

Aus der Notfall- und Akutmedizin, ZNA Mitte und Virchow-Klinikum  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Procalcitonin und CRB-65-Score als Prognoseparameter bei Patienten mit  
akuter Dyspnoe in der Notaufnahme**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Martina Kirdorf-Eisenblätter

aus Braubach / Rhein

Datum der Promotion: 23. März 2024

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
Abstract (englisch).....	IX
Abstract (deutsch).....	X
1 Einleitung.....	1
1.1 Patienten in der Notaufnahme.....	1
1.2 Symptom Dyspnoe: Epidemiologie und Mortalität.....	4
1.2.1 Der Patient mit Dyspnoe und Ursachen der Dyspnoe.....	6
1.2.2 Physiologie, Neurologie und Messbarkeit der Dyspnoe.....	11
1.2.3 Biomarker bei Dyspnoe.....	17
1.3 Procalcitonin.....	19
1.3.1 Entdeckung und Entwicklung.....	19
1.3.2 Nutzung und prognostische Aussagekraft.....	22
1.4 CRB-65-Score.....	24
1.4.1 Aussagefähigkeit des CRB-65-Scores.....	24
1.4.2 Entwicklung.....	25
2 Zielsetzung der vorliegenden Analyse.....	28
2.1 Primäre Fragestellung:.....	28
2.2 Sekundäre Fragestellungen:.....	28
3 Methoden, Patientenkollektiv und Datenerhebung.....	29
3.1 BIC-2-Studie als Datenquelle.....	29
3.1.1 Studiendesign der BIC-2-Studie.....	29
3.1.2 Ethikvotum der BIC-2 Studie.....	31
3.1.3 Follow-Up der BIC-2-Studie.....	31

3.2	Datenerhebung.....	33
3.3	Procalcitonin.....	33
3.4	CRB-65-Score: .....	35
3.5	Outcome - Überprüfung der Mortalität: .....	36
3.6	Statistische Auswertung .....	39
4	Ergebnisse .....	40
4.1	Studienpopulation und Patientencharakteristika .....	40
4.2	Klinische Daten der Patienten .....	42
4.3	Procalcitonin-Werte.....	43
4.4	Werte des CRB-65-Scores.....	43
4.5	Korrelation zwischen CRB-65- und Procalcitonin-Wert.....	45
4.6	ROC-Analysen und Cox-Regression.....	46
4.6.1	ROC-Analyse bei Dyspnoe-Patienten.....	47
4.6.2	Cox-Regressionsanalyse bei Patienten mit Dyspnoe .....	49
4.6.3	ROC-Analyse in der Gesamtkohorte.....	51
4.6.4	Cox-Regressionsanalyse für die Gesamtkohorte.....	53
4.7	Mortalitätsrate.....	55
4.8	Erfassbare Todesursachen der Patienten .....	58
5	Diskussion.....	60
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	60
5.2	Diskussion Studienpopulation .....	60
5.3	Diskussion Procalcitonin .....	61
5.4	Diskussion CRB-65-Score.....	62
5.5	Diskussion PCT und CRB-65-Score einzeln und in Kombination.....	64
5.5.1	Ergebnisse Dyspnoe-Patienten.....	64
5.5.2	Ergebnisse Gesamtkohorte .....	64
5.5.3	Ergebnisse für Dyspnoe-Patienten und Gesamtkohorte.....	64

5.6	Diskussion Ein-Jahres-Mortalität und 90-Tage-Mortalität.....	66
5.7	Limitierungen .....	67
5.8	Schlussfolgerung .....	68
6	Zusammenfassung.....	69
7	Literatur.....	70
	Eidesstattliche Versicherung .....	78
	Lebenslauf .....	79
	Publikation .....	80
	Danksagung.....	81

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Zusammenstellung möglicher Dyspnoe-Ursachen nach Lemm et al.....	7
Tabelle 2: modifiziert nach Konsensuspapier American Thoracic Society 2012. ....	13
Tabelle 3: PCT-Werte und Wahrscheinlichkeit einer bakt. Infektion modifiziert nach Oppert und Schütz et al .....	21
Tabelle 4: Ein- und Ausschlußkriterien BIC-2-Studie .....	31
Tabelle 5 : Interpretationshilfe des Herstellers für PCT-Werte nach Brahms (89).....	34
Tabelle 6: CRB-65-Score mit Punktwerten .....	35
Tabelle 7: Patientencharakteristika mit kardiovaskulären Risikofaktoren.....	41
Tabelle 8: Hauptdiagnosen des untersuchten Patientenkollektivs .....	42
Tabelle 9: Interventionen und Untersuchungen .....	42
Tabelle 10: Aufteilung nach CRB-65-Punktwert, -Kategorien, -Risikoklassen .....	44
Tabelle 11: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse der Dyspnoe-Patienten für die Vorhersage der 1-Jahresmortalität für verschiedene Modelle: .....	50
Tabelle 12: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse der Gesamtkohorte für die Vorhersage der 1-Jahresmortalität für verschiedene Modelle .....	54
Tabelle 13: 1-Jahres-Gesamtmortalität Gesamtkohorte und Dyspnoe-Gruppe .....	55
Tabelle 14: 90-Tage-Gesamtmortalität Gesamtkohorte und Dyspnoe-Gruppe .....	55
Tabelle 15: Mortalität nach Risikoklassen und nach PCT-Wert.....	56
Tabelle 16: Rehospitalisierung und Diagnose der Dyspnoepatienten und der Gesamtkohorte, mehrfache Ursachen möglich.....	58
Tabelle 17: PCT-Werte und CRB-Klassen nach Todesursache lt. Arztbrief, *= je 1 Pat. ohne ermittelbaren CRB-Score .....	59

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entstehung der Dyspnoe nach Manning und Schwartzstein, 1995 .....	12
Abbildung 2: Sensorik und Affektionen der Dyspnoe, modifiziert nach Banzett, 2015 .....	15
Abbildung 3: Schematische Darstellung von Procalcitonin (nach Meisner, 2000) .....	19
Abbildung 4: Studienablauf BIC 2.....	32
Abbildung 5: Messprinzip TRACE™-Methode mit BRAHMS PCT sensitive KRYPTOR® .....	34
Abbildung 6: Formular der Datenerfassung für aktuelle Studie .....	37
Abbildung 7: Ablauf der aktuellen Studie.....	38
Abbildung 8: PCT-Werte der Gesamtkohorte und der Patienten mit Dyspnoe in Prozent.....	43
Abbildung 9: Grafik der Verteilung der Patienten auf CRB-65-Risikoklassen nach PCT-Wert..	45
Abbildung 10: ROC-Kurven-Analyse der Einzelparameter CRB-65-Score (blau) und Procalcitonin (pink) für die Vorhersage der 1-Jahresmortalität bei Dyspnoe-Patienten .....	47
Abbildung 11: ROC-Kurven-Analyse der kombinierten Parameter CRB-65-Score und Procalcitonin hinsichtlich der Vorhersage der 1-Jahresmortalität bei Dyspnoe-Patienten .....	48
Abbildung 12: ROC-Kurven-Analyse der Einzelparameter CRB-65-Score (blau) und Procalcitonin (pink) für die Vorhersage der 1-Jahresmortalität der Gesamtkohorte. ....	51
Abbildung 13: ROC-Kurven-Analyse der kombinierten Parameter CRB-65-Score und Procalcitonin für die Vorhersage der 1-Jahresmortalität der Gesamtkohorte .....	52
Abbildung 14: 1-Jahres-Gesamtmortalität der Dyspnoepatienten nach Risikoklasse CRB-65 und PCT-Wert, *= kein Patient verstarb in der höchsten Risikoklasse .....	56
Abbildung 15: 1-Jahres-Gesamtmortalität nach CRB-65-Risikoklasse und PCT-Wert für alle Patienten .....	57

## Abkürzungsverzeichnis

95% CI	95%-Konfidenzintervall
ACEI	Angiotensin Converting Enzym Inhibitor
ACS	Acute Coronary Syndrome
AECOPD	akut exacerbierte COPD
ALS	amyothrope Lateralsklerose
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ATS	American Thoracic Society
AUC	Aera under the Curve
BACH	Biomarkers in acute heartfailure
BDI	Baseline Dyspnoe Index
BIC	Biomarkers in Cardiology
C1EI-Mangel	C1-Esterase-Inhibitor-Mangel
CALC-I-Gen	Calcitonin-I-Gen
CAP	Community-acquired Pneumonia
CAT	COPD Assessment Test
CGRP	Calcitonin-Gene-Related Peptide
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRB	Confusion/Respiratory Rate/Bloodpressure
CRF	Case Report Form
CRP	C-reaktives Protein
CRQ	Chronic Respiratory Disease Questionnaire
CURB	Confusion/Urea/Respiratory Rate/Bloodpressure

DECAF	Dyspnoea, Eosinopenia, Consolidation, Acidaemia and Atrial Fibrillation (DECAF)-Score
DIMDI	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information
DRKS	Deutsches Register für Klinische Studien
eCRF	electronic Case Report Form
EDTA	Ethylendiamintetraazetat
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Food and Drug Administration
GBS	Guillain-Barré-Syndrom
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HR	Hazard Ratio
ICD-10	International Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death – 10. Version
ICH-GCP	International Conference on Harmonisation Guideline for Good Clinical Practice
INF- $\gamma$	Interferon-Gamma
iNOS	Induced Nitric Oxide Synthetase
IQR	Interquartilrange
k.A.	keine Angaben
KHK	Koronare Herzerkrankung
KIS	Krankenhaus-Informationen-System

LCOPD	Living-with-COPD-Questionnaire
LRTI	lower respiratory tract infection
mBTS	modified British Thoracic Society
MDP	multidimensional dyspnea profile
mRNA	messenger-Ribonukleinsäure
MS	Multiple Sklerose
NSAID	nonsteroidal anti-inflammatory drug
NSTEMI	Nicht-ST-Segment-Elevationsmyokardinfarkt
NT-proBNP	N-Terminal pro Brain Natriuretic Peptide
NYHA	New York Heart Association
PCI	perkutane Coronarintervention
PCT	Procalcitonin
pH-Wert	Potentia Hydrogenii-Wert (Wasserstoffstoffionenwert)
proANP	Pro-Atrial Natriuretic Peptide
PSI	Pneumonia Severity Index
QoL	Quality of Life
ROC	Receiver Operating Characteristics
SGRQ	Saint George Respiratory Questionnaire
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
SPSS®	Statistical Package for Social Science
STEMI	ST-Segment-Elevationsmyokardinfarkt

## **Abstract (englisch)**

### *Procalcitonin and CRB-65-Score as prognostic parameters for patients with acute dyspnea in the emergency department*

Patients with acute dyspnea as a leading symptom are a diagnostic challenge for emergency medicine. The CRB-65 score is an easy-to-use measuring instrument in the emergency room with four items (Confusion, Respiratory Rate, Blood pressure, Age >65). These can be easily recorded and summed to a point value that can give a statement about the forecast. With procalcitonin as a biomarker for a bacterial infection, an established laboratory parameter is available to assess the clinical situation of the patient.

The present study applies the CRB-65 score to a patient collective of the emergency department that has been selected symptom-based. The aim was to verify the combination of the CRB-65 score with the procalcitonin parameter as predictors of increased (long-term) mortality.

An undiagnosed patient collective with dyspnea and/or chest pain was recruited in the emergency department for the BIC-2-Study (Biomarkers-in-Cardiology-2-study). A first follow-up took place after three months to record death or rehospitalization, a second follow-up after 24-36 months to re-record patients' survival and match existing hospital data. Data from the dyspnea patient group and the overall cohort were analyzed. Procalcitonin was available as laboratory parameters, the CRB-65 score was determined with the help of the emergency department documentation. In patients with pneumonia, 0 points of risk class 1 with lower (1%), 1-2 points correspond to risk class 2 with medium (8%) in the CRB-65 score and 3-4 points correspond to risk class 3 with high mortality of 31-34%.

Of 305 patients, 42.6% were in CRB-65 risk class 1, 57.2% in class 2, 0.2% in class 3. In combination with the PCT value, the 1-year mortality rate was 7.2% (n=22) for these patients. Long-term mortality for 1 year shows a more than doubled mortality rate in the low CRB-65 risk class with increased procalcitonin value > 0.2 ng/ml (according to literature 1%, currently determined mortality rate 2.2%). The CRB-65 score appears to be suitable in combination with the procalcitonin level in patients with the acute lead symptom dyspnea to well reflect the risk of long-term 1-year total mortality.

## **Abstract (deutsch)**

### *Procalcitonin und CRB-65-Score als Prognoseparameter bei Patienten mit akuter Dyspnoe in der Notaufnahme*

Patienten mit akuter Dyspnoe als Leitsymptom sind eine diagnostische Herausforderung für die Notfallmedizin. Der CRB-65-Score ist ein unkompliziert anwendbares Messinstrument in der Notaufnahme mit den vier Items (Verwirrtheit = **C**onfusion, Atemfrequenz = **R**espiratory Rate, Blutdruck = **B**loodpressure, Alter = **A**ge >**65**). Diese können einfach erfasst und zu einem Punktwert summiert werden, der eine Aussage über die Prognose geben kann. Mit Procalcitonin als Biomarker für eine bakterielle Infektion steht ein etablierter Laborparameter zur Einschätzung der klinischen Situation des Patienten zur Verfügung.

Die vorliegende Untersuchung wendet den CRB-65-Score bei einem Patientenkollektiv der Notaufnahme an, das symptom-basiert selektiert wurde. Ziel war es, die Kombination des CRB-65-Scores mit dem Parameter Procalcitonin als Prädiktoren für eine erhöhte (Langzeit-) Mortalität zu verifizieren.

Ein unselektiertes Patientenkollektiv mit Dyspnoe und / oder Brustschmerz wurde in der Notaufnahme rekrutiert für die BIC-2-Studie (Biomarkers-in-Cardiology-2-Studie). Ein erstes Follow-Up erfolgte nach drei Monaten zur Erfassung von Tod oder Rehospitalisierung, ein zweites Follow-Up nach 24-36 Monaten zur erneuten Erfassung des Überlebens der Patienten und Abgleich mit vorhandenen Krankenhausdaten. Analysiert wurden die Daten der Dyspnoe-Patientengruppe und der Gesamtkohorte. Procalcitonin lag als Laborparameter vor, der CRB-65-Score wurde mit Hilfe der Notaufnahme-Dokumentation ermittelt. Bei Patienten mit Pneumonie entsprechen beim CRB-65-Score 0 Punkte der Risikoklasse 1 mit niedriger (1%), 1-2 Punkte entsprechen Risikoklasse 2 mit mittlerer (8%) und 3-4 Punkte entsprechen Risikoklasse 3 mit hoher Mortalität von 31-34%.

Von 305 Patienten waren 42,6% in CRB-65-Risikoklasse 1, 57,2% in Klasse 2, 0,2% in Klasse 3. In Kombination mit dem PCT-Wert lag die 1-Jahres-Mortalität bei 7,2% (n=22) der Patienten. Die Langzeitmortalität für 1 Jahr zeigt in der niedrigen CRB-65-Risikoklasse mit erhöhtem Procalcitoninwert > 0,2 ng/ml eine mehr als verdoppelte Mortalitätsrate (lt. Literaturangaben 1%, aktuell ermittelte Mortalitätsrate 2,2%). Der CRB-65-Score scheint geeignet zu sein in Kombination mit dem Procalcitoninwert bei Patienten mit dem akuten Leitsymptom Dyspnoe das Risiko für die langfristige 1-Jahres-Gesamtmortalität gut abzubilden.

# 1 Einleitung

## 1.1 Patienten in der Notaufnahme

Patienten, die sich in einer Notaufnahme vorstellen, bieten ein breites Spektrum an Erkrankungen und Beschwerden wie von Möckel et al in der CHARITEM-Studie gezeigt (1). Das Patientenaufkommen entzieht sich naturgemäß jeglicher Planung und damit Ressourceneinteilung. Häufig sind die Diagnosen nicht sofort eindeutig und auch die Dringlichkeit einer Behandlung erschließt sich nicht unmittelbar.

Validierte Triage-Systeme werden in den Notaufnahmen verwendet (Christ et al (2)), um die Priorität der Behandlungsnotwendigkeit zügig festlegen zu können. Bei einer Bewertung von verschiedenen Triage-Systemen für Notaufnahmen konnte von Christ et al (2) gezeigt werden, dass ca. 20% der Patienten, die in einer Notaufnahme vorstellig werden, nach der Ersteinschätzung kritisch und lebensbedrohlich erkrankt sind. Diese Patienten gilt es möglichst rasch zu erkennen, um Behandlungsverzögerungen zu vermeiden. Neben den notwendigen Angaben für eine aussagekräftige Einschätzung durch die Triage sind es die Symptome des Patienten, die zur Diagnosefindung beitragen. Diese werden von Patienten einerseits klar angegeben wie z. B. Kopfschmerz, können andererseits aber auch variabel sein wie z. B. Schmerzen verschiedener Lokalisationen oder ein diffuses Schwächegefühl.

Verschiedene Hauptsymptome können bereits ohne konkrete Diagnose Hinweise auf Mortalitätsraten geben. Die CHARITEM-Studie von Möckel et al (1) korrelierte u.a. über einen definierten Zeitraum von einem Jahr das angegebene Hauptsymptom bei Eintreffen in der Notaufnahme mit der später ermittelten zugrundeliegenden Erkrankung und dem Outcome der hospitalisierten Patienten. Die vier Symptome Dyspnoe, Brustschmerz, abdomineller Schmerz und Kopfschmerz oder keines der vorgenannten Symptome wurden kategorisiert. Der größten Patientengruppe der 34.333 erfassten Personen konnte keines der vier Hauptsymptome zugeordnet werden, am ehesten aufgrund multipler Symptome oder neurologischer Symptomatik bei z. B. Schlaganfall.

Für Patienten mit dem Leitsymptom Dyspnoe wurde in der CHARITEM-Studie (1) eine Mortalitätsrate von 9,4% ermittelt, wobei die führenden Diagnosen dieser Patientengruppe die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (16,5%) und die Herzinsuffizienz (16,1%) waren, gefolgt von Pneumonie (5,5%), akutem Myokardinfarkt (5,3%) und Vorhofflimmern / Vorhofflattern (4,9%). Die weiteren Diagnosen wie Bronchial-Karzinom (3,3%),

Lungenarterienembolie (3,3%) und Angina-Pectoris-Symptome (3,1%) traten seltener bei den Dyspnoe-Patienten auf. Die Dyspnoe-Patienten wurden am häufigsten stationär und auch am häufigsten von allen Patientengruppen intensivmedizinisch behandelt.

Dyspnoe ist damit ein häufiges, unspezifisches Symptom bei Patienten, die in der Notfallmedizin behandelt werden. Es handelt sich bei dem Symptom um „die subjektive Wahrnehmung von Atembeschwerden, die qualitativ unterschiedliche Empfindungen mit variabler Intensität beinhalten“, so die Definition der American Thoracic Society (ATS) von 2012 (3).

Eine ganze Bandbreite an Differentialdiagnosen aus dem Bereich der kardialen, pulmonalen, neurologischen, endokrinologischen, weiteren somatischen und psychiatrischen Erkrankungen kommt als Ursache für Dyspnoe in Betracht nach Lemm et al (4) und Schütz et al (5). Neben der schwierigen Differenzialdiagnostik entwickelt sich das Symptom häufig akut aufgrund von schwerwiegenden, lebensbedrohlichen Erkrankungen, die einer sofortigen Behandlung bedürfen. Diese gilt es von leichteren Erkrankungen zu unterscheiden, deren Therapie nicht unmittelbar erfolgen muss.

Der klinische Untersuchungsbefund, die Anamnese und verfügbare Laborparameter geben neben der bildgebenden Diagnostik Hinweise auf die richtige Diagnose. Dennoch ist die Interpretation der Befunde nicht immer eindeutig. Eine späte Diagnosestellung und eine dadurch verzögerte Therapie oder Fehldiagnosen sollen vermieden werden, ebenso die Einleitung einer nicht indizierten Behandlung. Häufig ist es für den Behandler in der Notaufnahme schwierig zu unterscheiden, was ursächlich für eine klinische Verschlechterung des Patienten verantwortlich ist: eine kardiale Dekompensation mit sekundärem bakteriellem Infekt oder ein pulmonaler Infekt mit nachfolgender kardialer Dekompensation (Schütz et al (5)). Diese Patientenklientel zeigt hier keine eindeutige Symptomatik.

In der BACH-Studie (6) wie auch in der sekundären Datenanalyse der ProHOSP-Studie (5) wurden bei dem Symptom Dyspnoe häufig Überlappungen kardialer und pulmonaler Erkrankungen beobachtet. Bakterielle Infekte wurden in beiden Studien mit dem Biomarker Procalcitonin ermittelt. Interessant war die Beobachtung, dass sich die Mortalitätsrate von Herzinsuffizienz-Patienten mit niedrigen Procalcitoninwerten, die antibiotisch behandelt wurden, erhöhte (6). Erhielten Patienten mit bakteriellen Lungenerkrankungen und zusätzlicher Herzinsuffizienz keine Antibiose, verschlechterte sich deren Outcome (5). Die Autoren schließen daraus, dass eine Procalcitoninbestimmung bei Herzinsuffizienzpatienten mit Dyspnoe sinnvoll ist, allerdings ließ sich in der randomisierten, prospektiven IMPACT-Studie von Möckel et al (7)

nicht zeigen, dass die Initiierung einer antibiotischen Therapie bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz auf der Basis von ein bis zwei Procalcitoninwerten die Prognose verbesserte.

Symptombasierte Score-Werte können zusätzliche Entscheidungshilfen in der Notaufnahme geben (Schmid et al (8) und Hitzenbichler et al (9)) und stehen für eine Reihe von Erkrankungen zur Verfügung. Sie sind teils durch sofort messbare Vitalparameter, teilweise aber auch nur mit einer vertieften Anamnese zu erheben. Zum Beispiel gibt der in der Notaufnahme häufig benutzte Wells-Score die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer tiefen Beinvenenthrombose an (8).

In der vorliegenden Arbeit soll der CRB-65-Score (ein Akronym aus **C**onfusion / **R**espiratory **R**ate / **B**loodpressure und **A**lter>65 Jahre) zur Einschätzung des Schweregrades einer Pneumonie und Empfehlung einer weiteren ambulanten oder stationären Behandlung angewandt werden (10). Dieser Score wird im Folgenden noch detailliert erläutert, siehe Kapitel 1.4.

Das Symptom Dyspnoe ist mit einer schlechten Prognose und erhöhten Mortalität für die Patienten assoziiert wie mehrere Studien eindrucksvoll mit großen Patientenzahlen zeigen konnten, siehe Möckel et al, Maisel et al, Ray et al, Parshall et al, Abidov et al, Kelly et al, Prekker et al, Mercer et al. (1, 6, 11-16), auf die in Kapitel 1.2 näher eingegangen wird. Im Folgenden wird das Symptom Dyspnoe bezogen auf Ursachen, Physiologie, Mechanismen und Assessments dargestellt sowie der Infektionsparameter Procalcitonin in Entwicklung, Nutzung und Aussagefähigkeit dargelegt.

Neben den Symptomen des Patienten sind für die korrekte Diagnose auch Laborparameter und Biomarker hinweisend und nützlich für die Behandlung und Einschätzung der Prognose. Zur Entwicklung einer Biomaterial-Datenbank wurde die Biomarker in Cardiology-Studie (BIC-2-Studie) an der Charité (Campus Virchow-Klinikum und Campus Mitte) von Februar 2008 bis August 2010 durchgeführt, siehe Kapitel 3.1, deren Daten in der vorliegenden Studie analysiert werden. Das rekrutierte Patientenkollektiv stellte sich in der internistischen Notaufnahme mit dem Symptom Dyspnoe und / oder Brustschmerz vor. Letztlich kamen 537 Datensätze und Blutproben dieser Gesamtkohorte zur Auswertung.

Leitsymptome, Anamnese, Untersuchungsbefund, Laborparameter mit Biomarkern, bildgebende Verfahren und auch die Anwendung von entsprechenden Scores führen so zur definitiven Diagnose des Patienten in der Notaufnahme.

## 1.2 Symptom Dyspnoe: Epidemiologie und Mortalität

Dyspnoe ist ein schwer objektivierbarer Parameter, der naturgemäß auf den subjektiven Empfindungen und Angaben des Patienten beruht nach Lemm et al (4), Parshall et al (12), Speich (17) und Manning et al (18). Das heißt auch, dass diese subjektive Empfindung in ihrer Ausprägung sehr individuell und veränderlich ist. Die subjektiv empfundene Schwere der Luftnot muss nicht mit objektivierbaren pathologischen Messwerten korrelieren, hier gibt bereits der prägnante Titel „Dyspnoe – Objektivierung des Subjektiven oder die Quadratur des Zirkels“ des Artikels von Speich (17) Einblicke in das „multidimensionale Modell der Dyspnoe“.

Wie Parshall et al angeben (12) nehmen physiologische, psychologische, soziale und umweltbedingte Faktoren neben dem Verhalten des Patienten Einfluss. Die Genese der Dyspnoe ist häufig multifaktoriell bei zugrunde liegenden kardialen wie pulmonalen Erkrankungen. Der Patient mit Dyspnoe in der Notaufnahme stellt daher für den behandelnden Arzt stets eine diagnostische Herausforderung dar nach Lemm et al (4), Ray et al (11), Brunner-La Roca et al (19) und Mueller et al (20). Eine breite Palette an Differentialdiagnosen kommt für die Symptomatik in Frage. Handelt es sich zusätzlich noch um multimorbide, ältere Patienten kann die korrekte Diagnosestellung erschwert sein wie Ray et al darlegt (11), da hier Symptome oft verschleiert, schwach ausgeprägt oder auch deutlich verstärkt empfunden werden können.

Die American Thoracic Society schätzt in ihrem Statement zur Dyspnoe für die USA von 2012, dass bis zu 50 % der Patienten, die eine Notaufnahme aufsuchen und 25% der Patienten in ambulanter Vorstellung Dyspnoe als Begleit- oder Hauptsymptom angeben (12). Bei älteren Patienten  $\geq 65$ . Lebensjahr geben Ray et al (11) niedrigere Prävalenzen der Dyspnoe an, mit dem Hauptsymptom Dyspnoe stellten sich in ihrer Studie 5% der Patienten in der Notaufnahme vor. Eine Studie in Deutschland kommt zu ähnlichen Ergebnissen: in der CHARITEM-Studie lag der Anteil an internistischen Notfallpatienten mit dem Hauptsymptom Dyspnoe bei 7,4% (1).

Mehrere Studien aus Europa, USA, Australien und Indien zeigten die schlechte Prognose der Dyspnoe-Patienten auf (1, 14-16). In diesen Studien, die im Folgenden näher erläutert werden, wurden Patienten mit Dyspnoe untersucht, die initial rettungsdienstlich versorgt und deren Krankheitsverlauf bei stationärer Weiterbehandlung im Krankenhaus nachverfolgt werden konnte.

Die bereits erwähnte CHARITEM-Studie (1) zeigte eine Mortalitätsrate von 9,4% für Dyspnoe-Patienten. Ähnliche Ergebnisse lieferten Studien aus den USA von Abidov et al (13), in dieser Studie wurden 17991 Patienten eingeschlossen, die sich einer elektiven kardialen Diagnostik mittels SPECT unterzogen, also keiner Untersuchung aufgrund einer Notfallsituation. Bei der

Analyse der Assoziation zwischen initialem Symptom und der Mortalität bei einer Nachbeobachtungszeit von 2,7 Jahren ( $\pm 1,7$  Jahre) zeigte sich, dass das Leitsymptom „Dyspnoe“ im Vergleich zu den Symptomen „Brustschmerz ohne Angina pectoris“, „typische Angina pectoris“, „atypische Angina pectoris“ und „keine Beschwerden“ ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität war. Das Modell wurde für eine Patientenklientel ohne bekannte koronare Herzerkrankung und mit bekannter koronarer Herzerkrankung adjustiert.

Prekker et al (15) werteten für ihre retrospektive Kohorten-Studie über fünf Jahre Rettungsdiensteinsätze in einem abgegrenzten Gebiet der USA (King County, Washington, mit ca. 2000 Quadratmeilen) aus. Aus den 436.159 Einsätzen ergaben sich 166.908 Patienten, die in ein Hospital gebracht wurden. Von diesen hospitalisierten Fällen wurden 11,9% (19.858 Einsätze) wegen des Symptoms Dyspnoe ausgelöst. Die bei diesen Dyspnoe-Patienten gestellten Hauptdiagnosen in der Klinik waren Herzinsuffizienz (16%), Pneumonie (14,8%) und exacerbierter COPD (26,7%). Die Mortalitätsrate der 9.964 in die Kliniken gebrachten Patienten mit dem Symptom Dyspnoe lag bei 10%.

Kelly et al (14) untersuchten in Australien und Neuseeland über einen Zeitraum von 3 mal 72 Stunden im Mai, April und Oktober 2014 Rettungseinsätze, die aufgrund des Einsatzstichwortes „Dyspnoe“ ausgelöst wurden. Die häufigsten Ursachen waren hier ebenfalls Herzinsuffizienz, akut exacerbierter COPD und Atemwegsinfekte, die restlichen Entitäten wiesen eine große Spannweite auf. Die In-Hospital-Mortalitätsrate lag bei 6,9%.

Eine indische Studie von Mercer et al (16) untersuchte ebenfalls Rettungseinsätze aufgrund von Dyspnoe. Auch hier zeigt sich eine hohe Mortalität mit einer intrahospitalen Mortalitätsrate von 35% und einer prähospitalen Mortalitätsrate von 12%.

Das Symptom Dyspnoe ist für die Krankenhausmortalität ein wesentlich aussagekräftigerer Prädiktor als initial erhobene klinische Parameter wie Ray et al (11) bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) zeigen konnte und hat damit eine hohe Relevanz für das Outcome der betroffenen Patientengruppe.

Die Prognose ist abhängig von der ursächlich vorliegenden Grunderkrankung bzw. Grunderkrankungen bei häufig auftretender Multimorbidität sowie deren Ausprägung und Stadium. Eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung im GOLD-Stadium IV hat per se schon eine deutlich schlechtere Prognose als z. B. ein seit kurzem bestehender, einmalig entgleister arterieller Hypertonus.

### **1.2.1 Der Patient mit Dyspnoe und Ursachen der Dyspnoe**

Bei Patienten in der Notfallversorgung überwiegt die akut aufgetretene Luftnot oder die in kurzer (Anamnese-)Zeit verschlimmerte Dyspnoe, was zur Vorstellung in der Notaufnahme führt. Zur praktischen Arbeitsweise in einer Notaufnahme gehört die Ersteinschätzung unter dem Aspekt, ob eine vitale Bedrohung für den Patienten vorliegt nach Christ et al (2, 21) bei z. B. einem akuten Myokardinfarkt oder schwerer respiratorischer Insuffizienz. Die obligate Messung der Vitalparameter mit Atem- und Herzfrequenz, der peripheren Sauerstoffsättigung, die körperliche Untersuchung, der Herzrhythmus, die Vigilanz des Patienten, die Bestimmung der Laborparameter, eine liegende oder sitzende Körperhaltung geben neben der Anamnese, insbesondere Vorerkrankungen wie koronare Herzkrankheit, COPD, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus etc. erste Hinweise auf mögliche Ursachen der Luftnot. Das zeitliche Eintreten der Dyspnoe und eventuell vorhandene Begleitumstände müssen, falls möglich, erfragt oder durch Fremdanamnese erhoben werden: trat die Dyspnoe nach körperlicher Belastung auf, gab es Kontakt mit Allergenen (z. B. Pollen, Tiere, Nahrung etc.), bestehen Thoraxschmerzen oder andere zusätzliche körperliche Symptome, gab es operative thorakale Eingriffe in jüngster Zeit, z. B. Port-Anlage o.ä. Letztlich finden sich die häufigsten Ursachen der Dyspnoe bei Vorstellung in einer Notaufnahme im kardiopulmonalen Bereich wie Möckel et al mit der CHARITEM-Studie zeigten (1).

Diese und weitere Ursachen der Dyspnoe fasst die nachfolgende Tabelle, modifiziert nach Lemm et al. (4) zusammen.

Differentialdiagnosen der akuten Dyspnoe nach Lemm et al (4):

<b>kardiale Ursachen</b>		
	Akut dekompensierte Herzinsuffizienz	häufigste Ursache bei Patienten > 65. Lj.
	Akutes Koronarsyndrom	
	Lungenödem	
	hyperdynamie Herzinsuffizienz	Thyreotoxikose, Anämie, Gravidität
	Kardiomyopathien	
	Arrhythmien	
	Klappendysfunktion	Aortenstenose, Mitralinsuffizienz
	Perikardtamponade	Dressler-Syndrom
<b>pulmonale Ursachen</b>		
	AECOPD	
	Asthma	
	Lungenembolie	
	(Spannungs-)Pneumothorax	
	pulmonale Infektionen	
	ARDS	
	Lungenkontusion, Lungenblutung	
<b>thorakale Ursachen</b>		
	Rippenfrakturen	
<b>toxisch / metabolische Ursachen</b>		
	Anämie	
	diabetische Ketoazidose	
	Sepsis	
	Organophosphatvergiftung	E 605
	Salicylat- oder CO-Vergiftung	
<b>neurologische Ursachen</b>		
	Apoplexia cerebri	
	neuromuskuläre Erkrankungen	MS, GBS, Myasthenia gravis, ALS
<b>HNO-Bereich</b>		
	Angioödem	allergisch, C1EI-Mangel, NSAID, ACEI
	Anaphylaxie	Allergie Nahrungsmittel, Insektengift
	Pharyngeale Infektionen	Epiglottitis
	Fremdkörper	Lebensmittel, Münzen, Spielzeug
	Halstrauma	
<b>gemischte Ursachen</b>		
	Hyperventilation, Angstzustände	
	Pneumo-Mediastinum	
	Lungentumor	
	Pleuraerguss	
	Intraabdomineller Prozess	
	Aszites	
	Schwangerschaft	
	Adipositas	

Tabelle 1: Zusammenstellung möglicher Dyspnoe-Ursachen nach Lemm et al.

### 1.2.1.1 Kardiale Ursachen der Dyspnoe

Kardiale Ursachen der Dyspnoe resultieren pathophysiologisch vor allem aus einem verminderten Herz-Zeit-Volumen. Die akute Linksherzinsuffizienz, der akute Myokardinfarkt, die akute kardiale Dekompensation und Kardiomyopathien unterschiedlicher Genese sowie Klappenvitien sind hier zu nennen, siehe Tabelle 1. Rezidivierende kardiale Dekompensationen bei bestehender chronischer Herzinsuffizienz aufgrund verschiedener kardialer Grunderkrankungen führen ebenfalls zu Luftnot.

Bei den untersuchten Patienten der CHARITEM-Studie litten 16,1% unter einer akuten Herzinsuffizienz, 5,3% hatten einen akuten Myokardinfarkt und 4,9% wurden wegen Vorhofflimmern / Vorhofflattern behandelt (1). Der Anteil der Patienten mit Herzinsuffizienz lag in der BACH-Studie (Biomarker bei Dyspnoe-Patienten, untersucht wurden Patienten aus USA und Europa) bei 35,4% für alle Patienten, der Anteil der Patienten mit Herzinsuffizienz in Europa lag mit 47,5% deutlich höher. Die europäischen Patienten waren älter und multimorbider als die Patienten aus USA, dennoch lag bei beiden Gruppen die Herzinsuffizienz als Ursache weit vor anderen Erkrankungen nach Möckel et al (22).

Insgesamt liegt die Prävalenz einer Herzinsuffizienz in den westlichen Ländern bei 1 – 2 % der erwachsenen Bevölkerung nach Mosterd et al (23) und nimmt mit dem Lebensalter zu, bei den über 70Jährigen liegt die Rate bei  $\geq 10\%$ . Jeder sechste Patient über dem 65. Lebensjahr und dem Symptom Luftnot als Ursache der ambulanten oder stationären Vorstellung weist eine bis dahin nicht diagnostizierte Herzinsuffizienz auf. Die 1-Jahres-Mortalität für jegliche Ursache bei Patienten mit akuter und chronischer Herzinsuffizienz liegt in Europa lt. der ESC-HF-Pilot-Studie bei 17% nach Maggioni et al (24) und konnte sich gegenüber den letzten Jahren nur leicht verbessern.

Eine weitere kardiale Ursache für Dyspnoe ist das akute Koronarsyndrom. In der BACH-Studie (22) lag der Anteil dieser Patienten bei 2,9 % für Europa und 1,8 % für die USA, insgesamt bei 2,3 %. Die CHARITEM-Studie (1) ermittelte bei Dyspnoe-Patienten einen Anteil von 5,3 %, die ein akutes Koronarsyndrom erlitten. In Deutschland liegt die Lebenszeitprävalenz für eine auslösende koronare Herzerkrankung für Männer bei 30% und für Frauen bei 15%. In 50% der Fälle ist das akute Koronarsyndrom die Erstmanifestation einer koronaren Herzerkrankung nach Christ et al (25).

Neu aufgetretene Arrhythmien wie z. B. ein tachykard übergeleitetes Vorhofflimmern führen letztlich über ein vermindertes Herzminutenvolumen zu Dyspnoe. In der CHARITEM-Studie war

das bei 4,9% der Patienten der Fall, bei denen ein neu diagnostiziertes Vorhofflimmern detektiert wurde.

Höhergradige, dekompensierte Klappenvitien wie die Aortenstenose oder die Mitralklappeninsuffizienz können ebenfalls Ursache einer Dyspnoe sein. Trotz der hohen Prävalenz von  $\geq 3\%$  in der deutschen Bevölkerung für die Aortenklappenstenose (bei einem Anteil von 43% aller Klappenvitien der über 65Jährigen) und 2 % Prävalenz für die Mitralinsuffizienz (26) traten diese Erkrankungen als Ursache für Dyspnoe in der Notaufnahme weder in der BACH- noch in der CHARITEM-Studie auf.

Rezidivierende Pleuraergüsse bei der kardialen Dekompensation mit dadurch vermindert ventiliertem Lungenvolumen können eine Ursache für die akute Dyspnoe sein (27). Weitere kardiale Ursachen einer Dyspnoe sind Erkrankungen des Perikards bei z. B. Herzbeuteltamponade unterschiedlicher Genese wie bei Myokarditis, Perikarditis constrictiva oder bei Urämie. Durch das resultierende verminderte kardiale Füllungsvolumen reduziert sich auch die Pumpleistung des Herzens mit resultierend, vermindertem Herz-Zeit-Volumen (27). Zum kardiovaskulären Bereich der Dyspnoe gehört auch das hypertensive Lungenödem auf Basis eines entgleisten arteriellen Hypertonus.

#### **1.2.1.2 Pulmonale Ursachen:**

Bei Patienten in der Notaufnahme beruht die respiratorisch verursachte Dyspnoe neben einer viral oder bakteriell bedingten pulmonalen Infektion häufig auf einer Exacerbation einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung, einem Asthma bronchiale oder sonstiger obstruktiver, restriktiven oder neoplastischer Lungenerkrankungen. Von den 1497 Patienten mit Dyspnoe der CHARITEM-Studie (1) war bei 16,5% eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, bei 5,5% eine Pneumonie, bei 3,3% ein Lungenkarzinom und bei weiteren 3,3% eine Lungenarterienembolie Ursache für eine pulmonale Genese der Dyspnoe.

Pathologien der Pulmonalgefäße können außerdem Ursache für eine Dyspnoe sein, z. B. bei der pulmonalen Hypertonie. Sie kann idiopathisch auftreten, durch COPD oder andere interstitielle Lungengerüsterkrankungen bedingt sein. Die Prävalenz der pulmonalen Hypertonie wird mit 1% der bundesdeutschen Bevölkerung angegeben nach Hoepfer et al (28).

Erkrankungen der Lunge durch Infektionen können u.a. als Pneumonie, Bronchitis, untere Atemwegserkrankung (LRTI – low respiratory tract infection), exogen-allergische Alveolitis oder Bronchiolitis obliterans auftreten. Weitere, mit Dyspnoe assoziierte Erkrankungen sind sämtliche

Neoplasien der Lunge. Nach dem statistischen Bundesamt (29) starben 2019 12% der Frauen und 25% der Männer an Lungenkrebs, bei Männern ist das Lungenkarzinom nach wie vor die häufigste Todesursache. Weitere Ursachen können u.a. auch die zystische Fibrose, die granulomatöse Polyangiitis und die Sarkoidose sein. Autoimmunerkrankungen oder Berufserkrankungen (z. B. Silikose / Asbestose) führen durch eine verringerte Compliance des Lungengewebes zu Dyspnoe. Pathophysiologisch liegt auch hier eine Störung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses vor, klinisch imponiert bei diesen Patienten häufig eine Hyperventilation.

Jede mechanische Ursache kann Dyspnoe verursachen wie eine traumatische Rippenserienfraktur allein oder mit Pneumothorax, eine komprimierende Thoraxwand bei Kyphoskoliose oder eine Pleurosis carcinomatosa wie Niedermeyer et al ausführlich zeigt (30). Große Pleuraergüsse beeinträchtigen mechanisch die pulmonale Atemexkursion und verursachen Atelektasen mit resultierender Luftnot. Die Atemwege selbst können durch Krankheiten der Trachea (wie Tracheomalazie, Trachealstenosen oder Tracheatumoren) oder der Bronchien (Bronchiektasien) Dyspnoe verursachen.

Bei den o.g. Erkrankungen wird deutlich, wie vielschichtig allein die pulmonalen Ursachen für Dyspnoe sind.

### **1.2.1.3 Weitere Ursachen der Dyspnoe**

Neben den Erkrankungen von Herzmuskel und Lungenparenchym können unter anderem hämatologische und hämato-onkologische Erkrankungen zu typischer Luftnot führen wie Francke et al detailliert ausführen (31). An erster Stelle ist hier die Anämie zu nennen, wobei in Deutschland und auch weltweit die Eisenmangelanämie die häufigste Ursache ist. 50% der weltweiten Anämien beruhen auf einem Eisendefizit nach Stoltzfus et al (32). Weitere alimentäre Anämien entstehen bei Vitamin-B12- oder Folsäure-Mangel durch tatsächliche Mangel- oder Fehlernährung oder durch verminderte Resorption nach gastrointestinalen Resektionen wie Magen- oder Darmresektionen, bei denen das terminale Ileum entfernt wurde. Anämien als Begleiterkrankung (31) entstehen bei chronischer fortgeschrittener Niereninsuffizienz, chronischen Entzündungen, chronischen Erkrankungen mit Eisenverwertungsstörungen, chronischen Blutungen, Blutbildungsstörungen etc. Diese Erkrankungen führen eher schleichend zum Hämoglobin-Abfall und sind deshalb als akute Ursache der Dyspnoe weniger häufig. Dennoch tritt die Luftnot bei diesen Patienten meist unter körperlicher Belastung auf, was sie dann in die Notaufnahme führt. Damit ist die Anämie auch in der Notaufnahme eine wichtige Differenzialdiagnose. Die Sauerstoffsättigung dieser Patienten liegt in Ruhe meist im

Normbereich. Ausnahme ist die akute Blutungsanämie jeglicher Ursache, wobei hier meist die kritische Hämodynamik vor der Dyspnoe klinisch symptomatisch wird.

Neurologische Erkrankungen wie amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Polyradikulitis (Guillain-Barré-Syndrom), Multiple Sklerose oder Myasthenia gravis führen durch Lähmung der Atemmuskulatur zu Dyspnoe (31). Die thyreotoxische Krise bei Hyperthyreose wie auch die manifeste Hypothyreose mit Myxödem können mit Luftnot einhergehen. Ursachen für Luftnot aus dem Hals-Nasen-Ohren-Bereich bei Notfallpatienten sind allergische Reaktionen mit reaktivem Ödem und resultierender Verlegung der Atemwege, aber auch die Aspiration sowie Fremdkörper im Nasen-Rachen-Bereich. Weitere Ursachen können Neoplasien, z. B. Larynx- oder Tonsillenkarzinome oder Traumata in diesem Bereich sein. Psychogene Ursachen der akuten Dyspnoe kommen ebenfalls in der Notaufnahme vor und sind diagnostisch nicht weniger herausfordernd nach Francke et al (31).

### **1.2.2 Physiologie, Neurologie und Messbarkeit der Dyspnoe**

Physiologisch entsteht das Gefühl der Luftnot durch Interaktionen der efferenten Neurone (Feedforward – vom Gehirn zur Atemmuskulatur), der sensorischen Afferenz der Rezeptoren des Respirationstraktes (Feedback) sowie der zerebralen Verarbeitung dieser Informationen nach Banzett et al und Parshall et al (12, 33). Ähnlich dem Hunger- und Durstgefühl empfindet der Patient die Dyspnoe nicht isoliert in den Atmungsorganen, sondern als (Miss-)Empfindung, die den gesamten Körper betrifft. Im Gegensatz dazu ist die Schmerzempfindung, die durch Erregung einzelner Nervenendigungen und Rezeptoren ausgelöst wird, meist gut lokalisierbar.

Eine verstärkte neuronale Efferenz der motorischen Hirnrinde wird an die Atemmuskulatur gesendet, wobei dieser neuronale Impuls auch von sensorischen Hirnarealen wahrgenommen wird nach Banzett et al (34). Eine geschwächte Atemmuskulatur bei einem Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung bewirkt über diese sensorische Wahrnehmung eine verstärkte Atemarbeit, selbst bei noch suffizient funktionierender Atemmechanik.

Verschiedene Rezeptoren sind für die afferenten Informationen zum sensorischen Kortex verantwortlich nach Speich und Manning et al (17, 18). Chemorezeptoren der Medulla oblongata und auch der Arteria carotis im Glomus caroticum reagieren auf Hypoxämie, Hyperkapnie oder Azidose. Mechanorezeptoren der Lunge werden zum Beispiel bei Bronchospasmus oder Überblähung der Lunge aktiviert, J-Rezeptoren der Lunge senden sensorische Signale bei einem

interstitiellen Lungenödem, Rezeptoren des Lungengefäßsystems reagieren auf einen erhöhten pulmonalarteriellen Druck. Die häufig zusätzlich bestehende Lungenüberblähung verstärkt das Empfinden des Luftmangels beim Patienten.

Eine Verdeutlichung der Zusammenhänge zwischen efferenten und afferenten Impulsen zeigt die folgende Abbildung, modifiziert nach Manning und Schwartzstein (18):

Modell der Integration sensorischer Afferenzen in die Entstehung von Dyspnoe:

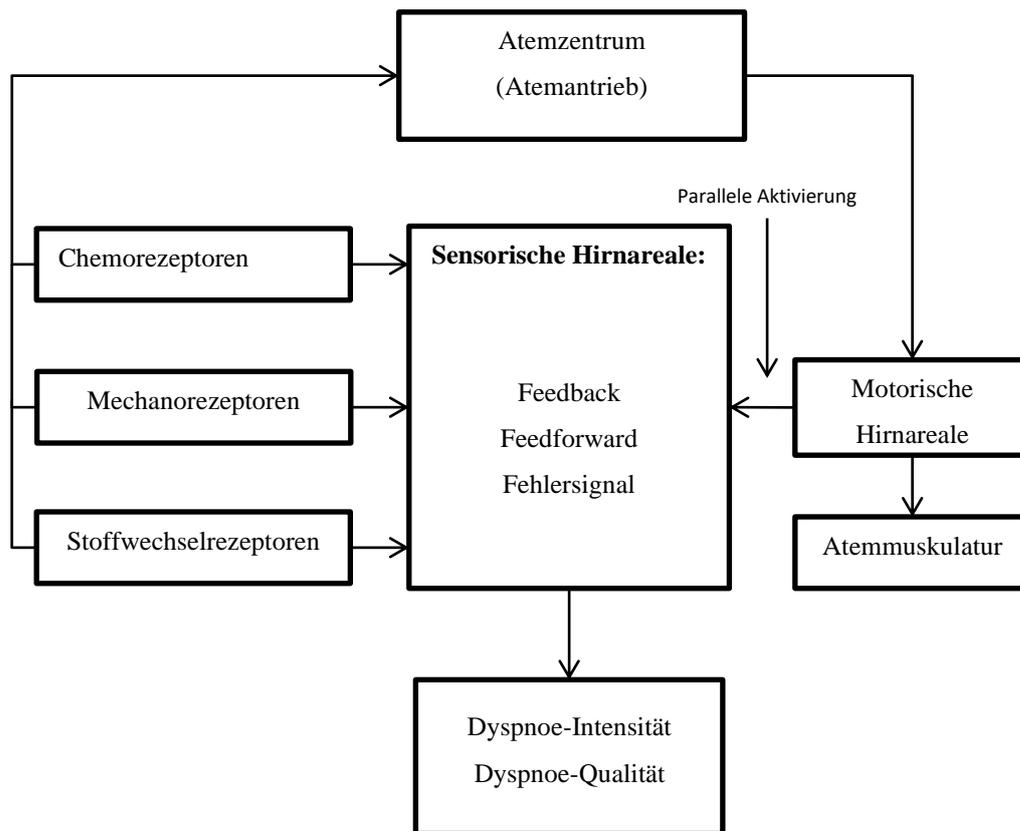


Abbildung 1: Entstehung der Dyspnoe nach Manning und Schwartzstein, 1995  
 Manning und Schwartzstein (18) erklären die zugrundeliegende Neurologie wie folgt: Sämtliche Afferenzen der Rezeptoren des respiratorischen Systems wie Chemo-, Mechano- und Stoffwechselrezeptoren gelangen zur sensorischen Hirnrinde. Sie geben dadurch eine Rückmeldung zur Atem“pumpe“ (Feedbackward). Zentrale Atemzentren erhalten ebenfalls diese Afferenzen, die Zentren aktivieren ihrerseits motorische Hirnnervenareale, die die Atemmuskulatur steuern, senden aber auch eine „Kopie“ der Information an den sensorischen Kortex (Feedforward). Differieren nun Feedforward und Feedback, entsteht ein Fehlersignal und das Symptom Dyspnoe verstärkt sich.

Bis in die 1980 Jahre nahm man an, dass das Gefühl der verstärkten Atemarbeit für das Symptom Dyspnoe verantwortlich sei. Diese Annahme konnte durch Untersuchungen bei tetraplegischen Probanden widerlegt werden, bei denen eine artifizielle Hyperkapnie erzeugt wurde. Durch die Tetraplegie war keine willentlich verstärkte Atemarbeit möglich, die Probanden gaben jedoch kein Gefühl der Luftnot an nach Banzett et al und Gandevia et al (35, 36). Bei Dyspnoe entsteht vielmehr ein Missverhältnis zwischen Efferenzen der Atemmuskulatur und deren zusätzlicher Information an sensorische Hirnareale und Afferenzen der Rezeptoren, die zu einer Zunahme der Dyspnoe-Symptomatik führen. Die Stimuli, die eine sensorische Afferenz auslösen können, sind vielfältig. Einen Überblick über die zahlreichen möglichen Affektionen zeigt Tabelle 2 (12) nach dem Konsensuspapier der American Thoracic Society.

Auslöser für afferente Nervenimpulse	Neuronale „Absender“ des afferenten sensorischen Signals an motorischen Kortex
Reiz durch Hyperkapnie, Hypoxämie, forcierte Muskelarbeit, Hirnstamm	Stimulation in der Medulla oblongata
willkürlicher Atemantrieb	Stimulation des motorischen Kortex
Emotionen	Stimulation im limbischen System
Hyperkapnie, Hypoxämie, Azidose	Karotiden und Aorta
Hyperkapnie	Chemorezeptoren der Medulla oblongata
Lungenemphysem	langsam adaptierende pulmonale Dehnungsrezeptoren
Atemwegskollaps, toxische Inhalativa, plötzliche Lungenüberdehnung oder -kollaps	Schnell adaptierende pulmonale Dehnungsrezeptoren
Pulmonal-vaskuläre Flussminderung	Pulmonale J-Rezeptoren
Toxische oder irritative Inhalativa	Atemwegs-C-Fasern
Kühlen der Mukosa der Atemwege	Fluss-Rezeptoren der oberen Atemwege
Änderung der Muskellänge während der Atemexkursion	Muskel-Spindeln der respiratorischen Muskulatur
Muskelarbeit bei Atemexkursion	Dehnungsorgane / -rezeptoren der Atemmuskulatur
Metabolische Aktivität der Atemmuskulatur	Metabolische Rezeptoren der Atemmuskulatur
Dehnung der vaskulären Strukturen	Vaskuläre Rezeptoren in Herz und Lunge
Kühlung der Gesichtshaut	Sensorische Trigemini-Rezeptoren
Atemhubvolumen	Thoraxwand- und Thorax-Hautrezeptoren

Tabelle 2: modifiziert nach Konsensuspapier American Thoracic Society 2012.

Die Tabelle zeigt externe und interne Stimuli, die einen afferenten Nervenimpuls auslösen können und den „Absender“ dieses afferenten Impulses mit Zielstruktur motorischer Kortex.

Die Empfindung von Lufthunger, vermehrter Atemarbeit und Engegefühl ist individuell und von Patient zu Patient unterschiedlich nach Lansing et al (37). Das typische klinische Beschwerdebild mit „der“ Dyspnoe existiert daher nicht wie Speich (17) und Lemm et al (4) darlegen. Auch die Intensität der Dyspnoe wird unterschiedlich erlebt und toleriert. Der Grad der Missempfindung muss auch nicht mit objektivierbaren Messwerten wie der Sauerstoffsättigung oder einer Blutgasanalyse korrelieren (17). In der klinischen Praxis kennt man COPD-Patienten, die durch eine Hypoxämie kaum beeinträchtigt sind (17) und diese deutlich besser tolerieren als z. B. der junge Patient mit einem Sättigungsabfall während eines akuten Asthmaanfalls.

Dyspnoe führt zu einer erhöhten Aktivität in cortico-limbischen Strukturen nach Parshall et al (12), vor allem in der rechten vorderen Inselregion, die auch bei Durst und Hunger aktiv ist. Eine geringere Aktivität in dieser Region wurde auch bei Personen beobachtet, die unter Schlaf-Apnoe oder an einem (sehr seltenen) kongenitalen zentralen Hypoventilations-Syndrom litten (12). Opiate senken die Aktivität in dieser Hirnregion (12) und reduzieren die Dyspnoe, was im klinischen Alltag häufig zur Symptomlinderung eingesetzt wird und zwar unabhängig von der aktuellen Genese der Dyspnoe. Opiate reduzieren außerdem den spontanen Atemantrieb, modulieren aber auch die o.g. kortikale Aktivität, ähnlich wie in der Schmerzbehandlung. Eine weitere, nichtmedikamentöse ergänzende Therapie zur Linderung der Dyspnoe kann durch einen kühlen Luftzug im Gesicht, z. B. durch einen Ventilator, erreicht werden, was häufig in der Palliativmedizin Anwendung findet. Die Linderung tritt vermutlich durch eine zentral weitergeleitete Trigemini-Reizung ein nach Galbraith et al (38).

Mehrere pulmologische Arbeiten beschäftigten sich mit der Einteilung, Erfassung und Messbarkeit der Dyspnoe (Speich(17) und Banzett et al (34, 35)). Man geht heute davon aus, dass es verschiedene Arten der Dyspnoe gibt, die in einem multidimensionalen Modell und nicht nur unidimensional erfasst werden können, ähnlich der Schmerzerfassung. Neben der Qualität des Empfindens und der Quantität der Luftnot sollten zugrunde liegende Stimuli und die resultierenden Afferenzen berücksichtigt werden. Die sensorische Intensität und sensorische Qualität wie Lufthunger, vermehrte Atemarbeit und Engegefühl sollten wie die affektive Intensität, der Grad der Missempfindung, und die emotionale Reaktion in die Beurteilung und Graduierung der Dyspnoe einfließen (17).

Banzett et al (33) haben mit dem „multidimensionalen Dyspnoe-Profil“ ein validiertes Instrument zur Messbarkeit und Einteilung der Dyspnoe entwickelt, um für Klinik und Forschung die Objektivierbarkeit dieser subjektiven Empfindung zu ermöglichen. Die nachstehende Abbildung

dieses Profils verdeutlicht die Zusammenhänge der sensorischen und affektiven Qualitäten und Empfindungen der Dyspnoe, modifiziert nach Banzett et al (33), die in das von ihnen entwickelte MDP (multidimensional dyspnoea profile) einfließen:

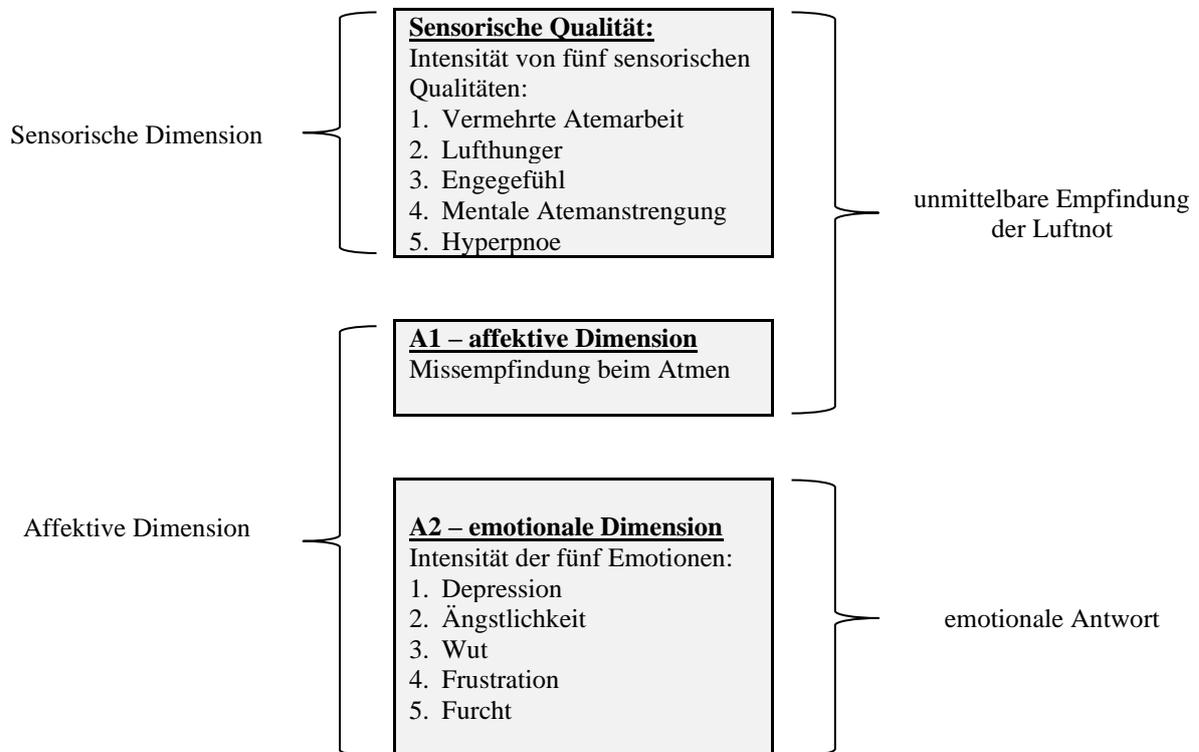


Abbildung 2: Sensorik und Affektionen der Dyspnoe, modifiziert nach Banzett, 2015  
Modell der Komponenten der Dyspnoe, die dem multidimensionalen Dyspnoe-Profil (MDP) zugrunde liegen. Die Einteilung in die sensorische und die affektive Dimension (auf der linken Seite gezeigt) basiert auf dem Modell der Schmerz Wahrnehmung. Die Teilung in unmittelbare und emotionale Antwort (rechts dargestellt) basiert auf empirischen Belegen von Notfall-Patienten lt. Banzett et al (33)

Zum besseren Verständnis der Darstellung kann man sich vorstellen, dass die affektive Dimension z. B. nach einer klinischen Rehabilitations-Maßnahme mit psychologischer Betreuung, Entwicklung von Kompensationsstrategien bei akut einsetzender Luftnot und physiotherapeutischer Therapie die emotionale Antwort deutlich verbessert, obwohl objektive Parameter wie z. B. Sauerstoffsättigung oder Lungenvolumen unverändert sind. Insgesamt kann sich dadurch aber die Lebensqualität des Patienten verbessern.

Die American Thoracic Society (ATS) empfiehlt zwar die Benutzung von Dyspnoe-Erhebungsbögen, allerdings konnten sich diese Fragebögen in der täglichen Praxis der Notfallambulanz nicht durchsetzen. Bereits 1984 wurde eine Messgröße für Dyspnoe für alle Patienten einer Notaufnahme gesucht. Die Skala von Mahler et al (39) konnte sich klinisch ebenso

wenig etablieren wie das oben erwähnte MDP (multidimensionale Dyspnoe-Profil) (33) oder der DECAF Score (40).

Die American Thoracic Society (ATS) benennt in ihrem aktuellen offiziellen Statement zur Dyspnoe von 2012 insgesamt 54 Fragebögen und Testverfahren, die auf unterschiedliche Weise Dyspnoe-Symptome erfragen und bewerten. Diese große Anzahl der diversen Assessmentverfahren existiert für unterschiedliche Patientengruppen, vom pädiatrischen Asthmapatienten bis hin zum Patienten mit Lungenkarzinom (12). Von den zur Verfügung stehenden Fragebögen existieren für die COPD-Patienten Skalen, die die „Quality of Life“ (QoL) erfassen. Vier Skalen scheinen die besten krankheitsspezifischen Ergebnisse aufzuzeigen, wie in einem Review von Weldon et al (41) herausgearbeitet wurde: das lizenzierte Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ), der frei verfügbare COPD Assessment Test (CAT) (42), das Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ) und das Living-with-COPD-Questionnaire (LCOPD). Zusätzlich seien hier die Borg-Skala (39) und der Baseline Dyspnoe Index (BDI) (43) genannt, aber auch visuelle Analogskalen, ähnlich einer Schmerzskala, sind gebräuchlich. Letztlich dienen diese Fragebögen eher der Kontrolle chronischer Erkrankungen und dem Therapieerfolg.

Modifizierte Handlungsabläufe für den Dyspnoe-Patienten in der Notaufnahme wurden von Salem et al (44) publiziert, teils auch an ESC-Leitlinien orientiert. Einheitliche, aktuelle Leitlinien für die Erfassung der Dyspnoe in Notaufnahmen existieren zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht.

### 1.2.3 Biomarker bei Dyspnoe

Das Problem der schnellen korrekten Differenzierung zwischen kardialer oder pulmonaler Ursache für eine akut aufgetretene Dyspnoe und daraus resultierenden gegensätzlichen Behandlungsansätzen führte zur Untersuchung von verschiedenen Biomarkern und auch aufwändigeren Untersuchungsmethoden in der Notaufnahme (Torres et al (45), Povoia et al (46), Kruger et al (47), Seligman et al (48)). Es wurde sogar eine Bioimpedance-Methode getestet, um eine akute Herzinsuffizienz als Ursache einer Luftnot auszuschließen: Garcia et al (49) untersuchten 2013 bei Dyspnoe-Patienten nichtinvasiv das Herzminutenvolumen und die intrathorakale Flüssigkeit unter zusätzlichen Lagerungsmanövern, was aufgrund des enormen Aufwands und der Dauer sicher keine Routineuntersuchung in einer Notaufnahme werden kann.

Mehrere Studien von Möckel et al, Januzzi et al und Maisel et al (22, 50, 51) haben weitere Indikatoren gesucht, um Diagnose, Prognose und Ursache einer akuten Dyspnoe bei Notfallpatienten sicherstellen zu können. Neben dem mittlerweile etablierten NT-proBNP als Marker für die akute und chronische Herzinsuffizienz wurden neue Biomarker wie MR-proADM; MR-proANP und Copeptin als serologische Indikatoren untersucht (22, 50, 51).

Diese neueren Biomarker werden durchaus auch kritisch diskutiert im Hinblick auf den klinischen Nutzen gegenüber den etablierten, kardiologischen Markern, z. B. von Brunner-La Roca et al (19).

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt wird bei Notaufnahmepatienten mit Dyspnoe und Verdacht auf eine kardiale Ursache in der Regel das natriuretische Peptid (NT-proBNP) und der Troponinwert bestimmt, um eine weitere notwendige, gegebenenfalls kardiologisch-invasive Behandlung zügig einleiten zu können. Der Anstieg von NT-proBNP fehlt bei Patienten, die sich mit Luftnot aus anderen Ursachen vorstellen gegenüber den Patienten mit Dyspnoe durch eine Herzinsuffizienz. Dass die Kombination von dem NT-proBNP-Wert und der klinischen Einschätzung den Behandlungsbeginn und auch die Behandlungsdauer günstig beeinflussen, wurde von Müller et al (20) gezeigt.

Kardiale Indikatoren stehen also zur Differentialdiagnostik zur Verfügung. Ein validierter Biomarker für die bakterielle Infektion ist das Procalcitonin. In einer weiteren Analyse der Daten aus der BACH-Studie zeigten Maisel et al (6), dass Procalcitonin ein wichtiger diagnostischer Parameter ist, um bei Dyspnoe-Patienten in der Notaufnahme zwischen bakteriellem Infekt oder Herzinsuffizienz zu unterscheiden. In dieser Studie hatten Patienten, die aufgrund der Dyspnoe und ohne erhöhten PCT-Wert antibiotisch behandelt wurden, ein schlechteres Outcome und damit eine schlechtere Prognose mit erhöhter Mortalität. Ähnliches galt für Patienten, die bei Dyspnoe

und erhöhtem PCT-Wert keine antibiotische Therapie erhalten haben. Auch hier verschlechterte sich das Outcome, was sich in einer erhöhten Mortalitätsrate für diese Patientengruppe zeigte.

In einer zusammenfassenden Auswertung von acht Studien durch Schütz et al (52) aus 2016 gibt der Autor in seinem Titel Procalcitonin sogar als neuen Biomarker für den Kardiologen an. Seine Auswertung zeigt, dass Procalcitonin als Indikator für einen bakteriellen Infekt die Differenzialdiagnose zwischen einerseits pulmonalem Infekt und damit ggf. notwendiger antibiotischer Behandlung sowie andererseits kardialer Dekompensation mit notwendiger Flüssigkeitsrestriktion ohne Indikation einer Antibiose erleichtert und das Outcome dieser Patienten verbessert.

Es lag also nahe, bei Notfallpatienten mit Dyspnoe unklarer Genese den mittlerweile etablierten Infektionsparameter Procalcitonin im Blutserum zu bestimmen.

## 1.3 Procalcitonin

### 1.3.1 Entdeckung und Entwicklung

Procalcitonin ist ein immunmodulatorisches lösliches Peptid, das aus 116 Aminosäuren besteht nach Meisner (53). Unter physiologischen Bedingungen wird Procalcitonin als Vorläuferprotein von Calcitonin exprimiert. Calcitonin moduliert die Kalzium-Homöostase des Organismus und wird überwiegend von den C-Zellen der Schilddrüse sezerniert. Procalcitonin hat die Aminosäure-Kernsequenz mit Calcitonin gemein, wird jedoch bei bakteriellen Infekten von einer Vielzahl der Zellen exprimiert, wie Meisner erläutert (53). Wie Calcitonin ist Procalcitonin ein Transkriptionsprodukt des CALC-I-Gen (Calcitonin-I-Gens), das auf dem kurzen Arm des Chromosoms 11 lokalisiert ist. Durch differentielles Splicing der mRNA entstehen trotz „Ablesens“ derselben Gensequenz unterschiedliche Proteine: CGRP (Calcitonin-Gene-Related Peptid) ist eine stark vasodilatatorische Substanz, Calcitonin wirkt als Hormon auf den Kalzium-Metabolismus und Procalcitonin moduliert die Immunantwort des Organismus auf bakterielle Infektionen (53). Die Induktion der Proteine unterliegt jedoch unterschiedlichen Regelmechanismen.

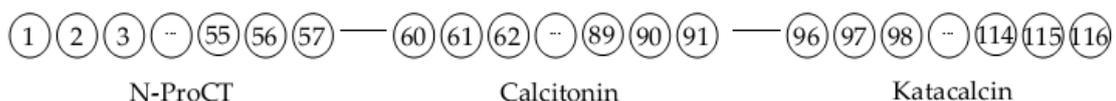


Abbildung 3: Schematische Darstellung von Procalcitonin (nach Meisner, 2000)

Erste Beschreibungen von Procalcitonin finden sich bereits 1975 von Moya et al (54). Die Entdeckung von Procalcitonin als Indikator und Parameter für eine septische, bakterielle Infektion wurde erstmals 1993 von Assicot et al publiziert (55), wobei bereits hier Hinweise vorlagen, dass ein Anstieg von Procalcitonin eher mit einer bakteriellen Infektion bzw. Sepsis einhergeht. Zwar sind erhöhte Werte bei viralen Infekten, bei Mykosen und auch nach operativen Eingriffen nachweisbar und messbar, erreichen jedoch nicht die hohen Werte einer fulminanten bakteriell induzierten systemischen Infektion. Trotz der frühen Entdeckung dauerte es bis zur Routinelabor-Diagnostik einige Jahre. Empirisch aus klinischer Tätigkeit gehört die Bestimmung des Procalcitonins zum Untersuchungslabor in mindestens vier Berliner Krankenhäusern. Je nach Laborverfügbarkeit stehen semiquantitative wie hochsensitive quantitative Messmethoden mittels Immunoassays für verschiedene Fragestellungen zur Verfügung.

Der Vorteil von Procalcitonin als Marker für eine bakterielle systemische Infektion liegt in seiner hohen Stabilität und einer schnellen Analyse (53). Es ist im Blutplasma auch bei Raumtemperatur über 24 Stunden stabil, eine Kühlung der Probe ist bei schneller Analyse nicht notwendig (53). Schneller als jede über 24 bis 48 Stunden zu bebrütende Blutkultur kann so ein bakterieller Infekt durch Procalcitonin identifiziert werden.

Procalcitonin wird im Organismus in der Regel zwei bis sechs Stunden nach entsprechender Induktion (z. B. bakterielle Endotoxine) gebildet (53). Die höchsten Werte werden nach 12 bis 48 Stunden erreicht, wie Dandona et al zeigte (56) und fallen mit einer Halbwertszeit von 20 bis 24 Stunden unter adäquater antibiotischer Therapie oder ohne einen weiteren Induktor wieder ab. Bei Niereninsuffizienz bis hin zum Nierenversagen steigert sich die Halbwertszeit um 30%, führt aber nicht zu einer Akkumulation (53). Unter Hämodialyse wird Procalcitonin filtriert und weist einen entsprechend niedrigeren Spiegel auf (53). Klinisch muss dies bei diesen Patienten berücksichtigt werden, wenn für die Dauer der Antibiotikagabe der Procalcitonin-Spiegel benutzt werden soll.

Die Wirkung von Procalcitonin ist vielfältig und wurde in vitro bei Adipozyten von Linscheid et al (57), aber auch in vivo am Tiermodell von Meisner et al (58) wie nachfolgend beschrieben untersucht: Ein Modell der Wirkung von Procalcitonin ist, dass ein primärer Induktor (Bakteriämie, Operation, Sepsis) Monozyten zur Adhärenz im Gewebe bringt. Diese adhärenen Monozyten produzieren Procalcitonin über drei bis fünf Stunden. Procalcitonin wirkt dann als Chemokin und lockt weitere Monozyten an. Diese „migratorische Reaktion“ wird durch Procalcitonin selbst limitiert und nach wenigen Stunden inaktiviert. Das infizierte Gewebe (am Modell Adipozyten), aber auch andere parenchymatöse Gewebe beginnen nach Kontakt mit den aktivierten Monozyten ihrerseits mit der Produktion von Procalcitonin und CGRP.

Procalcitonin löst die Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen aus nach Meisner (53), Christ-Crain et al (59) und Simon et al (60), beeinflusst durch die iNOS-Induktion den Gefäßtonus und hemmt mittelbar durch eine reduzierte CGRP-Wirkung dessen Gefäßwirkung. Procalcitonin moduliert dadurch die Zytokin-Antwort des Organismus auf Endotoxine mit Wirkung auf Blutdruck, Herzminutenvolumen, pH-Wert und Nierenfunktion (53). Im Tiermodell konnte durch Elimination von PCT die Letalität gesenkt werden, wie Steinwald et al (61) zeigten konnten. Nach Stimulierung der Zellen durch Procalcitonin beginnt die Produktion von Interleukin 1- $\beta$  und anderen Zytokinen. Dieser Vorgang wird durch Interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) gehemmt (53, 59). Lymphozyten schütten bei viralem Befall des Organismus zur Eindämmung der Virusreplikation

INF- $\gamma$  aus. Dies ist eine mögliche Erklärung dafür, dass bei viralen Infekten deutlich niedrigere Procalcitoninspiegel auftreten nach Linscheid et al (62).

Der Anstieg von Procalcitonin ist bei bakteriellen Infektionen gut belegt, findet sich aber auch kurz nach operativen Eingriffen nach Uzzan et al (63). Dies lässt sich durch die Induktion von Procalcitonin erklären, die Produktion erfolgt initial durch eingewanderte und dann adhärente Monozyten, die die ortsständigen Zellen zur PCT-Produktion anregen.

Wichtigstes Kriterium eines Biomarkers ist, ob er durch seine Wertigkeit, Genauigkeit und Verfügbarkeit in der Lage ist, klinische Entscheidungen relevant zu beeinflussen nach Simon et al (60) und Alba et al (64). Diese Voraussetzungen erfüllt Procalcitonin. Mit diesem Parameter kann bei hohen Werten relativ sicher zwischen bakterieller Sepsis und systemischer Infektionen anderer Genese unterschieden werden nach Meisner (53) und Christ-Crain et al (59, 65). Procalcitonin kann damit auch Entscheidungen in einer Notaufnahme schnell beeinflussen nach Maisel et al (66). Procalcitonin zeigt bei Bakteriämie einen früheren Anstieg als das eher unspezifische C-reaktive Protein (60).

Procalcitonin dient auch als Verlaufsparemeter der eingeleiteten Therapie (65). Es sollte jedoch keine Behandlung „zur Laborkosmetik“ erfolgen, die Interpretation der Werte sollte stets unter Berücksichtigung der vom Patienten dargebotenen Klinik und Symptomatik erfolgen. Schütz et al (67) sowie Oppert (68) haben zur Orientierung folgende Werte publiziert:

<b>Klinisches Risiko einer bakteriellen Infektion</b>	<b>PCT-Werte</b>	<b>Wahrscheinlichkeit einer bakteriellen Infektion mit Notwendigkeit einer Antibiotikatherapie</b>
Niedrig	< 0,5 ng/ml	Wahrscheinlichkeit: niedrig Antibiotikatherapie: eher nein
Niedrig	>1,0 ng/ml	Wahrscheinlichkeit: hoch Antibiotikatherapie: eher ja
Hoch	< 0,5 ng/ml	Wahrscheinlichkeit: niedrig Antibiotikatherapie: eher ja
Hoch	>1,0 ng/ml	Wahrscheinlichkeit: hoch Antibiotikatherapie: ja

Tabelle 3: PCT-Werte und Wahrscheinlichkeit einer bakt. Infektion modifiziert nach Oppert und Schütz et al

Mit Procalcitonin lässt sich damit einerseits ein bakterieller systemischer Infekt des Organismus diagnostizieren (64) und andererseits lässt sich Procalcitonin als Indikator für eine adäquate Therapie anwenden (65). Wie Christ-Crain et al (65) ausführen wird in der Regel von einer wirksamen Antibiose bzw. Beherrschen des Infekts ausgegangen, wenn der Procalcitonin-Wert

um mindestens 30% des höchsten Anfangswertes abfällt oder sich auf niedrigere oder normwertige Werte reduziert. Diese Verlaufsmessungen sollten täglich über mindestens drei Tage eine abfallende Tendenz aufweisen, um von einer suffizienten Therapie auszugehen (65). Durch eine verkürzte antibiotische Therapie können mögliche Nebenwirkungen (z. B. Clostridium-difficile-Enteritiden, Resistenzentwicklungen u.ä.) reduziert werden. Stehen unmittelbar nach Therapiebeginn noch mikrobielle Befunde aus (die Bebrütung von Blutkulturen ist bei positivem Wachstum frühestens nach 24, in der Regel nach 48 Stunden auswertbar), ist am raschen Abfall des PCT-Wertes erkennbar, ob eine initial kalkulierte Antibiose klinisch resistenzgerecht wirksam ist, was in der klinischen Praxis genutzt wird. Eine Procalcitonin-gesteuerte Antibiotika-Therapie kann letztlich auch den Antibiotikaverbrauch deutlich senken, Christ-Crain et al konnten in ihrer Studie eine Reduktion um 44 % belegen (65).

### **1.3.2 Nutzung und prognostische Aussagekraft**

Auch in der Notaufnahme macht man sich den Infektionsparameter Procalcitonin zu Nutze, siehe Alba et al (64). Gerade bei einer bestehenden diagnostischen Ungewissheit bei Notaufnahmepatienten mit Dyspnoe kann mit Hilfe des Procalcitonin-Spiegels eine Infektion gesichert werden. Dies kann vor allem zur Unterscheidung der kardialen Dekompensation mit Dyspnoe gegenüber einer vorbekannten Herzinsuffizienz mit pulmonalem Infekt oder einem reinen pulmonalen Infekt genutzt werden. Auch Mischbilder sind möglich und nicht selten, siehe Schütz et al (52).

Der differentialdiagnostische und prognostische Nutzen von Procalcitonin wurde in mehreren Studien untersucht. Die Schweizer Arbeitsgruppe von Schütz et al und Christ-Crain et al (65, 69, 70) untersuchte mit der ProHOSP-Studie Patienten mit einer LRTI (**l**ower **r**espiratory **t**ract **i**nfection) wie Bronchitis, Pneumonie und akut exacerbierter COPD und randomisierten die Patienten in zwei Gruppen. Die erste Gruppe erhielt eine standardisierte Antibiotika-Gabe, der zweiten Gruppe wurde eine an Procalcitonin-Werten adaptierte Antibiose verabreicht. Die Nicht-Unterlegenheit der PCT-gesteuerten antibiotischen Therapiedauer konnte ebenso gezeigt werden wie eine verkürzte antibiotische Therapiedauer und eine Reduktion antibiotika-assoziiertes Nebenwirkungen in der zweiten Gruppe. Das Outcome dieser Patienten war ähnlich und unterschied sich nicht signifikant. Christ-Crain et al (65) zeigten ähnliche Ergebnisse für eine Patientengruppe mit einer ambulant erworbenen Pneumonie (CAP – **c**ommunity **a**cquired **p**neumonia).

In einer Subgruppenanalyse der BACH-Studie (6), die Notaufnahmepatienten mit Dyspnoe untersuchte, wurden Patienten mit Erst- oder Zweitdiagnose Pneumonie untersucht. Bei initial ungewisser Diagnose (kardiale oder pulmonale Genese der Dyspnoe oder Kombination aus beidem) war Procalcitonin ein starker Marker und damit Entscheidungshelfer für die endgültige Diagnosestellung. Hier konnte PCT prognostisch genutzt werden.

Bei Procalcitonin-Werten  $> 0,21$  ng/ml war das Outcome der Patienten ohne antibiotische Behandlung deutlich verschlechtert. Aber auch das Outcome von antibiotisch behandelten Patienten ohne erhöhte PCT-Werte mit akuter Herzinsuffizienz verschlechterte sich. Procalcitonin ist ein hilfreicher Entscheidungshelfer und Wegweiser für die weitere Behandlung (6). Diesen Marker nun mit einem relativ unkomplizierten Score, dem CRB-65-Score, zu kombinieren, um Patienten zu identifizieren, die von einem schlechten Outcome betroffen sind, wurde bislang nur spezifisch für pulmonale Erkrankungen gezeigt, vor allem sind hier Studien und Arbeiten des CAP-Netzes zu nennen von Bauer et al, Seligman et al und Krüger et al (10, 48, 71). Es stellt sich damit die Frage, ob Procalcitonin auch bei dem unspezifischen Symptom Dyspnoe des Notaufnahmepatienten eine Aussage über das Outcome dieser Patienten ermöglicht.

## 1.4 CRB-65-Score

### 1.4.1 Aussagefähigkeit des CRB-65-Scores

Der CRB-65-Score (10) ermöglicht die Einschätzung des Schweregrades einer Pneumonie und das damit verbundene Mortalitätsrisiko. Der Score dient der Ersteinschätzung und wird in den Notaufnahmen zur Risikoprädiktion genutzt. Die S3-Leitlinie zur Behandlung erwachsener Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie empfiehlt diese Risikoeinschätzung direkt in der Notaufnahme (72), um die adäquate Weiterbehandlung (ambulant, stationär bzw. intensivmedizinisch) des Patienten sicherzustellen.

Der CRB-65-Score (10) setzt sich zusammen aus den vier Items Desorientiertheit (**C**onfusion), die „krankheitsbedingt vorhanden“ sein muss, der Atemfrequenz (**R**espiratory Rate), dem Blutdruck (**B**lood-Pressure) und dem Lebensalter des Patienten, die jeweils mit 1 Punkt bewertet werden, wenn der Patient desorientiert ist, die Atemfrequenz bei  $\geq 30$  pro Minute liegt, der Blutdruck systolisch unter 90 mmHg und / oder der diastolische Wert unter 60 mmHg liegt und der Patient 65 Jahre und älter ist. Minimal sind also null Punkte bis maximal 4 Punkte zu erreichen. Die Punktwerte werden drei Risikogruppen zugeordnet mit steigenden Mortalitätsraten wie Bauer et al darstellen (10). Bei Risikoklasse 1 (0 Punkte) liegt ein Mortalitätsrisiko von 1%, bei Risikoklasse 2 (1-2 Punkte) ein mittleres Mortalitätsrisiko von 8% und bei Risikoklasse 3 (3-4 Punkte) ein hohes Mortalitätsrisiko von 31-34% vor(10, 73).

### 1.4.2 Entwicklung

Dyspnoe ist ein häufig beklagtes Symptom in den Notaufnahmen Lemm et al (4) und Maisel et al (6) und im ambulanten Bereich nach Parshall et al (12). Ursache für Dyspnoe ist neben kardialen Erkrankungen und deren akuten Dekompensationen die große Gruppe der pulmonalen Erkrankungen verschiedener Genese. Aus dieser Gruppe sind die Infektionserkrankungen wie die Pneumonien hervorzuheben. Schwierigkeiten in der Notaufnahme wie auch im ambulanten Bereich bereitete die schnelle Erfassung der Schwere der Erkrankung und die daraus folgende Entscheidung darüber, ob eine weitere stationäre Behandlung mit den Möglichkeiten eines Krankenhauses inklusive intensivmedizinischer Versorgung oder eine ambulante Weiterbehandlung ausreichend war wie Möckel et al in einer Untersuchung der Symptome und resultierenden Diagnosen untersucht haben (1). Valide Score-Systeme als Entscheidungshilfen zur stationären oder ambulanten Behandlung für eine ambulant erworbene Pneumonie (CAP) wurden erstmals 1997 von Fine et al (74) validiert. Diese Arbeitsgruppe entwickelte anhand eines großen Datenpools (insgesamt 14.199 Patientendatensätze) den PSI PORT (Pneumonia Severity Index). Zahlreiche weitere Studien schlossen sich an, Score-Systeme wurden verglichen, modifiziert und validiert. Eine gute Übersicht legte Niederman et al (75) vor. Hier wurde der aufwändige, 25 Items umfassende PSI (Pneumonia Severity Index) mit dem CURB-65-Score (Confusion/Urea/Respiratory Rate/Bloodpressure/Age>65 (5 Items) und dem CRB-65-Score (Confusion/Respiratory Rate/Bloodpressure/Age>65) (4 Items) verglichen. Im Ergebnis konnte der PSI ein niedriges Mortalitätsrisiko am besten erkennen, der Zeitaufwand zur Ausführung des PSI ist jedoch deutlich höher gegenüber den beiden anderen Scores mit einer deutlich geringeren Anzahl der zu erhebenden Items.

Zu Anfang nur für die Entscheidung zwischen ambulanter oder stationärer Behandlung entwickelt, schlossen sich Untersuchungen hinsichtlich der Mortalitätsrate an. Metaanalysen und Reviews von Loke et al (76) und McNally et al (77) konnten immer wieder zeigen, dass der PSI und CURB-65-Score Patienten mit einem geringen Risiko gut identifizieren können. Nicht nur der PSI wurde mit CURB- oder CRB-65-Score verglichen, weitere Arbeiten zeigten, dass die einfachen Score-Systeme durchaus gute Vorhersagen liefern, wie auch von Lim et al (78) dargestellt. Hier wurde gezeigt, dass der angewandte CURB-65-Score eine leichte Übersterblichkeit prognostiziert bei ambulant behandelten Pneumonien in niedrigeren Risikoklassen. Der CURB-65-Score entspricht hier der "British Thoracic Society Rule". Der CURB- und der CRB-65-Score wurden vom deutschen CAP-Netz ausführlich untersucht und validiert. In einer Arbeit von Bauer et al (10) konnte der CRB-Score (Confusion/Respiratory Rate/Bloodpressure ohne die Berücksichtigung

des Alters) niedrigere Risikoklassen bei ambulant erworbener Pneumonie nicht identifizieren, der leicht anwendbare CRB-65-Score (mit Altersberücksichtigung) ermittelte jedoch ähnlich gute prognostische Werte bezüglich der Mortalität wie der CURB-Score. Ochoa-Gondar et al (79) attestierten PSI, CURB- und CRB-65-Score ähnlich gute Vorhersagewerte bezogen auf eine 30-Tage-Mortalität. Dwyer et al (80) bestätigten diese eindeutig guten Vorhersagewerte der drei Scoresysteme bezogen auf die durch *Streptococcus pneumoniae* ausgelöste Lungenentzündung. Myint et al (81) entwarfen einen sog. SOAR-Score, der ähnlich dem CRB-65-Score Alter und Atemfrequenz berücksichtigt und zusätzlich die Sauerstoffsättigung und den systolischen Blutdruckwert mit einbezieht. Die Begrenzung auf den systolischen Blutdruckwert erklären Myint et al mit der Vorstellung, dass ältere Patienten häufiger niedrigere systolische Drücke aufweisen.

Spezielle Alters- und Patientengruppen wurden ebenfalls isoliert betrachtet. Ewig et al (82) untersuchten Pflegeheimbewohner mit Pneumonie und verglichen die Mortalitätsrate sowie das Erregerspektrum im Vergleich zu ambulanten CAP-Patienten u.a. mit Hilfe des CRB-65-Scores. Die Sterblichkeit der Pflegeheimbewohner war vierfach erhöht gegenüber den ambulanten Patienten bei ähnlichem Erregerspektrum, was letztlich der Multimorbidität der Pflegeheimbewohner zugeschrieben wurde. Klapdor et al (83) untersuchte jüngere Patientengruppen im Rahmen des CAP-Netzes mit Erfassung des CRB-65-Scores. Erwartungsgemäß war die Mortalität geringer, das Erregerspektrum der CAP (Pneumokokken, Mykoplasmen) begrenzt. Antibiosen wurden in dieser Untersuchung von Klapdor et al (83) interessanterweise häufiger und kürzer verabreicht.

McNally et al (77) untersuchten den CRB-65-Score in der hausärztlichen Praxis bei Atemwegsinfektionen. Da hier die ambulante Mortalitätsrate überschätzt wurde, rät die Autorin zum umsichtigen Einsatz in diesem Bereich.

Nicht nur klinische Parameter wurden mit dem CRB-65-Score korreliert, auch bildgebende Verfahren wurden eingesetzt. Pauls et al (84) wollten eine typische Bildmorphologie in einer thorakalen Computertomographie als unabhängigen Mortalitätsprädiktor herausarbeiten. Es zeigte sich, dass radiologische Veränderungen nur bedingt für den Schweregrad der Pneumonie herangezogen werden können. Verschiedene Altersgruppen wurden ebenfalls betrachtet. Charles et al (85) untersuchten den CRB-65-Score bei radiologisch gesicherter CAP. Die Sensitivität des CRB-65-Scores ist bei jüngeren und älteren Patienten gleich, die Spezifität bei schwerer CAP ist gegenüber jüngeren Patienten jedoch geringer. In dieser Studie konnte erstaunlicherweise kein Zusammenhang zwischen Komorbidität und Mortalität ausgewiesen werden.

Verschiedene Infektionsparameter wie Procalcitonin, CRP, Copeptin, proANP wurden durch Krüger et al (47) bei Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie untersucht. In Kombination mit dem CRB-65-Score konnten bezogen auf die gesicherte Pneumonie valide Aussagen über Kurz- und Langzeitmortalität (28 bzw. 180 Tage) getroffen werden. Andere Autoren wie Huang et al (86) sahen nur einen geringen Nutzen der Kombination von Score-Systemen und Infektparametern.

Blieb die validierte Anwendung des Scores zunächst auf die ambulant erworbene Pneumonie beschränkt, zeigt eine Arbeit von Ewig et al (73), die von der Bundesstelle für Qualitätssicherung initiiert wurde, anhand eines gigantischen Datenpools (Daten von 660.594 Patienten, 78 Krankenhäuser, deutschlandweit erhoben), dass der einfach anwendbare CRB-65-Score über alle Altersgruppen eine valide Mortalitätsaussage für stationär behandelte Patienten mit gesicherter CAP (ambulant erworbener Pneumonie) treffen kann. Ewig et al (87) hatten eine ähnliche Aussage bereits vier Jahre vorher mit der Auswertung von 388.406 Patientendaten darlegen können. Diese Patientendaten stammten ebenfalls von deutschen Krankenhäusern, die Patienten wurden wegen einer ambulant erworbenen Pneumonie behandelt. Die Mortalitätsrate war höher als vor Datenanalyse erwartet, wobei die häufigsten Komorbiditäten kardiale Erkrankungen (19,23%), zerebrale Erkrankungen (13,75%), Lungenerkrankungen ohne COPD (13,05%), Diabetes mellitus (11,89%) und COPD (9,1%) waren, gefolgt von Nierenerkrankungen (8,64%) und Demenz (5,96%).

Eine Studie von Bont et al (88) untersuchte eine Altersgruppe von über 65-Jährigen ohne radiologisch gesichertes Infiltrat. Mit dem CRB-65-Score konnte zwar gut diskriminiert werden zwischen ambulant oder stationär notwendiger Weiterbehandlung, es zeigte sich aber eine vergleichbar niedrigere Mortalitätsrate. Es ist daher möglich, dass hier Patienten ohne schwere Pneumonie eingeschlossen wurden, die „nur“ an einer Tracheobronchitis litten.

Der CRB-65-Score hat sich aus dem CURB-65-Score entwickelt. Bei letzterem wurde der Harnstoffwert im Blutserum zur Ermittlung des Punktwertes berücksichtigt. Die eigentliche Entwicklung des Scores erfolgte zur Schwereinteilung einer CAP, der ambulant erworbenen Pneumonie. Diese zunächst ambulant vorstelligen Patienten erhalten in der Regel keine Blutentnahme zur Bestimmung der Retentionsparameter einschließlich Harnstoff wie Bauer et al (10) darstellten.

## **2 Zielsetzung der vorliegenden Analyse**

In der vorliegenden Studie wird die Kombination des ermittelten Wertes des CRB-65-Scores mit dem Infektionsmarker Procalcitonin als Prädiktoren für die Langzeit-Mortalität bei einer Patientengruppe untersucht. Die ausgewertete Patientengruppe ist Teil einer Gesamtkohorte, die sich mit dem unspezifischen Symptom Dyspnoe und / oder Brustschmerz in der Notaufnahme der Charité vorstellte und für die BIC-2-Studie (siehe 3.1) rekrutiert werden konnten.

Diese Vorhersage soll durch die Kombination aus dem Wert des Biomarkers Procalcitonin mit dem Punktwert des CRB-65-Scores bezogen auf die 1-Jahres-Mortalität und die 3-Monats-Mortalität gezeigt werden.

Da es sich bei dem CRB-65-Score um ein Instrument für pulmonale Erkrankungen handelt, wurden primär die Daten der Dyspnoe-Patienten in Relation zur Gesamtkohorte untersucht.

Die folgenden Fragestellungen sollen untersucht werden:

### **2.1 Primäre Fragestellung:**

- **Kann das Mortalitätsrisiko bezogen auf die 1-Jahres-Gesamtmortalität von unselektierten Notfall-Patienten mit Dyspnoe durch die Kombination von Procalcitonin und CRB-65-Score vorhergesagt werden?**

### **2.2 Sekundäre Fragestellungen:**

- Wie ist der prognostische Wert von Procalcitonin in Kombination mit CRB-65-Score bei diesen Patienten bezogen auf die 90-Tage-Gesamtmortalität?
- Wie sind die prognostischen Werte der Einzelparameter Procalcitonin und CRB-65-Score bei Notfall-Patienten bezogen auf die 1-Jahres-Gesamtmortalität und die 90-Tage-Gesamtmortalität?
- Wie hoch ist die Krankenhausmortalität im untersuchten Patientenkollektiv bezogen auf die unterschiedlichen Geschlechter, Altersgruppen und endgültigen Diagnosen?

### **3 Methoden, Patientenkollektiv und Datenerhebung**

Im Februar 2013 erfolgte die retrospektive ergänzende Datenerhebung aus den bereits erfassten Parametern der BIC-2-Studie und die Analyse zur aktuellen Studie. Im Folgenden wird die Verfahrensweise erläutert und in den einzelnen Unterpunkten detailliert dargestellt.

#### **3.1 BIC-2-Studie als Datenquelle**

Die Blutproben und Daten für die aktuelle Arbeit wurden der BIC-2-Studie (Biomarkers in Cardiology) entnommen, ausgewertet, ergänzt und erneut evaluiert. Diese Studie wird im Folgenden kurz vorgestellt:

Die BIC-2-Studie (Biomarkers in Cardiology-2-Study) war eine prospektiv durchgeführte, klinische Kohortenstudie des Arbeitsbereiches Notfallmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin des Campus Virchow-Klinikum. Ziel der Studie war die Entwicklung einer Biomaterialdatenbank mit Blutproben und patienten- und krankheitsbezogenen Daten von Notfall-Patienten mit kardialen Leitsymptomen, die für die Evaluation neuer Biomarker genutzt wird. Es wurden 546 Patienten mit akutem Brustschmerz (n=241) und akuter Luftnot (n=305) von Februar 2008 bis August 2010 bei ihrer Vorstellung in der Notaufnahme in die Studie eingeschlossen.

##### **3.1.1 Studiendesign der BIC-2-Studie**

Die BIC-2-Studie wurde als Single-Center-Studie in der Internistischen Notaufnahme der Charité Universitätsmedizin Berlin am Campus Virchow-Klinikum durchgeführt. Eingeschlossen wurden konsekutive Patienten, die mit einem kardialen Leitsymptom in der Notaufnahme vorstellig wurden. Einschlusskriterien waren Luftnot und / oder Brustschmerz bei Vorstellung in der Rettungsstelle. Die Patienten mussten mindestens 18 Jahre alt und einwilligungsfähig sein. Ausschlusskriterien für Patienten waren ein Hämoglobinwert  $\leq 10$  g/dl, eine angenommene Lebenserwartung unter 6 Monaten, ein Schockzustand bei Aufnahme sowie eine Vorstellung in der Notaufnahme unter polizeilicher Überwachung. Jeder Patient konnte ohne Angabe von Gründen sein Einverständnis zu jedem Zeitpunkt der Studie zurückziehen.

Zeitnah nach Vorstellung in der Notaufnahme erfolgte die Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Aufklärung und schriftliche Einwilligung der Patienten.

Die Studienblutentnahme erfolgte bei Patienten mit akutem Brustschmerz innerhalb von 2 Stunden, bei Patienten mit akuter Luftnot innerhalb von 24 Stunden nach der initialen Vorstellung der Patienten in der Notaufnahme der Charité Campus Virchow Klinikum. Die Abnahme erfolgte durch das medizinische Fachpersonal (Pflegepersonal der Notaufnahme, Ärzte der Notaufnahme),

durch die Studienärzte oder angeleitete Mitarbeiter der Arbeitsgruppe BIC-2 nach klinischem Standard. Ein Routinelabor wurde bei Aufnahme bestimmt (kleines Blutbild, Natrium, Kalium, Protein, Glucose, Kreatinin, CRP, TSH). Nach Einschluss in die BIC-2-Studie wurde zusätzlich 25 ml Cubitalvenenblut separat gewonnen. Die gesamte Probenentnahme bestand aus zweimalig 2,0 ml EDTA-Vollblutprobe, 8,5 ml EDTA Plasma, 5 ml EDTA Plasma, 6 ml Citratplasma, 8 ml Lithium Heparin Plasma und 8,5 ml Serum. Die Laboranalysen erfolgten regulär im Labor der Charité Campus Virchow Klinikum, das Studienblut wurde gesondert bearbeitet. Die Dokumentation erfolgte durch das Studienpersonal auf speziellen Laborbegleitscheinen mit Probanden-ID-Code (BIC2 plus fortlaufende Nummer), Patientenetikett, Datum und Uhrzeit der Blutentnahmen sowie Bearbeitungszeit ergänzt durch die Unterschrift des Studienpersonals. Die beiden EDTA-Röhrchen wurden bei Raumtemperatur für 30 min gelagert und anschließend bei -20°C gefroren. Die restlichen Blutentnahmeröhrchen wurden bis zur Zentrifugation gekühlt gelagert und für 10 min. bei 4°C mit 3000°U/min zentrifugiert. Jeweils 200 µl Serum wurde in sechs Aliquots der Fa. Nerbe Plus (Nr. 05-642-0100) mit einem Fassungsvermögen von 500 µl pipettiert und ebenfalls bei -20°C tiefgekühlt. Die Aufbewahrung erfolgte in einem gesonderten Studienkühlschrank. Spätestens nach zwei Wochen Lagerung wurde diese Proben in das Zentrallabor der Charité Campus Virchow Klinikum transportiert und dort bei -80°C eingelagert. Das Studienpersonal dokumentierte die einzelnen Schritte mit Datum, Uhrzeit, Unterschrift.

Wie bei jeder Testdurchführung ergeben sich bei Mehrfachbestimmungen derselben Probe mehr oder weniger große Abweichungen vom exakten Wert.

Zusätzlich wurden anhand eines Standard-Fragebogen (Case Report Form = CRF) die folgenden patienten- und krankheitsbezogenen Daten erfasst: klinische Basisdaten (Alter, Größe und Gewicht, Vitalparameter, strukturierter körperlicher Untersuchungsbefund, NYHA-Klassifikation, Killip-Klassifikation, Braunwald-Klassifikation), aktuelle Anamnese, Eigen- und Familienanamnese, kardiale Risikofaktoren, Medikamentenanamnese und ein 12-Kanal-EKG in Ruhe. Diese Parameter wurden durch Befragung der Patienten sowie Angaben aus dem Rettungssellenschein nach der Akutbehandlung und durch ggf. vorhandene weitere Untersuchungsbefunde wie Langzeit-EKG, Koronarangiographie und Koronarintervention, Echokardiographie und Lungenfunktionstest, die während des aktuellen klinischen Aufenthalts und ggf. während des dreimonatigen Follow-Up-Zeitraums bei einem erneuten stationären Aufenthalt erhoben wurden, erfasst. Nach Abschluss der Studie wurden alle Studiendokumente von einem unabhängigen Facharzt für Innere Medizin / Kardiologie gesichtet, um eine endgültige Hauptkrankenhausdiagnose für die Studienpatienten festzulegen. Dieser Arzt hatte dabei keinen

Zugang zu den Biomarker-Ergebnissen. Ein für die Studie erstelltes elektronisches Datenerfassungs-System (eCRF) diente der elektronischen Dokumentation und bildete die Basis der Datenbank. Hierfür wurde eine ausführliche Anleitung zum Ausfüllen des eCRFs erstellt, sodass einheitliche Definitionen und Kriterien die Fehler bei der Einschätzung und Übertragung auch unklarer oder nicht eindeutiger Fälle durch das Studienteam minimiert werden sollten. Das Studienblut wurde anhand detaillierter Standard Operating Procedures versandt, verarbeitet und gelagert, wobei alle Prozesszeiten der Proben von der Entnahme bis zu ihrer endgültigen Lagerung dokumentiert wurden.

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorstellung in der Notaufnahme mit dem Leitsymptom Brustschmerz oder Luftnot</li> <li>• Patient ist <math>\geq 18</math> Jahre und einwilligungsfähig</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämoglobin <math>\leq 10</math> mg/dl</li> <li>• Lebenserwartung <math>\leq 6</math> Monate</li> <li>• Schockzustand</li> <li>• Hospitalisierung unter polizeilicher Überwachung</li> </ul>

Tabelle 4: Ein- und Ausschlußkriterien BIC-2-Studie

### 3.1.2 Ethikvotum der BIC-2 Studie

Die BIC-2-Studie wurde unter den Kriterien der ICH-GCP (International Conference on Harmonisation Guideline for Good Clinical Practice) durchgeführt. Die schriftliche Einverständniserklärung der Patienten lag vor, die sie zu jeder Zeit ohne Angabe von Gründen widerrufen konnten. Die BIC-2-Studie wurde durch die Ethik-Kommission der Charité Campus Virchow-Klinikum genehmigt unter der Ethikvotum-Nr. EA2/030/07 vom 22.03.2007. Die Studie ist beim Deutschen Register für klinische Studien (DRKS) registriert (DRKS-ID: DRKS00000309).

### 3.1.3 Follow-Up der BIC-2-Studie

Für die BIC-2-Studie wurde nach drei Monaten ein telefonisches Follow-Up durchgeführt. Die Ergebnisse der Telefonbefragung wurden mit Hilfe eines Fragebogens erfasst. Erfragt wurde, ob sich die Patienten erneut in einer Rettungsstelle vorgestellt hatten oder, bei Telefonkontakt mit Angehörigen, ob der Patient zwischenzeitlich verstorben war.

Befand sich der Patient zum Zeitpunkt des telefonischen Follow-Ups in stationärer Behandlung, wurden nach seiner Einwilligung die Daten der aktuellen Krankenakte ausgewertet und ins eCRF eingepflegt. Patienten ohne Telefonkontakt wurden angeschrieben mit der Bitte um Rückantwort. War auch diese Kontaktaufnahme erfolglos, wurde der Hausarzt befragt, falls dieser bekannt war. Ansonsten erfolgte eine Abfrage über das Einwohnermeldeamt (Berliner Melderegister), um ggf. eine neue Anschrift oder das Todesdatum zu erfassen. War keinerlei Kontaktaufnahme erfolgreich und wurde der Patient auch nicht im Berliner Melderegister gefunden, galt der Patient als „lost-to-follow-up“ und wurde entsprechend gekennzeichnet. Dies war bei 23 Patienten der Fall.

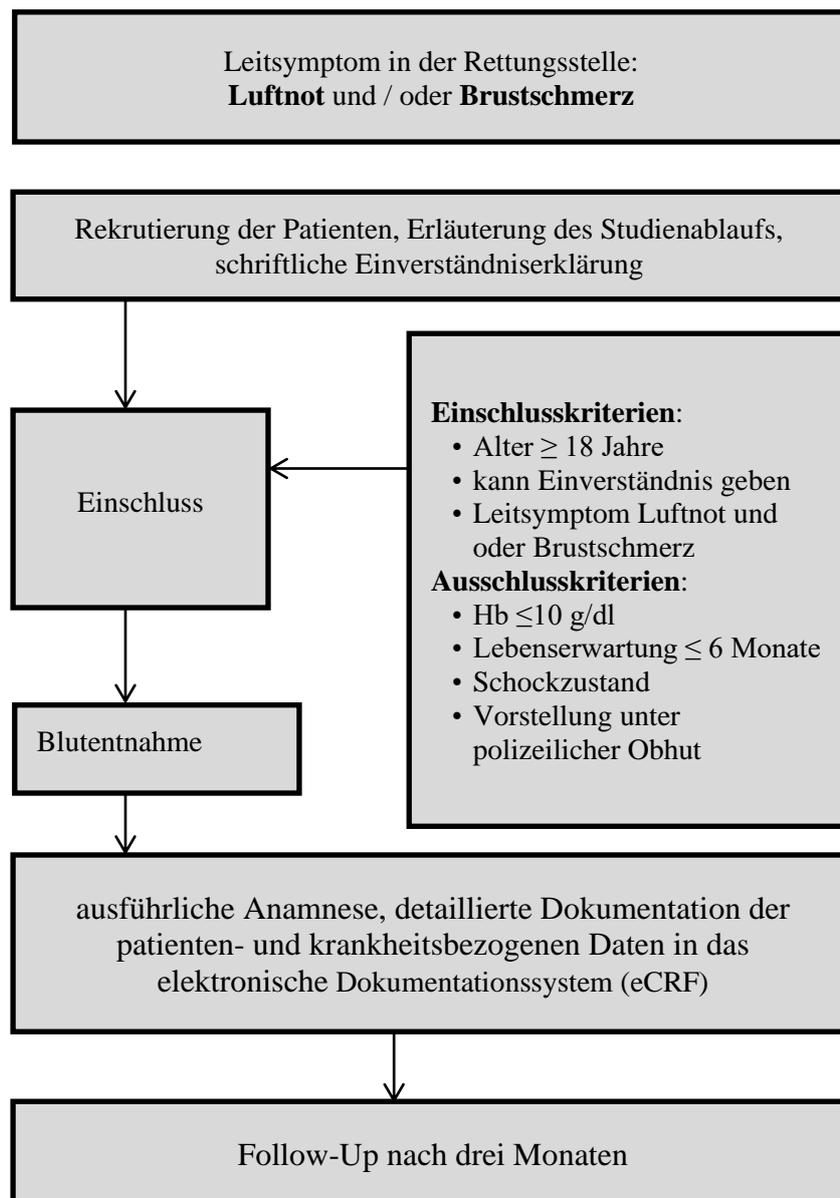


Abbildung 4: Studienablauf BIC 2

## **3.2 Datenerhebung**

Anhand der vorliegenden Daten wurde von allen 537 eingeschlossenen Patienten (von initial 546 zogen neun Patienten ihr Einverständnis zurück) der BIC-2-Studie zunächst der CRB-65-Score ermittelt. Der Procalcitonin-Wert lag aus der BIC-2-Studie vor.

Mit Hilfe des Berliner Melderegisters wurde das Überleben oder das Versterben der Patienten überprüft. Waren die Patienten lt. Melderegister verstorben, wurde im KIS (Krankenhaus-Informationen-System) der Charité geprüft, ob der Tod während einer stationären Behandlung in der Charité eingetreten war. Aufgrund der dann vorliegenden Behandlungsdaten konnte die Todesursache als ICD-10-Codierung erfasst werden. Fand sich kein Eintrag im Melderegister erfolgte eine erneute Abfrage in der Patientendatenbank, um zu ermitteln, ob der Patient erneut in stationärer Behandlung war. Verstarb der nicht im Melderegister hinterlegte Patient während der stationären Behandlung, wurde dies ebenfalls erfasst. Die so ermittelten Daten wurden mit den bereits vorhandenen Daten der BIC-2-Studie elektronisch zusammengeführt und ausgewertet.

## **3.3 Procalcitonin**

Das Procalcitonin wurde bei Aufnahme in die BIC-2-Studie in der Notaufnahme quantitativ aus der Studienblutentnahme aus dem EDTA-Blutröhrchen der Patienten bestimmt.

Die Messung des Procalcitonins erfolgte mit Hilfe eines automatisierten Immunofluoreszenz-Assays der Firma Brahms (B R A H M S PCT sensitive KRYPTOR®-Assay). Die Nachweisgrenze für Procalcitonin liegt bei diesem Verfahren bei 0,02 ng/ml. Diese Messmethode bedient sich der TRACE™-Technologie (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission) im Sandwich-Testprinzip, was die untenstehende Grafik anschaulich verdeutlicht. Procalcitonin bildet hier mit modifizierten murinen Antikörpern einen Immunkomplex. Der erste Antikörper trägt als Energielieferanten (Donator) ein Europium-Ion (Kryptat). Der zweite Antikörper enthält als Akzeptor Anteile eines lichtsammelnden Algenproteins (XL 665). Nach der Bildung des Immunkomplexes kommt es zu einer strahlungsfreien Energiefreisetzung. Diese Reaktion muss durch externe Anregung mittels Stickstofflaser angestoßen werden. Das Emissionsspektrum des Donators überlappt sich mit dem Absorptionsspektrum des Akzeptors, wodurch einerseits eine Verstärkung des Fluoreszenzsignals und andererseits eine Verlängerung des Akzeptorsignals erreicht wird. Eine Fluoreszenzmessung des Signals im Mikrosekundenbereich ist nun möglich, wobei sich das Signal proportional zur Procalcitonin-Konzentration der Serum-Probe verhält. Bei dieser Messmethode handelt es sich um eine exakte Bestimmung der Procalcitonin-Werte im Serum, im Gegensatz zu ebenfalls verfügbaren semi-quantitativen Bestimmungen, die hier nicht zum Einsatz gekommen sind.

Der Cut-off-Wert für Procalcitonin wurde auf einen Wert von 0,2 ng/ml festgelegt. Grundlage für die Wahl dieses niedrigen Cut-Off-Wertes war die BACH-Studie (6), die zeigen konnte, dass Notaufnahme-Patienten mit akuter Herzinsuffizienz und Procalcitoninwerten  $> 0,2$  ng/ml ein schlechteres Outcome hatten.

Die untenstehende Abbildung zeigt graphisch die Procalcitonin-Messmethode (89):

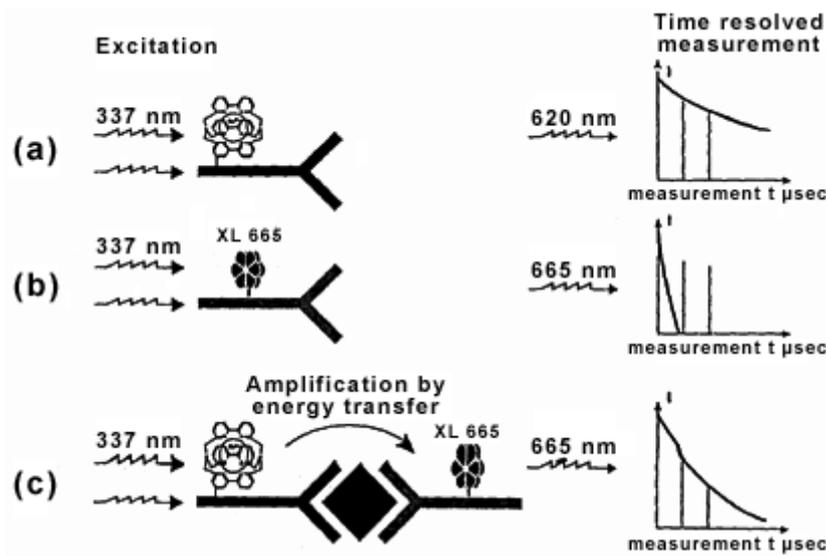


Abbildung 5: Messprinzip TRACE™-Methode mit BRAHMS PCT sensitive KRYPTOR®

Empfehlung der Interpretation der Messwerte nach Herstellerangaben:

PCT in $\mu\text{g/l}$ (=ng/ml)	Analyse
$< 0,1$	Keine Anzeichen einer bakteriellen Infektion. Von einer Therapie mit Antibiotika wird dringend abgeraten, auch wenn im Rahmen von AECOPD eine lungenfunktionelle Beeinträchtigung vorliegt.
0,1 bis $< 0,25$	Eine bakterielle Infektion ist unwahrscheinlich. Von Antibiotika wird abgeraten.
0,25 bis $< 0,5$	Eine bakterielle Infektion ist möglich. Einleitung einer antimikrobiellen Therapie wird empfohlen.
$> 0,5$	Verdacht auf eine bakterielle Infektion. Behandlung mit Antibiotika wird dringend empfohlen.

Tabelle 5 : Interpretationshilfe des Herstellers für PCT-Werte nach Brahms (89)

### 3.4 CRB-65-Score:

Der CRB-65-Score setzt sich zusammen aus Desorientiertheit (**C**onfusion), die „krankheitsbedingt vorhanden“ mit 1 Punkt bewertet wird. Bei unauffälligen Patienten bleibt der Punktwert bei 0 Punkten. Die Atemfrequenz (**R**espiratory Rate) wird mit 1 Punkt bewertet, wenn sie bei  $\geq 30$  pro Minute liegt, unterhalb dieser Frequenz wurden 0 Punkte notiert, der Blutdruck (**B**lood-Pressure) wird mit 1 Punkt bewertet, wenn die systolischen Werte unter 90 mmHg und / oder die diastolischen Werte unter 60 mmHg liegen. Der letzte Punkt ist durch das Lebensalter des Patienten festgelegt. War der Patient 65 Jahre oder älter am Tag der Vorstellung in der Rettungsstelle, wurde 1 Punkt vergeben, bei jüngeren Patienten kein Punkt. Einen Überblick gibt die folgende, selbsterstellte Tabelle 6:

<b>CRB-65-Score</b>	ja = 1 Punkt / nein = 0 Punkte
Desorientiertheit	
Atemfrequenz $\geq 30$	
Blutdruck in mmHg $\leq 90$ sys. / $\leq 60$ diast.	
Alter $\geq 65$ Jahre	
Summe	

Tabelle 6: CRB-65-Score mit Punktwerten

Der maximale Summen-Punktwert beträgt beim CRB-65-Score 4 Punkte, der minimale entsprechend 0 Punkte. Eine Einteilung erfolgt nach Risikogruppen je nach Summenwert und unterschiedlichem 30-Tage-Mortalitätsrisiko. Bei 0 Punkten liegt Risikoklasse 1 mit einer Mortalitätsrate bis 1% vor, bei 1 – 2 Punkten Risikoklasse 2 mit einer Mortalitätsrate bis 8%, bei 3 – 4 Punkten Risikoklasse 3 mit einer Mortalitätsrate bis 31% nach Bauer et al (10).

Anhand der dokumentierten Parameter bei Aufnahme in der Notaufnahme wie Lebensalter, Atemfrequenz, Blutdruck und Bewusstseinszustand wurde der CRB-65-Score retrospektiv ermittelt. Die einzelnen Items ergaben sich aus den Messdaten des Erste-Hilfe-Scheins wie Atemfrequenz und Blutdruck, der krankheitsbedingte Bewusstseinszustand und die Kognition wurden dokumentiert mit der Angabe: „Patient ist zu allen Qualitäten orientiert“ oder „nicht orientiert“. Fehlte diese Angabe, wurde eine mögliche Desorientiertheit aus den Anamnesedaten eruiert. Fehlten entsprechende Daten zur Bestimmung des CRB-65-Scores, konnte dieser Datensatz nicht in die Auswertung einfließen.

### **3.5 Outcome - Überprüfung der Mortalität:**

Die Mortalität wurde mit Hilfe des Berliner Melderegisters überprüft. Bei Verstorbenen wurden diese Patienten im klinischen Dokumentationssystem der Charité (KIS) gesucht um zu überprüfen, ob sie sich zur erneuten Behandlung in der Charité befunden hatten und welcher Status bei Entlassung vorlag. Verstarb der Patient während der stationären Behandlung konnte anhand des abschließenden Arztbriefes die Todesursache dokumentiert werden. Waren Patienten nicht in Berlin gemeldet, wurden die Patienten ebenfalls im klinischen Dokumentationssystem der Charité gesucht. So konnten auch nicht in Berlin gemeldete Patienten, z. B. aus dem Umland, bei Versterben während einer erneuten stationären Behandlung erfasst werden. Lagen entsprechende Informationen anhand des Arztbriefes vor, wurde die Todesursache mit ICD-10-Code erfasst. Dieser ICD-10-Code wurde, falls nicht im Arztbrief angegeben, mit Hilfe des Online-Portals des DIMDI (Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information), Stand Februar 2013, ermittelt.

Das Aufnahmedatum in die BIC-2-Studie war bekannt. Mit dem ermittelten Todesdatum konnten die Mortalität nach 1 Jahr, nach 3 Monaten und auch das Überleben erfasst und ausgewertet werden.

Die Dokumentation der erhobenen Parameter erfolgte auf den entsprechenden Bögen (s. Abb. 7).



**BIC-2**  
Follow-up 2 und CRB-65 Score

BIC2-ID:

Datum:

CRB-Score:	Punkte gesamt
<b>Pneumoniebedingte Desorientiertheit</b>	
<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> nicht beurteilbar	
<b>Atemfrequenz <math>\geq 30</math>/min</b>	
<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> nicht beurteilbar	
<b>Blutdruck (systolisch <math>&lt; 90</math>mmHg or diastolisch <math>\leq 60</math>mmHg)</b>	
<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> nicht beurteilbar	
<b>Alter <math>\geq 65</math> Jahre</b>	
<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> nicht beurteilbar	
(Jedes Kriterium wird mit einem Risikopunkt bewertet)	
<b>Eingruppierung der Patienten in die Risikoklassen (bitte ankreuzen):</b>	
<input type="radio"/> Risiko klasse 1 = 0 vorhandene Kriterien nach CRB-65 (Sterblichkeit niedrig: ca. 1%)	
<input type="radio"/> Risiko klasse 2 = 1 - 2 vorhandene Kriterien nach CRB-65 (Sterblichkeit mittel: ca. 8%)	
<input type="radio"/> Risiko klasse 3 = 3 - 4 vorhandene Kriterien nach CRB-65 (Sterblichkeit hoch: ca. 31 - 34%)	
(Beatmete Patienten werden immer in die Risikoklasse 3 eingeordnet)	

**Follow-up:**

**Wurde der Patient im Melderegister gefunden?**

ja       nein

**Ist der Patient im Follow-up Zeitraum verstorben?**

ja       nein       nicht beurteilbar

**Wenn in der Charité verstorben:**

Todesdatum:

Vermutliche Todesursache:

ICD-Code Todesursache:

Unterschrift:

Abbildung 6: Formular der Datenerfassung für aktuelle Studie

Zusammengefasst wurde nach Sichtung des vorliegenden Datensatzes des Patienten der CRB-65-Score aus dem Behandlungsbogen der Notaufnahme ermittelt. Im zweiten Schritt erfolgte die Überprüfung des Patienten im Berliner Melderegister. Der Status des Patienten war: lebend, verstorben, verzogen oder nicht erhebbar bzw. unbekannt. Bei „lebend“ erfassten Patienten wurde die Datenerhebung abgeschlossen. Bei Verstorbenen, Verzogenen und den Patienten mit unbekanntem Status erfolgte die Abfrage im Krankenhaus-Informationssystem der Charité Campus Virchow. Bei erneuter Behandlung in der Charité Campus Virchow wurde der Entlass-Status des Patienten erfasst und bei verstorbenen Patienten die ICD-10-Codierung der Todesursache laut abschließendem Arztbrief dokumentiert.

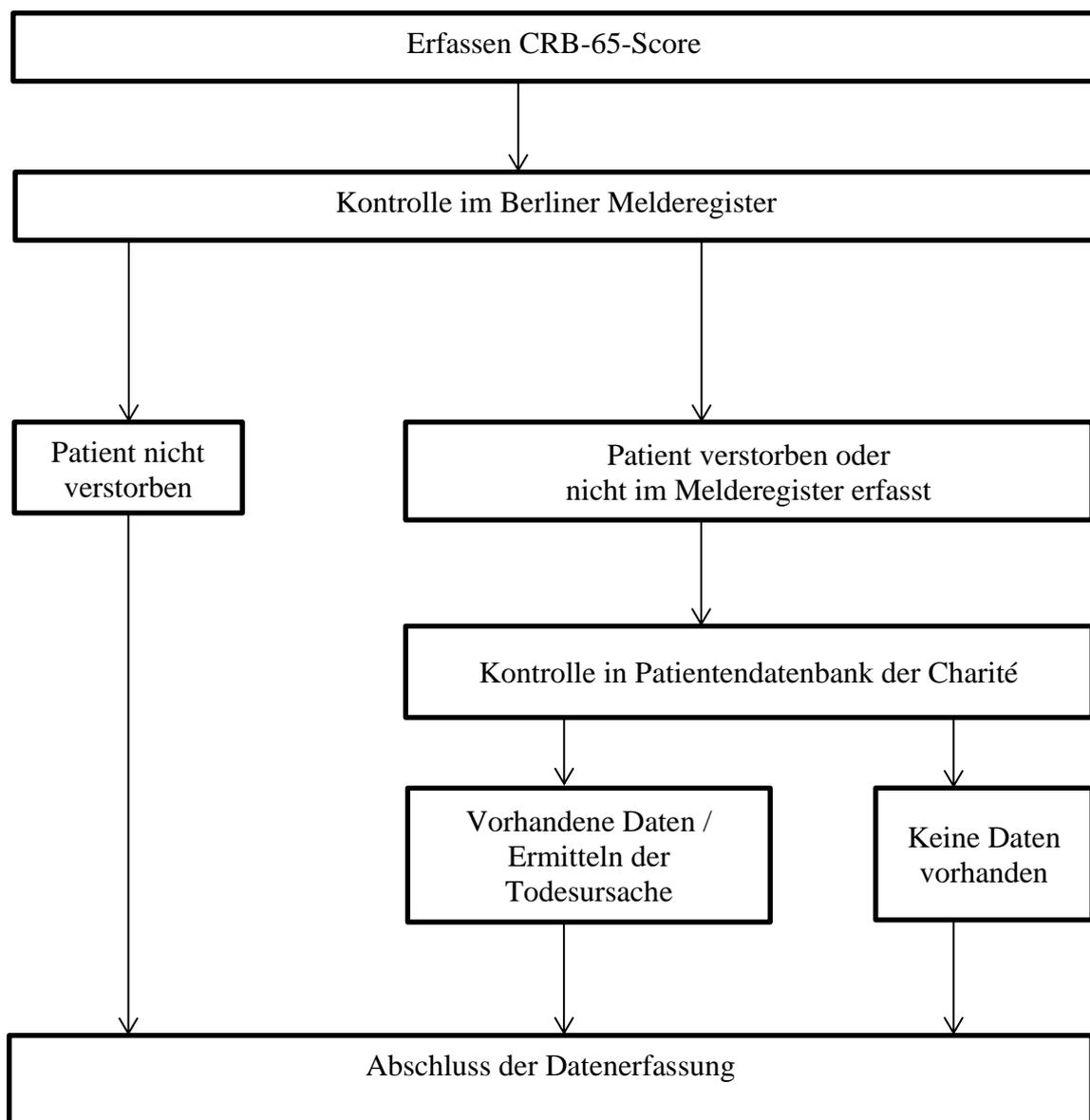


Abbildung 7: Ablauf der aktuellen Studie

### 3.6 Statistische Auswertung

Nach dem manuellen Einpflegen der Datensätze in SPSS® Statistical Package for Social Science, Version 22 für Windows wurde die statistische Analyse mit diesem Software-Programm durchgeführt. Zur Anwendung kamen deskriptive Analysen. Für kategoriale Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten dargestellt und Gruppenvergleiche anhand des Chi-Quadrat Tests durchgeführt. Für numerische Variablen wurden Median und Interquartilsabstände (IQR=interquartile ranges) dargestellt. Gruppenvergleiche wurden anhand des Mann-Whitney Tests durchgeführt. Ein p-Wert von  $<0,05$  wurde als statistisch signifikant bewertet. Mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel 2010 (Version 14.0.7173.5000) wurden die Daten tabellarisch und graphisch dargestellt. Zur Bewertung des prädiktiven Nutzens der analysierten Biomarker wurde die Fläche unter der ROC-Kurve (Receiver Operating Characteristics Curve) berechnet. Zur Berechnung der Fläche unter der ROC-Kurve für die Kombination beider Biomarker wurden die anhand eines logistischen Regressionsmodelles ermittelten Vorhersagewerte verwendet.

Der prognostische Nutzen wurde weiterhin anhand von Cox-Regressionsmodellen bewertet. Analysiert wurden die Fälle mit vollständigem Datensatz. Dabei wurden Hazard Ratios (HR) sowohl einzeln, als auch für beide Parameter in einem Modell, unadjustiert für Alter und Geschlecht und adjustiert für Alter und Geschlecht ermittelt. Das Alter wurde als Adjustierungsvariable in dichotomisierter Form verwendet ( $\geq$  bzw.  $<$  60 Jahre). Procalcitonin wurde dichotomisiert in dem Modell betrachtet mit einem Cut-Off von 0,2 ng/ml. Die Daten für Procalcitonin waren nicht normalverteilt.

Die statistische Genauigkeit für alle oben genannten Analysen wurde anhand von 95% Konfidenzintervallen dargestellt.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Studienpopulation und Patientencharakteristika**

Im Februar 2013 erfolgte die retrospektive Auswertung von 537 vorhandenen Patienten-Datensätzen der BIC-2-Studie. Initial lagen 546 Patientendatensätze für die BIC-2-Studie vor, im Verlauf zogen neun Patienten ihr Einverständnis zur Studienteilnahme zurück. Diese 537 Patienten wurden zwischen Februar 2008 und August 2010 in der Notaufnahme der Charité Campus Virchow-Klinikum mit den Symptomen Dyspnoe und / oder Brustschmerz vorstellig und behandelt.

Es wurden mehr Männer als Frauen untersucht mit einer Verteilung von 62,6 % männlichen und 37,4% weiblichen Patienten. Von den insgesamt 336 Männern stellten sich 189 mit dem Symptom Dyspnoe vor, bei den insgesamt 201 Frauen gaben 116 das Symptom Dyspnoe an. Das Alter im Median betrug für beide Geschlechter 66 Jahre (IQR 56 bis 73 Jahren). Die Geschlechter unterschieden sich in der Altersstruktur nicht wesentlich.

Der häufigste kardiovaskuläre Risikofaktor war der arterielle Hypertonus mit 69% in der Dyspnoegruppe gefolgt von der Hyperlipidämie, die bei 46% der Patienten vorlag. Beendeter Nikotinabusus bzw. noch aktiver Nikotinabusus folgten an dritter und vierter Position. Diabetes mellitus wurde bei 86 Dyspnoe-Patienten als weitere Diagnose erfasst.

Bei 59 Patienten (19,3%) mit Dyspnoe bestand eine positive Familienanamnese bezüglich eines Myokardinfarkts. Die zweite makroangiopathische Erkrankung, den Apoplex, gaben 57 Patienten (18,5%) an.

Tabellarisch wies die Studienpopulation folgende Verteilung nach Alter, Geschlecht und kardiovaskulären Risikofaktoren auf:

<b>Patientencharakteristika</b>	<b>Dyspnoe n = 305 (%)</b>	<b>Gesamtkohorte n=537 (%)</b>
Alter (Median/IQR)	67 (58-74)	66 (56-73)
Geschlecht männlich (%)	62,0	62,6
Geschlecht weiblich (%)	38,0	37,4
<b>kardiovask. Risikofaktoren</b>		
Hypertonie (%)	68,9	69,5
Hyperlipidämie (%)	46,2	52,3
Ex-Raucher (%)	33,8	31,8
Raucher (%)	28,9	29,8
Diabetes mellitus (%)	28,2	26,4
positive Familienanamnese für Myokardinfarkt (%)	19,3	26,6
positive Familienanamnese für Apoplex (%)	18,7	20,5
Hyperurikämie (%)	10,2	9,1

Tabelle 7: Patientencharakteristika mit kardiovaskulären Risikofaktoren

Die Hauptdiagnosen der 537 Patienten verteilten sich auf die in Tabelle 8 aufgeführten kardiovaskulären und pulmonalen Erkrankungen und wurden retrospektiv ermittelt. Es gab naturgemäß Überschneidungen, da viele Patienten eine Multimorbidität aufwiesen und die Kriterien für mehrere Diagnosen erfüllten.

Akute Herzinsuffizienz und COPD fanden sich 29,5% (n=90) Patienten mit Dyspnoe. Eine instabile Angina pectoris wurde bei 9,8% (n=30) Dyspnoe-Patienten diagnostiziert. Vorhofflimmern trat bei 7,9% (n=24) auf, damit geringgradig häufiger als eine Pneumonie, die bei 7,5% (n=23) Patienten vorlag. Lungenembolien wiesen 3,3% (n=10) der Patienten auf. Weitere kardiale Erkrankungen wie chronische Herzinsuffizienz, ein ST-Hebungsinfarkt und bekannte KHK wurden bei 2,9% (n=9) Patienten als Hauptdiagnose angegeben.

<b>Hauptdiagnosen der Patienten</b>	<b>Dyspnoe n = 305 (%)</b>	<b>Gesamtkohorte n=537 (%)</b>
akute Herzinsuffizienz	48 (15,7)	48 (8,9)
COPD / Asthma	42 (13,8)	44 (8,2)
Brustschmerz ohne kardiale Ursache	31 (10,2)	71 (13,2)
instabile Angina pectoris	30 (9,8)	113 (21,0)
art. Hypertonus	29 (9,5)	51 (9,5)
NSTEMI	25 (8,2)	58 (10,8)
Vorhofflimmern	24 (7,9)	35 (6,5)
Pneumonie	23 (7,5)	27 (5,0)
Sonstige	15 (5,0)	19 (3,5)
andere kard. Erkrankungen	11 (3,6)	21 (3,9)
Lungenembolie	10 (3,3)	11 (2,0)
Ausschluss Myokardinfarkt	8 (2,6)	14 (2,6)
chronische Herzinsuffizienz	5 (1,6)	6 (1,1)
STEMI	4 (1,3)	18 (3,4)
bekannte KHK	0	2 (0,4)

Tabelle 8: Hauptdiagnosen des untersuchten Patientenkollektivs

## 4.2 Klinische Daten der Patienten

Bei den 537 Patienten erfolgte je nach Indikation und erhobenen Laborparametern eine weiterführende Diagnostik und invasive Intervention: 28,9% (n=88) der Dyspnoe-Patienten erhielten eine Koronarangiographie.

Eine Röntgen-Thorax-Aufnahme wurde bei Dyspnoepatienten häufig angefertigt, 59,3% (n=181) erhielten diese Untersuchung. Bei zwei Patienten der Dyspnoe-Gruppe wurde kein 12-Kanal-Elektrokardiogramm abgeleitet, d.h., 99,3% (n=303) erhielten ein Elektrokardiogramm.

	<b>Dyspnoe n = 305 (%)</b>	<b>Gesamtkohorte n=537 (%)</b>
Koronarangiographie	88 (28,9)	242 (45,1)
PCI	45 (14,8)	130 (24,2)
Echokardiographie	131 (43,0)	245 (45,6)
Röntgen Thorax	181 (59,3)	241 (44,9)
EKG	303 (99,3)	535 (99,6)

Tabelle 9: Interventionen und Untersuchungen

### 4.3 Procalcitonin-Werte

260 Patienten mit Dyspnoe lagen mit ihrem Procalcitonin-Wert  $\leq 0,2$  ng/ml, 45 Patienten wiesen einen Wert von  $> 0,2$  ng/ml auf. Von der Gesamtkohorte hatten 51 Patienten einen PCT-Wert  $> 0,2$  ng/ml.

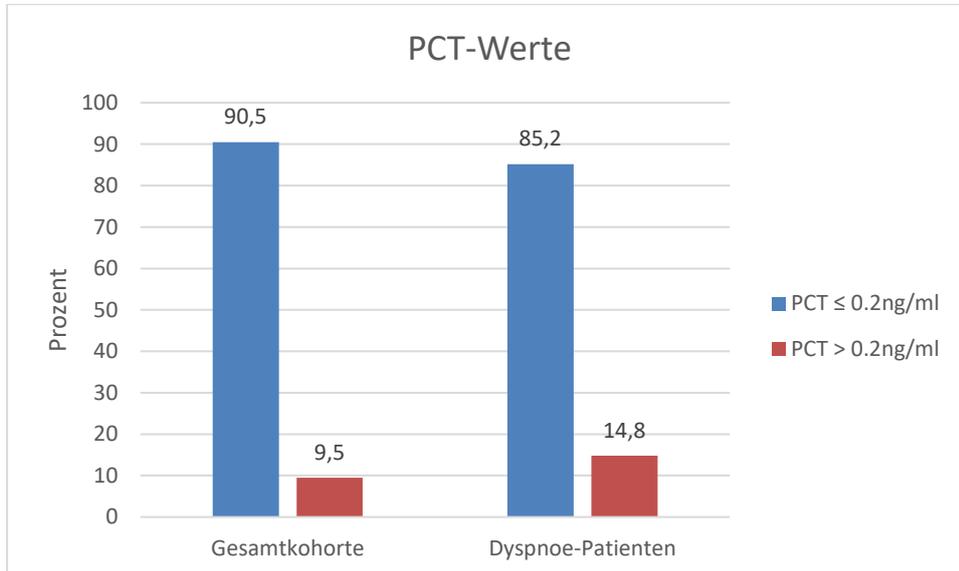


Abbildung 8: PCT-Werte der Gesamtkohorte und der Patienten mit Dyspnoe in Prozent

### 4.4 Werte des CRB-65-Scores

Der Punktwert des CRB-65-Scores liegt zwischen null und vier Punkten. Eine Einteilung erfolgt in drei Risikogruppen mit den Letalitätsangaben 1% für die niedrigste, 8% für die mittlere und 31-34% für die höchste Risikogruppe lt. Literaturangaben (10, 73). Von den insgesamt auswertbaren 272 Datensätzen der Patienten (alle Angaben für die Auswertung waren vorhanden) waren 106 in der niedrigsten, 165 in der mittleren und 1 Patient in der höchsten Risikogruppe. Bezogen auf die Gesamtkohorte mit 267 Patienten in Risikoklasse 2 lag der Anteil der Dyspnoe-Patienten in dieser Klasse bei 61,8% (n=165).

Bei 70 Patienten, davon 33 Patienten mit Dyspnoe, war der CRB-65-Score wegen unvollständiger Daten (nicht dokumentierte Atemfrequenz oder Blutdruck) nicht zu ermitteln.

Auf Basis der validen erfassten Daten ergibt sich die nachfolgende prozentuale Verteilung, die nicht auswertbaren Datensätze werden entsprechend ausgewiesen (k.A.: keine Angaben).

CRB-65	Dyspnoe n (%)	Gesamtkohorte n (%)
<b><u>Punktwert:</u></b>	<b>n=305</b>	<b>n=537</b>
k.A.	33 (10,8)	70 (13,0)
<b>valide Daten</b>	<b>n=272</b>	<b>n=467</b>
0	106 (38,9)	199 (42,6)
1	152 (55,9)	246 (52,7)
2	13 (4,8)	21 (4,5)
3	1 (0,4)	1 (0,2)
4	0	0

CRB-65	Dyspnoe n (%)	Gesamtkohorte n (%)
<b><u>Kategorien:</u></b>	<b>n=305</b>	<b>n=537</b>
k.A.	33 (10,8)	70 (13,0)
<b>valide Daten</b>	<b>n=272</b>	<b>n=467</b>
Desorientiertheit	1 (0,4)	1 (0,2)
Atemfrequenz > 30	5 (1,8)	5 (1,1)
Blutdruck (< 90sys oder <60dia)	16 (5,9)	27 (5,8)
Alter (> 65 Jahre)	178 (65,4)	288 (61,7)
keine Kategorie erfüllt	72 (26,5)	146 (31,2)

CRB-65	Dyspnoe n (%)	Gesamtkohorte n (%)
<b><u>Risikoklassen:</u></b>	<b>n=305</b>	<b>n=537</b>
k.A.	33 (10,8)	70 (13,0)
<b>valide Daten</b>	<b>n=272</b>	<b>n=467</b>
1 = 0 Punkte	106 (39,0)	199 (42,6)
2 = 1 – 2 Punkte	165 (60,7)	267 (57,2)
3 = 3 – 4 Punkte	1 (0,3)	1 (0,2)

Tabelle 10: Aufteilung nach CRB-65-Punktwert, -Kategorien, -Risikoklassen

k.A. = keine Angaben, die Angaben beziehen sich auf valide erhobene Daten, unvollständige Datensätze wurden nicht mitbewertet

#### 4.5 Korrelation zwischen CRB-65- und Procalcitonin-Wert

Die Procalcitonin-Werte wurden den drei CRB-65-Risikogruppen zugeordnet. In der Gruppe der Dyspnoe-Patienten wiesen 14,8% (n=45) Patienten einen Procalcitonin-Wert > 0,2ng/ml auf. 0,4% (n=1) Patient mit Dyspnoe wurde der Risikoklasse 3 (3 - 4 Punkte im CRB-65-Score) zugeordnet.

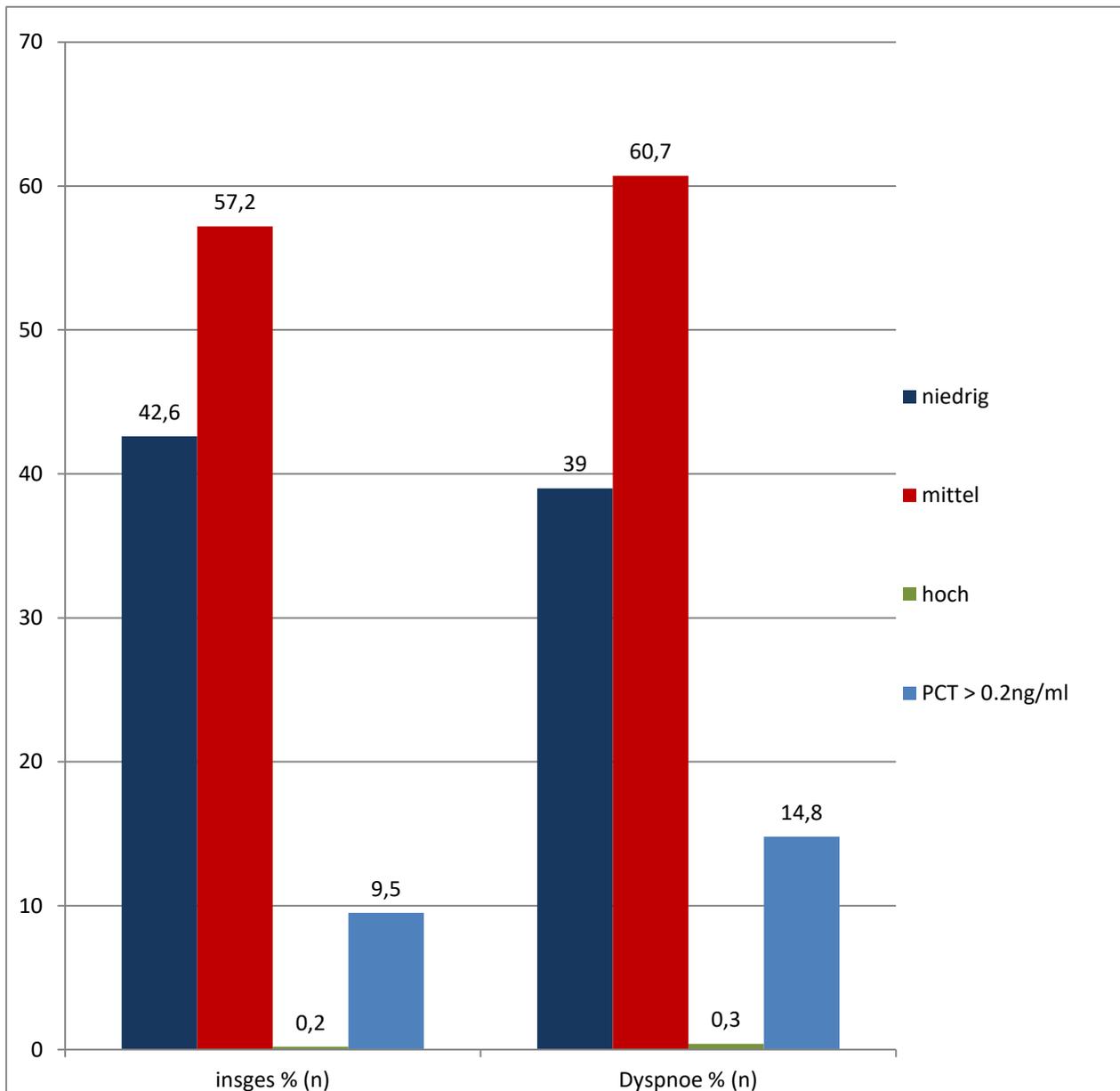


Abbildung 9: Grafik der Verteilung der Patienten auf CRB-65-Risikoklassen nach PCT-Wert

Eine größere Anzahl der Dyspnoe-Patienten befindet sich in der mittleren Risikogruppe, ebenfalls in dieser Gruppe ist die Anzahl der PCT-Werte > 0,2 ng/ml mit 45 Patienten deutlich höher gegenüber dem prozentualen Anteil in der Gesamtkohorte.

## **4.6 ROC-Analysen und Cox-Regression**

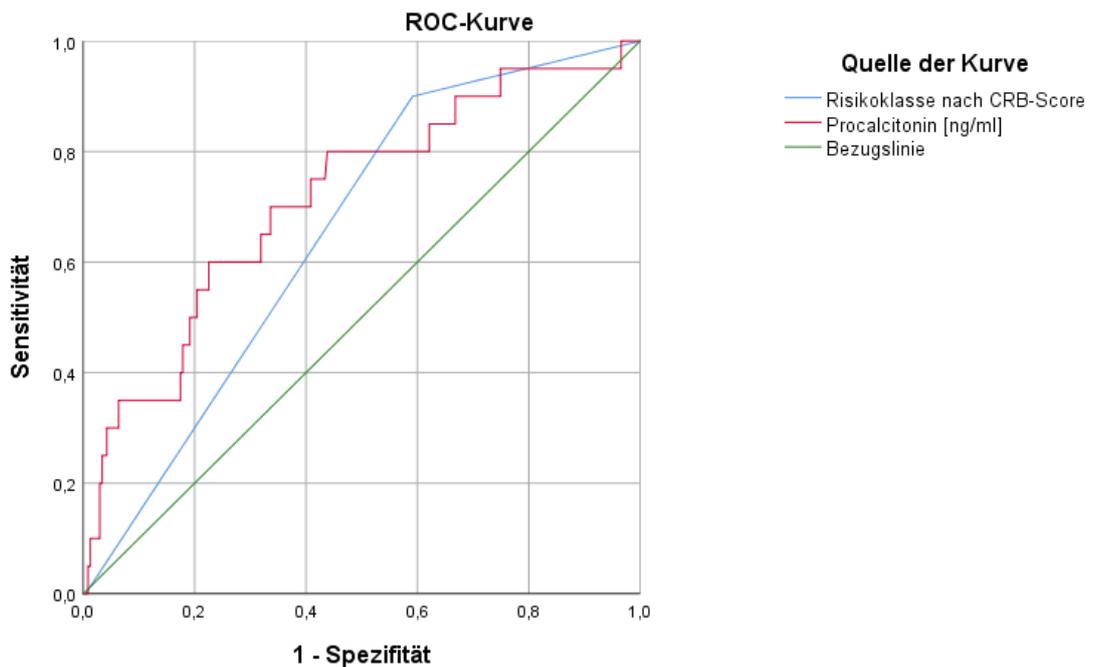
Zur Ermittlung der prognostischen Wertigkeit hinsichtlich der 1-Jahres-Mortalität werden nachfolgend ROC-Analysen (Receiver Operating Characteristics) und Cox-Regressionsanalysen für die Dyspnoe-Gruppe in Kapitel 4.6.1 und 4.6.2 sowie für die Gesamtkohorte der Patienten in Kapitel 4.6.3 und 4.6.4 angegeben.

Die ROC-Analyse nutzt zur Berechnung die Einzelparameter CRB-65-Score und Procalcitonin sowie die Kombination beider Parameter. Die Ergebnisse werden bei den jeweiligen Abbildungen interpretiert.

Die Cox-Regressionsanalyse analysiert in der Berechnung die Einzelparameter CRB-65-Score und Procalcitonin jeweils unadjustiert in Modell 1 sowie adjustiert nach Alter und Geschlecht in Modell 2. Die Kombination beider Parameter wird in Modell 3 berechnet. Modell 4 zeigt die Berechnungen aus der Kombination beider Parameter adjustiert nach Alter und Geschlecht. Nur vollständige Datensätze gingen in die Analyse ein.

#### 4.6.1 ROC-Analyse bei Dyspnoe-Patienten

In der ROC-Analyse des CRB-65-Scores und Procalcitonin bestätigt sich in der unten dargestellten Grafik die prognostische Wertigkeit beider Parameter hinsichtlich der Vorhersage der 1-Jahresmortalität bei Patienten mit Dyspnoe mit einer AUC-Fläche für den CRB-65-Score mit 0,652 (95% CI: 0,546 - 0,758;  $p=0,024$ ) und für Procalcitonin mit 0,715 (95% CI: 0,592 - 0,838;  $p<0,001$ ).



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 10: ROC-Kurven-Analyse der Einzelparameter CRB-65-Score (blau) und Procalcitonin (pink) für die Vorhersage der 1-Jahresmortalität bei Dyspnoe-Patienten

## ROC-Analyse bei Dyspnoe-Patienten kombinierte Parameter CRB-Score und Procalcitonin

Die AUC-Fläche für die kombinierten Parameter der Analyse bestätigt mit einem Wert von 0,760 (95% CI: 0,654 – 0,866;  $p < 0,001$ ) die prognostische Wertigkeit für die 1-Jahresmortalität.

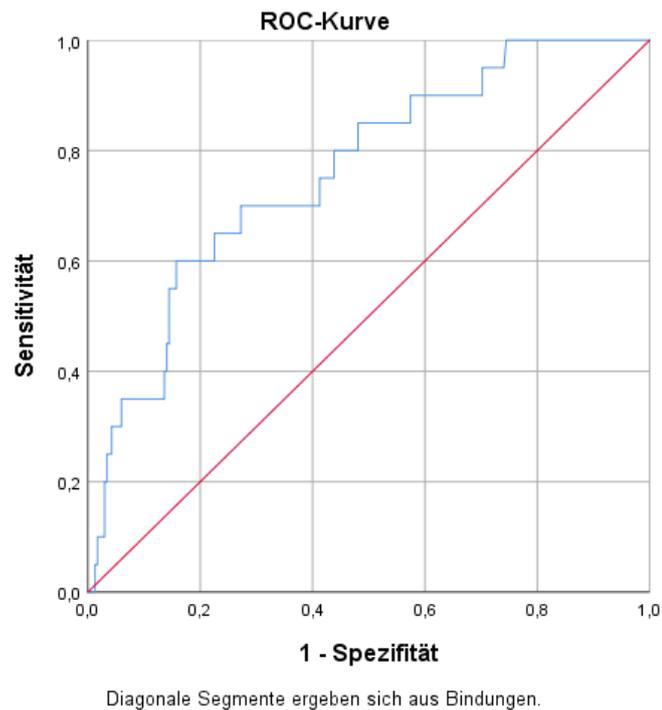


Abbildung 11: ROC-Kurven-Analyse der kombinierten Parameter CRB-65-Score und Procalcitonin hinsichtlich der Vorhersage der 1-Jahresmortalität bei Dyspnoe-Patienten

#### 4.6.2 Cox-Regressionsanalyse bei Patienten mit Dyspnoe

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ergebnisse der Cox-Regression für die Gruppe der Dyspnoe-Patienten.

In der Cox-Regressionsanalyse der einzelnen Parameter CRB-65-Score und Procalcitonin ergibt sich eine statistische Signifikanz für die unadjustierten Parameter (Modell 1) CRB-65-Score (HR 4,42; 95% CI: 1,38 - 14,20;  $p=0,013$ ) und Procalcitonin (HR 3,63; 95% CI: 1,52 - 8,64;  $p=0,004$ ;) sowie für Procalcitonin nach Adjustierung für Alter und Geschlecht (HR 3,21; 95% CI: 1,34 - 7,67;  $p=0,009$ ; Modell 2).

Ein Cox-Regressionsmodell mit beiden Parametern (Modell 3) zeigte ebenfalls eine relevante Risikoprädiktion anhand des CRB-65-Scores (HR 4,07, 95% CI: 1,18 - 14,04;  $p=0,026$ ) und Procalcitonin (HR 2,65; 95% CI: 1,06 - 6,67;  $p=0,038$ ;) Die Hazard Ratios wurden damit für den jeweils anderen Parameter adjustiert, aber nicht kombiniert.

Für das Modell mit beiden Parametern adjustiert für Alter und Geschlecht (Modell 4) zeigte sich die Risikoprädiktion anhand des CRB-65-Scores (HR 2,59; 95% CI: 0,46 - 14,65;  $p=0,281$ ) als nicht mehr signifikant, wohingegen die Risikoprädiktion anhand von Procalcitonin weiterhin einen signifikanten Vorhersagewert hatte (HR 2,55; 95% CI: 1,01 - 6,45;  $p=0,047$ ).

**Cox-Regressionsanalyse der Dyspnoe-Patienten, tabellarische Darstellung:**

	Fälle (n)	Ereignis (n)		<b>Modell 1:</b> Parameter einzeln unadjustiert	<b>Modell 2:</b> Parameter einzeln adjustiert für Alter und Geschlecht	<b>Modell 3:</b> beide Parameter in einem Modell	<b>Modell 4:</b> beide Parameter adjustiert für Alter und Geschlecht
<b>Risikoklasse nach CRB-65-Score</b>	254	20	Hazard Ratio	4,42	2,95	4,07	2,59
			95% Konfidenzintervall	1,38-14,20	0,57-15,16	1,18-14,04	0,46-14,65
			p-Wert	0,013	0,195	0,026	0,281
<b>Procalcitonin Cut-Off-Wert &gt;0,2 ng/ml</b>	285	22	Hazard Ratio	3,63	3,21	2,65	2,55
			95% Konfidenzintervall	1,52-8,64	1,34-7,67	1,06-6,67	1,01 – 6,45
			p-Wert	0,004	0,009	0,038	0,047

Tabelle 11: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse der Dyspnoe-Patienten für die Vorhersage der 1-Jahresmortalität für verschiedene Modelle:

Modell 1: Parameter einzeln unadjustiert; Modell 2: Parameter einzeln, adjustiert für Alter (dichotom: < bzw. ≥ 60 Jahre) und Geschlecht; Modell 3 beide Parameter in einem Modell und jeweils ein Hazard Ratio für die Parameter; Modell 4: beide Parameter in einem Modell, adjustiert für Alter (dichotom: < bzw. ≥ 60 Jahre) und Geschlecht

### 4.6.3 ROC-Analyse in der Gesamtkohorte

Die ROC-Analyse der Einzelparameter CRB-65-Score und Procalcitonin bestätigt die prognostische Wertigkeit hinsichtlich der Vorhersage der 1-Jahresmortalität der Gesamtkohorte. Die AUC (Area under the curve)-Fläche für den CRB-65-Score beträgt 0,630 (95% CI: 0,528 – 0,732,  $p=0,032$ ) und für Procalcitonin 0,764 (95% CI: 0,651 – 0,877,  $p<0,001$ ).

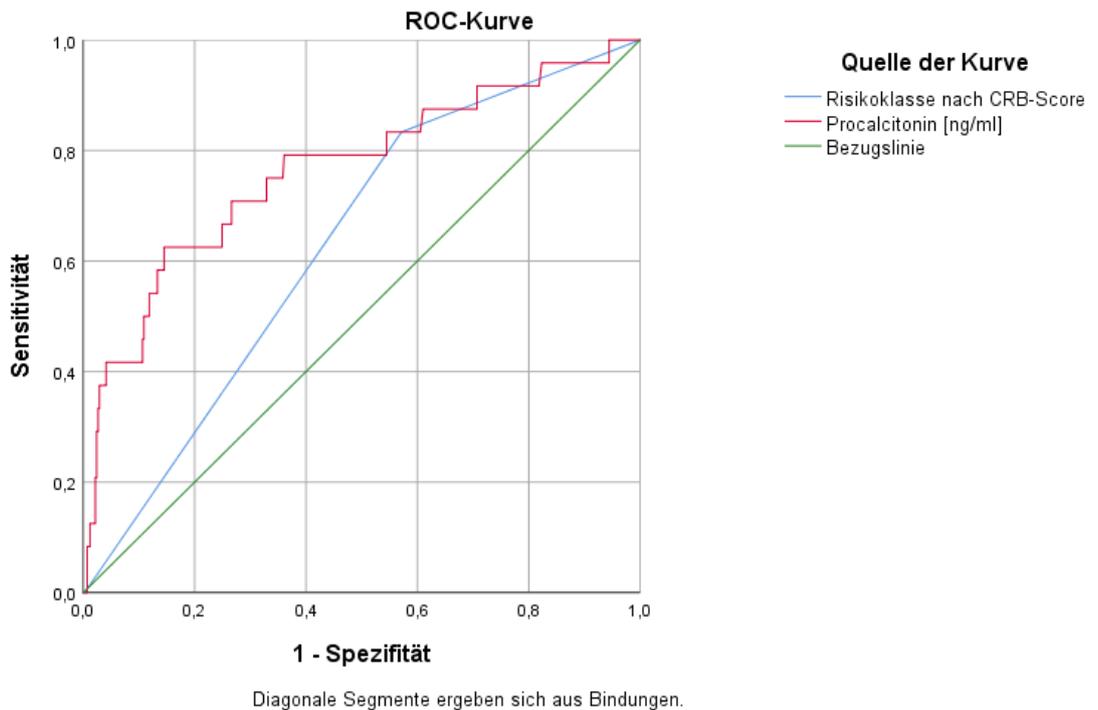
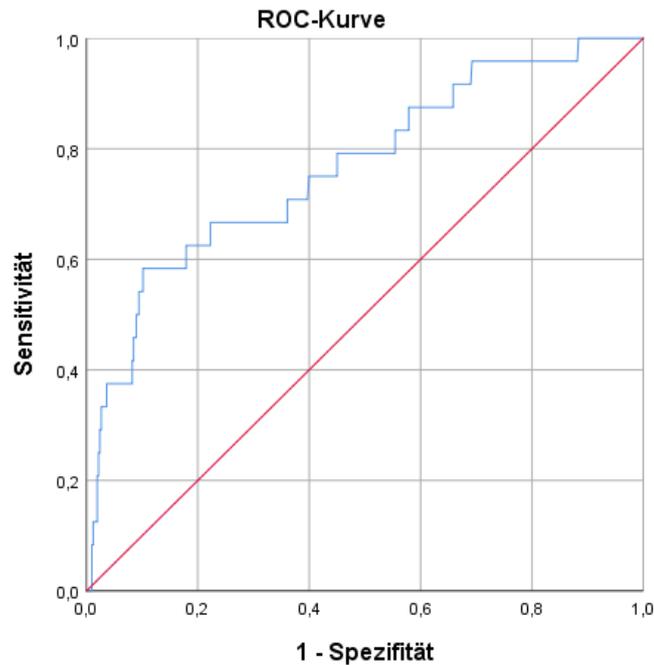


Abbildung 12: ROC-Kurven-Analyse der Einzelparameter CRB-65-Score (blau) und Procalcitonin (pink) für die Vorhersage der 1-Jahresmortalität der Gesamtkohorte.

## ROC-Analyse beider Parameter in der Gesamtkohorte

Die ROC-Analyse der kombinierten Parameter zeigt die prognostische Wertigkeit hinsichtlich der Vorhersage der 1-Jahresmortalität der Gesamtkohorte mit einer AUC-Fläche von 0,766 (95% CI: 0,660 - 0,873;  $p < 0,001$ ).



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 13: ROC-Kurven-Analyse der kombinierten Parameter CRB-65-Score und Procalcitonin für die Vorhersage der 1-Jahresmortalität der Gesamtkohorte

#### 4.6.4 Cox-Regressionsanalyse für die Gesamtkohorte

Wie für die Dyspnoegruppe wurde auch für die Betrachtung der Gesamtkohorte Procalcitonin dichotomisiert betrachtet mit einem Cut-Off von 0,2 ng/ml, ebenso das Alter mit  $<$  bzw.  $\geq$  60 Jahre.

In der Cox-Regressionsanalyse der Gesamtkohorte der einzelnen Parameter CRB-65-Score und Procalcitonin ergibt sich eine statistische Signifikanz für den CRB-65-Score für die unadjustierten Parameter (Modell 1) (HR 3,34; 95% CI: 1,23 - 9,06;  $p=0,018$ ).

Die weiteren Modelle als adjustierte Parameter für Alter und Geschlecht (HR 1,99; 95% CI: 0,51 - 7,74;  $p=0,321$ ), in Kombination mit Procalcitonin unadjustiert (HR 2,81; 95% CI: 0,99 - 7,93;  $p=0,051$ ) und erneut beide Parameter adjustiert für Alter und Geschlecht kombiniert (HR 1,69; 95% CI: 0,42 - 6,86;  $p=0,465$ ) zeigten für den CRB-65-Score keine statistische Signifikanz mehr.

Für den Parameter Procalcitonin zeigt sich die statistische Signifikanz für alle vier Modelle, also einzeln unadjustiert im Modell 1 (HR 7,81; 95% CI: 3,59 - 17,02;  $p<0,001$ ), als einzelner Parameter adjustiert nach Alter und Geschlecht im Modell 2 (HR 6,82; 95% CI: 3,12 - 14,92;  $p<0,001$ ), beide Parameter adjustiert im Modell (HR 6,28; 95% CI: 2,77 - 14,21;  $p<0,001$ ) sowie für beide Parameter adjustiert nach Alter und Geschlecht im Modell 4 (HR 6,18; 95% CI: 2,73 - 13,99;  $p<0,001$ ).

**Cox-Regressionsanalyse für die Gesamtkohorte, tabellarische Darstellung:**

	Fälle (n)	Ereignis (n)		<b>Modell 1:</b> Parameter einzeln unadjustiert	<b>Modell 2:</b> Parameter einzeln adjustiert für Alter und Geschlecht	<b>Modell 3:</b> beide Parameter in einem Modell	<b>Modell 4:</b> beide Parameter adjustiert für Alter und Geschlecht
<b>Risikoklasse nach CRB-65-Score</b>	436	24	Hazard Ratio	3,34	1,99	2,81	1,69
			95% Konfidenzintervall	1,23-9,06	0,51-7,74	0,99-7,93	0,42-6,86
			p-Wert	0,018	0,321	0,051	0,465
<b>Procalcitonin Cut-Off-Wert &gt;0,2 ng/ml</b>	499	26	Hazard Ratio	7,81	6,82	6,28	6,18
			95% Konfidenzintervall	3,59-17,02	3,12-14,92	2,77-14,21	2,73-13,99
			p-Wert	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Tabelle 12: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse der Gesamtkohorte für die Vorhersage der 1-Jahresmortalität für verschiedene Modelle

Modell 1: Parameter einzeln unadjustiert; Modell 2: Parameter einzeln, adjustiert für Alter (dichotom: < bzw. ≥ 60 Jahre) und Geschlecht; Modell 3 beide Parameter in einem Modell und jeweils ein Hazard Ratio für die Parameter; Modell 4: beide Parameter in einem Modell, adjustiert für Alter (dichotom: < bzw. ≥ 60 Jahre) und Geschlecht

## 4.7 Mortalitätsrate

Insgesamt waren nach einem Jahr 26 Patienten von 537 Patienten der Gesamtkohorte verstorben. Anteilig waren davon 7,2% (n=22) aus der Dyspnoe-Gruppe.

Die 90-Tage-Gesamt mortalität unterscheidet sich in der Patientenanzahl nicht wesentlich von der 1-Jahres-Gesamt mortalität. Die Differenz lag bei den Dyspnoe-Patienten bei 2 Patienten (von 20 auf 22 Verstorbene).

Von den insgesamt verstorbenen 26 Patienten verstarben 21 Personen während einer stationären Behandlung im Universitätsklinikum Charité Campus Virchow Berlin, deren Todesursachen mit Hilfe des abschließenden Arztbriefes und des ICD-10-Codes ermittelt und dokumentiert werden konnten, siehe Tabelle 17. Die Angaben erfolgen auf Basis aller erhobenen Datensätze.

Outcome nach <b>1 Jahr</b>	Gesamtkohorte n=537	Dyspnoe-Gruppe n=305
	n (%)	n (%)
<b>Mortalität</b>	<b>26 (4,8)</b>	<b>22 (7,2)</b>
k.A.	37 (6,9)	19 (6,2)

Tabelle 13: 1-Jahres-Gesamt mortalität Gesamtkohorte und Dyspnoe-Gruppe

Outcome nach <b>90 Tagen</b>	Gesamtkohorte n=537	Dyspnoe-Gruppe n=305
	n (%)	n (%)
<b>Mortalität</b>	<b>23 (4,3)</b>	<b>20 (6,6)</b>
k.A.	9 (1,7)	3 (1,0)

Tabelle 14: 90-Tage-Gesamt mortalität Gesamtkohorte und Dyspnoe-Gruppe

Betrachtet man die Mortalität der Dyspnoe-Patienten unterteilt in die niedrige und mittlere CRB-Risikoklasse sowie nach PCT-Wert ergibt sich folgende prozentuale Verteilung der verstorbenen 20 Patienten.

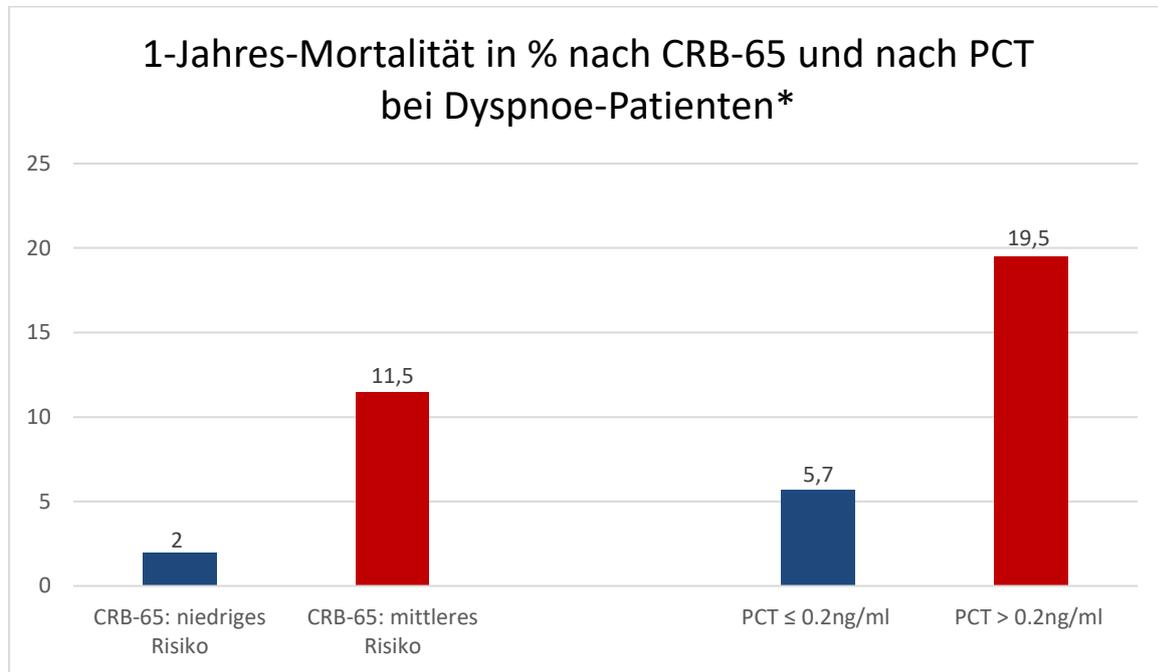


Abbildung 14: 1-Jahres-Gesamt mortalität der Dyspnoepatienten nach Risikoklasse CRB-65 und PCT-Wert, \*= kein Patient verstarb in der höchsten Risikoklasse

1-Jahres-Mortalität in CRB-65-Risikoklassen	Gesamtkohorte (n=26)	Dyspnoe (n=22)
fehlende Daten n (%)	2 (3,2)	2 (6,5)
Niedrige Risikoklasse n (%)	4 (2,2)	2 (2,0)
Mittlere Risikoklasse n (%)	20 (7,8)	18 (11,5)
Hohe Risikoklasse n (%)	0	0
PCT ≤ 0.2ng/ml n (%)	15 (3,1)	14 (5,7)
PCT > 0.2ng/ml n (%)	11 (23,4)	8 (19,5)

Tabelle 15: Mortalität nach Risikoklassen und nach PCT-Wert

In der hohen Risikoklasse befand sich nur ein Patient, dessen Status (lebend oder verstorben) nicht ermittelt werden konnte, der Datensatz konnte nicht gewertet werden.

Die 1-Jahres-Mortalität der Gesamtkohorte nach zunächst CRB-65-Risikoklassen mit niedrigem und mittlerem Risiko und dann differenziert nach den Procalcitoninwerte von  $\leq 0,2$  ng/ml und  $> 0,2$  ng/ml zeigt die nachfolgende Grafik. In der mittleren CRB-65-Risikoklasse lag die ermittelte Mortalitätsrate bei 7,8%. Von allen 537 Patienten befand sich nur 1 Patient in der höchsten Risikoklasse, der aufgrund des sehr geringen Aussagewertes nicht in der Grafik dargestellt wurde.

Der Unterschied zu den vorangegangenen tabellarischen Werten liegt in der Selektierung zunächst auf die CRB-Risikoklassen und innerhalb dieser Risikoklassen auf den PCT-Wert, es ergeben sich daher veränderte Prozentsätze.

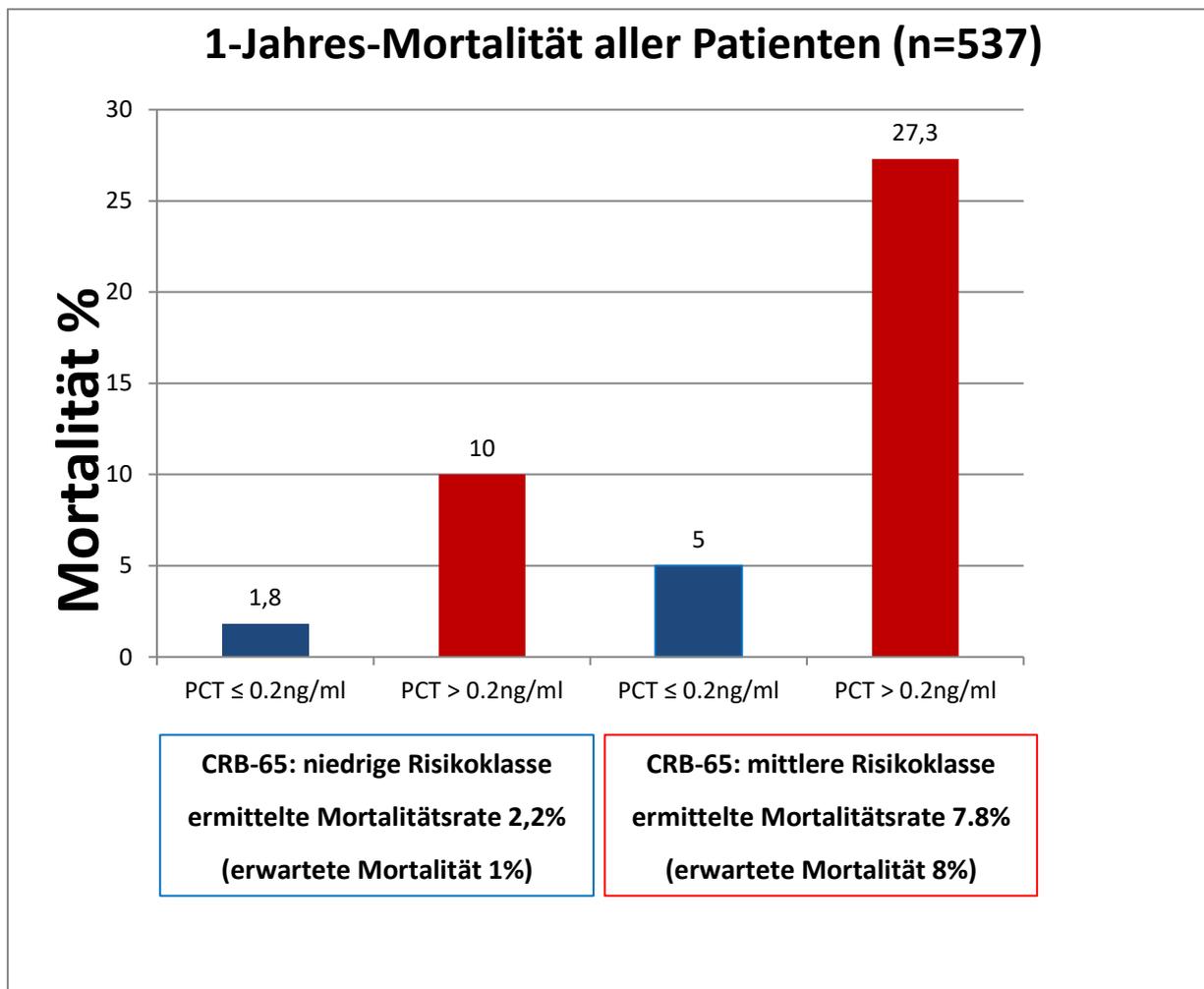


Abbildung 15: 1-Jahres-Gesamtmortalität nach CRB-65-Risikoklasse und PCT-Wert für alle Patienten

Die Anzahl und die Ursache einer Rehospitalisierung der Patienten zeigt die nachstehende Tabelle:

	Dyspnoe-Gruppe		Gesamtkohorte	
	n	%	n	%
Rehospitalisierung	62	20,3	97	18,1
<b>Grund der Rehospitalisierung</b>				
Hypertonus	30	9,8	48	8,9
chronische Herzinsuffizienz	24	7,9	28	5,2
akutes Koronarsyndrom	16	5,2	34	6,3
COPD / Asthma	9	3	12	2,2
k.A.	3	1	9	1,7

Tabelle 16: Rehospitalisierung und Diagnose der Dyspnoepatienten und der Gesamtkohorte, mehrfache Ursachen möglich

#### 4.8 Erfassbare Todesursachen der Patienten

Von den insgesamt verstorbenen 26 Patienten verstarben 21 Personen während einer stationären Behandlung im Universitätsklinikum Charité Campus Virchow Berlin, deren Todesursachen mit Hilfe des abschließenden Arztbriefes und des ICD-10-Codes ermittelt und dokumentiert werden konnten, siehe Tabelle 17.

Von den insgesamt 21 in der Charité verstorbenen Patienten, 13 Männer und 8 Frauen, aus dem erfassten Patientenkollektiv lag die laut Arztbrief erfasste Todesursache bei 9 Patienten im kardiovaskulären Bereich (kardiogener Schock, Myokardinfarkt, dilatative Kardiomyopathie, terminale Herzinsuffizienz), 7 Patienten verstarben an einer Sepsis, darunter eine pneumogene Sepsis und eine Candidasepsis, 5 Patienten verstarben an den Folgen einer Tumorerkrankung (Kolonkarzinom, Magenkarzinom, Bronchialkarzinom, hepatozelluläres Karzinom, Mantelzell-Lymphom).

Von diesen 21 Patienten beklagten 85,7% Dyspnoe als Hauptsymptom bei der Vorstellung in der Notaufnahme, ebenfalls 85,7 % konnten der CRB-65-Risikoklasse 2 zugeordnet werden. Die Procalcitoninwerte waren homogen verteilt, der höchste absolute Wert mit 28,7 ng/ml wurde bei einem Herzinsuffizienz-Patienten gemessen. Von insgesamt vier Patienten, bei zweien mit Sepsis / Infektion und bei zwei Patienten mit Karzinomen als Todesursache, konnte der CRB-65-Score aufgrund unvollständiger Daten nicht ermittelt werden.

	ICD-10-Code A4/J18/T81 (Sepsis / Infektion)	ICD-10-Code C04-83 (Karzinome)	ICD-10-Code I21-50 (Herzerkrankungen)
Anzahl (n=21)	7	5	9
Dyspnoe-Gruppe	7	4	7
Brustschmerz- Gruppe	0	1	2
CRB-Klasse 1	0*	2*	1
CRB-Klasse 2	6*	2*	8
PCT < 0,2 ng/ml	3	3	6
PCT > 0,2 ng/ml	4	2	3

Tabelle 17: PCT-Werte und CRB-Klassen nach Todesursache lt. Arztbrief, \*= je 1 Pat. ohne ermittelbaren CRB-Score

## **5 Diskussion**

### **5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Die vorliegende Studie zeigt, dass sowohl der CRB-65-Score als auch der PCT-Wert geeignet zu sein scheinen, das Risiko für die 1-Jahres-Gesamtmortalität für ein unselektiertes Patientenkollektiv mit dem unspezifischen Leitsymptom Dyspnoe abzubilden. Innerhalb der CRB-65-Risikoklassen ist Procalcitonin als Infektions- und Sepsisparameter hilfreich, um zwischen verschiedenen Risikogruppen zu differenzieren und Patienten, die von einem schlechteren Outcome betroffen sein könnten, zu identifizieren. Insgesamt ergibt sich durch die Kombination der beiden Parameter ein prognostischer Nutzen für Notfallpatienten, die mit Dyspnoe in einer Notaufnahme vorstellig werden. Hier zeigte sich eine signifikante Risikoprädiktion der 1-Jahresmortalität für PCT und CRB-65 unabhängig voneinander und in Kombination in der ROC-Analyse als auch im unadjustierten Cox-Regressionsmodell. Nach Adjustierung für Alter und Geschlecht hingegen konnte lediglich der PCT-Wert weiterhin die 1-Jahresmortalität vorhersagen, auch unabhängig vom CRB-65-Score. In der vorliegenden Studie konnte dies insbesondere für die Patienten mit Dyspnoe mit einer insgesamt höheren Mortalität gezeigt werden. Die geringe Mortalitätsrate erschwert die Auswertung aufgrund der geringen Anzahl der Verstorbenen, siehe dazu auch Kapitel 5.6 und 5.7.

### **5.2 Diskussion Studienpopulation**

Die untersuchten Gruppen stellen in typischer Weise unselektierte Patienten einer internistischen Notaufnahme dar. Luftnot wird häufig als Symptom angegeben. In der CHARITEM-Studie (1) wurde ein unselektiertes Patientenkollektiv, die sich in der internistischen Notaufnahme der Charité Campus Virchow und Campus Benjamin Franklin vorstellten, hinsichtlich ihrer klinischen Hauptsymptome untersucht, die zur Vorstellung in der Notaufnahme führten. Dyspnoe war in dieser Studie bei 7,4% der Patienten Hauptsymptom. Der Anteil der männlichen Patienten überwog leicht (54,0% männlich). Eine ähnliche Verteilung der Geschlechter mit leichtem Überwiegen der männlichen europäischen Patienten (53,9%) fand sich auch in einer Subgruppenanalyse für Dyspnoepatienten in der BACH-Studie (22). In der vorliegenden Untersuchung überwog der männliche Anteil der Patienten mit 62,6 %, so dass durchaus eine Vergleichbarkeit des Patientenkollektivs vorliegt. Frauen können insbesondere bei kardialen Akuterkrankungen eine diskrete bis fehlende oder atypische Symptomatik aufweisen nach Milner et al (90). Sie sind eventuell daher in diesem Zusammenhang unterrepräsentiert.

### 5.3 Diskussion Procalcitonin

Der infektiologische Biomarker Procalcitonin ist etabliert in der Diagnostik der bakteriellen Infektion des Organismus. In der vorliegenden Arbeit wurde bei 9,5% der Patienten der Gesamtkohorte ein PCT-Messwert  $> 0,2$  ng/ml bestimmt. Dieser Cut-Off-Wert liegt niedriger als im gegenwärtigen klinischen Alltag. Hier werden Werte des Procalcitonin von  $\geq 0,5$  ng/ml als infektiologisch relevant gewertet wie Oppert publizierte (68), siehe auch Kapitel 5.7. Andererseits wurden auch PCT-Werte  $> 0,10$  ng/ml als pathologisch gewertet: Alba et al (64) untersuchten in einer retrospektiven Auswertung von Patientendaten der PRIDE- und BIONICS-HF-Studie insgesamt 453 Patientendaten. Erhöhte Procalcitonin-Werte waren hier ebenfalls mit einer erhöhten 1-Jahres-Mortalität assoziiert. Pneumonien ließen sich mit einem normwertigen Procalcitoninwert ausschließen. In dieser Analyse wurde ein Procalcitoninwert  $\geq 0,10$  ng/ml als pathologisch erhöht gewertet, in der hier vorliegenden Untersuchung wurde ein Cut-Off von  $\geq 0,20$  ng/ml verwendet. Mit diesem niedrigeren als pathologisch angenommenen Wert hätte sich möglicherweise eine erhöhte Mortalitätsrate ergeben, siehe auch Kapitel 5.7.

Es gibt keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bei den Messwerten bei Erwachsenen wie Meisner et al zeigten (53), PCT ist daher in der Notaufnahme als Entscheidungshilfe für die Diagnosestellung hilfreich. Schütz et al (67) hat mit seiner Schweizer Arbeitsgruppe in mehreren Studien Procalcitonin als Indikator für die Dauer der antibiotischen Behandlung und für bakterielle Infekte untersucht und genutzt. In einer sekundären Datenanalyse der ProHOSP-Studie wurden von Schütz et al (5) Patienten mit einem Infekt der unteren Atemwege und chronischer Herzinsuffizienz bezüglich PCT-gesteuerter Antibiotikagabe und konventioneller Antibiotikagabe analysiert: niedrige PCT-Anfangswerte und PCT-gesteuerte Antibiose verbesserten signifikant das Outcome gegenüber der konventionell antibiotisch therapierten Kontrollgruppe. In weiteren Studien dieser Gruppe wurde von Christ-Crain et al (65) gezeigt, dass durch eine Procalcitonin-gesteuerte Antibiotikagabe bei Pneumoniepatienten kein Nachteil gegenüber einer konventionellen antibiotischen Therapie entsteht, im Gegenteil, unerwünschte Nebenwirkungen waren limitiert, Resistenzen könnten so vermindert werden. Diese Untersuchungen waren initial auf pulmonale Infekte begrenzt. Zuletzt zeigten Schütz et al (52) in einem unsystematischen Review von acht Studien, dass „Procalcitonin – a new marker for the cardiologist“ sei, in dem er darlegt, dass Procalcitonin ein guter prognostischer Marker für die Mortalität bei kardiologischen Patienten ist und als Indikator genutzt werden kann, um zwischen bakteriellem Infekt und akuter Herzinsuffizienz zu unterscheiden. Schütz et al geben in ihrem Review zwar zu bedenken, dass auch unter der inflammatorischen Komponente der (Koronar)-Arteriosklerose Infektparameter

erhöht sein können, jedoch nicht in dem Maße wie bei einer systemischen Infektion. Mit definierten Procalcitonin-Werten könne so ein akuter Infekt ausgeschlossen werden.

In der BACH-Studie (6) zeigte sich eine erhöhte 90-Tage-Mortalität bei Patienten, die trotz erhöhter Procalcitoninwerte nicht antibiotisch therapiert wurden, aber auch bei Herzinsuffizienzpatienten, die trotz normaler Procalcitoninwerte eine Antibiose erhielten. Das zeigt, dass der Patient unter Berücksichtigung seiner klinischen Symptomatik und der erhobenen Parameter therapiert und behandelt werden muss und nicht nur einzelne Werte reflektorisch eine Medikation nach sich ziehen sollten, wie auch Berg et al (91) in ihrem Review darstellten.

Procalcitonin wurde aber auch durchaus kritisch beurteilt. In der ProHOSP-Studie aus 2007 von Schütz et al (69) zeigt die Arbeitsgruppe erstmals die Procalcitonin-gesteuerte Antibiotika-Therapie bei Patienten mit Infektionen der unteren Atemwege. Als weitere Biomarker für Komplikationen wurden hier Adreno-Medullin, Copeptin und MR-proANP benutzt und zur Beurteilung zu erwartender komplizierter Krankheitsverläufe von den Autoren gegenüber Procalcitonin favorisiert. Dennoch geben Schütz et al in dieser Arbeit an, dass bei diagnostischer Unsicherheit einer klinisch vorliegenden Dyspnoe Procalcitonin zur Unterscheidung einer akuten Herzinsuffizienz, Pneumonie oder Infektionen der unteren Atemwege hilfreich ist. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt hat sich in der Routinediagnostik keiner der o.g. Biomarker etabliert.

#### **5.4 Diskussion CRB-65-Score**

Der CRB-65-Score ist bisher als Risiko-Score für die ambulant erworbene Pneumonie eingesetzt worden, um sich im ambulanten Bereich oder in der Notaufnahme einen schnellen Überblick über die Schwere der Erkrankung zu verschaffen und eine Entscheidung über eine weitere ambulante oder stationäre Behandlung zu treffen wie auch in der S-3-Leitlinie Pneumonie empfohlen (72). In der vorliegenden Studie wurde dieser unkomplizierte Score nun erstmals symptomorientiert auf ein unselektiertes Patientenkollektiv mit Dyspnoe angewandt.

Der CRB-65-Score ist für eine Mortalität von 30 Tagen validiert. In der vorliegenden Arbeit wurde er für eine 1-Jahres-Gesamtmortalität und die 90-Tage-Gesamtmortalität bei der Gesamtkohorte und den Patienten mit Dyspnoe verwendet. Vorherige Studien durch Ewig et al (87) zeigten anhand einer Analyse von 388.406 Patientendaten (Daten im Rahmen der Qualitätssicherung aller stationär behandelten CAP-Patienten in Deutschland der Jahre 2005 und 2006), dass der CRB-65-Score die 30-Tage-Mortalität wiedergeben kann. Gegenüber dem verwendeten CRB-65-Score mit den Items Verwirrtheit, Atemfrequenz, Blutdruck und Alter waren andere Scores wie der PSI (pulmonary severity Index), CURB-65-Score oder CURB nicht überlegen. Interessanterweise

zeigten sich die höchsten Sterblichkeitsraten bei der Analyse von Ewig et al (87) am Tag 5 und Tag 6 der Krankenhausbehandlung, auch in der niedrigsten CRB-65-Risikoklasse, was auch die aktuellen Daten dieser Arbeit hier zeigen unter Hinzunahme des Procalcitoninwertes.

Weitere Studien und Auswertungen des CAP-Netzes von Bauer et al (10) zeigen den Stellenwert des einfachen CRB-65-Scores bei der ambulant erworbenen Pneumonie. Für einen Einschluss in die CAP-Netz-Studien wurde ein radiologisch nachgewiesenes pneumonisches Infiltrat gefordert. In diesen Studien wurde der CRB-65-Score in Kombination mit verschiedenen, auch kardiovaskulären Biomarkern benutzt und wies valide Prognosen auf (92-94). Die Autoren, die ihre Daten aus dem CAP-Netz interpretierten, diskutierten, dass auch andere internistische Krankheitsbilder wie z. B. Stauungspneumonie bei Herzinsuffizienz, poststenotische Pneumonien bei Lungenkarzinom, Multimorbidität mit z. B. fortgeschrittener Niereninsuffizienz der Diagnostik entgehen können, wenn man sich auf eine rein infektiöse Ätiologie der Dyspnoe reduziert. Sie fordern die Kombination von kardiovaskulären Biomarkern wie Copeptin und proANP mit inflammatorischen Parametern plus CRB-65-Score zur ressourcenorientierten, schnelleren Diagnostik.

In der vorliegenden Untersuchung wurden vor allem in den Risikoklassen 1 und 2 des CRB-65-Scores Patienten mit Dyspnoe erfasst. Bereits die Risikoklasse 2 ist mit einer Letalität von 8% assoziiert nach Capelastegui et al (95) und Yandiola et al (96), die hier vorliegenden Daten zeigen ebenfalls einen ähnlichen Wert mit 7,8%. In der Risikoklasse 1 liegt die zu erwartende Sterblichkeit bei 1% laut Literaturangaben, bei der aktuell ausgewerteten Patientenklientel lag die Mortalität bei 2,2%, siehe dazu auch die kritische Diskussion in 5.6, was nochmals die vorangegangenen Arbeiten des CAP-Netzes bestätigt, dass die Langzeitmortalität gegenüber der Normalbevölkerung ebenfalls deutlich ansteigt, auch bei überlebter ambulant erworbener Pneumonie nach Bauer et al (87).

Empirisch kann angemerkt werden, dass einfache Score-Systeme auf Grund der besseren Anwendbarkeit klinisch auch genutzt werden. Aufwändige Scores wie z. B. der PSI (Pneumonia Severity Index) nach Jeong et al (97), der in Schritt 1 und 2 insgesamt 31 Items erfragt, finden in der täglichen klinischen Routine keine Anwendung.

## **5.5 Diskussion PCT und CRB-65-Score einzeln und in Kombination**

### **5.5.1 Ergebnisse Dyspnoe-Patienten**

Die ROC-Analyse des CRB-65-Scores und Procalcitonin zeigt die prognostische Wertigkeit beider Parameter hinsichtlich der Vorhersage der 1-Jahresmortalität bei Patienten mit Dyspnoe. Dies wird durch die AUC-Fläche für den CRB-65-Score mit 0,652 (95% CI: 0,546 - 0,758;  $p=0,024$ ) und für Procalcitonin mit 0,715 (95% CI: 0,592 - 0,838,  $p<0,001$ ) bestätigt. Beide Werte liegen damit über 0,5 und zeigen die Diskriminierungsfähigkeit der Einzelparameter auf wie in Abbildung 10 dargestellt. Die Überschneidung beider Linien signalisiert, dass in den jeweiligen Teilbereichen der CRB-65-Score oder der PCT-Wert besser für die prognostische Wertigkeit geeignet ist.

Betrachtet man beide Parameter (CRB-65-Score-Wert und Procalcitonin-Wert) bei den Dyspnoe-Patienten gemeinsam in der ROC-Analyse, zeigt sich deutlich die höhere prognostische Wertigkeit der Kombination beider Parameter für die Vorhersage der 1-Jahresmortalität wie in Abbildung 11: ROC-Kurven-Analyse der kombinierten Parameter CRB-65-Score und Procalcitonin hinsichtlich der Vorhersage der 1-Jahresmortalität bei Dyspnoe-Patienten gezeigt. Dies bestätigt auch die AUC-Fläche mit einem Wert von 0,760 (95% CI: 0,654 – 0,866;  $p<0,001$ ).

### **5.5.2 Ergebnisse Gesamtkohorte**

In der ROC-Analyse des gesamten Patientenkollektivs zeigt Abbildung 13 die prognostische Wertigkeit der Einzelparameter CRB-65-Score und Procalcitonin bezogen auf die Vorhersage der 1-Jahresmortalität, bestätigt durch die AUC (Area under the curve)-Fläche für den CRB-65-Score mit 0,630 (95% CI: 0,528 – 0,732,  $p=0,032$ ) und für Procalcitonin mit 0,764 (95% CI: 0,651 – 0,877,  $p<0,001$ ). Beide Flächenwerte liegen damit über 0,5 und zeigen die Diskriminierungsfähigkeit der Einzelparameter auf.

Die Kombination beider Parameter als ROC-Analyse (CRB-65-Score und Procalcitonin) für die Gesamtkohorte in Abbildung 13 zeigt die prognostische Wertigkeit hinsichtlich der Vorhersage der 1-Jahresmortalität. Dies wird für beide Parameter kombiniert durch die AUC-Fläche mit 0,766 (95% CI: 0,660 - 0,873;  $p<0,001$ ) bestätigt.

### **5.5.3 Ergebnisse für Dyspnoe-Patienten und Gesamtkohorte**

In der Kombination der beiden Parameter zeigte sich jeweils für die Dyspnoe-Patienten und die Gesamtkohorte der prädiktive Wert von Procalcitonin als Indikator für die Langzeitmortalität gemessen an der AUC (Area under the Curve) in der ROC-Analyse besser geeignet als der CRB-

65-Score allein. In Kombination beider Parameter konnte der prädiktive Vorhersagewert abermals gesteigert werden. Generell verteilten sich die meisten Patienten auf zwei Risikoklassen des CRB-65-Scores (Risikoklasse 1 und Risikoklasse 2), lediglich ein Patient war in der höchsten Risikoklasse 3. Procalcitonin schien hier gut geeignet zu sein, zwischen einem erhöhten oder niedrigen Mortalitätsrisiko zu differenzieren. Die Ergebnisse der Cox-Regression bestätigten die Unabhängigkeit der prädiktiven Vorhersagewerte, auch nach Adjustierung für Alter und Geschlecht.

Für das unspezifische Symptom Dyspnoe wurden diese beiden Parameter Procalcitonin und CRB-65-Score bisher noch nicht kombiniert. Bezogen auf die ambulant erworbene Pneumonie zeigte wiederum das CAP-Netz in einem Review von Krüger et al (47, 92), dass die Kombination eines Biomarkers wie Procalcitonin, C-reaktives Protein, Copeptin oder proANP mit dem CRB-65-Score eine valide Aussage über die Kurz- und Langzeitmortalität (28 bzw. 180 Tage) wiedergeben können. Eine spanische prospektive Studie von Bello et al (98) verweist auf MR-proADM als alleinigen und in Kombination mit dem PSI oder CURB-65-Score als besten Biomarker für die Pneumonie.

Die randomisiert-kontrollierte prospektive Multicenter-Studie IMPACT-EU (7) untersuchte die 90-Tage-Mortalität von Patienten, die sich mit Dyspnoe und Verdacht auf Herzinsuffizienz in einer Notaufnahme vorstellten. Patienten mit einem PCT-Wert  $> 0,20$  ng/ml und erhöhten natriuretischen Peptidwerten wurden antibiotisch therapiert in einem PCT-gesteuerten oder einem konventionellen Therapieregime. Die Analyse dieser Studie zeigte kein verbessertes Outcome von Herzinsuffizienz-Patienten bei routinemäßiger Bestimmung von Procalcitonin und dadurch gesteuerter antibiotischer Therapie.

In der vorliegenden Untersuchung wurde ein Cut-off-Wert für erhöhte Mortalität bei einem Procalcitoninwert  $> 0,2$  ng/ml gewählt. Andere Autoren wählten nur leicht höhere Werte ( $\geq 0,25$  ng/ml) wie Alba et al und Schütz et al (64, 99). Hier ergab sich kein wesentlicher Unterschied zu der hier vorliegenden Studie.

Berücksichtigt werden sollte trotz des offensichtlich positiven Nutzes des CRB-65-Scores und des Biomarkers Procalcitonin, dass es sich immer nur um einen momentanen, also punktuellen aktuellen Status handelt wie auch die Studie von Lacoma et al (100) kritisch anmerkt. Biomarker zeigen häufig erst im Verlauf ihre Aussagekraft, es wäre also möglich, Patienten fälschlich als klinisch zu gut einzuschätzen bei einem (noch) nicht erhöhten CRB-65-Punktwert oder frühem Stadium einer Infektion.

## 5.6 Diskussion Ein-Jahres-Mortalität und 90-Tage-Mortalität

Die meisten Patienten (22 von 26) verstarben in der Gruppe der Dyspnoe-Patienten betrachtet auf die Gesamtkohorte während beider Mortalitäts-Zeitspannen, davon 23 Patienten in der 1-Jahres-Mortalitätsspanne, 20 Patienten in der 90-Tage-Mortalitätsspanne. Die 1-Jahres-Gesamtmortalität mit 7,2% unterschied sich damit nicht deutlich von der 90-Tage-Gesamtmortalität mit 6,6%. In Bezug auf Alter oder Vorerkrankungen waren keine speziellen Risikogruppen erkennbar, deutlich ist jedoch, dass die Patientengruppe mit dem Symptom Dyspnoe eine höhere Mortalität aufwies als die restlichen Patienten in der Gesamtkohorte.

Ein Defizit der vorliegenden Studie ist die Mortalitätsanalyse auf Basis der geringen Anzahl Verstorbener. In der Gruppe der Dyspnoe-Patienten waren dies 22 Verstorbene, bei der Gesamtkohorte 26 Patienten. Berücksichtigt man die unvollständigen Datensätzen, die nicht in die Auswertung einfließen konnten, (70 für die Gesamtkohorte) ist eine Verfälschung der Ergebnisse möglich. Bei einer nach Bauer et al (10) geschätzten Mortalität von 1 % in der niedrigen CRB-65-Risikoklasse lag die hier ermittelte Mortalitätsrate mit 2,2 % mehr als doppelt so hoch. Auch hier wäre eine Veränderung des Ergebnisses auf Basis einer größeren Studienpopulation denkbar, siehe auch Kapitel 5.7.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch andere Studien: Kelly et al (14) publizierte eine Studie über 1.007 Notaufnahmepatienten in Australien und Neuseeland in definierten Zeiträumen über 3 mal 72 Stunden. Die Spannbreite der Diagnosen dieser Patienten war zwar breit, das Symptom Dyspnoe wies aber auch hier eine erhöhte intrahospitale Mortalität mit 6,9% auf. In der CHARITEM-Studie von Möckel et al (1) lag die Krankenhaus-Mortalität von Patienten mit dem führenden Symptom Dyspnoe bei 9,4% gegenüber den Brustschmerz-Symptompatienten mit einer In-Hospital-Mortalität von 0,9%, was statistische Signifikanz erreichte. Dass Dyspnoe auch bei Nicht-Notfall-Patienten eine erhöhte Mortalität aufweist, konnten Abidov et al (13) demonstrieren. Sie untersuchten Patienten, die sich einer elektiven, nicht-invasiven kardiologischen Diagnostik unterzogen und teilten sie je nach führendem Hauptsymptom in fünf Gruppen auf (atypische Angina-pectoris, keine Angina-pectoris, typische Angina pectoris, keinerlei Beschwerden und Dyspnoe). Das Mortalitätsrisiko der Dyspnoepatienten war gegenüber allen anderen Patienten vierfach erhöht und zwar aufgrund jeglicher Ursache.

## 5.7 Limitierungen

Eine wichtige Limitierung der vorliegenden Arbeit liegt in der geringen Mortalitätsrate als Basis der Datenanalyse. Obwohl sich bezüglich der Mortalitätsrate in der mittleren CRB-65-Risikoklasse keine wesentliche Abweichung von Bauer et al (10) zeigt, ist die Interpretation der Ergebnisse nicht pauschal auf größere Populationen anwendbar. Die Anzahl der Verstorbenen in der betrachteten Patientengruppe mit Dyspnoe lag bei 22, wovon nur 20 vollständige Datensätze zur Auswertung vorlagen. Hinsichtlich der Regressionsanalysen ist damit die Voraussetzung zur Durchführung adjustierter Analysen unter Betrachtung von mehr als zwei Parametern nicht erfüllt und die Ergebnisse können durch die niedrige Ereignisrate kompromittiert sein. Die entsprechenden Ergebnisse können daher nur explorativ interpretiert werden.

Weitere kardiovaskuläre Biomarker wie v.a. MR-proANP weisen als infektiologische Biomarker (wie Procalcitonin, CRP, Leukozyten) auf eine erhöhte Letalität bei einem unselektierten Patientengut hin laut Krüger et al (92, 94). Sie wären laut Studien von Krüger et al (92) mit Daten vom CAP-Netz und Bello et al (98) mit Pro-Adrenomedullin auch besser geeignet, bisher unentdeckte kardiovaskuläre Erkrankungen aufzudecken. Die o.g. Parameter sind bisher im klinischen Alltag nicht etabliert und standen für die aktuelle Untersuchung nicht zur Verfügung. Mit diesen Parametern wären eventuell mehr Patienten in die Auswertungen gelangt.

Procalcitonin wird durch Interferon- $\gamma$  gehemmt und ist daher bei viralen Infekten kein sicherer alleiniger Indikator für eine Infektion. Bei viralen Infekten schütten zur Begrenzung der viralen Replikation vor allem NK-Zellen und T-Lymphozyten Interferon- $\gamma$  aus nach Meisner (53). Auch virale Infekte gehen mit erhöhter Mortalität einher, diese Patienten wurden möglicherweise nicht ausreichend erfasst und könnten die Ergebnisse der vorliegenden Studie beeinflussen. Der Cut-Off-Wert der vorliegenden Studie ist niedrig angesetzt mit 0,2 ng/ml, dies könnte zu Verfälschungen durch zu viele Patienten in dieser Gruppe geführt haben.

Der CRB-65-Score fordert für einen Punktwert bei „Confusion“ eine „krankheitsbedingte Verwirrtheit“. Verwirrte Patienten können jedoch keiner Studienteilnahme zustimmen. Lediglich ein Patient wurde eingeschlossen, der eine Verwirrtheit aufwies. Die Zustimmung erfolgte über den gesetzlichen Betreuer / Betreuerin. Insofern könnte die Patientenklientel vorselektioniert gewesen sein, was die Anwendung der vorliegenden Ergebnisse auf alle Patienten der Notaufnahme der Studienergebnisse in Frage stellen könnte.

Die Limitierung für den CRB-65-Score wurde bereits angegeben. Er wurde für Pneumonie-Patienten modifiziert, wurde hier jedoch auf eine symptomorientierte Patientenklientel angewandt.

Dyspnoe und damit die Empfindung Luftnot sind individuell verschieden und schwer objektivierbar. Hier sind Verfälschungen durch z. B. das Vorliegen einer autonomen diabetischen Neuropathie oder ein verändertes Empfinden der Dyspnoe bei langjährig bestehender COPD gegenüber z. B. der Dyspnoe eines jungen Asthma-Patienten möglich. Hierdurch könnten Verzerrungen (Selektionsbias) auftreten.

Weitere chronische Erkrankungen, die ebenfalls zu Dyspnoe führen könnten, wurden nicht erfasst aufgrund der retrospektiven Datenerfassung. Hier sind neben neurologischen Erkrankungen mit resultierender Dysphagie (Apoplex, degenerative Erkrankungen wie amyotrophe Lateralsklerose oder Demenz) auch gastrointestinale Erkrankungen (z. B. persistierender gastro-ösophagealer Reflux) u.a. zu erwähnen. Dennoch können auch hier stets Infekte (z. B. Aspirationspneumonien) entstehen, die wiederum zu erhöhten Procalcitoninwerten führen würden. Für die vorliegende Studie ergibt sich daraus ein möglicher Selektionsbias.

Patienten, die außerhalb Berlins lebten oder im Verlauf aus dem Einzugsgebiet des Melderegisters gezogen sind, konnten nicht erfasst werden. Dies betraf 37 nicht in Berlin gemeldete und 6 verzogene Patienten. Diese Patienten fehlen in der Auswertung, was zu einer geringen Verzerrung der Ergebnisse führen könnte.

## **5.8 Schlussfolgerung**

Der schnell verfügbare Infektparameter Procalcitonin als sensibler Marker einer bakteriellen Infektion kann in Kombination mit dem einfach zu erhebenden CRB-65-Score das Mortalitätsrisiko der Patienten in der Notaufnahme vorhersagen.

Die Kombination von Procalcitonin mit dem validierten CRB-65-Score, speziell in den niedrigen Risikoklassen, hilft, Patienten mit einem prognostisch schlechten Outcome leichter zu identifizieren und entsprechend zu therapieren. Es sollte daher erwogen werden, die Ermittlung des CRB-65-Scores auf das unspezifische Symptom Dyspnoe in der Notaufnahme auszudehnen.

## 6 Zusammenfassung

Patienten mit akuter Dyspnoe als Leitsymptom sind eine diagnostische Herausforderung für die Notfallmedizin. Der CRB-65-Score dient der Mortalitätseinschätzung bei Pneumonie. Die vier Items Verwirrtheit, Atemfrequenz, Blutdruck und Alter >65 Jahre können einfach erfasst und zu einem Punktwert summiert werden. Mit Procalcitonin als Biomarker für eine bakterielle Infektion steht ein etablierter Laborparameter zur Einschätzung der klinischen Situation des Patienten und damit diagnostischen Entscheidungsfindung zur Verfügung.

**Ziel:** Die vorliegende Untersuchung wendet den CRB-65-Score bei einem Patientenkollektiv der Notaufnahme an, das symptom-basiert selektiert wurde. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die Kombination des CRB-65-Scores mit dem Parameter Procalcitonin als Prädiktoren für eine erhöhte (Langzeit-)Mortalität zu verifizieren, um daraus eine klinisch-therapeutische Relevanz frühzeitig zu erkennen. Patienten, die einem schlechten Outcome unterliegen, sollen durch die Kombination der Parameter schneller identifiziert werden, um gegebenenfalls durch frühzeitige unspezifische Therapie bzw. gezielte Antibiotikagabe ihre Prognose zu verbessern.

**Methoden:** Ein unselektiertes Patientenkollektiv mit Dyspnoe und / oder Brustschmerz wurde in der Notaufnahme rekrutiert (BIC2-Studie). Ein erstes Follow-Up nach drei Monaten erfasste Tod und Rehospitalisierung, ein zweites Follow-Up nach 24-36 Monaten ermittelte erneut Tod durch Abgleich mit dem Berliner Melderegister und Krankenhausdaten, Erfassen des CRB-65-Score mit Erhebung der Risikoklassen anhand der Notaufnahme-Dokumentation, Procalcitonin lag als Laborparameter aus der BIC-2-Studie vor. Analysiert wurden die Daten der Dyspnoe-Patienten und der Gesamtkohorte.

**Ergebnisse:** Von der Gesamtkohorte mit 537 Patienten wurden 56,8% (n=305) mit dem Leitsymptom Dyspnoe ausgewertet. 42,6% (n=199) aller Patienten befanden sich in der CRB-65 Risikoklasse 1, 57,2% (n=267) waren in Klasse 2 und nur 1 Patient (0,2%) war in Risikoklasse 3. Erhöhte PCT-Werte über dem Cut-Off-Wert von 0,2 ng/ml wurden bei 9,5% (n=51) der Patienten gemessen. Die 1-Jahres-Mortalität aller Patienten lag bei 4,8% (n=26), davon 22 Patienten mit dem Leitsymptom Dyspnoe. Die erstmals ermittelte Langzeitmortalität für 1 Jahr zeigt in der niedrigen CRB-65-Risikoklasse mit erhöhtem Procalcitoninwert > 0,2 ng/ml eine mehr als verdoppelte Mortalitätsrate (erwartet laut Literaturangaben 1%, aktuell ermittelte Mortalitätsrate 2,2%).

## 7 Literatur

1. Möckel M, Searle J, Muller R, Slagman A, Storchmann H, Oestereich P, et al. Chief complaints in medical emergencies: do they relate to underlying disease and outcome? The Charite Emergency Medicine Study (CHARITEM). *European journal of emergency medicine : official journal of the European Society for Emergency Medicine*. 2013;20(2):103-8.
2. Christ M, Grossmann F, Winter D, Bingisser R, Platz E. Triage in der Notaufnahme. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;50(107):892-8.
3. ATS. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. American Thoracic Society. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;159(1):321-40.
4. Lemm H, Dietz S, Buerke M. Patients with dyspnea in emergency admission. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2013;108(1):19-24.
5. Schuetz P, Kutz A, Grolimund E, Haubitz S, Demann D, Vogeli A, et al. Excluding infection through procalcitonin testing improves outcomes of congestive heart failure patients presenting with acute respiratory symptoms: results from the randomized ProHOSP trial. *International journal of cardiology*. 2014;175(3):464-72.
6. Maisel A, Neath SX, Landsberg J, Mueller C, Nowak RM, Peacock WF, et al. Use of procalcitonin for the diagnosis of pneumonia in patients presenting with a chief complaint of dyspnoea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *European journal of heart failure*. 2012;14(3):278-86.
7. Möckel M, de Boer RA, Slagman AC, von Haehling S, Schou M, Vollert JO, et al. Improve Management of acute heart failure with ProcAlCiTonin in EUrope: results of the randomized clinical trial IMPACT EU Biomarkers in Cardiology (BIC) 18. *European journal of heart failure*. 2020;22(2):267-75.
8. Schmid B, Fink K, Kron J, Busch H-J. Dyspnoe in präklinischer und klinischer Notfallmedizin. *Notfall Rettungsmedizin*. 2017;20:443-56.
9. Hitzenbichler F, Salzberger B, Zimmermann M, Hanses F. Empirische Antibiotikatherapie in der Notaufnahme. *Notfall Rettungsmedizin*. 2016;20:190-8.
10. Bauer TT, Ewig S, Marre R, Suttorp N, Welte T, Group CS. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *Journal of internal medicine*. 2006;260(1):93-101.
11. Ray P, Birolleau S, Lefort Y, Becquemin MH, Beigelman C, Isnard R, et al. Acute respiratory failure in the elderly: etiology, emergency diagnosis and prognosis. *Critical care (London, England)*. 2006;10(3):R82.
12. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(4):435-52.

13. Abidov A, Rozanski A, Hachamovitch R, Hayes SW, Aboul-Enein F, Cohen I, et al. Prognostic significance of dyspnea in patients referred for cardiac stress testing. *N Engl J Med.* 2005;353(18):1889-98.
14. Kelly AM, Holdgate A, Keijzers G, Klim S, Graham CA, Craig S, et al. Epidemiology, prehospital care and outcomes of patients arriving by ambulance with dyspnoea: an observational study. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine.* 2016;24(1):113.
15. Prekker ME, Feemster LC, Hough CL, Carlbom D, Crothers K, Au DH, et al. The epidemiology and outcome of prehospital respiratory distress. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine.* 2014;21(5):543-50.
16. Mercer MP, Mahadevan SV, Pirrotta E, Ramana Rao GV, Sistla S, Nampelly B, et al. Epidemiology of Shortness of Breath in Prehospital Patients in Andhra Pradesh, India. *The Journal of emergency medicine.* 2015;49(4):448-54.
17. Speich R. Dyspnoe - Objektivierung des Subjektiven oder die Quadratur des Zirkels. *Der Pneumologe.* 2012;9:248-53.
18. Manning HL, Schwartzstein RM. Pathophysiology of dyspnea. *The New England journal of medicine.* 1995;333(23):1547-53.
19. Brunner-La Rocca HP, Sanders-van Wijk S, Knackstedt C. Biomarkers in patients with acute dyspnoea: what for? *European heart journal.* 2012;33(17):2124-6.
20. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *The New England journal of medicine.* 2004;350(7):647-54.
21. Christ M, Bingisser R, Nickel CH. Bedeutung der Triage in der klinischen Notfallmedizin. *Dtsch Med Wochenschr.* 2016;141(05):329-35.
22. Möckel M, Searle J, Hartmann O, Anker SD, Peacock WF, Wu AH, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin improves disposition strategies for patients with acute dyspnoea: results from the BACH trial. *Emergency medicine journal : EMJ.* 2013;30(8):633-7.
23. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart (British Cardiac Society).* 2007;93(9):1137-46.
24. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European journal of heart failure.* 2013;15(7):808-17.
25. Christ M, Stork S, Dorr M, Heppner HJ, Muller C, Wachter R, et al. Heart failure epidemiology 2000-2013: insights from the German Federal Health Monitoring System. *European journal of heart failure.* 2016;18(8):1009-18.
26. Herold G. *Innere Medizin Ausgabe 2015, Seite 1002*

27. Kasper DL. *Harrisons Innere Medizin: Harrison, Tinsley Randolph; Suttorp, Norbert; Möckel, Martin; Siegmund, Britta; Dietel, Manfred* 2016.
28. Hoepfer MM, Ghofrani H-A, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. Pulmonale Hypertonie. *Dtsch Arztebl International*. 2017;114(5):73-84.
29. Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik 2023, Zugriff am 18.03.2023, URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=statistikTabellen&selectionname=23211#abreadcrumb>.
30. Niedermeyer J. Dyspnoe bei Atemwegs- und Lungenerkrankungen. *Der Internist*. 2015;56(8):882-9.
31. Francke S, Jabs B, Machetanz J, Pabst F, Schubert B, Schellong SM. Nichtkardiale und nichtpulmonale Ursachen der Dyspnoe. *Der Internist*. 2015;56(8):900-6.
32. Stoltzfus RJ. Iron deficiency: global prevalence and consequences. *Food and nutrition bulletin*. 2003;24(4 Suppl):S99-103.
33. Banzett RB, O'Donnell CR, Guilfoyle TE, Parshall MB, Schwartzstein RM, Meek PM, et al. Multidimensional Dyspnea Profile: an instrument for clinical and laboratory research. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2015.
34. Banzett RB, Lansing RW, Brown R, Topulos GP, Yager D, Steele SM, et al. 'Air hunger' from increased PCO<sub>2</sub> persists after complete neuromuscular block in humans. *Respiration physiology*. 1990;81(1):1-17.
35. Banzett RB, Lansing RW, Reid MB, Adams L, Brown R. 'Air hunger' arising from increased PCO<sub>2</sub> in mechanically ventilated quadriplegics. *Respiration physiology*. 1989;76(1):53-67.
36. Gandevia SC, Killian K, McKenzie DK, Crawford M, Allen GM, Gorman RB, et al. Respiratory sensations, cardiovascular control, kinaesthesia and transcranial stimulation during paralysis in humans. *The Journal of physiology*. 1993;470:85-107.
37. Lansing RW, Gracely RH, Banzett RB. The multiple dimensions of dyspnea: review and hypotheses. *Respir Physiol Neurobiol*. 2009;167(1):53-60.
38. Galbraith S, Fagan P, Perkins P, Lynch A, Booth S. Does the use of a handheld fan improve chronic dyspnea? A randomized, controlled, crossover trial. *Journal of pain and symptom management*. 2010;39(5):831-8.
39. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest*. 1984;85(6):751-8.
40. Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2012;67(11):970-6.

41. Weldam SW, Schuurmans MJ, Liu R, Lammers JW. Evaluation of Quality of Life instruments for use in COPD care and research: A systematic review. *International journal of nursing studies*. 2012.
42. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2009;34(3):648-54.
43. Pope J. Measures of systemic sclerosis (scleroderma): Health Assessment Questionnaire (HAQ) and Scleroderma HAQ (SHAQ), physician- and patient-rated global assessments, Symptom Burden Index (SBI), University of California, Los Angeles, Scleroderma Clinical Trials Consortium Gastrointestinal Scale (UCLA SCTC GIT) 2.0, Baseline Dyspnea Index (BDI) and Transition Dyspnea Index (TDI) (Mahler's Index), Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR), and Raynaud's Condition Score (RCS). *Arthritis care & research*. 2011;63 Suppl 11:S98-111.
44. Salem R, Sibellas F, Socrates T, Arenja N, Yilmaz MB, Mueller C, et al. Novelties in the early management of acute heart failure syndromes. *Swiss medical weekly*. 2010;140:w13031.
45. Torres A, Ramirez P, Montull B, Menendez R. Biomarkers and community-acquired pneumonia: tailoring management with biological data. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2012;33(3):266-71.
46. Povoia P, Salluh JI. Biomarker-guided antibiotic therapy in adult critically ill patients: a critical review. *Annals of intensive care*. 2012;2(1):32.
47. Kruger S, Pletz MW, Rohde G. Biomarkers in community acquired pneumonia - what did we learn from the CAPNETZ study? *Pneumologie*. 2011;65(2):110-3.
48. Seligman R, Ramos-Lima LF, Oliveira Vdo A, Sanvicente C, Pacheco EF, Dalla Rosa K. Biomarkers in community-acquired pneumonia: a state-of-the-art review. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2012;67(11):1321-5.
49. Garcia X, Simon P, Guyette FX, Ramani R, Alvarez R, Quintero J, et al. Noninvasive assessment of acute dyspnea in the ED. *Chest*. 2013;144(2):610-5.
50. Januzzi JL, Jr., Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *The American journal of cardiology*. 2005;95(8):948-54.
51. Maisel A, Mueller C, Nowak RM, Peacock WF, Ponikowski P, Mockel M, et al. Midregion prohormone adrenomedullin and prognosis in patients presenting with acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(10):1057-67.
52. Schuetz P, Daniels LB, Kulkarni P, Anker SD, Mueller B. Procalcitonin: A new biomarker for the cardiologist. *International journal of cardiology*. 2016;223:390-7.
53. Meisner M. Procalcitonin : Biochemie und klinische Diagnostik. Bremen [u.a.]: UNI-MED-Verl.; 2010.

54. Moya F, Nieto A, JL RC. Calcitonin biosynthesis: evidence for a precursor. *European journal of biochemistry / FEBS*. 1975;55(2):407-13.
55. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993;341(8844):515-8.
56. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1994;79(6):1605-8.
57. Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ, Zulewski H, Keller U, Muller B. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. *Critical care medicine*. 2004;32(8):1715-21.
58. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2002;323(1-2):17-29.
59. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections--hype, hope, more or less? *Swiss medical weekly*. 2005;135(31-32):451-60.
60. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;39(2):206-17.
61. Steinwald PM, Whang KT, Becker KL, Snider RH, Nysten ES, White JC. Elevated calcitonin precursor levels are related to mortality in an animal model of sepsis. *Critical care (London, England)*. 1999;3(1):11-6.
62. Linscheid P, Seboek D, Nysten ES, Langer I, Schlatter M, Becker KL, et al. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology*. 2003;144(12):5578-84.
63. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Critical care medicine*. 2006;34(7):1996-2003.
64. Alba GA, Truong QA, Gaggin HK, Gandhi PU, De Berardinis B, Magrini L, et al. Diagnostic and Prognostic Utility of Procalcitonin in Patients Presenting to the Emergency Department with Dyspnea. *The American journal of medicine*. 2016;129(1):96-104.e7.
65. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Muller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;174(1):84-93.
66. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(19):2062-76.
67. Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, Ferrer R, Gavazzi G, Gluck EH, et al. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2019;57(9):1308-18.

68. Opper M. Diagnosis of sepsis and guidance of antibiotic therapy. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2019;114(4):286-9.
69. Schuetz P, Christ-Crain M, Wolbers M, Schild U, Thomann R, Falconnier C, et al. Procalcitonin guided antibiotic therapy and hospitalization in patients with lower respiratory tract infections: a prospective, multicenter, randomized controlled trial. *BMC health services research*. 2007;7:102.
70. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2009;302(10):1059-66.
71. Kruger S, Ewig S, Giersdorf S, Hartmann O, Suttorp N, Welte T. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia: Results from the German Competence Network, CAPNETZ. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;182(11):1426-34.
72. Ewig S, Kolditz M, Pletz MW, Altiner A, Albrich W, Droemann D, et al. S3-Leitlinie - Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie [Leitlinie]. Online: AWMF; 2021, Zugriff am 17.03.2023. AWMF Register-Nr. 020-020 S3-Leitlinie. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-020>.
73. Ewig S, Bauer T, Richter K, Szencsenyi J, Heller G, Strauss R, et al. Prediction of in-hospital death from community-acquired pneumonia by varying CRB-age groups. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2013;41(4):917-22.
74. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *The New England journal of medicine*. 1997;336(4):243-50.
75. Niederman MS. Making sense of scoring systems in community acquired pneumonia. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2009;14(3):327-35.
76. Loke YK, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Value of severity scales in predicting mortality from community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2010;65(10):884-90.
77. McNally M, Curtain J, O'Brien KK, Dimitrov BD, Fahey T. Validity of British Thoracic Society guidance (the CRB-65 rule) for predicting the severity of pneumonia in general practice: systematic review and meta-analysis. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2010;60(579):e423-33.
78. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58(5):377-82.
79. Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, Rodriguez-Blanco T, Ramos F, de Diego C, Salsench E, et al. Comparison of three predictive rules for assessing severity in elderly patients with CAP. *Int J Clin Pract*. 2011;65(11):1165-72.

80. Dwyer R, Hedlund J, Darenberg J, Henriques-Normark B, Naucler P, Runesdotter S, et al. Improvement of CRB-65 as a prognostic scoring system in adult patients with bacteraemic pneumococcal pneumonia. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2011;43(6-7):448-55.
81. Myint PK, Kamath AV, Vowler SL, Maisey DN, Harrison BD. Severity assessment criteria recommended by the British Thoracic Society (BTS) for community-acquired pneumonia (CAP) and older patients. Should SOAR (systolic blood pressure, oxygenation, age and respiratory rate) criteria be used in older people? A compilation study of two prospective cohorts. *Age and ageing*. 2006;35(3):286-91.
82. Ewig S, Klapdor B, Pletz MW, Rohde G, Schutte H, Schaberg T, et al. Nursing-home-acquired pneumonia in Germany: an 8-year prospective multicentre study. *Thorax*. 2012;67(2):132-8.
83. Klapdor B, Ewig S, Pletz MW, Rohde G, Schutte H, Schaberg T, et al. Community-acquired pneumonia in younger patients is an entity on its own. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2012;39(5):1156-61.
84. Pauls S, Kruger S, Muehe R, Klemen D, Billich C, Gerstner S, et al. Assessment of pneumonia severity: multidetector-row CT in comparison to clinical score CRB-65. *Clinical imaging*. 2008;32(5):342-5.
85. Charles PG. Predicting CAP-related mortality with CRB-65. *Thorax*. 2011;66(3):262; author reply -3.
86. Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, Yealy DM, Kong L, Martino M, et al. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Annals of emergency medicine*. 2008;52(1):48-58 e2.
87. Ewig S, Birkner N, Strauss R, Schaefer E, Pauletzki J, Bischoff H, et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax*. 2009;64(12):1062-9.
88. Bont J, Hak E, Hoes AW, Macfarlane JT, Verheij TJ. Predicting death in elderly patients with community-acquired pneumonia: a prospective validation study reevaluating the CRB-65 severity assessment tool. *Archives of internal medicine*. 2008;168(13):1465-8.
89. Brahms. Gebrauchsanweisung BRAHMS PCT sensitive KRYPTOR. 2013.
90. Milner KA, Funk M, Richards S, Wilmes RM, Vaccarino V, Krumholz HM. Gender differences in symptom presentation associated with coronary heart disease. *The American journal of cardiology*. 1999;84(4):396-9.
91. Berg P, Lindhardt BO. The role of procalcitonin in adult patients with community-acquired pneumonia--a systematic review. *Danish medical journal*. 2012;59(3):A4357.
92. Kruger S, Ewig S, Kunde J, Hartmann O, Suttorp N, Welte T. Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin for predicting short-term and long-term survival in community-acquired pneumonia: results from the German Competence Network CAPNETZ. *Thorax*. 2010;65(3):208-14.

93. Kruger S, Ewig S, Marre R, Papassotiriou J, Richter K, von Baum H, et al. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2008;31(2):349-55.
94. Kruger S, Papassotiriou J, Marre R, Richter K, Schumann C, von Baum H, et al. Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin to predict severity and prognosis in community-acquired pneumonia: results from the German competence network CAPNETZ. *Intensive care medicine*. 2007;33(12):2069-78.
95. Capelastegui A, Espana PP, Quintana JM, Areitio I, Gorordo I, Egurola M, et al. Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2006;27(1):151-7.
96. Yandiola PP, Capelastegui A, Quintana J, Diez R, Gorordo I, Bilbao A, et al. Prospective comparison of severity scores for predicting clinically relevant outcomes for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2009;135(6):1572-9.
97. Jeong BH, Koh WJ, Yoo H, Um SW, Suh GY, Chung MP, et al. Performances of prognostic scoring systems in patients with healthcare-associated pneumonia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;56(5):625-32.
98. Bello S, Lasierra AB, Mincholé E, Fandos S, Ruiz MA, Vera E, et al. Prognostic power of proadrenomedullin in community-acquired pneumonia is independent of aetiology. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2012;39(5):1144-55.
99. Schuetz P, Suter-Widmer I, Chaudri A, Christ-Crain M, Zimmerli W, Mueller B. Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2011;37(2):384-92.
100. Lacoma A, Rodriguez N, Prat C, Ruiz-Manzano J, Andreo F, Ramirez A, et al. Usefulness of consecutive biomarkers measurement in the management of community-acquired pneumonia. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2012;31(5):825-33.

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Martina Kirdorf-Eisenblätter, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

### **Procalcitonin und CRB-65-Score als Prognoseparameter bei Patienten mit akuter Dyspnoe in der Notaufnahme**

### **Procalcitonin and CRB-65 score as prognosis parameters in patients with acute dyspnea in the emergency room**

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte. Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **Lebenslauf**

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

## **Publikation**

Ketteler M, Cetto C, Kirdorf M, Jeschke GS, Schäfer JH, Distler A. Nitric oxide in sepsis-syndrome: potential treatment of septic shock by nitric oxide synthase antagonists. *Kidney Int Suppl.* 1998;64:S27-S30.

## **Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Martin Möckel für die freundliche Überlassung des Themas und der Möglichkeit, diese Arbeit zu verfassen.

Herzlich danken möchte ich Frau Dr. med. Julia Searle für die anfängliche Unterstützung und Frau Prof. Dr. rer. medic. Anna Slagman für die hilfreiche Unterstützung bei der statistischen Ausarbeitung und Tipps für die Interpretation.

Meinem Mann danke ich für die Geduld und die mentale Unterstützung, ohne die ich diese Arbeit nicht hätte vollenden können.

Ein ganz herzlicher Dank geht an Frau Dr. med. Sabine Schröder, die mir stets Mut in die eigenen Fähigkeiten gegeben hat und an mich geglaubt hat.