

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative
Intensivmedizin, Campus Virchow-Klinikum und Campus Charité Mitte
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Sensitivität und Spezifität von Carboxyhämoglobin im Blut
zur Bestimmung des Raucherstatus bei leichtverletzten
Männern und Frauen in einer Rettungsstelle**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Falk Lippitz

aus Hoyerswerda

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. C. Spies
2. Prof. Dr. med. C. Grohé
3. Prof. Dr. med. W. Pankow

Datum der Promotion: 04.02.2011

1. Vorveröffentlichungen

Auszüge aus dieser Dissertation wurden vor Abschluss des Promotionsverfahrens mit Genehmigung des Promotionsausschusses veröffentlicht.

Originalarbeit:

“Accuracy of carbon monoxide in venous blood to detect smoking in male and female trauma patients”

Tim Neumann, Bruno Neuner, Edith Weiß-Gerlach, Falk Lippitz & Claudia D Spies

Biomarkers in Medicine

February 2008, Vol. 2, No. 1, Pages 31-39

Zusammenfassung

Einführung: Präventive Maßnahmen bei Rauchern können die Langzeitmorbidity reduzieren. Die Ermittlung des Raucherstatus sollte Teil einer präanästhesiologischen Begutachtung sein. Neben der Selbstauskunft durch den Patienten (nicht immer möglich oder zuverlässig) wurde die Nutzung von Biomarkern, so wie Kohlenmonoxid (CO), empfohlen. Point-of-care (POC) CO-Hb wird routinemäßig an anästhesiologischen Arbeitsplätzen bestimmt. Ziel war es, den besten Cut-off des CO-Hb nach Ermittlung des Raucherstatus bei leichtverletzten Patienten in einer Rettungsstelle zu bestimmen.

Methoden: Nach Genehmigung durch die Ethikkommission wurden 1283 leichtverletzte Patienten in der Rettungsstelle sofort nach Erstbehandlung mit einem computergestützten Fragebogen, inklusive des Heaviness To Smoke Index Fragebogens, bewertet. Es erfolgte eine venöse Blutentnahme und POC-Oxymetrie, inklusive CO-Hb-Bestimmung. Mittels Youden-Index wurden die Cut-off-Werte des CO-Hb bestimmt. Receiver Operated Characteristics (ROC) - Analysen dienten der Aufdeckung verschiedener Sensitivitäten und Spezifitäten über einen Bereich von Cut-offs.

Ergebnisse: Das mittlere Alter aller Patienten betrug 33 Jahre. Davon waren 36,2% weiblich und 63,8% männlich, 44,8% Raucher/-innen und 55,2% Nichtraucher/-innen. Gemäß der Receiver-Operating-Characteristics hatte CO-Hb eine exzellente Fähigkeit, zwischen Rauchern und Nichtrauchern zu unterscheiden: Area Under the Curve Männer: 0,949, Frauen: 0,932. Optimaler CO-Hb Cut-off war 1,8% bei Männern (Spezifität 95,7%, Sensitivität 85,5%) und 1,6% bei Frauen (Spez. 96,9% und Sens. 80,1%).

Schlussfolgerungen: CO-Hb ist ein exzellenter Marker, um aktuelles Rauchen bei Traumapatienten aufzuzeigen. Der Cut-off des CO-Hb sollte herabgesetzt werden bei Frauen auf 1,6% und bei Männern auf 1,8%.

Gefördert durch das BMGS (BMG 217-43794-5/5).

Schlagwörter: Sensitivität und Spezifität, Trauma, Kohlenmonoxid (CO), Carboxyhämoglobin, Rauchen

Abstract

Background: The determination of the smoking status should be part of the initial assessment, as preventive measures might reduce long-term morbidity. Next to self report (not always possible or reliable) the use of biomarkers such as carbon monoxide (CO) has been recommended. Point-of-care (POC) CO-Hb determination is routinely used in trauma settings. The aim of this study was to evaluate the accuracy and the best Cut-off of CO-Hb in order to determine the smoking status in subcritical injured patients in the emergency department (ED).

Methods: After informed consent and ethical committee approval 1283 subcritically injured patients were assessed in the ED immediately after admission with a computer based questionnaire including the Heaviness To Smoke Index Questionnaire. Venous blood sampling and POC-Oximetry including CO-Hb was performed. For statistical analysis we used Youden-Index and the Receiver Operated Characteristics (ROC).

Results: The median age of all patients (smokers: males: 399, females: 176; non-smokers: males: 420, females: 288) was 33 years. According to the receiver operating characteristics CO-Hb had an excellent ability to differ between smokers and non-smokers: AUC males: 0.949, females 0.932. Optimal CO-Hb Cut-off was 1.8% in males (specificity of 95.7%, sensitivity 85.5%) and 1.6% in females (specificity of 96.9%, sensitivity 80.1%).

Conclusion: CO-Hb is an excellent maker to detect current smoking in trauma patients. The Cut-off of CO-Hb should be lowered to 1.6% in females and 1.8% in males.

Supported by BMGS (BMG 217-43794-5/5).

Keywords:

Sensitivity and Specificity, trauma, carbon monoxide (CO), carboxyhemoglobin, smoking

Inhaltsverzeichnis

1.	Vorveröffentlichung	3
2.	Abkürzungsverzeichnis	8
3.	Einleitung	9
4.	Ziel der Dissertation	12
5.	Methoden	13
5.1.	Auswahl der Teilnehmer	13
5.2.	Ablauf der Datenerhebung	15
5.3.	Gruppenzuordnung	17
5.4.	Heaviness To Smoke Index	17
5.5.	Auswertung des Heaviness To Smoke Index	18
5.6.	Injury Severity Score	19
5.7.	Biochemische Marker	20
5.8.	Statistische Analyse	20
6.	Ergebnisse	22
6.1.	Auswertung der demographischen Informationen	23
6.2.	Untersuchung unterschiedlicher Cut-offs	24
6.3.	Heaviness To Smoke Index - Ergebnisse	25
6.4.	CO-Hb im Tageszeitverlauf	27
6.5.	Korrelationen	29
6.6.	Patienten mit Verbrennungen und Chlorgasintoxikationen	29

7.	Interpretation und Diskussion	30
7.1.	Festlegung des optimalen Cut-offs unter Berücksichtigung von Sensitivität, Spezifität und Grad der Übereinstimmung	31
7.2.	CO-Hb und rauchfreies Intervall	36
7.3.	CO-Hb bei Feuer, Verbrennungen und Chlorgasintoxikationen	37
7.4.	CO-Hb und Tageszeit	38
7.5.	CO-Hb und beeinflussende Co-Faktoren	40
7.6.	Raucherschwere und Tageszeit	42
7.7.	CO-Hb und Raucherschwere nach HSI	44
7.8.	Patientencharakteristika	45
7.9.	Schlussfolgerung	49
8.	Perspektive	51
9.	Literaturverzeichnis	52
10.	Danksagung	57
11.	Lebenslauf	59
12.	Erklärung An Eides Statt	61

2. Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area Under the Curve
AUDIT	Alcohol Use Disorder Identification Test
BMI	Body Mass Index
CI	Confidenzintervall
CO	Kohlenmonoxid
CO-Hb	Carboxyhämoglobin
DHS	Deutsche Hauptstelle gegen die Suchtgefahren, Grundsatzpapier Gender Mainstreaming in der Suchtarbeit 2004
ED	Emergency Department
EWZ	Einwohnerzahl
F	Frauen
FTND	Fagerström Test for Nicotine Dependence
F 10.x	Schädlicher Gebrauch nach ICD-10
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HSI	Heaviness To Smoke Index
ICD-10	International Classification of Diseases, 10.Revision
ISS	Injury Severity Score (Committee on Injury Scaling, 1990)
M	Männer
NPV	Negative Predictive Value
NR	Nichtraucher
NSm	Non-Smoker
POC	Point of care
PPV	Positiv Predictive Value
R	Raucher
ROC	Receiver Operated Characteristics
SPSS	Statistical Product and Service Solutions
VAS	Visuelle Analog Skala
WHO	World Health Organisation
Y-I	Youden-Index

3. Einleitung

Rauchen ist die Kohlenmonoxid (CO) - Hauptquelle des Menschen. Damit ist eine Reihe negativer Folgen für die Gesundheit eines Betroffenen verbunden. Hauptinteresse vergangener Studien wurde auf potentiell gesundheitsschädliche Stoffe, wie Kohlenmonoxid, Tabak-spezifische Nitrosamine und polyzyklisch aromatische Kohlenwasserstoffe (Institute of Medicine 2001), gelegt. Das Rauchen häufig begleitende Erkrankungen sind beispielsweise die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), koronare Herzkrankheit (KHK), chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Bronchialkarzinom (BroCa) (Asma et al. 2003). Es sind Zusammenhänge zwischen der Höhe des Anteils von Carboxyhämoglobin (CO-Hb) im Blut und Verstärkung bzw. Auftreten und Grad von pectanginösen Beschwerden mit teilweise daraus resultierendem Verbleib auf einer Intensivstation beschrieben worden (Leikin et al. 1986, Aronow 1981, Hedblad et al. 2006). Ebenso konnte nachgewiesen werden, dass Raucher während einer Allgemeinanästhesie häufiger ST-Strecken-Veränderungen im EKG haben, als Nichtraucher (Woehlick et al. 1999). Es besteht im Weiteren ein überwältigender medizinischer und wissenschaftlicher Konsensus, dass das Gesundheitsrisiko mit der Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten steigt (Wald et al. 1978).

Die Rate der Raucher im Jahr 2000 in Deutschland betrug bei Frauen 31% und bei Männern 39% (Kraus et Augustin 2001), wobei es deutlich mehr Verbreitung findet bei jungen Traumapatienten mit bis zu 52% bei Männern und bis zu 36% bei Frauen (Neuner et al. 2005). Über verschiedene Methoden der Raucherentwöhnung mit unterschiedlicher Effektivität wurde berichtet, so auch über den einfachen ärztlichen Hinweis mit recht eingeschränktem Resultat (Lancaster et al. 2000). Das postoperative Outcome nach orthopädischen Eingriffen war deutlich gebessert, wenn 6 bis 8 Wochen vor der Operation ein empfohlenes Rauchverbot eingehalten wurde (Møller et al. 2002). Ein ähnlicher Effekt der Reduktion von postoperativen Komplikationen wird durch Thomsen beschrieben, wenn eine Rauchentwöhnung mindestens 4 Wochen präoperativ begonnen wurde. Besonders langfristig positive Ergebnisse ließen sich nach individueller Beratung und Nikotinersatztherapie erzielen (Thomsen et al. 2009). Auch Tønnesen konnte positive Effekte der präoperativen Rauchentwöhnung bei der Wundheilung und Verringerung pulmonaler Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen zeigen. Dieses galt sowohl für einen präoperativen Zeitraum von 3-4, als auch von 6-8 Wochen (Tønnesen

et al. 2009). Zwissler wies darauf hin, dass eine präoperative Rauchabstinenz von 12-48 h die Inzidenz von ST-Strecken-Veränderungen verringern kann. Eine präoperative Abstinenz von weniger als 2 Monaten jedoch, scheint sogar die pulmonale Komplikationsrate zu steigern (Zwissler et Reither 2005).

Um eventuell präventive Maßnahmen schon in einer Rettungsstelle unternehmen zu können, ist es besonders wichtig, den Raucherstatus auch dort zu erheben. Ein übliches Instrument zur Erhebung des Raucherstatus bzw. der Schwere der Nikotinabhängigkeit ist der „Fagerström Test for Nicotine Dependence“ - FTND (Fagerström et Schneider 1989) oder die Kurzform „Heaviness To Smoke Index“ - HSI (Diaz et al. 2005, Heatherton et al. 1989).

Neben der Selbstangabe können Cotinin als direkter Nikotinmetabolit und Kohlenmonoxid (CO) als biochemischer Marker für den Nachweis des Raucherstatus benutzt werden (Scherer 2006). In Studien der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass auch Carboxyhämoglobin im Blut ein guter sensitiver (meist >90%) und spezifischer (meist >90%) Rauchmarker ist, wobei in jüngerer Zeit der weniger invasiv zu messende Marker expiratives Kohlenmonoxid Gegenstand der Studien war (Scherer 2006).

An fast allen anästhesiologischen Arbeitsplätzen ist eine diagnostische Laboruntersuchung im Sinne einer Oxymetrie am Ort der Versorgung - eine „Point-of-care“-Oxymetrie verfügbar, bei der routinemäßig eine Bestimmung des CO-Hb im Blut erfolgt, um eine unerwünschte CO-Bildung durch Atemkalk-Inhalationsanästhetika-Interaktionen nachzuweisen (Baxter et al. 1998). Es ist zudem, im Gegensatz zu anderen bekannten Markern Thiocyanat, Nikotin oder Cotinin (Scherer 2006), eine fast kostenneutrale vergleichbar einfache laborchemische Bestimmung mit hoher zu erwartender Aussagekraft. Eine regelhafte Bestimmung des Raucherstatus mittels POC-Analyse findet bisher nicht statt.

Unklarheit herrscht über den optimalen Grenzwertpunkt (Cut-off) von CO-Hb in der Literatur. Zumeist werden Cut-offs zwischen 1,6% und 3,1% vorgeschlagen. Uns ist keine Studie bekannt, die sich mit der Festlegung eines Grenzwertes getrennt für Männer sowie für Frauen beschäftigt. Ferner ist nicht von einer Übertragbarkeit von an Männern (oder gemischten Populationen) gewonnenen Studienergebnissen auf Frauen auszugehen (DHS-Grundsatzpapier 2004). Aus diesem Grunde wird zu einer getrennt-

geschlechtlichen Betrachtung des Cut-offs dringend geraten. Bekanntermaßen unterscheiden sich beide Geschlechter deutlich im Trinkverhalten und im Umgang mit potentiell suchterzeugenden Stoffen, wie: Tabak, illegale Drogen, Medikamente. Für die erste Anlaufstelle eines Krankenhauses liegen bezüglich der Erfassung der Raucherschwere nur unzureichende Daten von Patienten einer Rettungsstelle im alltäglichen Routinebetrieb vor.

Dieses ist die erste Untersuchung, die den Youden-Index im Zusammenhang mit CO-Hb-Bestimmung und Rauchen zur Grenzwertermittlung nutzt. Zumeist beruht die Cut-off-Ermittlung auf grafischen Darstellungen oder Medianwerten (Vesey et al. 1982), die mit einer höheren Fehlerwahrscheinlichkeit oder höherer Streubreite der Werte vergesellschaftet sind. Akzeptable Sensitivität, Spezifität und hoher Grad der Übereinstimmung sind dadurch nur sehr eingeschränkt erreichbar. Eine Verwendung des Youden-Index und somit valide Angabe eines Cut-off für CO-Hb fehlt bisher in vorangegangenen Studien. Hierbei handelt es sich um eine äußerst präzise mathematische Bestimmung der Cut-off-Werte.

Erstmals wurde durch uns eine Bestimmung der CO-Hb-Werte im gesamten Tagesverlauf, bei einem nahezu ausgeglichenen Verhältnis von Rauchern und Nichtrauchern, erhoben und analysiert. In der Regel wurde der CO-Hb an einem Kollektiv von Rauchern und Nichtrauchern tagsüber mit einer sich in der Mehrzahl befindlichen Gruppe der Raucher gegenüber Nichtrauchern in Studien evaluiert (Heinemann et al. 1984; Pojer et al. 1984; Saloojee et al. 1982, Puente-Maestu et al. 1998; Galvin et al. 1994; Vesey et al. 1982; Muranaka et al. 1988). Unsere Studie zeigt erstmalig Ergebnisse über einen 24-Stundenverlauf.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein optimaler Cut-off so nicht abgeleitet werden kann. Des Weiteren sind auch keine speziellen Cut-off-Angaben für geschlechtsspezifische Evaluierung und Grenzwerte in der Literatur verzeichnet.

Daher besteht das Ziel dieser Studie darin, einen optimalen Cut-off der Point-Of-Care-Bestimmung des CO-Hb getrennt für weibliche und männliche subkritisch verletzte Traumapatienten zur Differenzierung von Rauchern und Nichtrauchern erstmalig im gesamten Tagesverlauf zu finden.

4. Ziel der Dissertation

Die Zielstellung der Dissertation besteht darin, den optimalen Grenzwert bezüglich der Sensitivität und Spezifität der Carboxyhämoglobinbestimmung im Blut zur Bestimmung des Raucherstatus bei leicht traumatisierten Männern und Frauen in einer Rettungsstelle zu evaluieren.

5. Methoden

5.1. Auswahl der Teilnehmer

Die Patienten wurde zwischen Oktober 2001 und Februar 2003 in die Untersuchung als Teil einer Interventionsstudie (Neumann et al. 2006) eingeschlossen. Die Untersuchung „Computergestützte interaktive Risikoanalyse bei alkoholkranken Patienten nach einem Trauma“ wurde vom Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung (BMGS 217-43794-5/5) im Rahmen des Förderschwerpunktes zur Patientenbeteiligung „Der Patient als Partner im medizinischen Entscheidungsprozess“ als eines von bundesweit insgesamt zehn Modellprojekten bei jeweils unterschiedlichen Indikationen (<http://www.patient-als-partner.de>) über drei Jahre (von Herbst 2001 bis Herbst 2004) gefördert und methodenübergreifend begleitet (BMGS 217-43794-5/11).

Ein positives Votum der örtlichen Ethikkommission lag für diese Untersuchung vor. Die Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie nach einer eingehenden Information über den Umfang, Art, Bedingung und Ziel der Befragung bzw. der Untersuchung. Vertraulichkeit wurde zugesichert.

Alle Patienten, die sich im oben genannten Zeitraum nach einem akut erlittenen Trauma (<14 Tagen) in der unfallchirurgischen Rettungsstelle der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, behandeln ließen, wurden als potenzielle Teilnehmer betrachtet.

Einschlusskriterien:

- Vollendung des 18. Lebensjahres
- Behandlung eines akut eingetretenen Traumas in der Rettungsstelle
- Schriftliches Einverständnis

Ausschlusskriterien:

- Unzureichende Deutschkenntnisse
- Mitarbeiter der Datenerfassung oder der Charité-Universitätsmedizin Berlin
- Schwangerschaft

- Kognitive Beeinträchtigung (psychiatrische Erkrankungen, Intoxikation durch Alkohol oder Drogen, die die Wahrnehmung des Patienten beeinträchtigt (nach den Kriterien der ICD-10 F10.x))
- Traumabedingte Gründe (Schwindel, Übelkeit, starke Schmerzen (Visuelle Analog Skala (VAS) >3 Punkte von 10), Verletzungen)
- Patienten in Behandlung wegen eines zweiten Traumas, Wiedervorstellung
- Bereits erfolgte Datenerfassung dieser Untersuchung
- Kein fester Wohnsitz oder Wohnsitz außerhalb Deutschlands
- Ablehnung einer venösen Blutentnahme

Die Datenaufnahme erfolgte nach schriftlicher Einverständniserklärung im oben genannten Zeitraum. Insgesamt wurden 8620 Patienten in der Rettungsstelle der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, in diesem Zeitabschnitt vorstellig. Von ihnen wurden 2114 aufgrund ihrer geringen Behandlungsdauer und des daraus folgenden kurzen Aufenthaltes in der Rettungsstelle vom Studienpersonal nicht gesehen. 1686 Patienten wurden wegen signifikanter physischer oder psychischer Beeinträchtigung (inklusive Intoxikation) ausgeschlossen, oder waren wegen eines erneuten Traumas vorstellig. Von 4820 Patienten verweigerten 1920 Patienten nach einführender Information die Teilnahme. Insgesamt mit den 126 Patienten der Pilot-Phase wurden 3026 Patienten initial befragt und 2944 Patienten wurden letztlich ausgewertet, davon 1827 Männer und 1117 Frauen. 1347 Patienten (45%) stimmten einem Blutscreening zu (861 Männer und 486 Frauen). Ein kompletter Datensatz inklusive Raucherstatus und CO-Hb-Werte aus venösem Blut ermittelt, stand in 1283 Fällen (819 Männer und 464 Frauen) zur Verfügung (Neumann et al. 2006). Nur diese Daten der vollständig erhobenen Patienten wurden für die weitere Analyse betrachtet. Die Untersuchung war Teil der oben genannten Studie (Neumann et al. 2006).

5.2. Ablauf der Datenerhebung

Alle traumatisierten Patienten erhielten nach Eintreffen in der Rettungsstelle die für sie notwendige Erstbehandlung, so dass in keinem Fall durch die Erfassung der Daten Nachteile in der medizinischen Versorgung entstanden sind. Es folgte die Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien durch die Studienmitarbeiter. Die Rettungsstelle war im angegebenen Zeitraum 24 Stunden durch Studienmitarbeiter besetzt, so dass die Möglichkeit bestand, alle Patienten zu erfassen. Nach Ausschluss signifikanter Schmerzen (Visuelle Analog Skala ≤ 3 Punkte von 10) und umfangreicher Information über Art, Bedingungen und Ziel der Befragung durch unsere Studienmitarbeiter, wurden die Patienten um ihr Einverständnis zur Studienteilnahme gebeten. Nach Registrierung und schriftlicher Einverständniserklärung wurde zuerst ein Papierfragebogen bereitgestellt, um verschiedene demografische Informationen zu erheben. Die Daten beinhalteten Informationen über Größe, Gewicht, Body Mass Index, Alter, Ehe- und Partnerschaftsstatus, Bildungsgrad und beruflichen Status.

Im weiteren Behandlungsverlauf erfolgte eine venöse Blutentnahme. Der Abnahmezeitpunkt wurde notiert. Folgend wurde eine Einteilung in drei gleichlange Tagesabschnitte vorgenommen: 0:00-08:00 Uhr, 08:00-16:00 Uhr, 16:00-24:00 Uhr.

Im zweiten Teil wurden die Patienten zusätzlich gebeten, einen computergestützten Fragebogen zu vervollständigen, der die unten erläuterten Themengebiete erfasste. Um die Handhabung zu vereinfachen wurde eine „mouse-only“ Technik verwandt, die kein Tippen erforderlich machte. Jede Frage wurde für sich allein vor einem grauen Hintergrund dargestellt. Die nächste Frage wurde nicht vor einer Sekunde nach dem Beenden jeder Einheit dargestellt, was das Überspringen von Fragen verhinderte. Durch die Verwendung eines Laptops war es möglich, die Befragung während des Behandlungsablaufes fortzusetzen. Hilfestellung wurde bei Bedarf durch das Studienpersonal gegeben.

Inhalt dieses computergestützten Fragebogens waren Fragen zum Substanzgebrauch (Nikotin, Alkohol und andere Drogen), Ernährung, aggressivem Verhalten und Problemen ihres Sexuallebens. „Gebrauch von illegalen Drogen“ wurde definiert als mindestens einmaliger Gebrauch von illegalen Drogen in den letzten 12 Monaten. Mögliche Kategorien der illegalen Drogen waren: „Cannabis, Kokain, Ecstasy, Heroin, Andere“.

Die Fragen des „Heaviness to Smoke Index“ (HSI-Fragen) wurden in die Computerbefragung eingebettet. Wenn die Frage „Rauchen Sie?“ mit NEIN beantwortet wurde, so wurden keine weiteren Fragen aus dem HSI-Test gestellt. Zur weiteren statistischen Auswertung wurde nur der HSI verwendet.

Der Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT) wurde ebenfalls in die Computerbefragung eingebettet. Er ist ein 10 Punkte umfassender Fragekatalog, der von der World Health Organisation (WHO) zur Detektion von Patienten mit Alkoholabhängigkeitsproblemen entworfen wurde. Ergebnisse können sich zwischen „riskantem Trinkgenuss“ bis „Abhängigkeit“ bewegen. Geschlechtsspezifische Cut-offs werden vorgeschlagen (Saunders et al. 1993). Ein Ergebnis von ≥ 8 Punkten bei Männern und ≥ 5 Punkten bei Frauen von 40 möglichen Punkten wird als positiv für eine Alkoholabhängigkeit bezeichnet (Neumann et al. 2004). Wenn die erste AUDIT-Frage mit „Nie“ beantwortet wurde, wurden keine weiteren Fragen diesbezüglich gestellt.

Daten über das Unfallgeschehen und die aktuelle Diagnose wurden der unfallärztlichen Dokumentation entnommen. Alle Diagnosen wurden nach der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD 10) verschlüsselt. Der Schweregrad der Verletzung wurde mit Hilfe des Injury Severity Scores [ISS, Committee on Injury Scaling (1990) siehe Kapitel 5.6.] ermittelt. Das Ergebnis liegt zwischen 0-75 Punkten.

Die meisten Patienten beantworteten den demographischen Fragebogen vor der computergestützten Bewertung. Der spezifische Ablauf konnte im Bezug auf die Eventualitäten in einer Rettungsstelle und in Abhängigkeit medizinischer Faktoren variieren.

5.3. Gruppenezuordnung

Rauchen wurde definiert, wenn sich die Patienten aktuell als Raucher bezeichneten. Auf Grund ihrer Antworten aus dem computergestützten Fragebogen wurden die Patienten bezüglich ihres Raucherstatus in zwei Gruppen eingeteilt - Raucher und Nichtraucher. Ferner wurden beide Gruppen getrennt nach Männern und Frauen betrachtet.

5.4. Heaviness To Smoke Index - HSI

Neben der Erhebung der demografischen Daten wurde die Befragung mit dem Heaviness To Smoke Index - HSI (Diaz et al. 2005, Heatherton et al. 1989) zur Evaluation des Abhängigkeitsgrades ebenfalls computergestützt durchgeführt. Die Fragen Nummer 1 und 4, als Bestandteil des Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND), werden als HSI bezeichnet (Schuhmann et al. 2003).

Nachdem die Antwort der Patienten auf die Frage: "Rauchen Sie?" mit „Ja.“ beantwortet wurde, sollten die Fragen mit folgendem Wortlaut von ihnen beantwortet werden:

"Kreuzen Sie bitte die zutreffende Antwort in den dafür vorgesehenen Kästchen an!"

1. Wie bald, nachdem Sie aufwachen, rauchen Sie Ihre erste Zigarette?

Innerhalb von 5 Minuten	3 Punkte
Innerhalb einer halben Stunde	2 Punkte
Innerhalb einer Stunde	1 Punkt
Nach einer Stunde	0 Punkt

2. Wie viele Zigaretten rauchen Sie pro Tag?

Bis 10	0 Punkt
11-20	1 Punkt
21-30	2 Punkte
31 oder mehr	3 Punkte

5.5. Auswertung des Heaviness To Smoke Index - HSI

Für den HSI wird ein Summenwert durch Addition der Werte für beide Items bestimmt. Eine leichte Nikotinabhängigkeit liegt vor, wenn die HSI-Ergebnisse zwischen 0 und 3 Punkten liegen, eine schwere Abhängigkeit bei Ergebnissen zwischen 4 und 6 Punkten (Soria et al. 2006). Zur besseren Übersicht der HSI-Testergebnisse wurden diese in drei Gruppen unterteilt – „HSI = 0“, „HSI = 1“ und „HSI = 2“. Ein Wert von 0 Punkten wurde als „HSI = 0“ bezeichnet. Erreichten die Patienten ein HSI-Ergebnis von 1 - 3 Punkten, so wurde das Ergebnis als „HSI = 1“ bezeichnet. „HSI = 2“ beschreibt ein HSI-Ergebnis von gleich oder mehr als 4 Punkten.

Bei der Betrachtung der HSI-Ergebnisse ist darauf zu achten, dass es sich bei einem „HSI = 0“ nicht zwingend um einen Nichtraucher handeln muss, sondern auch Gelegenheitsraucher mit vernachlässigbarer Abhängigkeitsschwere darunter subsummiert sein können. HSI-Ergebnisse mit 1-3 Punkten (Gruppe „HSI = 1“) bedeutet mäßige Abhängigkeitsschwere. Ab 4 Punkten (Gruppe „HSI = 2“) wird eine hohe Abhängigkeitsschwere definiert.

Die hier durchgeführte Kategorisierung der Werte dient der übersichtlicheren Darstellung und macht den Unterschied der identifizierten Raucher im Vergleich zur ihrer Abhängigkeitsschwere noch deutlicher.

5.6. Injury Severity Score - ISS

Der Injury Severity Score (ISS) ist ein anatomisch orientiertes Punktesystem zur Bewertung eines erlittenen Traumas. Dabei wird jeder Verletzung ein bestimmter Zahlenwert zugeordnet. Die Summe der Quadrate der drei am höchsten bewerteten Verletzungen eines Patienten ergeben den ISS ($ISS = HTI1^2 + HTI2^2 + HTI3^2$, mit HTI = Highest Trauma Injury). Folgende Körperregionen werden bei der Berechnung des ISS berücksichtigt: Kopf, Gesicht, Thorax, Abdomen, Becken oder Extremitäten. Der ISS dient hierbei nicht nur der Quantifizierung der Verletzungsschwere, sondern auch der Prognose der Heilungschancen (Baker et al. 1974). Die maximale Punktzahl beträgt 75. Um eine schwere Verletzung handelt es sich ab einer Punktzahl von 12 – 15 (Moore et al. 2004). Der ISS ist der international am weitesten verbreitete Schlüssel zur Einschätzung von Verletzungen (Benzer et al. 1995, Oestern et al. 1994).

In der vorliegenden Studie wurde der ISS anhand der vom Unfallarzt erstellten Diagnose durch den Studienmitarbeiter am Computer ermittelt.

5.7. Biochemische Marker

Die oximetrische CO-Hb-Bestimmung wurde mit einem Point of care - Gerät „ABL 700 Serie“ (RADIOMETER GmbH, Kopenhagen) durchgeführt. Dieses Oximeter analysiert die Proben mit Hilfe eines optischen Systems, welches auf einem 28-Wellenlängen Spektrometer (Spektrophotometer) zwischen 478 und 672nm basiert. Es verwendet eine Faseroptik-Einheit und eine kombinierte Hämolysator- und Messkammer.

5.8. Statistische Analyse

Alle statistischen Analysen wurden mit Hilfe der Software „SPSS 14.0“ durchgeführt. Kategorielle Patientenbasisdaten wurden als relative Häufigkeiten mit Prozentwerten und metrische oder ordinale Daten wurden als Mediane mit 25-75ten Perzentilen angegeben.

Die Unterschiede in den Häufigkeiten zwischen den Geschlechtern wurden anhand des Chi-Quadrat-Tests bzw. exakten Test nach Fisher bewertet. Andere ordinale oder metrische Daten wurden mit Hilfe des Kruskal-Wallis Tests oder Mann-Whitney-U Tests verglichen.

Um den Grad der Übereinstimmung zwischen den ordinalen HSI-Ergebnissen und den ermittelten CO-Hb-Werten zu bestimmen, wurde die Spermán-rho Korrelation verwendet. Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha < 0,05$ festgelegt.

Zur Validitätsbetrachtung der aufgezeichneten Eigenschaften wurde zum einen die Sensitivität und zum anderen die Spezifität anhand der als richtig positiv, richtig negativ, falsch positiv und falsch negativ identifizierten Werte berechnet.

Der Receiver Operating Characteristics (ROC) deckte verschiedene Sensitivitäten und Spezifitäten über einen Bereich von Cut-offs auf. Die ROC Kurven erlauben die Untersuchung des gesamten Bereichs von Cut-off-Punkten bei der graphischen Darstellung der richtig-Positiven (Sensitivität) vs. der Rate der falsch-Positiven (1-Spezifität).

Der Bereich unterhalb der Kurve (Area Under the Curve (AUC)) kann dazu benutzt werden, den Grad der Übereinstimmung der Berechnungen unabhängig von Cut-offs zu bestimmen. Ein Bereich unterhalb der Kurve von 0,8 wurde von Beginn an als ausreichend angesehen, um zu behaupten, dass ein guter Test in Bezug auf den Grad der Übereinstimmung durchgeführt wurde. Folgende Unterteilung der Grade wurden gewählt: AUC: >0,90-1,00 = exzellent, >0,80-0,90 = gut, >0,70-0,80 = ausreichend, >0,60-0,70 =mangelhaft, >0,50-0,60 = fehlgeschlagen. Überlappende 95% Konfidenzintervalle des Bereichs unter der Kurve wurden als nicht signifikant abweichend angesehen.

Für die Cut-off-Bestimmung eines diagnostischen Testes mittels einer ROC-Kurve muss ein sinnvolles Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität gefunden werden, wodurch aussagekräftige Testergebnisse erzielt werden können. Wichtig ist dabei, das Risiko, Raucher nicht zu identifizieren, gegen das Risiko, Nichtraucher als Raucher zu identifizieren, abzuwägen. Das optimale Verhältnis dazwischen wird am besten durch das kombinierte Spezifität-Sensitivitäts-Paar dargestellt, das am nächsten zur oberen linken Ecke der Kurve liegt. Zur Berechnung dieses optimalen Grenzwertes wurde der Youden-Index verwendet. Dieser wird wie folgt berechnet:

$$\text{Youden-Index} = \text{Sensitivität (Fraktion\%)} + \text{Spezifität (Fraktion\%)} - 1.$$

An dem Punkt, an dem dieser Index maximal (optimal=1) ist, befindet sich der Cut-off.

6. Ergebnisse

Die wichtigsten Ergebnisse sind:

- CO-Hb ist sowohl für Männer als auch Frauen als ein exzellenter Marker für die Unterscheidung zwischen Rauchern und Nichtrauchern zu betrachten, da die Area Under the Curve (AUC) auch im 95% Konfidenzintervall über 0,9 lagen.
- Der Grenzwert des CO-Hbs, ermittelt durch den Youden-Index, zur Unterscheidung zwischen Rauchern und Nichtrauchern ist bei Frauen und Männern unterschiedlich - 1,6% für Frauen und 1,8% für Männer, verbunden mit einer Sensitivität von 80,1% bei Frauen und 85,5% bei Männern und einer dazugehörigen Spezifität von 96,9% und 95,7%.
- Es gibt einen signifikanten Einfluss der Tageszeit auf die Rate richtig positiver Raucher im Vergleich zu anderen Tagesabschnitten. Die Rate richtig positiver Raucher ist erhöht zwischen 0:00 Uhr und 8:00 Uhr, jedoch nur bei Frauen signifikant, wenn ein Cut-off von 1,8% und höher verwendet wurde. Die Rate falsch negativer Raucher war geringer im ersten Tagesabschnitt im Vergleich zu anderen Tagesabschnitten.
- Die Erfassung der Raucherschwere zeigt ein leicht höheres Ergebnis der HSI-Werte in der Zeit zwischen Mitternacht und 08:00 Uhr im Vergleich zu anderen Tagesabschnitten.
- CO-Hb war bei männlichen und weiblichen Rauchern zwischen 0:00 Uhr und 8:00 Uhr, im Vergleich zu anderen Tagesabschnitten, höher
- Die Sensitivität der ermittelten CO-Hb-Werte ist bei niedrigen HSI-Werten (< 3 Punkte), im Vergleich zu höheren HSI-Werten (>3 Punkte), herabgesetzt.

6.1. Auswertung der demographischen Informationen

An der hier vorliegenden Studie nahmen mehr Männer als Frauen teil. Von den 1283 eingeschlossenen Patienten waren 464 (36,2%) weiblich und 819 (63,8%) männlich. Weitere Zahlenverhältnisse der männlichen und weiblichen Raucher und Nichtraucher sind in der untenstehenden Tabelle ersichtlich. Insgesamt 575 Patienten (44,8%) waren Raucher, und 708 (55,2%) Nichtraucher, wobei der Anteil männlicher Patienten unter den Rauchern mit 69,4% den der weiblichen Raucher mit 30,6% überwog.

Männer hatten einen etwas größeren Body Mass Index als Frauen (23,9% vs. 22,3%). Beide Geschlechter waren im Mittel gleichaltrig (33 Jahre) mit fast identischer Streubreite.

Ein positiver AUDIT zeigt sich häufiger bei Männern als bei Frauen. Zusätzlich zeigt sich eine Ungleichverteilung zugunsten der Raucher vs. Nichtraucher bei Männern und bei Frauen. Ein Drogengebrauch zeigt sich häufiger bei Männern als bei Frauen. Auch hier zeigte sich zusätzlich eine Ungleichverteilung zugunsten der Raucher vs. Nichtraucher bei Männern und Frauen.

Tabelle 1: Basischarakteristika

	Alle Männer	Männer Raucher	Nicht-Raucher	p =	M vs. F p =	Alle Frauen	Frauen Raucher	Nicht-Raucher	p =
n = (%)	819	399 (48,7)	420 (51,3)		<0,001	464	176 (37,9)	288 (62,1)	
Alter (Jahre) Median (25-75 Perzentile)	33 (26-40)	32 (25-40)	33 (26-40)	0,028	0,313	33 (25-46)	30 (23-40)	35 (26-49)	<0,001
BMI (kg/m ²) Median (25-75 Perzentile)	23.9 (22.1-26.3)	23.4 (21.6-25.9)	24.3 (22.5-26.6)	<0.001	<0.001	22.3 (20.3-25.3)	20.0 (20.3-24.8)	22.6 (20.7-25.5)	0.022
ISS ≥ 2 Punkte in %	16.5	17.0	16.0	0.674	0.498	16.2	14.8	17.0	0.524
AUDIT positiv in %	26.7	36.3	17.6	<0.001	0.941	21.3	30.7	15.6	<0.001
Drogengebrauch während der letzten 12 Monate in %	24.5	33.1	16.4	<0.001	0.188	17.0	30.7	8.7	<0.001
HSI (Punkte) nur bei Rauchern		2 (1-4)	-	-	0.002		2 (0-3)	-	-

Häufigkeit, Median und (25-75% Konfidenzintervall), BMI body mass index (kg/m²), AUDIT = Alcohol Use Disorder Identification Test, positiv: Männer ≥ 8, Frauen ≥ 5 Punkte), HSI = Heaviness to Smoke Index, ISS = Injury Severity Score

6.2. Untersuchung unterschiedlicher Cut-offs

Tabelle 2: Vergleich der Spezifität und Sensitivität bei unterschiedlichen Cut-offs unter Berücksichtigung der Variablen CO-Hb und Rauchen

	Alle					Männer					Frauen				
AUC	0.943					0.949					0.932				
95%CI	0.930-0.957					0.933-0.965					0.905-0.959				
	Se	Sp	Y-I	PPV	NPV	Se	Sp	Y-I	PPV	NPV	Se	Sp	Y-I	PPV	NPV
N=	575	708				399	420				176	288			
Cut-off															
1.45%	88.3	89.3	77.6	87.0	90.4	91.2	86.0	77.2	86.1	91.2	81.8	94.1	75.9	89.4	89.4
1.55%	86.6	93.4	80.0	91.4	89.6	89.5	91.0	80.4	90.4	90.1	80.1	96.9	77.0	94.0	88.9
1.65%	84.3	95.1	79.4	93.3	88.2	87.5	93.1	80.6	92.3	88.7	77.3	97.9	75.2	95.8	87.6
1.75%	82.4	96.8	79.2	95.4	87.2	85.5	95.7	81.2	95.0	87.4	75.6	98.3	73.8	96.4	86.8
1.85%	79.8	98.0	77.8	97.0	85.7	82.7	97.6	80.3	97.1	85.6	73.3	98.6	71.9	97.0	85.8
1.95%	77.9	98.3	76.2	97.4	84.6	81.2	97.9	79.1	97.3	84.6	70.5	99.0	69.4	97.6	84.6
2.05%	76.0	98.3	74.3	97.3	83.5	79.2	97.9	77.1	97.2	83.2	68.8	99.0	67.7	97.6	83.8
3.05%	54.8	99.2	53.9	98.1	73.0	57.6	98.8	56.5	97.9	71.1	48.3	99.7	47.9	98.8	75.9

Sensitivität (Se), Spezifität (Sp) und Positive Predictive Values (PPV), Negative Predictive Values (NPV) und Youden-Index (Y-I) für eine Auswahl relevanter Cut-offs für CO-Hb zur Unterscheidung zwischen Nichtrauchern und Rauchern, Area under the curve (AUC) und 95%-Konfidenzintervall (95%CI).

Aus allen berechneten Werten kann zur Validitätsprüfung eine ROC-Kurve erstellt werden, die aufdeckt, dass das optimale Verhältnis zwischen Sensibilität und Spezifität bei einem Cut-off von 1,6% für alle Patienten zu finden ist.

Betrachtet man die Werte von Frauen und Männern voneinander getrennt, so ist zu sehen, dass sich die optimalen Cut-offs unterscheiden. So liegt der Grenzwert bei den Frauen bei 1,6% CO-Hb, bei den männlichen Patienten jedoch bei 1,8% CO-Hb.

6.3. Heaviness To Smoke Index - Ergebnisse

Der Heaviness To Smoke Index – HSI reflektiert die Raucherschwere eines Rauchers. In der vorliegenden Studie werden Spezifität und Sensitivität in Abhängigkeit der HSI-Punkte getrennt nach Geschlecht in Abbildung 1 gezeigt. Die Sensitivität erhöhte sich mit zunehmender Raucherschwere (HSI Kategorien: 0 Punkte, 1-3 Punkte, 4-6 Punkte) und war bei einem Cut-off von 1,6% CO-Hb für Männer 69,7%, 91,9%, 99,1% und für Frauen 49,1%, 93,3% und 96,9%, alle p 's < 0,001. Die dazugehörigen Sensitivitäten bei einem Cut-off von 1,8% CO-Hb waren für Männer: 59,2%, 89,5% und 96,5%, und für Frauen: 43,6%, 87,6% und 96,9%, alle p 's < 0,001. Für Raucher mit einem HSI-Punktwert zwischen 1-3 und 4-6 Punkten sind keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede bezogen auf die Sensitivität (alle p 's > 0,393) vorhanden.

Der HSI-Wert war in der Zeit zwischen Mitternacht und 08:00 Uhr signifikant höher: median 3 Punkte (25-75% Perzentile 1-4 Punkte) verglichen mit den HSI-Werten zwischen 08:00 Uhr bis Mitternacht ($p = 0,030$): median 2 Punkte (25-75% Perzentile 1-3 Punkte).

In einer post-hoc-Analyse waren keine signifikanten Unterschiede für Männer und Frauen in der Zeit von 0:00 Uhr bis 8:00 Uhr, verglichen mit den anderen Tagesabschnitten, bezogen auf das Lebensalter (für Männer und Frauen: $p \geq 0,114\%$) und AUDIT (p -Werte $\geq 0,598$) oder Drogenabusus im letzten Jahr zu finden (p -Werte $\geq 0,194$).

Ein direkter Vergleich der HSI - Punkte, unterteilt nach Männern und Frauen, zwischen dem Cut-off bei 1,6%, 1,8% und 3,1% zeigt die Sensitivitätsunterschiede:

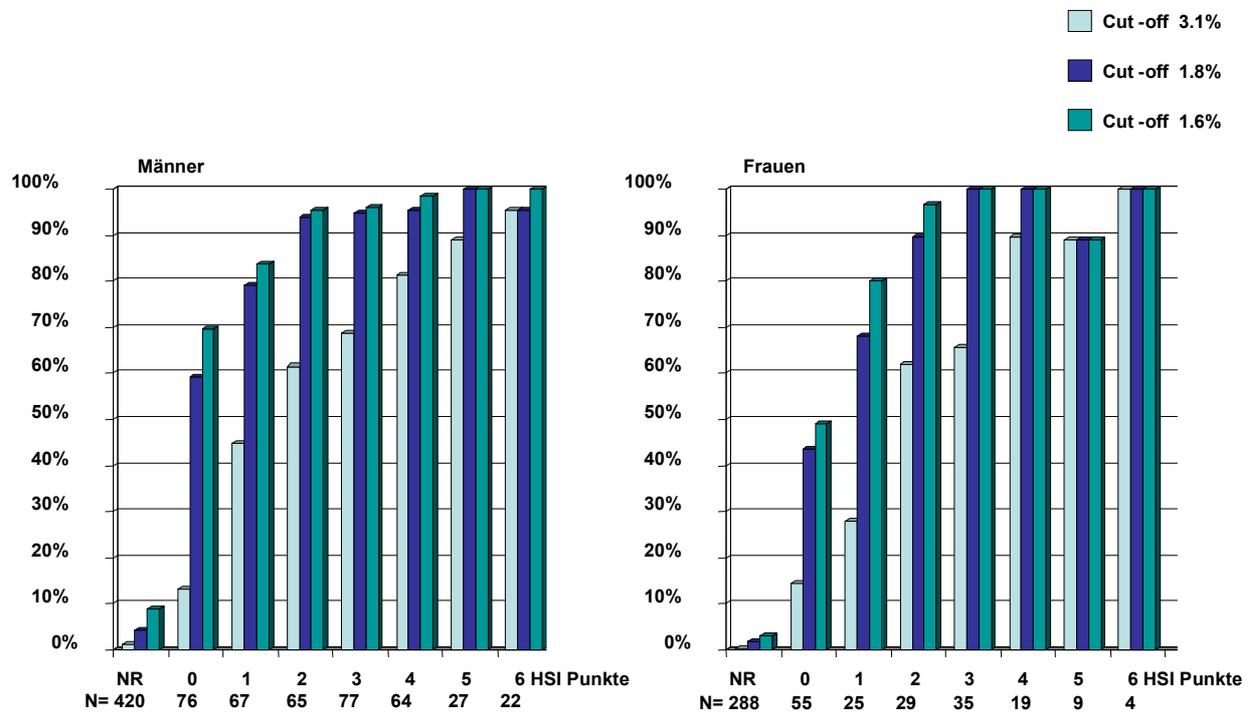


Abbildung 1: Positiver Nachweis bei 420 männlichen und 288 weiblichen Nichtraucher (=NR) und 399 männlichen und 176 weiblichen Rauchern entsprechend ihres Heaviness to Smoke Index (HSI) score, durchgeführt für verschiedene Cut-offs für CO-Hb (1,6%, 1,8% und 3,1%).

6.4. CO-Hb im Tageszeitverlauf

Das CO-Hb war bei allen Rauchern zwischen 0:00 Uhr bis 8:00 Uhr, verglichen zu den Werten des restlichen Tages, erhöht. Es gab auch eine höhere Rate an richtig positiven Rauchern zwischen Mitternacht und 8:00 Uhr. Weiter fand sich eine signifikant geringere Rate an falsch negativen leichtverletzten rauchenden Patienten, die zwischen Mitternacht und 08:00 Uhr behandelt wurden. Es fand sich jedoch keine erhöhte Rate von falsch positiven Nichtrauchern, verglichen mit Patienten in der Zeit von 08:00 Uhr bis Mitternacht. (Tab. 3, Abb. 2, Abb. 3).

Tabelle 3: Angabe der Medianwerte für CO-Hb (25. bis 75. Percentile) für Männer und Frauen. Anzeige der positiven Raucher in der Spanne der Cut-offs zwischen 1,6-3,1% CO-Hb (Rate der falsch positiven Nichtraucher oder wahren positiven Raucher)

	Nichtraucher				Raucher			
	0-8h	8-16h	16-24h		0-8h	8-16h	16-24h	
Männer								
N=	38	187	195		27	178	194	
Median	1,1	1,1	1,1	0,647	4,9	3,4	3,4	0,037
25th to 75th perc.	(0,8-1,3)	(0,9-1,3)	(0,9-1,3)		(2,7-5,7)	(2,1-4,5)	(2,3-5,0)	
Mean	1,11	1,17	1,19		5,0	3,6	3,7	
Cut-off 1,6%	5,3%	9,6%	9,2%	0,797	96,3%	89,3%	88,7%	0,575
Cut-off 1,8%	2,6%	5,3%	3,6%	0,672	96,3%	84,8%	84,5%	0,279
Cut-off 2,1%	2,6%	2,1%	2,1%	0,890	88,9%	76,4%	80,4%	0,304
Cut-off 3,1%	0,0%	1,1%	1,5%	>0,999	74,1%	55,1%	57,7%	0,176
Frauen								
N=	10	142	136		12	73	91	
Median	0,7	0,95	0,9	0,028	4,65	3,0	2,8	0,015
25th to 75th perc.	(0,7-0,9)	(0,8-1,1)	(0,7-1,0)		(3,3-5,7)	(1,65-4,3)	(1,7-4,3)	
Mean	0,75	1,0	1,0		3,7	3,1	3,1	
Cut-off 1,6%	0,0%	2,8%	3,7%	0,819	100,0%	79,5%	78,0%	0,213
Cut-off 1,8%	0,0%	0,7%	2,9%	0,338	100,0%	74,0%	73,6%	0,117
Cut-off 2,1%	0,0%	0,7%	1,5%	0,663	100,0%	63,0%	69,2%	0,021
Cut-off 3,1%	0,0%	0,0%	0,7%	0,507	83,3%	46,6%	45,1%	0,040
Alle								
N=	48	329	331		39	251	285	
Median	0,95	1,0	1,0	0,564	4,7	3,2	3,3	0,001
25th to 75th perc.	(0,7-1,2)	(0,8-1,3)	(0,8-1,3)		(3,2-5,7)	(2,0-4,5)	(2,1-4,75)	
Mean	1,11	1,17	1,19		4,9	3,5	3,5	
Cut-off 1,6%	4,2%	6,7%	6,9%	0,933	97,4%	86,5%	85,3%	0,089
Cut-off 1,8%	2,1%	3,3%	3,3%	>0,999	97,4%	81,7%	81,1%	0,019
Cut-off 2,1%	2,1%	1,5%	1,8%	0,905	92,3%	72,5%	76,8%	0,029
Cut-off 3,1%	0,0%	0,6%	1,2%	0,793	76,9%	52,6%	53,7%	0,012

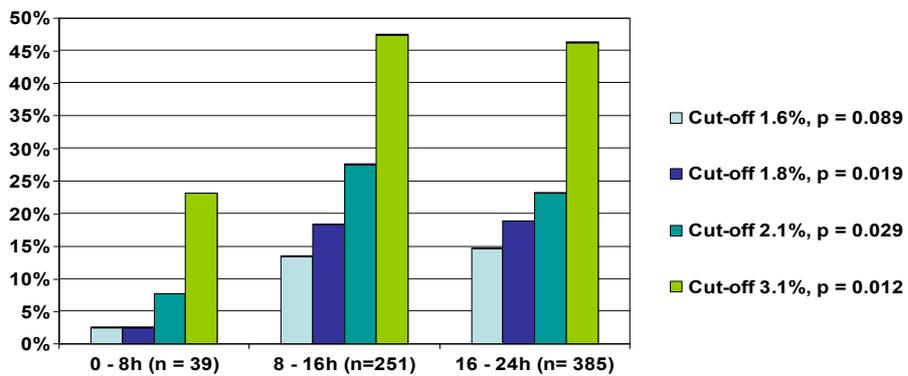


Abbildung 2: Rate der falsch Negativen Raucher im Tageszeitverlauf (Männer und Frauen wurden gemeinsam ausgewertet)

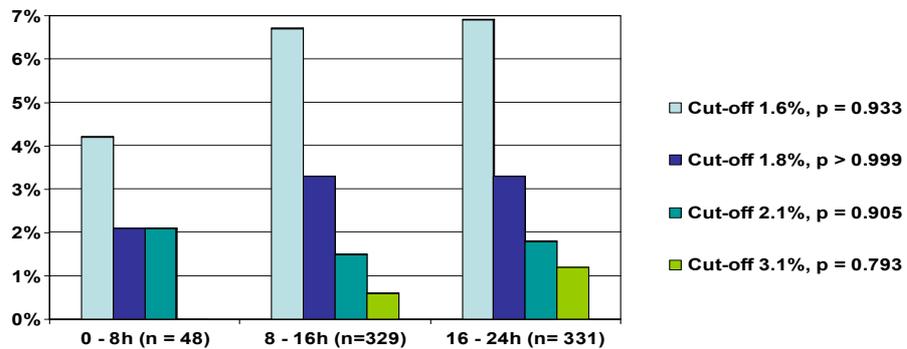


Abbildung 3: Rate der falsch Positiven Nichtraucher im Tageszeitverlauf (Männer und Frauen wurden gemeinsam ausgewertet)

6.5. Korrelationen

Der Spearman-rho Korrelationskoeffizient zwischen HSI und CO-Hb war 0,579, wenn nur die Menge der Raucher betrachtet wurde. Der Spearman-rho Korrelationskoeffizient war 0,748 bei allen 1283 Teilnehmern, wenn Nichtrauchern einem HSI-Punktwert von 0 Punkten zugewiesen wurde.

6.6. Patienten mit Verbrennungen und Chlorgas-Intoxikationen

Sieben Patienten von denen, die an der Untersuchung teilnahmen, berichteten über Hautverbrennungen (5 an den oberen, 2 an den unteren Extremitäten). Weitere zwei Patienten berichteten über eine stattgehabte Chlorgas-Intoxikation. Fünf dieser neun Patienten gaben an, Raucher zu sein, was die bei ihnen gemessenen erhöhten CO-Hb-Werte bestätigten. Die vier Nichtraucher hatten negative Ergebnisse, die fünf Raucher hatten positive Ergebnisse bezüglich des CO-Hb-Wertes. Keiner dieser Patienten berichtete über andere Rauchexpositionen.

Tabelle 4: Raucherstatus von Patienten mit Verbrennungen/ Chlorgasintoxikationen:

ICD10	Raucher/Nichtraucher	CO-Hb	HSI-Ergebnis
Verbrennung II° linkes Daumengrundgelenk	Nichtraucher	1,3	NR
Verbrennung Finger II-V, links	Nichtraucher	1,4	NR
Verbrennung Unterschenkel	Nichtraucher	0,7	NR
Verbrennung Hand	Nichtraucher	1,4	NR
Verbrennung I° an Finger II,III und Daumen	Raucher	6,7	5
Verbrennung I° rechte Hand	Raucher	5,3	3
Verbrennung II° rechter Oberschenkel	Raucher	3,3	2
Chlorgasintoxikation	Raucher	4,1	3
Chlorgasintoxikation	Raucher	2,5	1

7. Interpretation und Diskussion

- CO-Hb ist für Männer und Frauen ein exzellenter Marker zur Unterscheidung zwischen Rauchern und Nichtrauchern, da die AUC auch im 95% Konfidenzintervall über 0,9 lagen.
- Der Grenzwert des CO-Hbs, ermittelt durch den Youden-Index, ist 1,6% für Frauen und 1,8% für Männer, verbunden mit einer Sensitivität von 80,1% und 85,5% und einer dazugehörigen Spezifität von 96,9% und 95,7%.
- Der Grad der Raucherschwere zeigt leicht höhere HSI-Werte im ersten Tagesdrittel ab Mitternacht verglichen mit den anderen Tagesabschnitten.
- Es gibt eine leicht höhere Rate richtig positiver Raucher im ersten Tagesdrittel ab Mitternacht im Verhältnis zum Rest des Tages.
- Die Sensitivität der ermittelten CO-Hb-Werte ist bei Männern und Frauen bei niedrigen HSI-Werten signifikant erniedrigt.

7.1. Festlegung des optimalen Cut-offs für CO-Hb unter Berücksichtigung von Sensitivität, Spezifität und Grad der Übereinstimmung

In unserer Gruppe von leicht traumatisierten konsekutiv eingeschlossenen Patienten in einer Rettungsstelle war die optimale Balance zwischen Sensitivität und Spezifität, ermittelt durch die Verwendung des Youden-Index, des CO-Hb-Grenzwertes zur Detektion der gegenwärtigen Raucher bei einem Cut-off von 1,6% bei Frauen und 1,8% bei Männern gegeben. Die zugehörige Spezifität betrug 96,6% bei Frauen und 95,7% bei Männern. Die zugehörige Sensitivität betrug 80,1% und 85,5%. Die ROC-Analyse zeigte einen exzellenten Grad der Übereinstimmung des CO-Hb bei der Unterscheidung zwischen Rauchern und Nichtrauchern.

Dieses ist die erste Untersuchung, die den Youden-Index im Zusammenhang mit CO-Hb-Bestimmung und Rauchen zur Grenzwertermittlung nutzt. Nur zwei uns bekannte vorangegangene Studien nutzten ebenso AUC zur Bestimmung der Gültigkeit der Berechnungen unabhängig von Cut-offs, beziehungsweise ROC zur Aufdeckung verschiedener Sensitivitäten und Spezifitäten über einen Bereich von Cut-offs (Heinemann et al. 1984, Roethig et al. 2005). Zumeist wurden grafische Darstellungen und Medianwerte als Grundlage der Cut-off-Ermittlung benutzt (Puente-Maestu et al. 1998, Vesey et al. 1982).

CO-Hb-Grenzwerte getrennt für Männer und Frauen sind nach Sichtung der Literatur bisher noch nie untersucht worden. Im Unterschied zu den in dieser Dissertation zitierten vergangenen Studien, konnte erstmalig eine Aussage über den CO-Hb-Grenzwert getrennt für Frauen und Männer getroffen werden.

Frühere Studien wurden oft nur an Männern durchgeführt (Hedblad et al. 2006, Smith et al. 1998, Wald et al. 1978, Whincup et al. 2006). Andere Untersuchungen bezogen auch Frauen gesondert in das Untersuchungskollektiv mit ein, gaben jedoch CO-Hb-Werte nur auf das gesamte Kollektiv bezogen an [Deller et al. 1991 (37F vs. 63M), Galvin et al. 1994 (15F vs. 18M), Jarvis et al. 1987 (52F vs. 159M), Muranaka et al. 1988 (62F vs. 174M), Vesey et al. 1982 (210F vs. 229M)]. Eine getrenntgeschlechtliche Betrachtung des Cut-offs ist dringend geraten, denn grundsätzlich ist nicht von einer Übertragbarkeit von an Männern (oder gemischten Populationen) gewonnenen Studi-

energebnissen auf Frauen auszugehen. Beide Geschlechter unterscheiden sich jedoch deutlich unter anderem im Trinkverhalten, im Umgang mit potentiell suchterzeugenden Stoffen, wie: Tabak, illegalen Drogen und Medikamenten (DHS-Grundsatzpapier 2004).

Die Wichtigkeit Männer und Frauen getrennt zu untersuchen, sieht man schon an einer veränderten Häufigkeitsverteilung des Rauchens, wie sie in den letzten Jahren in Deutschland beobachtet werden konnte. Die Rauchprävalenz deutscher Jugendlicher im Alter zwischen 12 bis 17 Jahren ist im Zeitraum zwischen 2001 und 2008 bei den männlichen Jugendlichen deutlicher gesunken als bei den weiblichen Jugendlichen. Insgesamt rauchten 15,4% der Jugendlichen im Jahr 2008. Das Rauchverhalten nahm deutlich ab, sobald mehrere Tabakkontrollmaßnahmen zum selben Zeitpunkt implementiert wurden (Drogen- und Suchtbericht Mai 2009 der Drogenbeauftragten der Bundesregierung, Sabine Bätzing).

Richter & Settertobulte kamen 2003 in ihrer Studie zum Schluss, dass sich die Prävalenz der Geschlechter im Verlauf der letzten Jahre in Bezug auf das Rauchverhalten deutlich angenähert hat. Der Anteil der Raucherinnen hat leicht zugenommen. Der Anteil der männlichen Raucher hat jedoch leicht abgenommen. Insbesondere Mädchen rauchen mittlerweile häufiger als ihre Altersgenossen.

Diese Beobachtungen unterstreichen auch die Notwendigkeit einer neuen Festlegung der vorhandenen CO-Hb-Grenzwerte. Der optimale, durch uns mit dem Youden-Index ermittelte, Cut-off des CO-Hbs ist im unteren Bereich der in früheren Untersuchungen vorgeschlagenen Cut-offs angesiedelt. Bisher wurden Cut-offs mit einer Streubreite von 1,6% [Sensitivität 96%, Spezifität 97% (Heinemann et al. 1984)] über 2,0% [Sensitivität 80,5%, Spezifität 97,8% (Muranaka et al. 1988)] und 2,5% (Whincup et al. 2006) bis $\leq 3,0\%$ (Marshall et al. 1995) teilweise ohne genaue prozentuale Angabe der Sensitivität oder Spezifität als Cut-off vorgeschlagen.

Eine genaue Festlegung eines allgemeingültigen Cut-offs ist schwierig, wenn Patienten nicht konsekutiv erfasst werden, da Raucher dann in vorliegender Literatur überrepräsentiert sind. In den Studienkollektiven folgender Untersuchungen befanden sich 50% und mehr Raucher als Nichtraucher: Heinemann et al. 1984, Muranaka et al. 1988, Roethig et al. 2005, Saloojee et al. 1982, Turner et al. 1986 und Vesey et al. 1982. Nur das Untersuchungskollektiv von Pojer et al. 1984 wies mit 187R vs. 181NR einen aus-

geglichenen Anteil an Rauchern und Nichtrauchern auf. Eine genaue Festlegung eines optimalen Cut-offs kann so nicht getroffen werden. Für weitere vergleichbare Studien ist eine zahlenmäßige Gleichverteilung an Rauchern und Nichtrauchern zu fordern.

Bei uns hingegen kann von einer zahlenmäßigen Gleichverteilung an Rauchern und Nichtrauchern ausgegangen werden. Eingeschlossen wurden 575 Raucher (44,8%) vs. 708 Nichtraucher (55,2%).

Eine von Jarvis et al. 1987 durchgeführte Untersuchung mit überwiegend älteren ambulanten Patienten (Durchschnittsalter: 56 Jahre) mit einem hohen Raucheranteil (43%) und Raucher-Begleitkrankheiten schlug auch ein Cut-off von 1,6% vor, mit einer Sensitivität von 86% und einer Spezifität von 97%. Doch auch diese Untersuchung befasste sich nicht mit einer getrenntgeschlechtlichen Bewertung des CO-Hb Cut-off-Wertes. Des Weiteren sind in dieser Studie Patienten mit raucherbegleitenden Erkrankungen, Patienten in kardiologischer Behandlung und Patienten einer Gefäßklinik einbezogen worden. Wiederum kann keine Festlegung eines optimalen Cut-offs erfolgen, da sich die vorliegenden Kollektive im Alter, isolierter Einschluss männlicher Patienten und Nebenerkrankungen deutlich unterscheiden.

Ein deutlich höherer Cut-off wurde bei der Diagnose und Behandlung von CO-Vergiftung empfohlen. Es wurde vorgeschlagen, als unteren Normalwert des CO-Hb $\leq 3,0\%$ für Nichtraucher und $\leq 10,0\%$ für Starkraucher festzulegen (Marshall et al. 1995). Im Gegensatz zu den hier vorgestellten Ergebnissen, beschreibt Vesey et al. 1982, als einzige uns bekannte Literaturstelle, einen signifikant höheren CO-Hb-Wert bei rauchenden weiblichen Krankenhausangestellten - verglichen mit männlichen Kollegen. Seine Gruppeneinteilung in jeweils durchschnittlich täglich gerauchte Zigaretten kann nur indirekt einem Vergleich mit der von uns bestimmten Raucherschwere standhalten. Möglicherweise rauchen weibliche Krankenhausangestellte im Allgemeinen mehr als ihre männlichen Kollegen, wodurch auch eine sehr spezielle Auswahl des Untersuchungskollektives deutlich wird.

Geschlechtsunterschiedliche Rauchgewohnheiten können Ursache durchschnittlich höherer CO-Hb-Werte sein. Speziell Inhalation oder Nichtinhalation des Zigarettenrauches wurde in der Vergangenheit untersucht. Laut einer Studie von Wald et al. 1978 ergeben sich deutlich höhere CO-Hb-Werte bei inhalierenden, im Gegensatz zu „paf-

fenden“ Rauchern. Mit dieser These übereinstimmend fand auch Turner et al. 1977 in seiner Untersuchung zu unterschiedlichen Raucherzeugnissen beziehungsweise unterschiedlichen Inhalationsgewohnheiten folgende CO-Hb-Werte (jeweils durchschnittlicher Wert): primäre Zigarrenraucher mit geringster Konzentration: 0,93% vs. primäre Pfeifenraucher: 1,36% vs. sekundäre Zigarrenraucher: 6,8% vs. sekundärer Pfeifenraucher: 3,39%. Die mittlere Konzentration wurde bei Zigarettenrauchern mit 4,8% gefunden. Rückblickend könnte man eine Beeinflussung unserer ermittelten Cut-off-Werte vermuten. Allgemein sind die oben genannten CO-Hb-Werte für sekundäre oder paffende Raucher im Vergleich niedriger, so dass eine höhere Raucherzeugnis-Anzahl für gleich hohe Werte notwendig erscheint. In weiteren Untersuchungen muss gefordert werden, ein Studiendesign zu entwickeln, dass die unterschiedlichen Rauchgewohnheiten in Bezug auf Inhalation oder Nicht-Inhalation berücksichtigt.

Einschränkend ist zu sagen, dass alle Rauch-relevanten Daten auf Eigenaussage der Patienten beruhen. Es fanden keine weitergehenden Bestätigungsmessungen von biochemischen Umwandlungen, bsp. Cotinin, statt. Denkbar wären auch parallele Abnahmen von anderen Rauchmarkern, wobei die Kosten der Untersuchung steigen (Roussel et al. 1997). In weiteren Studien sollten begleitende Bestimmungen dieser Rauchmarker durchgeführt werden, um eine bessere Vergleichbarkeit und Prüfung der Richtigkeit der erhobenen Daten zu ermöglichen.

Noch nicht geklärt bleibt der Befund, dass sich bei Männern und Frauen unterschiedliche Cut-offs finden lassen. Es fand sich ein höherer Cut-off für Männer, verglichen zu Frauen. Verschiedene Dinge sollten mit in Betracht gezogen werden: Männer könnten mehr CO-Quellen [erhöhte endogene CO-Produktion, besondere Kohlenmonoxid-belastete durch Männer dominierte Berufsgruppen: Feuerwehrleute, Industriearbeiter (Marshall et al. 1995)] ausgesetzt sein, was die Spezifität erniedrigt und Frauen mögen weniger Rauchen, so dass CO häufiger positiv bei Männern ist. Dieses Ergebnis korreliert mit geringeren HSI-Punkten bei Frauen. Im Gegensatz dazu stehen die Beobachtungen von Vesey et al. 1982, der ein signifikant höheres CO-Hb bei weiblichen Krankenhausangestellten gegenüber Männern festgestellt hatte.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass erstmalig ein getrenntgeschlechtiger Cut-off für CO-Hb, durch den Youden-Index ermittelt, von 1,6% für Frauen und 1,8% für Männer zur Unterscheidung zwischen Rauchern und Nichtrauchern festgelegt werden kann. Dieser Grenzwert befindet sich im sehr guten unteren Abschnitt der vormals vorgeschlagenen Cut-off-Werte mit sehr guter Sensitivität, Spezifität und exzellentem Grad der Übereinstimmung im Vergleich zu allen anderen Literaturstellen. Diese Ergebnisse wurden trotz signifikant methodischer Unterschiede im Studiendesign erzielt. Diese Daten sollten Eingang in die aktuelle Literatur finden. Von besonderer Wichtigkeit ist hierbei die getrennte Erfassung von Männern und Frauen bei konsekutiver Datenerfassung aller Teilnehmer. In der vorliegenden Studie blieb eine zahlenmäßige Gleichverteilung zwischen Rauchern und Nichtrauchern beziehungsweise Männern und Frauen gewahrt. Begründungen für den unterschiedlichen Grenzwert bei Männern und Frauen sind bisher nur hypothetischen Charakters und nicht Gegenstand dieser Untersuchung. Eine unterschiedliche Raucherschwere könnte ursächlich beteiligt sein. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um offene Fragen in Bezug auf Inhalation oder Nicht-Inhalation, parallele Bestimmung von Rauchmarker zur Prüfung der Richtigkeit mündlich erhobener Daten, Veränderung der aufgestellten Cut-offs bei raucherbegleitenden Erkrankungen bei Männern und Frauen abschließend klären zu können. Besonderes Augenmerk sollte hierbei immer auf eine getrennte Untersuchung von Frauen und Männern gelegt werden.

7.2. CO-Hb und rauchfreies Intervall

In unserer Studie wurde die Zeitspanne zwischen letzter Zigarette und Zeitpunkt der Blutentnahme nicht erfasst. Eine Ursache die für die Streuung der ermittelten CO-Hb-Werte möglicherweise verantwortlich ist, könnte der unterschiedliche Abstand zwischen letzter Zigarette und Blutentnahme sein. Somit bleibt ungeklärt, wie viele Raucher im Zeitrahmen der biologischen Halbwertszeit des CO-Hb (circa 1-4h, abhängig von Ventilation und körperlichem Aktivitätszustand) rauchten (Scherer 2006, SRNT 2002). Es ist somit auch denkbar, dass der CO-Hb-Wert unter die Cut-off-Grenze absank, besonders bei Patienten mit hoher erbrachter körperlicher Leistung (Schwerarbeiter), die zusätzlich einem künstlichen Rauchverbot durch Anwesenheit in der Rettungsstelle unterlagen. Nur Jarvis et al. 1987 und Smith et al. 1998 gaben in ihren durchgeführten Untersuchungen einen ungefähren Abstand von im Mittel 1,5h bei Jarvis und 16,6-19,6 Minuten bei Smith zwischen letzter Zigarette und Blutentnahme an.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass weitere Studien notwendig sind, um eine noch genauere Datenlage zu erreichen. Diese Studien sollten jedoch eine zahlenmäßige Gleichverteilung an weiblichen und männlichen Studienteilnehmern enthalten. Des Weiteren sollte die genaue Zeitspanne zwischen letzter Zigarette und Blutentnahme bekannt sein.

7.3. CO-Hb bei Feuer, Verbrennungen und Chlorgas-Intoxikationen

An unserer Untersuchung nahmen insgesamt sieben Patienten mit Hautverbrennungen (5 an der oberen, 2 an der unteren Extremität) und zwei Patienten mit stattgehabter Chlorgas-Intoxikationen teil. Vier der neun Patienten waren Nichtraucher, was die bei ihnen gemessenen CO-Hb-Werte bestätigten. Diese Werte lagen deutlich unter dem von uns ermittelten Grenzwert. Die CO-Hb-Werte der fünf Raucher lagen alle höher als die von uns ermittelten Grenzwerte.

Das Ausgesetztsein gegenüber Feuer als ein Mechanismus der Verletzung spielte bei unseren leichtverletzten Traumapatienten keine entscheidende Rolle. Insgesamt handelt es sich um ein seltenes Ereignis. Bekannt ist der Mechanismus der CO-Vergiftung bei Feuer- oder Rauchgasopfern. Diese sehr spezielle Subpopulation der Patienten wurde von Shusterman et al. 1996 über einen längeren Zeitraum evaluiert. Er fand einen mittleren CO-Hb-Wert von 8,6% mit einer großen Streuung von 1,2% - 41,6%, jedoch ohne Angabe von Sensitivität, Spezifität oder Grad der Übereinstimmung.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass eine genaue Aussage über das Verhältnis von CO-Hb und Feuer, Verbrennungen und Rauchgasintoxikationen nicht getroffen werden kann. Um eine denkbare Beeinflussungen der CO-Hb-Werte nachzuweisen, wären nachfolgend Studien gefordert, die eine deutlich höhere Zahl an betroffenen Patienten mit unterschiedlichem Grad der Schädigung, gesondert betrachtet nach Rauchern/ Nichtrauchern/ Männern und Frauen, aufweisen.

7.4. CO-Hb und Tageszeit

Dies ist die erste Untersuchung, die eine Datenerfassung bezüglich CO-Hb im gesamten tageszeitlichen Verlauf vornahm. Durch dieses selbstgewählte Studiendesign der Ganztageserfassung des CO-Hbs sind folgende Aussagen möglich:

CO-Hb war höher bei weiblichen und männlichen Rauchern zwischen 0:00 Uhr bis 8:00 Uhr, verglichen zu den anderen Tagesabschnitten. Die Tageszeit scheint einen Einfluss auf die Sensitivität zu haben: es gab eine höhere Rate an richtig positiven Rauchern zwischen Mitternacht und 8:00 Uhr, jedoch nur signifikant für Frauen, wenn ein Cut-off von 1,8% oder höher als Berechnungsgrundlage angesetzt wurde. Die Tageszeit scheint ein Einfluss auf die Rate falsch positiver Ergebnisse und die Spezifität zu haben. Weiter fand sich eine signifikant geringere Rate an falsch negativen leichtverletzten rauchenden Patienten, die zwischen Mitternacht und 08:00 Uhr behandelt wurden. Es fand sich jedoch keine erhöhte Rate von falsch positiven Nichtraucherern, verglichen mit Patienten in der Zeit von 08:00 Uhr bis Mitternacht.

Man sollte jedoch bedenken, dass nur eine geringe Zahl an Patienten die Rettungsstelle zwischen 0:00 Uhr und 8:00 Uhr aufgesucht haben. Insgesamt konnte nur die geringe Anzahl von 12 Raucherinnen und 10 Nichtraucherinnen zwischen Mitternacht und 08:00 Uhr in die Studie eingeschlossen werden. Somit sind geschlechtsspezifische Analysen in diesem Zeitraum nicht möglich.

In der Analyse des Zusammenhangs von CO-Hb und Tageszeit spielt die Raucherschwere eine wichtige Rolle, die unter 7.6. diskutiert wird. Einige wenige ältere Untersuchungen im Zusammenhang mit CO-Hb-Ermittlung und Rauchen, erfassten neben den CO-Hb-Werten, bzw. Cut-offs auch einen Grad der Raucherschwere, anhand des FTND oder über Feststellung bestimmter Rauchergewohnheiten, doch nie im 24-Stunden Rhythmus (Clemente Jimenez et al. 2003, Heinemann et al. 1984, Puente-Maestu et al. 1998, Roethig et al. 2005, Whincup et al. 2006). Auf Grundlage dieser Untersuchungen konnte deshalb keine Aussage bezüglich eines tageszeitlichen Verlaufes des CO-Hb oder der Raucherschwere getätigt werden. Des Weiteren versuchten einige Untersuchungen der Vergangenheit ihren selbstgewählten Zeitpunkt der CO-Hb-Bestimmung bei nur vermuteten möglichen Schwankungen des CO-Hbs zu optimieren. Es finden sich nur wenige Angaben über klar definierte Zeitpunkte der CO-Hb-Bestimmung in der Literatur, so z.B. Heinemann et al. 1984 (später Nachmittag), Roethig et al. 2005

(18:30-19:00 an definierten Tagen), Smith et al. 1998 (jeweils nachmittags-individuell zur selben Zeit, 16,6-19,6 Minuten nach letzter Zigarette), Turner et al. 1986 (morgens), Vesey et al. 1982 (später Morgen oder nachmittags), Wald et al. 1978 (>11:00 bzw. 13:00-16:00).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass erstmalig eine Datenerfassung bezüglich Rauchermarker im gesamten tageszeitlichen Verlauf vorgenommen wurde. Im ersten Tagesdrittel, verglichen zu den anderen Tagesabschnitten, zeigten sich höhere CO-Hb-Werte, eine höher Rate an richtig positiven Rauchern - jedoch nur signifikant für Frauen - und eine leicht verminderte Rate falsch negativer Raucher.

Die in früheren Untersuchungen angenommene tageszeitliche Schwankung des CO-Hb kann jetzt als nachvollziehbar eingestuft werden. Bei nur geringer Anzahl weiblicher Patientinnen zwischen Mitternacht und 08:00 Uhr, sind geschlechtsspezifische Analysen in diesem Zeitraum nicht möglich. In weiteren Untersuchungen sollten größere Patientenkollektive in allen Tagesabschnitten, getrennt nach Männern und Frauen betrachtet werden.

7.5. CO-Hb und weitere beeinflussende Co-Faktoren

Wir erfassten in unserer Studie die Faktoren: Geschlecht, Raucher/ -innen, Nichtraucher/ -innen und Tageszeit. Beim vorgelegenen Untersuchungsdesign war es nicht möglich und nicht geplant, alle relevanten beeinflussenden Faktoren, wie innerhäuslicher Schadstoffbelastung, Passivrauchen, Jahreszeit, Trennung der Patienten nach Wohnort oder die Rolle des Heizungssystems (Ofen vs. Zentralheizung) zu erheben. Notwendig wäre dazu eine umfangreiche Befragung der gesamten Lebensumstände des Patienten, die zeitlich in einer Rettungsstelle nicht zu realisieren ist. Nur sehr wenige Untersuchungen sind in der Literatur zu finden, die ihre Daten derart umfassend in sehr langen Zeiträumen erhoben haben, oder umfangreiche Datenerhebungen einer speziell ausgewählten Landesregion durchführten. So definierte Puente-Maestu et al. 1998 eine Untergruppe der untersuchten Personen als Passivraucher (Personen, die mindestens 2h pro Tag bis 5 Tage/ Woche in einem Zimmer mit rauchenden Personen verbringen) ohne jedoch weiteren CO-Quelle als Zigarettenrauch ausgesetzt zu sein. Bei dieser Untergruppe wurden CO-Hb-Werte zwischen 1,89-3,29% (durchschnittlich: 2,59%) gefunden. Whincup's Datenerhebung der älteren Männer (60-79Jahre) erfolgte zwischen Februar 1998 und Februar 2000 in 24 mittelgroßen Städten (EWZ: 50000-250000) Großbritanniens (South, Midland+Wales, North, Scotland). Er beschreibt verschiedene Korrelationen zwischen CO-Hb und Umwelteinflüssen. So ist der CO-Hb statistisch signifikant ($p < 0.0001$) im Herbst/ Winter höher als im Frühling/ Sommer. Auch sind die CO-Hb-Werte am höchsten in Nordengland und am niedrigsten in Südengland. Des Weiteren findet sich ein hoher Gradient der sozialen Klasseneinteilung zwischen ungelerten Arbeitskräften mit deutlich höheren CO-Hb-Werten als ausgebildete oder berentete Arbeitskräfte - mit signifikant geringeren Werten. Bei der Erfassung bestimmter häuslicher Ausstattungsmerkmale konnte ein Zusammenhang zwischen Benutzung von Gasfeuerkochern und Kohleöfen mit höheren CO-Hb-Werten der untersuchten Personen hergestellt werden (Whincup et al. 2006).

Eine ähnlich umfangreiche und mit vergleichbaren Ergebnissen aufwartende Studie wurde schon durch Roscovanu et al. 1985 in fünf verschiedenen, durch Luftverschmutzung belasteten Regionen in Nord-Rhein-Westphalen zwischen 1975-1980 durchgeführt. 13000 Einwohner (50 jährige Männer, 60 jährige Männer und Frauen, 10 jährige Kinder) wurden zu bestimmten Lebensumständen befragt, beziehungsweise

fand eine Bestimmung des CO-Hbs statt. Hierbei zeigten sich folgende Ergebnisse: Frauen hatten statistisch signifikant geringere CO-Hb-Werte als Männer. Ebenso gab es statistisch signifikant geringere CO-Hb-Werte bei Kindern im Vergleich zu allen Erwachsenen. Die geringsten Werte wurden im ländlichen Gebiet gefunden - hier waren auch die erwachsenen Nichtraucher mit den durchschnittlich geringsten CO-Hb-Werten zu finden. Die höchsten Werte wurden in der Stadt gemessen, besonders wenn ungünstige Wetterverhältnisse (Smog-Alarmstufe 1) vorherrschten. Auch hier konnten signifikant höhere CO-Hb-Werte gemessen werden, sobald Gas in der Wohnung Verwendung fand. Einschränkend muss betont werden, dass die Analyse der Probandengruppen in unterschiedlichen Jahren und zu unterschiedlichen Jahreszeiten stattfand (vor 1977: 50 jährige Männer, bis 1978: 60 jährige Männer, zwischen 1979 und 1980: 60 jährige Frauen und 10 jährige Kinder). Eine geschlechtliche Unterteilung der Kinder fand nicht statt. Auch muss kritisch angemerkt werden, dass in diese Studie insgesamt deutlich ältere Probanden einbezogen wurden.

Auch die Höhe des endogen anfallenden Kohlemonoxids kann individuell sehr differieren. Sie ist für die physiologische CO-Hb-Konzentration verantwortlich. Die normale Konzentration von CO-Hb im Blut, ausschließlich durch endogene Produktion, variiert hierbei laut Amdur et al. 1993 zwischen 0,5% bis 1%. Endogenes Kohlenmonoxid fällt beim Abbau von Hämoglobin, Myoglobin sowie Enzymen mit Hämstruktur (Peroxidase, Katalase oder Cytochrom c) an. Erhöhte CO-Hb-Werte können bei Zuständen stärkerer Hämolyse oder Myolyse auftreten. Auch bei der Sichelzellanämie bewirkt endogenes CO eine Verschlechterung der Situation (erhöhter CO- beziehungsweise CO-Hb-Anfall durch verkürzte Erythrozytenlebensdauer). Somit wäre eine Verfälschung der von uns gemessenen CO-Hb-Werte, mit der Tendenz erhöhter Werte, auch durch die oben erwähnten unterschiedlichen Umstände des endogenen CO-Anfalls möglich.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass derartig detaillierte Aussagen unter Einbeziehung aller relevanten Umstände der CO-Hb-Wert-Beeinflussung beim vorgelegenen Studiendesign in einer innerstädtischen Rettungsstelle einer Universitätsklinik nicht möglich sind. Weitere Studien, die den Umfang der sehr ausführlichen oben erwähnten Studien deutlich übersteigen würden, unter Einbeziehung aller Co-Faktoren, sind zu fordern.

7.6. Raucherschwere und Tageszeit

Dies ist die erste und einzige uns bekannte Untersuchung, die eine Datenerfassung bezüglich Raucherschwere im gesamten tageszeitlichen Verlauf vornahm. Die Faktoren „CO-Hb und Tageszeit“ wurden schon unter 7.4. diskutiert. Durch dieses selbstgewählte Studiendesign der Ganztageserfassung der Raucherschwere (HSI) können folgende Aussagen im tageszeitlichen Verlauf getroffen werden:

Es fand sich post hoc ein signifikant höherer HSI-Wert in der Zeit zwischen Mitternacht und 08:00 Uhr: Median 3 Punkte (25-75% Perzentile 1-4 Punkte) verglichen mit den HSI-Werten zwischen 08:00 Uhr bis Mitternacht ($p = 0,030$): median 2 Punkte (25-75% Perzentile 1-3 Punkte).

Vermutungen liegen nah, dass die in diesem Tagesabschnitt zu behandelnden Personen in der Rettungsstelle eine höhere Risikobereitschaft im Allgemeinen aufweisen. Gleichzeitig birgt diese Annahme auch die Gefahr für eine eventuelle Verfälschung oder Streuung der ermittelten Ergebnisse durch eine unterschiedliche Wahrnehmung bei der Beantwortung der HSI-Fragen im tageszeitlichen Rhythmus – beispielsweise nachts ein eher toleranter Umgang bei der eigenen Einschätzung zum Verhalten gegenüber suchterzeugender Stoffe. Weiterführende Studien müssten zeigen, welche Patienten mit welchen konkreten Lebensumständen in Bezug auf Alkohol-, Nikotinabusus und Drogengebrauch im gesamten Tagesablauf in der Rettungsstelle behandelt werden.

Des Weiteren ist festzustellen, dass eine leichte Tendenz mit einem niedrigeren HSI-Wert bei Frauen - im Durchschnitt 2 HSI-Punkte mit einer etwas kleineren Spanne (0-3) als 2 HSI-Punkte mit einer höheren Spanne (1-4) bei Männern vorhanden ist. Es konnte jedoch keine Signifikanz bezogen auf die Sensitivität (alle p 's $> 0,393$) in den genannten Gruppen aufgezeigt werden. Dies könnte bedeuten, dass die hier eingeschlossenen Frauen eine geringere Abhängigkeit des Rauchens aufweisen, oder Fragen des HSI nicht wahrheitsgemäß beantworten. Es bleibt weiterhin offen, in welchem Umfang eine zu geringe Angabe der Raucherschwere eine Rolle spielt.

Vermutungen, dass die im ersten Tagesdrittel behandelten Patienten einem erhöhten Zigarettenkonsum unterliegen, wie ein leicht erhöhter HSI-Punktewert annehmen lässt, müssen vorerst Spekulationen bleiben. Weitere Studien sind notwendig, die jedoch eine genaue Anzahl der Zigaretten im Studiendesign berücksichtigen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass erstmalig eine Datenerfassung bezüglich Rauchermarker im gesamten tageszeitlichen Verlauf vorgenommen wurde. Im ersten Tagesdrittel zeigte sich eine leicht verminderte Rate falsch negativer Raucher. Des Weiteren sind zwischen 0:00 Uhr und 8:00 Uhr signifikant höhere HSI-Werte zu finden, als im restlichen Tagesverlauf.

Die in früheren Untersuchungen angenommene tageszeitliche Schwankung des CO-Hb konnten bewiesen werden. Bei nur geringer Anzahl weiblicher Patientinnen zwischen Mitternacht und 08:00 Uhr, sind geschlechtsspezifische Analysen in diesem Zeitraum nicht möglich. In weiteren Untersuchungen sollten größere Patientenkollektive in allen Tagesabschnitten, getrennt nach Männern und Frauen und unter Einbeziehung aller mitbeeinflussenden Co-Faktoren betrachtet werden.

7.7. CO-Hb und Raucherschwere nach HSI

Wir führten eine Bestimmung der Sensitivität auch bei Rauchern mit einem geringeren Grad der Nikotinabhängigkeit als per HSI-Wert definiert durch. Hier fanden wir folgende Ergebnisse: Bei einem HSI-Wert von 0 Punkten betrug die Sensitivität bei Männern 59% und bei Frauen 50%, wenn man geschlechtsspezifische Cut-off-Werte verwendet. Mit ansteigenden HSI-Punkten stieg auch die Sensitivität bis zum Erreichen eines Plateaus um die 2-HSI-Punkte. Dies entspricht einer geringeren bis moderaten Nikotinabhängigkeit.

Es bleibt weiterhin unklar, warum Frauen, im Vergleich zu Männern, eine niedrigere Sensitivität bei 0 HSI-Punkten mit gleichem Cut-off aufweisen. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass sogenannte Gelegenheitsraucherinnen trotz eines HSI-Wertes von 0 Punkten und subjektiv empfundener „Nicht-Abhängigkeit“ durch den gelegentlichen Zigarettenkonsum deutlich erhöhte CO-Hb-Werte aufweisen.

In allen uns bekannten Untersuchungen ist eine genaue Bewertung von niedrigen HSI- oder stellvertretend FTND-Werten nicht vorgenommen worden.

Es ist denkbar, dass ein höherer HSI-Wert gleichzeitig mit höheren CO-Hb-Werten verbunden ist.

Laut Receiver Operating Characteristics (ROC) war der Grad der Übereinstimmung des CO-Hb exzellent. Frühere Studien berichten von einem ähnlich guten Grad der Übereinstimmung (Heinemann et al. 1984, Pojer et al. 1984)

Zusammenfassend ist festzustellen, dass, wie theoretisch zu vermuten war, höhere HSI-Werte mit höherer Sensitivität einhergehen. Zugleich ist eine höhere Sensitivität bei Männern als bei Frauen bei einem HSI-Wert von 0 vorhanden. Wertungen dieses Umstandes wurden durch andere Untersuchungen nicht vorgenommen. Weitere Untersuchungen zur Klärung bestehender Unterschiede bezüglich niedriger HSI-Werte und Sensitivität zwischen Frauen und Männern sind notwendig.

7.8. Patientencharakteristika

Die Teilnehmer unserer Untersuchung sind überwiegend junge Patienten mit leichtem Verletzungsmuster bei Erstbehandlung in einer innerstädtischen Rettungsstelle einer Großstadt. Das Durchschnittsalter der Männer in der Untersuchung betrug 33 Jahre bei einer Schwankungsbreite zwischen 26. und 40. Lebensjahr. Das Durchschnittsalter der Frauen in der Untersuchung betrug ebenfalls 33 Jahre bei einer Schwankungsbreite zwischen dem 25. und 46. Lebensjahr.

Nur sehr wenige Literaturstellen geben Altersangaben ihrer Studienteilnehmer an. Zumeist sind sie – im Gegensatz zu unseren Studienteilnehmern – deutlich älter, oder weisen eine größere Streuung auf. Das durchschnittliche Alter beträgt bei Deller et al. 1991: 39,5 Jahre (21-68J.) der Raucher und 29,5 Jahre (20-48J.) der Nichtraucher, bei Hedblad et al. 2006 zwischen 34-49 Jahre, bei Jarvis et al. 1987: 56 Jahre der Männer und 55,3 Jahre der Frauen, bei Muranaka et al. 1988: 35 Jahre der Männern und 36,6 Jahre der Frauen, bei Puente-Maestu et al. 1998: 54 Jahre der Raucher und 63 Jahre der Nichtraucher, bei Wald et al. 1978: zwischen 35-64 Jahre, bei Whincup et al. 2006: zwischen 60-79 Jahre, bei Roscovanu et al. 1985: 50 jährige Männer und 60 jährige Männer und Frauen. Darausfolgend könnten Verfälschungen unserer Ergebnisse durch die bereits erläuterten Einflüsse (u.a. unterschiedlicher endogener CO-Stoffwechsel im Alter, unterschiedlicher sozialer Stand, innerstädtische Rettungsstelle einer Großstadt) begründet sein.

Es standen 819 Männer und 464 Frauen in unserer Untersuchung zur Verfügung, wobei sich die Gruppe der Männer durch eine erhöhte Rate an Substanzmittelmissbrauch im Vergleich zu Frauen, als auch im Vergleich zur Normalbevölkerung auszeichnet (Neumann et al. 2006, D'Onofrio et al. 2006). Vergleichbare repräsentative Studien schlossen oft nur männliche Probanden mit ein: Hedblad et al. 2006 (8333 M), Whincup et al. 2006 (3603 M), Smith et al. 1998 (20 M), Trell et al. 1984 (M im 63.Lj. bzw. 48-50Lj.), Wald et al. 1981 (11249M), Turner et al. 1977 (10M). Nur wenige Untersuchungen konnten einen extra-ausgewiesenen weiblichen Probandenanteil vorweisen: Deller et al. (37F vs. 63M), Vesey et al. 1982 (210F vs. 229M), Muranaka et al. 1988 (62F vs. 174M). Zumeist fand keine Unterteilung bezüglich des Geschlechtes statt.

In früheren Untersuchungen wurde bereits der Zusammenhang zwischen Raucherstatus und weiterem Substanzmissbrauch gut dokumentiert (Neuner et al. 2005, D'Onofrio et al. 2006).

Die schon zuvor, als auch nachfolgend zitierten Untersuchungen zur Grenzwertbestimmung von Rauchermarkern wurden bisher unter anderem an ambulanten Patientenkollektiven (Pojer et al. 1984, Puente-Maestu et al. 1998), Krankenhausangestellten (Vesey et al. 1982, Turner et al. 1977), Patienten mit raucherbegleitenden Erkrankungen oder in kardiologischer Behandlung (Jarvis et al. 1987), Patienten mit pectanginösen Beschwerden (Aronow 1981, Mall et al. 1985), pAVK-Patienten (Galvin et al. 1994) bzw. gesunden Freiwilligen (Roethig et al. 2005, Smith et al. 1989) durchgeführt. Diese Kollektive sind zumeist spezielle Subpopulationen mit anderen Erkrankungsmustern, anderen Zusammensetzungen der Alterstruktur oder ohne Erfassung der Raucherschwere. Dies mag einen Einfluss dergestalt auf die Ergebnisse haben, dass eine vollständige Vergleichbarkeit mit unserer Studie nicht gegeben ist. Somit wären unter Einbeziehung ähnlicher Subpopulationen prinzipiell andere Cut-offs denkbar. Mögliche Verfälschungen könnten durch die bereits erläuterten Einflüsse (u.a. unterschiedlicher endogener CO-Stoffwechsel, unterschiedlicher sozialer Stand, innerstädtische Rettungsstelle einer Großstadt) begründet sein. Weitere Untersuchungen anderer Patientenkollektive sind erforderlich, um zu zeigen, welche Rolle die oben genannten mitbeeinflussenden Faktoren bei der Festlegung eines allgemeingültigen Cut-off-Wertes spielen.

Ein wichtiger limitierender Faktor der Untersuchung sollte nicht unerwähnt bleiben: Ein größerer Anteil an geeigneten Patienten (Patienten mit offensichtlicher Intoxikation, Schwerverletzte oder Patienten mit Ablehnung der venösen Punktion) wurde ausgeschlossen. Höhere als auch tiefere Cut-offs wären darausfolgend denkbar. Ein möglicher Ausweg könnte eine Bestimmung des expirativen CO sein, da es eine Korrelation zum CO-Hb (Heinemann et al. 1984) - beispielsweise auch bei Schwangeren und deren Neugeborenen - gibt (Seidman et al. 1999). Dies wiederum birgt ebenso mögliche Fehlerquellen und beinhaltet die Anschaffung und Einweisung in ein entsprechendes Gerät. Verglichen mit unserer Studie jedoch, sind Fehler bei Blutentnahme und Ergebnisauswertung als deutlich weniger störanfällig anzusehen. Unsere Grenzwerte sind im Gel-

tungsbereich präzise ermittelt. Bedienfehler und fehlende Patienten-Compliance wie bei der Bestimmung des expirativen CO sind ausgeschlossen.

Es muss Vermutung bleiben, welchen Einfluss gerade diese nichterfassten Patienten gehabt hätten. Eine mögliche Theorie könnte sein, dass gerade deshalb unsere ermittelten Grenzwerte als zu tief betrachtet werden müssen, da alle nichterfassten Patienten einem deutlichen Nikotinabusus unterlagen, oder sie deutlich älter als 40 Jahre alt waren, oder ein ländliches Wohnumfeld besitzen.

Eine generelle allgemeingültige Aussage über alle verletzten Patienten einer Rettungsstelle können wir somit nicht ableiten. Eine Gültigkeit unserer Grenzwerte kann nur im Einklang mit den herrschenden Rahmenbedingungen, wie: jung, leichtverletzt, konsekutive und ganztägige Erfassung, Untersuchung in einer großstädtischen Rettungsstelle als gesichert gelten.

Die Frauen hatten einen geringeren BMI = $22,3 \text{ kg/m}^2$ als Männer BMI = $23,9 \text{ kg/m}^2$. Auch gaben sie im Durchschnitt einen selteneren Drogenmissbrauch in den letzten 12 Monaten an - 17% der Frauen gegenüber 24,5% der Männer. Diese Fakten implizieren den Gedanken an ein im Durchschnitt weniger gesundheitsschädliches Verhalten der weiblichen Teilnehmer, wenn auch erst weitere Untersuchungen einen beweisenden Zusammenhang aufdecken können. Zu fordern wäre ein Studiendesign, welches zum Beispiel auch den AUDIT und die genaue Anamnese des Drogengebrauchs miterfassen würde. Hierbei könnten dann Aussagen über die Ausprägung des gesundheitsschädlichen Verhaltens, getrennt nach beiden Geschlechtern, getroffen werden.

Konträr zu diesen dargestellten Fakten, konnte in einer von Sneve und Jorde durchgeführten Studie zweifelsfrei festgestellt werden, dass Raucher beider Geschlechter im Vergleich zu Nichtrauchern einen durchschnittlich geringeren BMI aufweisen: (25.0 ± 3.4 vs. $25.5 \pm 3.2 \text{ kg/m}^2$ bei Männern, und 23.9 ± 3.9 vs. $25.3 \pm 4.6 \text{ kg/m}^2$ bei Frauen, $p < 0.01$). Des Weiteren konnte eine umgekehrte Proportionalität zwischen Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten und dem BMI gezeigt werden. Es muss folglich festgestellt werden, dass sich beide Studienkollektive unterscheiden. Eine Verallgemeinerung unserer Grenzwerte ist nicht möglich.

Insgesamt kann unsere Studienpopulation mit Einschränkungen als repräsentative Gruppe der Gesamtbevölkerung gesehen werden. Klar wegweisend erscheinen hierbei

unsere Grenzwerte, die sich im unteren Mittelfeld der bisherig genannten Cut-offs befinden. Untersuchungen weiterer Patientenkollektive sollten zur Stützung unserer Ergebnisse folgen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass das Durchschnittsalter unserer männlichen und weiblichen Patienten mit jeweils 33 Jahren unter dem Durchschnittsalter der Probanden anderer Studien lag. Das Verhältnis zwischen Rauchern und Nichtrauchern, beziehungsweise zwischen Männern und Frauen ist in unserer Studie zum Teil von erheblich größerer Gleichverteilung geprägt. Die Komorbidität der Patienten anderer Studien ist mit dem leichten Verletzungsmuster unserer Studienteilnehmer nicht vergleichbar. Weitere Studien unter Einbeziehung oben genannter Subpopulationen sind zu fordern, um eine mögliche Veränderung unserer Grenzwerte nachzuweisen.

Unsere Patienten im Übergang zwischen dem ersten zum zweiten Lebensdrittel sind grundsätzlich mit anderen Patientenkollektiven vergleichbar. Es mögen sich aus den unterschiedlichen Charakteristika dieser zu vergleichenden Subpopulationen vielleicht andere Grenzwerte zeigen, dies sollte jedoch Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

7.9. Schlussfolgerung

In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die CO-Hb-Bestimmung im venösen Blut bei leicht traumatisierten Männern und Frauen einer Rettungsstelle als ein exzellenter Marker zur Differenzierung von Rauchern und Nichtrauchern verwendet werden kann. Die Festlegung eines Cut-offs für CO-Hb, erstmals speziell für Frauen von 1,6%, bzw. ein Cut-off von 1,8% bei Männern, kann als zweckmäßig angesehen werden. Bei diesen, durch den Youden-Index ermittelten Werten, liegt das optimale Verhältnis zwischen Spezifität und Sensitivität vor. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass es einen signifikanten Einfluss der Tageszeit auf die Rate richtig positiver Raucher (erhöht im ersten Tagesdrittel) gibt. Des Weiteren war ein signifikanter Einfluss der Tageszeit auf erhöhte HSI-Werte im ersten Tagesdrittel nachweisbar. Ferner konnte auch ein Einfluss der Raucherschwere (HSI) auf die CO-Hb-Werte gezeigt werden. Die Ergebnisse des HSI korrelieren stark mit den CO-Hb-Werten, d.h. je höher das Ergebnis im HSI, desto höher ist auch der zu erwartende CO-Hb-Gehalt. Ferner ist die Sensitivität bei Männern und Frauen mit geringer Raucherschwere herabgesetzt.

In weiteren Untersuchungen sollte unter anderem den Fragen nach geschlechtsspezifischer Betrachtung des HSI, des CO-Hb besonders im ersten Tagesdrittel nachgegangen werden. Darüber hinaus sollten ferner weitere Faktoren berücksichtigt werden, die einen Einfluss auf den CO-Hb-Wert haben könnten, die in der Untersuchung nicht berücksichtigt wurden, wie Passivrauchen und Heizungsexposition (Ofenheizung vs. Zentralheizung), Beruf/ Tätigkeit, Zeitspanne zwischen letzter Zigarette und Probenentnahme, relevante Nebenerkrankungen. Hier wurden Patienten einer innerstädtischen Rettungsstelle untersucht. Erst nach weiteren Untersuchungen an vergleichbaren chirurgischen Patientenkollektiven ist eine Aussage über die Generalisierbarkeit der Ergebnisse möglich. Eingedenk des Studiendesignes war es nicht möglich beziehungsweise nicht vorgesehen, alle relevanten Co-Faktoren der CO-Hb-Wert-Beeinflussung zu ermitteln. Andererseits unterstreicht die hohe Korrelation zwischen HSI-Wert und Höhe des CO-Hb den Fakt, dass Rauchen einer der Hauptgründe für erhöhte CO-Hb-Werte ist.

Durch die Point-of-care-Methode liegt die relevante Information in Form der CO-Hb-Bestimmung in der Rettungsstelle vor. Es hat sich in der Vergangenheit gezeigt, dass die Rettungsstelle ein guter Platz für Screening-Untersuchungen und folgende Interven-

tion ist (D`Onofrio et al. 2006, Neumann et al. 2006). Der hohe Anteil des Rauchens, der riskante Alkohol- oder Drogenmissbrauch rauchender Patienten/-innen unterstreicht die Notwendigkeit eines Substanzenmissbrauch-Screenings bei dieser Patientengruppe (D`Onofrio et al. 2006). Aus diesem Grund könnte die Feststellung des CO-Hb-Gehaltes ein Auslöser für ein Arzt-Patienten-Gespräch und eines (bio)-Feedbacks seitens des Patienten sein. Zusammen mit einem dringenden ärztlichen Hinweis könnte es eine Rauchentwöhnung begünstigen. Der schlichte Ratschlag des Arztes, mit dem Rauchen aufzuhören, wurde inzwischen in 31 Untersuchungen mit über 26000 Rauchern in hausärztlichen Praxen, Kliniken oder Ambulanzen auf seine Wirksamkeit untersucht. Nach metaanalytischen Auswertungen der Cochrane Library (Lancaster et al. 2000) kommt der ärztlichen Beratung eine Effektstärke von 1,69 (so genannte Odds Ratio bei einem 95-Prozent-Konfidenzintervall von 1,45 bis 1,98) zu, das heißt, die Wahrscheinlichkeit des Erfolgs ist bei Anwendung der Intervention 1,69 mal höher als bei Nichtbeziehungsweise Kontrollbehandlung. Dabei besteht eine enge Beziehung zwischen der Intensität der Beratung und der Effektivität.

Der Patient erlangt durch die Erfassung seines Raucherstatus Vorteile, da somit ärztliche Ratschläge und Interventionen möglich werden, die dem Patienten helfen können, mit dem Rauchen aufzuhören.

8. Perspektive

Zusammenfassend ist festzustellen, dass das Point-Of-Care CO-Hb in der Rettungsstelle einen guten diagnostischen Grad der Übereinstimmung zur Unterscheidung zwischen rauchenden und nichtrauchenden Traumapatienten bietet. Der Cut-off sollte auf 1,6% bei Frauen und 1,8% bei Männern festgesetzt werden, um eine optimale Balance zwischen Sensitivität und Spezifität zu erlangen. Für gewöhnlich ist eine Patientenselbsteinschätzung möglich, außer sie leiden an kognitiven Störungen, beispielsweise bei Intoxikationen oder verschiedenen Traumata. Darüber hinaus bieten die meisten Point-Of-Care-Systeme routinemäßig Informationen über den CO-Hb an anästhesiologischen Arbeitsplätzen in der Traumatologie. Wenn man den CO-Hb-Grenzwert in einem beherrschbaren Moment nutzt, haben Patienten einen Vorteil von kurzen Interventionen inklusive der Möglichkeit eines Biofeedbacks.

9. Literaturverzeichnis

1. Amdur MO. Air pollutants. Chapter 25 in: Toxicology-The Basic Science of Poison, fourth edition, eds. Klaassen CD, Amdur MO, Doull J. McGraw-Hill, New York, 1993, pp. 854-871.
2. Aronow WS: Aggravation of angina pectoris by two percent carboxyhemoglobin. American Heart Journal. 1981 Feb 101(2):154-7.
3. Asma S, Mensah GA, Warren CW, Henson R: Tobacco use and the cardiovascular disease epidemic in developing countries: global crises and opportunity in the making. Ethn Dis. 2003 Summer; 13(2 Suppl 2):S81-7.
4. Baker SP, O'Neill B, Haddon W Jr, Long WB.: The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. J Trauma. 1974 Mar;14(3):187-96.
5. Baxter P, Garton K, Kharasch E: Mechanistic aspects of carbonmonoxid formation from volatile anesthetics, Anesthesiology 1998; 89: 929-41.
6. Benzer H, Buchardi H, Larsen R, Suter PM: Intensivmedizin. 7. 670; 807-9, Heidelberg, Springer- Verlag, 1995
7. Clemente Jimenez ML, Perez-Trullen A, Rubio Aranda E, Marron Tundidor R, Herrero Labarga I: Correlation between carbon-monoxide levels in exhaled air and nicotine-dependence measurements systems (DSM-IV, Fagerstrom test and ARU-SMQ-9) in adolescent smokers. Medicina clinica (Barc) 2003 Jun 21; 121(3):89-4.
8. D'Onofrio G, Becker B, Woolard RH. The impact of alcohol, tobacco, and other drug use and abuse in the emergency department. Emerg Med Clin North Am 2006; 24: 925-967.
9. Deller A, Stenz R, Forstner K: Carboxyhemoglobin in smokers and a preoperative smoking cessation. Dtsch Med Wochenschr. 1991 Jan 11;116(2):48-51.
10. DHS: Deutsche Hauptstelle gegen die Suchtgefahren e.V. www.dhs.de; Grundsatzpapier 2004
11. Diaz FJ, Jane M, Salto E, Pardell H, Salleras L, Pinet C, de Leon J. A brief measure of high nicotine dependence for busy clinicians and large epidemiological surveys. Aust N Z J Psychiatry 2005; 39: 161-8.
12. Fagerström KO, Schneider NG. Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerström Tolerance Questionnaire. J Behav Med 1989; 12: 159–182.
13. Galvin KT, Kerin MJ, Williams G, Gorst KL, Morgan RH, Kester RC. Comparison of three methods for measuring cigarette smoking in patients with vascular disease. Cardiovasc Surg. 1994 Feb;2(1):48-51.

14. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Rickert W, Robinson J. Measuring the heaviness of smoking: using self-reported time to the first cigarette of the day and number of cigarettes smoked per day. *Br J Addict.* 1989 Jul;84(7):791-9.
15. Hedblad B, Engstrom G, Janzon E, Berglund G, Janzon L. COHb% as a marker of cardiovascular risk in never smokers: results from a population-based cohort study. *Scand J Public Health.* 2006; 34: 609-15.
16. Heinemann G, Schievelbein H, Richter F. Die analytische und diagnostische Validität der Bestimmung von Carboxyhämoglobin im Blut und Kohlenmonoxid in der Atemluft von Rauchern und Nichtrauchern, *J Clin Chem Clin Biochem* 1984, 22: 229–235.
17. Institute of Medicine. *Clearing the Smoke: Assessing the Science Base for Tobacco Harm Reduction.* Washington, DC: National Academy Press; 2001
18. Jarvis MJ, Tunstall-Pedoe H, Feyerabend C, Vesey C, Saloojee Y. Comparison of tests used to distinguish smokers from nonsmokers. *Am J Public Health* 1987; 77: 1435-8.
19. Kraus L, Augustin R: Repräsentativerhebung zum Gebrauch psychoaktiver Substanzen bei Erwachsenen in Deutschland 2000. *J SUCHT* 47, Sonderheft 1
20. Lancaster T, Stead L, Silagy C, Sowdon A for the Cochrane Tobacco Review Group: Effectiveness of interventions to help people to stop smoking: findings from the cochrane library. *Brit Med J* 2000; 321: 355–358.
21. Leikin JB, Vogel S: Carbon monoxide levels in cardiac patients in an urban emergency department. *Am J Emerg Med.* 1986 Mar;4(2):126-8.
22. Mall T, Grossenbacher M, Perruchoud AP, Ritz R: Influence of moderately elevated levels of carboxyhemoglobin on the course of acute ischemic heart disease. *Respiration.* 1985; 48(3):237-44.
23. Marshall MD, Kales SN, Christiani DC, Goldman RH. Are reference intervals for carboxyhemoglobin appropriate? A survey of Boston area laboratories. *Clin Chem* 1995; 41: 1434-8.
24. Møller AM, Villebro N, Pedersen T, Tønnesen H. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial. *Lancet* 359, 114-7 (2002)
25. Moore EE, Feliciano DV, Kenneth LM: *Trauma.* 2004 68-69, Mc Graw Hill, Medical Publishing Demission
26. Muranaka H, Higashi E, Itani S, Shimizu Y. Evaluation of nicotine, cotinine, thiocyanate, carboxyhemoglobin, and expired carbon monoxide as biochemical tobacco smoke uptake parameters. *Int Arch Occup Environ Health* 1988; 60: 37-41.

27. Neumann T, Neuner B, Gentilello LM, Weiss-Gerlach E, Mentz H, Rettig JS, Schroder T, Wauer H, Muller C, Schutz M, Mann K, Siebert G, Dettling M, Muller JM, Kox WJ, Spies CD. Gender differences in the performance of a computerized version of the Alcohol Use Disorders Identification Test in subcritically injured patients who are admitted to the emergency department. *Alc Clin Exp Res* 2004; 28: 1693-1701.
28. Neumann T, Neuner B, Weiss-Gerlach E, Tonnesen H, Gentilello LM, Wernecke KD, Schmidt K, Schroder T, Wauer H, Heinz A, Mann K, Muller JM, Haas N, Kox WJ, Spies CD. The effect of computerized tailored brief advice on at-risk drinking in subcritically injured trauma patients. *J Trauma* 2006; 61: 805-814.
29. Neuner B, Miller PM, Felsmann B, Weiss-Gerlach E, Neumann T, Wernecke KD, Spies C. Health-related quality of life in urban surgical emergency department patients: comparison with a representative German population sample. *Health Qual Life Outcomes* 2005; 3: 77.
30. Oestern HJ, Kabus K: Vergleich verschiedener Traumascoresysteme. *Unfallchirurgie*. 97, 177- 184, 1994.
31. Pojer R, Whitfield JB, Poulos V, Eckhard IF, Richmond R, Hensley WJ, Carboxyhemoglobin, cotinine, and thiocyanate assay compared for distinguishing smokers from non-smokers, *Clin Chem* 1984 30: 1377–1380.
32. Puente-Maestu L, Bazonza N, Perez MC, Ruiz de Ona JM, Rodriguez Hermosa JL, Tatay E. Relationship between tobacco smoke exposure and the concentrations of carboxyhemoglobin and hemoglobin] *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 339-43.
33. Richter, Matthias; Settertobulte, Wolfgang (2003): Gesundheits- und Freizeitverhalten von Jugendlichen. In: Hurrelmann, Klaus (et al.) (Hg.): *Jugendgesundheitssurvey*. Weinheim; München: Juventa. 99-157
34. Roethig HJ, Kinser RD, Lau RW, Walk RA, Wang N: Short-term exposure evaluation of adult Smokers switching from conventional to first-generation electrically heated cigarettes during controlled smoking. *J Clin Pharmacol*. 2005 Feb; 45(2):133-45.
35. Roscovanu A, Kramer U, Baginski B, Dolgner R: Carboxyhemoglobin levels of selected Population segments in variously structured and polluted areas of North Rhine-Westphalia. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [B]*. 1985 Mar; 180(4):359-80.
36. Roussel G, Roche D, Momas I, Brahim N, Callais F, Lequang NT, Labrousse F: Usefulness of markers in managing tobacco withdrawal. *Pathol Biol (Paris)*. 1997 Jun;45(6):467-71.
37. Saloojee Y, Vesey CJ, Cole PV, Russell MAH. Carboxyhaemoglobin and plasma thiocyanate: complementary indicators of smoking behaviour? *Thorax* 1982; 37: 521–525.

38. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF et al.: Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT). WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption. II. *Addiction* 88, 791-804 (1993)
39. Scherer G. Carboxyhemoglobin and thiocyanate as biomarkers of exposure to carbon monoxide And hydrogen cyanide in tobacco smoke. *Exp Toxicol Pathol* 2006; 58: 101-24.
40. Schoberberger R, Kunze U, Schmeiser-Rieder A, Groman E, Kunze M: Vienna standard in diagnosis of nicotine dependence: Vienna Standard Smoking Inventory. *Wien Med Wochenschr.* 1998; 148(3):52-9.
41. Schuhmann A, Rumpf HJ, Meyer C, Hapke U, Jihn U.: 2003. Deutsche Version des Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND-G) und des Heaviness of Smoking Index (HSI-G). In: Glöckner –Rist F, Rist F, Küfner (Hrsg) EHES Version 3.0 Mannheim: ZUMA.
42. Seidman DS, Paz I, Merlet-Aharoni I, Vreman H, Stevenson DK, Gale R: Noninvasive validation Of tobacco smoke exposure in late pregnancy using end-tidal carbon monoxide measurements. *J Perinatol.* 1999 Jul-Aug; 19(5):358-61.
43. Shusterman D, Alexeeff G, Hargis C, Kaplan J, Sato R, Gelb A, Becker C, Benowitz N, Gillen M, Thollaug S, Balmes J: Predictors of carbon monoxide and hydrogen cyanide exposure in smoke inhalation patients. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1996;34(1):61-71.
44. Smith CJ, Guy TD, Stiles MF, Morton MJ, Collie BB, Ingebrethsen BJ, Robinson JH: A repeatable Method for determination of carboxyhemoglobin levels in smokers. *Hum Exp Toxicol.* 1998 Jan; 17(1):29-34.
45. Sneve M, Jorde R.: Cross-sectional study on the relationship between body mass index and smoking, and longitudinal changes in body mass index in relation to change in smoking status: the Tromso Study. *Scand J Public Health.* 2008 Jun;36(4):397-407.
46. Soria R, Legido A, Escolano C, Lopez Yeste A, Montoya J. A randomised controlled trial of Motivational interviewing for smoking cessation. *Br J Gen Pract* 2006; 56:768-74.
47. SRNT Subcommittee on Biochemical Verification: Biochemical verification of tobacco use and cessation. *Nicotine Tob. Res.* 4, 149-159, 2002
48. Thomsen T, Tønnesen H, Møller A (2009) Effect of preoperative smoking cessation interventions on postoperative complications and smoking. *Br J Surg*, 96, 451-461
49. Tønnesen H, Nielsen P.R., Lauritzen J.B., Møller A.M.: Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice. *Br J Anaesth* 2009, doi:10.1093/bja/aen401

50. Trelle L, Janzon L, Korsgaard R, Laurell P, Trelle E: Smoking, carboxyhaemoglobin, carbon monoxide in expired air and aryl hydrocarbon hydroxylase inducibility. A cross-sectional study and anti-smoking applications in middle-aged men. *Anticancer Res.* 1984 Nov-Dec; 4(6):347-9.
51. Turner JA, Sillett RW, McNicol MW: Effect of cigar smoking on carboxyhaemoglobin and plasma Nicotine concentrations in primary pipe and cigar smokers and ex-cigarette smokers. *Br Med J.* 1977 Nov 26; 2(6099):1387-9.
52. Turner JA, McNicol MW, Sillett RW: Distribution of carboxyhaemoglobin concentrations in smokers and non-smokers. *Thorax.* 1986 Jan; 41(1):25-7.
53. Vesey CJ, Saloojee Y, Cole PV, Russell MA. Blood carboxyhaemoglobin, plasma thiocyanate, And cigarette consumption: implications for epidemiological studies in smokers. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284: 1516-8.
54. Wald N, Idle M, Bailey A: Carboxyhaemoglobin levels and inhaling habits in cigarette smokers. *Thorax.* 1978 Apr; 33(2):201-6.
55. Whincup P, Papacosta O, Lennon L, Haines A Carboxyhaemoglobin levels and their determinants in older British men. *BMC Public Health* 2006; 6: 189. Wigfield et al. 1981, *J Anal Toxicol.*
56. Woehlck H.J., MD, Lois A. Connolly, MD, Michael P. Cinquegrani, MD, Marshall B. Dunning III, PhD and Raymond G. Hoffmann, PhD: Acute Smoking Increases ST Depression in Humans During General Anesthesia. *Anesth Analg* 1999; 89: 856-60
57. Zwissler B, Reither A: Das präoperative Rauchverbot. *Anaesthesist* 2005, 54: 550-559

10. Danksagung

Mein besonderer Dank für die Überlassung des Themas, die organisatorische Betreuung, die Korrektur der Arbeit sowie die motivierende Zusammenarbeit gilt Frau Prof. Dr. med. Claudia D. Spies, Direktorin der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Campus Virchow-Klinikum und Campus Charité Mitte.

Ebenfalls gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. med. Tim Neumann, Facharzt der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Campus Virchow-Klinikum und Campus Charité Mitte, für die Unterstützung bei der praktischen Durchführung und die unermüdliche Unterstützung bei der Fertigstellung der Dissertation.

Des Weiteren danke ich Dr. med. Bruno Neuner, Frau Dr. Edith Weiß-Gerlach, cand. med. Rike Born, cand. med. Dorothea Eisenmann, Dr. med. Bodo Felsmann, cand. med. Tilly Holzmann, Dr. med. Andrea Maulhardt, cand. med. Jana Melcher, cand. med. Jordan S. Rettig, cand. med. Christian Schell, Dr. med. Katrin Schmidt, Dr. med. Christian Schulz, cand. med. Hajo Schürmann, cand. med. Björn Schweiger, Dr. med. Kang Wang, cand. med. Kathrin Winkler und Dipl. Psych. Johanna Zukova-Kinzel, alle aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Campus Virchow-Klinikum und Campus Charité Mitte, für die gute Zusammenarbeit.

Herrn Dr. med. Helmar Wauer und Herrn Dr. med. Torsten Schröder, beide waren zum Studienzeitpunkt Oberärzte der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Campus Virchow-Klinikum und Campus Charité Mitte, sowie allen Mitarbeitern der Rettungsstelle danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der Studie in der Rettungsstelle.

Frau Dr. phil. Ulrike Grittner vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte (Leitung: Professor Dr. rer. nat. Peter Martus), danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Bearbeitung der Untersuchungsdaten.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meiner Ehefrau Dr. med. Marion Kurzweil und meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Dres. Lippitz, für das aufgebrachte

Verständnis und die erhaltene allumfassende Unterstützung während der Fertigstellung meiner Dissertation.

Nicht zuletzt möchte ich auch ganz besonders allen Patienten danken, die durch ihre Bereitschaft an der Untersuchung teilzunehmen, diese Arbeit überhaupt erst ermöglicht haben.

11. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

12. Erklärung An Eides Statt

Ich, Falk Lippitz, erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Sensitivität und Spezifität von Carboxyhämoglobin im Blut zur Bestimmung des Raucherstatus bei leichtverletzten Männern und Frauen in einer Rettungsstelle“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Die Dissertation wurde ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und stellt auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dar.