der Messung wird am Ende einer normalen Ausatmung die Strömung am Mund unterbrochen, und es erfolgt eine sogenannte Verschlussdruckmessung. Hierbei werden gleichzeitig die Druckschwankungen in der Kabine und am Mund registriert. Bei bekanntem Kabinenvolumen kann unter Anwendung des Gesetzes von Boyle-Mariotte das Lungenvolumen (intrathorakales Gasvolumen ITGV) bestimmt werden. Indem auf diese Weise die Beziehung zwischen Schwankungen des Kabinendrucks und des Lungendrucks bestimmt wird, kann zugleich der spezifische Atemwegswiderstand in den eigentlichen Atemwegswiderstand Raw umgerechnet werden (Crie, Sorichter et al. 2011, S. 961-968).

Die Ganzkörperplethysmographie weist gegenüber der Spirometrie noch den weiteren Vorteil auf, dass die Messungen in Ruheatmung stattfinden und somit die physiologischen Gegebenheiten unter normalen Bedingungen beschreiben (Crie, Sorichter et al. 2011, S. 961, 968). Von besonderer Relevanz ist der spezifische Atemwegswiderstand $sRaw$, welcher ein gutes Ansprechen auf eine Bronchoprovokation mittels Methacholin oder Histamin zeigt (Schneider, Schwarzbach et al. 2015, S. 405). Da der $sRaw$ unabhängig von der Messung des thorakalen Gasvolumens mittels Verschluss des Mundstücks ist, bleibt der Wert weitestgehend unbeeinflusst von Artefakten, die bei diesem Manöver bisweilen auftreten, und ist daher eine besonders robuste Messgröße (Crie, Sorichter et al. 2011, S. 965-966, 968).

Schneider et al. belegten in ihren Untersuchungen aus dem Jahr 2015 den besonderen diagnostischen Wert der Ganzkörperplethysmographie unter Verwendung des $sRaw$ bei der Provokationstestung. Sie definierten eine positive Bronchoprovokation als einen Abfall der FEV_1 um mindestens 20% und/oder eine Verdopplung von $sRaw$ auf einen Wert $\geq 2,0$ kPa x sec und/oder eine Steigerung des Atemwegswiderstands Raw um 100% auf einen Wert $\geq 0,5$ kPa x sec/L. Unter zusätzlicher Berücksichtigung der Ganzkörperplethysmographie zeigte sich mit dem $sRaw$ ein negativer Prädiktionswert von 97,8% (95% KI 94,5-99,1%) für die Diagnose

eines Asthma, wohingegen die alleinige Verwendung von FEV_1 einen negativen Vorhersagewert von nur 81,3% (95% KI 76,0-85,7%) ergab. Somit konnte durch die zusätzliche Erhebung von sRaw die Diagnose eines Asthma bronchiale sehr zuverlässig ausgeschlossen werden (rule-out) (Schneider, Schwarzbach et al. 2015, S. 405-410). Bei der Analyse des spezifischen Atemwegswiderstands sRaw gilt es zu beachten, dass zwei verschiedene mathematische Ansätze zur Berechnung des Parameters aus den Atemschleifen existieren, die zur Unterscheidung von totalem und effektivem spezifischem Atemwegswiderstand (sRtot und sReff) führen. Der totale spezifische Atemwegswiderstand sRtot richtet sich dabei nach den Extremen der Atemschleife hinsichtlich des Kabinendrucks, wodurch dieser Wert anfällig für Messartefakte ist. Demgegenüber handelt es sich beim effektiven spezifischen Atemwegswiderstand sReff um einen gemittelten Wert und somit um eine weniger fehleranfällige und numerisch stabilere Messgröße (Criece, Sorichter et al. 2011, S. 967).

Zum Abschluss des Kapitels zur Diagnostik der obstruktiven Atemwegserkrankungen gilt es noch, das Prinzip der FENO-Messung zu erläutern.

1.2.5. FENO-Messung

Die Ursprünge der Messung von ausgeatmetem Stickstoffmonoxid reichen in die 1990er Jahre zurück. Seitdem war dieses Verfahren Gegenstand vieler Untersuchungen. Inzwischen ist deutlich geworden, dass erhöhte FENO-Werte bei Asthmatikern durch eine vermehrte Expression der induzierbaren NO-Synthase bedingt sind, welche sich in Epithelzellen und Entzündungszellen bemerkbar macht (Ricciardolo and Silkoff 2017, S. 1). In einer Studie von Schneider et al. aus dem Jahr 2009 wurde gezeigt, dass sich FENO-Werte ≥ 46 ppb zur Bestätigung der Diagnose eines Asthma bronchiale eignen, während FENO-Werte ≤ 12 ppb den Ausschluss dieser Erkrankung ermöglichen (Schneider, Tilemann et al. 2009, S. 1, 7, 10). Eine Analyse von Maziak et al. ergab, dass bei Patienten mit stabiler COPD im Gegensatz zu Asthmapatienten keine erhöhten FENO-Werte auftraten (Maziak, Loukides et al. 1998, S. 1001). Spätere Untersuchungen legten die Annahme nahe, dass erhöhte FENO-Werte einen Zusammenhang mit dem vorherrschenden Entzündungsmuster aufweisen. Demnach zeigten Patienten mit Asthma die höchsten und COPD-Erkrankte die niedrigsten FENO-Werte. Generell gingen eosinophil dominierte Entzündungsprofile mit den höchsten FENO-Werte einher, während die niedrigsten für Patienten mit neutrophilem Entzündungstyp verzeichnet

wurden. Gleichzeitig ließ sich die diagnostische Genauigkeit der FENO-Messung durch den Ausschluss von Patienten mit neutrophiler Atemwegsentzündung erhöhen. Hier galten FENO-Werte > 31 ppb als Bestätigung und Werte ≤ 12 ppb als Ausschluss der Diagnose eines Asthma bronchiale (Schneider, Schwarzbach et al. 2013, S. 209-210, 213-214). Die Asthma-Leitlinie von 2020 weist auf einen eher eingeschränkten, durch Studien noch nicht hinreichend belegten Zusatznutzen der FENO-Messung in der Diagnostik des Asthma bronchiale hin, wobei ein hoher FENO-Wert die Diagnose eines Asthma wahrscheinlicher macht, ein niedriger das Vorliegen jedoch nicht auszuschließen vermag. (Schulz, Martin et al. 2020, S. 20-21)

1.3. Kapnovolumetrie

Die vorliegende Arbeit ist Teil einer umfassenderen Studie, in welcher neben der Wertigkeit von Symptomen und konventioneller Lungenfunktion die diagnostische Genauigkeit der Kapnovolumetrie Thema war. Obwohl die Kapnovolumetrie nicht Gegenstand dieser Arbeit ist, erscheint es sinnvoll, einen kurzen Einblick in die grundlegende Funktionsweise der Kapnovolumetrie zu vermitteln.

Die Kapnographie ist ein Verfahren, bei welchem der Partialdruck des abgeatmeten CO_2 gegen die Zeit oder gegen das Expirationsvolumen aufgetragen wird. Der Kurvenverlauf des sogenannten Kapnogramms kann dabei wichtige Hinweise auf die Ventilations- und Perfusionsverhältnisse in der Lunge liefern (You, Peslin et al. 1994, S. 318, Abid, Mieloszyk et al. 2017, S. 2957). Die volumenbezogene Messmethode der CO_2 -Konzentration wird als Kapnovolumetrie bezeichnet (Steiss, Rudloff et al. 2008, S. 332). Das CO_2 -Ausatmungsprofil unterscheidet sich bei unterschiedlichen Lungenerkrankungen und weicht vom Profil gesunder Menschen ab (Hoffbrand 1966, S. 518, You, Peslin et al. 1994, S. 318, 321).

Das volumetrische Kapnogramm, welches sich durch die kontinuierliche Messung von CO_2 während der Ausatmung ergibt, lässt sich durch vier charakteristische Phasen beschreiben (You, Peslin et al. 1994, S. 318, Kars, Bogaard et al. 1997, S. 1829, Ponto, Drexel et al. 2015, S. 13). In Phase I wird zunächst das Gas aus dem anatomischen Totraum abgeatmet. Das expirierte CO_2 beträgt hier näherungsweise Null, da die entsprechenden Abschnitte der Atemwege nicht am Gasaustausch beteiligt sind. Phase II repräsentiert eine Mischluftphase, welche durch einen schnellen Anstieg des CO_2 -Gehalts in der Ausatemluft gekennzeichnet ist. In Abschnitt III wird ein Plateau erreicht, welches die Elimination von alveolärem Gas darstellt.

(You, Peslin et al. 1994, S. 318, Ponto, Drexel et al. 2015, S. 13). Bei tiefer Ausatmung tritt zudem eine Phase IV auf, welche den mehr oder weniger vollständigen Kollaps der Atemwege nahe dem Residualvolumen beschreibt und als Closing Volume bezeichnet wird; diese Phase tritt bei gesunden Menschen nur bei tiefer Ausatmung, nicht jedoch bei Ruheatmung auf und ist unter Ruheatmung allenfalls bei schweren Atemwegserkrankungen angedeutet (Ponto, Drexel et al. 2015, S. 13-14).

Bereits seit vielen Jahren ist bekannt, dass eine COPD, insbesondere das Lungenemphysem, sich auf das CO₂-Expirationsprofil auswirkt (Hoffbrand 1966, S. 518). Insbesondere hängen die Steigung des Alevolarplateaus (Phase III), der Winkel α zwischen den Steigungsgeraden der Phasen II und III, sowie der Quotient aus den Steigungen der Alveolar- und Mischluftphase vom Schweregrad der COPD ab (Qi, Gu et al. 2014, S. 663, Ponto, Drexel et al. 2015, S. 14, 29). Des Weiteren unterscheiden sich kapnographische Parameter zwischen Asthmatikern und Gesunden (You, Peslin et al. 1994, S. 321). Die Kapnographie hat den Vorteil, ohne besondere Anforderungen an die Mitarbeit während Ruheatmung durchgeführt werden zu können (You, Peslin et al. 1994, S. 318). Dies ist insbesondere bei Kindern, aber auch älteren Patienten von Vorteil (Steiss, Rudloff et al. 2008, S. 335, Ponto, Drexel et al. 2015, S. 3). Derzeit ist allerdings noch nicht geklärt, in welchem Umfang die Kapnovolumetrie die klinische Diagnostik unter Praxisbedingungen unterstützen kann; diese Frage ist Gegenstand einer weiteren Dissertation (siehe Kellerer, Jankrift et al. 2019).

2. Fragestellung und Ziele der Studie

Gegenstand der vorliegenden Studie war es, zu prüfen, inwieweit anamnestische Daten sowie Daten aus einer Spirometrie, wie sie typischerweise in der klinischen Routinediagnostik bestimmt werden, in diagnostische Algorithmen gebracht werden können, die mit objektiven Verfahren auf systematische Weise erstellt werden. Diese Algorithmen sollten einfach genug sein, um praktisch anwendbar zu sein und in der diagnostischen Entscheidungsfindung eine Hilfestellung leisten zu können. Hierzu wurden verschiedene Ansätze verfolgt. Nach einer Deskription der Daten erfolgten konventionelle logistische Regressionsanalysen. Sodann wurden Strukturgleichungsmodelle eingesetzt, um den Zusammenhang zwischen den Variablen zu verstehen.

Nachdem auf diese Weise die innere Struktur der Daten und ihr relatives Gewicht für eine Diagnose bestimmt war, wurden im nächsten Schritt konkrete Algorithmen aufgebaut, die möglichst anschaulich und praktikabel waren. Dies waren zum ersten Entscheidungs bäume, zum zweiten probabilistische Netze (Bayesian Networks), die darauf abzielen, Diagnosen wahrscheinlicher oder weniger wahrscheinlich zu machen, und die auch mit unvollständiger Information umgehen können. Auf diese Weise sollte mit einem Repertoire von Methoden die maximale Information aus den Daten extrahiert und bestimmt werden, welche diagnostische Sicherheit realistischweise mit verschiedenen Sätzen von Variablen erzielt werden kann. In den Analysen wurden entweder klinische Zeichen und Symptome für sich alleine, oder spirometrische Parameter alleine, oder die Kombination beider analysiert. Dies resultierte in den folgenden konkreten Fragestellungen:

- Welches Profil respiratorischer Symptome und klinischer Zeichen für eine Atemwegserkrankung tritt typischerweise in einem Kollektiv von Patienten einer niedergelassenen Praxis auf?
- Welches Spektrum spirometrischer Messgrößen ist unter diesen Bedingungen zu beobachten?
- Welche Unterschiede in Symptomen und spirometrischen Messgrößen und welche Variationsbreite sind für häufige pneumologische Diagnosen zu beobachten?
- Welche Bedeutung haben Symptome für sich alleine, Spirometrie für sich alleine, sowie Symptome kombiniert mit Spirometrie in der Zuordnung zu den obstruktiven Atemwegserkrankungen Asthma bronchiale und COPD, sowohl verglichen mit einer Kontrollgruppe als auch verglichen mit allen übrigen Patienten?
- Welche Zusammenhangsstruktur zeigen die Symptome und klinischen Zeichen, welche Zusammenhangsstruktur zeigen die spirometrischen Parameter, und stimmen die beobachteten Zusammenhänge mit den klinischen Erwartungen überein?
- Lassen sich die Wertigkeit und Rangordnung der Symptome und spirometrischen Parameter in praktisch anwendbare Algorithmen implementieren? Wie gut arbeiten hierbei ein deterministischer und ein probabilistischer Ansatz? Speziell lauten die Fragen:
- Sind robuste Entscheidungsbäume anhand von Symptomen und Spirometrie zu formulieren, die für eine praktische diagnostische Anwendung Hilfestellung leisten könnten?

- Können die beobachteten Zusammenhänge der Symptome und spirometrischen Daten als probabilistische Netzwerke formuliert werden, die auch im Falle unvollständiger Information Aussagen über die Wahrscheinlichkeit von Erkrankungen in einem klinisch brauchbaren Ausmaß erbringen können?

Auf diese Weise sollte bestimmt werden, ob mit Daten, wie sie in der klinischen Routine typischerweise erhoben werden, formale Algorithmen erstellt werden können, die sowohl die Diagnose unterstützen als auch bei der Schulung von Ärzten von Wert sein könnten. Die Strategie dieser Arbeit, mit möglichst kleinen Variablensätzen zu operieren, zielte in besonderem Maße auf die zeitlichen und materialen Limitationen ab, die in allgemeinmedizinischen Praxen gegeben sind.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign und Studienpopulation

Die Daten, welche die Grundlage für die vorliegende Arbeit bilden, wurden im Rahmen einer monozentrischen diagnostischen Querschnittstudie zur Bestimmung der Wertigkeit von Symptomen und konventionellen Lungenfunktionsparametern sowie zur Ermittlung der diagnostischen Genauigkeit der Kapnovolumetrie zur Erkennung einer Atemwegsobstruktion erhoben. Die Erhebung erfolgte gemeinsam mit der Promovendin Christina Kellerer, welche sich in ihrer Doktorarbeit auf die potenzielle diagnostische Bedeutung der Kapnovolumetrie konzentrierte. Ziel der vorliegenden Arbeit hingegen war die Generierung von Algorithmen zur Unterstützung der diagnostischen Entscheidungsfindung basierend auf Symptomen und konventionellen Lungenfunktionsparametern.

Hierzu wurden alle volljährigen Patienten, welche sich zwischen dem 12. Februar und 9. April 2018 im Zentrum für Pneumologie, Onkologie und Schlafmedizin am Diakonissenkrankenhaus Augsburg, Dres. Hellmann, Wehgartner-Winkler, Faderl, Dankelmann, Vitiello, Prof. Schlimok zur routinemäßigen Abklärung einer potenziellen Atemwegsobstruktion durch Untersuchung der Lungenfunktion mittels Ganzkörperplethysmographie vorstellten, konsekutiv in die Studie eingeschlossen.

Die Studienteilnehmer füllten zunächst einen auf ihre Symptomatik bezogenen Fragebogen aus. Im Anschluss wurden die kapnovolumetrischen Messungen in Ruheatmung mittels des Geräts SpiroScout® der Firma Ganshorn als Indextest durchgeführt. Als Referenzstandard erfolgte anschließend routinemäßig eine Lungenfunktionstestung mittels Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie.

Die vorliegende Arbeit zur Generierung von Algorithmen zur Unterstützung der diagnostischen Entscheidungsfindung stützt sich lediglich auf die Angaben zur Symptomatik des Patienten, welche durch den Fragebogen erhoben wurden, sowie die Befunde der Spirometrie.

3.1.1. Einschlusskriterien

Das schriftliche Einverständnis zur Teilnahme an der Studie vorausgesetzt wurden alle volljährigen Patienten, die zur Abklärung von Atemwegsbeschwerden eine ganzkörperplethysmographische Untersuchung erhielten, in die Studie eingeschlossen.

3.1.2. Ausschlusskriterien

Lediglich Minderjährigkeit, eine fehlende schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie sowie mangelhafte Deutschkenntnisse, die das Verständnis für den Sinn der Studie nachhaltig beeinträchtigen, wurden als Ausschlusskriterien definiert.

3.2. Diagnostik

3.2.1 Symptome und Spirometrie

Für die Diagnose wurden sowohl Symptome als auch objektiv messbare Parameter der Ganzkörperplethysmographie und Spirometrie berücksichtigt. Der Fokus der vorliegenden Arbeit lag vor dem Hintergrund allgemeinmedizinischer Relevanz und Praktikabilität darauf, den Stellenwert der spirometrischen Messgrößen zu bestimmen; die Ganzkörperplethysmographie diene alleine der Sicherung der Basisdiagnose durch die Pneumologen.

Die Patienten, welche zur Abklärung einer potenziellen obstruktiven Atemwegserkrankung die Lungenfacharztpraxis aufsuchten, unterzogen sich zunächst einer ganzkörperplethysmographischen Messung. Bei primär unauffälligem Befund erfolgte eine Bronchoprovokation zur Feststellung einer bronchialen Hyperreagibilität; im Falle des Vorliegens einer von vornherein bestehenden Atemwegsobstruktion hingegen wurde die Lungenfunktionstestung durch eine Bronchospasmodolyse ergänzt.

Neben der Bronchoprovokation und der Spasmolyse kamen unter anderem auch Verfahren zur Messung der Diffusionskapazität sowie Blutgasanalysen zum Einsatz, welche jedoch für die Generierung diagnostischer Algorithmen im Rahmen der vorliegenden Arbeit keine Berücksichtigung fanden.

3.2.2 Fragebogen

Die Erhebung der Symptomatik der Studienteilnehmer erfolgte durch einen standardisierten Fragebogen, welcher durch einfache und konkrete Formulierungen die einheitliche Prüfung klinischer Beschwerden ermöglichte und von der überwiegenden Mehrheit der Patienten ohne Unterstützung ausgefüllt werden konnte. Der Fragebogen ist dem Anhang der vorliegenden Arbeit beigelegt (siehe Anhang Abbildung 24 und Abbildung 25).

3.2.3. Ärztlicher Dokumentationsbogen

Die Zuordnung der Studienteilnehmer zu den jeweiligen Diagnosegruppen erfolgte auf Grundlage des ärztlichen Dokumentationsbogens, welcher nach abgeschlossener Diagnostik durch die zuständigen Pneumologen ausgefüllt wurde und die Diagnose des Patienten beinhaltete. Diese stützte sich zum einen auf die Symptomatik des Patienten, zum anderen auf die Ergebnisse der Lungenfunktionstestung. Die Resultate der Kapnovolumetrie flossen nicht in die diagnostische Entscheidung der Pneumologen ein. Der ärztliche Dokumentationsbogen ist dem Anhang der vorliegenden Arbeit zu entnehmen (siehe Anhang Abbildung 26 und Abbildung 27).

3.2.4. Abschließende Befundbewertung

Nach abgeschlossener Datenerhebung wurde unter Berücksichtigung des klinischen Beschwerdebildes abgeleitet aus dem standardisierten Fragebogen, der Lungenfunktionsmessung sowie der ärztlich dokumentierten Befunde die Plausibilität der Daten und Diagnosen durch ein Expertengremium (Prof. Dr. A. Schneider, PD Dr. R. A. Jörres) überprüft und in fraglichen Fällen Rücksprache mit den zuständigen Pneumologen gehalten. So wurden die Vollständigkeit und Qualität des Datensatzes gewährleistet.

3.3. Datenverarbeitung und Statistik

3.3.1. Datenerhebung und -analyse

Während der Datenerhebung wurde für jeden Patienten eine Akte angelegt bestehend aus der Einverständniserklärung zur Studienteilnahme, dem standardisierten Fragebogen zur

Erfassung der Symptome, dem ärztlichen Dokumentationsbogen sowie den ausgedruckten Ergebnissen der Ganzkörperplethysmographie. Die Patientenakten wurden im Institut für Allgemeinmedizin der Technischen Universität München in einem verschließbaren Schrank aufbewahrt und waren somit für Unbefugte nicht zugänglich. Die klinischen Angaben wurden pseudonymisiert in das Programm SPSS 25 eingetragen. Hierbei erhielt jeder Patient eine individuelle Codenummer. Eine Liste, welche die Zuordnung der einzelnen Patienten ermöglichte, wurde separat in einem verschließbaren Schrank im Institut für Allgemeinmedizin der Technischen Universität München hinterlegt. Die technisch objektiv messbaren Variablen der Ganzkörperplethysmographie und der Kapnovolumetrie wurden durch die Firma Ganshorn in die SPSS-Datenbank exportiert und somit für statistische Berechnungen zugänglich gemacht.

Die Analyse der Daten umfasste zum einen deskriptive Statistiken zur detaillierten Beschreibung des Studienkollektivs, zum anderen erfolgten logistische Regressionsanalysen zur Identifizierung der relevantesten Parameter in der Unterscheidung der Diagnosegruppen, wobei SPSS 25 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) für die Berechnungen genutzt wurde. In einem weiteren Schritt wurden mithilfe von SPSS Amos 25 Graphics (IBM Corp., Armonk, NY, USA) Strukturgleichungsmodelle entwickelt, welche die Zusammenhänge zwischen den Variablen darstellten. Des Weiteren wurden mithilfe von SPSS 25 Entscheidungs bäume konstruiert, wobei die beiden Verfahren CHAID und EXHAUSTIVE CHAID Anwendung fanden. Abschließend erfolgte mithilfe des Programms GeNIe 2.4 Academic (Version 2.4.4601.0, BayesFusion, LLC, Pittsburgh, USA) die Entwicklung probabilistischer Netzwerke, sogenannter Bayesian Networks.

3.3.2. Fallzahlplanung

Die Fallzahlplanung hatte die Fragestellung der Kapnovolumetrie im Auge. Gleichwohl ist sie auf die Spirometrie übertragbar, für die ähnliche Anforderungen wie für die kapnovolumetrischen Messgrößen plausibel sind. Die Fragebögen dienten in beiden Fällen als Referenz. Basierend auf vorangehenden Studien zur Kapnovolumetrie sollten die Sensitivität und Spezifität von 80% mit einem definierten 95%-Konfidenzintervall bestätigt werden. Hierzu ergeben sich folgende mathematische Überlegungen: Zu fordernde minimale Sensitivität: $se = 0,80$; zu fordernde minimale Spezifität: $sp = 0,80$; zu erwartende Prävalenz einer Atemwegs-obstruktion: $p = 0,25$; zu akzeptierende Breite des Konfidenzintervalls: $\Delta/2 = 0,049$ (d.h. $\Delta =$

0,098); die erforderliche Anzahl für Kranke (n_d) berechnete sich bei einer Sensitivität von 0,80 als:

$$n_d \approx [1,96^2 \times se(1 - se)] \div (\Delta \div 2)^2 = [1,96^2 \times 0,8(1 - 0,8)] \div (0,098 \div 2)^2 = 256$$

Demnach waren also mindestens 256 Patienten mit Atemwegsobstruktion notwendig, um die akzeptable Konfidenzintervallbreite von plus-minus 0,05 zu erreichen. Eine Zählung zur Prävalenz von Atemwegsobstruktionen bei routinemäßigen Ganzkörperplethysmographie-Untersuchungen im Zentrum für Pneumologie, Onkologie und Schlafmedizin am Diakonissenkrankenhaus Augsburg ergab einen Wert von 30%. Sicherheitshalber wurde von einer geringeren Häufigkeit von 20% ausgegangen. Demzufolge galt es mindestens $n = n_d \div p = 256 \div 0,2 = 1280$ Patienten in die Studie zur Kapnovolumetrie einzuschließen. In Erwartung einiger nachträglicher Drop-outs wurden zunächst 1400 Teilnehmer rekrutiert.

3.3.3. Statistische Verfahren

3.3.3.1. Deskriptive Statistik

Zur detaillierten Beschreibung des Studienkollektivs wurden Kreuztabellen aufgebaut. Kategoriale Variablen, wie das Geschlecht der Studienteilnehmer, wurden hierbei durch absolute und relative Häufigkeiten beschrieben. Kontinuierliche Variablen, wie die Messgrößen der Spirometrie, wurden durch Mittelwert, Standardabweichung (SD), Standardfehler (SE), 95%-Konfidenzintervall (95%KI) sowie Minimum und Maximum beschrieben. Zur Ermittlung von Unterschieden der einzelnen Parameter zwischen den Diagnosegruppen wurde für kategoriale Variablen der Chi-Quadrat-Test eingesetzt. Für kontinuierliche Parameter erfolgte eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) zur Detektion von Unterschieden zwischen den Diagnosegruppen sowie ein Post-hoc-Test nach Duncan zur Bestimmung von homogenen Untergruppen.

3.3.3.2. Logistische Regression

Neben den deskriptiven Statistiken kamen logistische Regressionen als etabliertes statistisches Verfahren der Analyse von Zusammenhängen zum Einsatz. Diese dienen dem Zweck, die relevantesten Parameter für die Unterscheidung der einzelnen Diagnosegruppen zu ermitteln. Hierzu erfolgten die Berechnungen zunächst unter Einschluss aller Variablen und anschließend mittels schrittweiser Auswahl nach Wald. Die Analysen wurden jeweils zunächst für die Symptome alleine sowie die Spirometrie alleine durchgeführt, um deren

diagnostischen Wert separat bestimmen zu können. Anschließend erfolgten die logistischen Regressionen für die Kombination aus Symptomen und Spirometrie zusammen, wobei diese Konstellation die klinischen Gegebenheiten am zutreffendsten abbildete. Für die Berechnungen wurden die Diagnosegruppen „Asthma bronchiale“ und „COPD“ jeweils mit ihrem Komplement, d.h. dem gesamten übrigen Studienkollektiv, sowie der gesunden Kontrollgruppe verglichen. Darüber hinaus wurden die relevantesten Parameter zur Differenzierung von Asthma bronchiale versus COPD ermittelt.

3.3.3.3. ROC (Receiver Operating Characteristic)

Zur Abbildung und Beurteilung der diagnostischen Aussagekraft wurden für alle logistischen Regressionen die entsprechenden ROC-Kurven mit ihrer zugehörigen AUC (area under the curve) berechnet. Gleichzeitig diente dieses Vorgehen dazu, potenzielle Unterschiede in der Klassifikationsgenauigkeit für die logistischen Regressionen unter Einschluss aller Variablen bzw. unter schrittweisem Ausschluss zu detektieren und visualisieren.

3.3.3.4. Strukturgleichungsmodelle

Um die Zusammenhänge zwischen den Variablen besser nachzuvollziehen, wurden mithilfe des Programms SPSS Amos 25 Graphics zweilagige Strukturgleichungsmodelle für die Diagnosegruppen „Asthma bronchiale“ und „COPD“ entwickelt. Hierbei wurden zunächst nur die Symptome alleine berücksichtigt und in einem weiteren Schritt zusätzlich die Spirometrie in Form des FEV₁ Z-Scores miteinbezogen. Des Weiteren wurde ein Strukturgleichungsmodell für die Zusammenhangsstruktur spirometrischer Parameter alleine erstellt. In der Bewertung der statistischen Signifikanz der einzelnen Beziehungen kam der p-Wert zum Tragen. Für die Beurteilung der Anpassungsgüte der Strukturgleichungsmodelle wurde der Model Fit-Parameter GFI (Goodness of Fit Index) gewählt, wobei als Kriterium für eine gute Modellpassung ein GFI-Wert von > 0,95 gefordert wurde. Die Strukturgleichungsmodelle mit dem besten Model Fit wurden in die vorliegende Arbeit aufgenommen.

3.3.3.5. Entscheidungsbäume

Für die Entwicklung diagnostischer Algorithmen wurde zunächst ein deterministischer Ansatz in Form von Entscheidungsbäumen gewählt. Die Konstruktion der Entscheidungsbäume erfolgte mithilfe von SPSS 25 unter Anwendung der beiden Verfahren CHAID und EXHAUSTIVE CHAID, welche als statistische Grundlage den Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest mit Bonferroni-Korrektur nutzen. Bei der Erstellung der Entscheidungsbäume wurde eine 10-

fache Kreuzvalidierung angewendet. Es gilt generell zu beachten, dass die eingesetzten Variablen nominal oder ordinal skaliert sein bzw. kontinuierliche Variablen in ordinal skalierte Form gebracht werden müssen. Hierzu wurden binäre Unterscheidungen zugelassen, deren Abschnittspunkte vom Algorithmus gesucht wurden. Weitergehende Unterteilungen wurden vermieden, da sie oft mit Interpretationsproblemen einhergehen.

Die Konstruktion der Entscheidungsbäume erfolgte für den Vergleich der Diagnosegruppen „Asthma bronchiale“ und „COPD“ zunächst mit ihrem jeweiligen Komplement und anschließend mit der gesunden Kontrollgruppe. Des Weiteren wurden unter der Annahme, dass eine obstruktive Atemwegserkrankung als gesichert galt, Berechnungen für die Unterscheidung von Asthma bronchiale und COPD durchgeführt. Abschließend wurde ein Entscheidungsbaum für den Vergleich von Asthma bronchiale versus COPD versus restliches Studienkollektiv erstellt mit dem Ziel, die klinischen Gegebenheiten minimaler Vorinformation möglichst plausibel abzubilden.

3.3.3.6. Bayesian Networks

In einem weiteren Schritt wurden mithilfe des Programms GeNIe 2.4 Academic probabilistische Netzwerke, sogenannte Bayesian Networks, zur Unterstützung der diagnostischen Entscheidungsfindung entwickelt. Mathematische Grundlage hierfür ist die Berechnung bedingter Wahrscheinlichkeiten. Die enge inhaltliche Verknüpfung von Bayesian Networks mit kausalen Modellen (Pearl 2009) erlaubte den Aufbau der Netzwerke analog zu den Strukturgleichungsmodellen unter Berücksichtigung der Beziehungsstruktur der Variablen. Darüber hinaus wurde zur Optimierung der Netzwerke zugelassen, dass zusätzliche Abhängigkeiten durch den Suchalgorithmus des Programms GeNIe eingeführt wurden. Der Aufbau der Bayesian Networks erfolgte für den Vergleich der Diagnosegruppen „Asthma bronchiale“ und „COPD“ mit der gesunden Kontrollgruppe zunächst für die Symptome alleine und anschließend unter zusätzlichem Einschluss der Lungenfunktion in Form des FEV₁ Z-Scores. Des Weiteren wurden der Exploration halber Netzwerke für die Spirometrie alleine erstellt, welche in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht gezeigt werden.

4. Ergebnisse

4.1. Studienpopulation

Im Rahmen der Studie zur diagnostischen Wertigkeit von Symptomen und Spirometrie sowie zur diagnostischen Genauigkeit der Kapnovolumetrie wurden insgesamt 1400 Patienten rekrutiert, wobei nach Durchsicht der erhobenen Befunde die Daten von 1287 Patienten in die finalen Analysen einbezogen wurden. 106 Patienten wurden ausgeschlossen, da Befunde der Ganzkörperplethysmographie fehlten oder eine Provokationstestung bzw. eine Bronchospasmolyse vor Durchführung der Kapnovolumetrie erfolgte. Des Weiteren konnten 7 Patienten aufgrund ungültiger Werte der Ganzkörperplethysmographie- bzw. Kapnovolumetrie nicht für die weitere Datenverarbeitung berücksichtigt werden. Der Vergleichbarkeit wegen wurden die gleichen Kriterien wie in der Kapnovolumetrie-Studie (Kellerer, Jankrift et al. 2019) zugrundegelegt. Abbildung 1 verdeutlicht die Reduktion der Studienpopulation von 1400 ursprünglich rekrutierten Studienteilnehmern auf ein Kollektiv von 1287 Patienten, deren Daten Eingang in weiterführende Analysen fanden (Jankrift, Kellerer et al. 2021).

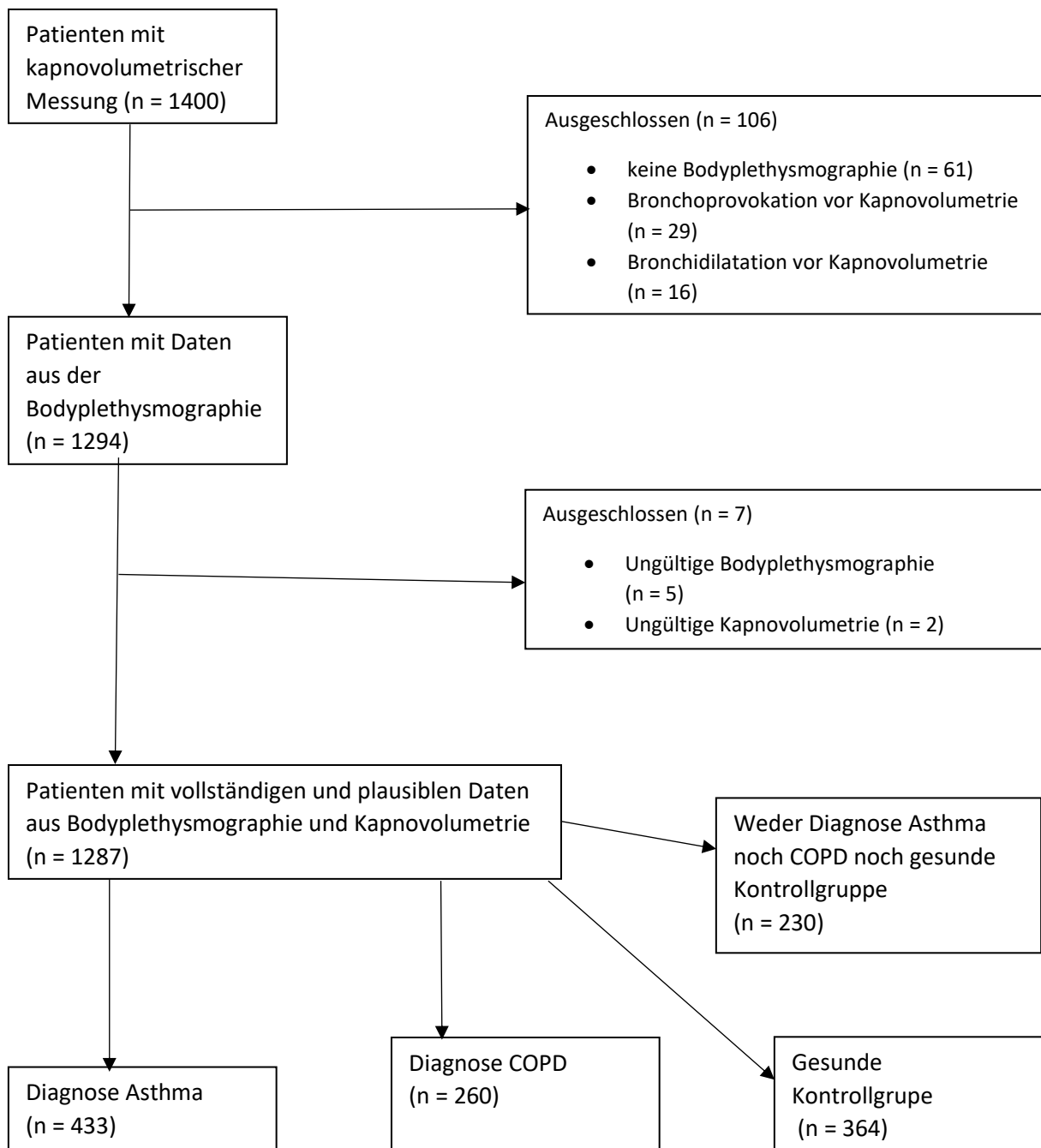


Abbildung 1: Flussdiagramm Studienpopulation.

Das Flussdiagramm veranschaulicht die Reduktion der Studienpopulation von 1400 ursprünglich rekrutierten Patienten auf ein finales Studienkollektiv von 1287 Patienten.

Modifiziert nach Jankrift, Kellerer et al. 2021.

4.1.1. Diagnosegruppen und Geschlecht

In der Zusammenschau der Befunde und nach Auswertung der Daten gemäß dem oben beschriebenen Procedere ergaben sich für die weiteren Analysen insgesamt vier Diagnosegruppen, welche es im Folgenden zu berücksichtigen gilt. 364 der insgesamt 1287 in die Untersuchung eingehenden Studienteilnehmer bildeten demnach eine als atemwegsgesund klassifizierte Kontrollgruppe, 433 Personen stellten das Kollektiv der Asthmatiker dar, 260 Patienten waren von einer COPD betroffen. Hierbei wurden die 34 Patienten, die sowohl die Diagnose eines Asthma bronchiale als auch einer COPD aufwiesen, der COPD-Gruppe zugerechnet. Dies erfolgte zum einen, um exklusive Gruppen zu definieren, zum anderen, da diese Patienten den Patienten mit COPD sehr viel ähnlicher waren als denen mit Asthma ohne COPD. Die verbliebenen 230 Teilnehmer waren einer heterogenen Gruppe weiterer Lungenerkrankungen zuzurechnen, welche beispielsweise restriktive Ventilationsstörungen sowie akute und chronische Bronchitiden umfasste. Eine detaillierte Darstellung des Erkrankungsspektrums dieser im Folgenden als „Andere“ bezeichneten Diagnosegruppe ist dem tabellarischen Anhang zu entnehmen (siehe Anhang Tabelle 8).

Tabelle 1 liefert einen Überblick über die Verteilung der Geschlechter nach den jeweiligen Diagnosegruppen. Insgesamt waren 689 der Studienteilnehmer (54,2%) weiblich und 589 männlich (45,8%). Hierbei zeigte sich, dass die Untergruppe der Asthmatiker mit 64,2% überwiegend weiblich war, wohingegen die Kategorie der COPD zu 62,7% von männlichen Patienten gebildet wurde. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch signifikant (Chi-Quadrat, jeweils $p < 0,001$).

Tabelle 1: Geschlecht nach Diagnosegruppen.

Diagnosegruppe	Geschlecht				Gesamt
	Weiblich	(%)	Männlich	(%)	
Kontrolle	192	52,7	172	47,3	364
Asthma	278	64,2	155	35,8	433
COPD	97	37,3	163	62,7	260
Andere	131	57,0	99	43,0	230
Gesamt	698	54,2	589	45,8	1287

4.1.2. Alter, Größe, Gewicht, BMI

Die Studienteilnehmer waren im Schnitt 56,6 Jahre alt (SD 16,7), wobei die durchschnittliche Körpergröße 169,4 cm (SD 9,6), das durchschnittliche Gewicht 79,9 kg (SD 18,8) und der durchschnittliche BMI 27,8 kg/m² (SD 6,0) betragen. Tabelle 2 zeigt zusätzlich Standardfehler, 95%-Konfidenzintervall sowie Minimum und Maximum der jeweiligen Diagnosegruppen. Eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) zur Ermittlung von Unterschieden zwischen den Gruppen ergab hierbei lediglich beim Alter signifikante Unterschiede, wobei gemäß einem post hoc-Test nach Duncan die Studienteilnehmer der Kontrollgruppe sowie die Asthmatiker signifikant jünger waren als die Patienten der anderen beiden Diagnosegruppen. Die Ergebnisse der ANOVA sind im tabellarischen Anhang der vorliegenden Arbeit im Detail dargestellt (siehe Anhang Tabelle 9).

Tabelle 2: Alter, Größe, Gewicht und BMI nach Diagnosegruppe

	Diagnosegruppe	MW	SD	SE	95%KI	Min	Max
Alter [Jahre]	Kontrolle	53,88	16,977	0,890	52,13-55,63	18	86
	Asthma	51,37	17,299	0,828	49,74-53,00	18	88
	COPD	65,67	11,489	0,712	64,27-67,07	30	93
	Andere	60,47	15,341	1,012	58,48-62,47	20	95
	Gesamt	56,59	16,739	0,467	55,68-57,51	18	95
Größe [cm]	Kontrolle	169,93	10,167	0,533	168,88-170,98	137	200
	Asthma	169,10	9,305	0,447	168,22-169,98	145	204
	COPD	170,35	0,443	0,586	169,20-171,50	143	194
	Andere	168,30	9,373	0,618	167,08-169,52	145	197
	Gesamt	169,44	9,611	0,268	168,92-169,97	137	204
Gewicht [kg]	Kontrolle	80,37	17,997	0,943	78,52-82,23	44	180
	Asthma	80,07	18,625	0,895	78,31-81,83	40	179
	COPD	79,35	19,460	1,207	76,97-81,73	41	158
	Andere	79,54	19,686	1,298	76,98-82,09	38	215
	Gesamt	79,91	18,799	0,524	78,89-80,94	38	215
BMI [kg/m ²]	Kontrolle	27,828	5,9245	0,311	27,217-28,843	15,59	62,15
	Asthma	27,951	5,890	0,283	27,395-28,507	15,19	54,04

	COPD	27,234	5,850	0,363	26,520-27,949	16,11	52,54
	Andere	28,034	6,228	0,411	27,225-28,843	15,59	62,15
	Gesamt	27,786	5,953	0,166	27,461-28,112	15,19	66,12

4.1.3. Symptome in den einzelnen Untergruppen und Raucherstatus

Zum Zweck der Generierung von Entscheidungshilfen zur Unterstützung der Diagnostik von obstruktiven Atemwegserkrankungen ist die Kenntnis des klinischen Erscheinungsbildes der Patienten unter besonderer Berücksichtigung einer typischen Symptomatik unerlässlich. Zur Erhebung der klinischen Beschwerden der Studienteilnehmer diente wie bereits erläutert ein strukturierter Fragebogen, dessen Inhalt samt Raucherstatus in Tabelle 3 für die verschiedenen Diagnosegruppen zusammengefasst ist. Zu beachten ist hierbei, dass in der vorliegenden Darstellung der Symptomatik nur die Fragen berücksichtigt wurden, welche auch in die logistischen Regressionen, ROC-Kurven sowie die Entscheidungsbäume und Bayes'schen Netzwerke einfließen. Diese Auswahl beruhte auf einer detaillierten Aufschlüsselung der Beantwortung aller Fragen des Fragebogens unter Berücksichtigung fehlender Angaben; diese Aufschlüsselung ist im tabellarischen Anhang beigefügt (siehe Anhang Tabelle 11).

Bei näherer Betrachtung der Symptomatik fiel ins Auge, dass über die Hälfte aller Studienteilnehmer (insgesamt 52,4%), darunter auch 145 der als gesund geltenden Kontrollgruppe (entsprechend 40,5%), ein pfeifendes Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten beschrieb. Darüber hinaus berichteten insgesamt mehr als 2/3 der Patienten von Atemnot bei stärkerer Anstrengung. Wie zu erwarten wurde die Frage nach subjektiv gehäuft auftretendem allergischen Schnupfen mit 44,4% insbesondere im Asthma-Kollektiv positiv beantwortet, während Auswurf überwiegend COPD-Patienten (43,0%) betraf.

Darüber hinaus war die Raucheranamnese von besonderem Interesse. Während auf das gesamte Kollektiv bezogen 19,8% aktive und 38,1% ehemalige Raucher zu verzeichnen waren, lagen innerhalb der Diagnosegruppe der COPD sowohl der Anteil aktiver Raucher mit 36,3% als auch derjenige ehemaliger Raucher mit 57,1% über dem Studiendurchschnitt.

Die Unterschiede in allergischem Schnupfen, Auswurf und Raucheranamnese waren statistisch signifikant (jeweils $p < 0,001$; siehe Anhang Tabelle 11).

Tabelle 3: Symptome nach Diagnosegruppen

Symptome	Kontrolle	(%)	Asthma	(%)	COPD	(%)	Andere	(%)	Gesamt	(%)
Pfeifendes Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten	145	40,5	271	63,2	143	56,3	106	46,3	665	52,4
Atemnot bei stärkerer Anstrengung	178	50,9	285	67,9	226	89,3	149	66,5	883	67,2
Atemnot bei leichter Anstrengung	64	18,6	86	20,6	121	49,0	52	23,6	323	26,3
Atemnot in Ruhe oder bei ganz leichter Anstrengung	42	12,2	50	12,1	85	35,6	38	17,7	215	17,8
Allergischer Schnupfen	78	21,8	183	44,4	44	17,5	40	18,0	345	27,7
Husten	119	34,5	181	43,1	92	36,7	97	44,3	489	39,6
Auswurf	90	25,9	129	31,5	107	43,0	86	38,6	412	33,5
Aktiver Raucher	70	19,3	50	11,6	94	36,3	39	17,1	253	19,8
Ehemaliger Raucher	115	32,0	149	34,8	148	57,1	73	32,0	485	38,1

4.1.4. Verteilung spirometrischer Messgrößen in den einzelnen Diagnosegruppen

Neben der Betrachtung der Symptomkonstellationen innerhalb der Diagnosegruppen kommt der Verteilung der spirometrischen Variablen eine tragende Rolle zu. Tabelle 4 gibt hierzu eine Zusammenschau der Mittelwerte, Standardabweichungen, Standardfehler, 95%-Konfidenzintervalle sowie Minimum- und Maximum-Werte von FEV₁, FEV₁ in Prozent vom Soll, FEV₁ Z-Score, FVC, FVC in Prozent vom Soll, FVC Z-Score, Tiffeneau-Index (FEV₁/FVC) in Prozent und als Z-Score, sowie der Flussparameter MEF25, MEF50, MEF75, MMEF und PEF (jeweils mit Z-Score). Die einfaktorielle Varianzanalyse, deren detaillierte Auswertung dem tabellarischen Anhang zu entnehmen ist (siehe Anhang Tabelle 12), ergab signifikante Unterschiede (jeweils $p < 0,001$) zwischen den Diagnosegruppen für alle betrachteten Lungenfunktionsparameter.

Tabelle 4: Spirometrieparameter nach Diagnosegruppen.

	Diagnosegruppe	MW	SD	SE	95%KI	Min	Max
FEV ₁ [L]	Kontrolle	3,096	0,927	0,049	3,000-3,191	1,27	6,11
	Asthma	2,758	0,889	0,043	2,674-2,842	0,48	6,17
	COPD	1,670	0,716	0,044	1,582-1,757	0,38	4,35
	Andere	2,580	0,851	0,056	2,469-2,691	0,47	5,39
	Gesamt	2,602	0,997	0,028	2,547-2,656	0,38	6,17
FEV ₁ %Soll	Kontrolle	0,977	0,151	0,008	0,961-0,992	0,45	1,37
	Asthma	0,877	0,173	0,008	0,861-0,894	0,28	1,32
	COPD	0,570	0,196	0,012	0,547-0,594	0,17	1,07
	Andere	0,888	0,195	0,013	0,862-0,913	0,30	1,44
	Gesamt	0,845	0,228	0,006	0,833-0,858	0,17	1,44
FEV ₁ Z-Score	Kontrolle	-0,161	1,057	0,055	-0,270-(-0,052)	-3,57	2,25
	Asthma	-0,855	1,210	0,058	-0,970-(-0,741)	-5,57	2,68
	COPD	-2,597	1,125	0,070	-2,735-(-2,460)	-5,07	0,36
	Andere	-0,719	1,259	0,083	-0,883-(-0,555)	-5,23	2,78
	Gesamt	-0,987	1,443	0,040	-1,066-(-0,908)	-5,57	2,78
FVC [L]	Kontrolle	3,852	1,130	0,059	3,736-3,969	1,28	7,69
	Asthma	3,678	1,069	0,051	3,577-3,779	0,57	7,25
	COPD	3,001	0,994	0,062	2,880-3,122	0,61	5,98
	Andere	3,310	1,065	0,070	3,171-3,448	0,65	6,76
	Gesamt	3,525	1,117	0,031	3,464-3,586	0,57	7,69
FVC %Soll	Kontrolle	96,635	15,084	0,791	95,080-98,190	42,81	135,71
	Asthma	94,055	15,844	0,762	92,556-95,553	29,69	128,11
	COPD	79,198	18,254	1,132	76,969-81,427	32,12	134,38
	Andere	89,538	19,432	1,281	87,013-92,063	25,90	135,39
	Gesamt	90,974	17,990	0,502	89,990-91,958	25,90	135,71
FVC Z-Score	Kontrolle	-0,250	1,063	0,056	-0,360-(-1,409)	-4,17	2,36
	Asthma	-0,433	1,120	0,054	-0,539-(-0,327)	-4,03	2,12
	COPD	-1,355	1,192	0,074	-1,500-(-1,209)	-4,52	2,21
	Andere	-0,698	1,272	0,084	-0,863-(-0,533)	-4,32	2,00
	Gesamt	-0,615	1,215	0,034	-0,681-(-0,549)	-4,52	2,36
FEV ₁ /FVC [%]	Kontrolle	80,566	7,128	0,374	79,831-81,301	49,26	99,95
	Asthma	74,893	9,347	0,450	74,009-75,777	35,36	97,36
	COPD	55,212	13,277	0,823	53,590-56,833	22,35	89,78
	Andere	77,778	9,009	0,595	76,605-78,951	45,15	99,44
	Gesamt	73,032	13,388	0,373	72,299-73,765	22,35	99,95
FEV ₁ /FVC Z-Score	Kontrolle	0,173	1,006	0,053	0,070-0,277	-3,52	3,47
	Asthma	-0,698	1,161	0,056	-0,808-(-0,588)	-4,69	2,13
	COPD	-2,583	1,353	0,084	-2,748-(-2,417)	-7,30	1,92
	Andere	-0,068	1,212	0,080	-0,226-0,090	-4,18	3,58
	Gesamt	-0,720	1,540	0,043	-0,805-(-0,636)	-7,30	3,58
MEF ₂₅ [L/sec]	Kontrolle	1,355	0,742	0,039	1,278-1,431	0,27	4,09
	Asthma	1,046	0,692	0,033	0,980-1,111	0,14	4,26
	COPD	0,381	0,232	0,014	0,352-0,409	0,08	1,41
	Andere	1,053	0,649	0,043	0,969-1,138	0,12	3,28
	Gesamt	1,000	0,719	0,020	0,961-1,039	0,08	4,26
MEF ₂₅ Z-Score	Kontrolle	-0,421	0,761	0,040	-0,500-(-0,343)	-2,08	2,64
	Asthma	-0,886	0,714	0,034	-0,953-(-0,818)	-3,19	1,83
	COPD	-1,349	0,451	0,028	-1,405-(-1,294)	-2,45	-0,05
	Andere	-0,563	0,751	0,050	-0,661-(-0,466)	-3,07	2,68
	Gesamt	-0,790	0,768	0,021	-0,832-(-0,748)	-3,19	2,68
MEF ₅₀ [L/sec]	Kontrolle	3,864	1,386	0,073	3,721-4,007	0,74	8,15
	Asthma	2,939	1,422	0,068	2,805-3,074	0,32	8,90
	COPD	1,092	0,711	0,044	1,005-1,179	0,09	3,92

	Andere	3,084	1,409	0,093	2,901-3,267	0,24	7,22
	Gesamt	2,853	1,614	0,045	2,765-2,942	0,09	8,90
MEF50 Z-Score	Kontrolle	-0,297	0,928	0,049	-0,392-(-0,201)	-3,20	2,77
	Asthma	-1,076	0,989	0,048	-1,170-(-0,983)	-3,91	3,28
	COPD	-2,323	0,546	0,034	-2,390-(-2,256)	-3,40	-0,05
	Andere	-0,755	0,999	0,066	-0,885-(-0,625)	-3,78	2,02
	Gesamt	-1,050	1,146	0,032	-1,113-(-0,988)	-3,91	3,28
MEF75 [L/sec]	Kontrolle	6,281	2,008	0,105	6,074-6,488	1,71	13,40
	Asthma	5,198	1,878	0,090	5,020-5,376	0,78	11,14
	COPD	2,405	1,552	0,096	2,215-2,594	0,30	7,87
	Andere	5,239	2,069	0,136	4,971-5,508	0,25	11,60
	Gesamt	4,947	2,328	0,065	4,820-5,074	0,25	13,40
MEF75 Z-Score	Kontrolle	-0,141	0,999	0,052	-0,244-(-0,038)	-3,15	3,58
	Asthma	-0,759	1,087	0,052	-0,862-(-0,656)	-4,45	2,23
	COPD	-2,535	0,962	0,060	-2,653-(-2,418)	-4,26	0,92
	Andere	-0,641	1,146	0,076	-0,790-(-0,492)	-3,93	2,75
	Gesamt	-0,922	1,350	0,038	-0,996-(-0,848)	-4,45	3,58
MMEF [L/sec]	Kontrolle	3,082	1,210	0,063	2,957-3,206	0,69	6,92
	Asthma	2,370	1,213	0,058	2,256-2,485	0,31	6,77
	COPD	0,877	0,546	0,034	0,81-0,9441	0,16	3,25
	Andere	2,404	1,167	0,077	2,252-2,555	0,23	6,25
	Gesamt	2,276	1,340	0,037	2,203-2,349	0,16	6,92
MMEF Z-Score	Kontrolle	0,061	0,954	0,050	-0,037-0,160	-2,84	3,39
	Asthma	-0,860	1,076	0,052	-0,962-(-0,758)	-5,47	2,41
	COPD	-2,242	0,852	0,053	-2,346-(-2,138)	-4,14	0,76
	Andere	-0,340	1,135	0,075	-0,488-(-0,192)	-5,31	2,43
	Gesamt	-0,785	1,300	0,036	-0,856-(-0,714)	-5,47	3,39
PEF [L/sec]	Kontrolle	7,011	2,243	0,118	6,780-7,242	1,99	14,18
	Asthma	6,385	1,989	0,096	6,197-6,573	1,42	12,45
	COPD	4,386	1,802	0,112	4,166-4,606	0,93	11,66
	Andere	6,098	2,169	0,143	5,816-6,379	1,44	12,64
	Gesamt	6,107	2,258	0,063	5,983-6,230	0,93	14,18
PEF Z-Score	Kontrolle	-0,382	1,515	0,079	-0,538-(-0,225)	-4,54	4,33
	Asthma	-0,847	1,489	0,072	-0,987-(-0,706)	-5,40	3,78
	COPD	-2,604	1,436	0,089	-2,780-(-2,429)	-5,86	1,38
	Andere	-0,921	1,620	0,107	-1,132-(-0,711)	-5,45	4,19
	Gesamt	-1,084	1,705	0,048	-1,177-(-0,990)	-5,86	4,33

4.2. Modelle zur Unterstützung der diagnostischen Entscheidungsfindung

4.2.1. Logistische Regression

Ausgehend von den beschriebenen Daten wurden zunächst logistische Regressionsanalysen durchgeführt, um die Bedeutung der Symptome für sich alleine, der Spirometrie für sich alleine, sowie der Kombination aus Symptomen und Lungenfunktion in der Unterscheidung der verschiedenen Diagnosegruppen zu ermitteln. Hierzu wurden jeweils die Gruppen mit Asthma bronchiale oder COPD entweder dem gesamten übrigen Studienkollektiv, also der Gesamtheit aller anderen Diagnosekategorien, oder der gesunden Kontrollgruppe gegenübergestellt. Dies erfolgte zum einen, um die heterogene Situation in der Praxis gut widerzuspiegeln, zum anderen, um möglichst gut definierte, homogene Vergleiche

durchzuführen. Darüber hinaus wurde, unter der Annahme, dass die Diagnose einer obstruktiven Atemwegserkrankung gesichert sei, ein Modell zur Differenzierung von Asthma bronchiale und COPD unter Weglassung aller anderen Patienten entwickelt. Die Regressionsanalysen erfolgten jeweils zunächst unter dem Einschluss aller Prädiktoren, mit dem Nachteil des Verlustes an Aussagekraft durch Kollinearität, sodann mit schrittweisem Einschluss; hierbei wurde in SPSS das Einschlusskriterium nach Wald gewählt; andere Kriterien gaben gleiche oder ähnliche Ergebnisse, daher war diese Wahl nicht kritisch. Um die Vorhersagekraft bewerten zu können, wurden alle Modelle mittels ROC und der sich daraus ableitenden AUC bewertet (siehe 4.2.2. ROC). Die detaillierten Ergebnisse der logistischen Regressionsanalysen sind im tabellarischen Anhang angeführt, ebenso eine farblich codierte Übersicht über die Signifikanzlevel der Variablen (Heatmap) (siehe Anhang Tabelle 13 bis 22).

Bei der Untersuchung der relevanten Symptome zur Unterscheidung von Asthma bronchiale sowohl von der Gesamtheit der restlichen Diagnosegruppen als auch von der gesunden Kontrollgruppe erwiesen sich insbesondere ein pfeifendes Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten, der aktuelle Raucherstatus sowie die Anamnese eines allergischen Schnupfens als maßgeblich. In der schrittweisen Regressionsanalyse mit der Kombination aus Symptomen und Lungenfunktion wurden darüber hinaus für die Abgrenzung des Asthma bronchiale sowohl von der restlichen Studienpopulation als auch von der gesunden Kontrollgruppe der Tiffeneau-Index sowie der MEF25 Z-Score als relevante Parameter identifiziert.

In den logistischen Regressionsanalysen der Symptome zur Differenzierung zwischen COPD und der Gesamtheit der übrigen Diagnosegruppen bzw. der gesunden Kontrollgruppe fielen die Atemnot bei stärkerer Anstrengung sowie der Raucherstatus (aktiver Raucher und ehemaliger Raucher versus Nie-Raucher) als wiederkehrende Parameter ins Auge. Bei zusätzlicher Berücksichtigung spirometrischer Messgrößen fand zudem der MEF50 Z-Score in den schrittweisen logistischen Regressionen Eingang in die Modelle zur Abgrenzung der COPD-Patienten von den übrigen Studienteilnehmern oder vom gesunden Vergleichskollektiv.

In der Unterscheidung des Asthma bronchiale von der COPD zeigte sich in den logistischen Regressionen erneut die fundamentale Bedeutung des Raucherstatus. Darüber hinaus flossen unter zusätzlicher Berücksichtigung der Lungenfunktion der MEF50 Z-Score und der MEF75 Z-Score in die Vorhersagefunktion ein.

In fast allen logistischen Regressionen war das Alter der Studienteilnehmer ein signifikanter Faktor in der Differenzierung zwischen den diagnostischen Gruppen. Dies stand im Einklang mit den Ergebnissen der einfaktoriellen Varianzanalysen der deskriptiven Statistik, welche signifikante Unterschiede für das Alter zwischen den einzelnen Diagnosegruppen ergaben (siehe Anhang Tabelle 9 und 10).

4.2.2. ROC

Nach Durchführung der logistischen Regressionsanalysen wurden alle entwickelten Modelle mittels ROC und AUC auf ihre Vorhersagekraft geprüft. Die Berechnungen im Einschlussverfahren wurden zusammen mit den Ergebnissen der schrittweisen Regression dargestellt, um den Informationsverlust durch Weglassen von Variablen zu veranschaulichen. Im Folgenden werden exemplarisch die ROC-Kurven und zugehörigen AUC für die Kombination aus Symptomen und Spirometrie dargestellt, und zwar für alle untersuchten Vergleiche (Asthma gegen das gesamte restliche Studienkollektiv, Asthma gegen die gesunde Kontrollgruppe, COPD gegen das gesamte restliche Studienkollektiv, COPD gegen die gesunde Kontrollgruppe, sowie Asthma gegen COPD). Die analogen Ergebnisse für die Analyse der Symptome alleine oder der Lungenfunktion alleine finden sich im Anhang Abbildung 28 bis 37.

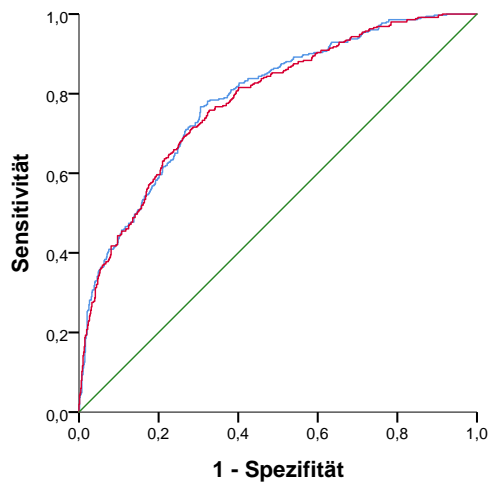


Abbildung 2: ROC für die Unterscheidung des Asthma bronchiale vom gesamten restlichen Studienkollektiv unter Berücksichtigung von Symptomen und Spirometrie. Die blaue Kurve beschreibt die Ergebnisse der logistischen Regression nach Einschlussverfahren, die rote Kurve die der schrittweisen Auswahl. Zu erkennen ist, dass bei der Variablenauswahl keine relevante Information verloren ging.

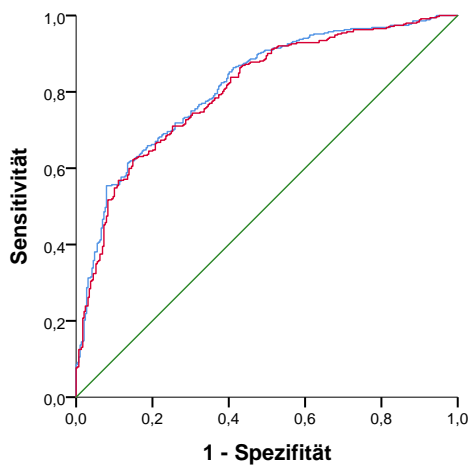


Abbildung 3: ROC für die Unterscheidung des Asthma bronchiale von der gesunden Kontrollgruppe unter Berücksichtigung von Symptomen und Spirometrie. Die blaue Kurve beschreibt die Ergebnisse der logistischen Regression nach Einschlussverfahren, die rote Kurve die der schrittweisen Auswahl.

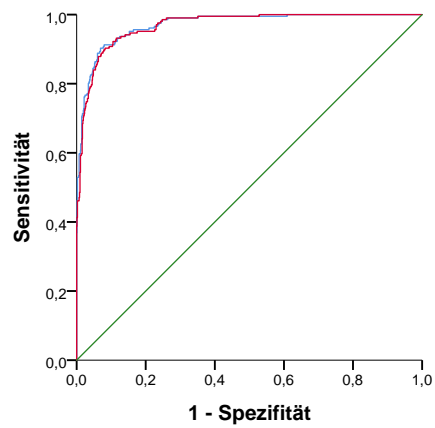


Abbildung 4: ROC für die Unterscheidung der COPD vom gesamten restlichen Studienkollektiv unter Berücksichtigung von Symptomen und Spirometrie. Die blaue Kurve beschreibt die Ergebnisse der logistischen Regression nach Einschlussverfahren, die rote Kurve die der schrittweisen Auswahl.

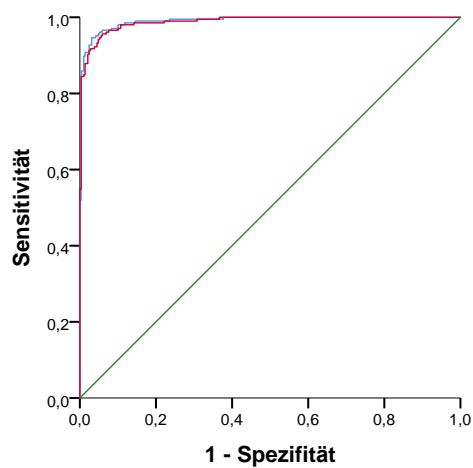


Abbildung 5: ROC für die Unterscheidung der COPD vom der gesunden Kontrollgruppe unter Berücksichtigung von Symptomen und Spirometrie. Die blaue Kurve beschreibt die Ergebnisse der logistischen Regression nach Einschlussverfahren, die rote Kurve die der schrittweisen Auswahl.

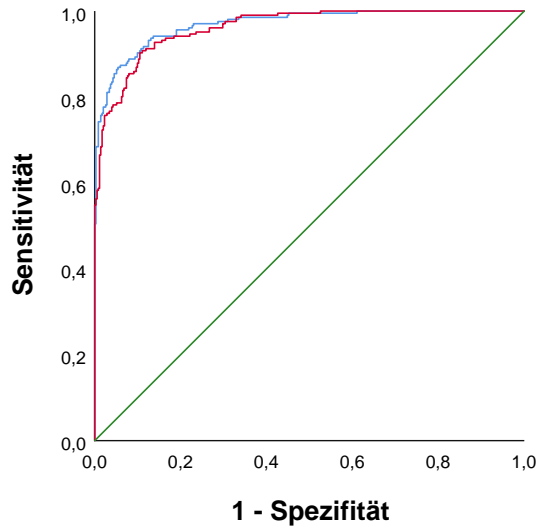


Abbildung 6: ROC zur Unterscheidung von Asthma bronchiale und COPD unter Berücksichtigung von Symptomen und Spirometrie. Die blaue Kurve beschreibt die Ergebnisse der logistischen Regression nach Einschlussverfahren, die rote Kurve die der schrittweisen Auswahl.

Allen ROC-Kurven ist zu entnehmen, dass die Kurvenverläufe mittels schrittweiser Variablenauswahl denen mittels Einschlussverfahren sehr ähnlich waren. Obwohl also beim schrittweisen Ausschluss auch Variablen entfielen, die für sich genommen statistisch signifikant waren, ging damit kein Informationsverlust für die Vorhersage einher. Darin äußerte sich der teils sehr hohe Grad an Korrelation zwischen den Variablen. Diese Ergebnisse wurden durch die statistische Analyse der AUC-Werte und ihrer 95%-Konfidenzintervalle bestätigt, da die entsprechenden Intervalle sich weitestgehend überlappten (Tabelle 5).

Tabelle 5: Übersicht über die AUC-Werte bei der Unterscheidung der Diagnosegruppen anhand von Symptomen und Spirometrie. Anhand der Überlappung der 95% KI wird deutlich, dass sich innerhalb der jeweiligen Vergleiche kein signifikanter Unterschied zwischen logistischer Regression nach Einschlussverfahren und schrittweiser Auswahl ergab.

	AUC	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% KI
Asthma bronchiale vs. restliches Studienkollektiv Einschluss	0,788	0,015	< 0,001	0,760-0,817
Asthma bronchiale vs. restliches Studienkollektiv schrittweise	0,783	0,015	< 0,001	0,754-0,812
Asthma bronchiale vs. Kontrollgruppe Einschluss	0,815	0,017	< 0,001	0,782-0,847
Asthma bronchiale vs. Kontrollgruppe schrittweise	0,805	0,017	< 0,001	0,771-0,838
COPD vs. restliches Studienkollektiv Einschluss	0,971	0,005	< 0,001	0,960-0,981
COPD vs. restliches Studienkollektiv schrittweise	0,968	0,005	< 0,001	0,958-0,979
COPD vs. Kontrollgruppe Einschluss	0,991	0,003	< 0,001	0,984-0,997
COPD vs. Kontrollgruppe schrittweise	0,988	0,004	< 0,001	0,982-0,995
Asthma bronchiale vs. COPD Einschluss	0,970	0,006	< 0,001	0,957-0,982
Asthma bronchiale vs. COPD schrittweise	0,962	0,007	< 0,001	0,949-0,976

Tabelle 5 5 bietet einen Überblick über die verschiedenen AUC-Werte der ROC-Kurven, welche zur Beurteilung der Aussagekraft der mittels logistischer Regression ermittelten Modelle zwecks Unterscheidung der Diagnosegruppen erstellt wurden. Die beste Vorhersage ließ sich für die Unterscheidung zwischen COPD und der gesunden Kontrollgruppe unter Anwendung der logistischen Regression treffen (AUC = 0,991 bzw. 0,988), wohingegen die Aussagekraft des Modells zur Unterscheidung von Asthma bronchiale und der Gesamtheit des übrigen Kollektivs am schwächsten war (AUC = 0,788 bzw. 0,783). Durch die Nicht-Überlappung der 95%-Konfidenzintervalle wird deutlich, dass beim Vergleich von Asthma mit Gesamt- oder Kontrollgruppe die Erkennungssicherheit kleiner war als in den Vergleichen, die eine COPD umfassten, gleich ob gegen Kontrollgruppe, Gesamtgruppe oder Asthma. Im Vergleich zu den Symptomen alleine (Anhang Tabelle 23) war die Erkennungssicherheit durch die Kombination aus Symptomen und Spirometrie größer.

4.2.3. Zusammenhangsstruktur der untersuchten Variablen

Für die Erstellung praktisch anwendbarer Algorithmen zur Unterstützung der diagnostischen Entscheidungsfindung erscheint es sinnvoll, sich zunächst einen Überblick über die komplexen Zusammenhänge zwischen den diagnostischen Parametern zu verschaffen.

Die Abbildungen 7, 8 und 9 stellen die Zusammenhangsstruktur verschiedener Symptome und spirometrischer Messgrößen, entweder alleine oder in Kombination, in den Diagnosegruppen „Asthma bronchiale“ und „COPD“ dar. Die in die Strukturgleichungsmodelle eingeschlossenen Variablen wurden jeweils für Geschlecht, Alter und BMI adjustiert, sodass diese Einflussgrößen nicht als separate Faktoren in den Schemata abgebildet werden. Die farbliche Codierung dient der Markierung funktionell ähnlicher Symptome bzw. Parameter; gestrichelte Pfeile symbolisieren Zusammenhänge, welche für Asthma bronchiale, nicht jedoch für die COPD signifikant waren (der umgekehrte Fall kam nicht vor); gepunktete Pfeile stellen Verbindungen dar, die in beiden Diagnosegruppen signifikant von null verschieden waren, jedoch ein statistisch unterschiedliches Ausmaß zeigten. Eine detaillierte Darstellung der einzelnen Regressionskoeffizienten ist im tabellarischen Anhang Tabelle 25 bis 27 beigefügt.

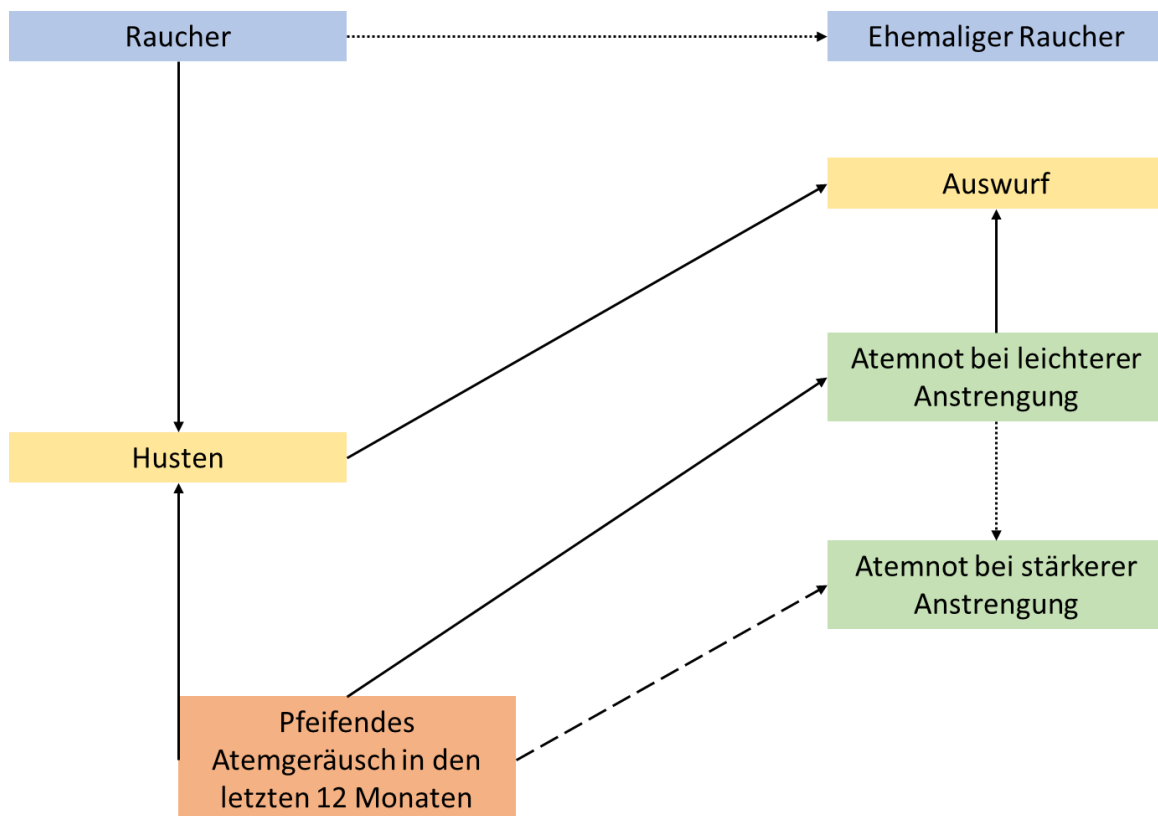


Abbildung 7: Strukturgleichungsmodell der Symptome für die Diagnosegruppen „Asthma bronchiale“ und „COPD“. Alle Werte wurden adjustiert für Geschlecht, Alter und BMI. Der gestrichelte Pfeil verdeutlicht, dass der Zusammenhang zwischen einem pfeifenden Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten sowie Atemnot bei stärkerer Anstrengung nur für die Diagnose Asthma bronchiale, nicht jedoch für die COPD signifikant war. Die gepunkteten Pfeile markieren Verknüpfungen, welche im paarweisen Vergleich signifikante Unterschiede in der Stärke des Zusammenhangs zwischen Asthma bronchiale und COPD ergaben.

Abbildung 7 zeigt das erhaltene Strukturgleichungsmodell für die Zusammenhänge zwischen den Symptomen in den Diagnosegruppen „Asthma bronchiale“ und „COPD“. Für die COPD fand sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem pfeifenden Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten und Atemnot bei stärkerer Anstrengung ($p = 0,076$), wohingegen diese Beziehung beim Asthma bronchiale mit $p = 0,013$ statistisch signifikant war. Darüber hinaus fanden sich im paarweisen Vergleich zwischen den beiden Erkrankungen signifikante Unterschiede in der Stärke von zwei Beziehungen, zum einen zwischen Atemnot bei leichter Anstrengung und Atemnot bei stärkerer Anstrengung, zum anderen zwischen dem Status des aktiven und Ex-Rauchers, in dem sich die unterschiedliche Verteilung in den beiden Diagnosegruppen widerspiegelte. Insgesamt jedoch ließen sich die Zusammenhänge

zwischen den Symptomen für beide Diagnosegruppen durch das gleiche Strukturmodell beschreiben (Model Fit GFI = 0,979 für das Gesamtmodell).

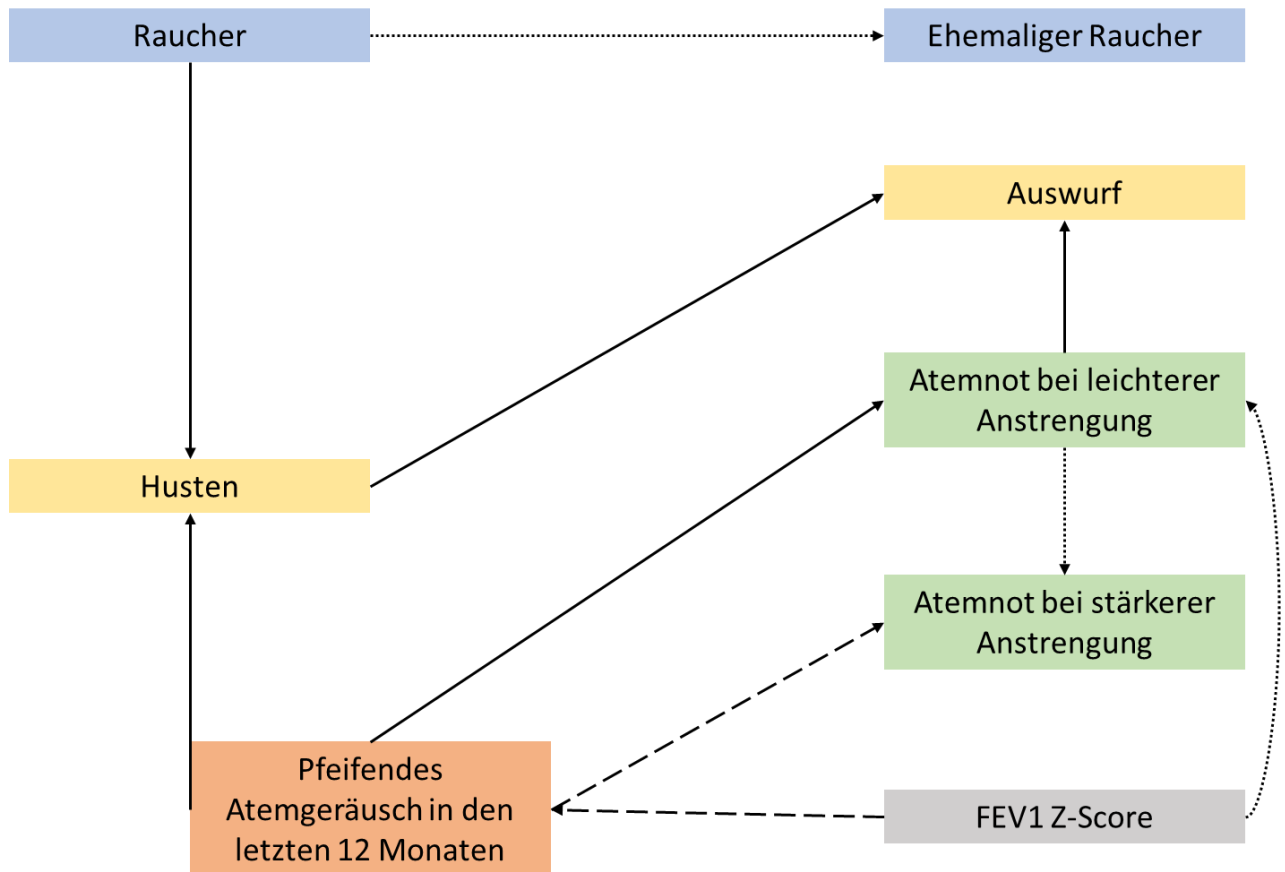


Abbildung 8: Strukturgleichungsmodell der Symptome unter zusätzlicher Berücksichtigung von FEV_1 für die Diagnosegruppen „Asthma bronchiale“ und „COPD“, adjustiert für Geschlecht, Alter und BMI. Die gestrichelten Pfeile verdeutlichen, dass die Zusammenhänge zwischen FEV_1 -Z-Score und einem pfeifenden Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten sowie zwischen einem pfeifenden Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten und Atemnot bei stärkerer Anstrengung nur für die Diagnosegruppe Asthma bronchiale nicht jedoch für COPD signifikant waren. Die gepunkteten Pfeile symbolisieren Verbindungen, welche sich im paarweisen Vergleich signifikant zwischen den beiden hier untersuchten Diagnosegruppen unterschieden.

Abbildung 8 beschreibt ein Kombinationsmodell zwischen Symptomen und Spirometrie unter Berücksichtigung des FEV_1 -Z-Score für die Diagnosegruppen „Asthma bronchiale“ und „COPD“. Um die Beziehungen zwischen Symptomen und spirometrischen Messgrößen darzustellen, wurden Modelle unter Einschluss des MMEF Z-Score, des MEF50 Z-Score sowie des FEV_1 -Z-Score miteinander verglichen. Unter diesen drei Lungenfunktionsparametern erwies sich FEV_1 als beste Messgröße, um die Beziehungen zwischen Symptomen und Lungenfunktion zu

beschreiben, gemessen an der Güte der Anpassung (GFI = 0,978). Es fällt auf, dass - neben den bereits in Abbildung 7 beschriebenen Unterschieden zwischen Asthma bronchiale und COPD - die Beziehung zwischen FEV₁ und einem pfeifenden Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten nur für das Asthma bronchiale signifikant war. Des Weiteren zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Diagnosegruppen, was den Zusammenhang zwischen FEV₁ und Atemnot bei leichterer Anstrengung anging. Insgesamt wird deutlich, dass sich in das Modell, welches die Symptome beschrieb, ohne Änderung der Struktur die Lungenfunktionsgröße FEV₁ einfügen ließ, das Modell jedoch Unterschiede in der Assoziation mit den Symptomen zwischen Asthma und COPD aufwies. Diese Beobachtung unterstreicht die Robustheit der Modelle.

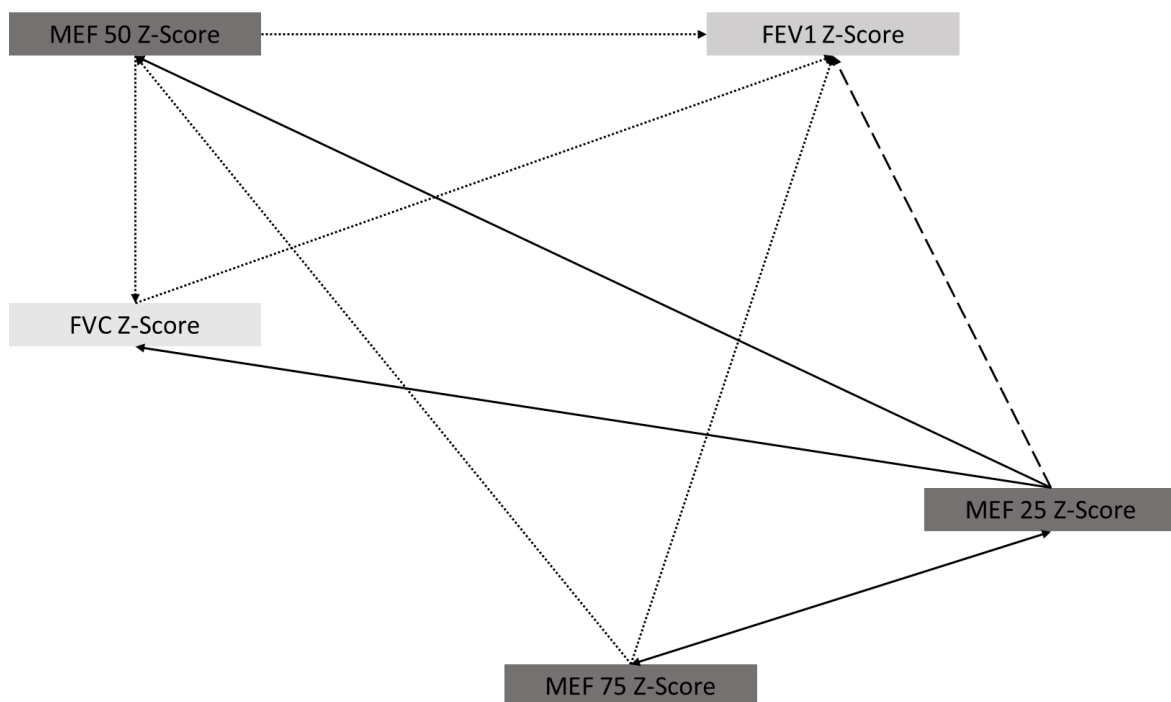


Abbildung 9: Strukturgleichungsmodell spirometrischer Messgrößen für die Diagnosegruppen „Asthma bronchiale“ und „COPD“, adjustiert für Geschlecht, Alter und BMI. Die gepunkteten Pfeile markieren Zusammenhänge, welche sich im paarweisen Vergleich signifikant zwischen den beiden untersuchten Diagnosegruppen unterschieden. Der gestrichelte Pfeil verdeutlicht einerseits einen signifikanten Unterschied zwischen den Diagnosegruppen für diese Verbindung sowie die statistische Signifikanz dieser Beziehung lediglich für Asthma bronchiale nicht jedoch für die COPD.

Abbildung 9 spiegelt die Vernetzung zwischen verschiedenen Messgrößen der Spirometrie für die Diagnosegruppen „Asthma bronchiale“ und „COPD“ wider und verdeutlicht die enge

Verknüpfung zwischen den Lungenfunktionsparametern. Die Beziehung zwischen MEF25 Z-Score und FEV₁ Z-Score war hierbei nur für das Asthma bronchiale signifikant, nicht jedoch für die COPD ($p = 0,801$). Darüber hinaus ergaben sich im paarweisen Vergleich für einige Beziehungen, die in beiden Diagnosegruppen signifikant waren, statistisch signifikante Unterschiede in der Stärke der Beziehung (MEF50 Z-Score → FVC Z-Score, MEF50 Z-Score → FEV₁ Z-Score, FVC Z-Score → FEV₁ Z-Score, MEF75 Z-Score → MEF50 Z-Score, MEF75 Z-Score → FEV₁ Z-Score sowie MEF25 Z-Score → FEV₁ Z-Score). Die Güte der Anpassung war insgesamt sehr gut (GFI = 0,989). Bemerkenswert erschien, dass jede Messgröße zu mehreren anderen Messgrößen in Beziehung stand, das Muster dieser Beziehungen jedoch verschieden war, wenn man die Unterschiede zwischen Asthma und COPD betrachtete. Diese Unterschiede waren insbesondere für das FEV₁ zu erkennen, und dies könnte eine Erklärung dafür sein, warum gerade FEV₁ der differentialdiagnostischen Bedeutung der Symptome am meisten Information hinzufügte (siehe Abbildung 8).

4.2.4. Entscheidungsbäume

Die komplexe, für Asthma und COPD teils gleiche, teils verschiedene Zusammenhangsstruktur der Symptome und der Lungenfunktion wirft die Frage auf, ob es möglich ist, auf dieser Basis einfache, handhabbare Algorithmen zur Unterstützung der Diagnostik zu entwickeln. Ein möglicher Ansatz hierbei ist die Generierung von Entscheidungsbäumen, welche in Abhängigkeit von den individuellen Befunden in Symptomen und Lungenfunktion für jeden Patienten eine Folge von binären Entscheidungen abprüfen, die letztlich zur Klassifikation des Patienten in einer der Diagnosegruppen führen. Der Entscheidungsbaum ist so konzipiert, dass die Trennung zwischen den Diagnosegruppen maximal ist und in der Folge die Wahrscheinlichkeiten für das Vorliegen eines Asthma bronchiale oder einer COPD jeweils möglichst groß oder möglichst klein sind.

Die Entscheidungsbäume wurden analog zu den Vergleichen, welche in den logistischen Regressionen untersucht wurden, aufgebaut. Demnach erfolgten die Analysen jeweils von Asthma bronchiale und COPD gegen das restliche Studienkollektiv sowie die gesunde Kontrollgruppe. Des Weiteren wurden Entscheidungsbäume zur Unterscheidung von Asthma bronchiale und COPD erstellt. Darüber hinaus erschien es unter Berücksichtigung der Gegebenheiten in der klinischen Praxis sinnvoll, zusätzliche Entscheidungsmodelle für den

Vergleich zwischen den drei Gruppen des Asthma bronchiale, der COPD und der Gesamtheit des übrigen Kollektivs zu entwickeln.

Die Analysen erfolgten wie in den logistischen Regressionen jeweils für die Symptome alleine, für die Spirometrie alleine, sowie für die Kombination aus beiden. Letztere steht in den folgenden Ausführungen im Vordergrund; die Analysen für die Symptome alleine und die Spirometrie alleine sind im tabellarischen Anhang zu finden (siehe Anhang Abbildungen 38 bis 49). Ebenso sind zu den untersuchten Konstellationen der Diagnosegruppen jeweils unter Betrachtung der Symptome alleine, der Spirometrie alleine sowie der Kombination aus beiden Tabellen zur Klassifikationsgenauigkeit im Anhang beigelegt (siehe Anhang Tabelle 28 bis 45).

Bei der systematischen Konstruktion der Entscheidungsbäume wurden Alter, Geschlecht und BMI als eigenständige Prädiktoren in die Berechnungen aufgenommen. Es erfolgte also keine Adjustierung der anderen Prädiktoren, da ansonsten die einfache Anwendbarkeit der Entscheidungsbäume verloren gegangen wäre, indem zusätzliche Berechnungen vorab hätten stattfinden müssen. Für die Konstruktion von Entscheidungsbäumen stehen mehrere Algorithmen zur Verfügung, die zu unterschiedlichen Ergebnissen führen können. Zum Zweck der vorliegenden Arbeit erschienen die beiden Algorithmen, die in SPSS unter den Namen CHAID und EXHAUSTIVE CHAID programmiert sind, am besten geeignet. Zur zusätzlichen Vereinfachung und Erhöhung einer möglichen Praxistauglichkeit wurde gefordert, dass alle Entscheidungen binär erfolgen. Für kontinuierliche Variablen wie die Lungenfunktionsgrößen bedeutet das, dass ein einzelner, optimaler Cut-Off-Wert zur Entscheidung ermittelt wird.

Da die Entscheidungsbäume bekanntermaßen das Risiko des Overfitting mit sich führen (Leiva García, Anta Fernández et al. 2019, S. 99978), wurden sie zusätzlich mittels Kreuzvalidierung auf ihre Aussagestärke und Robustheit geprüft. In weiteren Analysen wurde darüber hinaus versucht, mit Hilfe eines Ensembles randomisierter Bäume (Random Forest) eine alternative Auswertung vorzunehmen, die sich in besonderem Maße durch statistische Robustheit auszeichnet. Allerdings wurde dieser Weg nicht weiter verfolgt, da er für jede Fragestellung zu einem Ensemble von 1000 randomisierten Entscheidungsbäumen führte, die nur noch als programmierter Algorithmus, nicht jedoch mehr als intuitiv nachvollziehbarer und anwendbarer Baum zur Verfügung stehen. Das angestrebte Ziel der Praxisrelevanz wäre damit konterkariert worden.

Die beiden statistischen Methoden CHAID und EXHAUSTIVE CHAID führten zu praktisch identischen Ergebnissen. In den insgesamt 18 konstruierten Bäumen unterschieden sie sich lediglich an zwei Knotenpunkten. Beim Vergleich „Asthma bronchiale“ versus „COPD“ floss für die Kombination aus Symptomen und Spirometrie das Symptom „Auswurf“ in die Version nach CHAID ein, während der FVC Z-Score an gleicher Stelle nach EXHAUSTIVE CHAID gewählt wurde. Ferner erschien beim Vergleich der COPD gegen das restliche Studienkollektiv für die Betrachtung der Symptome alleine das Symptom „Atemnot schon in Ruhe oder bei ganz leichter Anstrengung“ nur im Aufbau nach CHAID, wohingegen gemäß EXHAUSTIVE CHAID am entsprechenden Knoten das Alter gewählt wurde. Diese Änderungen waren nicht mit wesentlichen Änderungen der Klassifikationsgenauigkeit verbunden. Im Folgenden sind der Einfachheit halber nur die mittels CHAID erhaltenen Entscheidungsbäume dargestellt. Diese Bäume wurden auf eine maximale Tiefe von drei plus den basalen Knoten (Wurzel) begrenzt, ferner wurde gefordert, dass bei jedem Knoten die Gruppengröße mindestens $n = 100$ betrug. Diese Einstellungen wurden gewählt, um allzu komplexe und zugleich statistisch fehleranfällige Subdifferenzierungen zu vermeiden.

Zunächst schien es von Interesse, den Satz der Variablen, der in einem Entscheidungsbaum als relevant gewählt wurde, mit dem Satz von Variablen zu vergleichen, der sich in der logistischen Regression als relevant erwies. Diese beiden Mengen von Variablen sind nicht notwendigerweise äquivalent, da die Variablen in der logistischen Regression gleichberechtigt behandelt werden, während in den Entscheidungsbäumen eine Hierarchie konstruiert wird, die dazu führen kann, dass in verschiedenen Zweigen der gleichen Ebene ganz verschiedene Parameter zum Tragen kommen können. In verschiedenen Zweigen können sich ja die weiteren Abhängigkeiten unterschiedlich darstellen, ein Phänomen, das in Regressionsanalysen nur mithilfe möglicherweise komplexer Interaktionen zu modellieren ist. Demgemäß stand zu vermuten, dass die Übereinstimmung zwischen beiden Variablensätzen am größten war, wenn die Entscheidungsbäume auf jedem Level homogen waren.

Entsprechend fanden sich beim Vergleich der in die Entscheidungsbäume einfließenden Variablen mit den Prädiktoren, welche Eingang in die logistischen Regressionen fanden, viele Überschneidungen, jedoch auch Unterschiede. Insbesondere in der Differenzierung zwischen Asthma bronchiale und der Gesamtheit der übrigen Diagnosegruppen unter Berücksichtigung von Symptomatik und Spirometrie zeigte sich, dass für die Entscheidungsbäume die

Lungenfunktion keinen Beitrag leistete und nur die Symptome Eingang fanden (siehe Abbildung 10). Hingegen spielten in der schrittweisen logistischen Regression zusätzlich zu den Symptomen der FVC Z-Score, der Tiffeneau-Index, der MEF25 Z-Score sowie der MEF50 Z-Score und der PEF Z-Score eine Rolle; die Symptome waren im Wesentlichen die gleichen wie im Entscheidungsbaum. Dieser Unterschied dürfte wesentlich auf die relativ strengen Anforderungen zurückzuführen sein, welche an die Entscheidungsbäume gestellt wurden, um ihre Robustheit zu gewährleisten.

Auch in der Abgrenzung zwischen Asthma bronchiale und COPD mittels Symptomatik und Lungenfunktion unterschieden sich die als relevant identifizierten Parameter zwischen Entscheidungsbäumen und logistischen Regressionen. So wurden der Raucherstatus und MEF75 Z-Score nur in den logistischen Regressionen berücksichtigt, während ein pfeifendes Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten und der MEF25 Z-Score nur im Aufbau der Entscheidungsbäume von Bedeutung waren. Für einen detaillierten Überblick zu den Unterschieden zwischen den logistischen Regressionen und den Entscheidungsbäumen wird auf die Tabellen Tabelle 13 bis 22 im Anhang verwiesen, in welchen die relevanten Prädiktoren zum Vergleich markiert sind.

Abbildung 10 stellt einen Entscheidungsbaum für die Differenzierung von Asthma bronchiale gegen das übrige Studienkollektiv für die Kombination aus Symptomen und Spirometrie dar. Hierbei fällt auf, dass die Knoten trotz Einschlusses der Lungenfunktionsparameter in die Auswahl ausschließlich durch die Klinik des Patienten bestimmt wurden und keine Messgrößen der Spirometrie erschienen. Dies verdeutlicht, dass bei der Unterscheidung zwischen Asthma bronchiale und der Gesamtheit der anderen Diagnosegruppen durch maximal drei konsekutive binäre Entscheidungen die Spirometrie allenfalls von nachgeordnetem Wert im Vergleich zu den Symptomen war. Der Entscheidungsbaum erlaubte insgesamt in 71,2% der Fälle eine korrekte Zuordnung, allerdings auf Kosten der Sensitivität, da die korrekte Klassifizierung in die Asthma-Gruppe nur zu 28,6% gelang.

Dieser Baum ist ebenfalls von Wert, da er veranschaulicht, dass einzelne Symptomkombinationen von hohem diagnostischen Wert waren, während andere die Ausgangsverteilung der Diagnosen nur wenig veränderten. So steigerte sich die Wahrscheinlichkeit für ein Asthma bronchiale von einer a priori-Wahrscheinlichkeit von 33,6%

auf 66,7%, wenn die Kombination von allergischem Schnupfen, negativer Raucheranamnese und Alter ≤ 57 Jahre vorlag (Knoten 7).

4.2.4.1. Asthma bronchiale

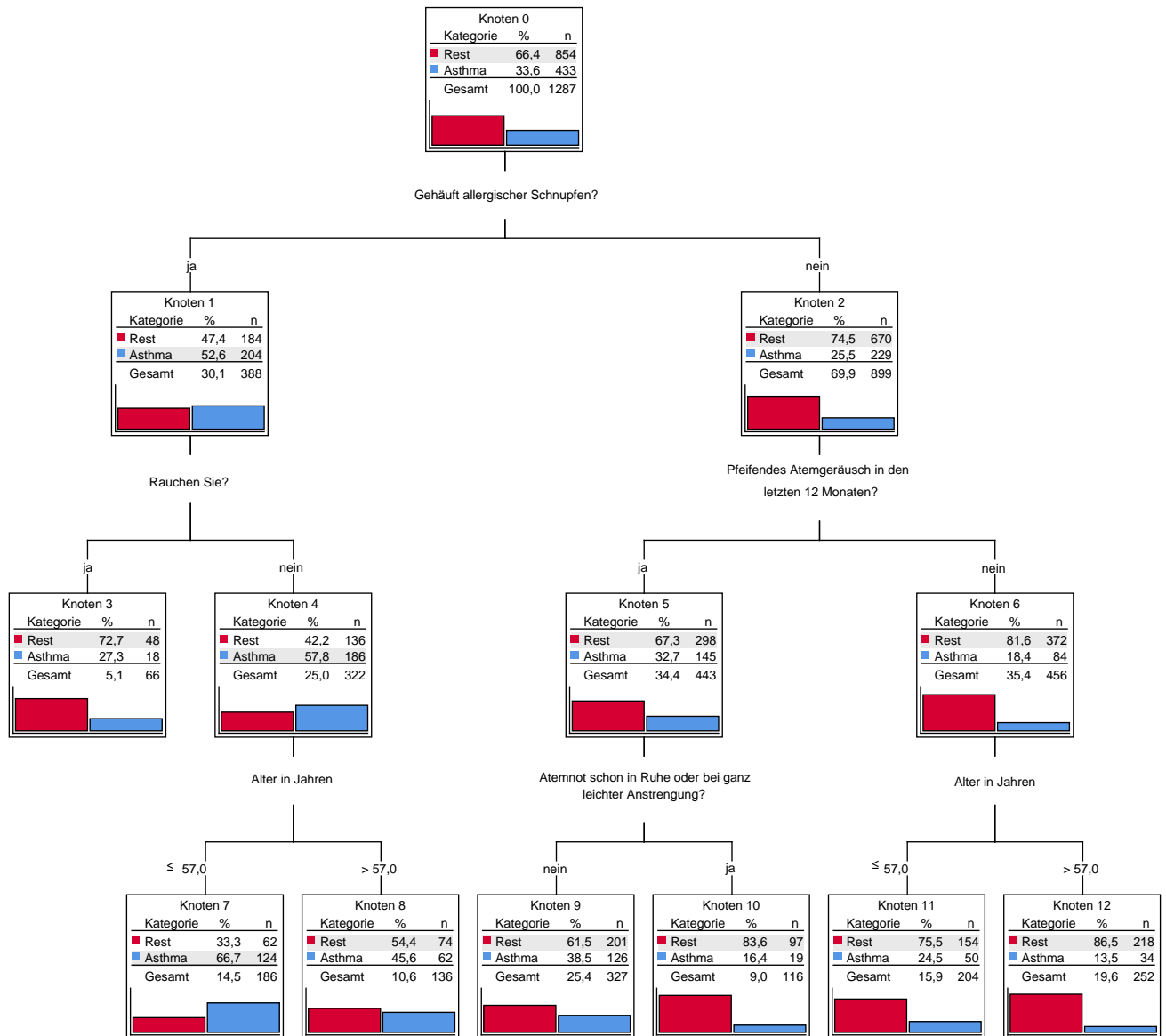


Abbildung 10: Entscheidungsbaum für die Diagnose eines Asthma gegen das restliche Studienkollektiv für die Kombination von Symptomen und Spirometrie. Gemäß dem verwendeten CHAID-Algorithmus waren die spirometrischen Messgrößen bei der gewählten maximalen Baumtiefe von 3 nicht relevant.

Umgekehrt fiel die Wahrscheinlichkeit eines Asthma bronchiale von 33,6% auf 13,5%, wenn kein allergischer Schnupfen, kein pfeifendes Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten sowie ein Alter > 57 Jahre vorlagen (Knoten 12). Andererseits gab es nicht-informative Kombinationen. Zum Beispiel änderte sich die Wahrscheinlichkeit eines Asthma bronchiale von 33,6% nur auf 38,5%, wenn kein allergischer Schnupfen, wohl aber ein pfeifendes Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten und zugleich keine Atemnot in Ruhe oder bei leichter Anstrengung berichtet wurden (Knoten 9). Intermediäre Ergebnisse fanden sich für die anderen Endknoten.

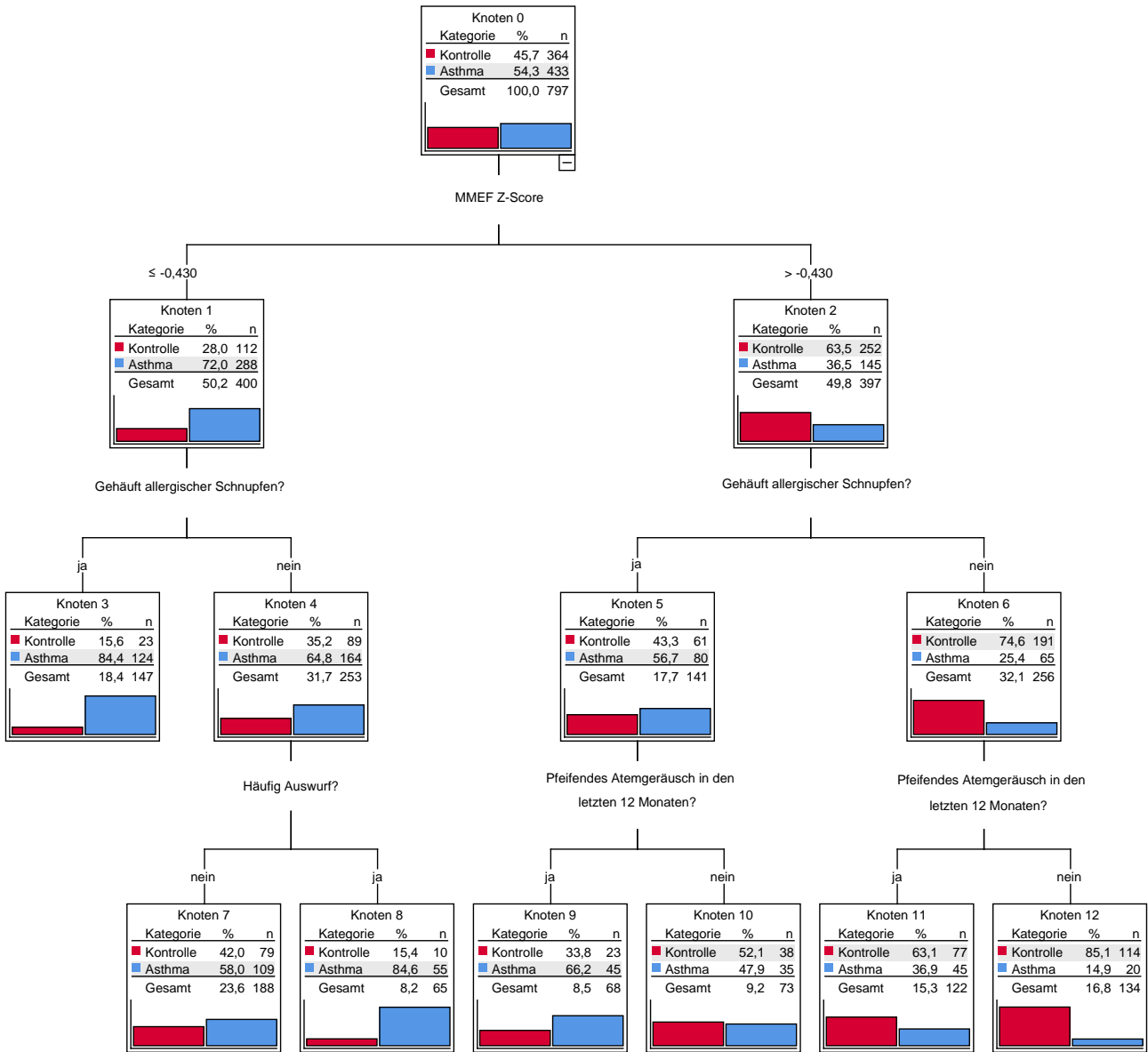


Abbildung 11: Entscheidungsbaum für die Diagnose eines Asthma gegen die gesunde Kontrollgruppe für die Kombination von Symptomen und Spirometrie. Anders als in Abbildung 10 wurde hier ein Lungenfunktionsparameter als relevant identifiziert.

Während Abbildung 10 eine eher praxisrelevante Situation beschreibt, zeigt Abbildung 11 das Ergebnis für eine eher idealtypische Situation, nämlich die Unterscheidung eines Asthma bronchiale von einer atemwegsgesunden Kontrollgruppe; in diesem Baum wurden ebenfalls sowohl die Symptome als auch die Spirometrie herangezogen. Wenn die Vergleichsgruppe keine obstruktiven Patienten umfasst, ist eine Begünstigung der Lungenfunktionsmessgrößen zu erwarten. In der Tat fand sich der MMEF Z-Score sogar an erster Stelle im Entscheidungsbaum. Der als optimal identifizierte Cut-Off-Wert lag allerdings nicht bei der 5. Perzentile, d.h. $Z = -1,645$, sondern deutlich darüber bei $Z = -0,430$, also im Normbereich, vermutlich als Ausdruck der im Mittel sehr guten medikamentösen Einstellung der Asthmatiker. In den weiteren Stufen des Entscheidungsprozesses war jedoch ausschließlich die Symptomatik von Relevanz. Erneut zeigte sich, dass die Kombinationen einzelner Befunde einen ganz unterschiedlichen Wert haben konnten. Ein MMEF Z-Score $> -0,430$ am ersten Knotenpunkt, eine negative Anamnese für allergischen Schnupfen sowie das Fehlen eines pfeifenden Atemgeräuschs in den letzten 12 Monaten vermochte eine Anhebung der Wahrscheinlichkeit für die Zuordnung zur gesunden Kontrollgruppe von anfänglich 45,7% auf 85,1% (Knoten 12) zu bewirken. Andererseits waren ein Z-Score $\leq -0,430$ und das Vorliegen eines allergischen Schnupfens mit einem Sprung von 45,7% auf 84,4% für Asthma bronchiale verbunden (Knoten 3); wenn kein allergischer Schnupfen vorlag, aber häufig Auswurf, war die a posteriori-Wahrscheinlichkeit 84,6% (Knoten 8). Wenn allerdings kein Auswurf vorlag, änderte sich die Wahrscheinlichkeit für ein Asthma bronchiale gegenüber dem Ausgangswert praktisch nicht (Knoten 7). Dieses Ergebnis illustriert, dass bestimmte Symptome ihren Stellenwert erst in der Kombination mit anderen Symptomen erhalten. Ferner ist ersichtlich, dass in Einzelfällen hohe Trefferquoten erzielt werden können, die sich nicht notwendigerweise in den Werten der für die Gesamtheit berechneten Sensitivität und Spezifität widerspiegeln müssen. Die Rate der korrekten Klassifikationen gegen die gesunden Kontrollen konnte durch zusätzliche Berücksichtigung der Spirometrie auf 70,5% erhöht werden, verglichen mit 66,1% unter alleiniger Betrachtung der Symptome (Anhang Tabelle 31, 33).

4.2.4.2. COPD

Abbildung 12 stellt einen Entscheidungsbaum zur diagnostischen Differenzierung zwischen einer COPD und dem restlichen Studienkollektiv dar. Hierbei wurden sowohl Symptome als

auch die Spirometrie für den Aufbau miteinbezogen. Im Vergleich zum Asthma (Abbildung 10) ist ersichtlich, dass bereits bei der Abgrenzung der COPD vom restlichen Studienkollektiv die Spirometrie eine Rolle spielte; dies war nicht ganz unerwartet, da die Patienten mit COPD den größten Grad von Atemwegobstruktion aufwiesen. Dies äußerte sich darin, dass die Spirometrie durch den MEF50 Z-Score, den FEV₁ Z-Score sowie den MEF75 Z-Score sogar in drei Knoten abgebildet wurde.

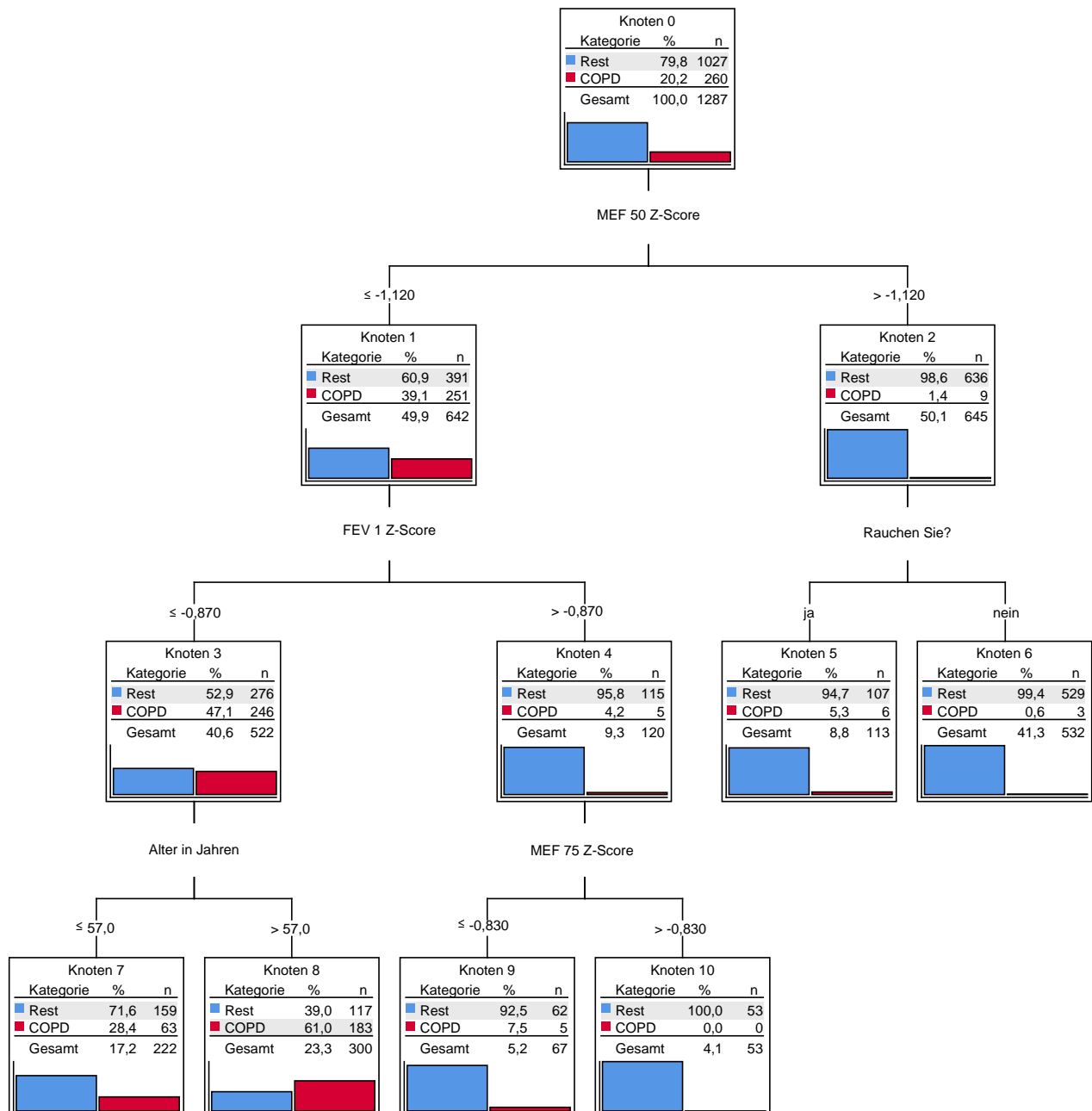


Abbildung 12: Entscheidungsbaum für die Diagnose einer COPD gegen das restliche Studienkollektiv für die Kombination von Symptomen und Spirometrie.

Insbesondere die Kombination aus einem MEF50 Z-Score $\leq -1,120$, einem FEV₁ Z-Score $> -0,870$ sowie einem MEF75 Z-Score $> -0,830$ ermöglichte einen nahezu sicheren Ausschluss der COPD gegenüber den übrigen Diagnosegruppen (Wahrscheinlichkeit 100%, Knoten 10). War der MEF50 Z-Score $\leq -1,120$, zugleich der FEV₁ $\leq -0,870$ und das Alter > 57 Jahre, so stieg umgekehrt die Wahrscheinlichkeit einer COPD von 20,2% auf 61,0% (Knoten 8). Andererseits war die Kombination niedriger Z-Scores für MEF50 und FEV₁ mit keiner wesentlichen Änderung der Wahrscheinlichkeit einer COPD verbunden, sofern das Alter ≤ 57 Jahre war (Knoten 7). Das in Abbildung 12 gezeigte Schema erlaubte in insgesamt 84,9% eine korrekte Zuordnung der Fälle, wobei die Spezifität 88,6% betrug, die Sensitivität 70,4%; aus diesem Grunde war der Ausschluss einer COPD leichter möglich als der Einschluss. Dies wird auch durch die Verteilungen in den Knoten des Baumes deutlich: vier der sechs Endknoten zeigten eine deutliche Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für die Zuordnung zum übrigen Studienkollektiv, wohingegen nur eine Konstellation einen deutlichen Anstieg der Wahrscheinlichkeit für eine COPD implizierte (Knoten 8).

Im Vergleich zu einem Baum, der nur auf den Symptomen beruhte (Anhang Abbildung 40), führte die Hinzunahme der Lungenfunktionsgrößen zu einem Anstieg der Häufigkeit korrekter Klassifikationen von 81,8% auf 84,9%. Dieser Anstieg unterstreicht die Bedeutung der Lungenfunktion bei der Diagnose einer COPD, wenngleich die Symptome und Anamnese alleine bereits viel zur Diagnose beitragen.

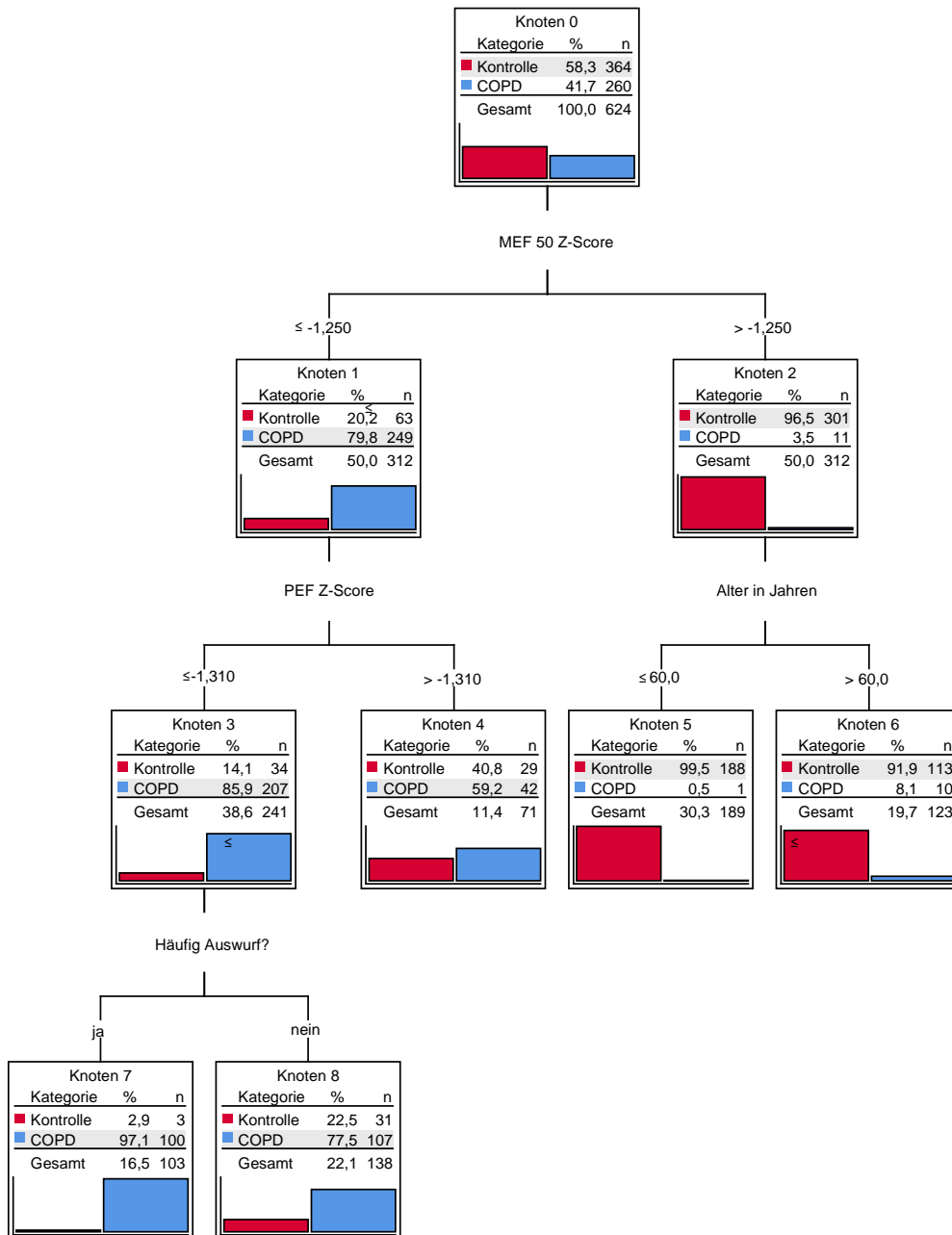


Abbildung 13: Entscheidungsbaum für die Diagnose einer COPD gegen die gesunde Kontrollgruppe für die Kombination von Symptomen und Spirometrie.

Abbildung 13 veranschaulicht den Entscheidungsbaum zur Differenzierung der COPD von der atemwegsgesunden Kontrollgruppe unter Beachtung der Symptome sowie der Lungenfunktion. Durch die Integration der Spirometrie konnte die korrekte Zuordnung von 72,4% bei alleiniger Kenntnis der Symptome (Anhang Abbildung 41) auf insgesamt 88,1%, die richtige Zuweisung zur Gruppe der COPD (Sensitivität) von 75,8% auf 95,8% erhöht werden, wodurch

die immense Bedeutung der Lungenfunktion unterstrichen wird. Dies zeigte sich auch darin, dass für alle Knoten mit Ausnahme eines einzigen (Knoten 4) sehr deutliche Änderungen gegenüber dem Ausgangswert (Knoten 1) erzielt wurden, was die Wahrscheinlichkeit einer COPD anbelangte. Ungeachtet der großen Bedeutung der Lungenfunktion spielten noch andere Parameter eine Rolle. Für einen MEF50 Z-Score $\leq -1,250$, PEF Z-Score $\leq -1,310$ und das Auftreten von Auswurf wurde die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer COPD von 41,7% auf 97,1% erhöht (Knoten 7). Umgekehrt konnte für einen MEF50 Z-Score $> -1,250$ sowie ein Alter ≤ 60 Jahre die Wahrscheinlichkeit, der atemwegsgesunden Kontrollgruppe anzugehören, von 58,3% auf 99,5% angehoben und eine COPD somit nahezu sicher ausgeschlossen werden (Knoten 5). Nur bei einem niedrigen Z-Score für MEF50, hingegen einem hohen Z-Score für PEF änderte sich die Wahrscheinlichkeit für eine COPD nicht wesentlich, d.h. diese Kombination von Messwerten war nicht informativ (Knoten 4). In der klinischen Praxis würde eine solche Konstellation erfordern, weitere Informationen heranzuziehen.

4.2.4.3. Asthma versus COPD

Unter der Annahme einer gesicherten Atemwegsobstruktion galt es zwischen dem Asthma bronchiale und der COPD zu unterscheiden. Abbildung 14 stellt einen möglichen Algorithmus zur diagnostischen Entscheidungsfindung bei der Differenzierung der beiden obstruktiven Atemwegserkrankungen dar, wobei sowohl die Klinik als auch die Spirometrie bei der Erstellung des Modells berücksichtigt wurden. Der Entscheidungsbaum erlaubte in 82,3% der Fälle eine richtige Zuordnung, wobei das Asthma bronchiale im Vergleich zur COPD besser erkannt wurde (85,9% Treffsicherheit für Asthma, 76,2% für COPD). Bei alleiniger Kenntnis der Symptomatik (Anhang Abbildung 42) betrug die Wahrscheinlichkeit für eine korrekte Vorhersage insgesamt 74,7%, für eine richtige Zuordnung zur Gruppe der COPD sogar nur 58,1%. Dies verdeutlicht die tragende Rolle der Spirometrie bei der Unterscheidung von Asthma bronchiale und COPD.

Für einen MEF50 Z-Score $> -1,730$, ein Alter ≤ 58 Jahre und einen MEF25 Z-Score $> -1,140$ erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Asthma bronchiale von 62,5% auf 99,3% (Knoten 12). Demgegenüber stieg die Wahrscheinlichkeit für eine COPD bei der Kombination eines MEF50 Z-Score $\leq -1,730$, eines Alters > 58 Jahre und männlichem Geschlecht von 37,5% auf 90,0% (Knoten 9). Die Kombination von niedrigem MEF50 Z-Score,

niedrigem Alter und Abwesenheit von Auswurf hingegen war für die Unterscheidung Asthma versus COPD nicht hilfreich (Knoten 7).

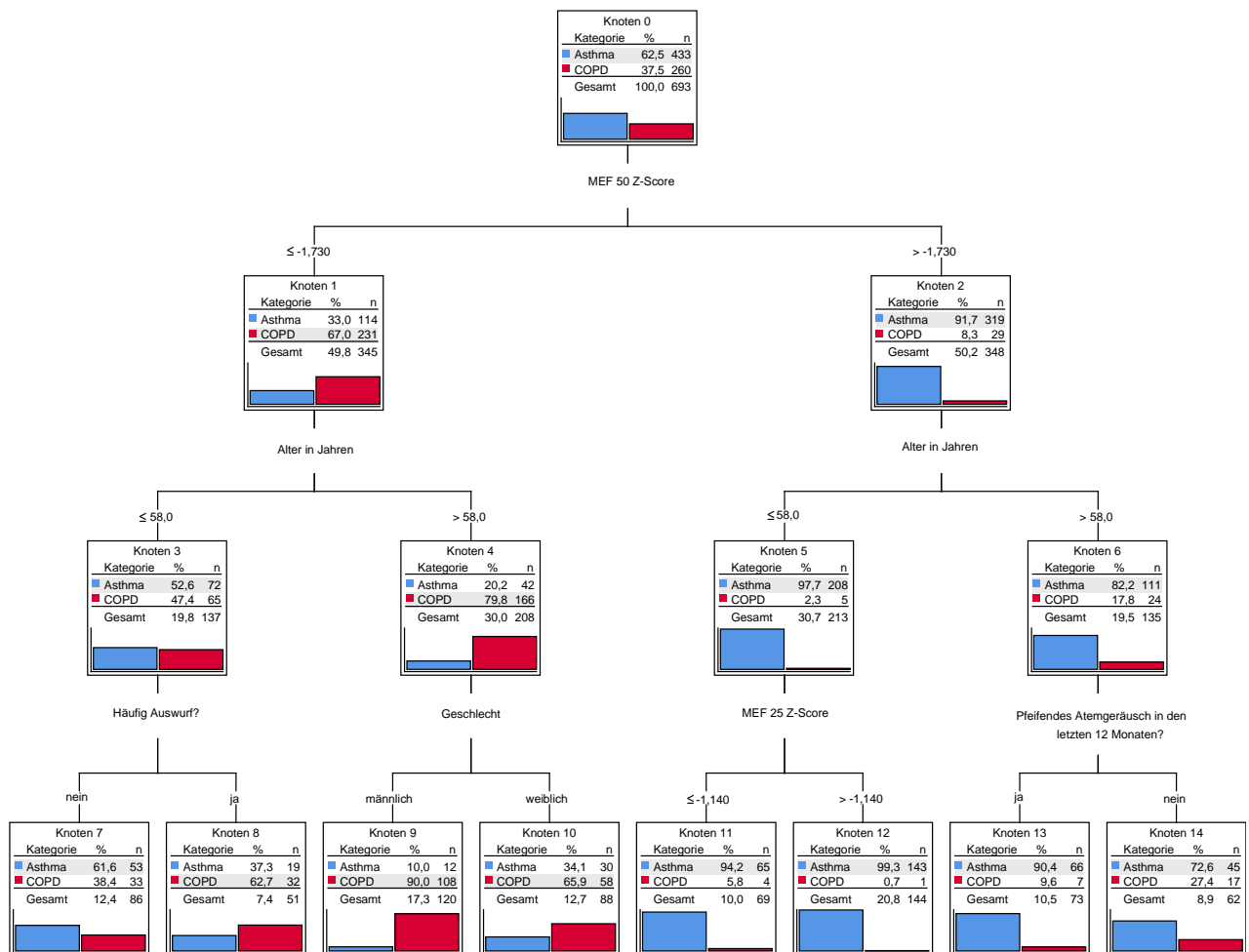


Abbildung 14: Entscheidungsbaum zur Trennung der Diagnosen eines Asthma und einer COPD für die Kombination von Symptomen und Spirometrie.

4.2.4.4. Asthma versus COPD versus übrige Patienten

In der klinischen Praxis kann ohne Weiteres die Situation vorkommen, dass man sehr wenig Vorinformationen besitzt und sich in der Vordiagnose weder auf das Vorhandensein einer obstruktiven Ventilationsstörung noch die spezifische Frage nach Asthma oder COPD festlegen kann. Aus diesem Grunde erfolgte eine Analyse mit drei Gruppen, nämlich Asthma, COPD und der komplementären Gruppe der Patienten, die sowohl die atemwegsgesunden Kontrollpersonen als auch die Personen mit anderen Diagnosen einer Atemwegserkrankung umfasste, also heterogen war.

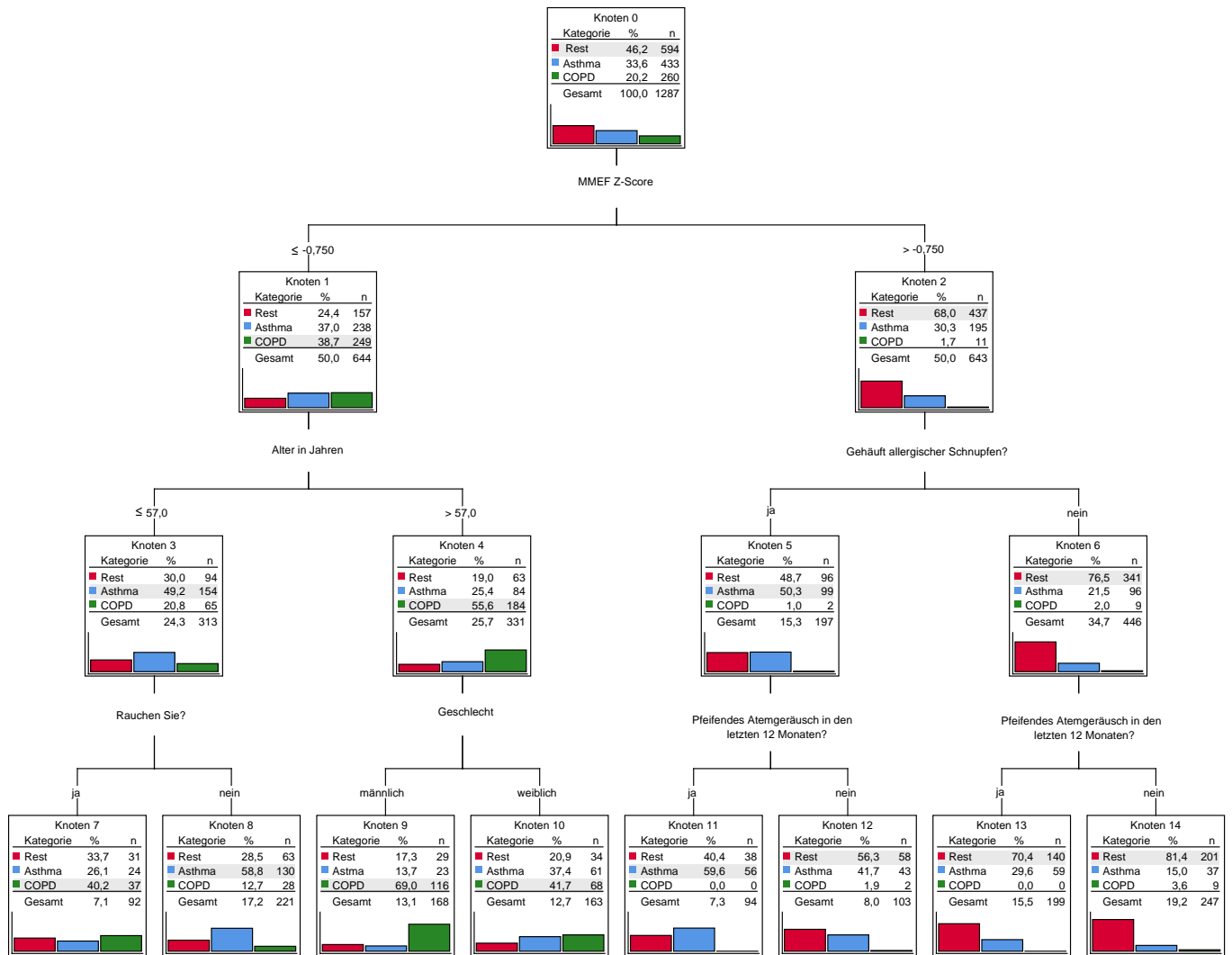


Abbildung 15: Entscheidungsbaum für die Diagnose eines Asthma versus COPD versus das restliche Studienkollektiv (inklusive Patienten mit anderen Atemwegserkrankungen) für die Kombination von Symptomen und Spirometrie.

Abbildung 15 stellt einen stufenweisen Algorithmus zur diagnostischen Differenzierung zwischen den drei Gruppen Asthma bronchiale, COPD und dem übrigen Studienkollektiv mittels Symptomatik und Spirometrie dar. Der Entscheidungsbaum ermöglichte in insgesamt lediglich 62,6% der Fälle die korrekte Zuordnung zu einer der drei Kategorien, wobei die COPD mit einer Wahrscheinlichkeit von 85,0% am häufigsten richtig klassifiziert wurde und sich die korrekte Zuteilung zur Asthma-Gruppe am schwierigsten gestaltete (nur 43,0% korrekte Vorhersage). Das Modell verbildlichte somit die Schwierigkeiten in der Abgrenzung der drei Gruppen voneinander, wenn keine anderen Vorentscheidungen getroffen werden. Erneut ist die Bedeutung der Lungenfunktion einerseits groß, da der MMEF Z-Score bereits im ersten

Knoten als Entscheidungskriterium auftritt, andererseits begrenzt, da alleine dieser Lungenfunktionsparameter, jedenfalls bei der gewählten maximalen Baumtiefe, relevant war.

Die Veränderungen in der Verteilung über die Diagnosen waren teils deutlich, teils nur geringfügig. So traten bei einem MMEF Z-Score $\leq -0,750$, Alter ≤ 57 Jahre und aktuell aktivem Raucherstatus keine deutlichen Änderungen für eine der drei Gruppen auf (Knoten 7). Andererseits zeigten die Knoten 9 und 14 deutliche Veränderungen gegenüber den a priori-Wahrscheinlichkeiten. Demnach erhöhten ein MMEF Z-Score $\leq -0,750$, ein Alter > 57 Jahre und männliches Geschlecht die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer COPD von 20,2% auf 69,0%. Umgekehrt machten ein MMEF Z-Score $> -0,750$, eine negative Anamnese für allergischen Schnupfen und das Fehlen eines pfeifenden Atemgeräuschs in den letzten 12 Monaten die Diagnosen eines Asthma bronchiale und einer COPD eher unwahrscheinlich. Die Wahrscheinlichkeit eines Asthma bronchiale erhöhte sich im Vergleich zu den beiden Alternativen vor allem beim einem niedrigen MMEF Z-Score, einem niedrigen Alter und einem Nichtraucherstatus (Knoten 8).

Trotz der insgesamt eingeschränkten Vorhersagekraft des Modells ließ sich die Zuverlässigkeit des Entscheidungsbaums durch Berücksichtigung der Lungenfunktion im Vergleich zur alleinigen Analyse der Symptomatik steigern; bei ausschließlicher Kenntnis der klinischen Beschwerden der Patienten betrug die korrekte Klassifizierung der drei Gruppen lediglich 54,5% (siehe Anhang Abbildung 43, Tabelle 43, Tabelle 45).

4.2.5. Bayesian Networks

Neben der Erstellung von Entscheidungsbäumen wurde untersucht, inwieweit probabilistische Modelle in Form von Bayes'schen Netzwerken (Bayesian Networks) durch die Berechnung bedingter Wahrscheinlichkeiten die diagnostische Entscheidungsfindung unterstützen können. Hierzu wurden unter Berücksichtigung der Symptome allein sowie der Kombination aus Symptomen und dem FEV₁ Z-Score in Anlehnung an die Strukturgleichungsmodelle Netzwerke entwickelt, wobei die drei Diagnosegruppen Asthma bronchiale, COPD und die atemwegsgesunde Kontrolle einander gegenübergestellt wurden. Durch Festlegung (Eingabe) anamnestischer Angaben innerhalb des Netzwerks lässt sich der Einfluss einzelner Symptome oder ihrer Konstellationen auf die Wahrscheinlichkeit der Diagnosen prüfen; eben das ist die diagnostische Anwendung des Netzwerks. Im gegenwärtigen Fall wurden auf diese

Weise diejenigen Symptomkonstellationen ermittelt, welchen den größten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit der drei Diagnosen zeigten.

4.2.5.1. Nur Symptome

Abbildung 16 stellt in Form der Balken die a priori-Wahrscheinlichkeiten für das unter alleiniger Berücksichtigung der Symptome als optimal identifizierte Netzwerk für die atemwegsgesunde Kontrolle sowie die Diagnosegruppen Asthma bronchiale und COPD dar. Es zeigte sich, dass der Raucherstatus (aktiver Raucher und Ex-Raucher), das Vorhandensein eines pfeifenden Atemgeräuschs und Atemnot bei leichterer Anstrengung einen direkten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeiten der Diagnosen ausübten. Die übrigen Komponenten des Netzes (Husten, Auswurf, Atemnot bei stärkerer Anstrengung) waren den genannten Knoten nachgeschaltet, sodass deren Einfluss nur indirekt vermittelt wurde. Die Ausgangswahrscheinlichkeiten (a priori) betragen 31% für die atemwegsgesunde Kontrollgruppe, 42% für Asthma bronchiale und 27% für COPD.

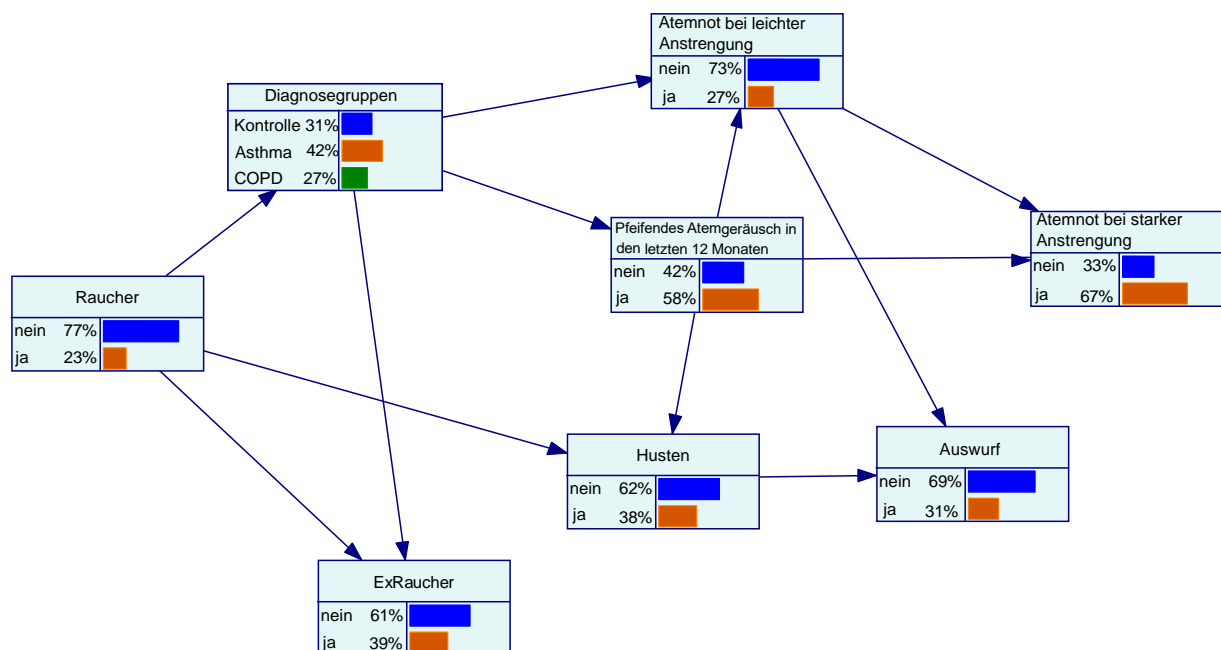


Abbildung 16: Bayesian Network unter alleiniger Berücksichtigung der Symptome mit a priori-Wahrscheinlichkeiten in Form von Balken.

Durch das gezielte Einbringen anamnestischer Informationen ließen sich im folgenden Schritt die Wahrscheinlichkeiten der einzelnen Diagnosegruppen verändern.

Kontrollgruppe

Abbildung 17 verbildlicht die Symptomenkombination, welche die maximale Wahrscheinlichkeit für die atemwegsgesunde Kontrollgruppe erzielte; bei Fehlen eines pfeifenden Atemgeräuschs und Fehlen von Luftnot bei leichterer Anstrengung sowie gleichzeitigem Nie-Raucher-Status erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit für eine Zuordnung zur dieser Gruppe auf 50%. Dieselben anamnestischen Voraussetzungen implizierten gleichzeitig einen geringfügigen Anstieg der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Asthma bronchiale auf 46%, verglichen mit 42% als Ausgangswert. Dieser Umstand verdeutlichte die Schwierigkeit der Differenzierung der Asthma-Patienten von der atemwegsgesunden Kontrollgruppe.

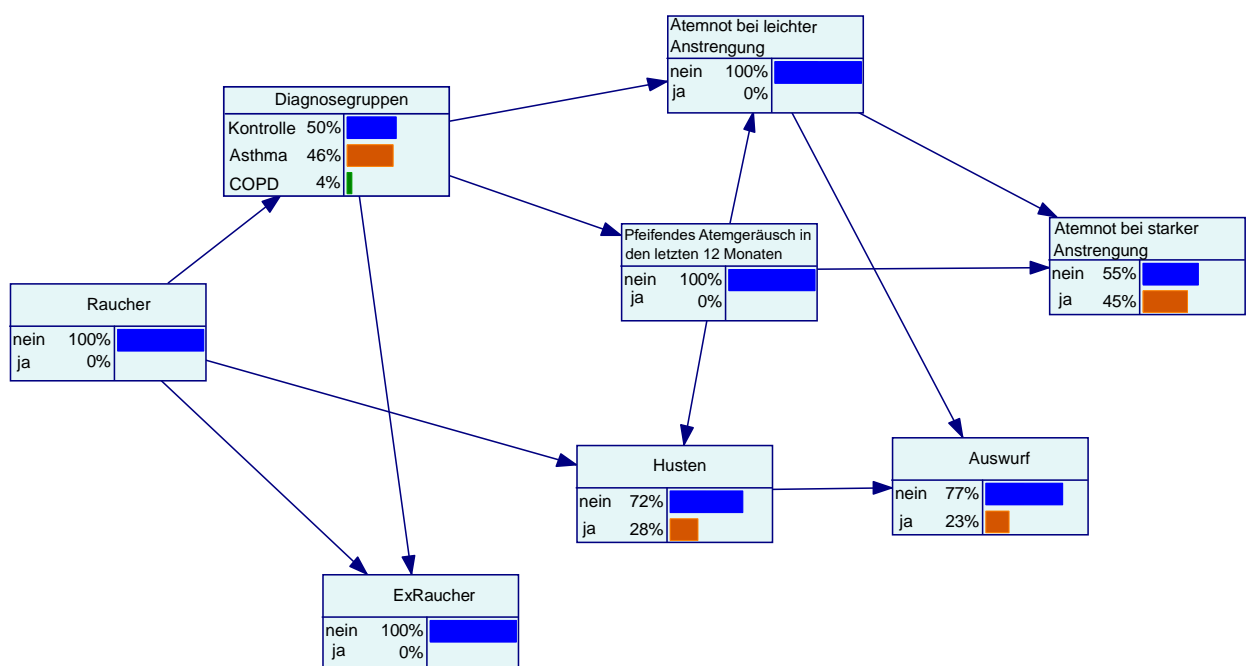


Abbildung 17: Bayesian Network unter alleiniger Berücksichtigung der Symptome. Dargestellt ist die Situation, die zu einer Maximierung der Wahrscheinlichkeit für die Kontrollgruppe führte. Bei Fehlen eines pfeifenden Atemgeräuschs, Fehlen von Luftnot bei leichterer Anstrengung und Nie-Rauchen ließ sich eine maximale Wahrscheinlichkeit von 50% für die atemwegsgesunde Kontrollgruppe erzielen.

Asthma bronchiale

Bei Vorhandensein eines pfeifenden Atemgeräuschs, fehlender Atemnot bei leichterer Anstrengung sowie negativem Raucherstatus ließ sich eine maximale Wahrscheinlichkeit von 69% für das Vorliegen eines Asthma bronchiale erreichen, verglichen mit 42% als Ausgangswert, wobei unter diesen anamnestischen Angaben die Wahrscheinlichkeit für eine Zuordnung zur atemwegsgesunden Kontrollgruppe 28% betrug (siehe Abbildung 18). Dies

verdeutlicht die Bedeutung des Symptoms „pfeifendes Atemgeräusch“ bei der Unterscheidung zwischen Asthma und einer atemwegsgesunden Kontrolle.

COPD

Abbildung 19 stellt die Version des Netzmodells unter Berücksichtigung derjenigen Symptome dar, für welche die Wahrscheinlichkeit der Diagnose einer COPD maximal wurde. Bei aktivem Raucherstatus und gleichzeitigem Vorhandensein sowohl eines pfeifenden Atemgeräuschs als auch von Luftnot bei leichterer Anstrengung ließ sich eine Wahrscheinlichkeit von 67% erzielen, verglichen mit 27% als Ausgangswert. Die relativ große Änderung unterstreicht, dass eine Erkennung allein über die Symptome am ehesten bei der COPD möglich war.

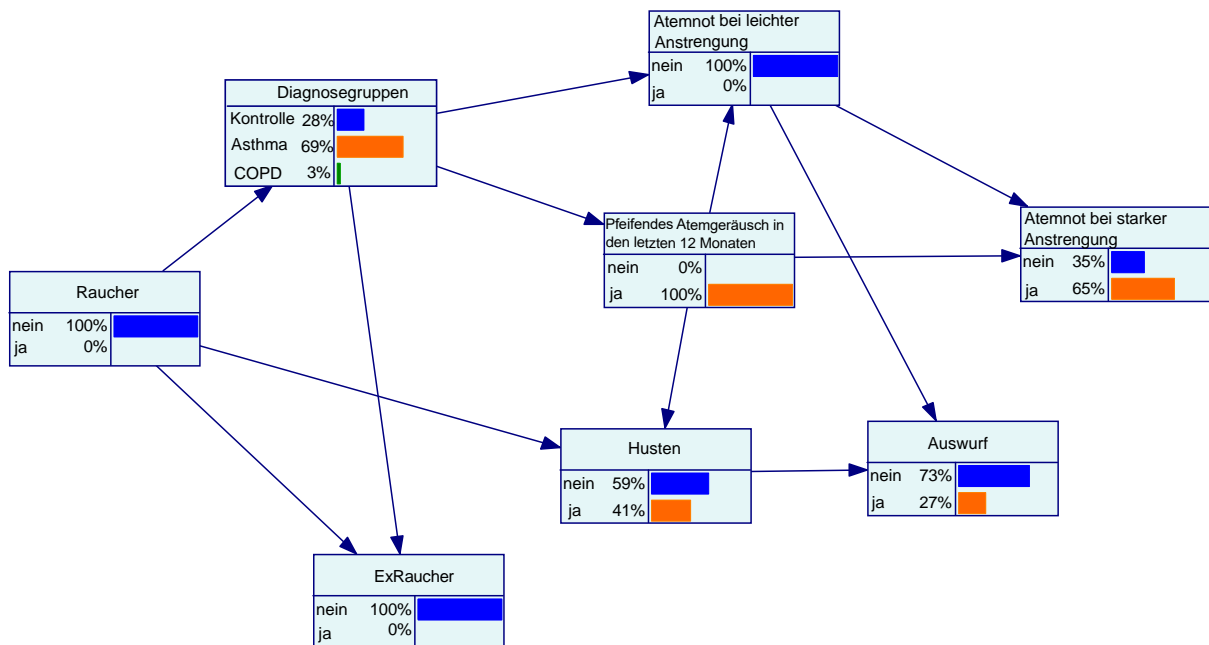


Abbildung 18: Bayesian Network unter alleiniger Berücksichtigung der Symptome. Dargestellt ist die Situation, die zu einer Maximierung der Wahrscheinlichkeit für Asthma bronchiale führte. Bei Vorhandensein eines pfeifenden Atemgeräuschs, Fehlen von Luftnot bei leichterer Anstrengung und Nie-Rauchen ließ sich eine maximale Wahrscheinlichkeit von 69% für das Vorliegen eines Asthma bronchiale erzielen.

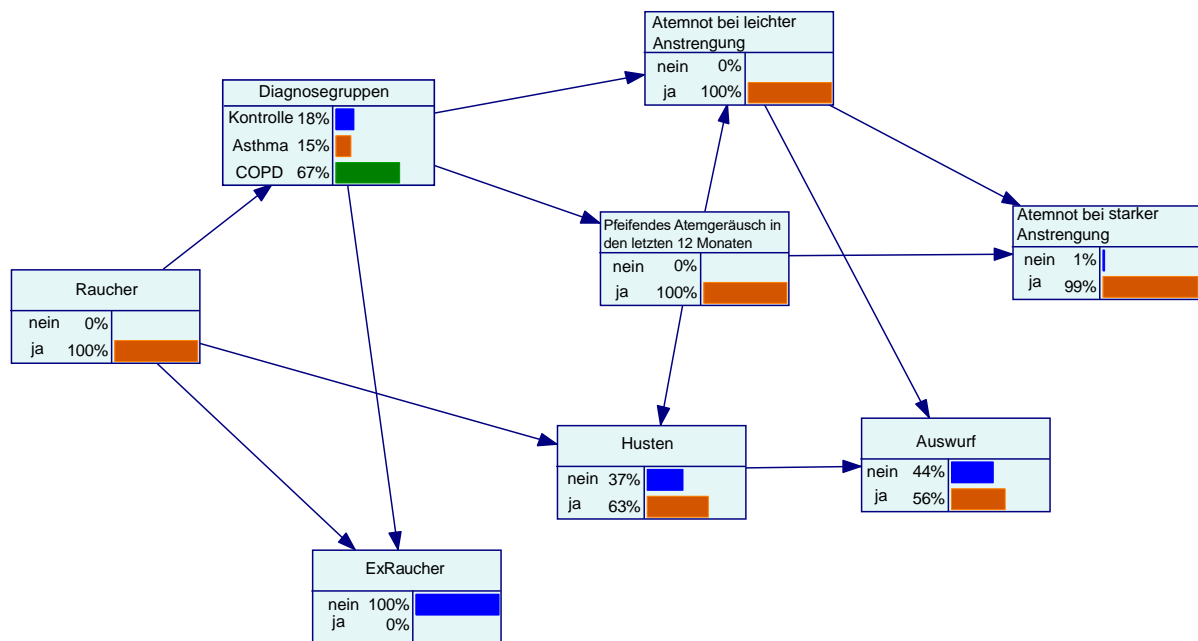


Abbildung 19: Bayesian Network unter alleiniger Berücksichtigung der Symptome. Dargestellt ist die Situation, die zu einer Maximierung der Wahrscheinlichkeit für eine COPD führte. Bei Vorhandensein eines pfeifenden Atemgeräuschs sowie Atemnot bei leichterer Anstrengung und aktivem Raucherstatus ließ sich eine maximale Wahrscheinlichkeit von 67% für das Vorliegen einer COPD erzielen.

4.2.5.2. Einschluss der Lungenfunktion

Analog zu den Strukturgleichungsmodellen wurden nach alleiniger Betrachtung der Symptome probabilistische Modelle unter zusätzlichem Einschluss der Lungenfunktion generiert, wobei sich im Einklang mit den vorangegangenen Analysen auch bei den Netzwerken der FEV₁ Z-Score als entscheidender Parameter der Spirometrie erwies. Für die Integration des FEV₁ Z-Scores in die Netzmodelle wurde eine Dichotomisierung vorgenommen, wobei den diagnostischen Empfehlungen entsprechend ein Z-Score von -1,645 als pathologisch definiert wurde (lower limit of normal, LLN, untere 5. Perzentile)(Criege, Baur et al. 2015, S. 154-155).

Abbildung 20 stellt die a priori-Wahrscheinlichkeiten des Netzwerks für die Kombination aus Symptomen und Lungenfunktion unter Berücksichtigung des FEV₁ Z-Scores dar. Während in Übereinstimmung mit den Modellen unter alleiniger Betrachtung der Symptome der Raucherstatus (aktiver Raucher und Ex-Raucher) nach wie vor einen direkten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeiten der Diagnosegruppen ausübte, wurden die Effekte der Symptome

„pfeifendes Atemgeräusch“ und „Atemnot bei leichterer Anstrengung“ bei Integration des FEV₁ Z-Scores in das Netzmodell indirekt über diesen vermittelt.

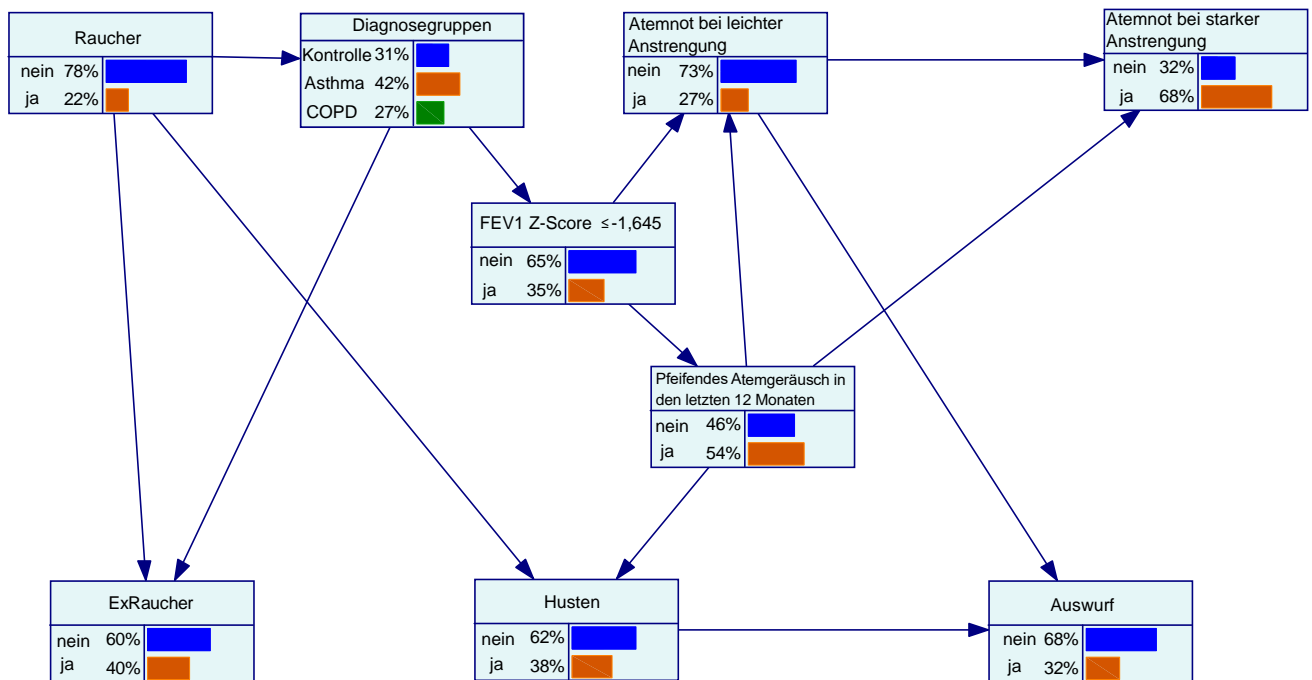


Abbildung 20: Bayesian Network unter Berücksichtigung der Symptome sowie des FEV₁ Z-Scores mit den a priori-Wahrscheinlichkeiten als Balken.

Wie auch in den rein symptomorientierten⁸ Netzmodellen ließen sich durch Einbringen anamnestischer Informationen bzw. durch Ermittlung des FEV₁ Z-Scores die Wahrscheinlichkeiten für die jeweiligen Diagnosegruppen variieren.

Kontrollgruppe und Asthma

Bei negativem Raucherstatus (Nie-Raucher) und einem FEV₁ Z-Score > -1,645 wurde für die Zuordnung zur Kontrollgruppe eine maximale Wahrscheinlichkeit von 45% erreicht, verglichen mit 31% als Ausgangswert, wobei in gleicher Zusammenstellung anamnestischer Angaben unter zusätzlicher Berücksichtigung der Lungenfunktion die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Asthma bronchiale 53% betrug (Abbildung 21). Analog zur alleinigen Betrachtung der Symptome verdeutlicht dies, dass eine eindeutige Abgrenzung zwischen atemwegsgesunden Patienten und Asthmatikern eine diagnostische Herausforderung darstellt, welche auch bei Integration spirometrischer Parameter wie des FEV₁ Z-Scores in die

Entscheidungsfindung bestehen bleibt. Ein pathologischer FEV₁ Z-Score ($\leq -1,645$) war bei gleichbleibend negativem Raucherstatus mit einem Anstieg auf maximal 66% für das Vorliegen eines Asthma bronchiale verbunden (Abbildung 22), verglichen mit dem Ausgangswert von 42%. Die Konstellation, die zur Maximierung für die Kontrollgruppe führte, hatte also einen gleich großen Effekt auf die diagnostische Wahrscheinlichkeit eines Asthma bronchiale.

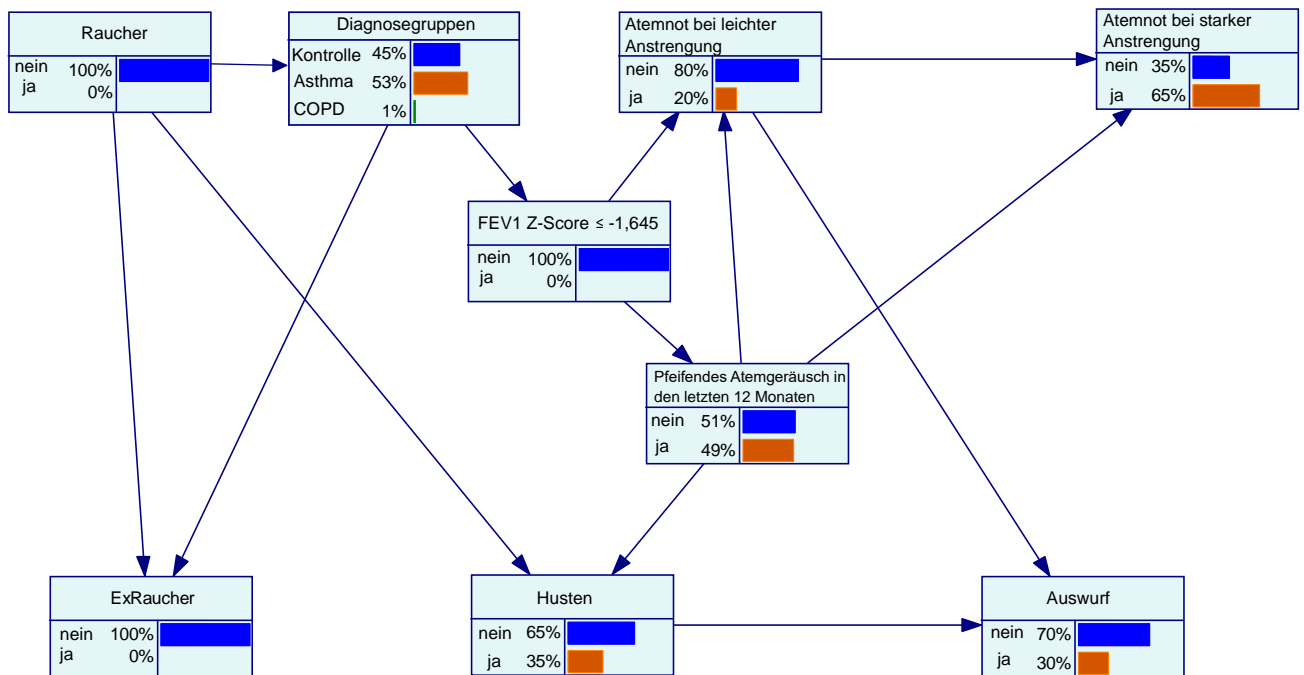


Abbildung 21: Bayesian Network unter Berücksichtigung der Symptome sowie des FEV₁ Z-Scores. Dargestellt ist die Situation, die zu einer Maximierung der Wahrscheinlichkeit für die Kontrollgruppe führte. Bei negativem Raucherstatus sowie einem FEV₁ Z-Score $> -1,645$ ließ sich eine maximale Wahrscheinlichkeit von 45% für die Zuordnung zur atemwegsgesunden Kontrollgruppe erzielen.

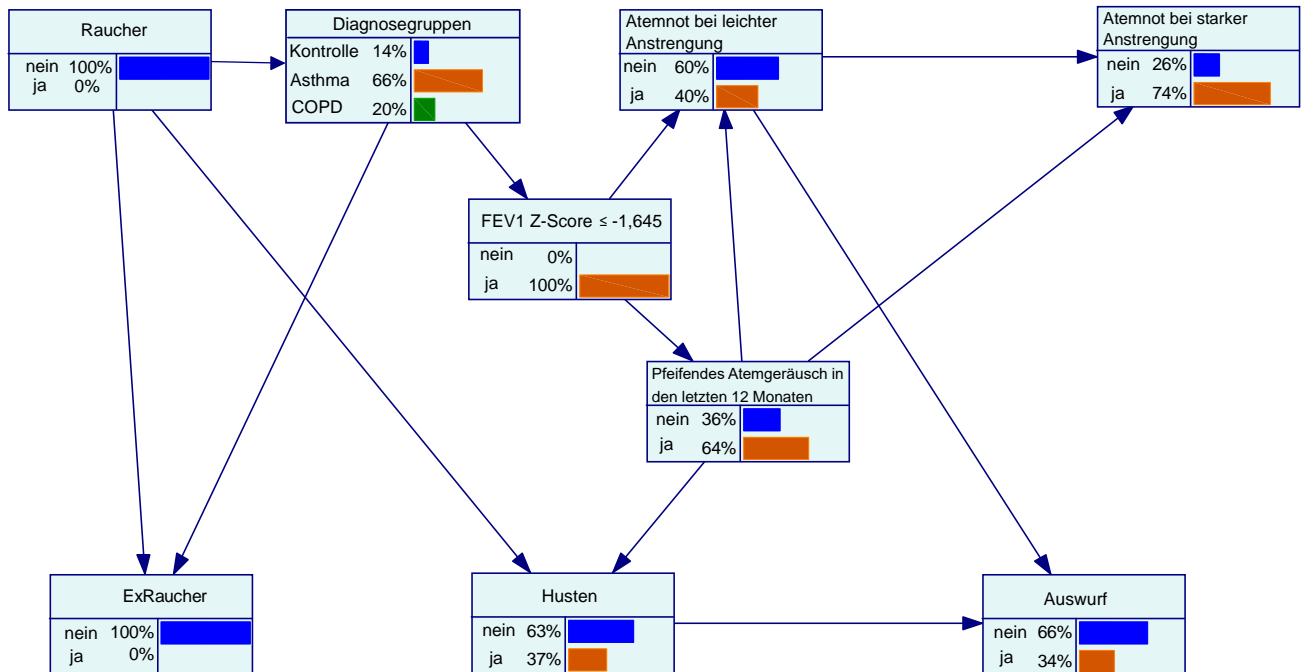


Abbildung 22: Bayesian Network unter Berücksichtigung der Symptome sowie des FEV₁ Z-Scores. Dargestellt ist die Situation, die zu einer Maximierung der Wahrscheinlichkeit für ein Asthma bronchiale führte. Bei negativem Raucherstatus und einem FEV₁ Z-Score ≤ -1,645 ließ sich eine maximale Wahrscheinlichkeit von 66% für das Vorliegen eines Asthma bronchiale erzielen.

COPD

Abbildung 23 stellt das Netzwerk mit der höchsten Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein einer COPD dar. Bei einem aktiven Raucher mit gleichzeitig pathologischem FEV₁ Z-Score (≤ -1,645) betrug die Wahrscheinlichkeit für die Diagnose einer COPD 81%, verglichen mit einem Ausgangswert von 27%. Im Vergleich zum Netzmodell unter alleiniger Betrachtung der Symptome konnte somit für die COPD durch Einschluss der Spirometrie in Form des FEV₁ Z-Scores eine deutlich höhere maximale Wahrscheinlichkeit erzielt werden (Anstieg von 67% bei ausschließlicher Berücksichtigung von Symptomen versus 81% bei zusätzlicher Integration der Lungenfunktion). Dieser Umstand unterstreicht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus den vorangegangenen Analysen die tragende Rolle der Lungenfunktion in der Diagnostik der COPD (siehe 4.2.4. Entscheidungsbäume).

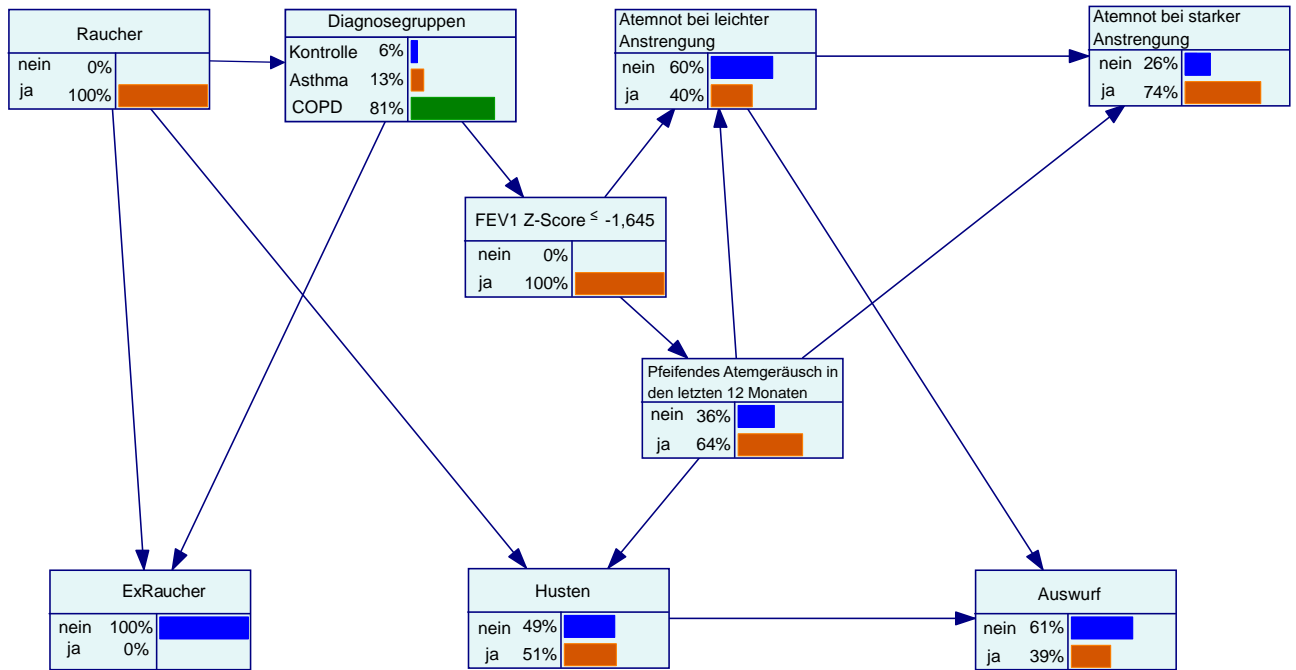


Abbildung 23: Bayesian Network unter Berücksichtigung der Symptome sowie des FEV₁ Z-Scores. Dargestellt ist die Situation, die zu einer Maximierung der Wahrscheinlichkeit für eine COPD führte. Bei aktivem Raucherstatus und einem FEV₁ Z-Score $\leq -1,645$ ließ sich eine maximale Wahrscheinlichkeit von 81% für das Vorliegen einer COPD erzielen.

Asthma vs. COPD vs. restliche Studienpopulation

Um die Verhältnisse in der Praxis möglichst realistisch abzubilden, wurden die Diagnosegruppen „Asthma bronchiale“ und „COPD“ in einem weiteren Schritt unter Anwendung des zuvor ermittelten Netzwerkes unter Einschluss der Lungenfunktion (FEV₁) der gesamten restlichen Studienpopulation gegenübergestellt, wobei die Personen dieser Vergleichsgruppe zwar weder an Asthma noch an einer COPD erkrankt waren, jedoch nicht zwangsweise als atemwegsgesund gelten konnten. Tabelle 6 bietet einen Überblick über die Zuordnung des Netzwerkes zu den einzelnen Gruppen. Die entsprechende Klassifikationsmatrix (Confusion Matrix) macht deutlich, dass insbesondere die korrekte Diagnose eines Asthma bronchiale durch den Vergleich mit der gemischten restlichen Studienpopulation erschwert wurde. Der positive prädiktive Wert (PPV) für die Erkennung von Asthma betrug lediglich 14,1%, die AUC lag bei 0,619. Demgegenüber betrug die AUC für die korrekte Diagnose einer COPD 0,892 und der PPV 71,9%.

Tabelle 6: Klassifikationsmatrix für die Diagnosegruppen Asthma, COPD und übrige Probanden unter Einschluss der Symptome und des FEV₁ Z-Score.

	Vorhergesagt		
	Übrige Probanden	Asthma	COPD
Rest	431	41	27
Asthma	287	53	35
COPD	43	19	159

Asthma vs. COPD

Ausgehend von der Annahme, dass durch Anamnese oder andere Informationen das Bestehen einer obstruktiven Atemwegserkrankung als gesichert angenommen werden darf, wurden darüber hinaus die Diagnosegruppen „Asthma bronchiale“ und „COPD“ ohne Berücksichtigung der anderen Patienten einander gegenübergestellt; dies erfolgte ebenfalls in dem oben genannten Netzwerk unter Berücksichtigung des FEV₁ Z-Scores. Tabelle 7 stellt die Zuordnung des Netzwerks zu den beiden obstruktiven Atemwegserkrankungen in Form einer Klassifikationsmatrix dar. Unter diesen Bedingungen betrug der PPV für die Diagnose eines Asthma 87,5%, für die Diagnose einer COPD 76,9%. Die AUC von 0,887 verdeutlicht, dass bei bereits gesicherter Diagnose einer obstruktiven Atemwegserkrankung die Unterscheidung zwischen Asthma bronchiale und COPD mithilfe des Netzwerks zuverlässig möglich war.

Tabelle 7: Klassifikationsmatrix für die Diagnosegruppen Asthma und COPD.

	Vorhergesagt	
	Asthma	COPD
Asthma	328	47
COPD	51	170

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, welche diagnostische Sicherheit ein Satz von sieben leicht zu erhebenden klinischen Zeichen und Symptomen im Verein mit einer Spirometrie bei der Erkennung der beiden obstruktiven Atemwegserkrankungen Asthma und COPD gewähren kann. Anzahl und Art der Fragen sowie die Funktionsmessung in Form einer Spirometrie waren im Hinblick auf die Möglichkeiten in einer allgemeinmedizinischen Praxis gewählt, obgleich die Daten in einer pneumologischen Praxis erhoben wurden. Letzteres

erfolgte, um als Referenzstandard umfassende Daten möglichst hoher Qualität zur Verfügung zu haben. Zur Analyse wurden neben konventionellen statistischen Verfahren solche eingesetzt, die entweder auf ein tieferes Verständnis der Zusammenhänge zwischen den erhobenen Werten (Strukturgleichungsmodelle) und/oder auf eine mögliche praktische Anwendung abzielten (Entscheidungsbäume und probabilistische Netzwerke). Zur Identifikation und Überprüfung der Modelle wurden etablierte statistische Algorithmen eingesetzt. Unter den Messgrößen der Spirometrie kam der Einsekundenkapazität FEV_1 die größte diagnostische Bedeutung zu.

Als Hauptergebnis fand sich, dass sowohl die Symptome als auch die Lungenfunktion für sich allein genommen nur eine sehr begrenzte diagnostische Kraft aufwiesen; allenfalls für die COPD fanden sich merkliche Gewinne an diagnostischer Wahrscheinlichkeit. In der Kombination hingegen zeigten die sieben Symptome und die Einsekundenkapazität eine wesentlich höhere Erkennungssicherheit, vor allem für die COPD, aber auch für das Asthma. Zumindest für die COPD blieb diese Sicherheit weitgehend erhalten, wenn als Vergleichsgruppe nicht die atemwegsgesunden Kontrollpersonen, sondern alle Patienten ausgewertet wurden, die weder Asthma noch COPD aufwiesen, möglicherweise aber eine andere Atemwegserkrankung. Umgekehrt konnte dann, wenn die Vorentscheidung für eine obstruktive Atemwegserkrankung gefallen war, die Differentialdiagnose zwischen Asthma und COPD mit besonders hoher Sicherheit geleistet werden.

Die Ergebnisse der Entscheidungsbäume und der probabilistischen Netzwerke waren konsistent miteinander, was die am stärksten relevanten Parameter und ihre Rangfolge anbelangte. Obgleich die Ergebnisse, ungeachtet der hohen Fallzahl, der Validierung in weiteren großen Kohorten bedürfen, vor allem solchen allgemeinmedizinischer Herkunft, weisen sie doch einen Weg, praktikable, für den Anwender nachvollziehbare Algorithmen für die klinische Praxis zu erstellen, die mit möglichst geringem Aufwand die Diagnose obstruktiver Atemwegserkrankungen unterstützen. Um den diagnostischen Nutzen der erstellten Algorithmen beurteilen zu können, erscheint es notwendig, zunächst die Methodik der Studie zu diskutieren und dabei mögliche Stärken und Schwächen zu beleuchten.

5.1. Charakteristika des Patientenkollektivs

Insgesamt konnten 1287 Patienten in die finalen Analysen eingeschlossen werden (siehe Abbildung 1). Durch die konsekutive, ungefilterte Rekrutierung aller Patienten, welche die

Praxis zur Abklärung einer potenziellen Atemwegserkrankung aufsuchten, und die Anwendung nur weniger Ausschlusskriterien (siehe 3.1.2. Ausschlusskriterien) fand eine minimale Vorselektion der Patienten statt. Gleichzeitig konnten durch den für die Teilnehmer geringen Aufwand Rücktritte von der Studienteilnahme vermieden werden. Auf diese Weise kam eine große, für statistisch aussagekräftige Ergebnisse geeignete Kohorte zustande. Obwohl im Rahmen der Studie keine gezielte Auswahl der Patienten stattfand, ist zu beachten, dass die Datenerhebung in einer pulmonologischen Facharztpraxis stattfand. In Allgemeinarztpraxen ist naturgemäß mit Abweichungen zu rechnen, vor allem der Möglichkeit, dass eine Atemwegserkrankung bei Patienten entdeckt wird, die aufgrund anderer Beschwerden die Praxis aufsuchten. Dies hat zur Folge, dass zwar die Prävalenz respiratorischer Erkrankungen vergleichsweise geringer ausfällt (Schneider, Dinant et al. 2006), zum anderen jedoch an die diagnostische Erkennung besonders hohe Anforderungen gestellt werden. Ob und inwieweit diese Anforderungen über diejenigen hinausgehen, die in der vorliegenden Arbeit in einer pulmonologischen Praxis erhoben wurden, sollte in nachfolgenden Studien geklärt werden. Möglicherweise müssen die hier generierten Algorithmen erweitert werden um die formale Diagnose einer Atemwegsobstruktion, wie bereits in einer vorangegangenen Arbeit beschrieben (Kellerer, Jankrift et al. 2019). In dieser Arbeit wurde der diagnostische Wert der Kapnovolumetrie beschrieben, die eines der wenigen funktionellen Verfahren darstellt, die ohne größeren Aufwand und ohne besondere Anforderungen an die Patienten in einer allgemeinmedizinischen Praxis zusätzlich implementiert werden könnten. Inwieweit die Einführung zusätzlicher Fragen über die sieben genannten Fragen hinaus erforderlich ist, müsste ebenfalls geklärt werden.

Die Mehrzahl der diagnostischen Fragen in der vorliegenden Arbeit bezog sich auf Symptome bzw. Charakteristika, die vom Patienten berichtet werden können, ohne dass auf irgendeine Diagnose Bezug genommen wird. Die einzige Ausnahme war die Frage nach „allergischem Schnupfen“, die bereits diagnostische Informationen enthält; allerdings war nicht gefordert, dass diese Diagnose von einem Arzt gestellt oder bestätigt worden war. Somit enthält diese Frage eine gewisse Unschärfe, da unter Umständen Patienten beispielsweise eine unspezifische Überempfindlichkeit mit einer Allergie verwechseln. Aus diesem Grunde ist anzunehmen, dass die Frage einen wechselhaften Wert aufweist im Vergleich zu den sehr viel konkreteren Angaben der anderen in dieser Studie verwendeten Fragen.

Ungeachtet dieser Bedenken wurde die Frage beibehalten, da sie auch ohne Spezifikation der diagnostischen Grundlage Informationen speziell über das Asthma bronchiale enthielt und man bei vielen Patienten ein relativ solides, zum Beispiel an saisonalen Symptomen orientiertes Verständnis voraussetzen kann. Dies war sinnvoll, da bei gut kontrollierten Patienten die Diagnose eines Asthma in jedem Fall schwierig und jede potentielle Information von Wert ist. Theoretisch besteht die Möglichkeit einer objektiven Überprüfung der Angaben des Patienten, zum Beispiel mittels IgE oder Prick-Test. Insgesamt dürfte sich das im hausärztlichen Umfeld realisierbare diagnostische Erweiterungspotential in Grenzen halten und allenfalls Biomarker wie zum Beispiel die Zahl der eosinophilen Granulozyten im Blut oder die Konzentration des exhalieren Stickstoffmonoxids (FeNO) umfassen (Schneider, Tilemann et al. 2009, Schneider, Schwarzbach et al. 2013).

Während sich zwischen den Diagnosegruppen bezüglich des Alters statistisch signifikante Unterschiede zeigten, konnten die Faktoren Gewicht, Größe und BMI als mögliche verzerrende Störgrößen vernachlässigt werden, da keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden. Hinsichtlich des Alters erwiesen sich die Gruppe der Asthmatiker sowie die Kontrollgruppe als signifikant jünger verglichen mit Patienten mit COPD. Darüber hinaus zeigte sich innerhalb des Studienkollektivs ein nahezu ausgewogenes Geschlechterverhältnis (45,8% Männer vs. 54,2% Frauen). Das Überwiegen des weiblichen Geschlechts vor allem innerhalb der Diagnosegruppe des Asthma bronchiale im Vergleich zur männlich dominierten Kategorie der COPD entspricht bekannten Daten für die untersuchte Altersgruppe (Raherison and Girodet 2009, S. 218-219, Subbarao, Mandhane et al. 2009, S. 186).

Somit lässt sich für das vorliegende Patientenkollektiv feststellen, dass die hohe Prävalenz von Atemwegserkrankungen in einer pulmonologischen Praxis, zusammen mit der umfassenden funktionellen und klinischen Charakterisierung der Patienten, für die Analyse vorteilhaft war und die hohen absoluten Zahlen die Anwendung elaborierter statistischer Algorithmen erlaubten. Umgekehrt jedoch ist unklar, inwieweit sich die Ergebnisse auf das allgemeinmedizinische Umfeld übertragen lassen. Auch wäre zu überprüfen, inwieweit Algorithmen wie die in der vorliegenden Arbeit entwickelten von den Ärzten akzeptiert und angewendet werden. Hierfür wären möglichst einfach und zeitsparend einsetzbare Implementierungen der Algorithmen anzustreben, die ebenfalls in Studien evaluiert werden

müssten. Ferner wäre daran zu denken, dass Ärzte durch Eingabe von Daten die Algorithmen auf der Basis eigener Entscheidungen an die Bedingungen der eigenen Praxis und insbesondere die Klientel der Patienten anpassen können.

5.2. Klinische Daten

Klinische Daten fanden in die vorliegende Arbeit in zweifacher Weise Eingang. Zum einen erfolgte dies implizit, indem die finale Diagnose des Patienten vom behandelnden Arzt auf der Basis der gesamten klinischen Informationen aus einer in der Regel jahrelangen Behandlung der Patienten getroffen wurde. Diese Diagnose wurde als Referenz verwendet, und die Verlässlichkeit dieser Referenz war ein zentraler Grund, warum die vorliegende Studie in einer pulmonologischen Praxis durchgeführt wurde.

Zum anderen wurden die Antworten auf sieben eng umrissene Fragen ausgewertet. Fragen dieser Art fanden selbstverständlich auch bei der ärztlichen Diagnose Verwendung. Obgleich somit eine Redundanz mit den Angaben in den Krankenakten anzunehmen war, wurde doch der Weg gewählt, Fragebögen anzuwenden statt die Daten aus den Krankenakten zu extrahieren, um einerseits die Vergleichbarkeit und andererseits die Aktualität der Angaben sicherzustellen. Die genannten sieben Fragen waren aufgrund von statistischen Analysen (siehe 4.2.1. Logistische Regression) als die maximal aussagekräftigen Fragen identifiziert worden, wobei die Frage nach „allergischem Schnupfen“ separat gezählt wurde, da sie bereits eine gewisse diagnostische Vorinformation beinhaltet (siehe 5.1. Charakteristika des Patientenkollektivs).

Auf diese Weise kam ein Satz von Fragen zustande, der in einer allgemeinmedizinischen Praxis zu erheben sein sollte und der nach Meinung der Autorin einen Minimalsatz von Anamnese umfasst, die jeder Allgemeinmediziner erheben sollte, der respiratorische Erkrankungen diagnostiziert. Der Fragebogen, der die Abfragen enthielt, war so konzipiert, dass die Patienten ihn eigenständig ausfüllen konnten. Nur wenige Patienten bedurften der Unterstützung bei der Beantwortung. Dadurch hielt sich der Prozentsatz fehlender Angaben in Grenzen, und der Großteil der Fragebögen war auswertbar.

Die Fragebögen enthielten insgesamt 30 Abfragen, von denen einige allerdings nur Unterabfragen waren, falls eine Vorbedingung erfüllt war. Die Fragen waren so formuliert, dass sie nach aller Erwartung möglichst gut verständlich waren, wie sich in der geringen Zahl von Rückfragen bestätigte. Ihre Beantwortung stützte sich naturgemäß auf die subjektiven

Angaben der Studienteilnehmer; hierbei war eine gewisse Unschärfe auf der Basis relativer Formulierungen wie „häufig“ unvermeidlich, denn die Alternative einer detaillierten, quantitativen Angabe ist aufgrund aller Erfahrungen weitgehend fiktiv und weniger verlässlich. Trotz der klaren, vorgegebenen Struktur des Fragebogens waren die Angaben der Studienteilnehmer teilweise nicht vollständig, allerdings hielt sich dieser Prozentsatz in Grenzen und stellte für die vorliegenden Analysen keine ernsthafte Einschränkung dar.

5.3. Qualität der Spirometrie

Neben den Abweichungen von einem typischen allgemeinmedizinischen Patientenkollektiv gilt es zu berücksichtigen, dass auch die Erhebung der Lungenfunktionsparameter unter den Bedingungen einer pulmonologischen Facharztpraxis erfolgte. Vorliegende Daten deuten darauf hin, dass im Vergleich zu allgemeinmedizinischen Praxen Differenzen in der Qualität der Messungen anzunehmen sind (Schermer, van Schayck et al. 2000, S. 53-54). Aus diesem Grunde fällt möglicherweise der Wert der Spirometrie unter den Bedingungen einer allgemeinmedizinischen Praxis geringer aus als es unter den optimalen Bedingungen der vorliegenden Studie der Fall war. An dieser Stelle zeigen Verfahren, die nur in geringem Maße von der Mitarbeit des Patienten abhängig sind, ihr Potential, beispielsweise die Kapnovolumetrie (Kellerer, Jankrift et al. 2019).

Neben Unterschieden in der Qualität und Wartung der verwendeten Geräte ist davon auszugehen, dass wesentliche Qualitätsunterschiede darauf zurückzuführen sind, dass das Personal in einer Facharztpraxis für Lungenheilkunde speziell für die Durchführung von Lungenfunktionstests geschult und durch die häufige Anwendung routinierter ist als Mitarbeiter einer allgemeinmedizinischen Praxis (Akhtar and Wilson 2005, S. 217-219). Ein weiterer Unterschied könnte darin liegen, dass auch die Patienten einer pulmonologischen Praxis in der Durchführung von Lungenfunktionstests mehr Erfahrung haben. Dies ist zwar für die Erstdiagnose ohne Bedeutung, wohl aber unter den Bedingungen der vorliegenden Studie, in der nur ein geringer Teil der Patienten sich zur Erstdiagnose einer Atemwegserkrankung vorstellte.

Aufgrund dieser Tatsachen ist davon auszugehen, dass in der gegenwärtigen Studie das maximale Potential der Spirometrie ausgeschöpft wurde. Diejenige Messgröße, die konsistent in allen Analysen als dominante Größe verblieb, war die Einsekundenkapazität FEV₁, und zwar ausgedrückt als Z-Score der Abweichung vom Normwert. Der Z-Score ist der üblichen

Bewertung als Prozent vom Sollwert insofern überlegen, als er die beispielsweise altersassoziierte Variation der Standardabweichung von FEV_1 in einer Normpopulation angemessen berücksichtigt. In einigen Analysen zeigte sich ein, allerdings begrenzter, Wert der Atemflüsse, vor allem im mittleren Volumenbereich der Ausatmung.

Diese Messgrößen wurden aus zwei Gründen nicht weiter ausgewertet. Der erste Grund war, dass sie FEV_1 statistisch unterlegen waren, eine Beobachtung, die in Übereinstimmung mit vielen anderen Daten steht. Der Vorteil von FEV_1 ist, nur eine Mitarbeit über die erste Sekunde der Ausatmung zu erfordern, sofern eine vorherige maximale Einatmung gewährleistet ist. Im Gegensatz dazu erfordert die korrekte Bewertung der Flüsse auch eine korrekte maximale Ausatmung, da diese als Bezugsgröße dient. Eine solche Ausatmung ist in der Regel schwerer als eine korrekte Bestimmung von FEV_1 zu erreichen, vor allem bei Patienten mit COPD, bei denen sie oft 15 Sekunden und mehr an Ausatemzeit benötigen würde. Der zweite Grund lag darin, dass die genannten Schwierigkeiten in einer allgemeinmedizinischen Praxis vermehrt zu Tage treten dürften. Selbst wenn also die mittleren Atemflüsse im vorliegenden Datensatz einen zusätzlichen diagnostischen Wert aufgewiesen hätten, wäre dennoch zu erwägen gewesen, sie aus Algorithmen wegzulassen, die für die Verwendung außerhalb pulmonologischer Praxen konzipiert sind.

Zugleich unterstreichen die vorstehenden Überlegungen die Notwendigkeit, die Qualität der spirometrischen Messungen zu verbessern, sei es durch intensive, stets wiederholte Schulung des Personals, sei es durch ausgefeilte Algorithmen sowohl der Auswertung der Kurven als auch der Anleitung der Patienten. In diagnostischer Hinsicht dürfte die Spirometrie auch in Zukunft die zentrale Lungenfunktionsmessung darstellen, da alternative, wenig Mitarbeit erfordernde Verfahren wie die Kapnovolumetrie (Kellerer, Jankrift et al. 2019) oder die Impulsoszillometrie (Trinkmann, Gawlitza et al. 2018) teils nur für spezielle Diagnosen, zum Beispiel die COPD, eine hohe Aussagekraft haben, teils einen relevanten apparativen und finanziellen Mehraufwand bedeuten und in jedem Fall einer gewissen Zeit bedürfen, um überhaupt in der Praxis etabliert zu werden.

5.4. Statistische Methoden

Im Rahmen der Analysen kamen mehrere statistische Verfahren zur Anwendung, die teils aufeinander aufbauten, teils sich ergänzten. Sie sollen im Folgenden diskutiert werden. Zur

Identifizierung der relevanten klinischen Zeichen und Symptome sowie Lungenfunktionsparameter wurden klassische logistische Regressionen durchgeführt. Diese Regressionen erfolgten mit verschiedenen binären Kategorien in der Gegenüberstellung von Diagnosegruppen. Sowohl Asthma als auch COPD wurden zum einen mit der Kontrollgruppe verglichen, bei der keine Atemwegserkrankung vorlag, zum anderen mit ihrem jeweiligen Komplement, das heißt allen Patienten, die nicht zur jeweiligen Diagnosegruppe gehörten. Auf diese Weise wurden zum einen optimale diagnostische Bedingungen hergestellt, allerdings unter nicht ganz realistischen Voraussetzungen, zum anderen die reale Situation in einer Praxis simuliert, sofern es um die Diagnose einer obstruktiven Atemwegserkrankung versus ihren Ausschluss geht, gleich ob eine andere Atemwegserkrankung vorliegt.

Darüber hinaus erfolgten die Analysen gestaffelt in dem Sinne, dass einmal die Antworten auf die sieben Fragen alleine, sodann die Lungenfunktionsparameter alleine und schließlich Kombinationen aus beiden als Prädiktoren eingesetzt wurden. Diese Strategie war notwendig in Anbetracht der multiplen Korrelationen zwischen den Messgrößen, um konsistente, statistisch robuste Prädiktoren zu identifizieren, ohne sich zu sehr auf automatische, rein statistisch operierende Verfahren zu verlassen, die angesichts der Kollinearitäten zu klinisch und physiologisch nicht plausiblen Resultaten führen können. Die so identifizierten Prädiktoren wurden in den weiteren Analysen verwendet, und die Konsistenz der so erhaltenen Voraussagen galt als Bestätigung der Richtigkeit der entwickelten Modelle.

Bei den logistischen Regressionen erfolgten die Berechnungen zunächst unter Einschluss aller jeweiligen Variablen des ausgewählte Variablensatzes und anschließend mittels schrittweiser Vorwärts-Selektion. Die Ergebnisse dieser Analysen deckten sich weitgehend bezüglich der statistisch signifikanten Parameter (siehe Heatmap, Anhang Tabelle 13 bis 22). Die Aussagekraft der identifizierten Variablensätze stimmte gemäß den zusätzlichen ROC-Analysen weitgehend überein (siehe 4.2.1. Logistische Regression, sowie 4.2.2. ROC). Somit bewährte sich die logistische Regression als etabliertes Verfahren der Statistik (Stoltzfus 2011, S. 1100, 1103-1104) zu dem Zweck, eine Sichtung der Daten und Zusammenhänge vorzunehmen, die zur Identifizierung der diagnostisch relevantesten Parameter diene und eine gute Basis dafür abgab, statistisch gesehen komplexere, zugleich jedoch für den Anwender leichter interpretierbare Verfahren wie Entscheidungsbäume und Bayesian Networks einzusetzen. Im Vergleich dazu sind logistische Regressionen und ROC zwar

aussagekräftig, was finale Ergebnisse anbelangt, jedoch nur in geringem Maße für den Anwender anschaulich nachvollziehbar. Das Bestreben, praktisch anwendbare und zugleich intuitiv verständliche Algorithmen zur Unterstützung der Diagnostik zu entwickeln, führte basierend auf den Ergebnissen der logistischen Regressionen zu den im Nachstehenden beschriebenen Ansätzen, die zu eruieren ein wesentliches Ziel der vorliegenden Arbeit war.

Für die Erstellung praktisch anwendbarer und vor allem für den Arzt nachvollziehbarer Algorithmen erschien es zunächst sinnvoll, nach dem summarischen diagnostischen Wert die Zusammenhänge von Symptomen und Lungenfunktionsmessgrößen herauszuarbeiten. Hierzu wurden in Anlehnung an die logistischen Regressionen Strukturgleichungsmodelle entwickelt für die Symptome alleine, die Lungenfunktionsparameter alleine, sowie die Kombination aus Symptomen und Spirometrie. Ungeachtet der Tatsache, dass in den logistischen Regressionen den mittelexpiratorischen Flüssen eine hohe Bedeutung zukam, setzte sich in der Berechnung der Strukturgleichungsmodelle im Allgemeinen die Einsekundenkapazität FEV_1 durch, und zwar in Form des Z-Scores, der gegenüber allen anthropometrischen Charakteristika maximal adjustiert war.

Bei der Untersuchung der Zusammenhangsstruktur der diagnostischen Variablen wurden die Diagnosegruppen des Asthma bronchiale und der COPD separat analysiert, jedoch unter Annahme der gleichen Grundstruktur. Dies erfolgte durch die Anwendung eines zweilagigen Modells in AMOS. Obwohl sich der Zusammenhang der Variablen für beide Erkrankungen durch dasselbe Modell beschreiben ließ (siehe 4.2.3. Zusammenhangsstruktur der untersuchten Variablen), bestanden Unterschiede vor allem der Art, dass einige Beziehungen beim Asthma signifikant waren, nicht jedoch bei der COPD.

Die Strukturgleichungsmodelle dienten primär dem Verständnis und waren nicht direkt für eine klinische Anwendung konzipiert. Dies äußerte sich darin, dass für ihre Erstellung alle Parameter für Geschlecht, Alter und BMI adjustiert wurden, um diese Faktoren als relevante Einflussgrößen auszuschließen und nicht die Diagramme unnötig kompliziert zu machen. In der Praxis würde das zusätzliche Rechenschritte erfordern, welche die Anwendung erschweren bzw. das Ergebnis schwerer durchschaubar machen. Die Modelle dienten somit dazu, die innere Stimmigkeit und relative Wertigkeit der verschiedenen diagnostischen Parameter zu überprüfen. Für die Darstellung des Zusammenhangs von Symptomen und Lungenfunktionsparametern erschien die Ausschaltung möglicherweise verzerrender Größen

wie Geschlecht, Alter und BMI sinnvoll und notwendig, um optimale Ergebnisse zu erzielen und zugleich verwirrende zusätzliche Abhängigkeiten von diesen anthropometrischen Parametern zu vermeiden. Die Analyse und bildliche Darstellung der Verknüpfung der Variablen diene somit in erster Linie dem tieferen Verständnis der Zusammenhänge zwischen Symptomen und spirometrischen Parametern. Ungeachtet der genannten Einschränkungen war das aus den Strukturgleichungsmodellen resultierende Verständnis daher wertvoll, um in den nächsten Schritten zwei diagnostische Ansätze zu eruieren, die leicht und intuitiv in der klinischen Praxis anwendbar sind.

Die Strukturgleichungsmodelle dienten als Vorlage für die Konstruktion der Entscheidungsbäume und Bayes'schen Netzwerke; eine explizite Bezugnahme auf Geschlecht, Alter und BMI hätte die Netzwerke unnötig kompliziert gemacht. Bei der Generierung dieser Algorithmen in Form wurde somit auf diese Adjustierung verzichtet, obgleich damit möglicherweise ein Verlust an diagnostischer Genauigkeit einhergeht. Falls die erhaltenen Daten in weiteren großen Studien validiert werden, wäre in einem zweiten Schritt an die Einbeziehung der anthropometrischen Daten zu denken, ungeachtet dessen, dass die Lungenfunktionsmessgrößen bereits so weit als möglich durch den Bezug auf Sollwerte normiert sind. Auch lässt sich im Nachhinein konstatieren, dass die Vernachlässigung der anthropometrischen Einflussgrößen im Mittel zu keinem großen Verlust in der Stärke der Zusammenhänge zwischen den Variablen führte.

Zur Unterstützung der diagnostischen Entscheidungsfindung wurden zunächst Entscheidungsbäume konstruiert. Entscheidungsbäume bringen einige, im Kontext der vorliegenden Studie günstige Eigenschaften mit sich. Zum einen lassen sich große Datensätze, auch bei teilweise fehlenden Angaben, gut strukturieren. Zum anderen sind sie trotz komplexer statistischer Hintergründe gut zu verstehen und anzuwenden und kommen einer systematisierten Art, Entscheidungen zu treffen, sehr nahe. Diese bestünde ja darin, zunächst die aussagekräftigste Variable zu identifizieren, in der Folge dann die nächst aussagekräftigsten Variablen usw., um auf diese Weise mit einer minimalen Abfolge von Abfragen bzw. Entscheidung das bestmögliche Ergebnis zu erzielen. Allerdings ist zu beachten, dass Entscheidungsbäume in jedem Einzelfall auf ihre Stabilität und Robustheit geprüft werden sollten, da sie insbesondere bei der Anwendung auf im Zuge der Unterteilung kleiner werdende Datensätze das Problem des Overfitting mit sich bringen, d.h. dass zwar der analysierte Datensatz gut beschrieben

wird, für neu erhobene Datensätze jedoch die Klassifikationsgenauigkeit deutlich abnimmt (Kuhn and Johnson 2013, Song and Lu 2015, S. 130, 134). Entscheidungsbäume sind aufgebaut aus sogenannten Knoten und sogenannten Zweigen, die von jedem Knoten ausgehen, mit Ausnahme der Endknoten (Blätter), die für die finale Entscheidung herangezogen werden. Die Verzweigung bei jedem Knoten kann im Prinzip mehr als zwei Zweige umfassen, allerdings führt dies oft zu Schwierigkeiten (Hastie, Tibshirani et al. 2009). Um die Nachvollziehbarkeit der Bäume für den Einsatz im klinischen Alltag zu wahren, wurden in den vorliegenden Analysen die Entscheidungen binär getroffen, wobei für kontinuierliche Variablen ein optimaler Cut-Off gewählt wurde.

Des Weiteren wurde eine maximale Baumtiefe von drei plus dem basalen Knoten definiert, ferner eine minimale Anzahl $n = 100$ von Patienten pro Knoten gefordert. Diese Einschränkungen begünstigen den praktischen Einsatz in einem überschaubaren Baum und reduzieren zugleich die Gefahr eines Overfitting. Zur Konstruktion von Entscheidungsbäumen gibt es verschiedene Verfahren (Kuhn and Johnson 2013). In der vorliegenden Arbeit erfolgte ihr Aufbau nach dem in SPSS verfügbaren Verfahren CHAID, das auf einem Vergleich der Chi-Quadrat-Statistiken für jede Entscheidungsalternative basiert. Zur Kontrolle wurden alle Bäume mittels des alternativen bzw. erweiterten Verfahrens EXHAUSTIVE CHAID berechnet, wobei sich zwischen den beiden Ansätzen kaum Unterschiede zeigten; dies spricht für die Validität der gefundenen Entscheidungsbäume (siehe 4.2.4. Entscheidungsbäume).

Analog zu den logistischen Regressionen erfolgte die Analyse der Entscheidungsbäume schrittweise, jeweils für die Symptome und für die Lungenfunktion alleine (siehe Anhang Abbildung 38 bis 49), um deren Stellenwert separat zu ermitteln, sodann für die Kombination aus Symptomen und Spirometrie. Diese Analysen erfolgten jeweils für die Diagnosegruppen des Asthma bronchiale und der COPD im Vergleich mit ihrem jeweiligen Komplement sowie der atemwegsgesunden Kontrollgruppe, um zwei verschiedene Vergleichskollektive zu verwenden. Darüber hinaus erfolgte eine Gegenüberstellung der beiden Diagnosegruppen „Asthma bronchiale“ und „COPD“ ohne Bezug auf eine Kontrollgruppe, d.h. unter der Annahme, dass eine obstruktive Atemwegserkrankung bereits als gesichert angenommen werden darf und sich nur die Frage der genannten Differenzialdiagnose stellt. Darüber hinaus wurden die Diagnosen eines Asthma bronchiale und einer COPD mit dem gesamten übrigen Studienkollektiv entgegengestellt, das auch Patienten mit anderen Atemwegserkrankungen

umfasste. Diese Analyse diene dazu, die tatsächliche Situation in der klinischen Praxis möglichst gut abzubilden, während die anderen, für eine statistische Trennung besseren Vergleiche dazu dienten, den maximalen Informationsgehalt der Variablen herauszufinden.

Die beschriebene dreistufige Analyse von Symptomen alleine, Lungenfunktion alleine sowie ihrer Kombination hatte folgenden klinischen Hintergrund. Im schlechtesten Fall steht keine valide Lungenfunktion zur Verfügung, sodass die Diagnose alleine aufgrund der Symptome stattfinden muss. Im optimalen Fall steht hingegen auch eine valide Lungenfunktion zur Verfügung. Der Vergleich mit der Analyse der Lungenfunktion alleine zeigt an, welche Wertigkeit verschiedene Lungenfunktionsparameter haben und ob die dominante Messgröße in der Kombination mit den Symptomen dominant bleibt. Aufgrund der begrenzten erlaubten Baumtiefe und der Erwartung, dass in der Kombination nicht nur Lungenfunktionsmessgrößen, sondern auch Symptome informativ sind, ist eine separate Analyse der Lungenfunktionsparameter unumgänglich.

Umgekehrt erwies sich insbesondere in der Diagnostik des Asthma bronchiale die Lungenfunktion alleine als nicht zureichend. Dies ist möglicherweise auf die variable, zum Zeitpunkt der Untersuchung in der Regel nicht nachweisbare Atemwegsobstruktion bei Asthmatikern zurückzuführen (Schneider, Gindner et al. 2009, S. 7-8), wohingegen sich die Auswertung der Symptome auf einen längeren Zeitraum bezieht, in dem tatsächlich Atemwegsbeschwerden auftreten, ohne dass die entsprechende Funktionsänderung gemessen worden wäre. In jedem Fall manifestierte sich in den Entscheidungsbäumen, dass die Lungenfunktion für die Diagnose einer COPD eine größere Bedeutung besitzt als für die Diagnose eines Asthma bronchiale.

Als weiterer Ansatz zur intuitiven Unterstützung der diagnostischen Entscheidungsfindung wurden Bayesian Networks gewählt. Solche Netzwerke wurden bereits in der Medizin erprobt, allerdings nicht im Kontext der Fragestellung dieser Arbeit. Zwar können in den Entscheidungsbäumen auch Wahrscheinlichkeiten für die Diagnosen formuliert werden, doch ist der Gebrauch im Sinne einer definiten Entscheidung für oder gegen eine bestimmte Diagnose gebräuchlicher. Im Gegensatz dazu basieren die Bayesian Networks fundamental auf Wahrscheinlichkeiten und liefern immer nur Wahrscheinlichkeitsaussagen, über deren Bewertung der Benutzer entscheiden muss. Die Netzwerke weisen eine Ähnlichkeit zu Strukturgleichungsmodellen auf, jedoch basieren die Beziehungen zwischen den Variablen in diesen Modellen letztlich auf Regressionskoeffizienten, während in den Bayesian Networks

bedingte Wahrscheinlichkeiten an die Stelle der Regressionsbeziehungen treten. Auf diese Weise wird der Informationsfluss im Netz nicht als Transmission von Effekten, sondern als Erhöhung oder Verminderung von Wahrscheinlichkeiten in der Verteilung abhängiger Variablen modelliert.

Dieser Ansatz erlaubt es, besonders elegant mit dem Fehlen von Werten umzugehen. Wenn eine Information an einem bestimmten Knoten nicht verfügbar ist, wird die a priori-Wahrscheinlichkeit, d.h. die Verteilung des Merkmals in der untersuchten Population angenommen. Falls sich in dem Netzwerk ein Knoten befindet, in dem die korrespondierende Verteilung über verschiedene Diagnosen dargestellt ist, kann trotzdem eine, wenn auch eingeschränkte, diagnostische Entscheidung anhand der verschiedenen Wahrscheinlichkeiten erfolgen. Auch kann man leicht prüfen, was der Fall wäre, wenn man die Information hätte, und auf diese Weise ihren Stellenwert eruieren. Analog zu den vorangehenden Analysen wurden für die Berechnung der Netzwerke die Diagnosegruppen des Asthma bronchiale, der COPD und die atemwegsgesunde Kontrollgruppe zunächst nur unter Berücksichtigung der Symptome und anschließend unter zusätzlichem Einschluss der Lungenfunktion in Form des FEV₁ Z-Scores einander gegenübergestellt.

Bayes'sche Netzwerke wurden erstmalig in den 1990er-Jahren im Kontext medizinischer Entscheidungsfindung untersucht. Die Übergangswahrscheinlichkeiten wurden zunächst von Experten festgesetzt, die in die entsprechenden Werte ihre langjährige Erfahrung eingehen ließen. In der Folge wurden zunehmend Algorithmen entwickelt, um die Übergangswahrscheinlichkeiten und vor allem eine optimale oder zumindest minimal ausreichende Struktur des Netzwerks auf der Basis von Daten zu finden. Ein Vorteil der Bayesian Networks ist die enge Verknüpfung mit kausalen Modellen (Lucas 2001), die auch im Rahmen der vorliegenden Arbeit genutzt wurde. Dies erfolgte, indem die Konstruktion der Netzwerke analog zu den Strukturgleichungsmodellen vorgenommen wurde, gegebenenfalls mit Modifikationen, wodurch die Zusammenhangsstruktur der Variablen auch in den praktisch anzuwendenden Algorithmen berücksichtigt wurde.

Bayesian Networks sind heute in vielen Bereichen zur Unterstützung von Entscheidungsfindung nicht mehr wegzudenken. Sie verbinden statistisch-mathematische Formalisierungen, Konzepte der Künstlichen Intelligenz und Algorithmen des machine learning (Abu-Hanna and Lucas 2001, S. 3) und sind in ihrer Vielseitigkeit und Flexibilität hervorragend geeignet, die

diagnostische Entscheidungsfindung zu unterstützen. In der Medizin sollen sie nicht dazu dienen, den Arzt zu ersetzen oder ihm Entscheidungen abzunehmen, sondern dazu, die verfügbare Information in einer möglichst kompakten, durch empirischen Daten gestützte und auf das Wesentliche konzentrierten Form darzubieten. In entsprechenden graphischen Darstellungen können die Implikationen bestimmter Symptome oder Messwerte auf die diagnostischen Wahrscheinlichkeiten unmittelbar, beispielsweise durch Balkendiagramme visualisiert werden.

Die Datenbasis solcher Netzwerke bzw. die implementierten Übergangswahrscheinlichkeiten lassen sich ohne weiteres verändern, sodass im Prinzip ein Arzt durch Eingabe der ihm zur Verfügung stehenden diagnostischen Information und der von ihm getroffenen Entscheidung das Netzwerk in dem Sinne ändern könnte, dass es sich an die Bedingungen seiner speziellen Praxis anpassen könnte. Inwieweit sich derartige Netzwerke im klinischen Alltag, insbesondere im hausärztlichen Umfeld, etablieren und weiterentwickeln lassen und von den Ärzten als hilfreich und effizient wahrgenommen werden, müsste in künftigen Studien unter realistischen Bedingungen eruiert werden. Ein weiterer, nicht zu unterschätzender Punkt ist der Wert in der medizinischen Ausbildung. Ein angehender Mediziner kann durch Eingabe von Variablen sogleich vergleichend eruieren, welchen Wert diese bei welchen Verdachtsdiagnosen haben.

5.5. Interpretation der logistische Regressionsanalysen

Diese Analysen erfolgten für die Diagnosegruppen des Asthma bronchiale und der COPD jeweils im Vergleich mit dem restlichen Studienkollektiv sowie der gesunden Kontrollgruppe. Darüber hinaus wurden unter der Annahme einer bereits gesicherten obstruktiven Atemwegserkrankung die Gruppen des Asthma bronchiale und der COPD einander gegenübergestellt. Zunächst wurde die Bedeutung der Symptome bzw. der Lungenfunktionsvariablen alleine, sodann in einem weiteren Schritt die diagnostische Aussagekraft der Kombination aus Symptomen und funktionellen Größen bestimmt. Hierzu erfolgten die Analysen sowohl unter Einschluss aller Prädiktoren als auch unter schrittweiser Vorwärtsselektion, wobei sich die Ergebnisse der beiden Ansätze hinsichtlich der signifikanten Parameter zur Unterscheidung der Diagnosegruppen sowie ihrer mittels ROC und AUC ermittelten Aussagekraft weitgehend deckten. Dies verdeutlicht, dass trotz des hohen Maßes

an Korrelation zwischen den Prädiktoren (Kollinearität) durch den schrittweisen Ausschluss von Variablen keine relevanten Inkonsistenzen entstanden.

Für die Abgrenzung der Patienten mit Asthma bronchiale vom restlichen Studienkollektiv bzw. von einer gesunden Kontrollgruppe traten die klinischen Parameter „pfeifendes Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten“, „aktueller Raucherstatus“ und „allergischer Schnupfen“ in den Vordergrund. Vor dem Hintergrund der engen Verknüpfung von Asthma bronchiale mit weiteren Erkrankungen des allergischen Formenkreises (Feng, Miller et al. 2012 S. 187), erscheint die tragende Bedeutung des selbstberichteten allergischen Schnupfens in der Diagnose eines Asthma plausibel. Zwar gilt es zu berücksichtigen, dass es sich bei allergischem Schnupfen im Prinzip bereits um eine medizinische Diagnose handelt. Diese wurde jedoch im Rahmen der vorliegenden Studie nicht auf Basis objektivierbarer Befunde gestellt, sondern auf Grundlage klinischer Beschwerden, die durch den Patienten berichtet wurden. Dies beinhaltet notwendigerweise eine Unschärfe, die den Wert dieses klinischen Zeichens mindern könnte.

In der vorliegenden Studie war dies offenbar nicht in relevantem Umfang der Fall, denn der Stellenwert dieser anamnestischen Angabe war sehr hoch. Dies bedeutet, dass, zumindest in diesem speziellen Fall, auch eine relativ „weiche“ Angabe von diagnostischem Wert sein kann, wenn sie ein wichtiges Symptom betrifft. Gleichwohl bleibt festzuhalten, dass bei der Diagnose eines Asthma bronchiale immer auch weitere Informationen notwendig waren, um zu einer möglichst sicheren Aussage zu kommen, wie sich besonders klar an den Entscheidungsbäumen zeigte. Zu diesen weiteren Informationen gehörte vor allem ein pfeifendes Atemgeräusch, das als zentrales Symptom beim Asthma bronchiale gilt (Abramson, Perret et al. 2014, S. 946).

Wenn die Lungenfunktion in den diagnostischen Prozess einging oder ihm alleine zugrunde lag, zeigten die logistischen Regression in der Differenzierung von Asthma bronchiale von den übrigen Diagnosegruppen - sowohl im Vergleich mit dem übrigen Studienkollektiv als auch mit der gesunden Kontrollgruppe als auch mit der Gruppe der COPD-Patienten - die Atemflüsse als hilfreiche diagnostische Parameter. Eine wesentliche Einschränkung für die Praxis ist, dass die Messung der Atemströme MEF25, MEF50 und MEF75 mit hohen Anforderungen an die Qualität der Spirometrie einhergeht, indem sie eine maximale Ausatmung bis zum Schluss (FVC) erfordern, damit die volumetrischen Bezugspunkte korrekt gesetzt werden. Im

Gegensatz dazu erfordert die korrekte Erhebung der Einsekundenkapazität neben einer maximalen Einatmung nur eine korrekte forcierte Ausatmung über eine Sekunde, wodurch eine Reihe von Mitarbeiterfehlern irrelevant werden. Interessanterweise war in den Strukturgleichungsmodellen und den Bayesian Networks, welche die Korrelation zwischen den Lungenfunktionsvariablen berücksichtigen, FEV₁ derjenige Parameter, der die stabilsten und konsistentesten Ergebnisse lieferte. Da sich in vielen Studien dieser Parameter unter allen Lungenfunktionsvariablen als am besten reproduzierbar erwiesen hat, ist diese Beobachtung von besonderem Wert für allgemeinmedizinischen Praxen, in denen es bekanntermaßen nicht selten Defizite der Lungenfunktionsmessung gibt (Schneider, Gindner et al. 2009) und vermutlich FEV₁ denjenigen Messwert darstellt, der am meisten vertrauenswürdig ist.

In der Unterscheidung der COPD von der restlichen Studiengesamtheit sowie von einer gesunden Kontrollgruppe zeigte sich, dass der Raucherstatus sowie die Atemnot bei stärkerer Anstrengung eine besondere diagnostische Relevanz besaßen. Unter zusätzlicher Berücksichtigung der Spirometrie ging in den logistischen Regressionen der MEF50 in Form des Z-Scores in das Panel diagnostischer Prädiktoren ein. Vor dem Hintergrund der starken Assoziation der Pathogenese der COPD mit dem Risikofaktor „Rauchen“ (Abramson, Perret et al. 2014, S. 947) sowie der weitgehenden Irreversibilität der Obstruktion bei dieser Erkrankung lässt sich der Stellenwert der in den logistischen Regressionen führenden Prädiktoren nachvollziehen. Das Auftreten des MEF50 Z-Scores in der Differenzierung der COPD von den übrigen Diagnosegruppen ist möglicherweise auf die Sensitivität dieser Messgröße auch gegenüber Veränderungen in den kleinen, peripheren Atemwegen zurückzuführen (Crie, Baur et al. 2015, S. 151), welche bei der COPD das Entzündungsmuster prägen (Bonini and Usmani 2015, S. 287-288). Dieser Messwert ist jedoch auch für das Asthma bronchiale wesentlich. In der vorliegenden Studie wurden die Lungenfunktionsmesswerte in einer pneumologischen Praxis in hoher Qualität erhoben, und es ist möglich, dass bei Spirometrien minderer Qualität der MEF50 durch FEV₁ verdrängt wird.

Neben den genannten Variablen erwies sich auch das Alter der Patienten in den logistischen Regressionen als Kriterium zur Differenzierung der Diagnosegruppen, in dem Sinne, dass Patienten mit Asthma jünger als Patienten mit COPD waren. Dies stimmte mit den Ergebnissen einer einfaktoriellen, unadjustierten Varianzanalyse überein, die für das Alter statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studiengruppen zeigte. Auch im klinischen Alltag ist

bei der Diagnostik obstruktiver Atemwegserkrankungen davon auszugehen, dass das Alter bei der diagnostischen Entscheidungsfindung zum Tragen kommt, indem eine COPD vornehmlich Patienten höheren Lebensalters zugeschrieben wird, bei einem niedrigerem Lebensalter in der Regel aber nur das Asthma in Frage kommt.

Die logistischen Regressionen zeigten für die Kombination aus Symptomen und Spirometrie die größte Erkennungssicherheit; dies unterstreicht den Wert sowohl einer gewissenhaften Anamneseerhebung als auch einer korrekt durchgeführten Lungenfunktionsmessung. Insgesamt war in den logistischen Regressionen, aber auch den anderen verwandten Verfahren, die Erkennungssicherheit für Asthma bronchiale am niedrigsten. Dies hat vermutlich seinen Grund darin, dass die weitaus meisten der rekrutierten Asthmatiker nicht im Rahmen einer Erstdiagnose die Praxis aufsuchten, sondern in der Regel bereits mehrere Jahre in fachärztlicher Behandlung und durch die langjährige Einnahme antiobstruktiver Medikamente hinsichtlich ihrer Symptomatik und Funktion gut eingestellt waren.

5.6. Interpretation der Strukturgleichungsmodelle

Die Zusammenhänge zwischen den Variablen wurden für die Diagnosegruppen des Asthma bronchiale und der COPD durch die Anwendung eines zweilagigen Modells beschrieben. Analog zu den logistischen Regressionen wurde jeweils ein Modell für die Symptome alleine, für die Spirometrie alleine sowie die Kombination aus beiden entwickelt. Hierbei war bei zusätzlichem Einschluss der Lungenfunktion in das Strukturgleichungsmodell die Einsekundenkapazität FEV_1 im Vergleich zu den Atemflüssen am besten geeignet, um die Beziehungen zwischen den Variablen darzustellen. Um einerseits verzerrende Effekte durch unberücksichtigte Kovariaten zu vermeiden, andererseits die Einführung zusätzlicher Variablen zu umgehen, welche die Komplexität des Modells unnötig erhöht hätten, erfolgte für die Berechnung der Strukturgleichungsmodelle eine Adjustierung der Variablen hinsichtlich Alter, Geschlecht und BMI.

Die Analyse ergab, dass sich die Zusammenhangsstruktur der Variablen für Asthma und COPD im Prinzip durch dasselbe Modell beschreiben ließ, wenngleich einige Verknüpfungen zwischen den Variablen nur für das Asthma bronchiale, nicht jedoch für die COPD signifikant waren und sich die Stärke einiger Zusammenhänge im paarweisen Vergleich der beiden Diagnosegruppen statistisch signifikant voneinander unterschied (siehe 4.2.3. Zusammenhangsstruktur der untersuchten Variablen).

Das für die Symptome alleine erhaltene Strukturgleichungsmodell verdeutlichte, dass der Zusammenhang zwischen einem pfeifenden Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten und Atemnot bei stärkerer Anstrengung nur für das Asthma bronchiale, nicht jedoch für die COPD signifikant war. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass ein pfeifendes Atemgeräusch an sich bereits charakteristisch für das Vorliegen eines Asthma bronchiale ist. Die logistischen Regressionen belegten somit den differentialdiagnostischen Nutzen dieses Symptoms in der Unterscheidung des Asthma bronchiale sowohl vom gesamten übrigen Studienkollektiv als auch von der gesunden Kontrollgruppe als auch der COPD. Daher erscheinen die Unterschiede in den Beziehungen der Variablen zueinander im zweilagigen Strukturgleichungsmodell plausibel; zugleich stehen sie im Einklang mit den Ergebnissen der logistischen Regressionsanalysen.

Die grundlegende Struktur des Modells wurde durch den zusätzlichen Einschluss der Lungenfunktion in Form des FEV₁ Z-Scores nicht gestört. Es zeigte sich, dass der Zusammenhang zwischen einem pfeifenden Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten und der Einsekundenkapazität FEV₁ nur für das Asthma bronchiale, nicht jedoch für die COPD signifikant war. Darüber hinaus unterschied sich die Stärke der Beziehung zwischen dem FEV₁ Z-Score und dem Symptom „Atemnot bei leichter Anstrengung“ für die beiden Diagnosegruppen (siehe Abbildung 8). Auch die anderen statistisch signifikanten Unterschiede in der Vernetzung der Einsekundenkapazität mit den übrigen Variablen unterstrichen die Rolle dieser Lungenfunktionsmessgröße für die diagnostische Entscheidungsfindung.

Wenn die Lungenfunktion mit den Symptomen kombiniert wurde, verblieb FEV₁ als die Messgröße mit der höchsten Aussagekraft. Um die Gründe hierfür zu verstehen, wurden auch Strukturgleichungsmodelle für die spirometrischen Messgrößen alleine erstellt. In der erhaltenen Zusammenhangsstruktur fiel die starke Vernetzung der Variablen auf, welche die bekanntermaßen enge Verknüpfung der Lungenfunktionsmessgrößen widerspiegelte. Hierbei ergaben sich für die untersuchten Diagnosegruppen statistisch signifikante Unterschiede in der Stärke der Beziehungen (siehe 4.2.3. Zusammenhangsstruktur der untersuchten Variablen), die insbesondere die Einflechtung des FEV₁ Z-Scores in das Strukturgleichungsmodell betrafen. Dieser Unterschied bietet eine mögliche Erklärung, weshalb gerade die Einsekundenkapazität FEV₁ den Symptomen am meisten Information für die Diagnose

hinzufügte und am besten geeignet war, die Rolle der Lungenfunktion im Kombinationsmodell aus Symptomen und Spirometrie abzubilden.

Die Erstellung der Strukturgleichungsmodelle diente in erster Linie dem Verständnis der Zusammenhänge der diagnostischen Variablen und zielte nicht auf eine klinisch praktische Anwendung ab. Die entsprechende Anwendung wurde durch die Bayesian Networks geleistet, als deren Grundlage sie dienten.

5.7. Entscheidungsbäume

Zentrales Ziel der vorliegenden Arbeit war der Versuch, in der klinischen Praxis intuitiv einsetzbare und nachvollziehbare Algorithmen zu generieren. Hierfür ist die Konstruktion von Entscheidungsbäumen besonders geeignet. Sie erfolgte, wie auch die vorangehenden Analysen, in einem mehrstufigen Prozess. Analog den anderen Ansätzen wurden die Diagnosegruppen des Asthma bronchiale und der COPD ihrem jeweiligen Komplement sowie der gesunden Kontrollgruppe gegenübergestellt, ferner erfolgte der Vergleich der Diagnosegruppen des Asthma und der COPD miteinander. Darüber hinaus erfolgte ein Vergleich von drei Gruppen im Sinne der Differenzierung von Asthma und COPD vom übrigen Studienkollektiv.

Der mehrstufige Aufbau der Entscheidungsbäume beinhaltete auch ihre konsekutive Konstruktion, zunächst nur unter Berücksichtigung der Symptome alleine bzw. der Spirometrie alleine (siehe Anhang Abbildung 38 bis 49), sodann mit der Kombination aus Symptomen und Lungenfunktion. Diese Kombination steht in der vorliegenden Arbeit im Vordergrund, da sie vermutlich für die klinische Anwendung die größte Relevanz besitzt. Um die praktische Handhabung und den intuitiven Einsatz der Entscheidungsbäume zu ermöglichen, fanden die unmittelbar erhobenen Daten als solche Eingang, d.h. im Gegensatz zu den Strukturgleichungsmodellen wurde auf eine Adjustierung hinsichtlich Geschlecht, Alter und BMI verzichtet.

Die Konstruktion der Entscheidungsbäume erfolgte nach dem in SPSS programmierten, auf der Chi-Quadrat-Statistik beruhenden Verfahren CHAID und wurde mittels des Verfahrens EXHAUSTIVE CHAID überprüft. Die Entscheidungsbäume waren in beiden Algorithmen weitestgehend deckungsgleich und zeigten keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der diagnostischen Klassifikationsgenauigkeit (siehe 4.2.4. Entscheidungsbäume); dies spricht für ihre Validität, ungeachtet der für Entscheidungsbäume bekannten Gefahr des Overfitting.

Entscheidungsbäume sind in statistischer Hinsicht „elastischer“ als logistische Regressionsanalysen ohne Interaktionsterme, die in der vorliegenden Arbeit verwendet und zur ersten, orientierenden Übersicht herangezogen wurden. Daher ist nicht verwunderlich, dass die Entscheidungsbäume im Vergleich mit den Ergebnissen der logistischen Regressionen hinsichtlich der relevanten Variablen viele Überschneidungen zeigten, jedoch auch einige Unterschiede auftraten (siehe Heatmap, Anhang Tabelle 13 bis 22). Bei der alleinigen Berücksichtigung der Symptome stimmten die Ergebnisse der Entscheidungsbäume nahezu vollständig mit denen der logistischen Regressionen überein. Dies ist ein Hinweis darauf, dass die verwendeten Verfahren valide Ergebnisse lieferten und ein Hinweis darauf, dass die Entscheidungsbäume der Symptome auch die relative Wertigkeit der einzelnen Symptome gut widerspiegelten.

Analog zeigten sich sowohl für die spirometrischen Messgrößen alleine als auch für ihre Kombination mit den Symptomen viele Überschneidungen mit den Ergebnissen der logistischen Regressionsanalysen, zugleich aber stärkere Unterschiede als für die Symptome alleine. Dies könnte unter anderem mit den für die Konstruktion der Entscheidungsbäume gewählten Kriterien zusammenhängen. So wurde gefordert, dass die Entscheidungen binär getroffen wurden, d.h. für kontinuierliche Variablen ein einzelner optimaler Cut-Off berechnet wurde, ferner die maximale Baumtiefe 3 betrug (plus dem basalen Knoten) sowie die minimale Gruppengröße pro Knoten $n = 100$. Diese Limitierungen waren notwendig, um die Übersichtlichkeit und somit den intuitiven Gebrauch der Entscheidungsbäume zu gewährleisten. Hätte man für die kontinuierlichen Variablen eine Unterteilung in drei oder mehr Klassen zugelassen, wäre die Analogie zur logistischen Regression stärker hervorgetreten, allerdings um den Preis einer deutlich erschwerten Interpretation. Vermutlich wären auch bei einer größeren Baumtiefe weitere, mit den logistischen Regressionen übereinstimmende Variablen in die Baumstruktur aufgenommen worden, jedoch mit dem Risiko einer geringeren statistischen Robustheit aufgrund einer höheren Gefahr des Overfittings.

Bemerkenswert war, dass im Vergleich der Asthma-Patienten mit dem übrigen Studienkollektiv beim zusätzlichen Einschluss der Lungenfunktionsmessgrößen diese innerhalb der hierarchischen Struktur des Baumes nur untergeordnete Bedeutung hatten und alleine die Symptome Eingang in den Entscheidungsbaum fanden. Diese umfassten den selbstberichteten allergischen Schnupfen, das Auftreten eines pfeifenden Atemgeräuschs in den

letzten 12 Monaten, sowie das Auftreten von Atemnot schon in Ruhe bzw. bei ganz leichter Anstrengung; ferner spielte das Alter eine Rolle. Das Fehlen spirometrischer Messgrößen im Entscheidungsbaum verdeutlicht, dass zumindest bei der gewählten Baumtiefe die Spirometrie keine entscheidenden zusätzlichen diagnostischen Hinweise lieferte.

Ihre Unterlegenheit zeigte sich auch in ihrer geringeren Klassifikationsgenauigkeit verglichen mit den Symptomen. Möglicherweise wurde aber in der vorliegenden Arbeit die diagnostische Information einer Spirometrie insofern unterschätzt, als die weitaus meisten Asthmatiker bereits vordiagnostiziert und entsprechend gut hinsichtlich anti-obstruktiver Medikation eingestellt waren. Es ist ohne weiteres möglich, dass bei nicht bereits vordiagnostizierten Asthmatikern die Spirometrie einen größeren Stellenwert hat, obwohl vermutlich die meisten Patienten ihre asthmatischen Beschwerden und ihre Obstruktion nicht während des Arztbesuches aufweisen werden. Auch unter diesen Bedingungen kommt somit der Anamnese und den berichteten Symptomen eine überragende Bedeutung zu. Entsprechend stützt sich die Diagnostik eines Asthma bronchiale, was funktionelle Messgrößen anbelangt, weitgehend auf den Nachweis einer bronchialen Überempfindlichkeit sowie erhöhter Werte des exhalieren Stickstoffmonoxids FENO (Schneider, Gindner et al. 2009). Es ist klar, dass bei einer Erkrankung wie der COPD, die einen wesentlich höheren Grad von irreversibler Obstruktion aufweist als das Asthma, der Spirometrie ein höherer differentialdiagnostischer Wert zukommt (siehe unten).

Die vorgenannte Vergleichsgruppe umfasste auch Patienten mit einer Atemwegsobstruktion, z.B. einer COPD. Dies war bei der atemwegsgesunden Kontrolle definitionsgemäß nicht der Fall. Dieser Unterschied äußerte sich darin, dass in der Abgrenzung der Diagnosegruppe des Asthma bronchiale von der Kontrollgruppe ein, wenn auch begrenzter, Informationsgewinn durch den zusätzlichen Einschluss der Lungenfunktion zu Tage trat. Die primäre Messgröße, der sich bereits im ersten Knoten des Entscheidungsbaums manifestierte, war aber nicht FEV₁, sondern einer der mittleren Atemwegsflüsse in Form des MMEF Z-Scores. Es ist plausibel, dass ein derartiger Parameter speziell für das Asthma relevant ist, da er relativ robust die Einschränkung der maximalen Atemströmung beschreibt, die in Form der typischen, leicht konkaven Form der Fluss-Volumen-Kurve auch bei gut eingestellten Asthmatikern häufig zu sehen ist. Keiner der anderen Lungenfunktionsparameter fand Eingang, und nur Symptome gingen in die weitere Konstruktion des Entscheidungsbaums ein.

Insofern trat auch in der Differenzierung des Asthma bronchiale von der gesunden Kontrollgruppe der limitierte Zusatznutzen der Spirometrie für die Diagnose eines Asthma bronchiale zu Tage. Analog dem Vergleich mit der komplementären Gruppe setzten sich auch beim Vergleich mit der Kontrollgruppe unter den Symptomen der selbstberichtete allergische Schnupfen und das Vorliegen eines pfeifenden Atemgeräuschs in den letzten 12 Monaten als entscheidende Kriterien durch; darüber hinaus spielte das Vorhandensein von Auswurf eine Rolle. Es ist plausibel, dass dieses Symptom Eingang fand, da in dem Vergleich mit der komplementären Gruppe auch COPD-Patienten eingeschlossen waren, die ebenfalls dieses Symptom aufwiesen. In Hinsicht auf die praktische Relevanz gilt es zu berücksichtigen, dass der Vergleich der Diagnosegruppe Asthma mit dem atemwegsgesunden Kontrollkollektiv eine idealisierte Situation darstellt und nur unter speziellen Prämissen den klinischen Alltag abbildet.

Somit waren allergischer Schnupfen sowie pfeifendes Atemgeräusch die zentralen, regelhaft vorkommenden Kriterien im Aufbau der Entscheidungsbäume zur Differentialdiagnose des Asthma bronchiale. Relativ dazu waren andere Symptome von geringerer Bedeutung. Dieses Ergebnis steht in voller Übereinstimmung mit der klinischen Erfahrung und bestätigt die Validität der erhaltenen Ergebnisse. Auch in den logistischen Regressionen zeigte sich der Wert dieser Variablen. Die begrenzte Information der Lungenfunktionsmessgrößen verdeutlichte gleichzeitig, wie entscheidend eine ausführliche, gewissenhafte Anamnese für die Diagnose eines Asthma bronchiale ist.

Im Vergleich zum Asthma bronchiale zeigte sich in den Entscheidungsbäumen zur Differentialdiagnose einer COPD die immense Bedeutung der Lungenfunktion. Relativ zu dem komplementären Studienkollektiv erwiesen sich insbesondere der MEF50 Z-Score, der FEV₁ Z-Score sowie der MEF75 Z-Score als informative Messgrößen. Da der MEF50 Z-Score und der FEV₁ Z-Score auch in den logistischen Regressionsanalysen als entscheidende Variablen identifiziert wurden, trat der hohe diagnostische Wert dieser beiden Lungenfunktionsmessgrößen in unterschiedlichen statistischen Ansätzen zu Tage. Dies äußerte sich auch darin, dass die Klassifikationsgenauigkeit durch den Einschluss der Spirometrie im Vergleich zur alleinigen Berücksichtigung der Symptome erhöht wurde, als Ausdruck des Informationsgewinns, der durch eine Messung der Lungenfunktion für die Diagnose einer COPD zu erreichen ist (siehe 4.2.4.2. COPD). Stellt man in Rechnung, dass die Einschränkung der

Lungenfunktion bei Patienten mit COPD in wesentlich geringerem Maße reversibel ist als bei Patienten mit Asthma, erscheint es pathophysiologisch und klinisch plausibel, dass die Spirometrie für die Diagnostik der COPD einen höheren Stellenwert einnimmt. Entsprechend wiesen die COPD-Patienten den höchsten Grad an Obstruktion auf (siehe Tabelle 4).

Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass die Atemwegsobstruktion bei Patienten mit COPD sowohl akut als auch langfristig in wesentlich geringerem Maße medikamentös verbessert werden kann als bei Patienten mit Asthma. Daher ist davon auszugehen, dass eine Obstruktion beim Besuch der Arztpraxis erkannt werden kann, unabhängig davon, welche vorherige Medikation der Patient aufweist. Allein aus diesem Grunde steht schon zu erwarten, dass die Lungenfunktion bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen speziell für die Diagnose einer COPD relevant ist. Ihre Bedeutung spiegelte sich auch in der Tatsache, dass neben dem summarischen Parameter FEV_1 die Atemflüsse als informativ identifiziert wurden. Interessanterweise befand sich darunter nicht der MEF25, der als Indikator von Funktionsstörungen der kleinen Atemwege gilt, die bereits bei einer leichtgradigen COPD auftreten; allerdings finden sich diese Einschränkungen auch beim Asthma bronchiale. Ferner hängt der MEF25 in besonders hohem Maße von der Mitarbeit des Patienten ab. Die Variablen, die in den Entscheidungsbaum Eingang fanden, waren die Atemströme bei mittlerer und initialer Ausatmung. Einschränkungen dieser Atemströme sind Ausdruck der konkaven Form der Fluss-Volumen-Kurve, die bei der COPD oft auch bereits zu Beginn der Kurve zu Tage tritt; daraus resultierte die zusätzliche Bedeutung von MEF75, der als Messparameter diesen Bereich der Kurve beschreibt.

Neben den genannten spirometrischen Messgrößen wurden Alter und Raucherstatus (aktiver Raucher) in den Entscheidungsbaum als relevant integriert. Da Rauchen den zentralen Risikofaktor für die Entwicklung und Progression einer COPD darstellt, ist die Berücksichtigung des Raucherstatus für die Diagnose einer COPD nachvollziehbar; interessanterweise spielte im Vergleich zum Raucherstatus die Tatsache, dass ein Patient Ex-Raucher war, keine zusätzliche Rolle. Patienten mit COPD weisen oft ein höheres Alter als Patienten mit Asthma auf, und entsprechend wurde die zusätzliche Bedeutung des Alters für den diagnostischen Entscheidungsprozess durch das Ergebnis einer Varianzanalyse gestützt, die einen signifikanten Unterschied zwischen den Diagnosegruppen ergab (siehe Anhang Tabelle 9 und 10).

Der Vergleich zwischen der COPD-Gruppe und der gesunden Kontrollgruppe, der gewissermaßen die bestmögliche diagnostische Situation widerspiegelte, unterstrich die Bedeutung der Spirometrie in besonderem Maße. Da die Vergleichsgruppe die Asthmatiker nicht mehr enthielt, konnte der MEF50 Z-Score, der auch für Asthmatiker relevant war (siehe oben), uneingeschränkt seine Bedeutung für die COPD ausspielen. Die Ergebnisse für den Entscheidungsbaum standen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der logistischen Regressionen.

Darüber hinaus floss der PEF in den Aufbau des Entscheidungsbaums ein, während diese Messgröße sonst keine Rolle spielte. Dies geht vermutlich auf ihre hohe Variabilität zurück sowie auf die Tatsache, dass sie auch bei anderen Atemwegserkrankungen als COPD eingeschränkt sein kann. Offenbar konnte nur in dem idealisierten Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe der Abstand der PEF-Werte zwischen den Gruppen diagnostisch genutzt werden.

Das wiederholte Auftreten des MEF50 Z-Scores sowohl in den Entscheidungsbäumen als auch in den logistischen Regressionen unterstrich das Potential dieser spirometrischen Größe für die Diagnostik. Gleichzeitig gilt es jedoch zu berücksichtigen, dass die Erhebung des MEF50 mit gewissen Anforderungen an die Qualität der Spirometrie verbunden ist, die in der pneumologischen Praxis, auf deren Daten die vorliegende Arbeit Bezug nahm, zweifelsohne gewährleistet waren. Wenn man dies auch für eine hausärztliche Praxis fordert, ist eine gute, kontinuierliche Schulung des Personals eine unabdingbare Voraussetzung. Nur eine solche Schulung kann eine präzise, verständige, effektive Instruktion des Patienten für die optimale Durchführung der Atemmanöver gewährleisten.

Um das Potential der Entscheidungsbäume unter möglichst vielen Bedingungen zu eruieren, erfolgten weitere Analysen, so unter der Annahme, dass das Vorliegen einer obstruktiven Atemwegserkrankung bereits als gesichert angenommen werden kann und nur die Differentialdiagnose zwischen Asthma und COPD getroffen werden muss. Dies mag für den klinischen Alltag in einer hausärztlichen Praxis wenig relevant sein, dennoch ist die Fragestellung nicht völlig unrealistisch, da es vorkommen kann, dass der Patient glaubwürdig Symptome einer obstruktiven Atemwegserkrankung berichtet, ferner Raucher auch unter Asthmatikern zu finden sind. Darüber hinaus kann dieser Vergleich Einsicht in die relative Wertigkeit verschiedener Parameter liefern, sofern es um Asthma versus COPD geht.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der logistischen Regressionen wurden erneut der MEF50 Z-Score sowie das Alter für relevant befunden. Darüber hinaus wurden das Vorliegen von Auswurf sowie eines pfeifenden Atemgeräuschs in den letzten 12 Monaten als aussagekräftig identifiziert. Zusätzlich war das Geschlecht differentialdiagnostisch relevant, in Übereinstimmung mit der Tatsache, dass sich unter den Asthmatikern mehr Frauen und unter den COPD-Patienten mehr Männer fanden (siehe Tabelle 1). Interessanterweise war die weitere Lungenfunktionsmessgröße, die als informativ identifiziert wurde, nicht MEF75, sondern MEF25 in Form des Z-Scores. Nach konventioneller Meinung bildet der MEF25 überwiegend Funktionseinschränkungen in den kleinen peripheren Atemwegen ab. Solche Störungen sind bei Patienten mit COPD stärker ausgeprägt als bei Patienten mit Asthma. Der MEF25 zeigte einen, allerdings geringen, diagnostischen Wert in Richtung COPD, wenn er unterhalb des gewählten Cut-Off-Wertes lag, während der MEF50 relativ hoch war. Dieser Fall kann auftreten, wenn die Fluss-Volumen-Kurve vor allem in ihrem Endteil „durchhängt“, ein Merkmal, das üblicherweise als Hinweis auf einen Defekt in den kleinen Atemwegen gilt.

Auch der Einfluss eines pfeifenden Atemgeräuschs als charakteristisches Symptom eines Asthma bronchiale im Vergleich zur COPD erscheint nachvollziehbar. Der unter Berücksichtigung der Lungenfunktionsmessgrößen gefundene Entscheidungsbaum verdeutlicht besonders schön das Ineinandergreifen spirometrischer Größen und anamnestischer Befunde und somit die Tatsache, dass es sinnvoll ist, beide heranzuziehen. Allerdings wurden in Form des MEF50 und des MEF25 zwei spirometrische Messgrößen eingeschlossen, deren korrekte Bestimmung eine sehr gute Mitarbeit erfordert. Diese Voraussetzungen erschweren möglicherweise den Einsatz dieser Variablen im hausärztlichen Umfeld.

Abschließend erfolgte die Konstruktion eines Entscheidungsbaums für den Vergleich von Asthma bronchiale versus COPD versus übriges Studienkollektiv. Diese Analyse diente der möglichst realistischen Abbildung der Verhältnisse in der klinischen Praxis, da das typische Patientengut auch eine Reihe andere respiratorische Erkrankungen sowie andere Erkrankungen mit respiratorischer Manifestation umfasst. Dies war auch in dem vorliegenden Kollektiv der Fall (siehe Anhang Tabelle 8). Vermutlich variiert der Anteil dieser Patienten relativ stark von Praxis zu Praxis, je nachdem in welchem Maße z.B. Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen oder Lungenkrebs mit begleitender Funktionsstörung vorkommen. Gleichwohl ist dieser Vergleich derjenige, der einer diagnostischen Situation ohne jede Vorinformation

am nächsten kommt. Daher ist davon auszugehen, dass dieser Vergleich die größte klinische Relevanz besitzt, zugleich aber statistisch gesehen den „worst case“ darstellt.

Die als relevant identifizierten Variablen waren solche, die auch in den vorherigen Vergleichen eine Rolle spielten. Als entscheidende Variablen für die Unterscheidung der drei Diagnosegruppen fanden sich der MMEF Z-Score, das Alter, das Vorliegen von allergischem Schnupfen, der Raucherstatus (aktiver Raucher), das Geschlecht, sowie das Vorhandensein eines pfeifenden Atemgeräuschs in den letzten 12 Monaten. Analog zum Vergleich der Asthmatiker mit der gesunden Kontrollgruppe bildete der MMEF Z-Score den ersten Knoten im Entscheidungsbaum. Dies unterstrich den differentialdiagnostischen Wert der Spirometrie auch im Vergleich der drei Diagnosegruppen, allerdings fanden darüber hinaus keine weiteren Lungenfunktionsmessgrößen Eingang in den Entscheidungsbaum. Interessanterweise äußerte sich - der Veränderung der Verteilung über die Diagnosen nach zu urteilen - der Wert von MMEF hauptsächlich darin, dass die Häufigkeit von Patienten mit COPD zunahm oder abnahm, während die Häufigkeit von Asthma praktisch unverändert blieb.

Passend dazu kamen auf der nächsten Ebene entweder das Alter, das die Wahrscheinlichkeit einer COPD beeinflusste, oder der allergische Schnupfen, der die Wahrscheinlichkeit eines Asthma bronchiale beeinflusste, zum Tragen. In den Folgeverzweigungen der letztgenannten Gruppe trat das Symptom eines pfeifenden Atemgeräuschs in den letzten 12 Monaten als derjenige Parameter hervor, der die Wahrscheinlichkeit eines Asthma entweder weiter anhub oder absenkte. In dem Zweig, der vom Alter bestimmt wurde, zeigte die COPD ihre relativ größte Häufigkeit, wenn es sich entweder um einen Mann oder um einen aktiven Raucher handelte. Die Kombination eines niedrigen MMEF, hohen Alters und männlichen Geschlechts führte dazu, dass die Wahrscheinlichkeit einer COPD von ca. 20% auf fast 70% anstieg. Umgekehrt führte die Kombination eines hohen MMEF, von allergischem Schnupfen und pfeifendem Atemgeräusch dazu, dass die Wahrscheinlichkeit eines Asthma von ca. 31% auf fast 60% anstieg. Die gleiche Wahrscheinlichkeit konnte erreicht werden, wenn bei einem niedrigen MMEF und einem niedrigen Alter der Patient Nicht-Raucher war. Die maximale Wahrscheinlichkeit dafür, dass der Patient weder Asthma noch COPD, möglicherweise aber eine andere respiratorische Erkrankung aufwies, fand sich dann, wenn der MMEF hoch war, der Patient keinen allergischen Schnupfen berichtete, und ebenso kein pfeifendes Atemgeräusch.

Für andere Kombinationen hingegen ließen sich keine merklichen Änderungen in den Wahrscheinlichkeiten beobachten (siehe Abbildung 15). Dies unterstreicht die Tatsache, dass mit dem begrenzten Repertoire an Variablen, das in der vorliegenden Studie ausgewertet wurde und nach aller Wahrscheinlichkeit Allgemeinmediziner als Maximum zur Verfügung steht, nicht in jedem Fall eine diagnostische Entscheidung getroffen werden kann. Algorithmen, die diese Situation durch einfache, überall anzuwendende Cut-Off-Werte verschleiern, lassen solche Konstellationen nicht erkennen und führen zu falschen diagnostischen Zuordnungen, die in der Folge das Vertrauen in die Sinnhaftigkeit derartiger Algorithmen erschüttern können. Entscheidungsbäume, aber auch Bayesian Networks (siehe unten), bieten den Vorteil, solche Konstellationen problemlos erkennen zu lassen, mit der natürlichen Konsequenz, gegebenenfalls die betreffenden Patienten zum Facharzt zwecks fernerer Abklärung weiterzuleiten. Diese Beobachtung ist ein bemerkenswertes Ergebnis der vorliegenden Analyse, das ungeachtet seiner Plausibilität in der Praxis ungenügend wahrgenommen wird.

5.8. Bayesian Networks

Die Analyse der diagnostischen Wertigkeit verschiedener Variablen war das zentrale Ziel der vorliegenden Arbeit. Neben der Verwendung von Entscheidungsbäumen bot sich hier die Verwendung von Bayesian Networks, d.h. probabilistischen Ansätzen, in besonderem Maße an. Dieser Weg wurde folglich in der vorliegenden Arbeit beschritten. Ein entscheidender Vorteil der Netzwerke besteht in ihrer Fähigkeit, trotz möglicherweise unvollständiger anamnestischer Informationen bzw. apparativer Messwerte auf der Basis der a priori-Wahrscheinlichkeiten im Patientenkollektiv diagnostische Wahrscheinlichkeiten für die verschiedenen Gruppen zu liefern.

Bei der Zuordnung eines Patienten innerhalb eines Entscheidungsbaumes blockieren fehlende Werte den Entscheidungsprozess an einem Knoten, da der entsprechende Pfad aufgrund des Fehlens des entsprechenden Parameters nicht weiterverfolgt werden kann und somit eine Klassifizierung des Patienten mit maximaler Genauigkeit nicht mehr möglich ist. Zwar kann auch das Fehlen eines Messwertes in einem Baum implementiert werden, doch ist dieses wesentlich weniger durchsichtig als die explizite Annahme der a priori-Wahrscheinlichkeit in der untersuchten Population. Die Anwendung von Bayesian Networks bietet somit die

Möglichkeit, diagnostische Entscheidungen auch bei unvollständigen Patientendaten durchsichtiger zu machen.

Darüber hinaus besteht eine enge Verknüpfung zwischen Bayesian Networks und kausalen Modellen, wie sie durch Strukturgleichungsmodelle formuliert werden können. Diese Tatsache erleichterte die Konstruktion der Netzwerke anhand der Zusammenhänge, die zwischen den Variablen in den Strukturgleichungsmodellen beobachtet wurden. Des Weiteren weisen die Netzwerke ein höheres Maß an Flexibilität auf und können entsprechend für den Einsatz unter verschiedenen Bedingungen besser angepasst werden als Entscheidungsbäume. Die Änderungen zum Beispiel durch Einführung neuer Daten, d.h. durch Lernen, lassen sich direkt an den Änderungen der Übergangswahrscheinlichkeiten ablesen. Im Extremfall kann sogar in klassischer Weise Expertenwissen implementiert werden, indem empirisch abgeschätzte Übergangswahrscheinlichkeiten durch solche ersetzt werden, die von Experten postuliert werden, beispielsweise, weil sie das Studienkollektiv für spezielle Fragen für nicht repräsentativ halten. Diese Überlegungen erklären, warum die Untersuchung ihres potenziellen Nutzens in der diagnostischen Entscheidungsfindung für den klinischen Alltag von besonderem Interesse ist.

Um die Analysen übersichtlich zu halten, wurden in den Netzwerken die drei Diagnosegruppen des Asthma bronchiale, der COPD und des gesunden Kontrollkollektivs einander gegenübergestellt. Initial wurden diejenigen Zusammenhänge der Variablen zugrunde gelegt, die in den Strukturgleichungsmodellen beobachtet worden waren. Analog diesen Modellen wurden zunächst die Symptome alleine berücksichtigt, sodann in einem zweiten Schritt zusätzlich die Spirometrie in Form des FEV_1 Z-Scores. Die Wahl des FEV_1 Z-Scores als maßgebliche Größe der Spirometrie basierte auf der Tatsache, dass dieser Score auch in den Strukturgleichungsmodellen dominierte. Darüber hinaus erscheint es unter Beachtung der Gegebenheiten und Möglichkeiten einer Hausarztpraxis sinnvoll, sich auf eine Messgröße zu beschränken, die im Gegensatz zu den Atemflüssen zuverlässiger zu erfassen ist, da nach einer maximalen Einatmung eine aktive Mitarbeit des Patienten für lediglich eine Sekunde erfordert wird (siehe 5.5. Interpretation der logistische Regression). Theoretisch wäre der Einschluss einer weiteren Messgröße wie zum Beispiel eines mittelexpiratorischen Flusses möglich gewesen, der aufgrund seiner relativ geringen Zuverlässigkeit vermutlich mit einem relativ kleinen Gewicht in die Entscheidungsfindung eingegangen wäre, doch war das Ziel der gegenwärtigen Arbeit,

möglichst einfache und durchschaubare Algorithmen zu finden, die das höchste Potential boten, tatsächlich im hausärztlichen Setting eingesetzt zu werden.

Zusätzlich zum Einschluss der Symptome alleine sowie ihrer Kombination mit der Spirometrie wurden Netzwerke für die Lungenfunktion alleine konstruiert (in der vorliegenden Arbeit nicht gezeigt). Diese enthielten entweder nur Messgrößen der Spirometrie oder probeweise auch Messgrößen der Kapnovolumetrie, um das maximale Potential solcher Lungenfunktionsmessungen zu eruieren, die in der hausärztlichen Praxis möglich erscheinen. Das beeindruckende Ergebnis war, dass sowohl Parameter der konventionellen Spirometrie als auch Messgrößen der Kapnovolumetrie, falls ohne Berücksichtigung der Symptomatik ausgewertet, eine zuverlässige Zuordnung der Patienten zu den Diagnosegruppen Asthma und COPD nicht gewährleisten konnten. Diese Beobachtung steht nicht im Widerspruch zu dem Ergebnis, dass mit der Kapnovolumetrie alleine das bloße Vorhandensein einer Atemwegsobstruktion detektiert werden kann, sofern man eine Differentialdiagnose zurückstellt (Kellerer, Jankrift et al. 2019). In jedem Fall unterstreichen diese Beobachtungen die überragende Bedeutung anamnestischer Informationen für eine Differentialdiagnose. Zwar liegen im Idealfall dem Arzt neben den Angaben zu den Symptomen auch objektiv messbare Parameter der Lungenfunktionsprüfung vor, doch können die verwendeten Bayesian Networks auch dann verwendet werden, wenn letztere fehlen.

Bei alleinigem Einschluss der Symptome zeigte sich, dass der Raucherstatus (aktiver Raucher und ehemaliger Raucher), ein pfeifendes Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten, sowie das Symptom „Atemnot bei leichterer Anstrengung“ einen direkten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeiten der Diagnosegruppen hatten. Die anderen Variablen waren allenfalls mittelbar relevant. Um die Funktionsweise und Implikationen des Netzwerks zu verstehen, wurden diejenigen Kombinationen identifiziert, welche die Wahrscheinlichkeit für die Zuordnung des Patienten zu einer Diagnosegruppe maximierten. So wurde die Wahrscheinlichkeit der gesunden Kontrollgruppe maximal, wenn weder ein pfeifendes Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten vorlag noch Atemnot bei leichterer Anstrengung auftrat, ferner der Patient weder aktiver noch ehemaliger Raucher war. Bei dieser Konstellation erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit verglichen mit einer Ausgangswahrscheinlichkeit von 31% auf 50%. Zugleich allerdings erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit für Asthma bronchiale auf 46% verglichen mit einer Ausgangswahrscheinlichkeit von 42%. Gleichwohl konnte die

Wahrscheinlichkeit für ein Asthma bronchiale unter einer anderen Konstellation maximiert werden. Bei negativem Raucherstatus, Fehlen von Atemnot bei leichterer Anstrengung, jedoch dem Auftreten eines pfeifenden Atemgeräuschs in den letzten 12 Monaten erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit für Asthma auf 69%, ohne dass gleichzeitig die Wahrscheinlichkeit für die Zuordnung des Patienten zum gesunden Kontrollkollektiv zunahm; diese nahm sogar geringfügig auf 28% ab.

Diese Ergebnisse verdeutlichen noch einmal, dass die Unterscheidung eines Asthma bronchiale von der atemwegsgesunden Kontrolle alleine auf Basis der Symptome nur begrenzt möglich ist. Wie bereits erwähnt, hatte dies seinen Grund vermutlich darin, dass die Mehrzahl der Asthma-Patienten in der vorliegenden Studie durch die langjährige Behandlung in einer Facharztpraxis und die Einnahme antiobstruktiver Medikamente weitestgehend beschwerdefrei und somit nur schwer von atemwegsgesunden Teilnehmern zu unterscheiden war. Gleichzeitig unterstreichen diese Beispiele die große diagnostische Bedeutung eines pfeifenden Atemgeräuschs für das Asthma bronchiale. Beim Auftreten eines pfeifenden Atemgeräuschs als einzigem Hinweis auf eine obstruktive Atemwegserkrankung erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Asthma bronchiale im Vergleich zur gesunden Kontrolle wesentlich, wohingegen beim Fehlen eines pfeifenden Atemgeräuschs die anderen Parameter nur wenig Information enthielten, mit der Konsequenz, dass die Wahrscheinlichkeit für die Zuordnung zur gesunden Kontrollgruppe bzw. Diagnosegruppe Asthma bronchiale annähernd gleich groß war.

Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer COPD wurde maximal und stieg von 27% auf 67% bei aktivem Raucherstatus, dem Vorliegen eines pfeifenden Atemgeräuschs in den letzten 12 Monaten, sowie dem Auftreten von Atemnot bei leichterer Anstrengung. Es ist interessant, dass das pfeifende Atemgeräusch wie beim Asthma eine Rolle spielte, der entscheidende Unterschied aber im Raucherstatus und der Atemnot bei leichterer Anstrengung lag. Der relativ große Anstieg der Wahrscheinlichkeit durch diese Symptomkonstellation verdeutlicht, dass die Symptome für sich alleine genommen am meisten Information in Hinsicht auf eine COPD enthielten. Eine Erklärung hierfür ist, dass COPD-Patienten in der Regel trotz Therapie ein stetes Fortschreiten der Erkrankung zeigen und selten ganz beschwerdefrei sind. Selbst wenn die Patienten beim Arztbesuch relativ geringe Symptome zeigen sollten, können sie bei vorangegangenen Exazerbationen eine akute

Verschlechterung der Symptomatik erfahren haben, darüber hinaus spielen Exazerbationen eine große Rolle für den Krankheitsverlauf und die Belastungsfähigkeit.

Durch den zusätzlichen Einschluss der Lungenfunktion in Form des FEV₁ Z-Scores veränderte sich die Grundstruktur des Netzwerkes. Während der Raucherstatus nach wie vor einen direkten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeiten der Diagnosegruppen ausübte, wurde der Effekt der Symptome „Pfeifendes Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten“ und „Atemnot bei leichterer Anstrengung“ nun indirekt über den FEV₁ Z-Score vermittelt. Dieser Tatsache liegt die enge Korrelation zwischen den beiden Symptomen und einer Verschlechterung der Lungenfunktion zugrunde. Der objektive Parameter FEV₁ summierte gewissermaßen die anamnestische Information. Hierbei ist zu beachten, dass die Lungenfunktion in einer Facharztpraxis unter optimalen Bedingungen ermittelt wurde. Ob dies auch für Messwerte geringer Qualität zutrifft, ist nicht klar und unterstreicht die Bedeutung einer strikten Qualitätskontrolle bei der Spirometrie.

Für einen Patienten mit negativer Raucheranamnese (weder aktiver noch ehemaliger Raucher) und FEV₁ Z-Score > -1,645, d.h. größer als LLN, betrug die Wahrscheinlichkeit für eine Zuordnung zur gesunden Kontrollgruppe 45%, zum Asthma bronchiale 53%. Bei gleichbleibend negativem Raucherstatus und eingeschränkter Lungenfunktion (FEV₁ Z-Score ≤ -1,645) stieg die Wahrscheinlichkeit für Asthma bronchiale auf 66%, während die Wahrscheinlichkeit für die Zuordnung zur gesunden Kontrollgruppe lediglich 14% betrug. Ein erniedrigter FEV₁ Z-Score erleichterte somit die Abgrenzung zwischen der gesunden Kontrollgruppe und dem Kollektiv der Asthma-Patienten. Gleichwohl verdeutlichen diese Beobachtungen, dass der Informationsgewinn für die Diagnose eines Asthma bronchiale durch den zusätzlichen Einschluss der Spirometrie begrenzt bleibt. Zum einen konnte auch bei einem erniedrigten FEV₁ Z-Score nur eine maximale Wahrscheinlichkeit von 66% für Asthma erzielt werden; während unter Berücksichtigung der Symptome alleine die maximal erreichbare Wahrscheinlichkeit für Asthma 69% betrug. Ungeachtet dessen, dass der Unterschied der Wahrscheinlichkeiten im Bereich zufälliger Änderungen liegt, zeigen diese Ergebnisse, dass die Integration der Spirometrie in das Netzwerk keine Verbesserung in der Vorhersage eines Asthma bronchiale erbrachte. Nur dann, wenn der FEV₁ Z-Score erniedrigt war, führte er einen diagnostischen Nutzen für die Differenzierung zwischen Asthma und gesunder Kontrollgruppe mit sich. Wie erwähnt, zeigen viele Patienten mit Asthma beim Arztbesuch aufgrund der guten

medikamentösen Einstellung oftmals eine im Normbereich liegende Spirometrie, und diejenigen Patienten, die dennoch eine eingeschränkte Lungenfunktion zeigen, haben eine hohe Wahrscheinlichkeit, entweder Asthma oder COPD aufzuweisen. Dies zeigte sich in dem relativ großen diagnostischen Sprung, wenn FEV₁ eingeschränkt war.

Im Gegensatz zum Asthma ergab sich für die Diagnose einer COPD der diagnostische Wert der Spirometrie sehr viel klarer. Für einen aktiven Raucher mit einem FEV₁ Z-Score $\leq -1,645$ wurde eine maximale Wahrscheinlichkeit von 81% für das Vorliegen einer COPD erzielt, verglichen mit einem Ausgangswert von 27% und einer maximalen Wahrscheinlichkeit von 67% bei der Berücksichtigung der Symptome alleine. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass die apparative Lungenfunktionsmessung einen hohen Stellenwert in der Diagnostik der COPD besitzt. Dies ist darauf zurückzuführen, dass das Kollektiv der COPD-Patienten das höchste Maß an Atemwegsobstruktion aufwies, welche sich in einer objektiv messbaren, weitgehend irreversiblen Einschränkung der Lungenfunktion niederschlug. Dies wiederum ist Ausdruck der Tatsache, dass im Vergleich zum Asthma bronchiale die medikamentöse Behandlung einer COPD meist nur begrenzte Effekte auf die Lungenfunktion aufweist. Vor allem ist bei einer COPD die Atemwegsobstruktion in der Regel nur teilweise reversibel, mit dem Ergebnis, dass COPD-Patienten auch beim Arztbesuch eine eingeschränkte Einsekundenkapazität zeigten.

Analog zur den Entscheidungsbäumen erfolgte darüber hinaus der Vergleich eines Asthma bronchiale versus COPD versus restliches Studienkollektiv, mit dem Ziel, die Situation in der klinischen Praxis möglichst realistisch abzubilden und die diagnostisch schwierigste Konstellation zu prüfen. Die so erhaltene Klassifikationsmatrix (Tabelle 6) machte deutlich, dass insbesondere die Abgrenzung der Diagnosegruppe Asthma bronchiale durch die Einführung des heterogenen Vergleichskollektivs erschwert wurde. Dies deckte sich mit den Ergebnissen des entsprechenden Entscheidungsbaums und unterstrich erneut die Schwierigkeiten, mit denen bei der Diagnose eines Asthma bronchiale zu rechnen ist, wenn die Patienten bereits anderweitig voreingestellt sind. Bei neudiagnostizierten Patienten unter hausärztlichen Bedingungen entfällt die Vorbehandlung, mit der Konsequenz, dass eher ein besseres diagnostisches Ergebnis zu erwarten ist und die vorliegende Analyse vermutlich den schlechtestmöglichen Fall beschreibt. Die Differenzierung eines Asthma bronchiale von der übrigen Studienpopulation war vermutlich auch dadurch erschwert, dass sich in der Vergleichsgruppe nicht alleine Patienten mit anderweitigen Atemwegserkrankungen, zum

Beispiel solchen restriktiver Natur, befanden, sondern diese Gruppe dadurch auch sehr heterogen wurde und eine große Streubreite aufwies. Übereinstimmend mit den Ergebnissen des Entscheidungsbaums zeigte sich des Weiteren, dass eine korrekte Klassifikation am ehesten für die COPD möglich war. Dies war vermutlich darauf zurückzuführen, dass die Gruppe der Patienten mit COPD trotz des Spektrums an Schweregraden relativ homogene Charakteristika und im Mittel die stärkste Ausprägung der Symptome und die größten Einschränkungen hinsichtlich der Spirometrie aufwies.

Zum Abschluss erfolgte ein direkter Vergleich der Diagnosegruppen des Asthma bronchiale und der COPD miteinander unter der Annahme, dass bereits eine obstruktive Atemwegserkrankung als gesichert angenommen werden durfte. Zu diesem Zweck wurde das Netzwerk auf diese beiden diagnostischen Gruppen eingeschränkt. Analog zum entsprechenden Entscheidungsbaum ergab sich eine hohe Klassifikationsgenauigkeit (siehe Tabelle 7). Allerdings gilt hier zu berücksichtigen, dass für die Einschränkung auf die beiden obstruktiven Atemwegserkrankungen diagnostische Vorinformationen notwendig sind. Diese Vorinformationen können sich entweder aus einer bekanntermaßen eingeschränkten Lungenfunktion oder spezifischen Atemwegssymptomen ergeben. Falls ein Hausarzt eine qualitativ hochwertige Lungenfunktion vorliegen hat, ist diese Situation nicht völlig unrealistisch, auch wenn sie in dieser Arbeit mehr dazu diente, das Spektrum möglicher Vergleiche und die maximal erzielbare diagnostische Genauigkeit zu erkunden.

5.8. Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit wurde unter Verwendung verschiedener Algorithmen eruiert, welche anamnestische und lungenfunktionsanalytische Information hilfreich ist, um die Diagnose der beiden obstruktiven Atemwegserkrankungen Asthma und COPD zu unterstützen. Ziel war hierbei, zu einem Minimalsatz von Parametern zu gelangen sowie zu durchsichtigen Algorithmen, um dem Einsatz in der hausärztlichen Praxis so weit als möglich entgegen zu kommen. Insgesamt acht einfache diagnostische Fragen sowie ausgewählte Lungenfunktionsparameter, vor allem FEV_1 , erwiesen sich als hinreichend, um die diagnostischen Entscheidungen zu treffen.

Ein wesentliches Ergebnis war, dass die Güte der diagnostischen Entscheidung in hohem Maße von der Art des Vergleichs, d.h. der diagnostischen Fragestellung abhing. Die beiden zur

Entscheidungsfindung eingesetzten Algorithmen, nämlich Entscheidungsbäume und probabilistische (Bayesian) Netzwerke, lieferten im Wesentlichen übereinstimmende Ergebnisse. Schwierig war in jedem Falle die Erkennung eines Asthma bronchiale, allerdings war dies zweifelsohne der Tatsache geschuldet, dass in die Studie weitaus überwiegend gut eingestellte Patienten mit Asthma eingingen. Entsprechend trat die Lungenfunktion bei diesen Patienten zurück, während unter den Symptomen ein pfeifendes Atemgeräusch sowie ein selbstberichteter allergischer Schnupfen hervortraten. Bei der COPD spielte die Lungenfunktion eine wesentlich größere Rolle, und selbst bei der Abgrenzung gegenüber einem heterogenen Vergleichskollektiv, das auch Patienten mit Atemwegserkrankungen enthielt, ließ sich ein gutes Ergebnis erzielen. Diese Beobachtungen unterstreichen zum einen, dass eine gezielte, aber sorgfältige Erhebung der Anamnese unerlässlich ist und nicht durch eine Funktionsmessung ersetzt werden kann, jedenfalls nicht solcher Art, wie sie typischerweise dem Hausarzt im besten Fall zur Verfügung steht. Bei der COPD kann der zusätzliche diagnostische Gewinn durch die Lungenfunktion vermutlich nur ausgeschöpft werden, wenn deren Messung wie im vorliegenden Fall in hoher Qualität erfolgt.

Ein weiteres wichtiges Ergebnis war die Einsicht, dass nur bestimmte Konstellationen von Werten der Variablen mit wesentlichen Änderungen der diagnostischen Wahrscheinlichkeiten verbunden waren; dies war in den Entscheidungsbäumen unmittelbar zu sehen. Unter anderen Konstellationen änderten sich die Zuordnungswahrscheinlichkeiten nicht wesentlich verglichen a priori-Wahrscheinlichkeiten, die vor Anwendung der diagnostischen Algorithmen bestanden. Daraus folgt zum einen, dass es wenig sinnvoll ist, für einen bestimmten Satz an Messgrößen eine verlässliche Entscheidung für jede Konstellation von Werten zu erwarten. Die nicht informativen Konstellationen sollte man nicht als Einschränkung der Algorithmen sehen, sondern als Hinweis darauf, dass weitergehende Informationen erfordert werden und zum Beispiel eine Überweisung zum Facharzt erfolgen sollte. Diese Einsicht in die Grenzen der Algorithmen, die in den Entscheidungsbäumen anhand praktisch unveränderter Häufigkeiten und in den Netzwerken anhand praktisch unveränderter Wahrscheinlichkeiten sichtbar wurden, ist umgekehrt geeignet, einer Unterschätzung der Leistungsfähigkeit solcher Algorithmen entgegen zu treten. Entsprechend können Beschreibungen der diagnostischen Genauigkeit durch Mittelung über alle Wertekonstellationen und Patienten irreführend sein, indem sie die hohe Aussagekraft spezieller Konstellationen unterschätzen und diejenige anderer Konstellationen überschätzen. Aus diesem Grunde haben einfache Algorithmen,

beispielsweise auf der Basis eines einzigen Cut-Off-Wertes eines einzigen Parameters, nur in speziellen Situationen und unter bestimmten Voraussetzungen einen uneingeschränkten diagnostischen Wert.

5.9. Ausblick

Die vorliegenden Analysen konnten zeigen, dass sich unter Berücksichtigung von Symptomen und Spirometrie anschauliche, nachvollziehbare diagnostische Algorithmen in Form von Entscheidungsbäumen und Bayesian Networks entwickeln ließen. Diese Tatsache hat zwei Implikationen.

Zum einen sollte geprüft werden, ob sich mit anderen Studienkollektiven, vor allem solchen aus allgemeinmedizinischen Praxen, die Ergebnisse reproduzieren lassen und welche Modifikationen gegebenenfalls erforderlich sind. Es ist vermutlich nicht so, dass ein einziger Algorithmus für alle Patientenpopulationen optimal ist, vielmehr ist anzunehmen, dass je nach Verteilung der Patienten die Gewichte unterschiedlich sind. Dies schließt die Möglichkeit ein, dass die Anwender selbst Information über ihre finalen diagnostischen Entscheidungen eingeben und den Algorithmus ihren speziellen Gegebenheiten und Präferenzen anpassen. Dies ist keine Abweichung von wissenschaftlichen Standards der Eindeutigkeit, da es um das optimale Funktionieren in der jeweiligen Situation geht und der Standard jederzeit wiederhergestellt werden kann. Unabhängig davon wäre es wünschenswert, vor dem Hintergrund des diagnostischen Wertes der hier gefundenen Algorithmen bereits jetzt deren praktischen Wert und ihre Akzeptanz in der klinischen Praxis zu untersuchen. Dies setzt vermutlich entsprechende Fortbildungsanstrengungen, zum Beispiel in Praxisnetzwerken, voraus, um Hausärzte davon zu überzeugen, dass solche Algorithmen einerseits rein praktisch bei der Diagnosestellung helfen, andererseits die Gründe der Diagnosestellung und ihr Zusammenwirken so durchsichtig wie möglich machen. Während die Entscheidungsbäume noch gewissermaßen auf dem Papier eingesetzt werden können, erfordern die Bayesian Networks Implementierungen, die als Apps zur Verfügung gestellt werden könnten.

6. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, inwieweit sich die in der klinischen Routinediagnostik gängigen anamnestischen und spirometrischen Variablen zur Diagnostik

der obstruktiven Atemwegserkrankungen Asthma bronchiale und COPD auf einen möglichst kleinen, leicht erhebaren Satz reduzieren und nachfolgend in einfache, nachvollziehbare und möglichst intuitive diagnostische Algorithmen bringen lassen.

Den Ausgangspunkt bildeten konventionelle logistische Regressionsanalysen. Unter Verwendung der Ergebnisse dieser Analysen wurden dann für das Verständnis der Zusammenhänge zwischen den Variablen Strukturgleichungsmodelle (Pfadmodelle) getrennt für Asthma und COPD erstellt. Im nächsten Schritt wurden Entscheidungsbäume konstruiert, um den Übergang zur diagnostischen Entscheidungsfindung zu bewerkstelligen. Als Alternative wurden probabilistische Netzwerke (Bayesian Networks) erstellt, welche die Wahrscheinlichkeiten für einzelne Diagnosen bei gegebenen Wertekonstellationen beschrieben

Insgesamt wurden 1287 Patienten in die Analysen eingeschlossen (364 atemwegsgesunde Kontrolle, 433 Asthma bronchiale, 260 COPD, 230 heterogene Vergleichsgruppe). Das Kollektiv der Asthmatiker war mit 64,2% überwiegend weiblich, die COPD-Patienten zu 62,7% männlich. Ferner war die Gruppe der Asthmatiker und die atemwegsgesunde Kontrollgruppe signifikant jünger als die COPD-Gruppe. Der Vergleich der Lungenfunktionsmessgrößen ergab signifikante Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen.

Die logistischen Regressionsanalysen ergaben die Bedeutung eines pfeifenden Atemgeräuschs in den letzten 12 Monaten, eines allergischen Schnupfens sowie des Raucherstatus für die Diagnose eines Asthma bronchiale, in Abgrenzung sowohl vom gesamten übrigen Studienkollektiv als auch von der atemwegsgesunden Kontrollgruppe. Bei zusätzlichem Einschluss der Lungenfunktion erwiesen sich Tiffeneau-Index sowie MEF25 als relevant für die Diagnose eines Asthma. Für die Abgrenzung einer COPD von der übrigen Studienpopulation bzw. der gesunden Kontrollgruppe spielten das Auftreten von Atemnot bei stärkerer Anstrengung und der Raucherstatus eine entscheidende Rolle. Bei zusätzlicher Berücksichtigung der Spirometrie trat die Bedeutung des MEF50 zu Tage. In der Differenzierung der beiden obstruktiven Atemwegserkrankungen Asthma bronchiale versus COPD zeigte sich, dass dem Raucherstatus, MEF50 sowie MEF75 ein großer diagnostischer Wert zukamen. Insgesamt zeigten alle für das Asthma durchgeführten Vergleiche kleinere Erkennungssicherheiten als die entsprechenden Vergleiche für die COPD.

Bei der Erstellung der Strukturgleichungsmodelle zur Abbildung der Zusammenhänge zwischen den Variablen erwies sich die Einsekundenkapazität FEV_1 im Vergleich zu den Atemströmen als am besten geeignet, um die Beziehungen zwischen den Variablen bei zusätzlichem Einschluss der Lungenfunktion zu beschreiben. Insgesamt ließ sich die Zusammenhangsstruktur für beide Atemwegserkrankungen durch dasselbe Strukturgleichungsmodell beschreiben. Einige Verbindungen zwischen Variablen waren zwar für das Asthma bronchiale, nicht jedoch die COPD statistisch signifikant bzw. es ergaben sich Unterschiede in der Stärke statistisch signifikanter Verknüpfungen.

Die Entscheidungsbäume für die Vergleiche des Asthma bronchiale mit dem übrigen Studienkollektiv bzw. der gesunden Kontrollgruppe unterstrichen den begrenzten Wert der Spirometrie für die Diagnose eines stabilen, gut eingestellten Asthma. Hingegen zeigte sich die Rolle der Spirometrie für die Diagnose einer COPD in Abgrenzung von ihrem Komplement unter anderem in den drei spirometrischen Messgrößen MEF50, FEV_1 und MEF75. Entsprechend ergab für die COPD die Kombination aus Symptomen und Spirometrie eine höhere Klassifikationsgenauigkeit als die Symptome alleine. Der Vergleich Asthma versus COPD versus restliches Studienkollektiv unterstrich, dass die korrekte Erkennung eines Asthma bronchiale am schwierigsten war, während die COPD am häufigsten korrekt diagnostiziert wurde.

Bei der Erstellung der Bayesian Networks unter Berücksichtigung der Symptome alleine hatten der Raucherstatus (aktiver und ehemaliger Raucher), das Vorliegen eines pfeifenden Atemgeräuschs in den letzten 12 Monaten sowie das Auftreten von Atemnot bei leichterer Anstrengung einen direkten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeiten der drei Diagnosegruppen, hingegen das Vorhandensein von Husten und Auswurf sowie das Auftreten von Atemnot bei stärkerer Anstrengung nur einen indirekten Effekt. Eine Erkennung unter Berücksichtigung der Symptome alleine war am ehesten für die COPD möglich.

Bei zusätzlichem Einschluss der Einsekundenkapazität FEV_1 zeigte nur noch der Raucherstatus einen direkten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeiten der Diagnosegruppen, während der Effekt des pfeifenden Atemgeräuschs sowie der Atemnot bei leichterer Anstrengung indirekt über die Einsekundenkapazität vermittelt wurde. Der Einschluss der Lungenfunktion führte für die COPD zu einer höheren maximalen Wahrscheinlichkeit als unter alleiniger Berücksichtigung der Symptome. Die Abgrenzung eines Asthma bronchiale von der gesunden

Kontrollgruppe gestaltete sich in beiden Fällen als schwierig, und in Übereinstimmung mit den Ergebnissen des entsprechenden Entscheidungsbaums zeigte sich, dass beim Vergleich Asthma versus COPD versus restliches Studienkollektiv die korrekte Erkennung des Asthma durch die heterogene Vergleichsgruppe erschwert wurde.

Die vorgenannten Ergebnisse verdeutlichten, dass bereits mit einem Satz von acht einfachen anamnestischen Fragen, sowie FEV₁ als einer auch in der allgemeinmedizinischen Praxis gut messbaren Kenngröße der Spirometrie, plausible diagnostische Algorithmen in Form von Entscheidungsbäumen und probabilistischen Bayesian Networks erstellt werden konnten. Die Analysen unterstrichen, dass die Erkennungssicherheit für ein Asthma bronchiale in allen Verfahren am niedrigsten und die Lungenfunktionsmessung für dessen Diagnose nur begrenzt informativ war. Demgegenüber stand die Bedeutung der Spirometrie bei der Diagnose einer COPD. Sowohl in den Entscheidungsbäumen als auch in den Bayesian Networks zeigte sich, dass einige Symptom- und Spirometrie-Konstellationen zu einer deutlichen Veränderung der diagnostischen Wahrscheinlichkeiten führten, andere hingegen nicht informativ waren. Diese Konstellationen sollten als konkrete Möglichkeit gesehen werden, die Steuer- und Filterfunktion der Hausarztpraxen zu definieren und bei bekanntermaßen nicht informativen Konstellationen von Werten beispielsweise eine Überweisung zu einem Lungenfacharzt zu veranlassen.

Für die Zukunft wäre konkret zu bestimmen, in welchem Umfang Entscheidungsbäume und probabilistische Netzwerke der vorgestellten Art die diagnostische Entscheidungsfindung im klinischen Alltag erleichtern und inwiefern sich die Algorithmen auch auf ein allgemeinmedizinisches Patientenkollektiv anwenden lassen. Da Qualitätsunterschiede der Lungenfunktionsmessung ihren Wert vermutlich negativ beeinflussen, sollte auf eine regelmäßige Schulung des allgemeinmedizinischen Praxispersonals in der Durchführung von Spirometrien hingewirkt werden. Darüber hinaus wäre zu prüfen, welche Ärzte unter welchen praktischen Bedingungen von den Algorithmen am ehesten profitieren und inwieweit diese auch zur Fort- und Weiterbildung eingesetzt werden können.

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Geschlecht nach Diagnosegruppen.	35
Tabelle 2: Alter, Größe, Gewicht und BMI nach Diagnosegruppe	36
Tabelle 3: Symptome nach Diagnosegruppen.....	39
Tabelle 4: Spirometrieparameter nach Diagnosegruppen.....	40
Tabelle 5: Übersicht über die AUC-Werte bei der Unterscheidung der Diagnosegruppen anhand von Symptomen und Spirometrie.	47
Tabelle 6: Klassifikationsmatrix für die Diagnosegruppen Asthma, COPD und übrige Probanden unter Einschluss der Symptome und des FEV ₁ Z-Score.....	74
Tabelle 7: Klassifikationsmatrix für die Diagnosegruppen Asthma und COPD.	74
Tabelle 8: Grobe Zusammensetzung der Diagnosegruppe "Andere" und detaillierte Aufschlüsselung der Erkrankungen in der Diagnosegruppe "Andere"	124
Tabelle 9: Einfaktorielle Varianzanalyse für die Parameter Alter, Größe, Gewicht und BMI.	125
Tabelle 10: Post-hoc-Test nach Duncan für das Alter in Jahren.....	125
Tabelle 11: Aufschlüsselung der Fragen des Fragebogens nach Diagnosegruppen.....	126
Tabelle 12: Einfaktorielle Varianzanalyse für die Parameter der Spirometrie.....	128
Tabelle 13: Unterscheidung eines Asthma bronchiale vom gesamten restlichen Studienkollektiv, Einschlussverfahren.....	130
Tabelle 14: Unterscheidung eines Asthma bronchiale von der gesunden Kontrollgruppe, Einschlussverfahren.....	131
Tabelle 15: Unterscheidung eines Asthma bronchiale vom gesamten restlichen Studienkollektiv, schrittweise Auswahl.....	132
Tabelle 16: Unterscheidung eines Asthma bronchiale von der gesunden Kontrollgruppe, schrittweise Auswahl.	133
Tabelle 17: Unterscheidung einer COPD vom gesamten restlichen Studienkollektiv, Einschlussverfahren.....	134
Tabelle 18: Unterscheidung einer COPD von der gesunden Kontrollgruppe, Einschlussverfahren....	135
Tabelle 19: Unterscheidung einer COPD vom gesamten restlichen Studienkollektiv, schrittweise Auswahl.	136
Tabelle 20: Unterscheidung einer COPD von der gesunden Kontrollgruppe, schrittweise Auswahl..	137
Tabelle 21: Unterscheidung eines Asthma bronchiale von einer COPD, Einschlussverfahren.	138
Tabelle 22: Unterscheidung eines Asthma bronchiale von einer COPD, schrittweise Auswahl.	139
Tabelle 23: Übersicht über die AUC bei der Unterscheidung der verschiedenen Diagnosegruppen anhand von Symptomen alleine.....	142
Tabelle 24: Übersicht über die AUC bei der Unterscheidung der verschiedenen Diagnosegruppen anhand der Spirometrie alleine.....	146
Tabelle 25: Regressionskoeffizienten und standardisierte Regressionskoeffizienten für das Strukturgleichungsmodell der Symptome für die Diagnosegruppen Asthma bronchiale und COPD.	147
Tabelle 26: Regressionskoeffizienten und standardisierte Regressionskoeffizienten für das Strukturgleichungsmodell der Symptome unter zusätzlicher Berücksichtigung des FEV ₁ für die Diagnosegruppen Asthma bronchiale und COPD.....	148
Tabelle 27: Regressionskoeffizienten und standardisierte Regressionskoeffizienten für das Strukturmodell spirometrischer Messgrößen für die Diagnosegruppen Asthma bronchiale und COPD.	149
Tabelle 28: Klassifikationsgenauigkeit des Entscheidungsbaums Asthma gegen restliches Studienkollektiv unter Berücksichtigung der Symptome alleine.	162

Tabelle 29: Klassifikationsgenauigkeit des Entscheidungsbaums Asthma gegen restliches Studienkollektiv unter Berücksichtigung der Spirometrie alleine.....	162
Tabelle 30: Klassifikationsgenauigkeit des Entscheidungsbaums Asthma gegen restliches Studienkollektiv für die Kombination aus Symptomen und Spirometrie.....	162
Tabelle 31: Klassifikationsgenauigkeit des Entscheidungsbaum Asthma gegen gesunde Kontrollgruppe unter Berücksichtigung der Symptome alleine.	163
Tabelle 32: Klassifikationsgenauigkeit des Entscheidungsbaums Asthma gegen gesunde Kontrollgruppe unter Berücksichtigung der Spirometrie alleine.	163
Tabelle 33: Klassifikationsgenauigkeit des Entscheidungsbaums Asthma gegen gesunde Kontrollgruppe für die Kombination aus Symptomen und Spirometrie.	163
Tabelle 34: Klassifikationsgenauigkeit des Entscheidungsbaums COPD gegen restliches Studienkollektiv unter Berücksichtigung der Symptome alleine.	164
Tabelle 35: Klassifikationsgenauigkeit des Entscheidungsbaums COPD gegen restliches Studienkollektiv unter Berücksichtigung der Spirometrie alleine.....	164
Tabelle 36: Klassifikationsgenauigkeit des Entscheidungsbaums COPD gegen restliches Studienkollektiv für die Kombination aus Symptomen und Spirometrie.....	164
Tabelle 37: Klassifikationsgenauigkeit des Entscheidungsbaums COPD gegen gesunde Kontrollgruppe unter Berücksichtigung der Symptome alleine.	165
Tabelle 38: Klassifikationsgenauigkeit des Entscheidungsbaums COPD gegen gesunde Kontrollgruppe unter Berücksichtigung der Spirometrie alleine.	165
Tabelle 39: Klassifikationsgenauigkeit des Entscheidungsbaums COPD gegen gesunde Kontrollgruppe für die Kombination von Symptomen und Spirometrie.	165
Tabelle 40: Klassifikationsgenauigkeit des Entscheidungsbaums Asthma gegen COPD unter Berücksichtigung der Symptome alleine.....	166
Tabelle 41: Klassifikationsgenauigkeit des Entscheidungsbaums Asthma gegen COPD unter Berücksichtigung der Spirometrie alleine.	166
Tabelle 42: Klassifikationsgenauigkeit des Entscheidungsbaums Asthma gegen COPD für die Kombination aus Symptomen und Spirometrie.	166
Tabelle 43: Klassifikationsgenauigkeit des Entscheidungsbaums Asthma gegen COPD gegen restliches Studienkollektiv unter Berücksichtigung der Symptome alleine.	167
Tabelle 44: Klassifikationsgenauigkeit des Entscheidungsbaums Asthma gegen COPD gegen restliches Studienkollektiv unter Berücksichtigung der Spirometrie alleine.....	167
Tabelle 45: Klassifikationsgenauigkeit des Entscheidungsbaums Asthma gegen COPD gegen restliches Studienkollektiv für die Kombination von Symptomen und Spirometrie.	167

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm Studienpopulation.	34
Abbildung 2: ROC für die Unterscheidung des Asthma bronchiale vom gesamten restlichen Studienkollektiv unter Berücksichtigung von Symptomen und Spirometrie.	44
Abbildung 3: ROC für die Unterscheidung des Asthma bronchiale von der gesunden Kontrollgruppe unter Berücksichtigung von Symptomen und Spirometrie.	44
Abbildung 4: ROC für die Unterscheidung der COPD vom gesamten restlichen Studienkollektiv unter Berücksichtigung von Symptomen und Spirometrie.	45
Abbildung 5: ROC für die Unterscheidung der COPD vom der gesunden Kontrollgruppe unter Berücksichtigung von Symptomen und Spirometrie.	45
Abbildung 6: ROC zur Unterscheidung von Asthma bronchiale und COPD unter Berücksichtigung von Symptomen und Spirometrie.	46
Abbildung 7: Strukturgleichungsmodell der Symptome für die Diagnosegruppen „Asthma bronchiale“ und „COPD“	49
Abbildung 8: Strukturgleichungsmodell der Symptome unter zusätzlicher Berücksichtigung von FEV ₁ für die Diagnosegruppen „Asthma bronchiale“ und „COPD“	50
Abbildung 9: Strukturgleichungsmodell spirometrischer Messgrößen für die Diagnosegruppen „Asthma bronchiale“ und „COPD“	51
Abbildung 10: Entscheidungsbaum für die Diagnose eines Asthma gegen das restliche Studienkollektiv für die Kombination von Symptomen und Spirometrie.	56
Abbildung 11: Entscheidungsbaum für die Diagnose eines Asthma gegen die gesunde Kontrollgruppe für die Kombination von Symptomen und Spirometrie.	57
Abbildung 12: Entscheidungsbaum für die Diagnose einer COPD gegen das restliche Studienkollektiv für die Kombination von Symptomen und Spirometrie.	59
Abbildung 13: Entscheidungsbaum für die Diagnose einer COPD gegen die gesunde Kontrollgruppe für die Kombination von Symptomen und Spirometrie.	61
Abbildung 14: Entscheidungsbaum zur Trennung der Diagnosen eines Asthma und einer COPD für die Kombination von Symptomen und Spirometrie.	63
Abbildung 15: Entscheidungsbaum für die Diagnose eines Asthma versus COPD versus das restliche Studienkollektiv (inklusive Patienten mit anderen Atemwegserkrankungen) für die Kombination von Symptomen und Spirometrie.	64
Abbildung 16: Bayesian Network unter alleiniger Berücksichtigung der Symptome mit a priori-Wahrscheinlichkeiten in Form von Balken.	66
Abbildung 17: Bayesian Network unter alleiniger Berücksichtigung der Symptome.	67
Abbildung 18: Bayesian Network unter alleiniger Berücksichtigung der Symptome.	68
Abbildung 19: Bayesian Network unter alleiniger Berücksichtigung der Symptome.	69
Abbildung 20: Bayesian Network unter Berücksichtigung der Symptome sowie des FEV ₁ Z-Scores mit den a priori-Wahrscheinlichkeiten als Balken.	70
Abbildung 21: Bayesian Network unter Berücksichtigung der Symptome sowie des FEV ₁ Z-Scores.	71
Abbildung 22: Bayesian Network unter Berücksichtigung der Symptome sowie des FEV ₁ Z-Scores.	72
Abbildung 23: Bayesian Network unter Berücksichtigung der Symptome sowie des FEV ₁ Z-Scores.	73
Abbildung 24: Patientenfragebogen zur Ermittlung der Symptomatik, Seite 1.	120
Abbildung 25: Patientenfragebogen zur Ermittlung der Symptomatik, Seite 2.	121
Abbildung 26: Ärztlicher Dokumentationsbogen, Seite 1.	122
Abbildung 27: Ärztlicher Dokumentationsbogen, Seite 2.	123

Abbildung 28: ROC für die Unterscheidung von Asthma bronchiale vom gesamten restlichen Studienkollektiv unter Berücksichtigung von Symptomen alleine.....	140
Abbildung 29: ROC für die Unterscheidung von Asthma bronchiale von der gesunden Kontrollgruppe unter Berücksichtigung von Symptomen alleine.	140
Abbildung 30: ROC für die Unterscheidung von COPD und dem gesamten restlichen Studienkollektiv unter Berücksichtigung von Symptomen alleine.	141
Abbildung 31: ROC für die Unterscheidung von COPD und der gesunden Kontrollgruppe unter Berücksichtigung von Symptomen alleine.	141
Abbildung 32: ROC zur Unterscheidung von Asthma bronchiale und COPD unter Berücksichtigung von Symptomen alleine.....	142
Abbildung 33: ROC für die Unterscheidung von Asthma bronchiale vom gesamten restlichen Studienkollektiv unter Berücksichtigung der Spirometrie alleine.....	143
Abbildung 34: ROC für die Unterscheidung von Asthma bronchiale von der gesunden Kontrollgruppe unter Berücksichtigung der Spirometrie alleine.	144
Abbildung 35: ROC für die Unterscheidung von COPD und dem gesamten restlichen Studienkollektiv unter Berücksichtigung der Spirometrie alleine.	144
Abbildung 36: ROC für die Unterscheidung von COPD und der gesunden Kontrollgruppe unter Berücksichtigung der Spirometrie alleine.	145
Abbildung 37: ROC zur Unterscheidung von Asthma bronchiale und COPD unter Berücksichtigung der Spirometrie alleine.	145
Abbildung 38: Entscheidungsbaum für die Diagnose eines Asthma gegen das restliche Studienkollektiv für die Symptome alleine.	150
Abbildung 39: Entscheidungsbaum für die Diagnose eines Asthma gegen die gesunde Kontrollgruppe für die Symptome alleine.	151
Abbildung 40: Entscheidungsbaum für die Diagnose einer COPD gegen das restliche Studienkollektiv für die Symptome alleine.	152
Abbildung 41: Entscheidungsbaum für die Diagnose einer COPD gegen die gesunde Kontrollgruppe für die Symptome alleine.	153
Abbildung 42: Entscheidungsbaum zur Trennung der Diagnosen eines Asthma und einer COPD für die Symptome alleine.....	154
Abbildung 43: Entscheidungsbaum für die Diagnose eines Asthma versus COPD versus das restliche Studienkollektiv (inklusive Patienten mit anderen Atemwegserkrankungen) für die Symptome alleine.	155
Abbildung 44: Entscheidungsbaum für die Diagnose eines Asthma gegen das restliche Studienkollektiv für die Spirometrie alleine.....	156
Abbildung 45: Entscheidungsbaum für die Diagnose eines Asthma gegen die gesunde Kontrollgruppe für die Spirometrie alleine.....	157
Abbildung 46: Entscheidungsbaum für die Diagnose einer COPD gegen das restliche Studienkollektiv für die Spirometrie alleine.....	158
Abbildung 47: Entscheidungsbaum für die Diagnose einer COPD gegen die gesunde Kontrollgruppe für die Spirometrie alleine.....	159
Abbildung 48: Entscheidungsbaum zur Trennung der Diagnosen eines Asthma und einer COPD für die Spirometrie alleine.	160
Abbildung 49: Entscheidungsbaum für die Diagnose eines Asthma versus COPD versus das restliche Studienkollektiv (inklusive Patienten mit anderen Atemwegserkrankungen) für die Spirometrie alleine.	161

9. Literaturverzeichnis

1. Abid, A., R. J. Mieloszyk, G. C. Verghese, B. S. Krauss and T. Heldt (2017). "Model-Based Estimation of Respiratory Parameters from Capnography, With Application to Diagnosing Obstructive Lung Disease." IEEE Trans Biomed Eng **64**(12): 2957-2967.
2. Abramson, M. J., J. L. Perret, S. C. Dharmage, V. M. McDonald and C. F. McDonald (2014). "Distinguishing adult-onset asthma from COPD: a review and a new approach." Int J Chron Obstruct Pulmon Dis **9**: 945-962.
3. Abu-Hanna, A. and P. Lucas (2001). "Prognostic models in medicine." Methods of information in medicine **40**(01): 1-5.
4. Adeloje, D., S. Chua, C. Lee, C. Basquill, A. Papan, E. Theodoratou, H. Nair, D. Gasevic, D. Sridhar, H. Campbell, K. Y. Chan, A. Sheikh, I. Rudan and G. Global Health Epidemiology Reference (2015). "Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis." J Glob Health **5**(2): 020415.
5. Akhtar, R. and A. Wilson (2005). "A comparison of spirometry in general practice and a pulmonary function laboratory." Prim Care Respir J **14**(4): 215-220.
6. Bagdonas, E., J. Raudoniute, I. Bruzauskaite and R. Aldonyte (2015). "Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD." Int J Chron Obstruct Pulmon Dis **10**: 995-1013.
7. Barnes, P. J. (2016). "Asthma-COPD Overlap." Chest **149**(1): 7-8.
8. Barnes, P. J. (2017). "Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD." Clin Sci (Lond) **131**(13): 1541-1558.
9. Bonini, M. and O. S. Usmani (2015). "The role of the small airways in the pathophysiology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease." Ther Adv Respir Dis **9**(6): 281-293.
10. Castillo, J. R., S. P. Peters and W. W. Busse (2017). "Asthma Exacerbations: Pathogenesis, Prevention, and Treatment." J Allergy Clin Immunol Pract **5**(4): 918-927.
11. Criece, C. P., X. Baur, D. Berdel, D. Bosch, M. Gappa, P. Haidl, K. Husemann, R. A. Jorres, H. J. Kabitz, P. Kardos, D. Kohler, H. Magnussen, R. Merget, H. Mitfessel, D. Nowak, U. Ochmann, W. Schurmann, H. J. Smith, S. Sorichter, T. Voshaar and H. Worth (2015). "[Standardization of spirometry: 2015 update. Published by German Atemwegsliga, German Respiratory Society and German Society of Occupational and Environmental Medicine]." Pneumologie **69**(3): 147-164.
12. Criece, C. P., S. Sorichter, H. J. Smith, P. Kardos, R. Merget, D. Heise, D. Berdel, D. Kohler, H. Magnussen, W. Marek, H. Mitfessel, K. Rasche, M. Rolke, H. Worth and R. A. Jorres (2011). "Body plethysmography--its principles and clinical use." Respir Med **105**(7): 959-971.
13. Feng, C. H., M. D. Miller and R. A. Simon (2012). "The united allergic airway: connections between allergic rhinitis, asthma, and chronic sinusitis." American journal of rhinology & allergy **26**(3): 187-190.
14. Graf, J., R. A. Jorres, T. Lucke, D. Nowak, C. F. Vogelmeier and J. H. Ficker (2018). "Medical Treatment of COPD." Dtsch Arztebl Int **155**(37): 599-605.
15. Grönke, L., F. Kannies, O. Holz, R. A. Jörres and H. Magnussen (2002). "The relationship between airway hyper-responsiveness, markers of inflammation and lung function depends on the duration of the asthmatic disease." Clinical & Experimental Allergy **32**(1): 57-63.
16. Hastie, T., R. Tibshirani and J. Friedman (2009). Additive Models, Trees, and Related Methods. The Elements of Statistical Learning: Data Mining, Inference, and Prediction. New York, NY, Springer New York: 295-336.
17. Hoffbrand, B. I. (1966). "The expiratory capnogram: a measure of ventilation-perfusion inequalities." Thorax **21**(6): 518-523.
18. Holgate, S. T. (2007). "Epithelium dysfunction in asthma." J Allergy Clin Immunol **120**(6): 1233-1244; quiz 1245-1236.
19. Holgate, S. T. (2008). "Pathogenesis of asthma." Clin Exp Allergy **38**(6): 872-897.

20. Holgate, S. T. and D. E. Davies (2009). "Rethinking the pathogenesis of asthma." Immunity **31**(3): 362-367.
21. Imaoka, H., M. Suetomo and T. Hoshino (2016). "Dutch Hypothesis and British Hypothesis in Bronchial Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)." Journal of General and Family Medicine **17**(4): 272-275.
22. Jankrift, N., C. Kellerer, H. Magnussen, D. Nowak, R. A. Jörres and A. Schneider (2021). "The role of clinical signs and spirometry in the diagnosis of obstructive airway diseases: a systematic analysis adapted to general practice settings." J Thorac Dis **13**(6): 3369-3382.
23. Kars, A. H., J. M. Bogaard, T. Stijnen, J. de Vries, A. F. Verbraak and C. Hilvering (1997). "Dead space and slope indices from the expiratory carbon dioxide tension-volume curve." Eur Respir J **10**(8): 1829-1836.
24. Kellerer, C., N. Jankrift, R. A. Jörres, K. Klutsch, S. Wagenpfeil, K. Linde and A. Schneider (2019). "Diagnostic accuracy of capnovolumetry for the identification of airway obstruction - results of a diagnostic study in ambulatory care." Respir Res **20**(1): 92.
25. Kondo, M. and J. Tamaoki (2018). "Therapeutic approaches of asthma and COPD overlap." Allergol Int **67**(2): 187-190.
26. Kuhn, M. and K. Johnson (2013). Classification Trees and Rule-Based Models. Applied Predictive Modeling. New York, NY, Springer New York: 369-413.
27. Lee, M. K., H. K. Yoon, S. W. Kim, T. H. Kim, S. J. Park and Y. M. Lee (2017). "Nonspecific Bronchoprovocation Test." Tuberc Respir Dis (Seoul) **80**(4): 344-350.
28. Leiva García, R., A. Anta Fernández, V. Mancuso and P. Casari (2019). "A novel hyperparameter-free approach to decision tree construction that avoids overfitting by design." IEEE Access **7**: 99978-99987.
29. Lucas, P. (2001). Bayesian networks in medicine: a model-based approach to medical decision making, na.
30. Masoli, M., D. Fabian, S. Holt and R. Beasley (2004). "The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report." Allergy **59**(5): 469-478.
31. Maziak, W., S. Loukides, S. Culpitt, P. Sullivan, S. A. Kharitonov and P. J. Barnes (1998). "Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease." Am J Respir Crit Care Med **157**(3 Pt 1): 998-1002.
32. Meneghini, A. C., A. C. B. Paulino, L. P. Pereira and E. O. Vianna (2017). "Accuracy of spirometry for detection of asthma: a cross-sectional study." Sao Paulo Med J **135**(5): 428-433.
33. Pearl, J. (2009). Causality, Cambridge university press.
34. Ponto, S., H. Drexel and R. Germann (2015). Kapnovolumetrie als mitarbeitsfreie Diagnostik in der Lungenfunktionsanalyse, Private Universität im Fürstentum Liechtenstein.
35. Postma, D. S. and K. F. Rabe (2015). "The Asthma-COPD Overlap Syndrome." N Engl J Med **373**(13): 1241-1249.
36. Qi, G. S., W. C. Gu, W. L. Yang, F. Xi, H. Wu and J. M. Liu (2014). "The ability of volumetric capnography to distinguish between chronic obstructive pulmonary disease patients and normal subjects." Lung **192**(5): 661-668.
37. Raheison, C. and P. O. Girodet (2009). "Epidemiology of COPD." Eur Respir Rev **18**(114): 213-221.
38. Ricciardolo, F. L. M. and P. E. Silkoff (2017). "Perspectives on exhaled nitric oxide." J Breath Res **11**(4): 047104.
39. Schermer, T., O. van Schayck, C. van Weel, H. Folgering, B. Bottema and A. Jacobs (2000). "The value of spirometry for primary care: Asthma and COPD." Prim Care Respir J **9**(3): 51-55.
40. Schneider, A., M. M. Borst, F. M. Gerlach and J. Szecsenyi (2003). "Verdacht auf Asthma bronchiale - Entwicklung eines Algorithmus zur Stufendiagnostik in der Hausarztpraxis." ZaeFQ.
41. Schneider, A., G.-J. Dinant and J. Szecsenyi (2006). "Zur Notwendigkeit einer abgestuften Diagnostik in der Allgemeinmedizin als Konsequenz des Bayes' schen Theorems." Z Arztl Fortbild Qualitätssich **100**(2): 121-127.

42. Schneider, A., L. Gindner, L. Tilemann, T. Schermer, G. J. Dinant, F. J. Meyer and J. Szecsenyi (2009). "Diagnostic accuracy of spirometry in primary care." *BMC Pulm Med* **9**: 31.
43. Schneider, A., J. Schwarzbach, B. Faderl, H. Hautmann and R. A. Jorres (2015). "Whole-Body Plethysmography in Suspected Asthma: A Prospective Study of Its Added Diagnostic Value in 302 Patients." *Dtsch Arztebl Int* **112**(24): 405-411.
44. Schneider, A., J. Schwarzbach, B. Faderl, L. Welker, M. Karsch-Volk and R. A. Jorres (2013). "FENO measurement and sputum analysis for diagnosing asthma in clinical practice." *Respir Med* **107**(2): 209-216.
45. Schneider, A., L. Tilemann, T. Schermer, L. Gindner, G. Laux, J. Szecsenyi and F. J. Meyer (2009). "Diagnosing asthma in general practice with portable exhaled nitric oxide measurement--results of a prospective diagnostic study: FENO < or = 16 ppb better than FENO < or = 12 ppb to rule out mild and moderate to severe asthma [added]." *Respir Res* **10**: 15.
46. Schulz, M., E. Martin, K. Dalhoff, H. Schäfer, E. Alsdorf, M. Köhler, H. Worth, C. P. Criege, M. Weber, A. Hellmann, M. Lommatzsch, E. Hamelmann, C. Taube, A. Schneider, M. Freitag, D. Nowak, T. Kraus, U. Ochmann, F. Kainer, A. G. Beule, W. Hosemann, L. Klimek, R. Buhl, P. Lepper, F. Seiler, A. Schuster, M. Kopp, K. Schultz, J.-C. Virchow, T. Hering, H.-D. Deter, C. Weber, M. Orth, H. Hein, J. Kaufmann, D. Pfeiffer-Kascha, K. Karl Reiter, C. Vogelberg, T. Spindler, M. Gappa, M. Gerstlauer, J. Langhorst and P. Klose. (2020). "Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma - Langfassung." 4. Auflage, Version 1. from <https://www.leitlinien.de/themen/asthma/4-auflage/kapitel-2>.
47. Song, Y. Y. and Y. Lu (2015). "Decision tree methods: applications for classification and prediction." *Shanghai Arch Psychiatry* **27**(2): 130-135.
48. Steiss, J. O., S. Rudloff, E. Landmann, K. P. Zimmer and H. Lindemann (2008). "Capnovolumetry: a new tool for lung function testing in children with asthma." *Clin Physiol Funct Imaging* **28**(5): 332-336.
49. Stoltzfus, J. C. (2011). "Logistic regression: a brief primer." *Acad Emerg Med* **18**(10): 1099-1104.
50. Subbarao, P., P. J. Mandhane and M. R. Sears (2009). "Asthma: epidemiology, etiology and risk factors." *Cmaj* **181**(9): E181-E190.
51. Tilemann, L., L. Gindner, F. J. Meyer, G. Laux, J. Szecsenyi and A. Schneider (2009). "[Diagnostic value of peak flow variability in patients with suspected diagnosis of bronchial asthma in general practice]." *Dtsch Med Wochenschr* **134**(41): 2053-2058.
52. To, T., S. Stanojevic, G. Moores, A. S. Gershon, E. D. Bateman, A. A. Cruz and L. P. Boulet (2012). "Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey." *BMC Public Health* **12**: 204.
53. Trinkmann, F., J. Gawlitza, M. Kunstler, J. Schafer, M. Schroeter, J. D. Michels, K. Stach, C. Dosch, J. Saur, M. Borggreffe and I. Akin (2018). "Small Airway Disease in Pulmonary Hypertension-Additional Diagnostic Value of Multiple Breath Washout and Impulse Oscillometry." *J Clin Med* **7**(12).
54. Vogelmeier, C., R. Buhl, O. Burghuber, C. P. Criege, S. Ewig, J. Godnic-Cvar, S. Hartl, F. Herth, P. Kardos, K. Kenn, D. Nowak, K. F. Rabe, M. Studnicka, H. Watz, T. Welte, W. Windisch, H. Worth, V. unter Mitwirkung der folgenden wissenschaftlichen Fachgesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e and V. Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e (2018). "[Guideline for the Diagnosis and Treatment of COPD Patients - Issued by the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Austrian Society of Pneumology]." *Pneumologie* **72**(4): 253-308.
55. Vogelmeier, C. F., G. J. Criner, F. J. Martinez, A. Anzueto, P. J. Barnes, J. Bourbeau, B. R. Celli, R. Chen, M. Decramer, L. M. Fabbri, P. Frith, D. M. Halpin, M. V. Lopez Varela, M. Nishimura, N. Roche, R. Rodriguez-Roisin, D. D. Sin, D. Singh, R. Stockley, J. Vestbo, J. A. Wedzicha and A. Agusti (2017). "Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary." *Am J Respir Crit Care Med* **195**(5): 557-582.
56. Wahn, U. (2000). "What drives the allergic march?" *Allergy* **55**(7): 591-599.

57. Wedzicha, J. A., R. Singh and A. J. Mackay (2014). "Acute COPD exacerbations." Clin Chest Med **35**(1): 157-163.
58. Yayan, J. and K. Rasche (2016). "Asthma and COPD: Similarities and Differences in the Pathophysiology, Diagnosis and Therapy." Adv Exp Med Biol **910**: 31-38.
59. You, B., R. Peslin, C. Duvivier, V. D. Vu and J. P. Grilliat (1994). "Expiratory capnography in asthma: evaluation of various shape indices." Eur Respir J **7**(2): 318-323.

10. Anhang

Patientenfragebogen zur Studie

Bestimmung der diagnostischen Genauigkeit der Kapnovolumetrie zur Erkennung von Atemwegsobstruktionen

Name _____ Vorname _____ Geb. _____

Codenummer: _____

Untersuchungsdatum: _____ Uhrzeit: _____

Geschlecht: m w

Anamnese

1. Haben Sie in den letzten 12 Monaten ein pfeifendes Atemgeräusch bei sich wahrgenommen? nein ja
 - 1.1. Hatten Sie jemals Luftnot, als dieses pfeifende Atemgeräusch auftrat? nein ja
 - 1.2. Hatten Sie dieses pfeifende Atemgeräusch auch, wenn Sie keine Erkältung hatten? nein ja
2. Leiden Sie unter anfallsartiger Luftnot oder nur unter Luftnot bei Anstrengung? weder noch
 anfallsartig
 bei Anstrengung
3. Haben Sie Atemnot
 - 3.1. bei stärkerer Anstrengung, z. B. beim Treppensteigen über mehr als zwei Stockwerke? nein ja
 - 3.2. bei leichterer Anstrengung, z.B. beim normalen Gehen auf ebener Erde? nein ja
 - 3.3. schon in Ruhe oder bei ganz leichter Anstrengung, z.B. beim Anziehen? nein ja
4. Sind Sie in den letzten 12 Monaten mit einem Engegefühl im Brustbereich nachts aufgewacht? nein ja
5. Sind Sie in den letzten 12 Monaten wegen anfallsartiger Luftnot nachts aufgewacht? nein ja
6. Sind Sie in den letzten 12 Monaten wegen Hustenattacken nachts aufgewacht? nein ja
7. Hatten Sie in den letzten 12 Monaten einen Asthmaanfall? nein ja
8. Nehmen Sie zur Zeit Medikamente gegen Asthma ein (inklusive Sprays)? nein ja
9. Tritt bei Ihnen gehäuft allergischer Schnupfen (z.B. Heuschnupfen) auf? nein ja
10. Treten bei Ihnen gehäuft Atemwegsinfekte auf? nein ja

Bitte Blatt wenden – weitere Fragen auf der Rückseite!

11. Rauchen Sie? nein ja

Wenn ja: wie viele Zigaretten/Zigarillos/Zigarren/Pfeifen tgl.? _____
(bitte zutreffendes unterstreichen)

Seit wann? _____

12. Haben Sie früher geraucht? nein ja

Wenn ja: wie viele Zigaretten/Zigarillos/Zigarren/Pfeifen tgl.? _____
(bitte zutreffendes unterstreichen)

Bis wann haben Sie geraucht? _____

Wie viele Jahre haben Sie geraucht? _____

13. Haben Sie häufig Husten? nein ja

14. Leiden Sie mehr als drei Monate im Jahr unter Husten? nein ja

15. Haben Sie häufig Auswurf? nein ja

16. Haben Sie sonstige Beschwerden? nein ja

Wenn ja, welche? _____

17. Sind bei Ihnen andere Erkrankungen bekannt? nein ja

Wenn ja, welche? _____

18. Nehmen Sie Medikamente ein? nein ja

Wenn ja, bitte eintragen

Medikament	Dosis	morgens	mittags	abends	zur Nacht

Lungenspray, Name: _____, zuletzt genommen: _____

Nikotin: wenn ja, zuletzt geraucht vor _____ Stunden

Abbildung 25: Patientenfragebogen zur Ermittlung der Symptomatik, Seite 2.

Arztdokumentation zur Studie

Name _____ Vorname _____ Geb. _____

Codenummer: _____

Befunde

Erstdiagnostik: ja nein

Atemwegsobstruktion vorhanden: ja nein

Bronchodilatationstest durchgeführt: ja nein

Wenn Bronchodilatationstest durchgeführt:
positiv negativ

Bronchoprovokation durchgeführt: ja nein

Wenn Bronchoprovokation durchgeführt:
Ergebnis pathologisch ja nein

Meine Diagnose:

Asthma bronchiale	<input type="checkbox"/>
COPD	<input type="checkbox"/>
ACO (Asthma COPD Overlap)	<input type="checkbox"/>
Chronische (nicht obstruktive) Bronchitis	<input type="checkbox"/>
Restriktive Lungenerkrankung	<input type="checkbox"/>

Sonstiges Lungenerkrankung (bitte Angabe machen):

Sonstige Erkrankungen (insbesondere kardiale Erkrankungen):

Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (UE) im zeitlichen Zusammenhang mit der Kapnovolumetriemessung?

ja nein

Wenn, ja bitte die folgenden Felder ausfüllen!

Art des UE:

Besteht ein kausaler Zusammenhang mit der Kapnovolumetrie?¹

sicher wahrscheinlich möglich
 unwahrscheinlich nicht beurteilt nicht beurteilbar

War das Ereignis war schwerwiegend?²

ja nein

Im Falle eines schwerwiegenden unerwünschten bitte genauere Angaben zu Verlauf und Maßnahmen:

Datum: _____ Kürzel: _____ Unterschrift: _____

¹ Kriterien für die Kausalitätsbeurteilung - Sicher: Ein Ereignis, das in zeitlichem Zusammenhang mit der Untersuchung steht, einem bekannten oder erwarteten Antwortmuster auf die verdächtige Untersuchung folgt und nach Abbruch der Untersuchung verschwindet und bei erneuter Exposition wieder auftritt. Wahrscheinlich: Ein Ereignis, das in einem nachvollziehbaren zeitlichen Zusammenhang mit der Untersuchung steht, einem bekannten oder erwarteten Antwortmuster auf die verdächtige Untersuchung folgt und nach Abbruch der Untersuchung verschwindet und nicht durch die bekannten Merkmale des klinischen Zustandes des Patienten erklärt werden kann. Möglich: Ein Ereignis, das in einem nachvollziehbaren zeitlichen Zusammenhang mit der Untersuchung steht, einem bekannten oder erwarteten Antwortmuster auf die verdächtige Untersuchung folgt, das aber leicht auch durch eine Reihe anderer Faktoren hervorgerufen worden sein könnte. Unwahrscheinlich: Ein Ereignis, bei dem ausreichend Informationen vorliegen für die Annahme, dass kein Zusammenhang mit der Untersuchung besteht. Nicht beurteilt: Beurteilung des Zusammenhangs zum Zeitpunkt der Meldung nicht erfolgt, weil weitere Daten notwendig sind oder zurzeit erhoben werden. Nicht beurteilbar: Eine Einschätzung des Zusammenhangs ist nicht möglich.

² Als „schwerwiegend“ wird ein unerwünschtes Ereignis definiert, wenn es: tödlich oder lebensbedrohend ist; oder eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht; oder zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt; oder wenn es ein vergleichbares Kriterium erfüllt (nach Maßgabe des beurteilenden Prüfers).

Tabelle 8: Grobe Zusammensetzung der Diagnosegruppe "Andere" und detaillierte Aufschlüsselung der Erkrankungen in der Diagnosegruppe "Andere"

Diagnose	Häufigkeit (%)
Andere	159 (69,1)
Chronische (nicht-obstruktive) Bronchitis	37 (16,1)
Restriktive Lungenerkrankungen	27 (11,7)
COPD und restriktive Lungenerkrankung	3 (1,3)
Asthma bronchiale und restriktive Lungenerkrankung	4 (1,7)
Gesamt	230 (100)

Erkrankung	Häufigkeit
Akute Bronchitis	104
Pneumonie	37
Tumor	28
BHR	27
Pleuraerkrankung	9
Lungenfibrose	9
Sarkoidose	8
Z.n.Tuberkulose	5
Zwerchfellerkrankung	5
Emphysem	4
Pulmonale Hypertonie	4
Z.n. Thorakotomie	3
V.a. interstitielle Lungenerkrankung mit Fibrose	2
Akute Lungenembolie	2
V.a. Sarkoidose	2
Infektionserkrankung	2
Diffusionsstörung	2
Z.n. Lungenembolie	1
Tuberkulose	1
Trichterbrust	1
V.a. Lungenembolie	1
Exazerbierte COPD	1

Mukoviszidose	1
Bronchiolitis	1
Lungennarbe	1
Restriktive Ventilationsstörung	1
V.a. chronische nicht-obstruktive Bronchitis	1
Z.n. OP	1
V.a. Lungenmetastasen	1
Z.n. Hämoptoe	1

Tabelle 9: Einfaktorielle Varianzanalyse für die Parameter Alter, Größe, Gewicht und BMI. Für das Alter zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen.

	Signifikanz
Alter [Jahre]	< 0,001
Größe [cm]	0,070
Gewicht [kg]	0,903
BMI [kg/m²]	0,395

Tabelle 10: Post-hoc-Test nach Duncan für das Alter in Jahren. Es zeigte sich, dass die Patienten der Diagnosegruppe Asthma bronchiale sowie die Studienteilnehmer der gesunden Kontrollgruppe signifikant jünger waren als die Patienten der anderen beiden Diagnosegruppen.

Diagnosegruppe	Untergruppe für $\alpha = 0,05$		
	1	2	3
Asthma	51,37		
Kontrolle	53,88		
Andere		60,47	
COPD			65,67
Signifikanz	0,052	1,000	1,000

Tabelle 11: Aufschlüsselung der Fragen des Fragebogens nach Diagnosegruppen. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigte für beinahe alle Fragen signifikante Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen (außer für nächtliches Erwachen wegen anfallsartiger Luftnot).

Frage	N	Fehlend	Diagnosegruppe	Ja (%)	Nein (%)	Chi-Quadrat nach Pearson, Asymptotische Signifikanz zweiseitig
Pfeifendes Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten?	1270	17	Kontrolle	145 (40,5)	213 (59,5)	< 0,001
			Asthma	271 (63,2)	158 (36,8)	
			COPD	143 (56,3)	111 (43,7)	
			Andere	106 (46,3)	123 (53,7)	
Luftnot, als pfeifendes Atemgeräusch auftrat?	1167	120	Kontrolle	84 (25,8)	242 (74,2)	< 0,001
			Asthma	194 (49,0)	202 (51,0)	
			COPD	103 (44,2)	130 (55,8)	
			Andere	73 (34,4)	139 (65,6)	
Pfeifendes Atemgeräusch, auch wenn keine Erkältung vorlag?	1133	154	Kontrolle	79 (25,1)	236 (74,9)	< 0,001
			Asthma	182 (47,0)	205 (53,0)	
			COPD	100 (44,4)	125 (55,6)	
			Andere	56 (27,2)	150 (72,8)	
Anfallsartige Luftnot oder Luftnot bei Anstrengung?	1181	106	Kontrolle	Anfallsartig: 28 (8,6) Bei Anstrengung: 147 (45,4) Anfallsartig und bei Anstrengung: 13 (4,0)	136 (42,0)	< 0,001
			Asthma	Anfallsartig: 53 (13,1) Bei Anstrengung: 225 (55,4) Anfallsartig und bei Anstrengung: 33 (8,1)	95 (23,4)	
			COPD	Anfallsartig: 16 (6,5) Bei Anstrengung: 183 (73,8) Anfallsartig und bei Anstrengung: 15 (6,0)	34 (13,7)	
			Andere	Anfallsartig: 13 (6,4) Bei Anstrengung: 106 (52,2) Anfallsartig und bei Anstrengung: 15 (7,4)	69 (34,0)	
Atemnot bei stärkerer Anstrengung?	1247	40	Kontrolle	178 (50,9)	172 (49,1)	< 0,001
			Asthma	285 (67,9)	135 (32,1)	
			COPD	226 (89,3)	27 (10,7)	
			Andere	149 (66,5)	75 (33,5)	

Atemnot bei leichter Anstrengung?	1229	58	Kontrolle	64 (18,6)	280 (81,4)	< 0,001
			Asthma	86 (20,6)	332 (79,4)	
			COPD	121 (49,0)	126 (51,0)	
			Andere	52 (23,6)	168 (76,4)	
Atemnot schon in Ruhe oder bei ganz leichter Anstrengung?	1211	76	Kontrolle	42 (12,2)	303 (87,8)	< 0,001
			Asthma	50 (12,1)	362 (87,9)	
			COPD	85 (35,6)	154 (64,4)	
			Andere	38 (17,7)	177 (82,3)	
In den letzten 12 Monaten mit Engegefühl im Brustbereich nachts aufgewacht?	1256	81	Kontrolle	81 (22,9)	273 (77,1)	0,017
			Asthma	127 (29,9)	298 (70,1)	
			COPD	50 (19,9)	201 (80,1)	
			Andere	52 (23,0)	174 (77,0)	
In den letzten 12 Monaten wegen anfallsartiger Luftnot nachts aufgewacht?	1268	19	Kontrolle	69 (19,3)	289 (80,7)	0,781
			Asthma	94 (22,0)	333 (78,0)	
			COPD	55 (21,4)	202 (78,6)	
			Andere	50 (22,1)	176 (77,9)	
In den letzten 12 Monaten wegen Hustenattacken nachts aufgewacht?	1268	19	Kontrolle	169 (47,2)	189 (52,8)	0,002
			Asthma	227 (52,9)	202 (47,1)	
			COPD	105 (40,9)	152 (59,1)	
			Andere	127 (56,7)	97 (43,3)	
Asthmaanfall in den letzten 12 Monaten?	1216	71	Kontrolle	24 (7,0)	320 (93,0)	< 0,001
			Asthma	128 (31,1)	284 (68,9)	
			COPD	35 (14,2)	212 (85,8)	
			Andere	12 (5,6)	201 (94,4)	
Zurzeit Medikamente gegen Asthma?	1248	39	Kontrolle	47 (13,2)	310 (86,8)	< 0,001
			Asthma	325 (76,3)	101 (23,7)	
			COPD	123 (50,6)	120 (49,4)	
			Andere	49 (22,1)	173 (77,9)	
Gehäuft allergischer Schnupfen?	1244	43	Kontrolle	78 (21,8)	280 (78,2)	< 0,001
			Asthma	183 (44,4)	229 (55,6)	
			COPD	44 (17,5)	208 (82,5)	
			Andere	40 (18,0)	182 (82,0)	
Gehäuft Atemwegsinfekte?	1225	62	Kontrolle	82 (23,5)	267 (76,5)	< 0,001
			Asthma	159 (38,7)	252 (61,3)	
			COPD	66 (27,2)	177 (72,8)	
			Andere	75 (33,8)	147 (66,2)	
Rauchen?	1280	7	Kontrolle	70 (19,3)	292 (80,7)	< 0,001
			Asthma	50 (11,6)	381 (88,4)	
			COPD	94 (36,3)	165 (63,7)	
			Andere	39 (17,1)	189 (82,9)	
Häufig Husten?	1235	52	Kontrolle	119 (34,5)	226 (65,5)	0,032
			Asthma	181 (43,1)	239 (56,9)	
			COPD	92 (36,7)	159 (63,3)	
			Andere	97 (44,3)	122 (55,7)	
Mehr als 3 Monate im Jahr Husten?	1233	54	Kontrolle	94 (26,8)	257 (73,2)	0,115
			Asthma	122 (29,6)	290 (70,4)	
			COPD	71 (28,3)	180 (71,7)	
			Andere	79 (36,1)	140 (63,9)	

Häufig Auswurf?	1230	57	Kontrolle	90 (25,9)	258 (74,1)	< 0,001
			Asthma	129 (31,5)	281 (68,5)	
			COPD	107 (43,0)	142 (57,0)	
			Andere	86 (38,6)	137 (61,4)	
Ex-Raucher	1274	13	Kontrolle	115 (32,0)	244 (68,0)	< 0,001
			Asthma	149 (34,8)	279 (65,2)	
			COPD	148 (57,1)	111 (42,9)	
			Andere	73 (32,0)	155 (68,0)	

Tabelle 12: Einfaktorielle Varianzanalyse für die Parameter der Spirometrie. Es zeigten sich für alle Messgrößen signifikante Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen.

	Signifikanz
FEV₁ [L]	< 0,001
FEV₁ %Soll	< 0,001
FEV₁ Z-Score	< 0,001
FVC [L]	< 0,001
FVC %Soll	< 0,001
FVC Z-Score	< 0,001
FEV₁/FVC [%]	< 0,001
FEV₁/FVC Z-Score	< 0,001
MEF25 [L/s]	< 0,001
MEF25 Z-Score	< 0,001
MEF50 [L/s]	< 0,001
MEF50 Z-Score	< 0,001
MEF75 [L/s]	< 0,001
MEF75 Z-Score	< 0,001
MMEF [L/s]	< 0,001
MMEF Z-Score	< 0,001
PEF [L/s]	< 0,001
PEF Z-Score	< 0,001

Die folgenden farblich kodierten Tabellen (Heatmaps) stellen die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalysen nach Einschlussverfahren bzw. nach schrittweiser Auswahl sowie die für den Aufbau der Entscheidungsbäume relevanten Parameter (mit einem „x“ in der rechten Spalte gekennzeichnet) dar. Die helle bzw. weiße Darstellung eines Feldes lässt auf eine hohe Signifikanz schließen, wohingegen eine dunkle Markierung auf eine niedrige Signifikanz hindeutet. Zunächst wurde die Bedeutung der Symptome alleine sowie anschließend der Spirometrie alleine eruiert. In einem weiteren Schritt erfolgten die logistischen Regressionsanalysen für die Kombination aus Symptomen und spirometrischen Parametern. Wie im Hauptteil der vorliegenden Arbeit beschrieben, wurden jeweils die Gruppen mit Asthma bronchiale oder COPD entweder dem gesamten übrigen Studienkollektiv, also der Gesamtheit aller anderen Diagnosekategorien, oder der gesunden Kontrollgruppe gegenübergestellt. Darüber hinaus wurde, unter der Annahme, dass die Diagnose einer obstruktiven Atemwegserkrankung gesichert sei, ein Modell zur Differenzierung von Asthma bronchiale und COPD unter Weglassung aller anderen Patienten entwickelt.

Tabelle 13: Unterscheidung eines Asthma bronchiale vom gesamten restlichen Studienkollektiv, Einschlussverfahren.

	Asthma versus restliches Studienkollektiv	Entscheidungsbaum
nur Symptome		
Alter in Jahren	< 0,001	x
Geschlecht	0,003	
BMI	0,107	
Pfeifendes Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten?	< 0,001	x
Atemnot bei stärkerer Anstrengung?	0,259	
Atemnot bei leichterer Anstrengung?	0,172	
Rauchen Sie?	< 0,001	x
Häufig Husten? (13)	0,362	
Häufig Auswurf? (15)	0,567	
ExRaucher	0,242	
Gehäuft allergischer Schnupfen?	< 0,001	x
Atemnot schon in Ruhe oder bei ganz leichter Anstrengung?	0,018	x
nur Spirometrie		
Alter in Jahren	< 0,001	x
Geschlecht	< 0,001	x
BMI	0,028	
FEV 1 Z-Score	0,806	
FVC Z-Score	0,069	
FEV1%FVC Z-Score	< 0,001	
MEF 25 Z-Score	0,049	x
MEF 50 Z-Score	0,001	
MEF 75 Z-Score	0,669	
MMEF Z-Score	0,370	
PEF Z-Score	0,053	x
Symptome und Spirometrie		
Alter in Jahren	< 0,001	x
Geschlecht	0,019	
BMI	0,066	
Pfeifendes Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten?	< 0,001	x
Atemnot bei stärkerer Anstrengung?	0,198	
Atemnot bei leichterer Anstrengung?	0,366	
Rauchen Sie?	< 0,001	x
Häufig Husten?	0,185	
Häufig Auswurf?	0,986	
ExRaucher	0,132	
Gehäuft allergischer Schnupfen?	< 0,001	x
Atemnot schon in Ruhe oder bei ganz leichter Anstrengung?	0,060	x
FEV 1 Z-Score	0,500	
FVC Z-Score	0,052	
FEV1%FVC Z-Score	0,002	
MEF 25 Z-Score	0,084	
MEF 50 Z-Score	0,001	
MEF 75 Z-Score	0,949	
MMEF Z-Score	0,717	
PEF Z-Score	0,059	

Tabelle 14: Unterscheidung eines Asthma bronchiale von der gesunden Kontrollgruppe, Einschlussverfahren.

	Asthma versus gesunde Kontrollgruppe	Entscheidungsbaum
nur Symptome		
Alter in Jahren	0,021	
Geschlecht	0,056	x
BMI	0,955	
Pfeifendes Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten?	< 0,001	x
Atemnot bei stärkerer Anstrengung?	0,005	x
Atemnot bei leichterer Anstrengung?	0,294	
Rauchen Sie?	0,004	
Häufig Husten? (13)	0,377	
Häufig Auswurf? (15)	0,580	
ExRaucher	0,637	
Gehäuft allergischer Schnupfen?	< 0,001	x
Atemnot schon in Ruhe oder bei ganz leichter Anstrengung?	0,657	
nur Spirometrie		
Alter in Jahren	0,266	x
Geschlecht	< 0,001	
BMI	0,346	
FEV 1 Z-Score	0,295	x
FVC Z-Score	0,446	
FEV1%FVC Z-Score	0,398	
MEF 25 Z-Score	0,008	
MEF 50 Z-Score	0,562	
MEF 75 Z-Score	0,077	
MMEF Z-Score	0,038	x
PEF Z-Score	0,006	
Symptome und Spirometrie		
Alter in Jahren	0,162	
Geschlecht	0,014	
BMI	0,719	
Pfeifendes Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten?	0,001	x
Atemnot bei stärkerer Anstrengung?	0,064	
Atemnot bei leichterer Anstrengung?	0,202	
Rauchen Sie?	0,006	
Häufig Husten?	0,257	
Häufig Auswurf?	0,162	x
ExRaucher	0,571	
Gehäuft allergischer Schnupfen?	< 0,001	x
Atemnot schon in Ruhe oder bei ganz leichter Anstrengung?	0,882	
FEV 1 Z-Score	0,441	
FVC Z-Score	0,624	
FEV1%FVC Z-Score	0,323	
MEF 25 Z-Score	0,018	
MEF 50 Z-Score	0,957	
MEF 75 Z-Score	0,131	
MMEF Z-Score	0,137	x
PEF Z-Score	0,009	

Tabelle 15: Unterscheidung eines Asthma bronchiale vom gesamten restlichen Studienkollektiv, schrittweise Auswahl.

	Asthma versus restliches Studienkollektiv	Entscheidungsbaum
nur Symptome		
Alter in Jahren	< 0,001	x
Geschlecht	0,001	
BMI		
Pfeifendes Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten?	< 0,001	x
Atemnot bei stärkerer Anstrengung?		
Atemnot bei leichterer Anstrengung?		
Rauchen Sie?	< 0,001	x
Häufig Husten? (13)		
Häufig Auswurf? (15)		
ExRaucher		
Gehäuft allergischer Schnupfen?	< 0,001	x
Atemnot schon in Ruhe oder bei ganz leichter Anstrengung?	< 0,001	x
nur Spirometrie		
Alter in Jahren	< 0,001	x
Geschlecht	< 0,001	x
BMI	0,030	
FEV 1 Z-Score		
FVC Z-Score	< 0,001	
FEV1%FVC Z-Score	< 0,001	
MEF 25 Z-Score	0,015	x
MEF 50 Z-Score	< 0,001	
MEF 75 Z-Score		
MMEF Z-Score		
PEF Z-Score	0,036	x
Symptome und Spirometrie		
Alter in Jahren	< 0,001	x
Geschlecht	0,004	
BMI	0,063	
Pfeifendes Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten?	< 0,001	x
Atemnot bei stärkerer Anstrengung?		
Atemnot bei leichterer Anstrengung?		
Rauchen Sie?	< 0,001	x
Häufig Husten?		
Häufig Auswurf?		
ExRaucher		
Gehäuft allergischer Schnupfen?	< 0,001	x
Atemnot schon in Ruhe oder bei ganz leichter Anstrengung?	0,011	x
FEV 1 Z-Score		
FVC Z-Score	< 0,001	
FEV1%FVC Z-Score	< 0,001	
MEF 25 Z-Score	0,026	
MEF 50 Z-Score	< 0,001	
MEF 75 Z-Score		
MMEF Z-Score		
PEF Z-Score	0,054	

Tabelle 16: Unterscheidung eines Asthma bronchiale von der gesunden Kontrollgruppe, schrittweise Auswahl.

	Asthma versus gesunde Kontrollgruppe	Entscheidungsbaum
nur Symptome		
Alter in Jahren	0,011	
Geschlecht		x
BMI		
Pfeifendes Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten?	< 0,001	x
Atemnot bei stärkerer Anstrengung?	0,003	x
Atemnot bei leichterer Anstrengung?		
Rauchen Sie?	0,002	
Häufig Husten? (13)		
Häufig Auswurf? (15)		
ExRaucher		
Gehäuft allergischer Schnupfen?	< 0,001	x
Atemnot schon in Ruhe oder bei ganz leichter Anstrengung?		
nur Spirometrie		
Alter in Jahren		x
Geschlecht	0,002	
BMI		
FEV 1 Z-Score		x
FVC Z-Score		
FEV1%FVC Z-Score	0,010	
MEF 25 Z-Score	0,008	
MEF 50 Z-Score		
MEF 75 Z-Score		
MMEF Z-Score	< 0,001	x
PEF Z-Score		
Symptome und Spirometrie		
Alter in Jahren		
Geschlecht	0,025	
BMI		
Pfeifendes Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten?	< 0,001	x
Atemnot bei stärkerer Anstrengung?		
Atemnot bei leichterer Anstrengung?		
Rauchen Sie?	0,001	
Häufig Husten?		
Häufig Auswurf?	0,045	x
ExRaucher		
Gehäuft allergischer Schnupfen?	< 0,001	x
Atemnot schon in Ruhe oder bei ganz leichter Anstrengung?		
FEV 1 Z-Score		
FVC Z-Score		
FEV1%FVC Z-Score	0,008	
MEF 25 Z-Score	0,012	
MEF 50 Z-Score		
MEF 75 Z-Score		
MMEF Z-Score	< 0,001	x
PEF Z-Score		

Tabelle 17: Unterscheidung einer COPD vom gesamten restlichen Studienkollektiv, Einschlussverfahren.

	COPD versus restliches Studienkollektiv	Entscheidungsbaum
nur Symptome		
Alter in Jahren	< 0,001	x
Geschlecht	< 0,001	x
BMI	< 0,001	
Pfeifendes Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten?	0,405	
Atemnot bei stärkerer Anstrengung?	< 0,001	
Atemnot bei leichterer Anstrengung?	0,012	x
Rauchen Sie?	< 0,001	x
Häufig Husten?	0,348	
Häufig Auswurf?	0,153	
ExRaucher	< 0,001	x
Gehäuft allergischer Schnupfen?	0,056	
Atemnot schon in Ruhe oder bei ganz leichter Anstrengung?	0,079	x
nur Spirometrie		
Alter in Jahren	< 0,001	x
Geschlecht	0,002	
BMI	0,458	
FEV 1 Z-Score	0,467	x
FVC Z-Score	0,688	
FEV1%FVC Z-Score	0,275	
MEF 25 Z-Score	0,277	
MEF 50 Z-Score	0,037	x
MEF 75 Z-Score	0,954	x
MMEF Z-Score	0,453	
PEF Z-Score	0,697	
Symptome und Spirometrie		
Alter in Jahren	< 0,001	x
Geschlecht	0,076	
BMI	0,382	
Pfeifendes Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten?	0,078	
Atemnot bei stärkerer Anstrengung?	0,440	
Atemnot bei leichterer Anstrengung?	0,114	
Rauchen Sie?	< 0,001	x
Häufig Husten?	0,352	
Häufig Auswurf?	0,179	
ExRaucher	< 0,001	
Gehäuft allergischer Schnupfen?	0,092	
Atemnot schon in Ruhe oder bei ganz leichter Anstrengung?	0,192	
FEV 1 Z-Score	0,097	x
FVC Z-Score	0,331	
FEV1%FVC Z-Score	0,343	
MEF 25 Z-Score	0,679	
MEF 50 Z-Score	0,064	x
MEF 75 Z-Score	0,949	x
MMEF Z-Score	0,954	
PEF Z-Score	0,275	

Tabelle 18: Unterscheidung einer COPD von der gesunden Kontrollgruppe, Einschlussverfahren.

	COPD versus gesunde Kontrollgruppe	Entscheidungsbaum
nur Symptome		
Alter in Jahren	< 0,001	x
Geschlecht	0,096	
BMI	0,015	
Pfeifendes Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten?	0,411	
Atemnot bei stärkerer Anstrengung?	< 0,001	x
Atemnot bei leichterer Anstrengung?	0,843	
Rauchen Sie?	< 0,001	x
Häufig Husten?	0,660	
Häufig Auswurf?	0,086	
ExRaucher	< 0,001	x
Gehäuft allergischer Schnupfen?	0,428	
Atemnot schon in Ruhe oder bei ganz leichter Anstrengung?	0,022	
nur Spirometrie		
Alter in Jahren	< 0,001	x
Geschlecht	0,219	
BMI	0,749	
FEV 1 Z-Score	0,016	
FVC Z-Score	0,020	
FEV1%FVC Z-Score	0,145	
MEF 25 Z-Score	0,382	
MEF 50 Z-Score	0,484	x
MEF 75 Z-Score	0,345	
MMEF Z-Score	0,114	
PEF Z-Score	0,183	x
Symptome und Spirometrie		
Alter in Jahren	< 0,001	x
Geschlecht	0,609	
BMI	0,888	
Pfeifendes Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten?	0,164	
Atemnot bei stärkerer Anstrengung?	0,294	
Atemnot bei leichterer Anstrengung?	0,435	
Rauchen Sie?	< 0,001	
Häufig Husten?	0,960	
Häufig Auswurf?	0,051	x
ExRaucher	0,022	
Gehäuft allergischer Schnupfen?	0,527	
Atemnot schon in Ruhe oder bei ganz leichter Anstrengung?	0,105	
FEV 1 Z-Score	0,010	
FVC Z-Score	0,030	
FEV1%FVC Z-Score	0,301	
MEF 25 Z-Score	0,477	
MEF 50 Z-Score	0,399	x
MEF 75 Z-Score	0,593	
MMEF Z-Score	0,359	
PEF Z-Score	0,111	x

Tabelle 19: Unterscheidung einer COPD vom gesamten restlichen Studienkollektiv, schrittweise Auswahl.

	COPD versus restliches Studienkollektiv	Entscheidungsbaum
nur Symptome		
Alter in Jahren	< 0,001	x
Geschlecht	< 0,001	x
BMI	< 0,001	
Pfeifendes Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten?		
Atemnot bei stärkerer Anstrengung?	< 0,001	
Atemnot bei leichterer Anstrengung?	< 0,001	x
Rauchen Sie?	< 0,001	x
Häufig Husten?		
Häufig Auswurf?		
ExRaucher	< 0,001	x
Gehäuft allergischer Schnupfen?		
Atemnot schon in Ruhe oder bei ganz leichter Anstrengung?		x
nur Spirometrie		
Alter in Jahren	< 0,001	x
Geschlecht	< 0,001	
BMI		
FEV 1 Z-Score	0,026	x
FVC Z-Score		
FEV1%FVC Z-Score	< 0,001	
MEF 25 Z-Score		
MEF 50 Z-Score	0,003	x
MEF 75 Z-Score		x
MMEF Z-Score		
PEF Z-Score		
Symptome und Spirometrie		
Alter in Jahren	< 0,001	x
Geschlecht		
BMI		
Pfeifendes Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten?		
Atemnot bei stärkerer Anstrengung?		
Atemnot bei leichterer Anstrengung?		
Rauchen Sie?	< 0,001	x
Häufig Husten?		
Häufig Auswurf?		
ExRaucher	< 0,001	
Gehäuft allergischer Schnupfen?		
Atemnot schon in Ruhe oder bei ganz leichter Anstrengung?	0,047	
FEV 1 Z-Score	0,027	x
FVC Z-Score		
FEV1%FVC Z-Score	< 0,001	
MEF 25 Z-Score		
MEF 50 Z-Score	0,024	x
MEF 75 Z-Score		x
MMEF Z-Score		
PEF Z-Score		

Tabelle 20: Unterscheidung einer COPD von der gesunden Kontrollgruppe, schrittweise Auswahl..

	COPD versus gesunde Kontrollgruppe	Entscheidungsbaum
nur Symptome		
Alter in Jahren	< 0,001	x
Geschlecht		
BMI	0,039	
Pfeifendes Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten?		
Atemnot bei stärkerer Anstrengung?	< 0,001	x
Atemnot bei leichterer Anstrengung?		
Rauchen Sie?	< 0,001	x
Häufig Husten?		
Häufig Auswurf?	0,031	
ExRaucher	< 0,001	x
Gehäuft allergischer Schnupfen?		
Atemnot schon in Ruhe oder bei ganz leichter Anstrengung?	0,002	
nur Spirometrie		
Alter in Jahren	< 0,001	x
Geschlecht	0,004	
BMI		
FEV 1 Z-Score		
FVC Z-Score		
FEV1%FVC Z-Score		
MEF 25 Z-Score		
MEF 50 Z-Score		x
MEF 75 Z-Score		
MMEF Z-Score	< 0,001	
PEF Z-Score		x
Symptome und Spirometrie		
Alter in Jahren	< 0,001	x
Geschlecht		
BMI		
Pfeifendes Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten?		
Atemnot bei stärkerer Anstrengung?		
Atemnot bei leichterer Anstrengung?		
Rauchen Sie?	< 0,001	
Häufig Husten?		
Häufig Auswurf?	0,032	x
ExRaucher	0,001	
Gehäuft allergischer Schnupfen?		
Atemnot schon in Ruhe oder bei ganz leichter Anstrengung?	0,013	
FEV 1 Z-Score		
FVC Z-Score		
FEV1%FVC Z-Score		
MEF 25 Z-Score		
MEF 50 Z-Score	0,041	x
MEF 75 Z-Score		
MMEF Z-Score	0,002	
PEF Z-Score		x

Tabelle 21: Unterscheidung eines Asthma bronchiale von einer COPD, Einschlussverfahren.

	Asthma versus COPD	Entscheidungsbaum
nur Symptome		
Alter in Jahren	< 0,001	x
Geschlecht	< 0,001	x
BMI	< 0,001	
Pfeifendes Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten?	0,013	
Atemnot bei stärkerer Anstrengung?	0,014	
Atemnot bei leichterer Anstrengung?	0,001	x
Rauchen Sie?	< 0,001	x
Häufig Husten? (13)	0,107	
Häufig Auswurf? (15)	0,286	
ExRaucher	< 0,001	x
Gehäuft allergischer Schnupfen?	0,002	
Atemnot schon in Ruhe oder bei ganz leichter Anstrengung?	0,170	x
nur Spirometrie		
Alter in Jahren	< 0,001	x
Geschlecht	< 0,001	x
BMI	0,130	
FEV 1 Z-Score	0,921	
FVC Z-Score	0,652	x
FEV1%FVC Z-Score	0,356	
MEF 25 Z-Score	0,193	x
MEF 50 Z-Score	0,366	x
MEF 75 Z-Score	0,925	
MMEF Z-Score	0,278	
PEF Z-Score	0,205	
Symptome und Spirometrie		
Alter in Jahren	< 0,001	x
Geschlecht	0,085	x
BMI	0,082	
Pfeifendes Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten?	0,035	x
Atemnot bei stärkerer Anstrengung?	0,802	
Atemnot bei leichterer Anstrengung?	0,055	
Rauchen Sie?	< 0,001	
Häufig Husten?	0,122	
Häufig Auswurf?	0,341	x
ExRaucher	< 0,001	
Gehäuft allergischer Schnupfen?	0,059	
Atemnot schon in Ruhe oder bei ganz leichter Anstrengung?	0,347	
FEV 1 Z-Score	0,390	
FVC Z-Score	0,755	x
FEV1%FVC Z-Score	0,498	
MEF 25 Z-Score	0,782	x
MEF 50 Z-Score	0,588	x
MEF 75 Z-Score	0,732	
MMEF Z-Score	0,734	
PEF Z-Score	0,998	

Tabelle 22: Unterscheidung eines Asthma bronchiale von einer COPD, schrittweise Auswahl.

	Asthma versus COPD	Entscheidungsbaum
nur Symptome		
Alter in Jahren	< 0,001	x
Geschlecht	< 0,001	x
BMI	< 0,001	
Pfeifendes Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten?	0,010	
Atemnot bei stärkerer Anstrengung?	0,015	
Atemnot bei leichterer Anstrengung?	< 0,001	x
Rauchen Sie?	< 0,001	x
Häufig Husten? (13)		
Häufig Auswurf? (15)		
ExRaucher	< 0,001	x
Gehäuft allergischer Schnupfen?	0,002	
Atemnot schon in Ruhe oder bei ganz leichter Anstrengung?		x
nur Spirometrie		
Alter in Jahren	< 0,001	x
Geschlecht	< 0,001	x
BMI		
FEV 1 Z-Score		
FVC Z-Score		x
FEV1%FVC Z-Score		
MEF 25 Z-Score		x
MEF 50 Z-Score		x
MEF 75 Z-Score	0,090	
MMEF Z-Score	< 0,001	
PEF Z-Score		
Symptome und Spirometrie		
Alter in Jahren	< 0,001	x
Geschlecht		x
BMI		
Pfeifendes Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten?		x
Atemnot bei stärkerer Anstrengung?		
Atemnot bei leichterer Anstrengung?		
Rauchen Sie?	< 0,001	
Häufig Husten?		
Häufig Auswurf?		x
ExRaucher	< 0,001	
Gehäuft allergischer Schnupfen?		
Atemnot schon in Ruhe oder bei ganz leichter Anstrengung?		
FEV 1 Z-Score		
FVC Z-Score		x
FEV1%FVC Z-Score		
MEF 25 Z-Score		x
MEF 50 Z-Score	< 0,001	x
MEF 75 Z-Score	< 0,001	
MMEF Z-Score		
PEF Z-Score		

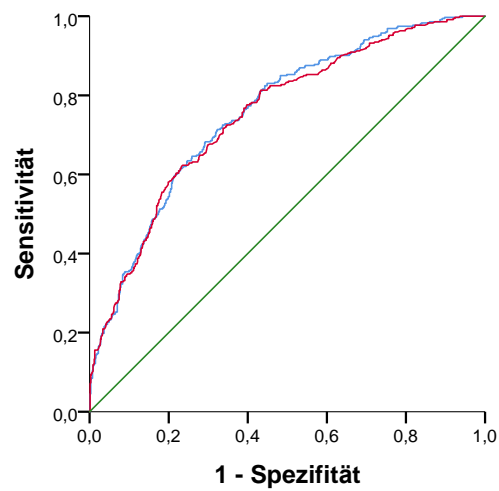


Abbildung 28: ROC für die Unterscheidung von Asthma bronchiale vom gesamten restlichen Studienkollektiv unter Berücksichtigung von Symptomen alleine. Die blaue Kurve beschreibt die Ergebnisse der logistischen Regression nach Einschlussverfahren, die rote Kurve die der schrittweisen Auswahl. Zu erkennen ist, dass bei der Variablenauswahl keine relevante Information verloren ging.

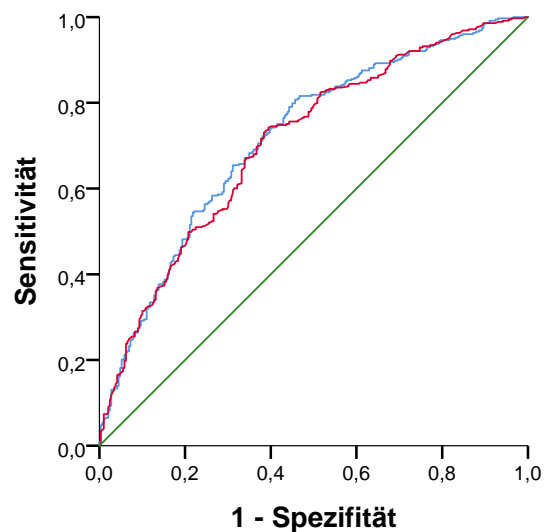


Abbildung 29: ROC für die Unterscheidung von Asthma bronchiale von der gesunden Kontrollgruppe unter Berücksichtigung von Symptomen alleine. Die blaue Kurve beschreibt die Ergebnisse der logistischen Regression nach Einschlussverfahren, die rote Kurve die der schrittweisen Auswahl.

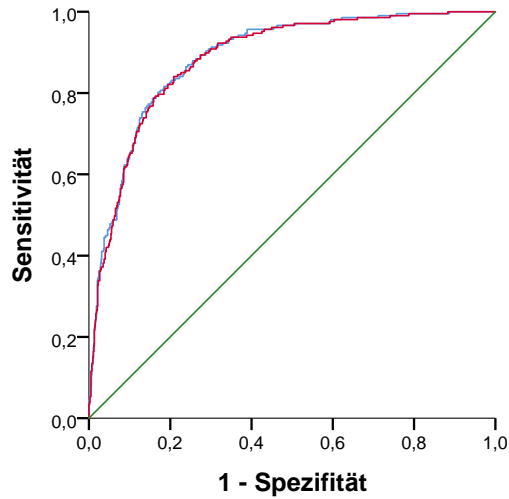


Abbildung 30: ROC für die Unterscheidung von COPD und dem gesamten restlichen Studienkollektiv unter Berücksichtigung von Symptomen alleine. Die blaue Kurve beschreibt die Ergebnisse der logistischen Regression nach Einschlussverfahren, die rote Kurve die der schrittweisen Auswahl.

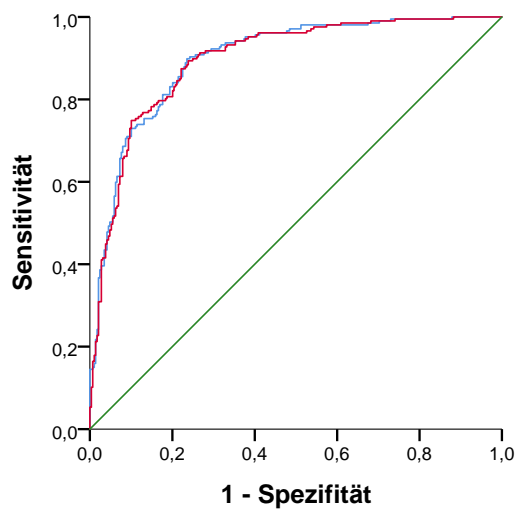


Abbildung 31: ROC für die Unterscheidung von COPD und der gesunden Kontrollgruppe unter Berücksichtigung von Symptomen alleine. Die blaue Kurve beschreibt die Ergebnisse der logistischen Regression nach Einschlussverfahren, die rote Kurve die der schrittweisen Auswahl.

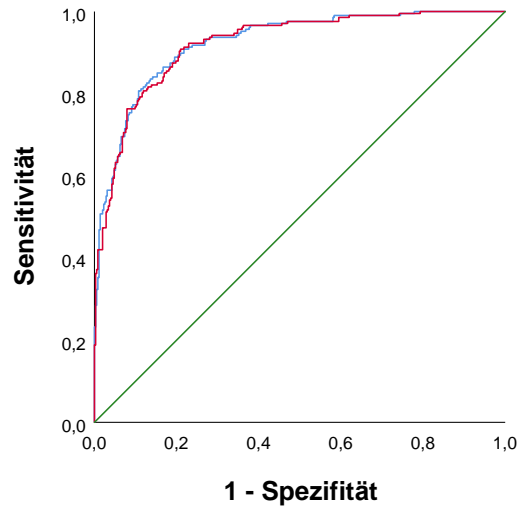


Abbildung 32: ROC zur Unterscheidung von Asthma bronchiale und COPD unter Berücksichtigung von Symptomen alleine. Die blaue Kurve beschreibt die Ergebnisse der logistischen Regression nach Einschlussverfahren, die rote Kurve die der schrittweisen Auswahl.

Tabelle 23: Übersicht über die AUC bei der Unterscheidung der verschiedenen Diagnosegruppen anhand von Symptomen alleine. Anhand der Überlappung des 95% KI wird deutlich, dass sich innerhalb der jeweiligen Vergleiche kein signifikanter Unterschied zwischen logistischer Regression nach Einschlussverfahren und schrittweiser Auswahl ergab.

	AUC	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% KI
Asthma bronchiale vs. restliches Studienkollektiv Einschluss	0,758	0,015	< 0,001	0,727-0,788
Asthma bronchiale vs. restliches Studienkollektiv schrittweise	0,751	0,016	< 0,001	0,721-0,782
Asthma bronchiale vs. Kontrollgruppe Einschluss	0,718	0,020	< 0,001	0,678-0,757
Asthma bronchiale vs. Kontrollgruppe schrittweise	0,708	0,020	< 0,001	0,668-0,748

COPD vs. restliches Studienkollektiv Einschluss	0,889	0,012	< 0,001	0,866-0,913
COPD vs. restliches Studienkollektiv schrittweise	0,886	0,012	< 0,001	0,862-0,910
COPD vs. Kontrollgruppe Einschluss	0,899	0,014	< 0,001	0,872-0,926
COPD vs. Kontrollgruppe schrittweise	0,896	0,014	< 0,001	0,868-0,924
Asthma bronchiale vs. COPD Einschluss	0,924	0,011	< 0,001	0,902-0,946
Asthma bronchiale vs. COPD schrittweise	0,922	0,011	< 0,001	0,899-0,944

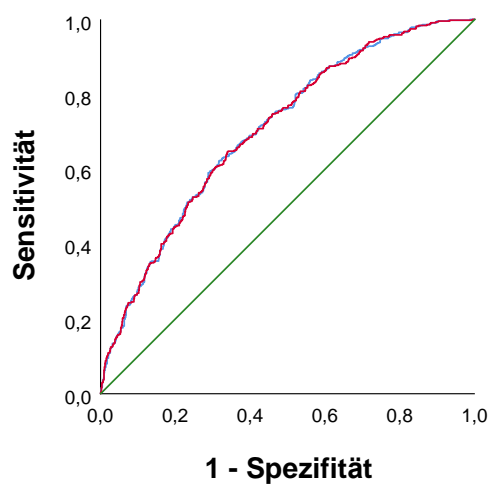


Abbildung 33: ROC für die Unterscheidung von Asthma bronchiale vom gesamten restlichen Studienkollektiv unter Berücksichtigung der Spirometrie alleine. Die blaue Kurve beschreibt die Ergebnisse der logistischen Regression nach Einschlussverfahren, die rote Kurve die der schrittweisen Auswahl. Zu erkennen ist, dass bei der Variablenauswahl keine relevante Information verloren ging.

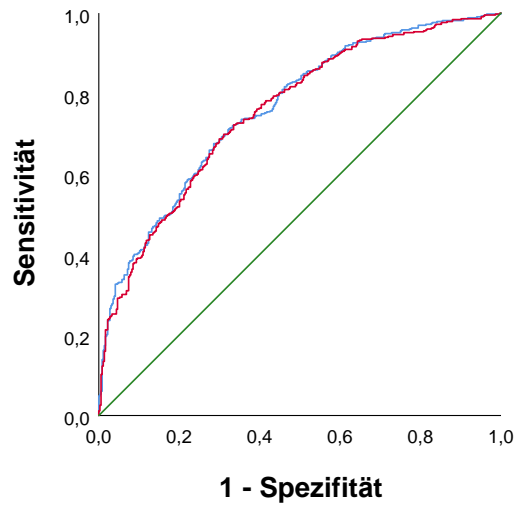


Abbildung 34: ROC für die Unterscheidung von Asthma bronchiale von der gesunden Kontrollgruppe unter Berücksichtigung der Spirometrie alleine. Die blaue Kurve beschreibt die Ergebnisse der logistischen Regression nach Einschlussverfahren, die rote Kurve die der schrittweisen Auswahl.

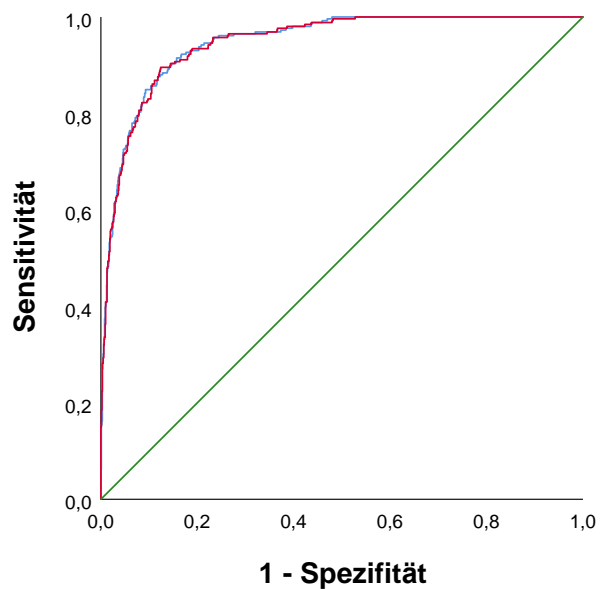


Abbildung 35: ROC für die Unterscheidung von COPD und dem gesamten restlichen Studienkollektiv unter Berücksichtigung der Spirometrie alleine. Die blaue Kurve beschreibt die Ergebnisse der logistischen Regression nach Einschlussverfahren, die rote Kurve die der schrittweisen Auswahl.

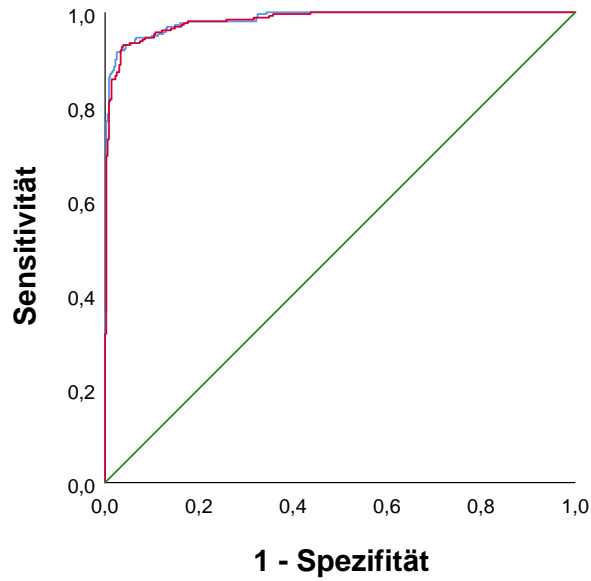


Abbildung 36: ROC für die Unterscheidung von COPD und der gesunden Kontrollgruppe unter Berücksichtigung der Spirometrie alleine. Die blaue Kurve beschreibt die Ergebnisse der logistischen Regression nach Einschlussverfahren, die rote Kurve die der schrittweisen Auswahl.

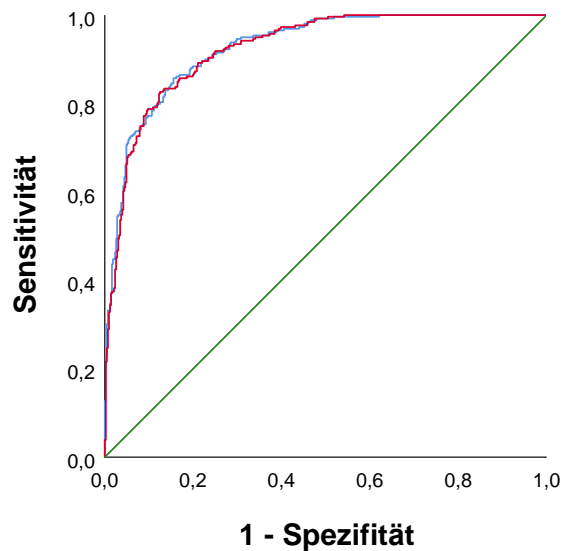


Abbildung 37: ROC zur Unterscheidung von Asthma bronchiale und COPD unter Berücksichtigung der Spirometrie alleine. Die blaue Kurve beschreibt die Ergebnisse der logistischen Regression nach Einschlussverfahren, die rote Kurve die der schrittweisen Auswahl.

Tabelle 24: Übersicht über die AUC bei der Unterscheidung der verschiedenen Diagnosegruppen anhand der Spirometrie alleine.

Anhand der Überlappung des 95% KI wird deutlich, dass sich innerhalb der jeweiligen Vergleiche kein signifikanter Unterschied zwischen logistischer Regression nach Einschlussverfahren und schrittweiser Auswahl ergab.

	AUC	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% KI
Asthma bronchiale vs. restliches Studienkollektiv Einschluss	0,706	0,015	< 0,001	0,677-0,735
Asthma bronchiale vs. restliches Studienkollektiv schrittweise	0,705	0,015	< 0,001	0,676-0,734
Asthma bronchiale vs. Kontrollgruppe Einschluss	0,762	0,017	< 0,001	0,730-0,795
Asthma bronchiale vs. Kontrollgruppe schrittweise	0,756	0,017	< 0,001	0,723-0,789
COPD vs. restliches Studienkollektiv Einschluss	0,948	0,007	< 0,001	0,935-0,961
COPD vs. restliches Studienkollektiv schrittweise	0,947	0,007	< 0,001	0,934-0,960
COPD vs. Kontrollgruppe Einschluss	0,985	0,004	< 0,001	0,977-0,992
COPD vs. Kontrollgruppe schrittweise	0,983	0,004	< 0,001	0,974-0,991
Asthma bronchiale vs. COPD Einschluss	0,927	0,009	< 0,001	0,909-0,946
Asthma bronchiale vs. COPD schrittweise	0,925	0,010	< 0,001	0,906-0,944

Tabelle 25: Regressionskoeffizienten und standardisierte Regressionskoeffizienten für das Strukturgleichungsmodell der Symptome für die Diagnosegruppen Asthma bronchiale und COPD. Die Tabelle stellt eine Übersicht über die Regressionskoeffizienten der verschiedenen Zusammenhänge aus Abbildung 7 des Hauptteils dar.

Untersuchte Verbindung	Asthma bronchiale		COPD	
	Regressionskoeffizient	Standardisierter Regressionskoeffizient	Regressionskoeffizient	Standardisierter Regressionskoeffizient
Pfeifendes Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten -> Atemnot bei leichter Anstrengung	0,169	0,180	0,262	0,271
Raucher -> Husten	0,198	0,128	0,274	0,276
Pfeifendes Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten -> Husten	0,137	0,131	0,230	0,248
Raucher -> ehemaliger Raucher	- 0,396	- 0,266	- 0,893	- 0,864
Atemnot bei leichter Anstrengung -> Atemnot bei stärkerer Anstrengung	0,559	0,557	0,149	0,237
Pfeifendes Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten -> Atemnot bei stärkerer Anstrengung	0,106	0,113	0,075	0,124
Husten -> Auswurf	0,365	0,394	0,367	0,348
Atemnot bei leichter Anstrengung -> Auswurf	0,146	0,143	0,246	0,243

Tabelle 26: Regressionskoeffizienten und standardisierte Regressionskoeffizienten für das Strukturgleichungsmodell der Symptome unter zusätzlicher Berücksichtigung des FEV₁ für die Diagnosegruppen Asthma bronchiale und COPD. Die Tabelle stellt eine Übersicht über die Regressionskoeffizienten der verschiedenen Zusammenhänge aus Abbildung 8 des Hauptteils dar.

Untersuchte Verbindung	Asthma bronchiale		COPD	
	Regressionskoeffizient	Standardisierter Regressionskoeffizient	Regressionskoeffizient	Standardisierter Regressionskoeffizient
FEV ₁ -> Pfeifendes Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten	- 0,055	- 0,139	- 0,062	- 0,133
Pfeifendes Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten -> Atemnot bei leichter Anstrengung	0,148	0,158	0,224	0,231
Raucher -> Husten	0,195	0,126	0,267	0,270
Pfeifendes Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten -> Husten	0,137	0,132	0,230	0,248
FEV ₁ -> Atemnot bei leichter Anstrengung	- 0,060	- 0,159	- 0,134	- 0,299
Raucher -> ehemaliger Raucher	- 0,398	- 0,267	- 0,887	- 0,865
Atemnot bei leichter Anstrengung -> Atemnot bei stärkerer Anstrengung	0,559	0,561	0,149	0,237
Pfeifendes Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten -> Atemnot bei stärkerer Anstrengung	0,107	0,114	0,075	0,124
Husten -> Auswurf	0,367	0,395	0,368	0,347
Atemnot bei leichter Anstrengung -> Auswurf	0,147	0,143	0,247	0,243

Tabelle 27: Regressionskoeffizienten und standardisierte Regressionskoeffizienten für das Strukturmodell spirometrischer Messgrößen für die Diagnosegruppen Asthma bronchiale und COPD. Die Tabelle stellt eine Übersicht über die Regressionskoeffizienten der verschiedenen Zusammenhänge aus Abbildung 9 des Hauptteils dar.

Untersuchte Verbindung	Asthma bronchiale		COPD	
	Regressionskoeffizient	Standardisierter Regressionskoeffizient	Regressionskoeffizient	Standardisierter Regressionskoeffizient
MEF25 Z-Score -> MEF50 Z-Score	0,661	0,491	0,678	0,403
MEF75 Z-Score -> MEF50 Z-Score	0,463	0,525	0,348	0,621
MEF50 Z-Score -> FVC Z-Score	0,643	0,552	1,368	0,578
MEF25 Z-Score -> FVC Z-Score	- 0,319	- 0,204	- 0,915	- 0,230
MEF50 Z-Score -> FEV ₁ Z-Score	0,404	0,321	0,631	0,299
MEF75 Z-Score ->FEV ₁ Z-Score	0,209	0,188	0,487	0,413
FVC Z-Score -> FEV ₁ Z-Score	0,623	0,576	0,408	0,458
MEF25 Z-Score -> FEV ₁ Z-Score	0,273	0,161	- 0,027	- 0,008
MEF25 Z-Score <-> MEF75 Z-Score				

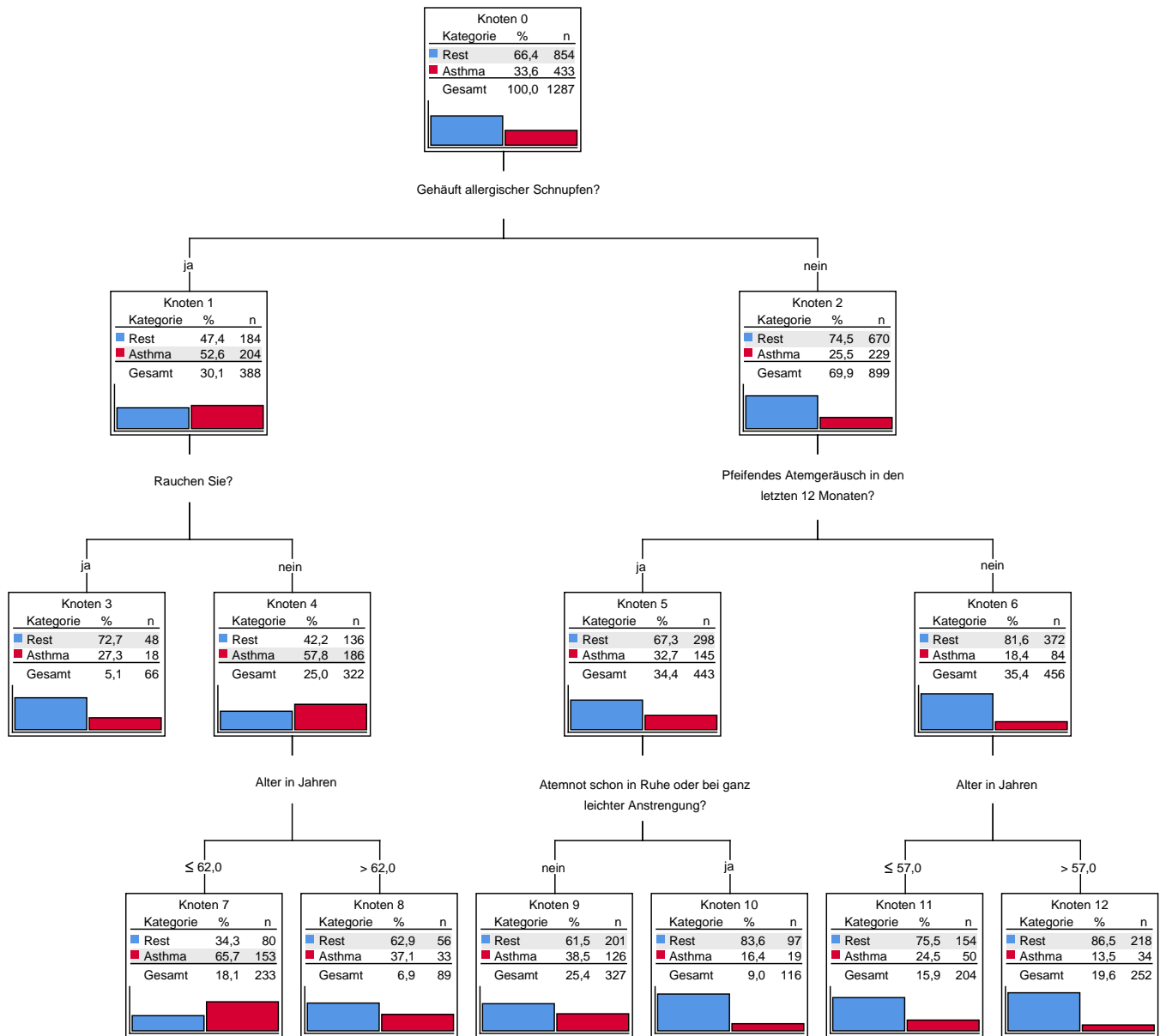


Abbildung 38: Entscheidungsbaum für die Diagnose eines Asthma gegen das restliche Studienkollektiv für die Symptome alleine.

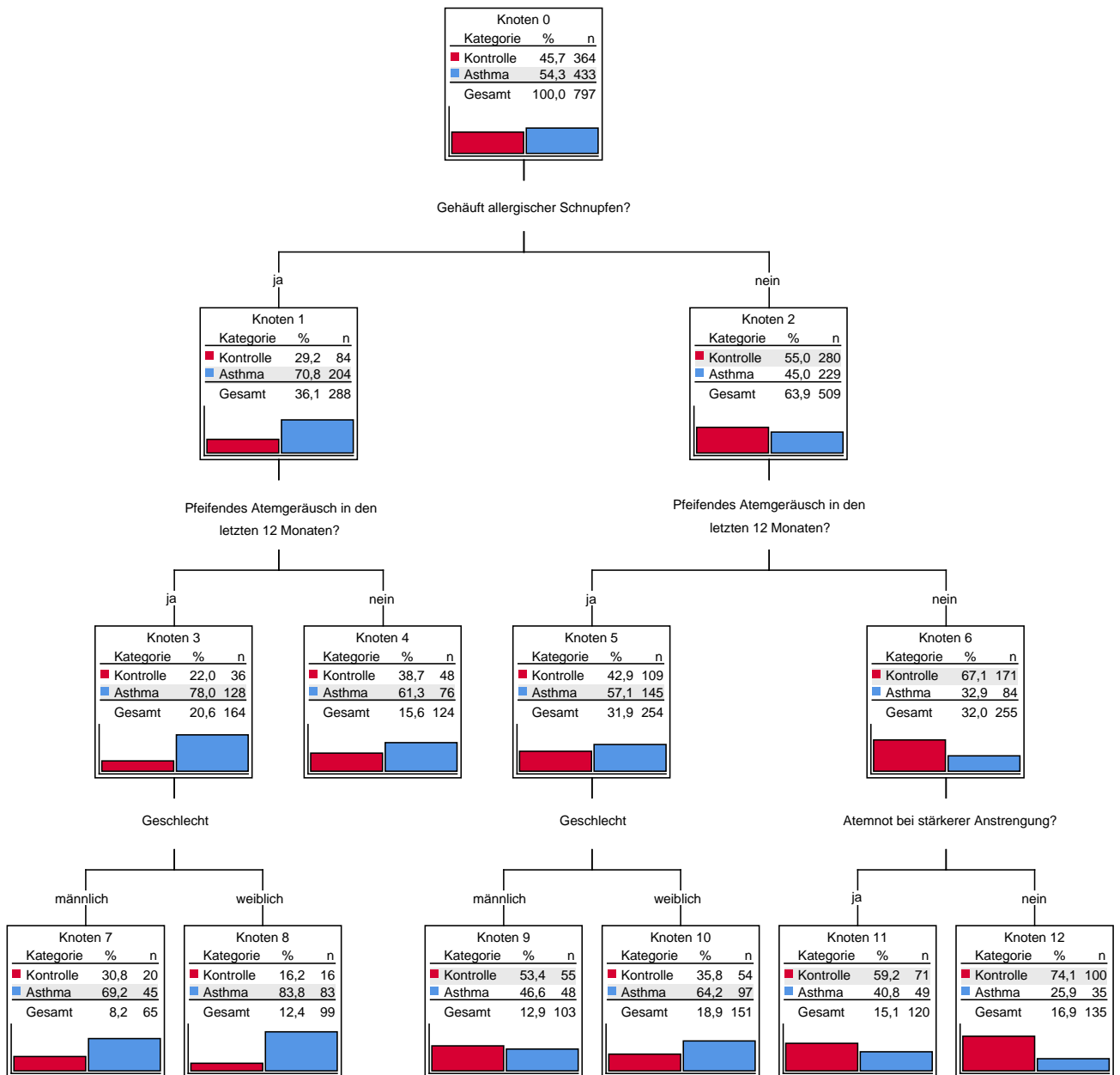


Abbildung 39: Entscheidungsbaum für die Diagnose eines Asthma gegen die gesunde Kontrollgruppe für die Symptome alleine.

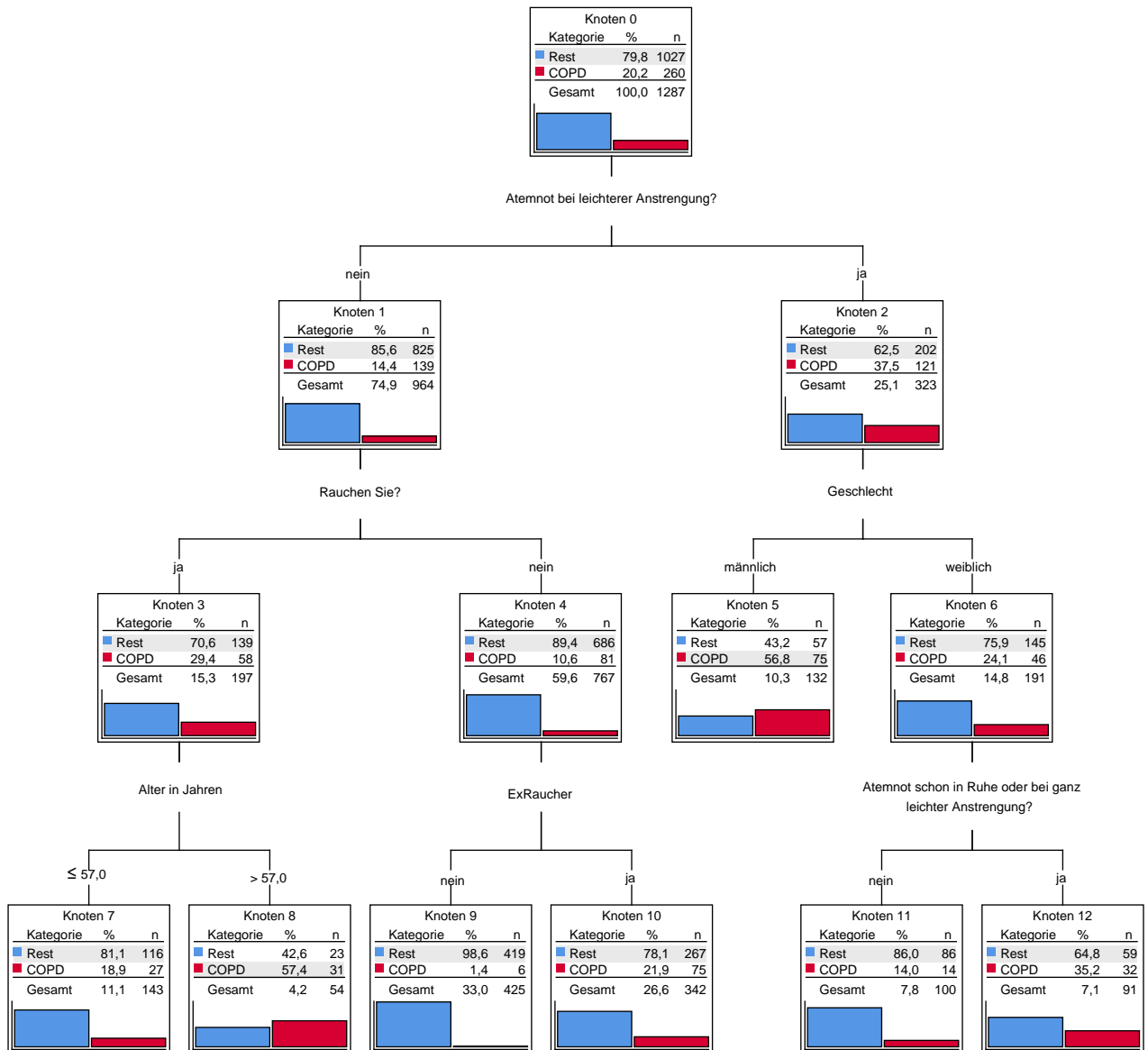


Abbildung 40: Entscheidungsbaum für die Diagnose einer COPD gegen das restliche Studienkollektiv für die Symptome alleine.

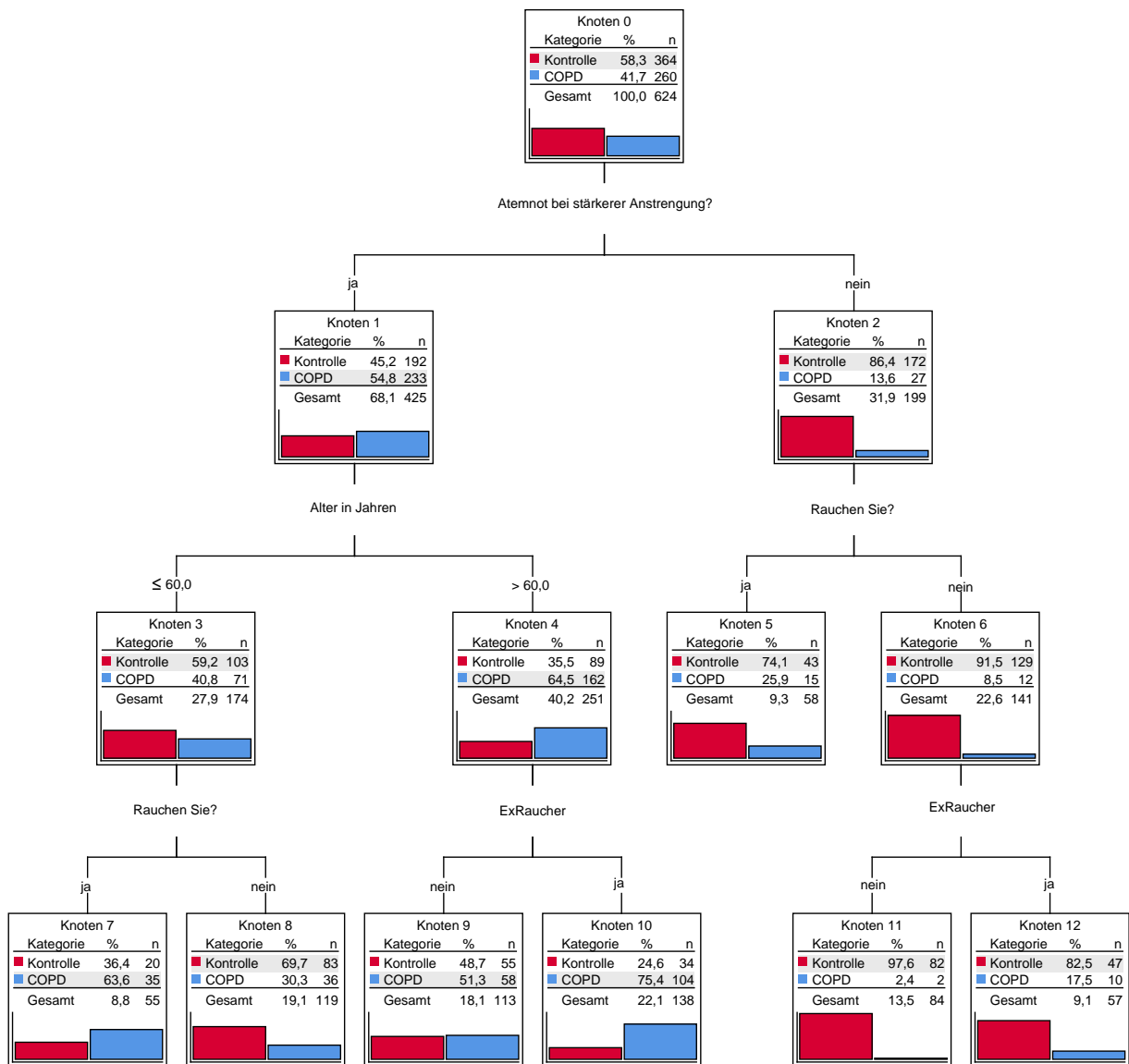


Abbildung 41: Entscheidungsbaum für die Diagnose einer COPD gegen die gesunde Kontrollgruppe für die Symptome alleine.

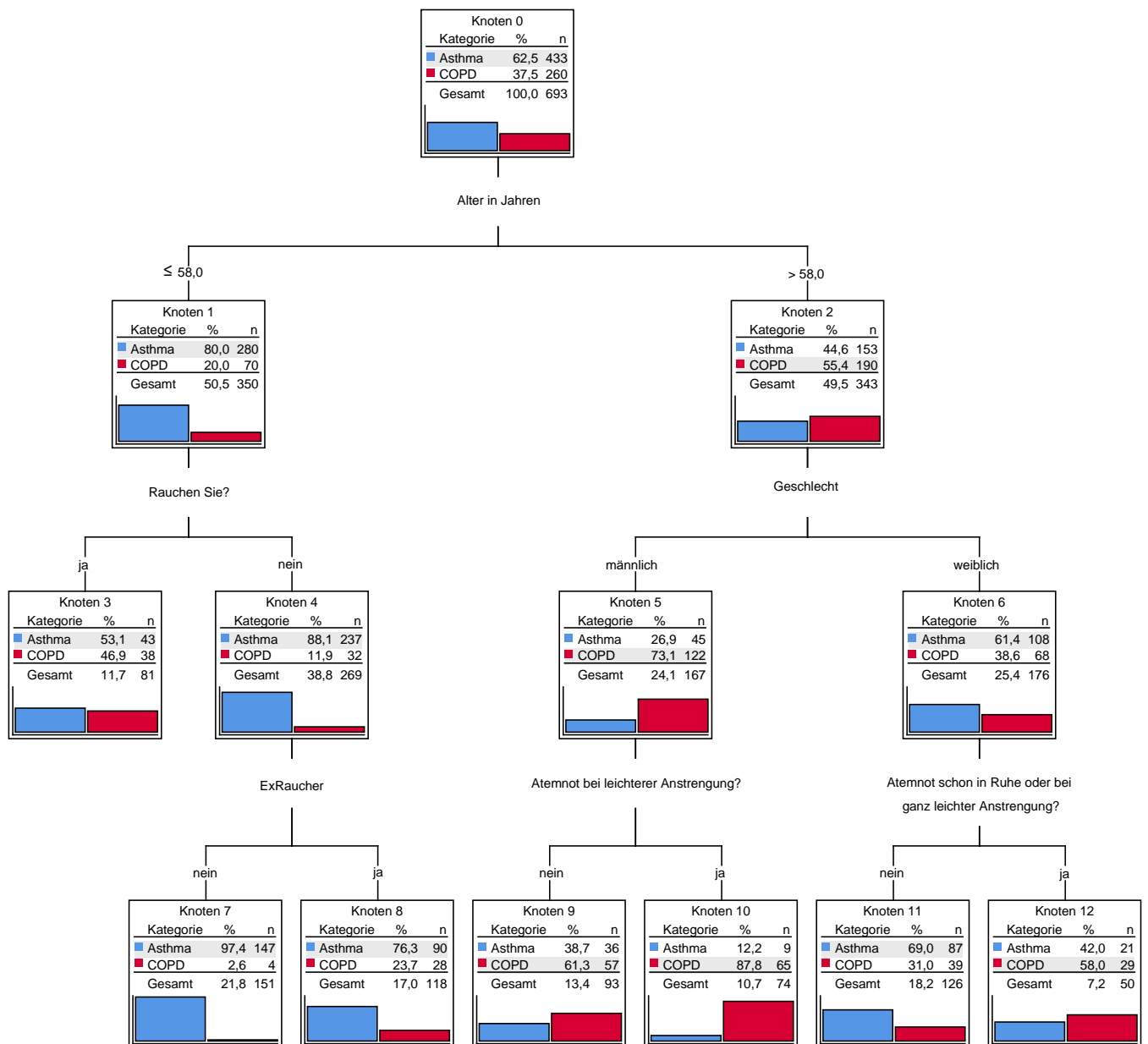


Abbildung 42: Entscheidungsbaum zur Trennung der Diagnosen eines Asthma und einer COPD für die Symptome alleine.

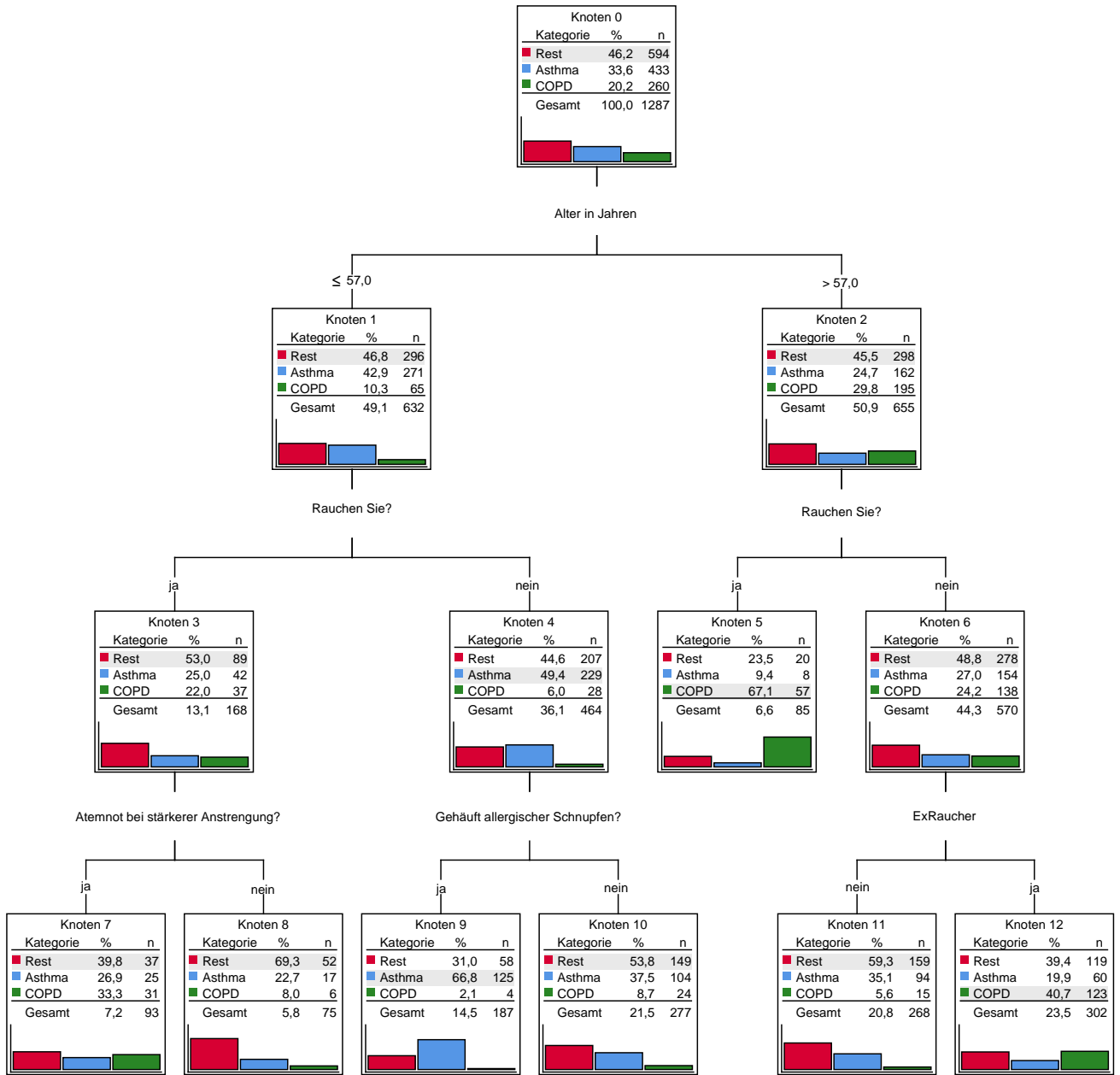


Abbildung 43: Entscheidungsbaum für die Diagnose eines Asthma versus COPD versus das restliche Studienkollektiv (inklusive Patienten mit anderen Atemwegserkrankungen) für die Symptome alleine.

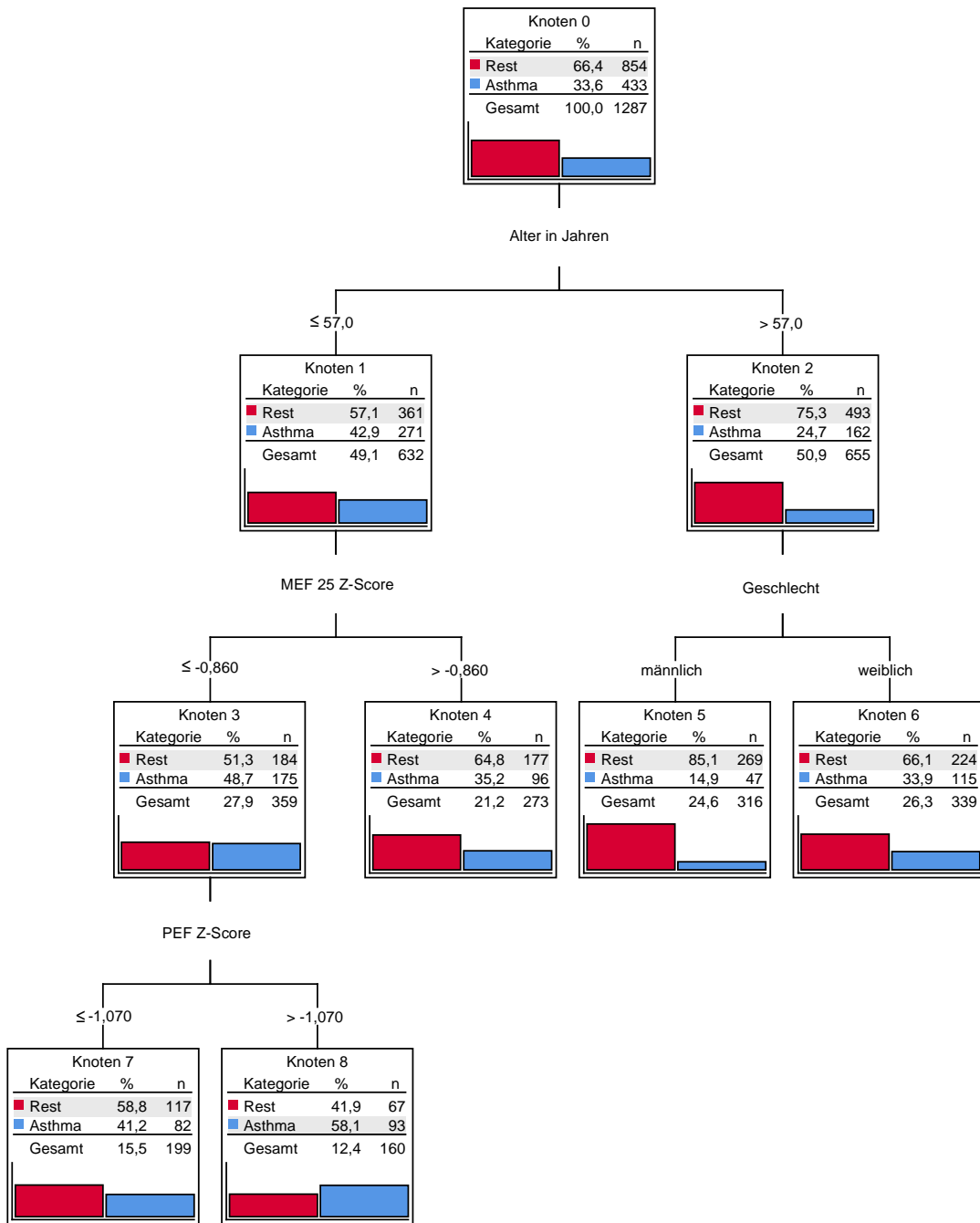


Abbildung 44: Entscheidungsbaum für die Diagnose eines Asthma gegen das restliche Studienkollektiv für die Spirometrie alleine.

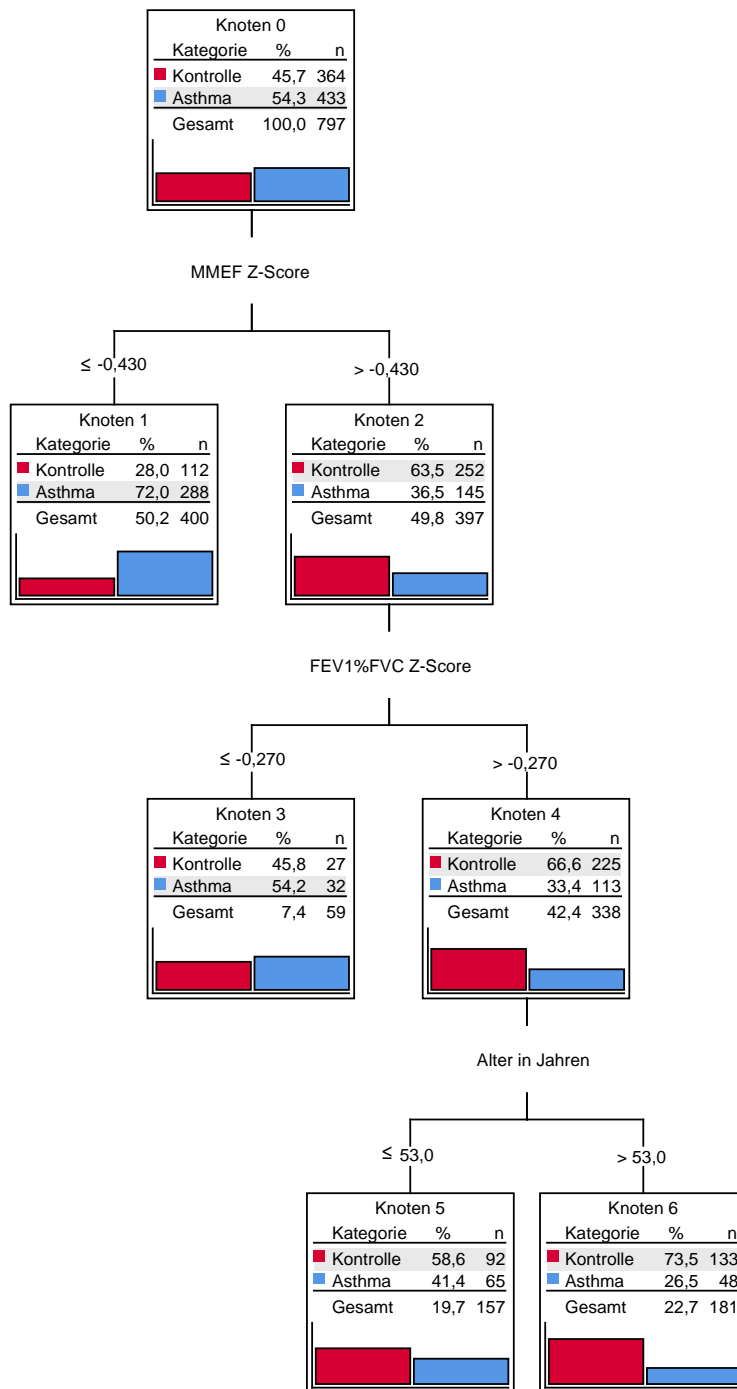


Abbildung 45: Entscheidungsbaum für die Diagnose eines Asthma gegen die gesunde Kontrollgruppe für die Spirometrie alleine.

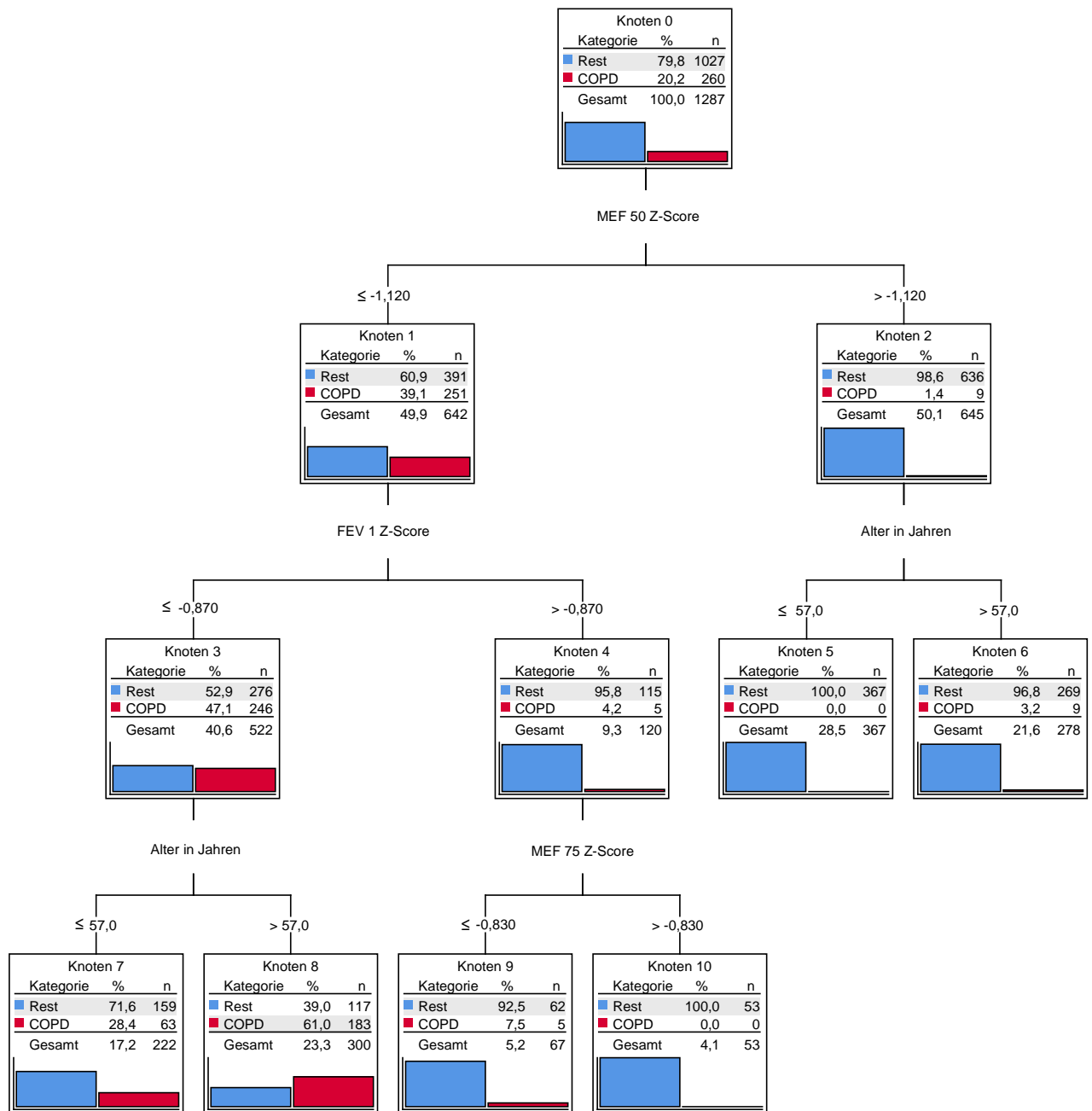


Abbildung 46: Entscheidungsbaum für die Diagnose einer COPD gegen das restliche Studienkollektiv für die Spirometrie alleine.

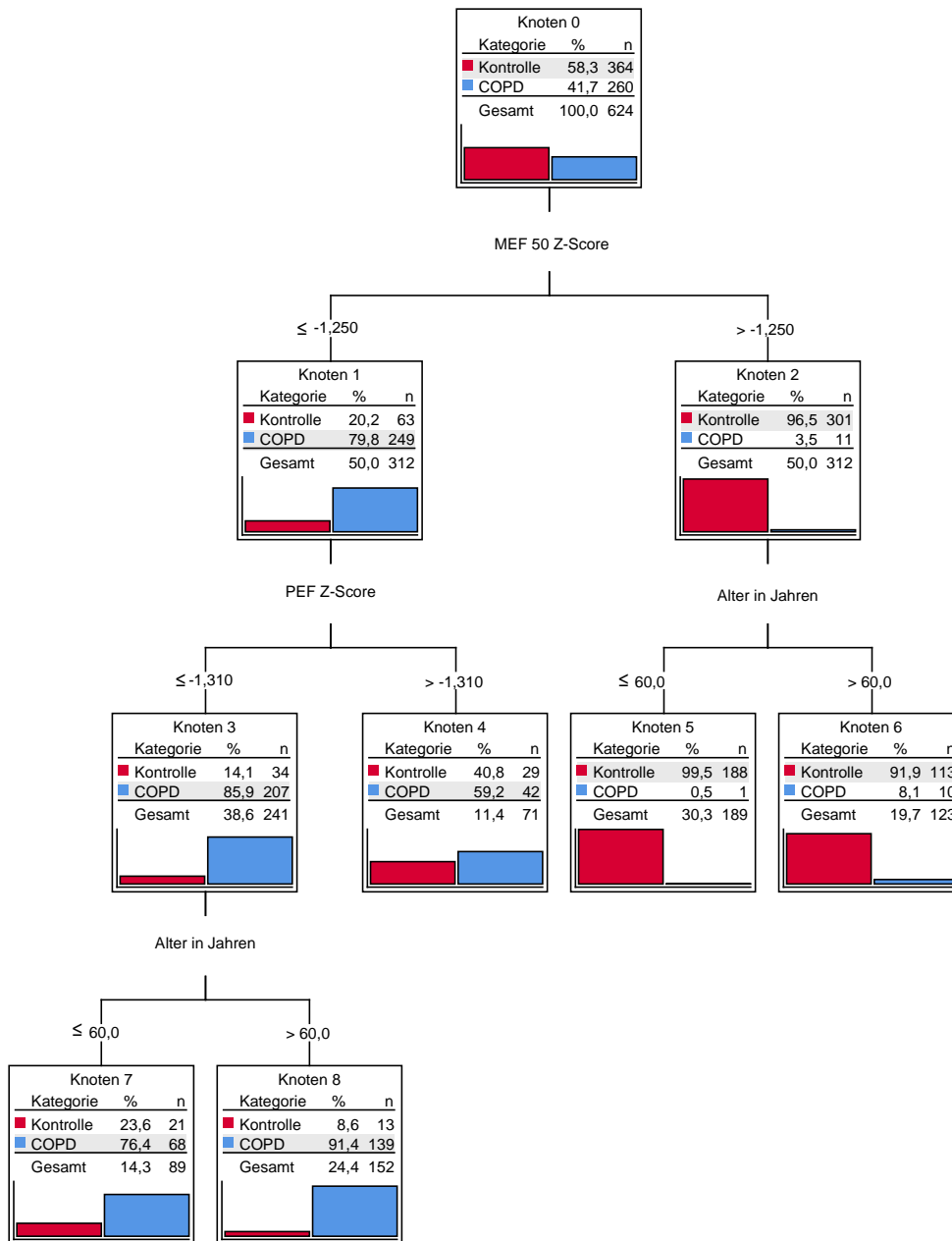


Abbildung 47: Entscheidungsbaum für die Diagnose einer COPD gegen die gesunde Kontrollgruppe für die Spirometrie alleine.

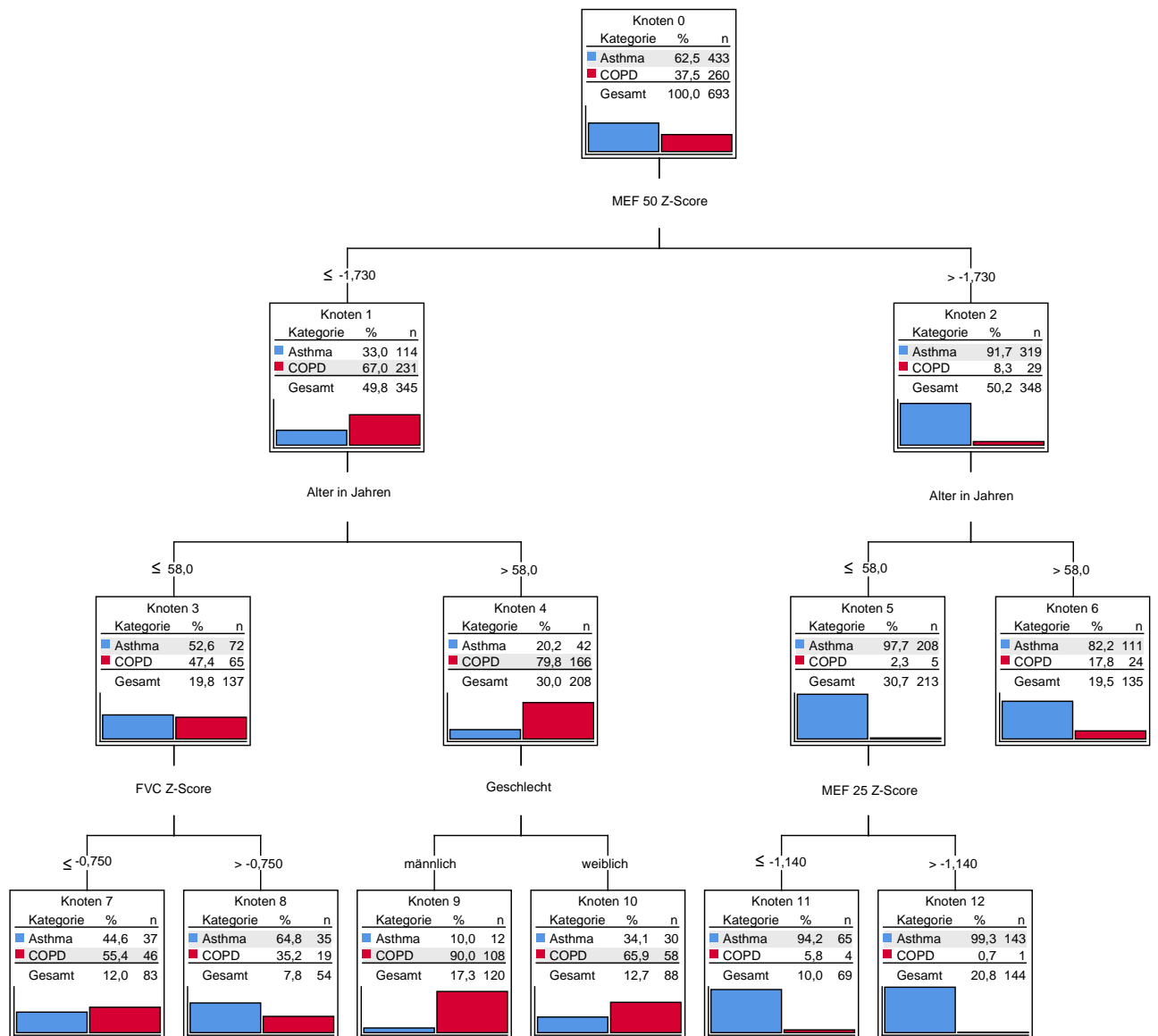


Abbildung 48: Entscheidungsbaum zur Trennung der Diagnosen eines Asthma und einer COPD für die Spirometrie alleine.

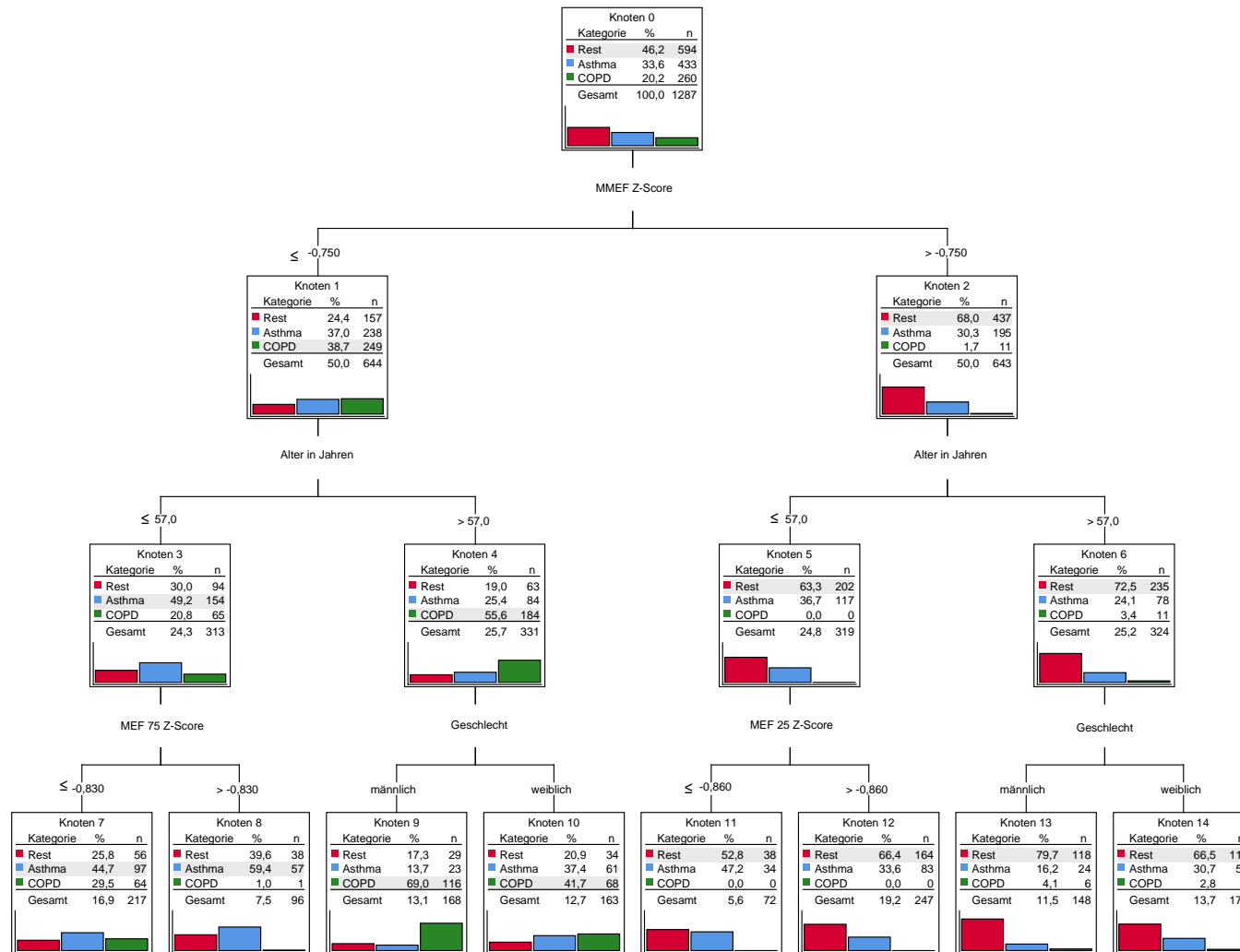


Abbildung 49: Entscheidungsbaum für die Diagnose eines Asthma versus COPD versus das restliche Studienkollektiv (inklusive Patienten mit anderen Atemwegserkrankungen) für die Spirometrie alleine.

Alle Tabellen zur Klassifikationsgenauigkeit beziehen sich auf die mithilfe des in SPSS verfügbaren Verfahrens CHAID konstruierten Entscheidungsbäume.

Tabelle 28: Klassifikationsgenauigkeit des Entscheidungsbaums Asthma gegen restliches Studienkollektiv unter Berücksichtigung der Symptome alleine.

	Vorhergesagt		
Beobachtet	Restliches Studienkollektiv	Asthma bronchiale	Prozent korrekt (%)
Restliches Studienkollektiv	774	80	90,6
Asthma bronchiale	280	153	35,3
Gesamt (%)	81,9	18,1	72,0

Tabelle 29: Klassifikationsgenauigkeit des Entscheidungsbaums Asthma gegen restliches Studienkollektiv unter Berücksichtigung der Spirometrie alleine.

	Vorhergesagt		
Beobachtet	Restliches Studienkollektiv	Asthma bronchiale	Prozent korrekt (%)
Restliches Studienkollektiv	787	67	92,2
Asthma bronchiale	340	93	21,5
Gesamt (%)	87,6	12,4	68,4

Tabelle 30: Klassifikationsgenauigkeit des Entscheidungsbaums Asthma gegen restliches Studienkollektiv für die Kombination aus Symptomen und Spirometrie.

	Vorhergesagt		
Beobachtet	Restliches Studienkollektiv	Asthma bronchiale	Prozent korrekt (%)
Restliches Studienkollektiv	792	62	92,7
Asthma bronchiale	309	124	28,6
Gesamt (%)	85,5	14,5	71,2

Tabelle 31: Klassifikationsgenauigkeit des Entscheidungsbaum Asthma gegen gesunde Kontrollgruppe unter Berücksichtigung der Symptome alleine.

Beobachtet	Vorhergesagt		
	Gesunde Kontrollgruppe	Asthma bronchiale	Prozent korrekt (%)
Gesunde Kontrollgruppe	226	138	62,1
Asthma bronchiale	132	301	69,5
Gesamt (%)	44,9	55,1	66,1

Tabelle 32: Klassifikationsgenauigkeit des Entscheidungsbaums Asthma gegen gesunde Kontrollgruppe unter Berücksichtigung der Spirometrie alleine.

Beobachtet	Vorhergesagt		
	Gesunde Kontrollgruppe	Asthma bronchiale	Prozent korrekt (%)
Gesunde Kontrollgruppe	225	139	61,8
Asthma bronchiale	113	320	73,9
Gesamt (%)	42,4	57,6	68,4

Tabelle 33: Klassifikationsgenauigkeit des Entscheidungsbaums Asthma gegen gesunde Kontrollgruppe für die Kombination aus Symptomen und Spirometrie.

Beobachtet	Vorhergesagt		
	Gesunde Kontrollgruppe	Asthma bronchiale	Prozent korrekt (%)
Gesunde Kontrollgruppe	229	135	62,9
Asthma bronchiale	100	333	76,9
Gesamt (%)	41,3	58,7	70,5

Tabelle 34: Klassifikationsgenauigkeit des Entscheidungsbaums COPD gegen restliches Studienkollektiv unter Berücksichtigung der Symptome alleine.

Beobachtet	Vorhergesagt		
	Restliches Studienkollektiv	COPD	Prozent korrekt (%)
Restliches Studienkollektiv	947	80	92,2
COPD	154	106	40,8
Gesamt (%)	85,5	14,5	81,8

Tabelle 35: Klassifikationsgenauigkeit des Entscheidungsbaums COPD gegen restliches Studienkollektiv unter Berücksichtigung der Spirometrie alleine.

Beobachtet	Vorhergesagt		
	Restliches Studienkollektiv	COPD	Prozent korrekt (%)
Restliches Studienkollektiv	910	117	88,6
COPD	77	183	70,4
Gesamt (%)	76,7	23,3	84,9

Tabelle 36: Klassifikationsgenauigkeit des Entscheidungsbaums COPD gegen restliches Studienkollektiv für die Kombination aus Symptomen und Spirometrie.

Beobachtet	Vorhergesagt		
	Restliches Studienkollektiv	COPD	Prozent korrekt (%)
Restliches Studienkollektiv	910	117	88,6
COPD	77	183	70,4
Gesamt (%)	76,7	23,3	84,9

Tabelle 37: Klassifikationsgenauigkeit des Entscheidungsbaums COPD gegen gesunde Kontrollgruppe unter Berücksichtigung der Symptome alleine.

	Vorhergesagt		
Beobachtet	Gesunde Kontrollgruppe	COPD	Prozent korrekt (%)
Gesunde Kontrollgruppe	255	109	70,1
COPD	63	197	75,8
Gesamt (%)	51,0	49,0	72,4

Tabelle 38: Klassifikationsgenauigkeit des Entscheidungsbaums COPD gegen gesunde Kontrollgruppe unter Berücksichtigung der Spirometrie alleine.

	Vorhergesagt		
Beobachtet	Gesunde Kontrollgruppe	COPD	Prozent korrekt (%)
Gesunde Kontrollgruppe	301	63	82,7
COPD	11	249	95,8
Gesamt (%)	50,0	50,0	88,1

Tabelle 39: Klassifikationsgenauigkeit des Entscheidungsbaums COPD gegen gesunde Kontrollgruppe für die Kombination von Symptomen und Spirometrie.

	Vorhergesagt		
Beobachtet	Gesunde Kontrollgruppe	COPD	Prozent korrekt (%)
Gesunde Kontrollgruppe	301	63	82,7
COPD	11	249	95,8
Gesamt (%)	50,0	50,0	88,1

Tabelle 40: Klassifikationsgenauigkeit des Entscheidungsbaums Asthma gegen COPD unter Berücksichtigung der Symptome alleine.

Beobachtet	Vorhergesagt		
	Asthma	COPD	Prozent korrekt (%)
Asthma	367	66	84,8
COPD	109	151	58,1
Gesamt (%)	68,7	31,3	74,7

Tabelle 41: Klassifikationsgenauigkeit des Entscheidungsbaums Asthma gegen COPD unter Berücksichtigung der Spirometrie alleine.

Beobachtet	Vorhergesagt		
	Asthma	COPD	Prozent korrekt (%)
Asthma	354	79	81,8
COPD	48	212	81,5
Gesamt (%)	58,0	42,0	81,7

Tabelle 42: Klassifikationsgenauigkeit des Entscheidungsbaums Asthma gegen COPD für die Kombination aus Symptomen und Spirometrie.

Beobachtet	Vorhergesagt		
	Asthma	COPD	Prozent korrekt (%)
Asthma	372	61	85,9
COPD	62	198	76,2
Gesamt (%)	62,6	37,4	82,3

Tabelle 43: Klassifikationsgenauigkeit des Entscheidungsbaums Asthma gegen COPD gegen restliches Studienkollektiv unter Berücksichtigung der Symptome alleine.

Beobachtet	Vorhergesagt			Prozent korrekt (%)
	Restliches Studienkollektiv	Asthma	COPD	
Restliches Studienkollektiv	397	58	139	66,8
Asthma	240	125	68	28,9
COPD	76	4	180	69,2
Gesamt (%)	55,4	14,5	30,1	54,5

Tabelle 44: Klassifikationsgenauigkeit des Entscheidungsbaums Asthma gegen COPD gegen restliches Studienkollektiv unter Berücksichtigung der Spirometrie alleine.

Beobachtet	Vorhergesagt			Prozent korrekt (%)
	Restliches Studienkollektiv	Asthma	COPD	
Restliches Studienkollektiv	437	94	63	73,6
Asthma	195	154	84	35,6
COPD	11	65	184	70,8
Gesamt (%)	50,0	24,3	25,7	60,2

Tabelle 45: Klassifikationsgenauigkeit des Entscheidungsbaums Asthma gegen COPD gegen restliches Studienkollektiv für die Kombination von Symptomen und Spirometrie.

Beobachtet	Vorhergesagt			Prozent korrekt (%)
	Restliches Studienkollektiv	Asthma	COPD	
Restliches Studienkollektiv	399	101	94	67,2
Asthma	139	186	108	43,0
COPD	11	28	221	85,0
Gesamt (%)	42,7	24,5	32,9	62,6

11. Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt allen Menschen in meinem Umfeld, die mich während der Schaffensphase für die vorliegende Arbeit in den letzten Jahren unterstützt und meinen Weg dabei begleitet haben.

Insbesondere danke ich meinem Betreuer und Doktorvater, Professor Dr. Antonius Schneider, der mir durch die Arbeiten zu dieser Dissertation spannende Einblicke in die allgemeinmedizinische Forschung ermöglicht hat und mir dabei jederzeit mit seiner Erfahrung und seinem Wissen zur Seite stand.

Meinem Mentor, PD Dr. Rudolf A. Jörres, danke ich für seine stete Unterstützung und Hilfsbereitschaft, seine Ideen und Anregungen beim Verfassen der vorliegenden Promotion.

Ein herzlicher Dank gilt darüber hinaus dem gesamten Team vom Zentrum für Pneumologie, Onkologie und Schlafmedizin am Diako Augsburg für die überaus freundliche Unterstützung und Zusammenarbeit bei der Durchführung der Studie. Insbesondere danke ich Marion Saladin, die in der Zeit der Datenerhebung ihr Büro für die kapnovolumetrischen Messungen zur Verfügung gestellt hat, und Therese Kauf, die maßgeblich zum reibungslosen Ablauf der Patientenrekrutierung beigetragen hat.

Ebenso gilt mein aufrichtiger Dank Dr. Christina Kellerer vom Institut für Allgemeinmedizin der TU München, die mich während der gesamten Zeit meiner Promotion unterstützt hat.

Ein großer Dank gebührt meinen Eltern und meinem Bruder Raphael, die mir immer beratend zur Seite standen und mich nach allen Möglichkeiten unterstützt haben. Darüber hinaus danke ich meinen Freunden für ihre Aufmunterung und ihren uneingeschränkten Rückhalt.