

Aus der Klinik für Pneumologie des Universitätsklinikums AÖR und der Medizinischen
Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Die Rolle von Lysophosphatidylcholinen
als potentielle Biomarker
in der ambulant erworbenen Pneumonie

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Katina Isabel Michaelis

aus Bremen

Magdeburg 2019

Bibliografische Beschreibung

Michaelis, Katina:

Die Rolle von Lysophosphatidylcholinen als potentielle Biomarker in der ambulant erworbenen Pneumonie – 2019, 73 Bl., 22 Abb., 11 Tab.

Otto-von-Guericke-Universität

Zusammenfassung

Hintergrund: Die ambulant erworbene Pneumonie (engl. community acquired pneumonia, CAP) ist eine akute Erkrankung der Lunge und weltweit die häufigste tödlich verlaufende Infektionskrankheit. Eine frühe Diagnosestellung, effektive Therapie und Aussage bezüglich des Verlaufs sind essential um die Mortalität der CAP zu senken. Bisher verfügbare Biomarker für inflammatorische Prozesse wie das C-reaktive Protein (CRP) und Procalcitonin (PCT) sind nicht spezifisch für eine CAP. Die Metabolomik ist ein neuer Ansatz in der Erforschung von pathophysiologischen Prozessen und beschäftigt sich mit der Analyse des Stoffwechsels und den dabei anfallenden Metaboliten, z.B. den Lysophosphatidylcholinen (LPC). Eine Identifizierung der genauen Stoffwechselwege könnte einen Ansatzpunkt für potentielle Biomarker und für eine zielgerichtete Therapie liefern.

Material und Methoden: Bei 29 Patienten mit einer CAP und 35 lungengesunden Probanden wurden die LPCs im Plasma zu sieben verschiedenen Zeitpunkten analysiert und mit CRP- und PCT-Konzentrationen und dem Pneumonia Severity Index (PSI) verglichen.

Ergebnisse: Die LPC-Konzentrationen waren bei Patienten mit einer CAP signifikant erniedrigt und stiegen unter antibiotischer Therapie im Verlauf wieder an. Vor allem das LPC (16:1) und das LPC (18:2) hatten mit einer Fläche unter der Kurve (engl. Area under the curve, AUC) von 0,93 und 0,92 eine hohe diagnostische Aussagekraft. Dabei korrelierten die LPCs negativ mit den CRP- und PCT-Werten. Die CRP- und PCT-Konzentrationen waren bei CAP-Patienten signifikant erhöht und sanken unter antibiotischer Behandlung ab. Zu den ermittelten PSI-Scores zeigten die LPCs nur eine schwache, nicht signifikante Korrelation mit Korrelationskoeffizienten zwischen -0,14 bis 0,39.

Schlussfolgerung: LPCs eignen sich gut zur Differenzierung zwischen Patienten mit einer CAP und einer gesunden Kontrollgruppe und korrelieren dabei mit den Entzündungsparametern CRP und PCT. Zu dem Mortalitätsrisiko der Pneumonie zeigen sie nur eine schwache Korrelation.

Schlüsselwörter: Biomarker, CAP, Lysophosphatidylcholin, PCT, CRP, PSI-Score

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
1. Einleitung	1
1.1. Ambulant erworbene Pneumonien	1
1.1.1. Epidemiologie.....	1
1.1.2. Ätiologie	2
1.1.3. Diagnostik.....	2
1.1.4. Therapie.....	4
1.1.5. Komplikationen.....	5
1.2. Konzept Biomarker	6
1.2.1. Bekannte Biomarker bei der ambulant erworbenen Pneumonie.....	6
1.2.2. C-reaktives Protein.....	8
1.2.3. Procalcitonin	9
1.3. Lysophosphatidylcholine	9
1.3.1. Aufbau der Lysophosphatidylcholine	10
1.3.2. Biosynthese und Aufnahme der Lysophosphatidylcholine	10
1.3.3. Lysophosphatidylcholine im Blut.....	12
1.3.4. Einfluss der Lysophosphatidylcholine auf den Organismus	13
1.4. Zielsetzung der Arbeit	16
2. Material und Methoden	17
2.1. Studiendesign	17
2.1.1. Studienpopulation	17
2.1.2. Definition der ambulant erworbenen Pneumonie	17
2.1.3. Ein- und Ausschlusskriterien	18
2.1.4. Kriterien der Kontrollgruppe.....	19
2.1.5. Risikobeurteilung nach dem Pneumonia Severity Index-Score.....	19
2.2. Ethikkommission	19
2.3. Präanalytik	21
2.3.1. Biosampling Schema.....	21
2.3.2. Gewinnung und Aufarbeitung vom Plasma.....	21

2.4. Analytik	22
2.4.1. Probenverarbeitung.....	22
2.4.2. Ermittlung der C-reaktiven Protein- und Procalcitonin-Werte.....	23
2.4.3. Statistische Auswertung.....	24
3. Ergebnisse	26
3.1. Zusammensetzung und Charakteristika der Kohorte	26
3.2. Untersuchung der Lysophosphatidylcholine	27
3.2.1. Zusammenhang der Lysophosphatidylcholin-Konzentrationen von Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie und der Kontrollgruppe.....	28
3.2.2. Zeitlicher Verlauf der Plasma-Lysophosphatidylcholin-Konzentrationen bei Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie.....	33
3.2.3. Korrelationen der Lysophosphatidylcholine.....	36
3.2.4. Korrelation der Lysophosphatidylcholine mit dem Pneumonia Severity Index-Score.....	38
3.3. Untersuchung der C-reaktiven Protein-Werte	39
3.3.1. Zusammenhang der C-reaktiven Protein-Werte von Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie und der Kontrollgruppe.....	39
3.3.2. Zeitlicher Verlauf der Plasma-C-reaktiven Protein-Konzentrationen bei Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie.....	41
3.3.3. Korrelation zwischen dem C-reaktiven Protein und Lysophosphatidylcholinen.....	41
3.4. Untersuchung der Procalcitonin-Werte	42
3.4.1. Zusammenhang der Procalcitonin-Werte von Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie und der Kontrollgruppe.....	42
3.4.2. Zeitlicher Verlauf der Plasma-Procalcitonin-Konzentrationen bei Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie.....	43
3.4.3. Korrelation zwischen Procalcitonin und Lysophosphatidylcholinen.....	44
4. Diskussion	45
4.1. Stellenwert der bekannten Biomarker	45
4.2. Bedeutung der Lysophosphatidylcholine	48
4.3. Zusammenhang zwischen dem Pneumonia Severity Index-Score und den Lysophosphatidylcholinen	50
4.4. Zusammenhang zwischen dem C-reaktiven Protein, Procalcitonin und den Lysophosphatidylcholinen	50
4.5. Einschränkungen der Studie	51
4.6. Schlussfolgerung und Ausblick	52
5. Zusammenfassung	54

6. Literaturverzeichnis.....	56
Danksagung.....	71
Ehrenerklärung.....	72
Curriculum Vitae.....	73

Abkürzungsverzeichnis

α GPC	α -Glycerophosphocholin
(pro)ADM	(pro-)Adrenomedullin
(pro)ANP	(pro-)Atrial-Natriuretisches Peptid
AUC	engl. Area under the curve (Fläche unter der Kurve)
Ca ²⁺	Calcium
CAP	Community acquired pneumonia
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CVD	kardiovaskuläre Erkrankungen
CT-proAVP	C-terminale pro-Arginin-Vasopressin
d	Tage
DG	1,2-Diacylglycerin
D.m.	Diabetes mellitus
(pro)ET-1	(pro-)Endothelin-1
FIA	Fließinjektionsanalyse
FS	Fettsäure
G2A	G-Protein-gekoppelter-Rezeptor 132
G3P	Glycerin-3-phosphat
GPCR	G-Protein-gekoppelter-Rezeptor
GPR4	G-Protein-gekoppelter-Rezeptor 4
GPR119	G-Protein-gekoppelter-Rezeptor 119
IL	Interleukin
IQR	Interquartilabstand
KI	Konfidenzintervall
LPC	Lysophosphatidylcholin
M	Mittelwert
Med	Median
OGR1	engl. Ovarian cancer G protein-coupled receptor 1
PA	Phosphatidat
PAF	Plättchenaktivierender Faktor
PC	Phosphatidylcholine

PCA	engl. Principal Component Analysis
PCT	Procalcitonin
PLA	Phospholipase A
PSI	Pneumonia Severity Index
ROC	Receiver-Operating-Characteristic-Kurven-Analyse
SD	Standardabweichung
sn	Stereospezifische Nummerierung
TNF α	Tumornekrosefaktor α

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1 Übersicht der Phospholipide	9
Abbildung 1.2 Chemische Struktur von LPC.....	10
Abbildung 1.3 Biosynthese der LPCs	12
Abbildung 2.1 Kriterien zur Risikoklassifizierung der CAP nach M.J. Fine, 1997.....	20
Abbildung 3.1 PSI-Klassen der CAP-Patienten.....	27
Abbildung 3.2 PCA der LPCs von der CAP- und der Kontrollgruppe an t_0	29
Abbildung 3.3 Heatmap der LPC-Konzentrationen der CAP- und der Kontrollgruppe.....	29
Abbildung 3.4 LPC-Plasma-Konzentrationen der CAP- verglichen mit der Kontrollgruppe .	30
Abbildung 3.5 AUC-Werte und der Quotient der Mediane der LPCs an t_0	31
Abbildung 3.6 ROC-Kurven von LPC (16:1) und LPC (18:2) zum Zeitpunkt t_0	32
Abbildung 3.7 Zeitlicher Verlauf der Plasma-LPC-Konzentrationen.....	33
Abbildung 3.8 Zeitlicher Verlauf der Plasma-LPC-Konzentrationen.....	34
Abbildung 3.9 Beobachtungen der totalen LPC-Plasma-Konzentration über die Zeit	35
Abbildung 3.10 Korrelationen der LPCs zum Zeitpunkt t_0	37
Abbildung 3.11 Korrelation von LPC (16:0) mit LPC (18:0) u. LPC (20:4) mit LPC (28:1) .	38
Abbildung 3.12 Korrelationen von LPC und PSI zum Zeitpunkt t_0	39
Abbildung 3.13 Plasma-CRP-Konzentrationen von CAP- und Kontrollgruppe an t_0	40
Abbildung 3.14 ROC-Kurve der Plasma-CRP-Werte zum Zeitpunkt t_0	40
Abbildung 3.15 Plasma-CRP-Konzentrationen der CAP-Patienten über die Zeit.....	41
Abbildung 3.16 Plasma-PCT-Konzentration von CAP- und Kontrollgruppe an t_0	42
Abbildung 3.17 ROC-Kurve der Plasma-PCT-Werte zum Zeitpunkt t_0	43
Abbildung 3.18 Plasma-PCT-Konzentrationen der CAP-Patienten über die Zeit	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1 Minorkriterien der American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America	4
Tabelle 2.1 Einschlusskriterien	18
Tabelle 2.2 Ausschlusskriterien	18
Tabelle 2.3 Risikoklassifizierung ambulant erworbener Pneumonien mittels PSI	19
Tabelle 3.1 Klinische Daten der Studienkohorte	26
Tabelle 3.2 ROC-Kurven-Analyse der 13 LPCs zum Zeitpunkt t_0	32
Tabelle 3.3 LPC-Konzentrationen im zeitlichen Verlauf verglichen mit der Kontrollgruppe.	36
Tabelle 3.4 Korrelationsanalyse der LPCs nach Spearman	37
Tabelle 3.5 Korrelationsanalyse der PSI-Risiko-Klassen und der LPCs nach Spearman.....	39
Tabelle 3.6 Korrelationsanalyse nach Spearman von CRP und LPCs	42
Tabelle 3.7 Korrelationsanalyse nach Spearman von PCT und LPCs	44

1. Einleitung

1.1. Ambulant erworbene Pneumonien

Eine Pneumonie ist eine akute mikrobielle Entzündung des Lungenparenchyms. Kommt sie außerhalb des Krankenhauses bei Immunkompetenten vor, wird sie als ambulant erworbene Pneumonie (engl. community acquired pneumonia = CAP) bezeichnet. Tritt sie hingegen 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme oder innerhalb von 3 Monaten nach einem Krankenhausaufenthalt auf, spricht man von einer nosokomialen Pneumonie. Die Pneumonie unter schwerer Immunsuppression (z.B. Neutropenie, iatrogen-medikamentöse Immunsuppression, Zustand nach Organ- oder Stammzelltransplantation, HIV-Infektion, angeborenen Immundefekte) stellt eine dritte Form der Pneumonie dar [1]. Die Aspirations- und Retentionspneumonie sowie die Pneumonie, die im Zusammenhang mit Fernreisen erworben wird, stellen Sonderformen der CAP dar [2].

1.1.1. Epidemiologie

Die CAP ist die am häufigsten tödlich verlaufende Infektionskrankheit weltweit. Auch in Deutschland ist sie die häufigste durch eine Infektion bedingte Todesursache und europaweit fallen ca. 2,3 % aller Todesfälle (entspricht 230.000 Todesfälle / Jahr) auf die CAP zurück [3]. In Deutschland erkranken ca. 660.000 Menschen jährlich an einer CAP, von denen ca. 260.000 stationär behandelt werden müssen [4, 5]. 12,7 % der stationär behandelten Patienten versterben während des Krankenhausaufenthalts, 2,4 % bereits innerhalb der ersten 72 Stunden [6]. Die Inzidenz der CAP steigt mit zunehmenden Alter und liegt bei den 50 – 75-Jährigen bei 4,9 % [7]. Ab dem 70. Lebensjahr werden mehr Patienten stationär als ambulant behandelt [5]. Neben dem Alter sind Rauchen und eine Herzinsuffizienz Risikofaktoren für eine Pneumonie. Für Diabetes mellitus liegt ein nicht signifikant erhöhtes Risiko vor. Insgesamt besitzen Patienten mit Pneumonie eine 1,65-fache Erhöhung der 10-Jahres-Mortalität im Vergleich zu Kontrollpatienten ohne eine Pneumonie [7].

1.1.2. Ätiologie

Die bedeutendsten Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie sind *Streptococcus pneumoniae* (40 – 50 %), *Haemophilus influenzae* (8 %) und der atypische Erreger *Mycoplasma pneumoniae* (8 %). Legionellen (3 %) und Chlamydien (< 1 %) spielen eine eher untergeordnete Rolle [8]. Gramnegative Enterobakterien (< 5 %) findet man gehäuft bei Multimorbidität und Risikogruppen, wie Alten- und Pflegeheimbewohnern [8]. Ein zuverlässiger Erregernachweis gelingt jedoch selbst unter Studienbedingungen nur bei maximal 60 % der Patienten [2].

Bei 15 % aller Pneumonien kann ein Virus nachgewiesen werden. Hier spielt vor allem das Influenza-A-Virus eine Rolle [8].

1.1.3. Diagnostik

Eine Pneumonie zeigt sich klinisch durch Allgemeinsymptome wie Hyper- oder Hypothermie, Schüttelfrost, allgemeines Krankheitsgefühl mit Abgeschlagenheit und Appetitlosigkeit sowie grippale Symptome wie Myalgien, Arthralgien und Cephalgien. Auch Palpitationen, Tachykardien, arterielle Hypotonie mit Kreislaufbeschwerden und Diarrhoen können auftreten. Spezifischer für eine untere Atemwegserkrankung sind Symptome wie Husten mit oder ohne Auswurf, Dyspnoe mit erhöhter Atemfrequenz, Hämoptysen sowie atemabhängige Thoraxschmerzen. Neurologische Symptome wie Verwirrtheit und Desorientiertheit können vor allem bei älteren Patienten auftreten [2].

Auskultatorisch kann sich ein inspiratorisches fein- bis mittelblasiges Rasselgeräusch über dem betroffenen Lungenareal oder ein bronchiales Atemgeräusch zeigen. Bei Infiltration und / oder einem parapneumonischen Pleuraerguss ist bei der Perkussion der Lunge meistens ein abgeschwächter Klopfeschall zu registrieren [9].

Den Standard zur Sicherung der Diagnose stellt die Röntgen-Thorax-Aufnahme mit dem Nachweis eines neu aufgetretenen Infiltrates dar. Bei unklaren Befunden kann ein CT-Thorax zur Diagnosefindung beitragen. Infiltrate können, wenn sie Pleurakontakt haben, ebenso mit einer Sonographie des Thorax detektiert werden [10].

Um zwischen Patienten mit einer Pneumonie und Patienten mit anderen Atemwegsinfektionen, die keiner antimikrobielle Therapie bedürfen, zu differenzieren, können die Konzentrationen von C-reaktivem Protein (CRP) und Procalcitonin (PCT) bestimmt werden [11]. Auf die Rolle der Biomarker wird in Kapitel 1.2 näher eingegangen.

Bei Patienten die mit einer leichtgradigen Pneumonie ambulant behandelt werden können, ist im Regelfall keine mikrobiologische Diagnostik erforderlich. Handelt es sich hingegen um Patienten, die aufgrund einer mittleren oder schweren Pneumonie hospitalisiert werden müssen, sollten mindestens zwei Blutkulturpaare, ein Urinantigentest auf Legionellen und eine Sputumdiagnostik erfolgen [2, 12]. Eine Alternative zu der Sputumdiagnostik stellen die bronchoalveoläre Lavage oder die Gewinnung von Tracheobronchialsekret als invasive Methode dar. Besteht der Verdacht auf Influenza A oder B sollte eine Diagnostik mittels Polymerase-Ketten-Reaktion erfolgen. Bei einem punktablen Pleuraerguss sollte eine Punktion mit mikrobiologischer Diagnostik sowie die pH-Bestimmung durchgeführt werden [2].

Um Patienten mit einem niedrigen Letalitätsrisiko, die für eine ambulante Therapie zugänglich sind, von Hochrisikopatienten zu unterscheiden, hat sich die Risikostratifizierung mittels klinischer Scores etabliert [5]. Die bekanntesten sind der Pneumonia Severity Index (PSI), der CURB-65 und der vereinfachte CRB-65. Die Bestandteile des PSI-Scores werden in Kapitel 2.1.5 beschrieben. Der CURB-65 setzt sich aus den Punkten Verwirrtheit (engl. confusion), Serumharnstoff (engl. Urea) < 7 mmol/l, Atemfrequenz (engl. respiratory rate) ≥ 30 /min, Blutdruck (engl. blood pressure) diastolisch ≤ 60 mmHg oder systolisch < 90 mmHg und Alter ≥ 65 Jahre zusammen [13]. Der CRB-65-Score ist dementsprechend ohne die Bestimmung des Harnstoffspiegels am einfachsten zu bestimmen [14]. Unter Berücksichtigung dreier zusätzlicher Parameter (niedrige Sauerstoffsättigung, potentiell dekompensierte Komorbidität und chronische Bettlägerigkeit) kann der negative prädiktive Wert des CRB-65 deutlich erhöht werden [15]. In der Notaufnahme ist es wichtig, Patienten, die eine intensivierete Therapie benötigen, rasch zu identifizieren. Im Vordergrund sollte dabei die Evaluation der akuten Sepsis- oder Komorbiditäts-assoziierten Organdysfunktion stehen. Hierzu werden in der aktuellen Leitlinie die 9 Minorkriterien der ATS/IDSA (American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America) empfohlen (siehe Tabelle 1.1). Wenn > 2 Kriterien erfüllt werden, besteht ein hohes Risiko der intensivmedizinischen Therapienotwendigkeit [16]. Daneben sollten aber auch die potentiell instabilen Komorbiditäten berücksichtigt werden. Liegt die Notwendigkeit der Intubation, der maschinellen Beatmung oder der Gabe von Vasopressoren (Major-Kriterien) vor, so besteht ohne Berücksichtigung der Minorkriterien eine umgehende Indikation zur Intensivtherapie im Rahmen einer akuten Notfallsituation [2]. Bei Patienten mit einer CAP und akuter Organdysfunktion sollte zudem eine Laktatbestimmung und eine regelmäßige Reevaluation bis zum Erreichen einer klinischen Stabilität erfolgen [17, 18].

Tabelle 1.1 Minorkriterien der American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America

Minorkriterien
1. Schwere akute respiratorische Insuffizienz ($\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$ bzw. $\leq 7 \text{ kPa}$ bei Raumluft)
2. Atemfrequenz $\geq 30 /\text{min}$
3. Multilobuläre Infiltrate in der Röntgen-Thoraxaufnahme
4. Neu aufgetretene Bewusstseinsstörung
5. Systemische Hypotension mit der Notwendigkeit der aggressiven Volumentherapie
6. Akutes Nierenversagen (Harnstoff-N $\geq 20 \text{ mg/dl}$)
7. Leukopenie (Leukozyten $< 4000 \text{ Zellen/mm}^3$)
8. Thrombozytopenie (Thrombozyten $< 100.000 \text{ Zellen/mm}^3$)
9. Hypothermie (Körpertemperatur $< 36 \text{ }^\circ\text{C}$)

1.1.4. Therapie

Die Therapieempfehlung richtet sich nach dem Schweregrad der Pneumonie, den Komorbiditäten und dem zu erwartenden Erregerspektrum.

Bei Patienten mit leichter Pneumonie ohne Komorbiditäten, die ambulant behandelt werden können, ist eine Monotherapie mit adäquat dosiertem Amoxicillin am geeignetsten. Bei Patienten mit einer leichten CAP und zusätzlichen Begleiterkrankungen ist eine Erweiterung des Keimspektrums durch eine Kombination mit einem Betalaktamase-Inhibitor (Amoxicillin/Clavulansäure) anzustreben. Die klinische Reevaluation sollte nach 48 – 72 Stunden erfolgen. Tritt dabei kein Therapieansprechen ein, sollte eine stationäre Behandlung erfolgen. Bei Therapieansprechen mit klinischer Besserung und Entfieberung sollte die Antibiotika-Gabe nicht länger als 5 – 7 Tage dauern [5].

Bei Patienten mit einer mittelschweren CAP sollte initial ein Betalaktam-Antibiotikum für mindestens 48 Stunden adäquat dosiert parenteral verabreicht werden [2].

Handelt es sich um eine schwere CAP mit manifester Organdysfunktion, sollte zusätzlich initial ein Makrolid für drei Tage gegeben werden [19]. Je nach Resistenzlage sollte die antimikrobielle Therapie angepasst und baldmöglichst durch eine kalkulierte Antibiotikatherapie ersetzt werden. Eine antivirale Therapie mit Oseltamivir sollte nur bei hospitalisierten Patienten mit erhöhtem Risiko bei gleichzeitigem Bestehen einer Organdysfunktion und dem Verdacht auf eine Virusinfektion erwogen werden [2]. Kommt es

nach 3 – 5 Tagen zu keiner klinischen Stabilität oder zu einem Progress der Erkrankung, muss von einem Therapieversagen ausgegangen werden [16]. Hierzu ist eine tägliche Reevaluation der Stabilitätskriterien (Herzfrequenz $\leq 100/\text{min}$, Atemfrequenz $\leq 24/\text{min}$, systolischer Blutdruck $\geq 90 \text{ mmHg}$, Körpertemperatur $\leq 37,8 \text{ }^\circ\text{C}$, Fähigkeit der oralen Nahrungsaufnahme, normaler Bewusstseinszustand, keine Hypoxämie) [20], eine erneute Bestimmung von CRP oder PCT nach 3 – 4 Tagen [21] und ein Ausschluss möglicher Komplikationen und Differentialdiagnosen von großer Bedeutung. Dabei stehen die intensivmedizinische Therapie zur Stabilisierung der Kreislauf- und Organfunktion und die Umstellung der antimikrobiellen Therapie im Vordergrund. Die Therapie kann nach Erreichen der klinischen Stabilitätskriterien auf eine orale Gabe umgestellt werden und sollte nach 2 – 3 Tagen beendet werden; vorausgesetzt es treten keine Komplikationen auf [5]. Im Durchschnitt ist so auch bei einer schweren CAP eine Therapiedauer von 5 – 7 Tagen ausreichend [22].

1.1.5. Komplikationen

Die akute respiratorische Insuffizienz und die extrapulmonale Organdysfunktion gehören zu den wichtigsten akuten Komplikationen einer CAP [23]. Das höchste Risiko hierfür liegt innerhalb der ersten 72 Stunden nach Krankenhausaufnahme vor [5, 24]. Auch eine Begleitpleuritis, ein Pleuraerguss, ein Lungenabszess und ein Pleuraempyem gehören zu den Komplikationen einer CAP [2]. Kardiovaskuläre Komplikationen sind mit 10 – 30 % ebenso eine der häufigsten Komplikationen einer CAP. In 50 % der Fälle treten sie innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf und gehen mit einer erhöhten Kurz- und Langzeitmortalität einher [25, 26]. Generell haben Patienten, die aufgrund einer CAP stationär behandelt wurden auch eine signifikant erhöhte Langzeitletalität [27]. Dabei sind die Haupttodesursachen zerebrovaskuläre Ereignisse, Malignome, kardiovaskuläre Erkrankungen, COPD, Niereninsuffizienz und Infektionen [28, 29]. Die häufigsten Todesursachen bezogen auf die Kurzzeitmortalität sind die akute respiratorische Insuffizienz, kardiovaskuläre Ereignisse und Infektionen [29].

Allgemeine Empfehlungen zur Nachsorge sehen vor, dass bei Rauchern, > 65-jährigen und komorbiden Patienten zum Ausschluss von nichtinfektiösen Verschattungen ein Röntgen-Thorax im Verlauf gemacht wird. Zudem sollte eine engmaschige Kontrolle von chronischen Begleiterkrankungen erfolgen [5].

Prophylaktisch wird als Primärprävention bei Patienten über 60 Jahre oder bei Komorbiditäten die jährliche Gripeschutzimpfung sowie die Pneumokokkenimpfung empfohlen [2]. Neben

der Aufgabe des Rauchens und einer strengen Indikationsprüfung von Medikamenten können sich auch eine optimierte Oralhygiene und eine Therapie von Dysphagien bei Patienten mit Risikofaktoren positiv auf die Primärprävention auswirken [5, 30, 31].

1.2. Konzept Biomarker

Pulmonale Infektionen weisen eine geringe Spezifität der klinischen Symptomatik auf. Diese Tatsache erschwert das Stellen einer Diagnose und das Verordnen einer gezielten Therapie. Biomarker können hier eine bedeutende Rolle in der Diagnosestellung spielen. Ein idealer Biomarker sollte dabei zu einer schnellen Diagnose führen, zur Therapiefindung beitragen und eine starke prognostische Aussagekraft haben. In den letzten Jahren hat in diesem Zusammenhang die Metabolomik an Bedeutung gewonnen. Die Metabolomik ist ein neuer Ansatz in der Erforschung der pathophysiologischen Prozesse und beschäftigt sich mit der Analyse des Stoffwechsels und den dabei anfallenden Metaboliten. Das Ziel ist es, einen verlässlichen klinischen Biomarker bzw. individuellen pathophysiologischen Blutparameter zu finden, um invasive diagnostische Eingriffe zu vermeiden [32]. Durch eine höhere Sensitivität und Reproduzierbarkeit dank Massenspektrometrie sind auch LPCs in den Fokus der Aufmerksamkeit gerückt [33].

1.2.1. Bekannte Biomarker bei der ambulant erworbenen Pneumonie

Eine große und bekannte Gruppe von Biomarkern sind die inflammatorischen Parameter. Zu ihnen gehören das CRP, das PCT und die Leukozytenzahl. Während CRP und die Leukozytenzahl sehr unspezifisch sind und nicht zwischen bakterieller, viraler und atypischer Ätiologie der CAP unterschieden können, spricht ein rascher Anstieg von PCT für eine bakterielle Infektion [34]. Ein Abfall der Entzündungsparameter unter einer Antibiotikatherapie spricht für deren Effektivität und wird als Therapiekontrolle empfohlen [28].

Tumornekrosefaktor α (TNF α), Interleukin-6 (IL-6) und Interleukin-10 (IL-10) zählen ebenso zu den Entzündungsparametern. TNF α und IL-6 gehören dabei zu den wichtigsten freigesetzten proinflammatorischen Zytokinen während IL-10 das wichtigste immunsuppressiv wirkende IL ist [35]. Eine Erhöhung der Zytokine TNF α und IL-6 korreliert mit einem erhöhten Risiko an einer CAP zu erkranken und stationär aufgenommen zu werden [36].

Neben den inflammatorischen Biomarkern gibt es die neueren kardiovaskulären Biomarker. Zu ihnen zählen das C-terminale pro-Arginin-Vasopressin (auch Copeptin genannt, CT-proAVP), das pro-Atrial-Natriuretische Peptid (proANP), das pro-Endothelin-1 (proET-1) und das pro-Adrenomedullin (proADM). Diese kardiovaskulären Biomarker zeigen eine gute prognostische Wertigkeit, steigen wie das PCT mit zunehmender Schwere der CAP an und korrelieren mit dem ermittelten Schweregrad durch den CRB-65-Score [37, 38].

Eine CAP löst nicht nur eine inflammatorische Reaktion aus; sie kann auch zu einer Störung der Hämostase führen. In diesem Rahmen wurden verschiedene Gerinnungsparameter untersucht. D-Dimere sind Fibrinolyseprodukte, die bei einer gesteigerten intravasalen Fibrinolyse erhöht sind [35]. Patienten mit einer CAP weisen eine erhöhte D-Dimer-Konzentration auf [39]. Andere Gerinnungsparameter wie Antithrombin, Faktor 9, Thrombin-Antithrombin-Komplex und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor, zeigten dagegen nur unspezifische Veränderungen [40].

Ein anderer Biomarker ist das Stresshormon Cortisol. Cortisol ist ein Steroidhormon, das in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde gebildet wird. Es stimuliert die Transkription der Gene von Enzymen kataboler Stoffwechselwege, begrenzt die Immunreaktion und ist einer der wichtigsten Wirkstoffe, die zur Hemmung von Entzündungsprozessen eingesetzt werden [35]. Bezogen auf die CAP zeigt Cortisol eine positive Korrelation zum Schweregrad und erhöhte Konzentrationen sprechen für einen schlechten Ausgang der Erkrankung [41].

Neuere Ansätze in der Erforschung von Biomarkern betreffen die Genomik, Proteomik und Metabolomik. Während die Genomik sich mit der Untersuchung des Genoms befasst, untersucht die Proteomik das Proteom und die Metabolomik die Wechselwirkungen der Metaboliten.

Die Genomik ist ein Begriff für die systematische Analyse des vollständigen Genoms bzw. aller aktiven Gene [42]. Viele genetische Polymorphismen (Sequenzvariationen in den Genen) sind mit einem erhöhten Risiko einer schweren CAP und einem schlechteren Outcome assoziiert und besitzen daher einen prognostischen Wert [43].

Die Proteomik befasst sich mit dem Proteom, das der Gesamtheit aller in einer Zelle oder einem komplexen Organismus vorliegenden Proteine entspricht. Dabei identifiziert sie veränderte Signalwege und Zell-Mechanismen und potentielle Biomarker [42]. Bei Patienten mit einer Sepsis aufgrund einer CAP zeigten sich dabei zahlreiche Veränderungen der Zellstruktur und des Metabolismus [44].

Mithilfe der Metabolomik kann eine Aussage über den Gesundheitszustand eines Menschen getroffen werden. Die metabolomische Analyse bewertet dabei fast alle charakteristischen Stoffwechsel-Eigenschaften einer Zelle bzw. eines Gewebes, unter anderem die Durchflussraten, Metabolit-Spiegel und Enzymaktivitäten der einzelnen Stoffwechselwege, und die Interaktionen zwischen den verschiedenen Stoffwechselwegen. Insgesamt umfasst das menschliche Metabolom ca. 8000 Metabolite und kann zahlreiche krankheitsbedingte Veränderungen aufweisen [45].

1.2.2. C-reaktives Protein

CRP gehört zu den Akutphase-Proteinen und ist der wichtigste Parameter akuter Entzündungen. Von den 30 Akutphase-Proteinen kann es am leichtesten bestimmt werden und ist so am besten für diagnostische Zwecke geeignet [42]. Obwohl es ein sehr früher inflammatorischer Biomarker ist, ist es sehr unspezifisch [46].

CRP ist ein aus 206 Aminosäuren bestehendes Polypeptid und bindet an Phosphorylcholin-Reste auf Bakterienoberflächen. Zudem wirkt es als Opsonin und induziert die Komplementaktivierung [42]. CRP wird vor allem in den Hepatozyten synthetisiert und unterliegt einer Regulation durch die Zytokine IL-1 und IL-6. Nach einem inflammatorischen Stimulus beginnt die Synthese relativ zügig. Es kommt nach 6 Stunden zu einer messbaren Erhöhung der CRP-Konzentration und nach 48 Stunden ist das Maximum erreicht. Dabei beträgt die Halbwertszeit von CRP 19 Stunden [46]. Die durchschnittliche Serum-Konzentration von CRP bei Gesunden liegt durchschnittlich bei < 3 mg/l [47]. Ein Wert von > 5 mg/l wird als pathologisch angesehen. In der Klinik findet CRP im Screening und in der Diagnosestellung von inflammatorischen Erkrankungen seinen Einsatz und wird zur Therapiekontrolle genutzt [46].

1.2.3. Procalcitonin

PCT ist ein Prohormon des aktiven Hormons Calcitonin. Es kann als Hormon in den neuroendokrinen C-Zellen der Schilddrüse oder in den K-Zellen der Lunge als auch als Zytokin z.B. in der Leber, Niere oder in Monozyten gebildet werden [46]. Mikrobiologische Toxine, proinflammatorische Mediatoren (wie IL-1 β , TNF α , IL-6) und zellvermittelte Reaktionen stimulieren dabei die Freisetzung von PCT und sorgen für einen signifikanten Anstieg [48-50]. Erhöhte PCT-Konzentrationen sind nach 3-6 Stunden zu verzeichnen und damit früher als das CRP. Dabei kann sich die Konzentration um das 100.000-fache steigern. Die Halbwertszeit beträgt 24 Stunden [46]. Bei gesunden Menschen ist die Konzentration im Serum $< 0,1$ ng/ml [51]. In Bezug auf die CAP steigt PCT deutlich mit zunehmender Schwere an [28].

1.3. Lysophosphatidylcholine

LPCs (auch bekannt als Lysolecithin) gehören zu den Phosphatidylcholinen (PC, Lecithin) und sind eine große Untergruppe der Phospholipide. Phospholipide machen den größten und wichtigsten Teil von biologischen Membranen aus und lassen sich in die Gruppe der Glycerophospholipide (Phosphoglyceride) und der Sphingophospholipide aufteilen [35]. Die häufigsten Glycerophospholipide sind Phosphatidylcholin, Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylserin und Phosphatidylinositol (siehe Abbildung 1.1) [42].

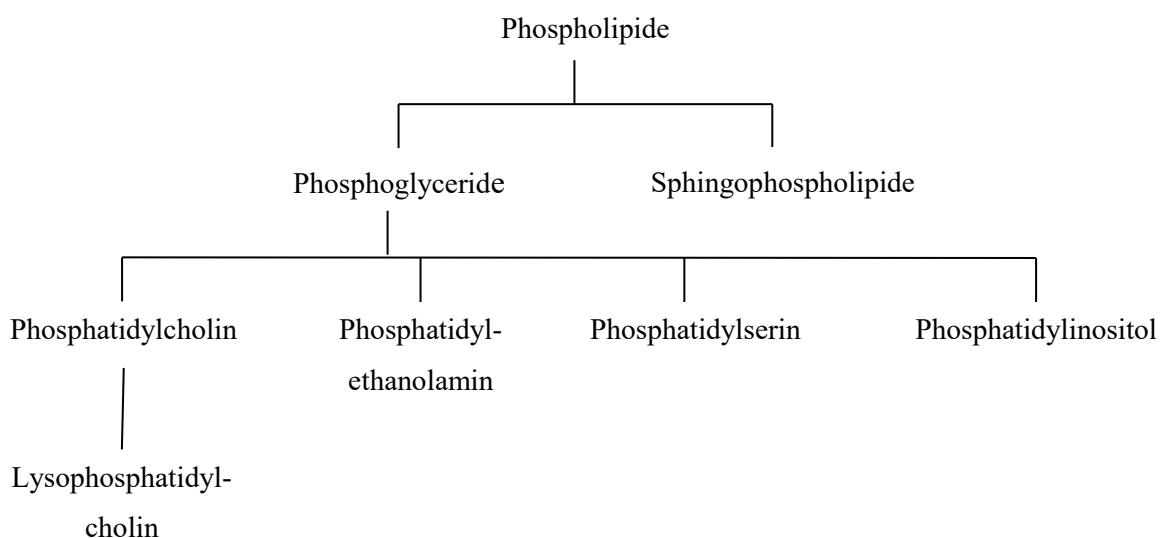


Abbildung 1.1 Übersicht der Phospholipide

1.3.1. Aufbau der Lysophosphatidylcholine

LPCs sind Derivate von PCs und bestehen aus einem Glycerin-Grundgerüst. Dieses ist an Position sn-1 (stereospezifische Nummerierung) oder sn-2 mit einer Fettsäure (FS) verestert und an Position sn-3 über eine Phosphat-Gruppe mit dem Alkohol Cholin verbunden (Abbildung 1.2) [52].

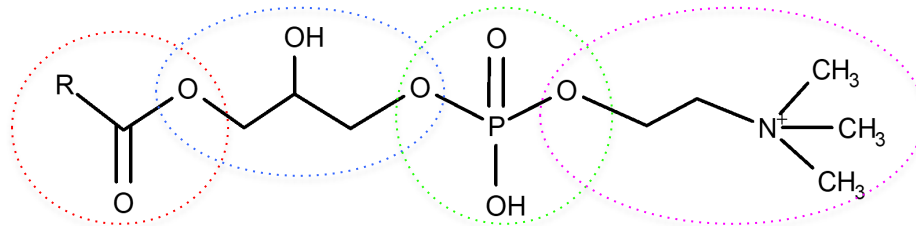


Abbildung 1.2 Chemische Struktur von LPC. Das LPC setzt sich aus einer FS (rote Umrandung), einem Glycerin (blaue Umrandung), einem Phosphat (grüne Umrandung) und einem Cholin (pinke Umrandung) zusammen. Das Glycerin besitzt eine freie Hydroxylgruppe.

Die FS, die im LPC enthalten ist, ist für die genaue Bezeichnung verantwortlich: LPC (16:0) hat z.B. Palmitinsäure (Strukturformel: $C_{16}H_{32}O_2$) als FS. Auf diese Weise kann man die LPCs in gesättigt (in der FS sind keine Doppelbindungen vorhanden: LPC (16:0), LPC (18:0) etc.) und ungesättigt (in der FS ist mindestens eine Doppelbindung vorhanden: LPC (18:1), LPC (18:2) etc.) unterteilen [42].

Durch ihre chemischen Eigenschaften nehmen sie eine spezielle sterische Konusform an und sind sowohl hydrophob als auch hydrophil (amphipatisch). Das führt dazu, dass sie wasserlöslich sind und die Möglichkeit haben, sich in eine Lipiddoppelmembran zu integrieren [53]. Erreichen LPCs die kritische Mizellenbildungskonzentration können sie diese stören [54, 55]. Indem sie die Erythrozytenmembran auflösen, können LPCs schon in geringen Konzentrationen hämolytisch wirken [42].

1.3.2. Biosynthese und Aufnahme der Lysophosphatidylcholine

Die Biosynthese von den LPCs sieht man vereinfacht in Abbildung 1.3 dargestellt. LPCs können durch den *Kennedy pathway* de novo synthetisiert werden [56]. Ausgangsstoff ist dabei das Glycerin-3-phosphat (G3P). G3P kann dabei entweder als Produkt der Glykolyse, Glukoneogenese oder Lipolyse entstehen, aus Dihydroxyacetonphosphat gebildet oder über die

Nahrung als Glycerin aufgenommen werden [57]. G3P wird durch die Glycerin-3-phosphat-Acyltransferase in Lysophosphatidat umgewandelt. Die 1-Acylglycerin-3-phosphat-Acyltransferase überträgt eine weitere aktivierte FS, sodass Phosphatidat (PA) entsteht [35]. Ausgehend von PA können Phosphatidylinositol, Phosphatidylglycerin und Cardiolipin metabolisiert werden oder PA wird zum 1,2-Diacylglycerin (DG) dephosphoryliert [58]. DGs können wiederum zu Triacylglyceriden oder direkt zu PCs umgewandelt werden. PC kann in der Leber zu Phosphatidylethanolamin und Phosphatidylserin konvertiert werden und umgekehrt [59]. Durch den Austausch des Anhangs der Phosphatgruppe entstehen 30 % der hepatisch synthetisierten PCs. Die anderen 70 % der PCs entstehen de novo via dem *Kennedy pathway* aus DG [60].

Ausgehend vom PC kann nun durch die Phospholipase A (PLA) LPC synthetisiert werden. Dabei wird eine FS abgespalten [61]. Auch die endotheliale Lipase, hepatische Lipase und die Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase besitzen Phospholipase A-Aktivitäten und können so zu der Produktion von LPC beitragen [62, 63]. Aus LPC kann über die LPC-Acyltransferase wieder PC entstehen [57]. Diese Umwandlungsprozesse werden als *Lands cycle* zusammengefasst [64]. Der LPC-Konvertierungsprozess zu PC ist wichtig, um den Körper vor der zytolytischen Funktion der LPCs zu schützen und findet vor allem in der Leber statt. Aber auch andere Organe sind an der Aufnahme und Umwandlung von LPCs beteiligt [65]. Die Phospholipase B kann auch als Lysophospholipase wirken und FS von LPCs entfernen und die Phospholipase C und Phospholipase D können den Anhang der Phosphatgruppe abspalten [61]. Das Produkt der Lysophospholipasen ist α -Glycerophosphocholin (α GPC), welches wiederum zu Glycerin und Phosphocholin oder G3P und Cholin abgebaut werden kann [66]. Phosphocholin kann daraufhin wieder in den Kreislauf von PC zurückgeführt werden [67]. LPC kann aber auch in Monoacylglycerin und Phosphocholin [68] oder Lysophosphatidat und Cholin [69] gespalten oder in das cyclische Phosphatidat umgewandelt werden [70].

PCs können auch mit der Nahrung über das Jejunum aufgenommen werden [71]. Dabei werden sie größtenteils durch die pankreatische PLA₂, welche im Pankreassekret enthalten ist, in LPCs gespalten und über die Darmmukosa absorbiert [72]. Im Darm wirken sie als Detergens und unterstützen die Aufnahme von Cholesterin und Triglyceriden [73, 74]. Nach der Aufnahme wird der Großteil der LPCs wieder in PCs oder in andere Produkte (z.B. in das α GPC) umgewandelt [71, 75]. Nur 15 % gelangen direkt als LPCs in den Blutkreislauf [71].

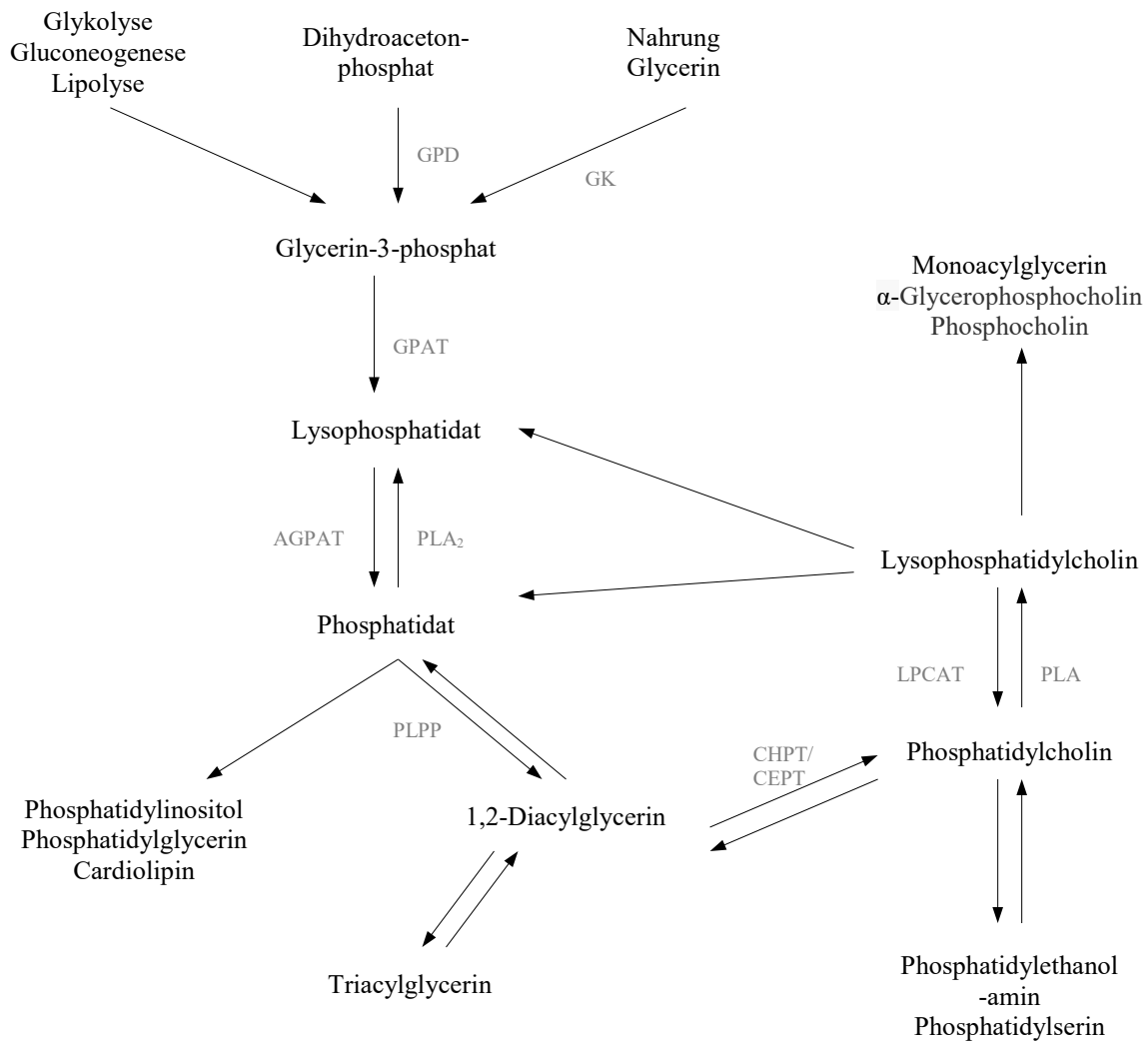


Abbildung 1.3 Biosynthese der LPCs. Schematische Darstellung der wichtigsten Schritte der Biosynthese von LPCs. Erklärung siehe Text. Abkürzungen der Enzyme: AGPAT (1-acylglycerol-3-phosphat-O-Acyltransferase), CEPT (Cholin/Ethanolamin-Phosphortransferase), CHPT (Cholin-Phosphortransferase), GK (Glycerin-Kinase), GPAT (Glycerol-3-phosphate-Acyltransferase), GPD (Glycerin-3-Phosphat-Dehydrogenase), LPCAT (LPC-Acyltransferase), PLA (Phospholipase A), PLPP (Phosphatidat-Phosphatase)

1.3.3. Lysophosphatidylcholine im Blut

Die durchschnittliche LPC-Plasma-Konzentration beträgt 100 – 300 $\mu\text{mol/l}$ [76-79] und macht damit 5 – 20 % der totalen Phospholipid-Konzentration im Blut aus [80, 81]. Dabei ist LPC (16:0) am häufigsten, gefolgt von LPC (18:2), LPC (18:0) und LPC (18:1) [76, 77, 82]. Im Blut liegen 80 % der LPCs meist an Serumproteine, vor allem Albumin und α_1 -Glycoprotein, gebunden vor [79, 80, 83]. Durch diese Bindung wird der zytolytische Effekt, welchen freie LPCs in hoher Konzentration haben, verhindert. Aber auch physiologische Effekte werden so unterdrückt [83, 84]. Circa 20 % der LPCs im Blut sind an Lipoproteine wie dem High-density

Lipoprotein (HDL) und dem Low-density Lipoprotein (LDL) gebunden [82, 85]. Die Lipoproteine mit dem größten Anteil an LPC sind das Intermediate-density Lipoprotein (IDL) und das oxidierte Low-density Lipoprotein (oxLDL) [85-87]. LPCs findet man jedoch nicht nur im Blut. Sie sind ebenfalls in Muttermilch [88], Tränenflüssigkeit [89], Sperma [90] und im Urin [91] zu finden.

1.3.4. Einfluss der Lysophosphatidylcholine auf den Organismus

LPCs spielen eine Rolle als Signalmoleküle und aktivieren zahlreiche „Second Messenger“ [86]. Sie beeinflussen G-Protein-gekoppelte-Rezeptoren (GPCR) [92] u.a. die OGR1-Subfamilie (engl. Ovarian cancer G protein-coupled receptor 1) bestehend aus GPR4 (G-Protein-gekoppelter-Rezeptor 4), G2A (G-Protein-gekoppelter-Rezeptor 132), OGR1 und TDAG8 (engl. T-cell death-associated gene 8) [79, 93] und GPR119 (G-Protein-gekoppelter-Rezeptor 119) [94]. LPCs binden zudem auch an den Plättchenaktivierenden Faktor-Rezeptor (PAF-Rezeptor) und greifen darüber hinaus in die Aktivierung des Immunsystems ein [95].

Über diese hohe Zahl an Rezeptoren spielen LPCs eine vielfältige Rolle in physiologischen, aber auch in pathologischen Prozessen. Sie greifen in die Entwicklung und Regulation im kardiovaskulären-, Immun- und Nervensystem ein und haben Auswirkungen auf Inflammation, Atherosklerose und Onkogenese [79].

Zahlreiche Studien haben den Einfluss von LPCs als Biomarker bei Diabetes mellitus (D.m.) Typ 2 untersucht. Die Ergebnisse dieser Studien sind ähnlich: LPCs sind bei D.m. Typ 2 erniedrigt und deuten auf eine Insulinresistenz hin [76, 96-98]. Zudem wurde nachgewiesen, dass LPCs die Insulinsekretion beeinflussen. LPC (18:1) steigert z.B. über den GPR119 die Insulinsekretion der β -Zellen im Pankreas [94, 99].

Unter diesem Aspekt wurde auch der Zusammenhang von LPC und Adipositas untersucht. Auch hier zeigten sich erniedrigte LPC-Konzentrationen und eine negative Korrelation mit dem BMI [76, 77, 100, 101] und mit der Insulinsensitivität [97, 102]. Unter Gewichtsverlust kommt es nicht wieder zu einer Normalisierung der LPCs [77, 103].

Auch zeigen D.m. Typ 2 und kardiovaskuläre Erkrankungen (engl. Cardiovascular diseases, CVD) eine enge Assoziation. Bei Patienten mit D.m. Typ 2 ist das Risiko für CVDs erhöht und eine der Haupttodesursachen. Die LPC-Konzentration bei Patienten mit D.m. Typ 2 und CVD ist niedriger im Vergleich zu Patienten nur mit D.m. Typ 2 und einer gesunden Kontrollgruppe

[104]. CVDs korrelieren dabei negativ mit LPCs [101]. Reduzierte LPC (16:0)- und LPC (20:4)-Spiegel sprechen für die Entwicklung von CVDs [105]. Während eines Herzinfarktes kommt es zu einer Akkumulation von LPCs [106].

Veränderte LPC-Konzentrationen können daher als mögliche Risikofaktoren für metabolische Erkrankungen, wie D.m. Typ 2 und CVDs, gesehen werden [98].

LPCs sind zudem an inflammatorischen Prozessen beteiligt [107]. Zum einen haben sie eine proinflammatorische Wirkung; nach intrakutaner Injektion führen sie zu einer Ödem- und Erythembildung mit einem Infiltrat, welches aus T-Lymphozyten, neutrophilen Granulozyten und Monozyten besteht [108]. Dabei wirken LPCs sich auf die Chemotaxis von T-Lymphozyten und Monozyten aus und fördern die Umwandlung von Monozyten zu dendritischen Zellen [109, 110]. Eine intravenöse Injektion von LPC (16:0) und LPC (18:0) führte in Mäusen zu einem Anstieg von den Zytokinen IL-5 und IL-6 [111]. LPCs zeigen dabei eine negative Korrelation zu CRP [77, 100, 101]. In zahlreichen Autoimmunerkrankungen ist die LPC-Konzentration erhöht. So zeigen z.B. sowohl die rheumatoide Arthritis als auch der systemische Lupus erythematoses einen Anstieg der LPC-Spiegel [112, 113]. Auch der Zusammenhang zwischen LPCs und Atherosklerose wurde in zahlreichen Studien untersucht. Atherosklerose ist die Hauptursache für Herzerkrankungen inklusive Herzinfarkte und Schlaganfälle und ist in Industrienationen für ca. 50 % der Todesfälle verantwortlich [114]. Untersuchungen von atherosklerotischen Plaques zeigten, dass in ihnen die Konzentrationen von LPCs erhöht sind [115, 116]. LPCs sind Bestandteil von dem oxidierten Low-density Lipoprotein und haben die Fähigkeit, die Immunantwort zu modulieren und das Verhalten von Endothelzellen bei Endothelschäden zu beeinflussen [107, 110, 117].

Zum anderen wirken LPCs aber auch antiinflammatorisch. LPCs steigern die immunsuppressive Funktion von regulatorischen T-Lymphozyten (nTregs) [118] und LPC (22:6) inhibiert die Produktion der inflammatorisch wirksamen Zytokine TNF α und IL-6 [119]. Der Mechanismus der Apoptose ist von großer Bedeutung, um eine inflammatorische Reaktion zu verhindern. Dieser sorgt dafür, dass der programmierte Zelltod eingeleitet wird, bevor es zur sekundären Nekrose und einer Infektion kommen kann [120]. Apoptotische Zellen sezernieren dabei Chemotaktine, die wiederum Makrophagen anlocken, welche die Zelle phagozytieren. Zu diesen Chemotaktinen gehören LPCs [121, 122]. Auf diese Weise greifen LPCs in den Mechanismus der Apoptose ein.

Betrachtet man die LPCs in Bezug auf Sepsis-Patienten, zeigten diese erniedrigte LPC-Spiegel [123-125]. Über die Zeit betrachtet waren die Konzentrationen bei Patienten, die verstorben sind, signifikant niedriger als bei den Überlebenden. Zusätzlich nahmen die LPC-Konzentrationen in der Gruppe der Verstorbenen im Verlauf ab [124, 126]. Unter einer leitliniengerechten Therapie mit Antibiotika kam es wieder zu einem Anstieg [126]. Ähnliche Ergebnisse lieferte eine Studie, die den Zusammenhang von LPCs und CAP untersuchte. Niedrigere LPC-Konzentrationen korrelierten mit einem schlechteren klinischen Outcome [127].

In der Leber beeinflussen LPCs den Stoffwechsel. Sie inhibieren zum einem die Cholesterin-Synthese [128], zum anderen aktivieren sie Peroxisomen-Proliferator-aktivierte Rezeptoren α , die vermutlich zu einem positiven Rückkopplungsmechanismus führen [129]. Auch bei Erkrankungen der Leber spielen LPCs als potentielle Biomarker eine Rolle. Bei der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung sind LPCs, im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe, erniedrigt [130]. Ebenfalls sind gesättigte LPCs bei Patienten, die unter einer dekompensierten Leberzirrhose (Child-Pugh Score C) leiden, niedriger als bei Patienten mit einer kompensierten Leberzirrhose (Child-Pugh Score A). Die ungesättigten LPCs sind dabei nicht verändert [131].

LPCs sind auch im Forschungsbereich der Onkologie in den Vordergrund getreten. Erhöhte LPC-Konzentrationen, vor allem LPC (18:0) sprechen für ein erniedrigtes Erkrankungsrisiko für Mamma-Karzinome, kolorektale Karzinome und Prostata-Karzinome [132]. Des Weiteren können LPC (16:1) und LPC (20:4) zur Differenzierung zwischen verschiedenen Subtypen bei Mamma-Karzinomen herangezogen werden. Demzufolge können Prognose und Therapie angepasst werden [133].

Zudem können LPCs als potentielle Biomarker in Bezug auf genetische Erkrankungen angesehen werden. Das LPC (26:0) findet z.B. als Biomarker für peroxisomale Krankheiten wie die x-chromosomale Adrenoleukodystrophie Anwendung. Ein erhöhter Gehalt von sehr langkettigen Fettsäuren (VLCFA) beim Neugeborenenenscreening, nachgewiesen in Form von LPC 26:0 in einer Trockenblutprobe, spricht für das Vorliegen dieser Erkrankung. Durch den Nachweis ist eine frühe Diagnose und Behandlung möglich [134].

1.4. Zielsetzung der Arbeit

Es wird deutlich, dass LPCs sehr vielfältige Rollen im Körper einnehmen und zahlreiche Mechanismen und Prozesse beeinflussen. Bisher ist es in zahlreichen Studien noch nicht gelungen, einen idealen Biomarker für pulmonale Infektionen zu finden. Für einen potentiellen Biomarker ist es entscheidend, zu einer schnellen Diagnosefindung und Therapieentscheidung beizutragen und eine starke prognostische Aussagekraft zu besitzen. Klinische Scores wie der PSI und der CURB-65 zeigen zwar eine gute Beurteilung der Schwere einer CAP, jedoch sind sie komplex und weisen einige Schwächen auf. In diesem Zusammenhang ist die Metabolomik ein neues Ansatzgebiet und in den Fokus der Aufmerksamkeit gerückt. In einer Pilotstudie untersuchten *Cho et. al.* die prognostische Fähigkeit von Lysophosphatidylcholinen bei Patienten mit einer CAP. Dabei wurden die LPC-Konzentrationen über die Zeit beobachtet, ein Vergleich zwischen Verstorbenen und Überlebenden aufgestellt und die Assoziation zwischen LPCs zu PSI und CURB-65 ermittelt [127].

In dieser Arbeit wird untersucht, ob sich die LPC-Konzentrationen von Patienten mit einer CAP signifikant zu einer lungengesunden Kontrollgruppe unterscheiden und inwieweit sich die Konzentrationen im Verlauf verändern. Zudem werden die Korrelationen von den einzelnen LPCs untereinander, sowie zu CRP und PCT untersucht. Dabei werden sowohl die LPC-Gesamt-Konzentration als auch die einzelnen LPC-Arten näher betrachtet. Zur Beurteilung der prognostischen Aussagekraft wird der Zusammenhang zwischen dem PSI und den LPC-Konzentrationen dargestellt.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine prospektive, kontrollierte, beobachtende klinische Studie.

2.1.1. Studienpopulation

In dieser Studie wurden Patientendaten und -proben aus dem Universitätsklinikum Magdeburg sowie des Klinikums Hospital Clinic Barcelona gesammelt und ausgewertet. Die Patienten mit einer CAP lagen größtenteils auf der pneumologischen Station des Universitätsklinikums Magdeburgs während die Probanden der Kontrollgruppe zumeist in der orthopädischen Klinik des Universitätsklinikums rekrutiert wurden.

Es wurden Blutproben von 29 Patienten gesammelt, die zwischen März 2014 und November 2015 mit einer CAP in das Universitätsklinikum Magdeburg (n = 24) oder in das Klinikum Hospital Clinic Barcelona (n = 5) aufgenommen wurden. Ebenfalls wurden Blutproben von 30 lungengesunden Patienten, die in der orthopädischen Klinik aufgrund von degenerativen oder strukturellen Erkrankungen behandelt wurden, sowie von 5 freiwilligen gesunden Probanden als Kontrollgruppe zwischen Januar 2015 und August 2016 gesammelt. Alle Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie erfüllt haben, wurden in die Studie aufgenommen (siehe Kapitel 2.1.3).

Bei allen Patienten erfolgte eine Erhebung der Anamnese, der Symptome inklusive Lungenauskultation und der Vital- und Laborparameter. Die Ergebnisse der Bildgebung und der Mikrobiologiebefunde wurden ebenfalls erfasst. Sämtliche Laborwerte, Vitalparameter, radiologische und mikrobiologische Befunde wurden vom Zeitpunkt des Einschlusses täglich in den dafür erstellten Untersuchungsbögen dokumentiert. Bei den Studienteilnehmern der Kontrollgruppe wurden eine Anamnese und die Vitalparameter erhoben. Dies wurde zum Zeitpunkt der Aufnahme in den dafür erstellten Anamnesebögen notiert.

2.1.2. Definition der ambulant erworbenen Pneumonie

Jede Pneumonie, bei der sich der Patient außerhalb des Krankenhauses mit dem auslösenden Erreger infiziert hat, wird als ambulant erworbene Pneumonie bezeichnet.

Die Diagnose Pneumonie wurde aufgrund der folgenden Befunde gestellt:

- Nachweis neuer oder zunehmender pulmonaler Infiltrate auf einer konventionellen Röntgen-Thorax-Aufnahme oder thorakalem CT, die mit einer CAP vereinbar sind
- pulmonale Symptome (produktiver Husten, klingende Rasselgeräusche, Dyspnoe, schlechte Oxygenierung, pleuritische Thoraxschmerz)
- erhöhte Entzündungsparameter im Blut (Leukozytose, Linksverschiebung, CRP-Erhöhungen)

2.1.3. Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 2.1 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">- Diagnose einer ambulant erworbenen Pneumonie- Alter \geq 18 Jahre- Mindestens zwei der folgenden Symptome: Husten, purulentes Sputum, Dyspnoe, pleuritische Thoraxschmerz, Fieber oder Hypothermie, Hypotonie, Tachykardie, Tachypnoe, Hypoxämie, Leukozytose oder Leukozytopenie- Dauer der bisherigen antibiotischen Therapie < 72 Stunden- Unterschriebene Aufklärung / Einwilligung

Tabelle 2.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">- Alter < 18 Jahre- Mukoviszidose- Sonstige begleitende Lungeninfektionen wie Pilzinfektionen oder Tuberkulose- Lungenkarzinome- Bekannte postobstruktive Pneumonie- Teilnahme an einer Medikamentenstudie innerhalb der letzten 7 Tage oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten der Testsubstanz, wenn diese länger als 5 Tage wären

2.1.4. Kriterien der Kontrollgruppe

Gematchte Kontrollen nach folgenden Kriterien:

- Geschlechterübereinstimmung
- Altersunterschied ± 5 Jahre
- Keine Anzeichen eines Atemwegsinfekts, Fiebers oder einer akuten oder chronischen Inflammation
- Keine Einnahme immunsupprimierender Medikamente

2.1.5. Risikobeurteilung nach dem Pneumonia Severity Index-Score

Um das Mortalitätsrisiko der Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie abschätzen zu können, wurde der PSI-Score (Pneumonia Severity Index-Score) nach *Fine et al.* [135] am Tag der Aufnahme (t_0) ermittelt. Der PSI-Score klassifiziert Patienten mithilfe von 20 Variablen (Abbildung 2.1) in eine von 5 Risikoklassen, anhand derer man das Mortalitätsrisiko abschätzen kann (Tabelle 2.3). Patienten mit der Risikoklasse I – III besitzen ein niedriges Risiko mit einer kumulativen Mortalität von < 1 %, während Patienten mit einer Risikoklasse von IV – V ein hohes Risiko mit einem Mortalitätsrisiko zwischen 9 – 30 % besitzen. Ab der Risikoklasse IV sollten die Patienten stationär aufgenommen und behandelt werden.

Tabelle 2.3 Risikoklassifizierung ambulant erworbener Pneumonien mittels PSI nach *M.J. Fine*, 1997

Risikoklasse	Score nach Algorithmus	Mortalität (%)
I	Keine (Patient < 50 Jahre und ohne Risikofaktoren)	0,1
II	≤ 70	0,6
III	71 – 90	0,9
IV	91 – 130	9,3
V	> 130	27

2.2. Ethikkommission

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg genehmigt (AZ 36/14). Von den Studienteilnehmern wurde nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung eine Einverständniserklärung unterschrieben.

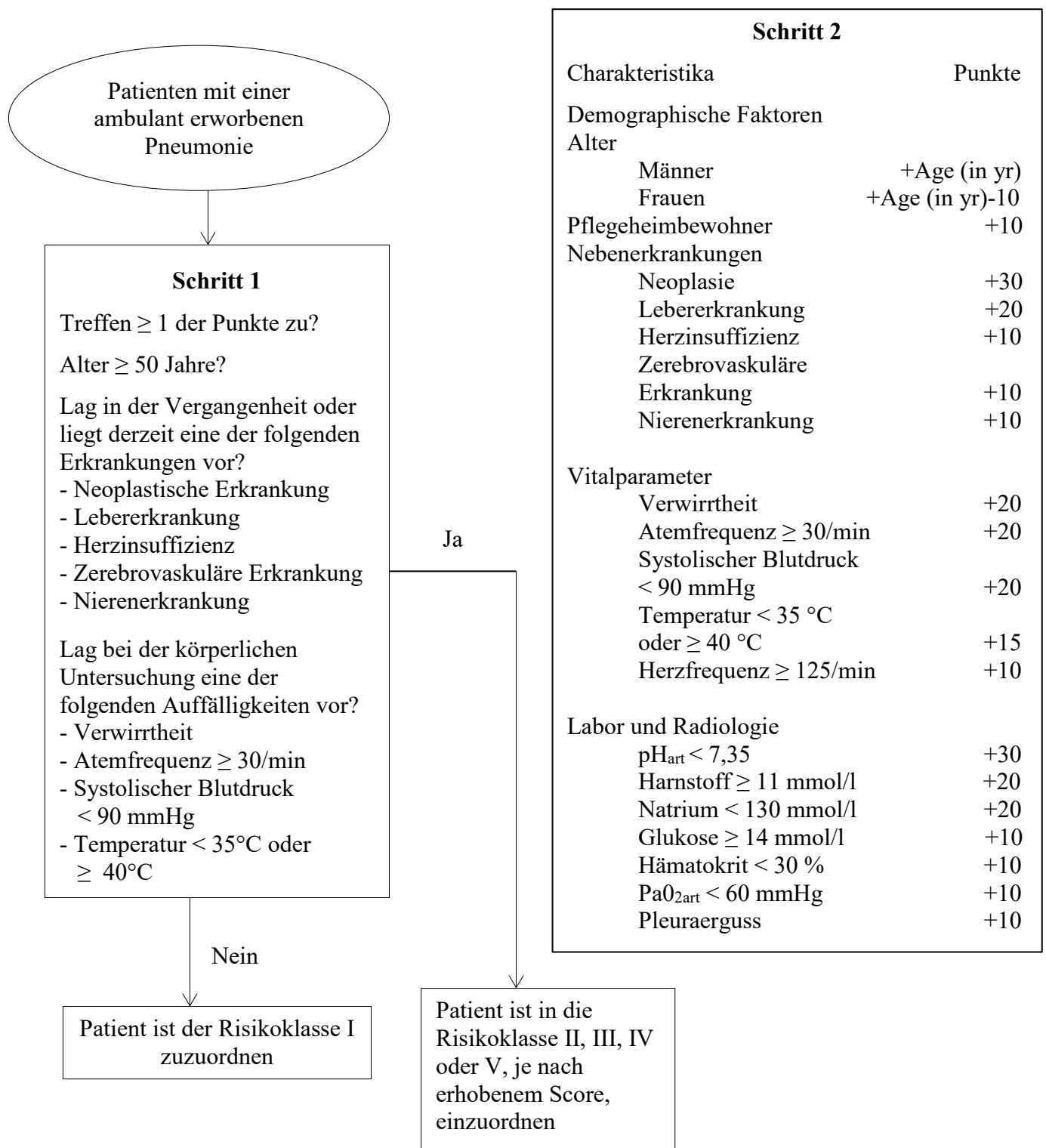


Abbildung 2.1 Kriterien zur Risikoklassifizierung der CAP nach M.J. Fine, 1997

2.3. Präanalytik

Die Probengewinnung setzte sich zusammen aus der Probensammlung sowie der anfänglichen Probenverarbeitung in den Laboren in Magdeburg und in Barcelona. Im Anschluss wurden die gesammelten Proben zur Analyse in das Helmholtz-Institut für Infektionsforschung in Braunschweig geschickt.

2.3.1. Biosampling Schema

Für die Probengewinnung wurden den Studienteilnehmern zwei EDTA-Röhrchen (6 ml pro Röhrchen) Blut am Tag der Aufnahme (t_0) abgenommen. Bei den Patienten mit einer CAP wurde dies an Tag 2 (t_1) und Tag 4 (t_2) sowie am Ende der Therapie (t_4) wiederholt. Optimalerweise lag dies zwischen Tag 5 und Tag 10. Da dieser Zeitplan nicht immer erfüllt werden konnte, z.B. wenn ein Patient mit weiterführender oraler Antibiotikatherapie nach Hause entlassen wurde, wurde das Ende des klinischen Aufenthalts mit weiterführender Therapie (t_3) als zusätzlicher Messzeitpunkt eingeführt. Als spätere Messzeitpunkte wurden das Follow-up 1 (t_5) zwischen Tag 7 – 14 und das Follow-up 2 (t_6) zwischen der 4 – 6 Woche nach Aufnahme angesetzt.

2.3.2. Gewinnung und Aufarbeitung vom Plasma

Vor der Blutabnahme wurde der Patient aufgefordert, 5 – 10 Minuten in einer ruhigen Position zu sitzen. Es erfolgte die Blutabnahme nach mehrfachem desinfizieren.

Die beiden EDTA-Röhrchen wurden nach Entnahme 4x in einem Winkel von 180° Grad seitlich und anschließend 6x über Kopf gedreht. Danach wurden sie für 15 min bei 15°C und 2000 Umdrehungen/Minute zentrifugiert. Durch die Zentrifugalkraft teilte sich das Blut in drei Phasen, bestehend aus Plasma, Buffy Coat und Erythrozyten, auf. Das Plasma stellte dabei die obere Schicht da, gefolgt von dem Buffy Coat und die untere Schicht bestand aus Erythrozyten.

Das Plasma beider Röhrchen wurde abpipettiert und in zwei 5 ml Röhrchen gegeben. Dabei musste darauf geachtet werden, dass der Buffy Coat nicht berührt und dadurch beschädigt wurde. Im Anschluss wurde das Plasma vorsichtig mit der Pipette durchmischt und 300 µl in

ein 0,7 ml Kryoröhrchen gefüllt. Dieser Schritt wurde 13 mal wiederholt, sodass am Ende 13 0,7 ml Röhrchen mit Plasma befüllt waren. Die Barcodes der Röhrchen wurden eingescannt und in eine Online-Datenbank (Sample Registration Tool der Biobank der Medizinischen Hochschule Hannovers) übertragen.

Bei -80°C wurden die 13 Röhrchen in einem Tiefkühlschrank eingefroren, bevor sie zur Zwischenlagerung an die Hannover Unified Biobank (im Clinical Research Centre Hannover) und von dort aus zur Analytik nach Braunschweig geschickt wurden.

2.4. Analytik

Die Analyse der EDTA-Röhrchen wurde im Helmholtz-Institut für Infektionsforschung in Braunschweig durchgeführt.

Für die Analyse wurde das AbsoluteIDQ[®]p180 kit (Biocrates, Life Science AG, Innsbruck, Österreich) für metabolisches Profiling humanen Plasmas genutzt. Das Kit detektiert und quantifiziert 188 Metaboliten mithilfe des Hochleistungsliquid-Chromatographie-Tripel-Quadrupol-Massenspektrometers (AB Sciex, QTRAP[®] 6500, USA). Es beinhaltet das Proben-Vorbereitungsset, die Software und die Massenspektrometrie-Methoden.

Die 188 Metaboliten setzten sich aus folgenden Metabolitklassen zusammen: die Aminosäuren (n=21) und die biogene Amine (n=21) wurden durch die Liquid-Chromatographie-Tandem-Massenspektrometrie gemessen während die Acylcarnitine (n=40), die Glycerophospholipide (n=90), die Sphingomyeline (n=15) und die Hexosen (n=1, generisches Molekül) mithilfe der Fließinjektionsanalyse-Massenspektrometrie ohne Flüssigkeitschromatographiesäule bestimmt wurden.

2.4.1. Probenverarbeitung

Die Extraktionen der Metaboliten und alle analytischen Assays wurden nach der Herstellerempfehlung durchgeführt (UM_p180_ABSciex_11 and Application Note 1003-1, Biocrates Life Science AG, Innsbruck, Österreich).

Die Proben wurden gefroren in Braunschweig gelagert und erst direkt vor der Verwendung aufgetaut. Zu 10 µl der aufgetauten Probe wurden 10 µl des im Kit enthaltenen Standardmixes

hinzugefügt und für 30 min unter Stickstofffluss getrocknet. Für die Derivatisierung wurde 5% Phenylisothiocyanat genutzt und das Gemisch wurde für 20 min inkubiert und im Anschluss für 60 min unter Stickstofffluss getrocknet. Anschließend wurden 300 µl der Extraktionslösung hinzugefügt und die Probe für 30 min bei 450 Umdrehungen/Minute vermischt. Die Probe wurde danach für 2 min bei 100 x g zentrifugiert und die Auffangplatte (Fließinjektionsanalyse-Platte (FIA)) entfernt. Dann wurden 150 µl von der Probe mit 150 µl Wasser auf die Flüssigchromatographie-Platte getropft und für 2 min bei 600 Umdrehungen/Minute zentrifugiert. Parallel dazu wurden 50 µl von der Probe mit 450 µl der FIA-Lösung auf eine neue FIA-Platte gegeben und für 2 min bei 600 Umdrehungen/Minute zentrifugiert. Nach dieser Vorbereitung konnten die Messungen durchgeführt werden.

Für die Peakintegration und die Berechnung der Konzentrationen der Metaboliten wurden die Analyst[®]- (Version 1.6.2.1, Sciex, Framingham, MA, USA) und MetIDQ[™]-Software (Biocrates Life Science AG, Innsbruck, Österreich) verwendet.

2.4.2. Ermittlung der C-reaktiven Protein- und Procalcitonin-Werte

Die CRP- und PCT-Konzentrationen wurden von dem Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin Greifswald bestimmt.

2.4.2.1. C-reaktives Protein

Die CRP-Werte wurden aus dem Blutserum mit dem Dimension Vista[®] System (Siemens, Marburg) quantitativ bestimmt. Die Probennahme, Reagenzzugabe, Vermischung und Bearbeitung wurden von dem Dimension Vista[®] System automatisiert durchgeführt. Dieses beruht auf mit monoklonalen Antikörpern beschichteten Polystyrolpartikel, die spezifisch auf humanes CRP reagieren. Beim Vermischen mit einer CRP-haltigen Probe aggregieren diese und streuen das eingestrahlte Licht. Die Intensität des Streulichts ist proportional zur Konzentration des jeweiligen Proteins der Probe. Die Auswertung erfolgte durch den Vergleich mit einer Standardprobe mit bekannter Konzentration. Der analytische Messbereich lag zwischen 2,90 – 190 mg/l (Angaben laut Geräteinformation).

2.4.2.2. Procalcitonin

Die PCT-Konzentrationen wurden mithilfe des Advia Centaur® BRAHMS Procalcitonin Assays (Siemens, Tarrytown, NY, USA) aus dem Probandenplasma quantitativ ermittelt. Der Assay ist ein einseitiger, 20-minütiger Antikörper-Sandwich-Immunoassay. Die solide Phase enthält monoklonale Antikörper gegen Fluorescein, die kovalent an paramagnetische Partikel gekoppelt sind. Das Zusatzreagenz enthält zwei Antikörper gegen PCT, die mit Fluorescein markiert sind. Die Probennahme, Zusatzreagenzzugabe, Vermischung und Bearbeitung wurden von dem System automatisiert durchgeführt. Der analytische Messbereich lag zwischen 0,02 – 75 ng/ml (Angaben laut Geräteinformation).

2.4.3. Statistische Auswertung

Bei kontinuierlichen normalverteilten und nicht normalverteilten Variablen wurden der Mittelwert \pm Standardabweichung ($M \pm SD$) oder der Median mit der 25 %- und 75 %-Quartile ($Med + Q_1 - Q_3$) angegeben. Die Häufigkeitsverteilungen wurden graphisch durch Balkendiagramme oder Boxplot-Abbildungen dargestellt. In Boxplot-Diagrammen werden neben dem Median das Minimum und Maximum gezeigt. Die Box spannt sich vom 25 %-Quartil bis zum 75 %-Quartil auf. Der untere Whisker entspricht der 0 %-Quartile und der obere Whisker der 100 %-Quartile. Als Ausreißer zählten Punkte, die außerhalb der Grenze von 1,5 x Interquartilabstand (engl. Interquartilrange, IQR) lagen. Diese sind dementsprechend als Punkte gekennzeichnet.

Um einen ersten Überblick über den Datensatz zu erhalten, wurde eine Hauptkomponentenanalyse (engl. Principal Component Analysis, PCA) durchgeführt und eine Heatmap erstellt. Die PCA ermöglicht es, einen großen Datensatz zu strukturieren und qualitativ zusammenzufassen. Dabei wird die Gesamtzahl der Variablen auf wenige Linearkombinationen (Hauptkomponenten) reduziert [136]. Auch die Heatmap dient der Visualisierung einer großen Menge von multidimensionalen Daten. Der Z-Score stellt dabei den Abstand der Messgrößen vom Mittelwert aller Messwerte in Standardabweichungen dar. Mithilfe der Receiver-Operating-Characteristic-Kurven-Analyse (ROC-Kurven-Analyse) wurde die diagnostische Fähigkeit der LPCs, zwischen CAP-Patienten und Kontroll-Gruppe zu differenzieren, untersucht. Es erfolgte die Angabe der Fläche unter der Kurve (engl. Area under the curve, AUC) inklusive der 95 %-Konfidenzintervalle ($AUC + 95 \% KI$) und dem Quotienten der Mediane von beiden Gruppen. Eine AUC von 0,5 entspricht der Ratewahrscheinlichkeit

und ist somit nicht aussagekräftig. Wenn die AUC zwischen 0,7 und 0,8 liegt, liegt eine akzeptable Unterscheidung vor. Bei einer AUC von $\geq 0,8$ und $< 0,9$ handelt es sich um eine exzellente und bei einer AUC $\geq 0,9$ um eine hervorragende Diskriminierung [137].

Die Signifikanzprüfung erfolgte mithilfe des asymptotischen p-Werts des Mann-Whitney-U-Test für zwei unabhängige Variablen. Für die hier verwendeten Tests wurde ein signifikanter Unterschied bei einer Fehlerwahrscheinlichkeit von $\alpha \leq 0,05$ angenommen. Die Signifikanz des zeitlichen Verlaufs wurde mit Hilfe des nichtparametrischen Wilcoxon-Tests für zwei abhängige Variablen berechnet.

Die Korrelationen wurden unter Verwendung der nichtparametrischen Rangkorrelationsanalyse nach Spearman berechnet. Die statistische Auswertung und die graphische Darstellung erfolgte mithilfe der Softwareprogramme SPSS (Version 21, SPSS, Chicago, Illinois, USA) und R (Version 3.0.2, R, Wien, Österreich).

Da nicht zu allen Messzeitpunkten für jeden Studienteilnehmer alle LPC-Konzentrationen ermittelbar waren, wurde für das LPC (26:0), das LPC (26:1) und das LPC (28:0) eine Datenimputation vorgenommen. Dazu wurde für den jeweiligen Datensatz der Median ermittelt und dieser für die fehlenden Werte eingesetzt.

3. Ergebnisse

3.1. Zusammensetzung und Charakteristika der Kohorte

Es konnten $n_1 = 29$ CAP-Patienten und $n_2 = 35$ Kontrollen in die Studie eingeschlossen werden. Insgesamt betrug damit die Studiengröße $n = 64$. Bei den CAP-Patienten waren 18 Patienten (62 %) männlich und 11 (38 %) weiblich. Die Kontrollgruppe setzte sich aus 22 (63%) männlichen und 13 (37 %) weiblichen Probanden zusammen. Das durchschnittliche Alter in der CAP-Gruppe betrug $60,7 \pm 17,2$ Jahre mit einer Spanne von 24 – 90 Jahren während bei der Kontrollgruppe das durchschnittliche Alter $60,4 \pm 15,1$ Jahre mit einer Spanne von ebenfalls 24 – 90 Jahren war (Tabelle 3.1).

Tabelle 3.1 Klinische Daten der Studienkohorte

	CAP $n_1 = 29$	Controls $n_2 = 35$
Geschlecht		
männlich	18 (62 %)	22 (63 %)
weiblich	11 (38 %)	13 (37 %)
Alter (Jahre)	$60,7 \pm 17,2$	$60,4 \pm 15,1$
PSI-Score	$89,9 \pm 38,7$	
Krankenhausaufenthalt (d)	$8,6 \pm 5,2$	
Raucher		
aktuell	5 (17 %)	Unvollständige Angaben
ehemalig	12 (41 %)	Unvollständige Angaben
Vorerkrankungen		
Neoplasmie	4 (14 %)	3 (9%)
Lebererkrankung	2 (7 %)	2 (6%)
Herzinsuffizienz	7 (24 %)	3 (9%)
Zerebrovaskuläre Erkrankung	2 (7 %)	5 (14%)
Nierenerkrankung	7 (24 %)	2 (6%)
Diabetes mellitus	11 (38 %)	8 (23%)
Symptome		
Fieber	13 (45 %)	
Husten	21 (72 %)	
Schüttelfrost	10 (34 %)	
Auswurf	16 (55 %)	
Dyspnoe	16 (55 %)	
Radiologischer Nachweis	24 (83 %)	

Um einen Überblick über den Schweregrad der CAP zu erhalten, wurde der PSI-Score für die CAP-Gruppe ermittelt (s. Kapitel 2.1.5). Der Median des PSI-Scores betrug 80 Punkte (IQR = 55 – 125). Jeweils 6 (21 %) Patienten wurden der PSI-Klasse I und der PSI-Klasse II zugeordnet. 4 (14 %) Patienten fielen in die PSI-Klasse III, 7 (24 %) Patienten in die PSI-Klasse IV und 6 (21 %) Patienten in die PSI-Klasse V (Abbildung 3.1).

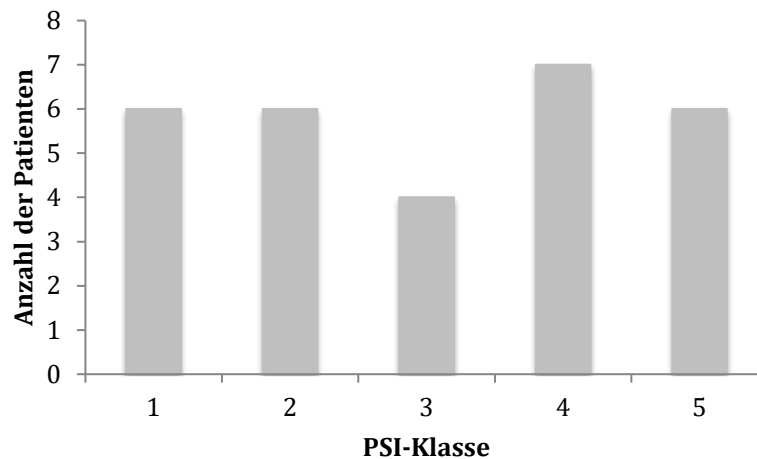


Abbildung 3.1 PSI-Klassen der CAP-Patienten

Die durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer betrug $8,6 \pm 5,3$ Tagen; ein Patient wurde ambulant betreut. Während der Studiendauer ist kein Patient an einer Pneumonie verstorben.

3.2. Untersuchung der Lysophosphatidylcholine

Mit dem Absolute[®]p180 kit (Biocrates, Life Science AG, Innsbruck, Österreich) konnten 14 verschiedene LPC-Arten analysiert werden: LPC (14:0), LPC (16:0), LPC (16:1), LPC (17:0), LPC (18:0), LPC (18:1), LPC (18:2), LPC (20:3), LPC (20:4), LPC (24:0), LPC (26:0), LPC (26:1), LPC (28:0), und LPC (28:1). 13 dieser LPCs ergaben verwertbare Daten, während für LPC (14:0) keine Messergebnisse ermittelt werden konnten. Bei LPC (26:0) und LPC (26:1) konnte nicht für alle Proben ein Ausgangswert (t_0) ermittelt werden, während bei LPC (28:0) die Messergebnisse zu mehreren Messzeitpunkten unvollständig waren (Tabelle 3.2).

Tabelle 3.2: Übersicht zur Vollständigkeit zu den verschiedenen Messzeitpunkten Für 13 LPCs sowie für CRP und PCT konnten verwertbare Daten ermittelt werden. Die grauen Bereiche markieren die unvollständigen Messergebnisse.

Metabolite	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₄	t ₅	t ₆
Proben insgesamt	29	27	24	14	10	18	6
LPC (14:0)	-	-	-	-	-	-	-
LPC (16:0)	29	27	24	14	10	18	6
LPC (16:1)	29	27	24	14	10	18	6
LPC (17:0)	29	27	24	14	10	18	6
LPC (18:0)	29	27	24	14	10	18	6
LPC (18:1)	29	27	24	14	10	18	6
LPC (18:2)	29	27	24	14	10	18	6
LPC (20:3)	29	27	24	14	10	18	6
LPC (20:4)	29	27	24	14	10	18	6
LPC (24:0)	29	27	24	14	10	18	6
LPC (26:0)	27	27	24	14	10	18	6
LPC (26:1)	28	27	24	14	10	18	6
LPC (28:0)	21	20	21	11	8	18	6
LPC (28:1)	29	27	24	14	10	18	6
CRP	29	27	24	14	10	18	6
PCT	29	27	24	14	10	18	6

Obwohl 14 verschiedene LPC-Arten detektiert werden konnten, machten LPC (16:0), LPC (18:0), LPC (18:1) und LPC (18:2) über 90 % der totalen LPC-Plasma-Konzentration aus. Die Gesamt-LPC-Plasma-Konzentration lag in der Kontrollgruppe bei $228,25 \pm 41,16 \mu\text{mol/l}$. LPC (16:0) machte mit $125,59 \pm 22,9 \mu\text{mol/l}$ 55 % und damit den größten Teil der Gesamt-LPC-Plasma-Konzentration aus. LPC (18:0) und LPC (18:2) machten jeweils circa 14 % und LPC (18:1) circa 10 % aus. Der Anteil der restlichen 9 LPCs betrug damit insgesamt 7 % der totalen LPC-Plasma-Konzentration. Das Verhältnis der einzelnen LPCs in Betracht auf die Gesamt-LPC-Plasma-Konzentration bei der CAP-Gruppe verhielt sich ähnlich; auch hier machte LPC (16:0) mit 60 % den größten Teil der Gesamtkonzentration aus.

3.2.1. Zusammenhang der Lysophosphatidylcholin-Konzentrationen von Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie und der Kontrollgruppe

Die PCA (Abbildung 3.2) und die Heatmap (Abbildung 3.3) geben einen Überblick über den Datensatz zum Zeitpunkt t₀. In der PCA ist eine deutliche Trennung der LPC-Konzentrationen zwischen den CAP-Patienten und der Kontrollgruppe sichtbar. In der Heatmap weichen die Messergebnisse der CAP-Gruppe deutlich mehr vom Mittelwert ab als die Messergebnisse der Kontrollgruppe und zeigen somit auch eine klare Trennung der beiden Gruppen.

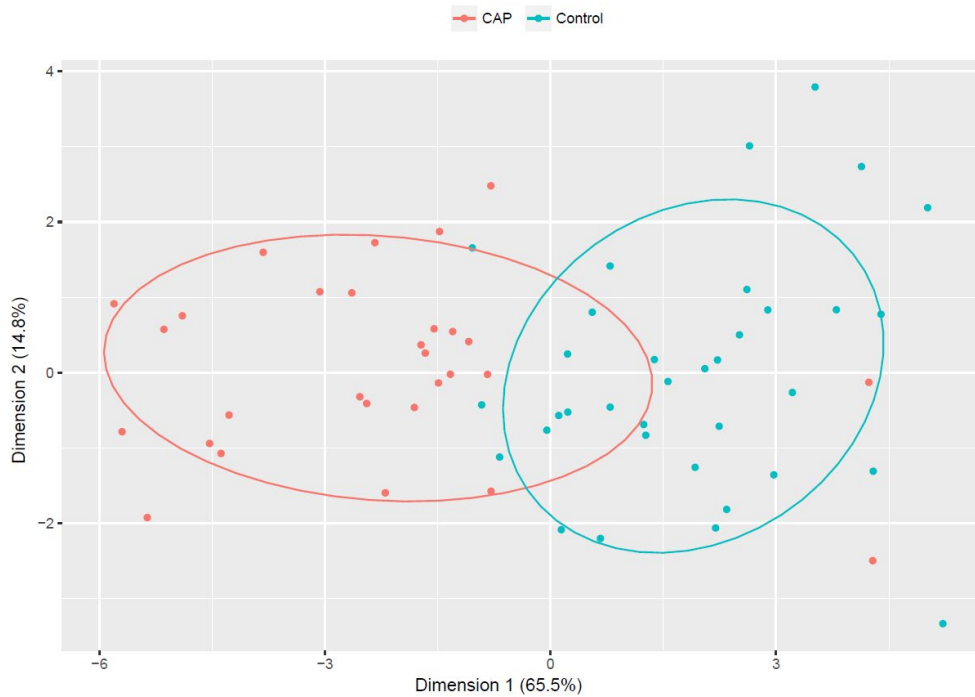


Abbildung 3.2 PCA der LPCs von der CAP- und der Kontrollgruppe an t_0 . Jeder rote Punkt stellt die LPCs von einem CAP-Patienten dar. Jeder blaue Punkt symbolisiert die LPCs einer Kontrollperson. Die verschiedenen LPCs wurden zur Übersichtlichkeit zu einem Datenpunkt zusammengefasst. Es ist eine deutliche Trennung zwischen beiden Gruppen erkennbar.

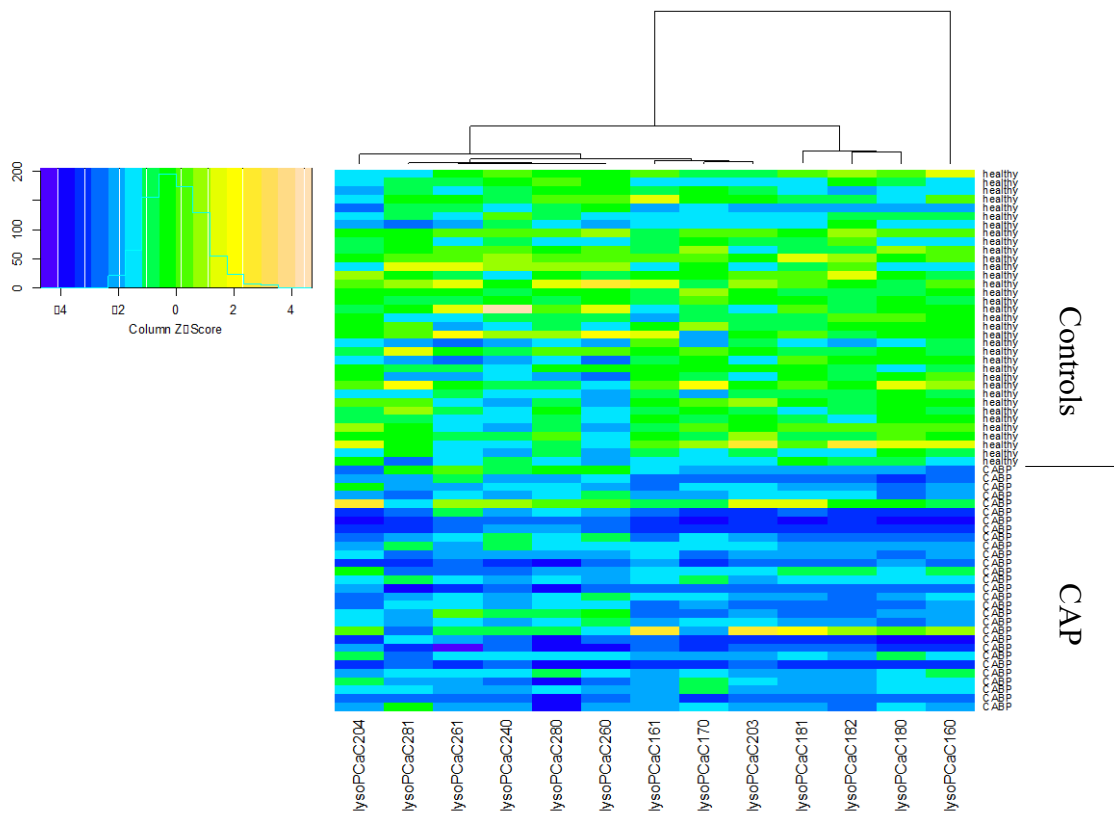


Abbildung 3.3 Heatmap der LPC-Konzentrationen der CAP- und der Kontrollgruppe. Der Z-Score stellt den Abstand der Messgrößen vom Mittelwert aller Messwerte in Standardabweichungen dar. Ein Wert von $Z = 1$ entspricht somit einer Standardabweichung. Die Messergebnisse der CAP-Gruppe weichen deutlich mehr vom Mittelwert ab als die Messergebnisse der Kontrollgruppe.

Wie im Kapitel 3.2 beschrieben, stellten das LPC (16:0), LPC (18:0), LPC (18:1) und LPC (18:2) über 90 % der Gesamt-LPC-Plasma-Konzentration dar.

Abbildung 3.4 zeigt, dass sowohl die Gesamt-LPC-Plasma-Konzentration als auch die LPC-Arten, die den Hauptbestandteil ausmachen, bei den CAP-Patienten im Vergleich zur lungengesunden Kontrollgruppe erniedrigt sind.

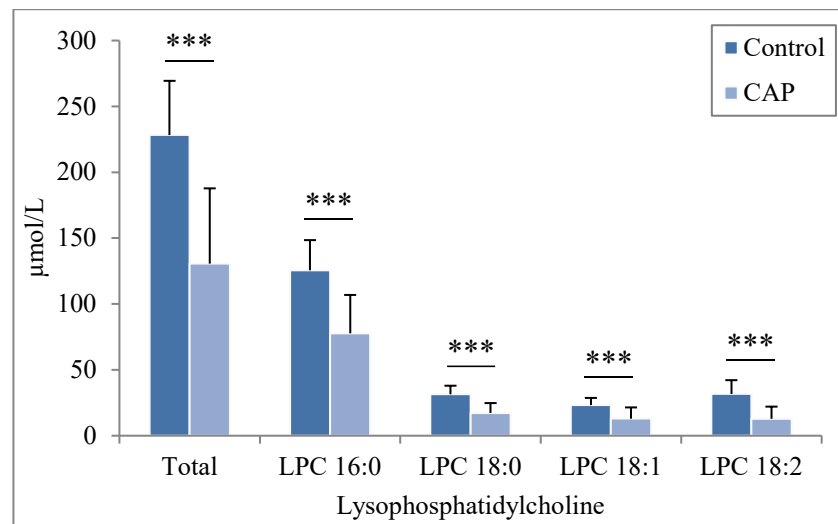


Abbildung 3.4 LPC-Plasma-Konzentrationen der CAP- verglichen mit der Kontrollgruppe. Sowohl die Totale-LPC-Plasma-Konzentration als auch die Konzentrationen der vier häufigsten LPCs zeigen einen Unterschied zwischen CAP-Patienten und der Kontrollgruppe. *** $p < 0,001$ (Mann-Whitney-U-Test)

Die Gesamt-LPC-Plasma-Konzentration liegt in der CAP-Gruppe bei $130,64 \pm 58,16 \mu\text{mol/l}$ während in der Kontrollgruppe eine Konzentration von $228,25 \pm 41,16 \mu\text{mol/l}$ gemessen wurde.

Für jedes der 13 LPCs wurde eine $AUC \geq 0,7$ berechnet; dementsprechend sind alle 13 LPCs in der Lage, zwischen einem Patienten mit einer CAP und einer lungengesunden Kontrollperson, akzeptabel zu unterscheiden (s. Abbildung 3.5). Zudem zeigte sich, dass bei allen 13 LPCs die Konzentrationen in der CAP-Gruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe waren (Quotient der Mediane von CAP und Controls < 1). Neben den LPCs sind noch andere Metaboliten (Aminosäuren, biogene Amine, Acylcarnitine, Glycerophospholipide, Sphingomyeline und Hexosen) abgebildet.

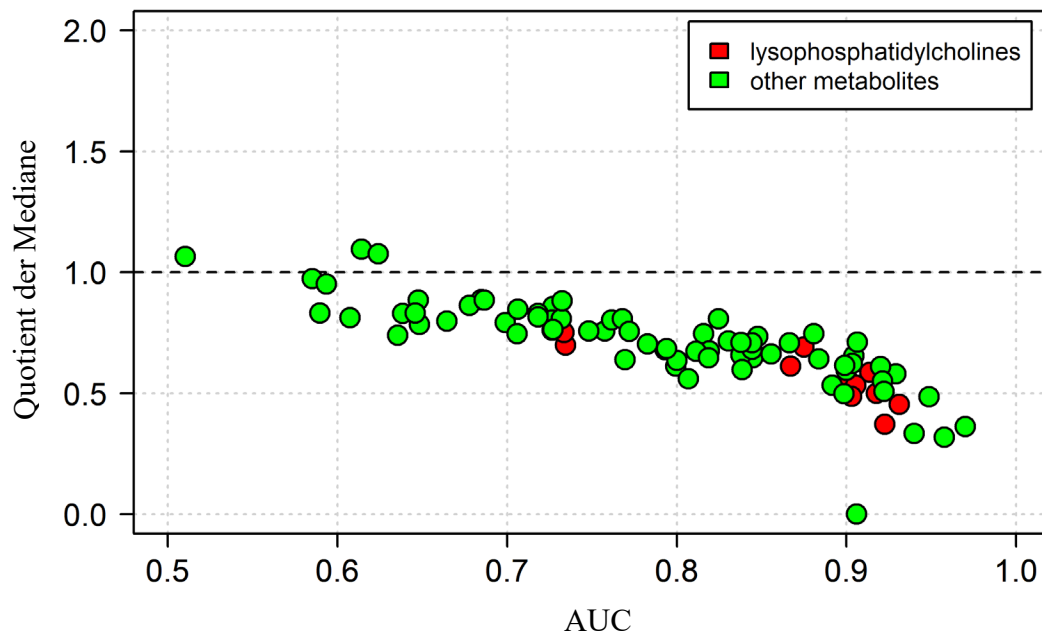


Abbildung 3.5 AUC-Werte und der Quotient der Mediane der LPCs an t_0 . Bei dieser Graphik wurde die AUC gegen den Quotient der Mediane aufgetragen. Die roten Punkte stellen die einzelnen LPCs dar, während die grünen Punkte andere Metaboliten repräsentieren. Andere Metabolite sind Aminosäuren, biogene Amine, Acylcarnitine, Glycerophospholipide, Sphingomyeline und Hexosen. Ein Quotient der Mediane < 1 bedeutet, dass die Konzentrationen von einem LPC in der CAP-Probe geringer als in der Kontrollprobe war.

Am aussagekräftigsten sind die Ergebnisse des LPC (16:1) mit einer AUC von 0,93 (0,86 – 1,00) und einem asymptotischen p-Wert $< 0,0001$ und das LPC (18:2) mit einer AUC von 0,92 (0,84 – 1,00) und einem asymptotischen p-Wert $< 0,0001$. Exemplarisch sind die ROC-Kurven für diese beiden LPCs in Abbildung 3.6 dargestellt. Das LPC (16:1) macht bei den CAP-Patienten 1,44 % der Gesamt-LPC-Plasma-Konzentration aus und bei der Kontrollgruppe 1,66 % während das LPC (18:2) 9,84 % bei den CAP-Patienten und 13,89 % bei der Kontrollgruppe der Gesamt-LPC-Plasma-Konzentration ausmacht. Die Ergebnisse der restlichen LPCs sind der Tabelle 3.2 zu entnehmen.

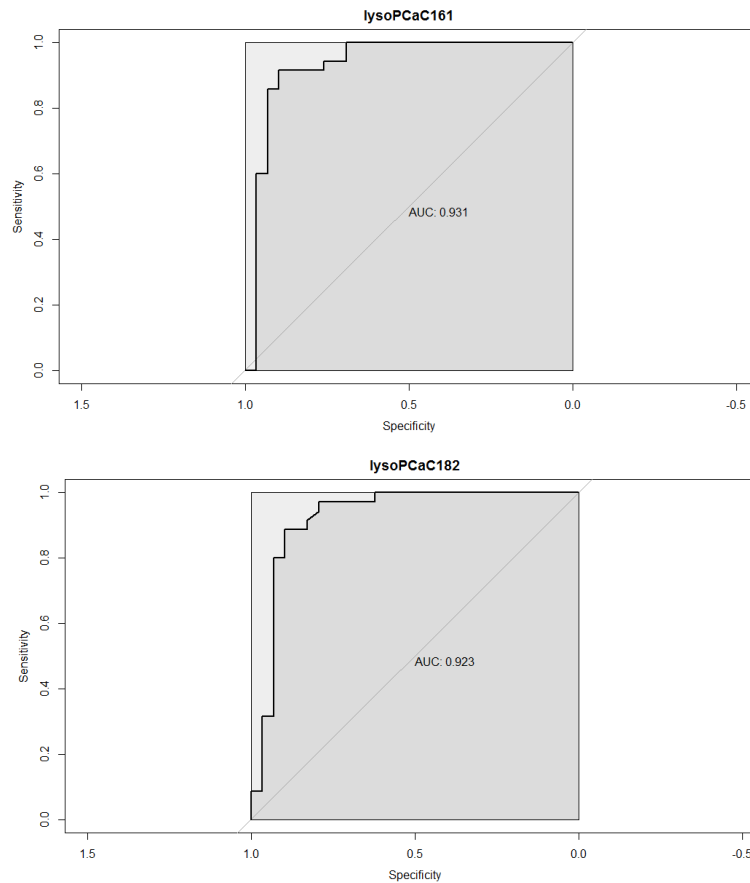


Abbildung 3.6 ROC-Kurven von LPC (16:1) und LPC (18:2) zum Zeitpunkt t_0 . Im oberen Teil ist die ROC-Kurve von LPC (16:1) abgebildet. Sie weist eine AUC von 0,93 auf. Im unteren Teil ist die ROC-Kurve von LPC (18:2) mit einer AUC von 0,92 dargestellt.

Ein Quotient der Mediane von < 1 bedeutet, dass die Konzentration von einem LPC in der CAP-Probe geringer war als bei der Kontrollprobe. Dies war bei allen 13 LPCs der Fall (Tabelle 3.2).

Tabelle 3.2 ROC-Kurven-Analyse der 13 LPCs zum Zeitpunkt t_0 . In der Tabelle werden von den einzelnen LPCs die AUCs mit dem 95 % KI, der p-Wert (Mann-Whitney-U-Test) und der Quotient der Mediane angegeben.

Metabolite	AUC (95 % KI)	p-Wert	Quotient der Mediane
LPC (16:1)	0,93 (0,86 – 1,00)	3,63e-09	0,45
LPC (18:2)	0,92 (0,84 – 1,00)	7,22e-09	0,37
LPC (18:0)	0,92 (0,84 – 0,99)	1,08e-08	0,5
LPC (16:0)	0,91 (0,84 – 0,99)	1,48e-08	0,59
LPC (18:1)	0,91 (0,81 – 1,00)	2,86e-08	0,53
LPC (20:3)	0,90 (0,81 – 0,99)	3,47e-08	0,49
LPC (17:0)	0,90 (0,83 – 0,97)	3,89e-08	0,55
LPC (28:0)	0,88 (0,79 – 0,96)	2,87e-07	0,69
LPC (28:1)	0,87 (0,78 – 0,95)	5,07e-07	0,61
LPC (24:0)	0,84 (0,74 – 0,94)	2,967e-06	0,65
LPC (20:4)	0,79 (0,67 – 0,91)	6,0143e-05	0,68
LPC (26:0)	0,73 (0,61 – 0,86)	0,00132828	0,70
LPC (26:1)	0,73 (0,61 – 0,86)	0,00139196	0,75

3.2.2. Zeitlicher Verlauf der Plasma-Lysophosphatidylcholin-Konzentrationen bei Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie

In dieser Studie wurde der Zeitverlauf der einzelnen LPC-Konzentrationen über mehrere Zeitpunkte analysiert (s. Abbildung 3.7 und Abbildung 3.8). Es zeigte sich, dass bei allen 13 LPCs (und somit auch die totale LPC-Plasma-Konzentration) die Konzentrationen, betrachtet von Tag 0 (t_0) bis zum Follow-up 1 (t_5) bzw. Follow-up 2 (t_6), signifikant zunahmen (LPC-Total $p < 0,01$). Bei 10 der 13 gemessenen LPCs kam es bereits an Tag 2 (t_1) zu einem Anstieg der Konzentrationen. Bei LPC (18:2) und LPC (20:4) setzte sich dieser kontinuierliche Anstieg bis zum zweiten Follow-up (t_6) fort. Ähnlich kontinuierlich verlief der Konzentrationsanstieg bei LPC (16:0), LPC (16:1) und LPC (18:1), jedoch war hier ein leichter Abfall von dem Follow-up 2 (t_6) gegenüber dem Follow-up 1 (t_5) zu verzeichnen. Bei 9 von 13 LPCs zeigte sich ebenfalls ein leichter Abfall der Konzentration von dem Follow-up 2 (t_6) gegenüber dem Follow-up 1 (t_5). Bei den LPC (17:0), LPC (18:0), LPC (20:3), LPC (24:0), LPC (26:0), LPC (26:1), LPC (28:0) und LPC (28:1) waren keine Regelmäßigkeiten im Zeitverlauf zu erkennen.

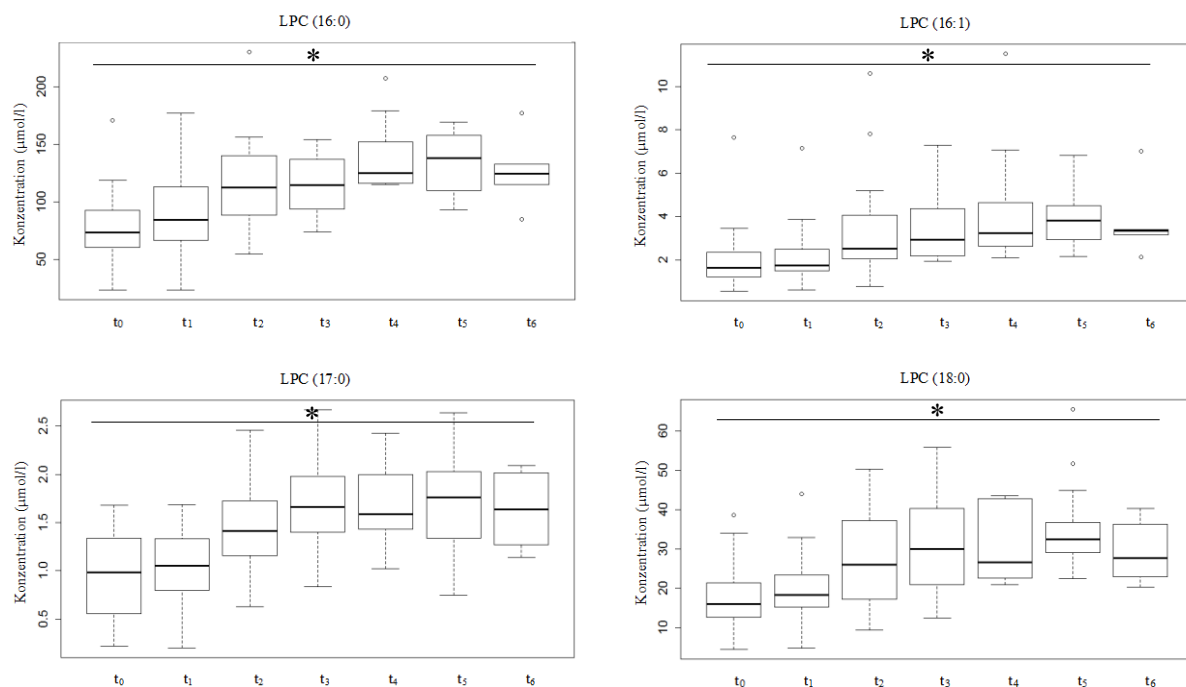


Abbildung 3.7 Zeitlicher Verlauf der Plasma-LPC-Konzentrationen. LPC (16:0), LPC (16:1), LPC (17:0) und LPC (18:0). Auf der x-Achse sind die einzelnen Zeitpunkte aufgetragen, auf der y-Achse die LPC-Konzentration in $\mu\text{mol/l}$. Bei allen LPCs zeigte sich ein Anstieg von t_0 bis t_5/t_6 . * $p < 0,05$ (Wilcoxon-Test für den Vergleich von t_0 und t_6)

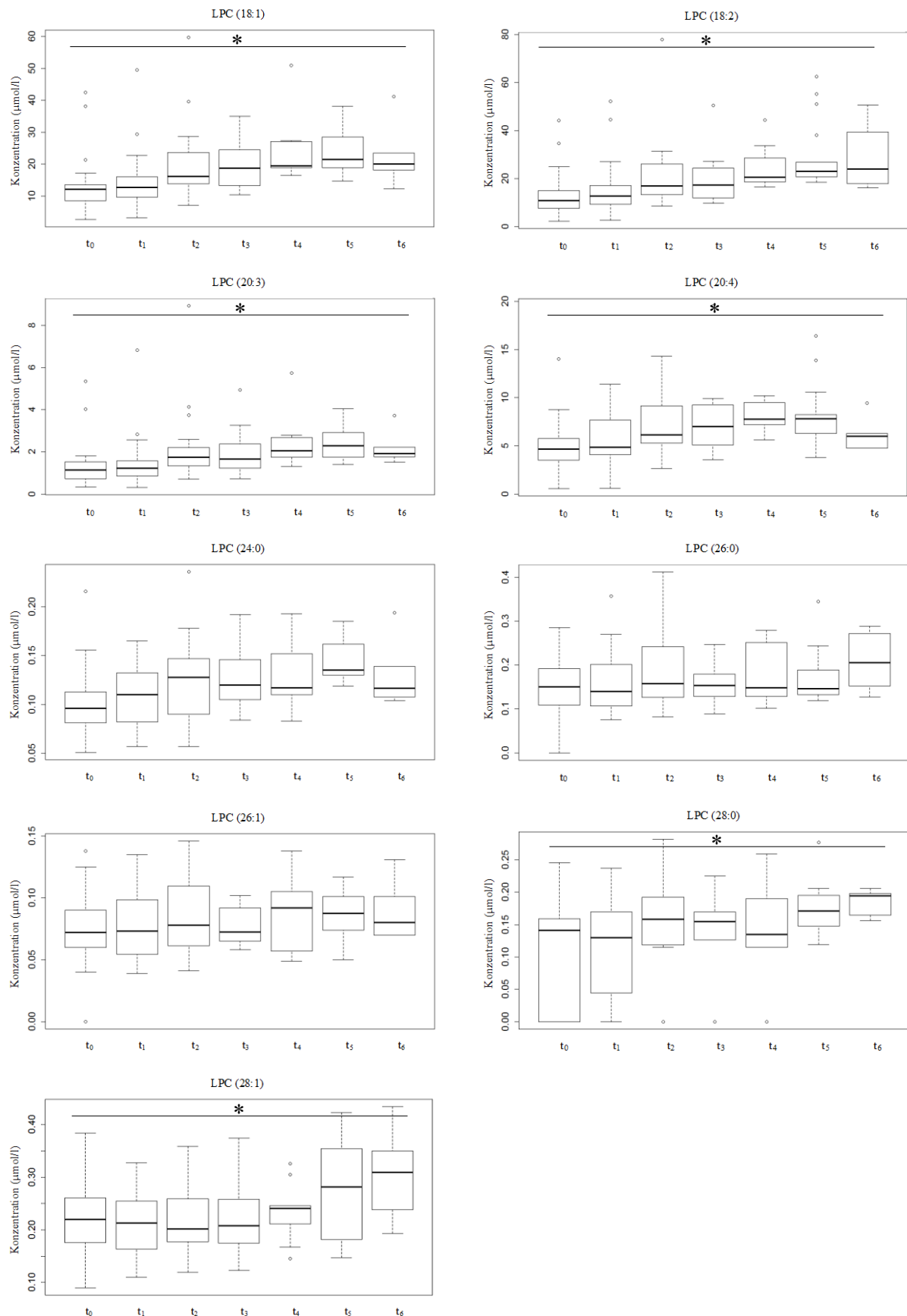


Abbildung 3.8 Zeitlicher Verlauf der Plasma-LPC-Konzentrationen. LPC (18:1), LPC (18:2), LPC (20:3), LPC (20:4), LPC (24:0), LPC (26:0), LPC (26:1), LPC (28:0) und LPC (28:1). Auf der x-Achse sind die einzelnen Zeitpunkte aufgetragen, auf der y-Achse die LPC-Konzentration in μmol/l. Bei allen LPCs zeigte sich ein Anstieg von t₀ bis t_{5/6}. * p < 0,05 (Wilcoxon-Test für den von Vergleich t₀ und t₆)

Wie in Kapitel 3.2.1 beschrieben, unterschieden die LPCs hochsignifikant zwischen Patienten mit einer CAP und der lungengesunden Kontrollgruppe. Am Anfang dieses Kapitels wurde der zeitliche Verlauf der LPC-Konzentration dargestellt (s. Abbildung 3.7 und Abbildung 3.8). Vergleicht man diesen nun mit den LPC-Konzentrationen der Kontrollgruppe, zeigte sich, dass die totale LPC-Plasma-Konzentration sowohl zum Zeitpunkt des Therapieendes (t_4) als auch zum Zeitpunkt der Follow-ups (t_5/t_6) bereits über der Gesamt-LPC-Konzentration in der Kontrollgruppe lag und keinen signifikanten Unterschied ($p > 0,05$) mehr aufwies (Abbildung 3.9).

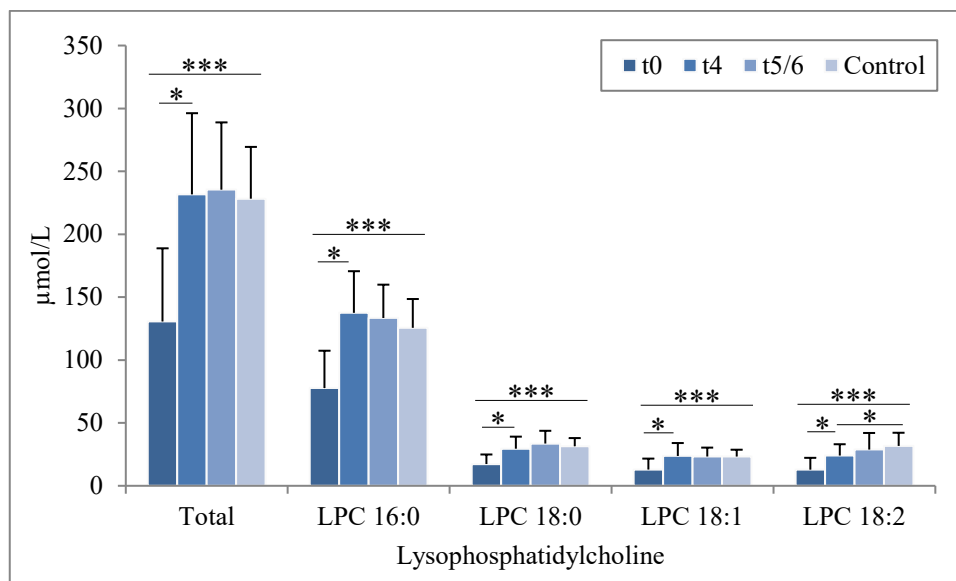


Abbildung 3.9 Beobachtungen der totalen LPC-Plasma-Konzentration über die Zeit. Die totale LPC-Konzentration sowie die drei wichtigsten LPC-Unterarten im zeitlichen im Verlauf und im Vergleich zu der Kontrollgruppe. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ (Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich Controls, Wilcoxon zum Vergleich LPCs im Zeitverlauf)

Dies war auch bei LPC (16:0), LPC (16:1) und LPC (20:4) der Fall. Da die Unterschiede zwischen dem Follow-up 1 (t_5) und dem Follow-up 2 (t_6) nur minimal waren, konnten diese beiden Zeitpunkte zu einer Gruppe zusammengefasst werden. Die Konzentrationen der bisher unberücksichtigten 9 anderen LPCs lagen sehr dicht an den Konzentrationen, welche in der Kontrollgruppe gemessen wurden. Bei LPC (16:0), LPC (16:1), LPC (17:0), LPC (18:0), LPC (18:1), LPC (18:2), LPC (20:3) und LPC (20:4) konnte kein signifikanter Unterschied mehr nachgewiesen werden. Zudem waren bei 7 der 13 LPCs die Konzentrationen zum Zeitpunkt des Therapieendes höher als zum Zeitpunkt des Follow-ups. Die genauen Werte sind der Tabelle 3.3 zu entnehmen.

Tabelle 3.3 LPC-Konzentrationen im zeitlichen Verlauf verglichen mit der Kontrollgruppe.

	Tag der Aufnahme (t ₀)	Therapieende (t ₄)	Follow-up (t _{5/6})	Kontrollgruppe
Total	130,64 ± 58,16	231,65 ± 64,65	235,42 ± 53,48	228,25 ± 41,16
LPC 16:0	77,75 ± 29,63	137,5 ± 33,1	133,41 ± 26,49	125,59 ± 22,9
LPC 16:1	1,88 ± 1,13	4,4 ± 2,87	3,92 ± 1,32	3,8 ± 1,2
LPC 17:0	0,97 ± 0,4	1,65 ± 0,42	1,71 ± 0,48	1,78 ± 0,47
LPC 18:0	17,3 ± 7,6	29,5 ± 9,58	33,59 ± 10,14	31,45 ± 6,5
LPC 18:1	12,94 ± 8,68	23,73 ± 10,27	23,27 ± 7,09	23,28 ± 5,41
LPC 18:2	12,86 ± 9,37	24,05 ± 8,99	28,8 ± 13,2	31,75 ± 10,46
LPC 20:3	1,32 ± 1,04	2,34 ± 1,31	2,34 ± 0,82	2,45 ± 0,78
LPC 20:4	4,95 ± 2,66	7,67 ± 1,93	7,56 ± 2,94	7,15 ± 1,87
LPC 24:0	0,1 ± 0,03	0,13 ± 0,13	0,14 ± 0,02	0,16 ± 0,06
LPC 26:0	0,16 ± 0,06	0,19 ± 0,07	0,18 ± 0,06	0,22 ± 0,09
LPC 26:1	0,08 ± 0,02	0,09 ± 0,03	0,09 ± 0,02	0,1 ± 0,03
LPC 28:0	0,16 ± 0,03	0,17 ± 0,05	0,18 ± 0,03	0,21 ± 0,05
LPC 28:1	0,22 ± 0,07	0,25 ± 0,07	0,28 ± 0,09	0,35 ± 0,09

3.2.3. Korrelationen der Lysophosphatidylcholine

Die nichtparametrische Rangkorrelationsanalyse nach Spearman wurde durchgeführt, um festzustellen, wie sich die einzelnen LPCs gegenseitig beeinflussen. Alle LPCs korrelierten dabei positiv miteinander. Einen Überblick über die Korrelationen gibt Abbildung 3.10. Ein Korrelationskoeffizient von 1 bedeutet eine positive Korrelation während ein Korrelationskoeffizient von 0 keine Korrelation und ein Korrelationskoeffizient von -1 eine negative Korrelation bedeutet. Dabei entspricht $r = 0.10$ einem schwachen Effekt, $r = 0.30$ einem mittleren Effekt und $r = 0.50$ einem starken Effekt [138].

LPC (16:0) korrelierte stark positiv mit LPC (18:0) (s. Tabelle 3.4 und Abbildung 3.11). Der Rangkorrelationskoeffizient r betrug 0,85 mit einem zweiseitigen p -Wert von $< 0,001$ und ist damit höchst signifikant. Auch das LPC (16:0) korrelierte stark mit dem LPC (18:1) genauso wie das LPC (18:1) mit dem LPC (18:2). Generell sieht man eine starke Korrelation zwischen den LPC (16:0), LPC (16:1), LPC (17:0), LPC (18:0), LPC (18:1), LPC (18:2), LPC (20:3) und LPC (20:4). Im Gegensatz dazu korrelierten das LPC (24:0), das LPC (26:0), das LPC (26:1) und das LPC (28:0) stark miteinander und mittel bis schwach mit den restlichen LPCs. So betrug z.B. der Rangkorrelationskoeffizient r zwischen den LPC (18:0) und LPC (26:0) nur 0,3 mit einem zweiseitigen p -Wert von 0,173 und zeigte damit eine mittlere Korrelation. Das LPC (28:1) hatte nur mit dem LPC (17:0) dem LPC (24:0) und dem LPC (28:0) einen Korrelationskoeffizienten von $> 0,5$, ansonsten wurden niedrigere Korrelationskoeffizienten ermittelt. Der Korrelationskoeffizient r von LPC (20:4) und LPC (28:1) betrug gerade mal 0,9

(s. Tabelle 3.4 und Abbildung 3.11). Die genauen Korrelationskoeffizienten sind in Tabelle 3.4 zusammengefasst. Die Korrelationen mit den CRP- und PCT-Konzentrationen werden in anderen Kapiteln beschrieben (Kapitel 3.3.3 und Kapitel 3.4.3).

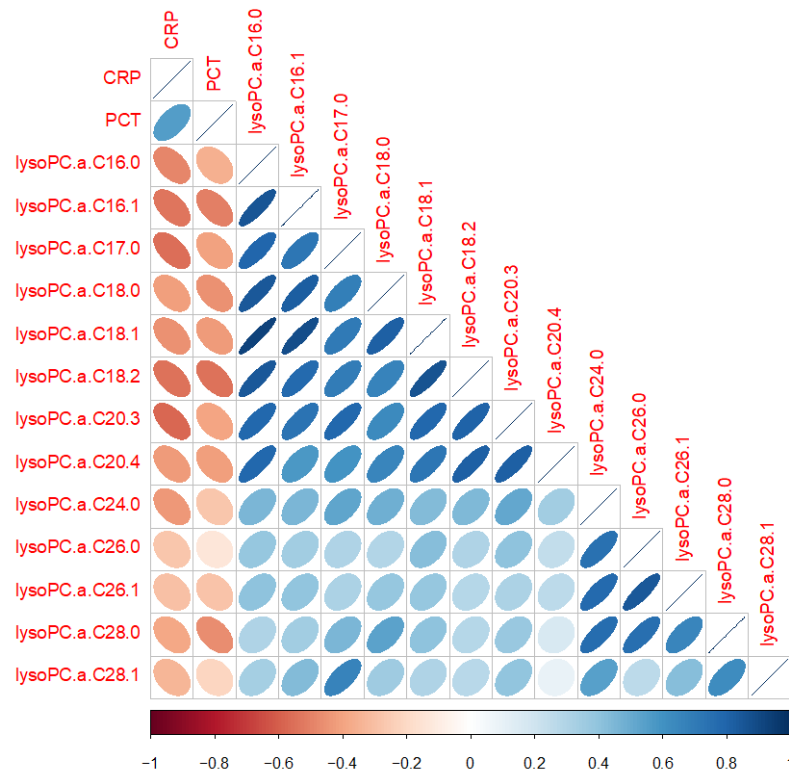


Abbildung 3.10 Korrelationen der LPCs zum Zeitpunkt t_0 . Diese Graphik stellt die Korrelation der verschiedenen LPCs untereinander und mit den CRP- und PCT-Konzentrationen dar. Blau bedeutet eine positive Korrelation während rot eine negative Korrelation bedeutet. Je schmaler und dunkler das Oval, desto näher befindet sich der Korrelationskoeffizient an 1 bzw. -1.

Tabelle 3.4 Korrelationsanalyse der LPCs nach Spearman. Angabe des Korrelationskoeffizienten r . **Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant. * Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant.

LPC	16:0	16:1	17:0	18:0	18:1	18:2	20:3	20:4	24:0	26:0	26:1	28:0	28:1
16:0	1												
16:1	0,86**	1											
17:0	0,79**	0,73**	1										
18:0	0,85**	0,82**	0,68**	1									
18:1	0,93**	0,88**	0,71**	0,81**	1								
18:2	0,85**	0,78**	0,7**	0,67**	0,86**	1							
20:3	0,78**	0,74**	0,78**	0,64**	0,79**	0,81**	1						
20:4	0,79**	0,58**	0,6**	0,65**	0,73**	0,81**	0,82**	1					
24:0	0,46*	0,45*	0,52**	0,48**	0,44*	0,44*	0,51**	0,35	1				
26:0	0,38	0,34	0,30	0,30	0,42*	0,31	0,41*	0,25	0,75**	1			
26:1	0,40*	0,40*	0,31	0,39*	0,39*	0,28	0,31	0,27	0,77**	0,85**	1		
28:0	0,30	0,35	0,45*	0,54*	0,41	0,28	0,37	0,16	0,76**	0,76**	0,65**	1	
28:1	0,33	0,43*	0,67*	0,35	0,31	0,27	0,4*	0,09	0,54**	0,26	0,42*	0,63**	1

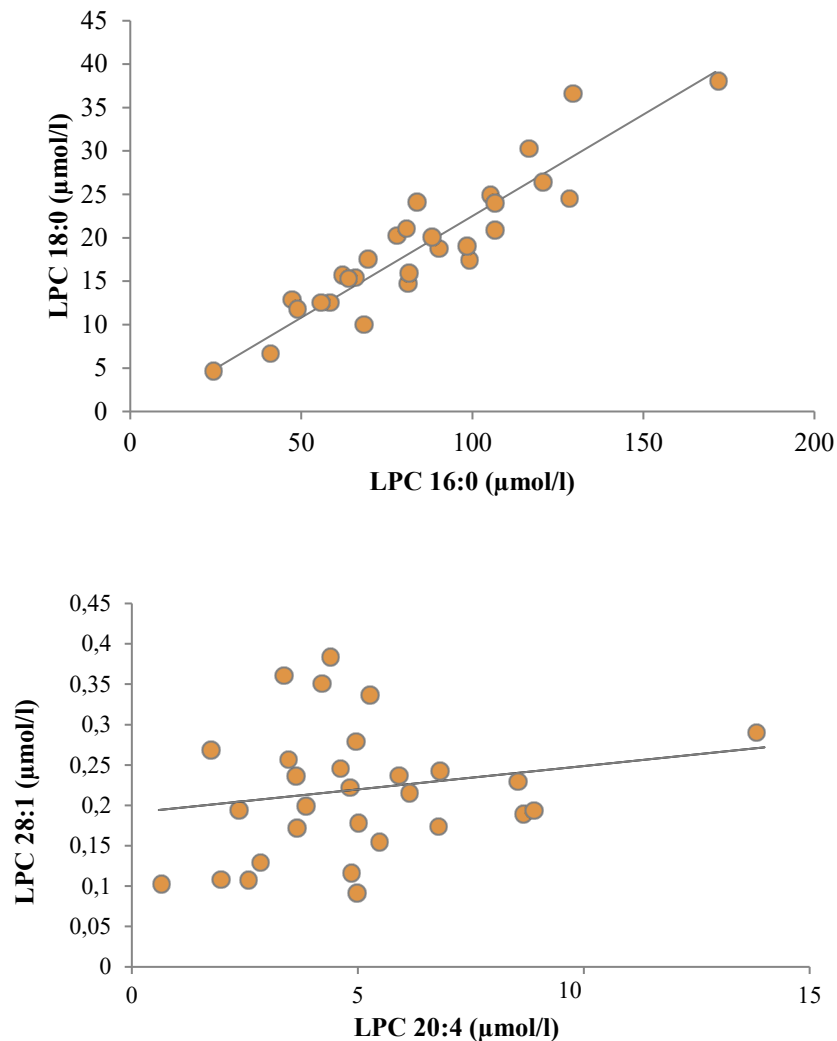


Abbildung 3.11 Korrelation von LPC (16:0) mit LPC (18:0) u. LPC (20:4) mit LPC (28:1). Der Korrelationskoeffizient von LPC (16:0) und LPC (18:0) beträgt 0,85 während der Korrelationskoeffizient von LPC (20:4) und LPC (28:1) 0,09 beträgt. Je horizontaler die Gerade ist, desto näher liegt sie am Korrelationskoeffizienten 0. Beträgt sie 45° Grad, ist das mit einem Korrelationskoeffizienten von 1 gleichzusetzen. Jeder Punkt stellt dabei einen CAP-Patienten dar.

3.2.4. Korrelation der Lysophosphatidylcholone mit dem Pneumonia Severity Index-Score

Der Zusammenhang zwischen der Schwere der CAP und den LPCs wurde ebenfalls mithilfe der nichtparametrischen Rangkorrelationsanalyse nach Spearman ermittelt. Dabei zeigen die LPCs nur eine schwache Korrelation mit dem ermittelten PSI-Score (siehe Abbildung 3.12).

LPC (17:0), LPC (28:0) und LPC (28:1) haben Korrelationskoeffizienten von 0,28 bis 0,38 und weisen somit eine schwache bis mittlere positive Korrelation auf. LPC (16:0), LPC (18:0), LPC (20:3), LPC (24:0), LPC (26:0) und LPC (26:1) haben nur sehr schwache

Korrelationskoeffizienten und LPC (16:1), LPC (18:1), LPC (18:2) und LPC (20:4) zeigen eine schwache negative Korrelation. Nur für 1 der 13 LPCs war der zweiseitige p-Wert $< 0,05$ und damit statistisch signifikant. Die genauen Ergebnisse sieht man in Tabelle 3.5.

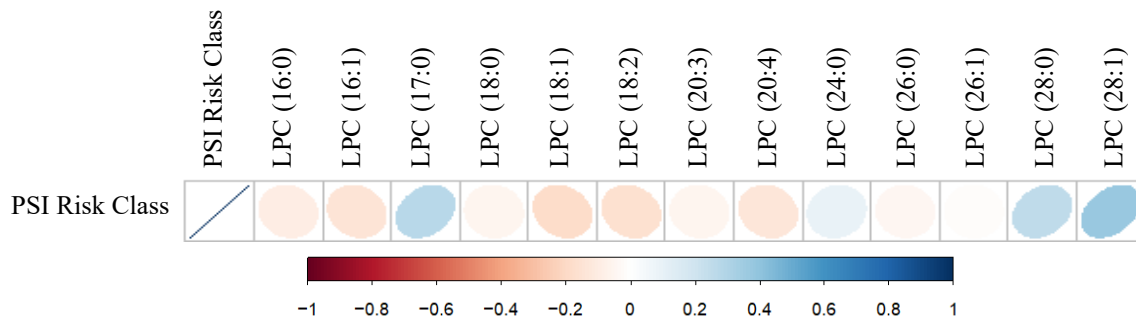


Abbildung 3.12 Korrelationen von LPC und PSI zum Zeitpunkt t_0 . Diese Graphik stellt die Korrelation der verschiedenen LPCs mit den ermittelten PSI-Scores da.

Tabelle 3.5 Korrelationsanalyse der PSI-Risiko-Klassen und der LPCs nach Spearman

Metabolite	PSI Risk Class	
	rho	p-Wert
LPC 16:0	-0,095	0,624
LPC 16:1	-0,144	0,457
LPC 17:0	0,277	0,146
LPC 18:0	-0,058	0,766
LPC 18:1	-0,187	0,331
LPC 18:2	-0,163	0,399
LPC 20:3	-0,053	0,784
LPC 20:4	-0,131	0,498
LPC 24:0	0,091	0,638
LPC 26:0	-0,045	0,816
LPC 26:1	-0,018	0,928
LPC 28:0	0,271	0,155
LPC 28:1	0,377	0,044

3.3. Untersuchung der C-reaktiven Protein-Werte

3.3.1. Zusammenhang der C-reaktiven Protein-Werte von Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie und der Kontrollgruppe

Die Plasma-CRP-Konzentrationen waren in der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt t_0 signifikant niedriger als bei den Patienten mit einer CAP. Der Median in der CAP-Gruppe war 102 mg/l (IQR = 52 – 145 mg/l) während der Median der Kontrollgruppe bei 3,1 mg/l (IQR = 3,1 – 3,65 mg/l) lag (Abbildung 3.13).

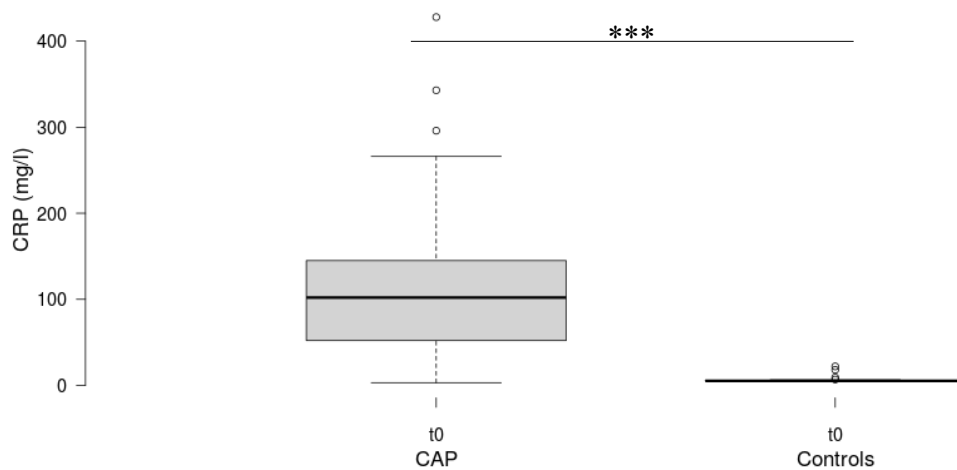


Abbildung 3.13 Plasma-CRP-Konzentrationen von CAP- und Kontrollgruppe an t0 * p < 0,001 (Mann-Whitney-U-Test)**

Die AUC betrug 0,98 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,93 – 1,00 und einem p-Wert < 0,0001 (Abbildung 3.14). Die CRP-Konzentrationen zeigen somit signifikante Unterschiede zwischen CAP-Patienten und der Kontrollgruppe.

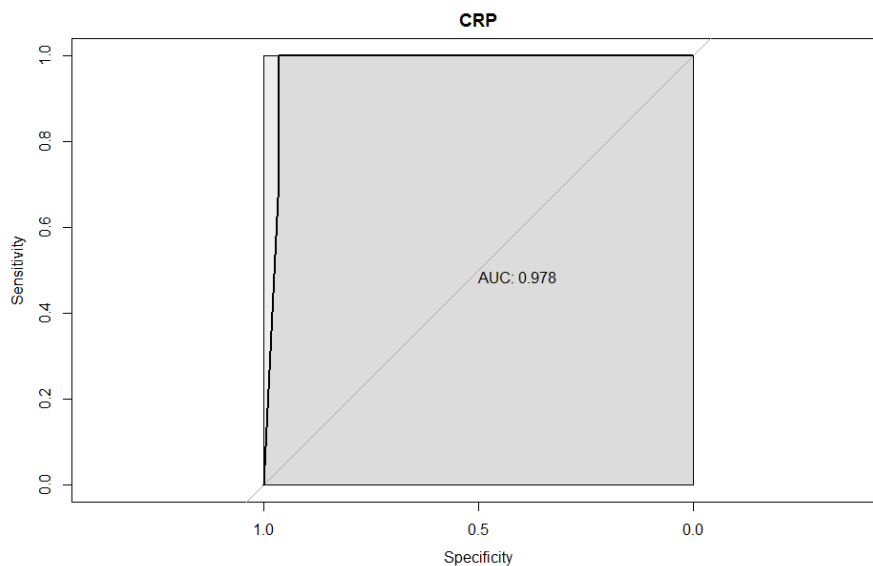


Abbildung 3.14 ROC-Kurve der Plasma-CRP-Werte zum Zeitpunkt t0

3.3.2. Zeitlicher Verlauf der Plasma-C-reaktiven Protein-Konzentrationen bei Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie

Die Plasma-CRP-Konzentrationen sind bei den CAP-Patienten im Verlauf signifikant gesunken. Am Tag der Aufnahme (t_0) lag der Median bei 102 mg/l (IQR = 52 – 145 mg/l) und war damit deutlich erhöht (Normwert: ≤ 5 mg/l). An Tag 4 (t_2) war er bereits auf 36 mg/l (IQR = 21 – 67 mg/l) gesunken und zum Zeitpunkt der Entlassung betrug er 21 mg/l (IQR = 13 – 50 mg/l) (t_3) bzw. 10 mg/l (IQR = 7 – 17 mg/l) (t_4). Zum Follow-up 1 an Tag 7-14 (t_5) normalisierte sich der Median auf 4 mg/l (IQR = 3 – 12 mg/l) und lag damit wieder im Normalbereich (Abbildung 3.15).

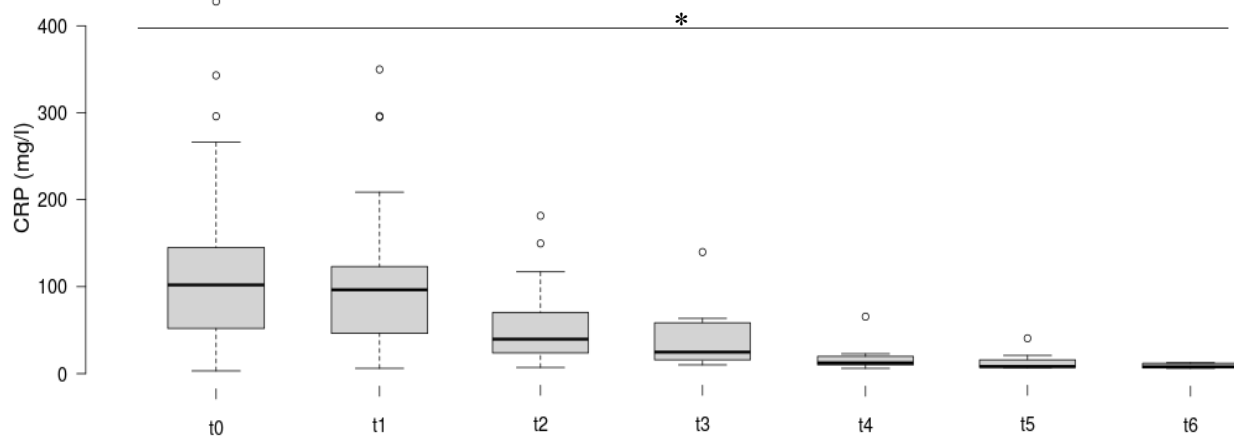


Abbildung 3.15 Plasma-CRP-Konzentrationen der CAP-Patienten über die Zeit * $p < 0,05$ (Wilcoxon-Test für den Vergleich zwischen t_0 und t_6)

3.3.3. Korrelation zwischen C-reaktiven Protein und Lysophosphatidylcholin

Die CRP-Konzentrationen und die LPC-Werte zum Zeitpunkt t_0 korrelierten negativ miteinander. Während die Konzentrationen der einzelnen LPCs der CAP-Patienten zum Zeitpunkt t_0 niedriger waren als bei den Kontrollen, wurden erhöhte CRP-Werte bei der CAP-Gruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe gemessen. Diese negative Korrelation wurde mit der nichtparametrischen Rangkorrelationsanalyse nach Spearman errechnet. Einen Überblick gibt Abbildung 3.10 in Kapitel 3.2.3. Die Korrelationskoeffizienten lagen alle zwischen -0,27 und -0,57 und zeigen damit größtenteils eine mittlere bis starke negative Korrelation. Für 9 der 13 LPCs war der zweiseitige p-Wert $< 0,05$ und damit statistisch signifikant. Die einzelnen Werte sind der Tabelle 3.6 zu entnehmen.

Tabelle 3.6 Korrelationsanalyse nach Spearman von CRP und LPCs

Metabolite	CRP	
	rho	p-Wert
LPC 16:0	-0,483	0,008
LPC 16:1	-0,538	0,003
LPC 17:0	-0,556	0,002
LPC 18:0	-0,419	0,024
LPC 18:1	-0,456	0,013
LPC 18:2	-0,542	0,002
LPC 20:3	-0,573	0,001
LPC 20:4	-0,428	0,021
LPC 24:0	-0,430	0,020
LPC 26:0	-0,273	0,168
LPC 26:1	-0,295	0,127
LPC 28:0	-0,383	0,078
LPC 28:1	-0,336	0,074

3.4. Untersuchung der Procalcitonin-Werte

3.4.1. Zusammenhang der Procalcitonin-Werte von Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie und der Kontrollgruppe

Die Plasma-PCT-Konzentrationen waren zum Zeitpunkt t_0 in der Kontrollgruppe signifikant niedriger als bei den Patienten mit einer CAP. Der Median in der CAP-Gruppe lag bei 0,23 ng/ml (IQR = 0,12 – 1,7 ng/ml) während der Median der Kontrollgruppe 0,02 ng/ml (IQR = 0,02 – 0,05 ng/ml) betrug (Normwert < 0,1 ng/ml) (s. Abbildung 3.16).

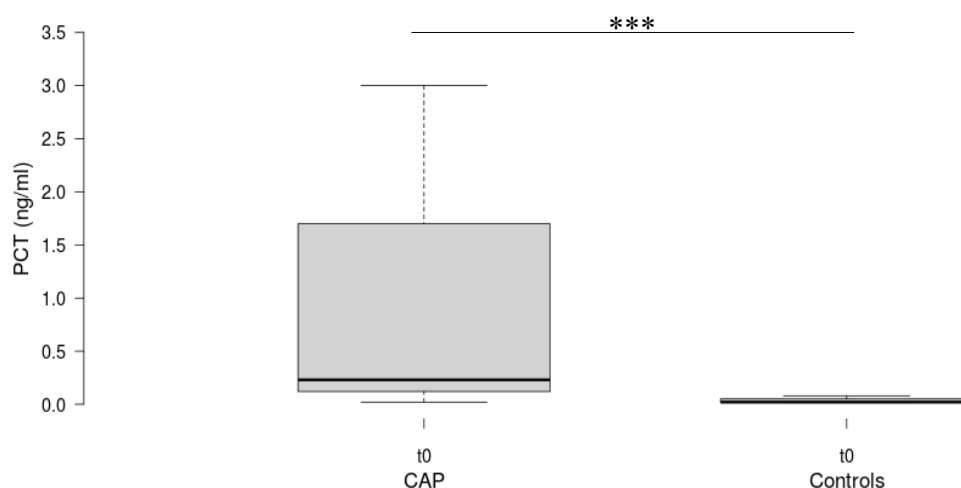


Abbildung 3.16 Plasma-PCT-Konzentration von CAP- und Kontrollgruppe an t_0 Zur Übersichtlichkeit wurden die Ausreißer der CAP-Gruppe in der Graphik nicht berücksichtigt. *** $p < 0,001$ (Mann-Whitney-U-Test)

Die AUC betrug 0,94 mit einem 95 %-Kofidenzintervall von 0,88 – 1,00 und einem p-Wert $< 0,0001$ (Abbildung 3.17). Die PCT-Konzentrationen zeigten somit signifikante Unterschiede zwischen CAP-Patienten und der Kontrollgruppe.

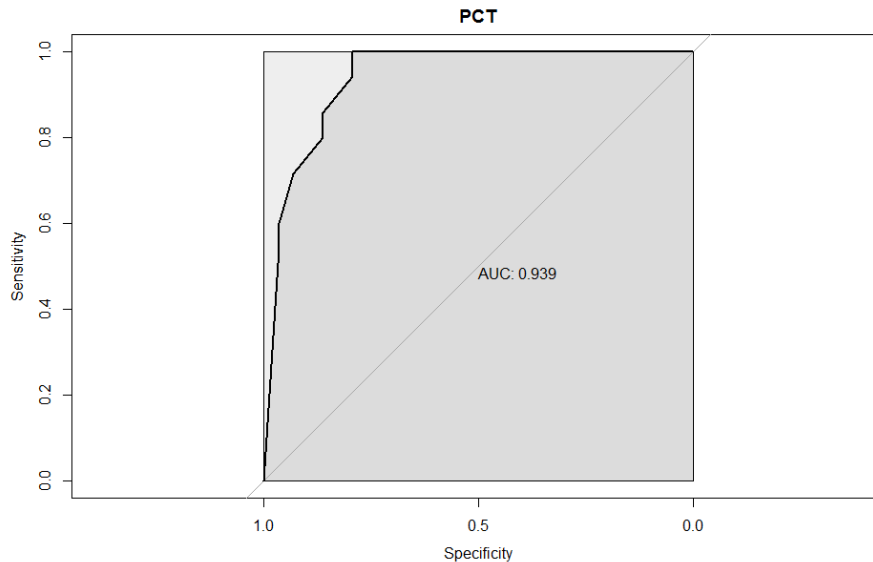


Abbildung 3.17 ROC-Kurve der Plasma-PCT-Werte zum Zeitpunkt t_0

3.4.2. Zeitlicher Verlauf der Plasma-Procalcitonin-Konzentrationen bei Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie

Der Median der Plasma-PCT-Konzentration betrug zum Zeitpunkt der Aufnahme (t_0) 0,23 ng/ml (IQR = 0,12 – 1,70 ng/ml) und lag damit im pathologischen Bereich (Normwerte $< 0,1$ ng/ml). An Tag 2 (t_1) stieg der PCT-Spiegel auf 0,28 ng/ml (IQR = 0,16 – 0,97 ng/ml) während er an Tag 4 (t_2) auf 0,19 ng/ml (IQR = 0,08 – 0,47 ng/ml) abgesunken ist. Zum Zeitpunkt der Entlassung betrug er 0,08 ng/ml (IQR = 0,03 – 0,22 ng/ml) bzw. 0,10 ng/ml (IQR = 0,02 – 0,19 ng/ml) (t_4). Im Follow-up 1 und Follow-up 2 lag der Median mit 0,03 ng/ml (IQR = 0,02 – 0,08 ng/ml) (t_5) bzw. mit 0,06 ng/ml (IQR = 0,03 – 0,09 ng/ml) (t_6) wieder im Normbereich (s. Abbildung 3.18). Die PCT-Konzentration ist von t_0 auf $t_{5/6}$ signifikant gesunken ($p < 0,01$).

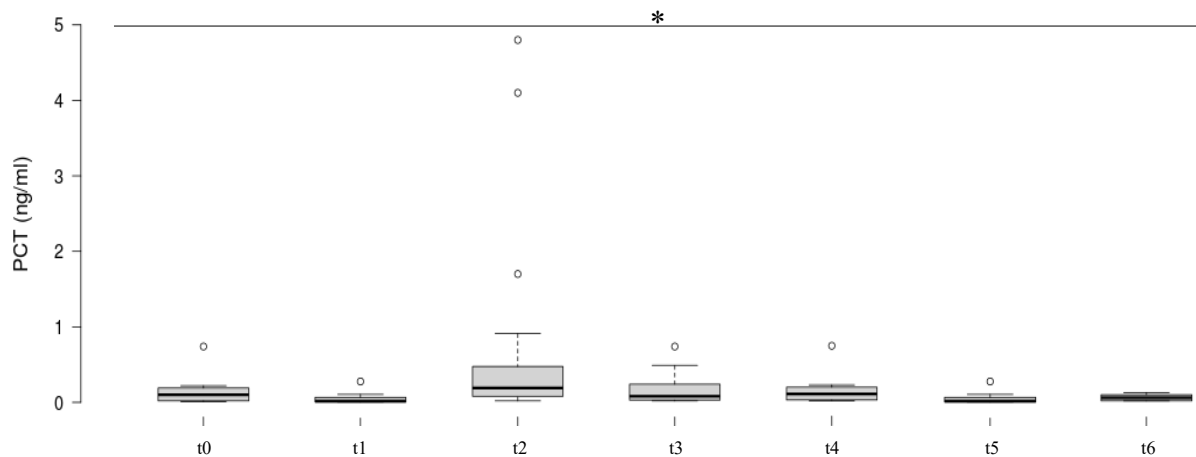


Abbildung 3.18 Plasma-PCT-Konzentrationen der CAP-Patienten über die Zeit. Übersichtshalber wurden nicht alle Ausreißer in der Abbildung dargestellt. * $p < 0,05$ (Wilcoxon-Test für den Vergleich von t_0 und t_6)

3.4.3. Korrelation zwischen Procalcitonin und Lysophosphatidylcholinen

Die PCT-Konzentrationen und die LPC-Werte zum Zeitpunkt t_0 wiesen eine negative Korrelation zueinander auf. Während die Konzentrationen der einzelnen LPCs der CAP-Patienten zum Zeitpunkt t_0 niedriger waren als bei den Kontrollen, wurden erhöhte PCT-Werte bei der CAP-Gruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe gemessen. Die Korrelation wurde mithilfe der nichtparametrischen Rangkorrelationsanalyse nach Spearman berechnet. Eine Übersicht gibt die Abbildung 3.10 in Kapitel 3.2.3.

Die Korrelationskoeffizienten lagen alle zwischen -0,14 und -0,55 und zeigten damit eine schwache bis starke negative Korrelation. Die Unterschiede waren bei 9 LPCs signifikant. Die einzelnen Werte sind der Tabelle 3.1 zu entnehmen.

Tabelle 3.7 Korrelationsanalyse nach Spearman von PCT und LPCs

Metabolite	PCT	
	rho	p-Wert
LPC 16:0	-0,355	0,059
LPC 16:1	-0,506	0,005
LPC 17:0	-0,410	0,027
LPC 18:0	-0,452	0,014
LPC 18:1	-0,429	0,020
LPC 18:2	-0,548	0,002
LPC 20:3	-0,396	0,033
LPC 20:4	-0,417	0,025
LPC 24:0	-0,278	0,144
LPC 26:0	-0,138	0,493
LPC 26:1	-0,283	0,145
LPC 28:0	-0,465	0,029
LPC 28:1	-0,219	0,253

4. Diskussion

4.1. Stellenwert der bekannten Biomarker

Bei Patienten mit dem Verdacht einer CAP sollen Biomarker eine Hilfe bei der Diagnosefindung oder der Entscheidung, ob eine relevante Infektion vorliegt, sein. Des Weiteren sollen sie den Schweregrad der CAP bestimmen und das Risiko einer Progression und eines tödlichen Ausgangs abschätzen können. Dementsprechend könnte dann entschieden werden, ob eine Hospitalisation oder die Aufnahme auf eine Intensivstation nötig wäre. Außerdem sollten Biomarker diejenigen Patienten herausfiltern, die von einer speziellen Therapie und Intervention profitieren würden. Hierunter fallen vor allem Hochrisikopatienten. Auch bei der Therapiekontrolle und dementsprechend der Entscheidung, ob die Therapie deeskaliert werden kann oder eskaliert werden muss, sollten sie eine Aussagekraft besitzen.

Als klinische Scores zur Bestimmung der Schwere der CAP haben sich der PSI, der CURB-65 und der vereinfachte CRB-65 etabliert. Bezogen auf die 30-Tage-Mortalität zeigten sich bei Patienten mit einer CAP für CURB-65 und PSI ähnliche AUCs (0,733 und 0,736). Die AUC von CRB-65 war leicht erniedrigt (0,694) und damit weniger aussagekräftig. Dabei hatten alle drei Tests hohe negative prädiktive Werte aber einen relativ niedrigen positiven prädiktiven Wert [139]. Dies bedeutet, dass Patienten mit einer leichten CAP mit einer hohen Wahrscheinlichkeit auch als solche eingestuft wurden, während Patienten mit einer schweren CAP nicht immer als solche erkannt wurden. Für den Klinikalltag kann daher der CURB-65 aufgrund der einfachen Durchführbarkeit und vergleichbar guten Identifizierung von Niedrigrisikopatienten empfohlen werden. Die klinischen Scores zeigen jedoch nur ein geringes Potential, Hochrisikopatienten zu erkennen und dementsprechend eine adäquate Therapie einzuleiten.

Von den inflammatorischen Biomarkern PCT, CRP und Leukozyten zeigte PCT bisher die höchste diagnostische Wertigkeit. Bei einer Untersuchung von 545 Patienten war das PCT mit einer AUC von 0,88 (CRP 0,73. Leukozyten 0,69) am aussagekräftigsten [140]. Für die klinische Symptomatik (wie Fieber, Sputum, pathologische Lungenauskultation, Dyspnoe) wurde eine AUC von 0,79 berechnet und wies somit eine geringere Fähigkeit als PCT auf, Patienten mit einer CAP als solche zu erkennen. PCT zeigte im Gegensatz zu CRP und Leukozyten zudem eine positive Korrelation zu dem PSI-Score und war in der Gruppe der

Überlebenden signifikant niedriger als in der Gruppe der Verstorbenen [140]. Eine Studie von *Krüger et. al.* zeigte, dass PCT in Bezug auf die Kurzzeitmortalität einen vergleichbar prognostischen Wert wie der CRB-65-Score und eine bessere Aussagekraft als CRP und die Leukozyten hat [141]. Um bei hospitalisierten Patienten eine bakterielle Infektion von einer Entzündung nicht-infektiösen Ursprungs zu unterscheiden, zeigte sich bei PCT im Vergleich zu CRP sowohl eine höhere Sensitivität (88 % vs. 75 %) als auch eine höhere Spezifität (81 % vs. 67 %). Zudem konnte PCT besser zwischen einer bakteriellen und einer viralen Infektion unterscheiden [142].

Doch PCT kann nicht nur zur Diagnostik und Prognose eingesetzt werden: durch einen PCT-gesteuerten Algorithmus kann die Dauer der Antibiotika-Therapie zur Behandlung einer CAP und die Häufigkeit der unnötigen Antibiotika-Verschreibungen bei tiefen Atemwegsinfektionen signifikant reduziert werden ohne dabei ein schlechteres Outcome zu haben [50, 143-145].

Die Zytokine eignen sich nur bedingt als Biomarker für eine CAP. Zwar zeigten TNF α und IL-6 eine positive Korrelation aufgrund einer CAP hospitalisiert werden zu müssen, jedoch sind sie sehr unspezifische Entzündungsparameter [36]. Eine Studie von *Kellum et. al.* ergab eine positive Korrelation zwischen IL-6, IL-10 und dem Mortalitätsrisiko von CAP-Patienten [146]. Die Spiegel korrelierten zu Beginn der inflammatorischen Reaktion zwar positiv mit dem Schweregrad der Erkrankung, jedoch fielen sie innerhalb der ersten Tage ab, auch wenn der septische Prozess nicht abklang. Dies erschwert eine zuverlässige Beurteilung des Verlaufs. Zudem haben sie eine relativ kurze Halbwertszeit und sind schwer zu bestimmen [147].

In einer großen Studie der CAPNETZ-Gruppe zeigten die kardiovaskulären Biomarker (Copeptin, proANP, proET-1 und proADM) eine bessere prognostische Wertigkeit als die inflammatorischen Biomarker CRP, PCT und Leukozytenzahl. Eine Kombination von proADM und dem CRB-65-Score konnte die Prädiktion der Kurz- und Langzeitmortalität signifikant verbessern [148]. Die kardiovaskulären Biomarker stiegen zudem mit zunehmender Schwere der CAP an und waren bei den Verstorbenen signifikant höher als bei den Überlebenden [38, 149]. Außerdem dienten sie auch einer frühen Diagnose von kardiovaskulären Begleiterkrankungen, welche durch die CAP oft verschleiert sein können und eine der häufigsten Todesursachen darstellen. Auf diese Weise konnten Hochrisikopatienten früh identifiziert werden [28].

Eine CAP führt oft zu einer Veränderung der Hämostase. Von den Gerinnungsparametern besitzen die D-Dimere die wichtigste Aussagekraft. Patienten mit einer CAP wiesen erhöhte D-Dimer-Konzentrationen auf, welche positiv mit dem Schweregrad der CAP korrelierten. In der Gruppe der Verstorbenen waren sie signifikant höher als in der Gruppe der Überlebenden. Zudem zeigten sie eine positive Korrelation zu der Ausdehnung eines Infiltrats im Röntgenbild der Lunge und der Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung [39].

Bei Patienten mit einer CAP stieg das Stresshormon Cortisol mit zunehmender Schwere der CAP, ermittelt durch den PSI, an. Die Konzentration in der Gruppe der Verstorbenen war signifikant höher als in der Gruppe der Überlebenden. Das Messen von freiem Cortisol ergab gegenüber dem Messen der Gesamt-Cortisol-Konzentration keinen Vorteil [41]. Cortisol ist jedoch ein eher unspezifischer Marker und unterliegt einem ausgesprochenen zirkadianen Rhythmus, der auf die Rhythmik der CRH-Sekretion zurückzuführen ist [35]. Zudem liefert es für Patienten, die eine Steroidtherapie erhalten, keinen Nutzen.

Neuartige und zukünftig vielsprechende Konzepte sind die Genomik, Proteomik und Metabolomik. Im Bereich der Genomik wurden zahlreiche Polymorphismen, u.a. die Single Nucleotide Polymorphismen und Haplotypen untersucht. Es zeigte sich, dass viele Polymorphismen mit einem erhöhte Risiko einer schweren CAP assoziiert sind [43]. *Scicluna et. al.* definierten z.B. eine 78-Gen-Signatur für die CAP, bei der die FAIM3:PLAC8 Genexpression-Ratio mit einer AUC von 0,845 eine größere Aussagekraft als PCT, IL-6 und IL-8 aufwies [150]. Auch genetische Faktoren in Bezug auf die Zytokinexpression können möglicherweise das Outcome einer CAP beeinflussen [151]. Diese beiden Beispiele sind nur zwei von zahlreichen Studien, welche einen Zusammenhang zwischen genetischen Variationen und der CAP feststellten. Im Gegensatz dazu steht die Studie von *Sole-Violan et. al.*, die keine Korrelation von Polymorphismen der TNF α -, Leukotrien-, IL-6-Genen mit der Schwere oder dem Outcome einer CAP feststellen konnte [152]. Diese kontroversen Ergebnisse liefern Anhalt für zukünftige Forschungen, da genetische Faktoren eine wichtige Rolle für das Management einer CAP spielen könnten.

In den letzten Jahren wurde auch die Proteomik zu einem wichtigen Werkzeug, um die komplexen Reaktionen bei Patienten mit einer Sepsis zu verstehen. Patienten mit einer Sepsis aufgrund einer CAP zeigten dabei massive Veränderungen der Genexpression, vor allem im Zytoskelett, bei Proteinen der Zellbewegungen, im Lipid-Metabolismus und bei

Immunreaktionen. Diese Veränderungen könnten zukünftig einen Ansatz für Intervention bei Patienten mit einer Sepsis darstellen [44]. Die Technologie der Proteomik-Analyse wird zudem kostengünstiger und erreicht dadurch eine leichtere klinische Durchführbarkeit für große interventionelle Studien [147].

Die Metabolomik ist neben der Genomik und Proteomik auch ein neuer Ansatz in der Erforschung von Biomarkern. Zahlreiche Studien zeigen, dass metabolomische Veränderungen neue Einblicke in die Funktion von Genen, Pathomechanismen und Biomarkern für die Diagnose und Prognose von Krankheiten ermöglichen [32]. Doch bisher gibt es nur wenige Studien, die eine Pneumonie mithilfe von Techniken der Metabolomik charakterisiert haben. In Gambia wurde das Metabolom von 11 Kindern mit schwerer Pneumonie analysiert. Bei ihnen konnte in Blut- und Urinproben ein deutlicher Unterschied zu einer Kontrollgruppe festgestellt werden [153]. Eine andere Studie untersuchte den Urin von Patienten mit einer *Streptococcus pneumoniae*-Pneumonie und kam zu dem Ergebnis, dass sich ihre metabolischen Profile signifikant von anderen Ätiologien (Viren, andere Bakterien) unterscheiden [154]. *Seymour et. al.* erstellten metabolische Profile von Patienten mit einer CAP und Patienten mit einer Sepsis und verglichen das Mortalitätsrisiko. Es zeigten sich große Unterschiede zwischen den Gruppen der Überlebenden und der Gruppe der Verstorbenen [155]. Um die Ätiologie einer Sepsis zu bestimmen, untersuchten *Neugebauer et. al.* 186 Metaboliten von 406 Patienten, von denen 100 eine CAP hatten. Diese wurden vor allem durch das Lysophosphatidylcholin (26:1) identifiziert [156]. Die Metabolomik stellt aufgrund ihres großen Potentials eine ernstzunehmende Alternative zur Genomik und Proteomik dar.

4.2. Bedeutung der Lysophosphatidylcholine

Die Metabolomik ist eine neue, aussagekräftige Technologie, die ein hohes Potential hat, zwischen pathologischen und nicht-pathologischen Prozessen zu unterscheiden und darüber hinaus eine Einschätzung der Therapie und Prognose erlaubt. Diese Dissertationsarbeit zeigt, dass LPCs signifikant zwischen Patienten mit einer CAP und der lungengesunden Kontrollgruppe differenzieren konnten. Sowohl die LPC-Gesamt-Konzentrationen als auch jedes einzelne gemessene LPC waren bei Patienten mit einer CAP signifikant erniedrigt. Dabei hatten das LPC (16:1) und das LPC (18:2) mit einer AUC von 0,93 und 0,92 die größte Aussagekraft. Laut Literatur zeigten Patienten mit einer Sepsis ebenfalls erniedrigte LPC-Konzentrationen [125]. Somit legen erniedrigte LPC-Konzentrationen den Verdacht nahe,

dass es zu einer gesteigerten proinflammatorischen Kaskade kommt und persistierende niedrige LPC-Werte für eine fortlaufende, unkontrollierte inflammatorische Reaktion sprechen. Dabei scheint die Verminderung der immunsuppressiven Wirkungen von LPCs einen höheren Effekt auf die inflammatorische Reaktion zu haben als die Verminderung der proinflammatorischen Prozesse. Jedoch muss beachtet werden, dass die Metabolomik stark von demographischen Aspekten und Umweltfaktoren abhängig sein kann, welche in dieser Arbeit unberücksichtigt blieben [45]. Zudem ist die Frage noch offen, ob LPCs generell bei inflammatorischen Prozessen erniedrigt sind oder ob die CAP und die Sepsis einen besonderen Zusammenhang darstellen. Da einige Studien zeigten, dass LPCs bei Atherosklerose und bei bestimmten Autoimmunerkrankungen erhöht und nicht erniedrigt sind [112, 113, 115, 116], spricht es gegen die Annahme, dass jede inflammatorische Reaktion mit erniedrigten LPC-Werten einhergeht.

Des Weiteren ist bislang ungeklärt, inwieweit sich die Enzymaktivität im Stoffwechselweg der LPCs verändert. Z.B. könnte eine erniedrigte Aktivität der Phospholipase A die Ursache für erniedrigte LPC-Konzentrationen sein. Um diese möglichen Zusammenhänge darzustellen sind weitere Analysen erforderlich.

Betrachtet man die LPC-Konzentrationen im zeitlichen Verlauf, sieht man einen Wiederanstieg unter einer leitliniengerechten Antibiotika-Therapie und dass sie zum Zeitpunkt des Therapieendes bereits die durchschnittliche Konzentration, welche in der Kontrollgruppe ermittelt wurde, erreicht haben. Die Arbeit von *Cho et. al.* wies ebenfalls einen Anstieg der LPC-Werte von Tag 1 bis Tag 7 bei den Patienten, die ein positiven Outcome hatten, auf [127]. Und auch bei Patienten mit einer Sepsis ließ sich ein solcher Anstieg verzeichnen [126]. Damit spricht eine Zunahme der LPC-Konzentrationen für ein Therapieansprechen und ein weiterer Abfall der LPC-Werte ist ein Anzeichen für ein Therapieversagen. Dementsprechend sollten die LPC-Konzentrationen gerade bei schweren Verläufen einer CAP beobachtet werden, um so ein schnelles Eingreifen zu ermöglichen und ein potentiell schlechtes Outcome zu identifizieren.

Bei der Untersuchung, inwieweit sich die LPC-Werte gegenseitig beeinflussen, konnte kein Zusammenhang zwischen gesättigten und ungesättigten LPCs festgestellt werden. Jedoch scheint die Länge der Fettsäure einen Effekt auf die Korrelation zu haben. Während man eine starke Korrelation zwischen den LPC (16:0), LPC (16:1), LPC (17:0), LPC (18:0), LPC (18:1),

LPC (18:2), LPC (20:3) und LPC (20:4) sehen kann, korrelierten im Gegensatz dazu das LPC (24:0), das LPC (26:0), das LPC (26:1) und das LPC (28:0) stark miteinander und mittel bis schwach mit den restlichen LPCs. Daher würde es vielleicht ausreichen, nur bestimmte LPCs zu bestimmen und trotzdem keine Einbuße in der Aussagekraft zu erhalten.

4.3. Zusammenhang zwischen dem Pneumonia Severity Index-Score und den Lysophosphatidylcholinen

Für eine Rolle als potentieller Biomarker ist die prognostische Aussagekraft von großer Bedeutung. Vorherige Studien haben gezeigt, dass die LPC-Konzentrationen mit der Schwere einer CAP und einer Sepsis abnehmen und persistierende niedrige LPC-Spiegel mit einem schlechteren Outcome assoziiert sind [124, 125, 127]. In dieser Arbeit korrelierten die ermittelten PSI-Scores nur schwach mit den LPC-Konzentrationen und zeigten somit keinen Zusammenhang zu den ermittelten Schweregrad. Zudem war nur bei einem LPC der Wert statistisch signifikant. Dies steht im Gegensatz zu der Studie von *Cho et. al.* [127], in der die gemessenen LPC-Konzentrationen am Aufnahmetag die Krankenhausmortalität und die Notwendigkeit einer Verlegung auf die Intensivstation prognostizierten. Obwohl die PSI-Scores beider Arbeiten ähnlich waren ($89,9 \pm 38,7$ in dieser Arbeit, $96,82 \pm 39,13$ bei *Cho et. al.*) verzeichneten *Cho et. al.* 15 verstorbene Patienten (insgesamt 56 Patienten) während in dieser Arbeit kein Patient aufgrund einer CAP verstorben ist. Dies könnte ein Grund für die unterschiedlichen Korrelationen trotz ähnlichen PSI-Scores sein. Eine Korrelation der LPC-Konzentrationen mit einem schlechten Outcome konnte in dieser Arbeit nicht vorgenommen werden. Daher ist ein Vergleich zu anderen Studien nicht möglich.

4.4. Zusammenhang zwischen dem C-reaktiven Protein, Procalcitonin und den Lysophosphatidylcholinen

Wie erwartet und in zahlreichen Studien belegt [157-159] wiesen Patienten mit einer CAP auch in dieser Dissertationsarbeit signifikant erhöhte CRP- und PCT-Konzentrationen auf, welche im Verlauf wieder abnahmen. Dabei zeigten sowohl das CRP als auch das PCT eine negative Korrelation zu den LPCs. Diese Assoziation verdeutlicht die Rolle der LPCs in inflammatorischen Prozessen. Je höher die PCT- und CRP-Werte waren, desto niedriger waren die LPC-Konzentrationen. Die Korrelationsanalysen ergaben eine stark negative Korrelation

zwischen CRP und dem LPC (17:0) und dem LPC (20:3). Bei den Korrelationen zwischen PCT und den LPCs wiesen LPC (16:1) und LPC (18:2) die größten negativen Korrelationskoeffizienten auf. Das lässt die Vermutung zu, dass die verschiedenen LPCs unterschiedliche Aufgaben im inflammatorischen Geschehen erfüllen und daher unterschiedlich mit den CRP- und PCT-Werten korrelieren.

4.5. Einschränkungen der Studie

Der Schweregrad der Pneumonie wurde in dieser Arbeit durch den PSI-Score ermittelt. Der PSI ist im Vergleich zu dem CURB-65 komplexer, hat dafür aber eine höhere Aussagekraft bezüglich der Kurzzeitmortalität und identifiziert Patienten mit einem niedrigen Risiko akkurater [13]. Bis auf einen CAP-Patienten wurden jedoch alle Patienten unabhängig ihres PSI-Scores stationär aufgrund klinischer Indikationen behandelt. In der Regel müssen Patienten erst ab einer PSI-Klasse von IV stationär behandelt werden. Dies verändert das Patientengut der stationär behandelten CAP-Patienten und muss daher berücksichtigt werden.

Mit 29 CAP-Patienten und 35 Kontrollen handelt es sich um eine kleine Studienkohorte. Bei 5 Patienten konnten keine Proben zum Zeitpunkt des Therapieendes bzw. der Entlassung mit fortgeführter Antibiotikatherapie erhoben werden und insgesamt konnten auch nur 24 Proben im Follow-up 1 und 2 gesammelt werden. 2 Probanden der Kontrollgruppe wurden aufgrund von erhöhten CRP-Werten in darauffolgenden Publikationen nicht berücksichtigt. Daher ist es eine Pilotstudie und bedarf weiterer größerer klinischer Studien. Zudem war nicht jedes LPC in jeder Probe nachweisbar. Dies weist auf eine Schwäche des Analyseverfahrens und/oder einer Konzentration unter der Nachweisgrenze hin.

Außerdem wurden die Proben nicht immer direkt verarbeitet, da es der Stationsalltag teilweise nicht zuließ, und wurden nach dem Zentrifugieren für einige Monate bei -80°C eingefroren. Eine Studie von *Silliman et. al.* demonstrierte, dass es durch die Lagerung von frischen Blutproben über einen Zeitraum von zwei Wochen zu einer Erhöhung der LPC-Werte kommen kann [160]. Ob wenige Stunden auch schon zu möglichen Veränderungen führen können, ist noch unklar. Zudem können die Metaboliten auch nicht nur im Blut, sondern auch in den meisten anderen Körperflüssigkeiten nachgewiesen werden. Diese Arbeit konzentrierte sich auf die Analyse vom Plasma und liefert somit keinen Vergleich, ob die LPCs z.B. auch im Urin von CAP-Patienten niedrigere Konzentrationen als bei der Kontrollgruppe aufweisen.

4.6. Schlussfolgerung und Ausblick

Lysophosphatidylcholine eignen sich gut zur Differenzierung von Patienten mit einer CAP und einer gesunden Kontrollgruppe und korrelierten dabei mit den Entzündungsparametern CRP und PCT. Unter Antibiotikatherapie steigen die LPC-Konzentrationen an. Kommt es hingegen zu persistierend niedrigen Werten oder zu einem Abfall, spricht dies für ein Therapieversagen. Der prognostische Wert von LPCs ist widersprüchlich. Während die Studie von *Cho et. al.* eine signifikante Korrelation zwischen LPCs und der Schwere einer CAP ermittelte, zeigte sich in dieser Studie nur eine schwache Korrelation zwischen den LPCs und den errechneten PSI-Scores [127]. Aufgrund von jeweils sehr kleinen Studienpopulationen (29 CAP-Patienten in dieser Arbeit, 56 Patienten in der Arbeit von *Cho et. al.*) ist der Zusammenhang zwischen dem Schweregrad und den LPC-Konzentrationen noch nicht ausreichend geklärt und bedarf einer größeren klinischen Studie. Erst dann lässt sich beurteilen, ob sich LPCs zur Prognosestellung eignen und ob aufgrund von diesen Werten eine Entscheidung getroffen werden kann, ob Patienten mit einer CAP ambulant behandelt werden können oder hospitalisiert werden müssen.

Ein weiterer Aspekt ist die Frage, inwieweit LPCs bei Therapieentscheidungen, vor allem was die Antibiotikagabe anbelangt, helfen können. Dafür muss eine Studie Patienten mit einer CAP in zwei Gruppe aufteilen: die eine Gruppe erhält nach einem bestimmten LPC-Algorithmus Antibiotika, während die andere Gruppe konservativ behandelt wird. Vielleicht könnte auf diese Weise eine Verkürzung der Antibiotikagabe erfolgen, ähnlich wie es für PCT nachgewiesen wurde [50, 143-145].

Doch LPCs könnten auch einen therapeutischen Zweck erfüllen. In einem Experiment wurde bei Mäusen durch eine Perforation des Coecums oder einer intraperitonealen Injektion von *Escherichia coli* die Entwicklung einer Sepsis induziert. Die anschließende Verabreichung von LPCs führte zu einer Erniedrigung der Letalität. Dabei schien der G2A-Rezeptor, welcher durch LPC beeinflusst wird, eine wichtige Rolle zu spielen. *Yan et. al.* schlussfolgerten, dass LPCs vor der Entstehung einer Sepsis schützen und diese und mikrobielle Entzündungen behandeln könnten [161]. Dieser interessante Ansatz als auch das genaue Verständnis des Zusammenhangs von LPC und G-Protein-gekoppelten-Rezeptoren bedarf weiterer Forschung. Laut einer CAPNETZ-Studie werden ca. 25 % der Patienten vor der Vorstellung in der Notaufnahme ambulant antibiotisch behandelt [28]. Daher muss untersucht werden, ob die LPC-Konzentrationen von einer antibiotischen Vortherapie und anderen Medikamenten, wie

z.B. Steroiden, beeinflusst werden können. Zudem ist interessant, ob sie zwischen einer bakteriellen oder einer viralen Ätiologie differenzieren können.

Die Analyse der Proben wurde im Helmholtz-Institut für Infektionsforschung in Braunschweig mit dem AbsoluteIDQ[®]p180 kit (Biocrates, Life Science AG, Innsbruck, Österreich) durchgeführt. Derzeit können nur wenige Labore in Deutschland metabolomische Analysen durchführen und diese Analysen sind sehr kostenintensiv. Diese Tatsache spricht momentan noch gegen einen Einsatz in der Routinediagnostik bei Patienten mit einer CAP.

Erst wenn all diese verschiedenen Aspekte weiter erforscht wurden kann entschieden werden, ob sich LPCs im Klinikalltag bewähren könnten.

5. Zusammenfassung

Die ambulant erworbene Pneumonie ist eine akute Erkrankung der Lunge und weltweit die häufigste tödlich verlaufende Infektionskrankheit. Die CAP weist eine geringe Spezifität der klinischen Symptomatik auf und ist schwer von anderen akuten Atemwegserkrankungen, wie z.B. der exazerbierten COPD, abzugrenzen. Dabei sind eine frühe, akkurate Diagnose, effektive Therapie und Aussage bezüglich des Verlaufs, essenziell, um die Mortalität der CAP zu senken. Die bisher bekannten Biomarker weisen in diesem Hinblick jedoch noch Schwächen auf und die Suche nach optimalen Biomarkern ist Bestandteil von zahlreichen Studien.

In den letzten Jahren hat in diesem Zusammenhang die Metabolomik an Bedeutung gewonnen. Die Metabolomik beschäftigt sich mit der Analyse des Stoffwechsels und den dabei anfallenden Metaboliten, wie z.B. die Lysophosphatidylcholine (LPC), die bei Patienten mit einer Sepsis bereits als potentielle Biomarker mit hoher prognostischer Aussagekraft untersucht wurden.

In dieser Arbeit wurde bei 29 Patienten mit einer CAP und 35 lungengesunden Kontrollpersonen am Tag der stationären Aufnahme (t_0) Blut abgenommen und bei den CAP-Patienten an 6 weiteren Zeitpunkten. Dabei konnten 13 LPCs statistisch analysiert und mit den CRP- und PCT-Konzentrationen sowie dem PSI-Score verglichen werden.

Die LPC-Konzentrationen waren bei Patienten mit einer CAP signifikant erniedrigt und stiegen unter antibiotischer Therapie im Verlauf wieder an. Die Gesamt-LPC-Plasma-Konzentration lag an t_0 in der CAP-Gruppe bei $130,64 \pm 58,16 \mu\text{mol/l}$ während in der Kontrollgruppe eine Konzentration von $228,25 \pm 41,16 \mu\text{mol/l}$ gemessen wurde. Für jedes LPCs wurde eine $\text{AUC} \geq 0,7$ berechnet. Dementsprechend waren alle 13 LPCs in der Lage, zwischen einem Patienten mit einer CAP und einer lungengesunden Kontrollperson zu unterscheiden. Vor allem das LPC (16:1) und das LPC (18:2) hatten mit einer AUC von 0,93 und 0,92 eine hohe diagnostische Aussagekraft. Die LPCs korrelierten dabei negativ mit den CRP- und PCT-Werten, welche bei CAP-Patienten signifikant erhöht waren und unter antibiotischer Behandlung abgesunken sind. Zu den ermittelten PSI-Scores zeigten die LPCs nur eine schwach, nicht signifikante Korrelation mit Korrelationskoeffizienten zwischen -0,14 bis 0,39, was ihre prognostische Aussagekraft einschränkt.

Schlussfolgernd eignen sich Lysophosphatidylcholine gut zur Differenzierung von Patienten mit einer CAP und einer gesunden Kontrollgruppe und korrelieren dabei mit den Entzündungsparametern CRP und PCT. Zu dem Schweregrad der Pneumonie zeigen sie nur eine schwache Korrelation, was in Widerspruch zu anderen Studien steht. Demnach sollte die

prognostische Aussagekraft von LPCs weiter untersucht werden, da sie ein hohes Potential als zukünftige Biomarker zeigen.

6. Literaturverzeichnis

1. Ewig, S., *The pneumonia triad*. Community-Acquired Pneumonia. Eur Respir Monogr, 2014. **63**: p. 13-24.
2. Ewig, S., G. Höffken, W. Kern, et al., *Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention—Update 2016*. Pneumologie, 2016. **70**(03): p. 151-200.
3. Murray, C.J. and A.D. Lopez, *Measuring the global burden of disease*. N Engl J Med, 2013. **369**(5): p. 448-57.
4. Gesundheitswesen, I.I.f.r.Q.t.u.T.i., *Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2015 - Ambulant erworbene Pneumonie - Qualitätsindikatoren*. 2016.
5. Kolditz M, E.S., *Community-acquired pneumonia in adults*. . Dtsch Arztebl Int 2017; 114: 838–48, 2017.
6. Gesundheitswesen, I.I.f.r.Q.t.u.T.i., *Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2016 - Ambulant erworbene Pneumonie - Qualitätsindikatoren*. 2017.
7. Breitling, L.P., K.U. Saum, B. Schottker, et al., *Pneumonia in the Noninstitutionalized Older Population*. Dtsch Arztebl Int, 2016. **113**(37): p. 607-614.
8. Welte, T.M., R.; Suttorp, N., *Was gibt es Neues in der Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie?* Medizinische Klinik, 2006. **101**(4): p. 313-320.
9. Brown, P.D. and S.A. Lerner, *Community-acquired pneumonia*. Lancet, 1998. **352**(9136): p. 1295-302.
10. Reissig, A., R. Copetti, G. Mathis, et al., *Lung ultrasound in the diagnosis and follow-up of community-acquired pneumonia: a prospective, multicenter, diagnostic accuracy study*. Chest, 2012. **142**(4): p. 965-972.
11. Holm, A., S.S. Pedersen, J. Nexoe, et al., *Procalcitonin versus C-reactive protein for predicting pneumonia in adults with lower respiratory tract infection in primary care*. Br J Gen Pract, 2007. **57**(540): p. 555-60.
12. Anevlavis, S., N. Petroglou, A. Tzavaras, et al., *A prospective study of the diagnostic utility of sputum Gram stain in pneumonia*. J Infect, 2009. **59**(2): p. 83-9.

13. Aujesky, D., T.E. Auble, D.M. Yealy, et al., *Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia*. Am J Med, 2005. **118**(4): p. 384-92.
14. Bauer, T.T., S. Ewig, R. Marre, et al., *CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia*. J Intern Med, 2006. **260**(1): p. 93-101.
15. Kolditz, M., S. Ewig, H. Schutte, et al., *Assessment of oxygenation and comorbidities improves outcome prediction in patients with community-acquired pneumonia with a low CRB-65 score*. J Intern Med, 2015. **278**(2): p. 193-202.
16. Mandell, L.A., R.G. Wunderink, A. Anzueto, et al., *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults*. Clin Infect Dis, 2007. **44 Suppl 2**: p. S27-72.
17. Rhodes, A., L.E. Evans, W. Alhazzani, et al., *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016*. Intensive Care Med, 2017. **43**(3): p. 304-377.
18. Gwak, M.H., S. Jo, T. Jeong, et al., *Initial serum lactate level is associated with inpatient mortality in patients with community-acquired pneumonia*. Am J Emerg Med, 2015. **33**(5): p. 685-90.
19. Sligl, W.I., L. Asadi, D.T. Eurich, et al., *Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis*. Crit Care Med, 2014. **42**(2): p. 420-32.
20. Halm, E.A., M.J. Fine, T.J. Marrie, et al., *Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines*. JAMA, 1998. **279**(18): p. 1452-7.
21. Ruiz-Gonzalez, A., M. Falguera, J.M. Porcel, et al., *C-reactive protein for discriminating treatment failure from slow responding pneumonia*. Eur J Intern Med, 2010. **21**(6): p. 548-52.
22. Uranga, A., P.P. Espana, A. Bilbao, et al., *Duration of Antibiotic Treatment in Community-Acquired Pneumonia: A Multicenter Randomized Clinical Trial*. JAMA Intern Med, 2016. **176**(9): p. 1257-65.
23. Aliberti, S., A.M. Brambilla, J.D. Chalmers, et al., *Phenotyping community-acquired pneumonia according to the presence of acute respiratory failure and severe sepsis*. Respir Res, 2014. **15**: p. 27.

24. Phua, J., W.J. Ngerng, and T.K. Lim, *The impact of a delay in intensive care unit admission for community-acquired pneumonia*. Eur Respir J, 2010. **36**(4): p. 826-33.
25. Corrales-Medina, V.F., D.M. Musher, G.A. Wells, et al., *Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality*. Circulation, 2012. **125**(6): p. 773-81.
26. Aliberti, S., J. Ramirez, R. Cosentini, et al., *Acute myocardial infarction versus other cardiovascular events in community-acquired pneumonia*. ERJ Open Res, 2015. **1**(1).
27. Eurich, D.T., T.J. Marrie, J.K. Minhas-Sandhu, et al., *Ten-Year Mortality after Community-acquired Pneumonia. A Prospective Cohort*. Am J Respir Crit Care Med, 2015. **192**(5): p. 597-604.
28. Krüger, S., M. Pletz, and G. Rohde, *Biomarker bei ambulant erworbener Pneumonie—was haben wir aus CAPNETZ gelernt?* Pneumologie, 2011. **65**(02): p. 110-113.
29. Mortensen, E.M., C.M. Coley, D.E. Singer, et al., *Causes of death for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study*. Arch Intern Med, 2002. **162**(9): p. 1059-64.
30. Bassim, C.W., G. Gibson, T. Ward, et al., *Modification of the risk of mortality from pneumonia with oral hygiene care*. J Am Geriatr Soc, 2008. **56**(9): p. 1601-7.
31. Almirall, J., L. Rofes, M. Serra-Prat, et al., *Oropharyngeal dysphagia is a risk factor for community-acquired pneumonia in the elderly*. Eur Respir J, 2013. **41**(4): p. 923-8.
32. Guo, L., M.V. Milburn, J.A. Ryals, et al., *Plasma metabolomic profiles enhance precision medicine for volunteers of normal health*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015. **112**(35): p. E4901-10.
33. Xiao, Y., Y. Chen, A.W. Kennedy, et al., *Evaluation of plasma lysophospholipids for diagnostic significance using electrospray ionization mass spectrometry (ESI-MS) analyses*. Ann N Y Acad Sci, 2000. **905**: p. 242-59.
34. Krüger, S., S. Ewig, J. Papassotiriou, et al., *Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP—Results from the German competence network CAPNETZ*. Respiratory research, 2009. **10**(1): p. 65.
35. Rassow, J., K. Hauser, R. Netzker, et al., *Duale Reihe Biochemie*. Thieme, Stuttgart, S, 2006. **272**: p. 221-225, 328-340.

36. Yende, S., E.I. Tuomanen, R. Wunderink, et al., *Preinfection systemic inflammatory markers and risk of hospitalization due to pneumonia*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. **172**(11): p. 1440-6.
37. Krüger, S., J. Papassotiriou, R. Marre, et al., *Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin to predict severity and prognosis in community-acquired pneumonia*. Intensive care medicine, 2007. **33**(12): p. 2069-2078.
38. Christ-Crain, M., N.G. Morgenthaler, D. Stolz, et al., *Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia [ISRCTN04176397]*. Crit Care, 2006. **10**(3): p. R96.
39. Querol-Ribelles, J.M., J.M. Tenias, E. Grau, et al., *Plasma d-dimer levels correlate with outcomes in patients with community-acquired pneumonia*. Chest, 2004. **126**(4): p. 1087-92.
40. Milbrandt, E.B., M.C. Reade, M. Lee, et al., *Prevalence and significance of coagulation abnormalities in community-acquired pneumonia*. Mol Med, 2009. **15**(11-12): p. 438-45.
41. Christ-Crain, M., D. Stolz, S. Jutla, et al., *Free and total cortisol levels as predictors of severity and outcome in community-acquired pneumonia*. Am J Respir Crit Care Med, 2007. **176**(9): p. 913-20.
42. Löffler, G., P.E. Petrides, and P.C. Heinrich, *Biochemie und Pathobiochemie*. 2007: Springer Berlin Heidelberg, p.32-37, 94, 95, 996, 1104-1105.
43. Mira, J.P., A. Max, and P.R. Burgel, *The role of biomarkers in community-acquired pneumonia: predicting mortality and response to adjunctive therapy*. Crit Care, 2008. **12 Suppl 6**: p. S5.
44. Sharma, N.K., A.K. Tashima, M.K.C. Brunialti, et al., *Proteomic study revealed cellular assembly and lipid metabolism dysregulation in sepsis secondary to community-acquired pneumonia*. Sci Rep, 2017. **7**(1): p. 15606.
45. Banoei, M.M., *Plasma Metabolomics of Community Acquired Pneumonia (CAP) For Prognosis of Patients at Highest Risk of Mortality*. 2015, University of Calgary.
46. Krüger, S. and T. Welte, *Biomarkers in community-acquired pneumonia*. Expert review of respiratory medicine, 2012. **6**(2): p. 203-214.
47. Seligman, R., L.F. Ramos-Lima, V.d.A. Oliveira, et al., *Biomarkers in community-acquired pneumonia: a state-of-the-art review*. Clinics, 2012. **67**(11): p. 1321-1325.

48. Hedlund, J. and L.O. Hansson, *Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis*. Infection, 2000. **28**(2): p. 68-73.
49. Linscheid, P., D. Seboek, D.J. Schaer, et al., *Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes*. Crit Care Med, 2004. **32**(8): p. 1715-21.
50. Christ-Crain, M., D. Stolz, R. Bingisser, et al., *Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. **174**(1): p. 84-93.
51. Boussekey, N., O. Leroy, H. Georges, et al., *Diagnostic and Prognostic Values of Admission Procalcitonin Levels in Community-Acquired Pneumonia in an Intensive Care Unit*. Infection, 2005. **33**(4): p. 257-263.
52. Yamashita, A., T. Sugiura, and K. Waku, *Acyltransferases and transacylases involved in fatty acid remodeling of phospholipids and metabolism of bioactive lipids in mammalian cells*. J Biochem, 1997. **122**(1): p. 1-16.
53. Henriksen, J.R., T.L. Andresen, L.N. Feldborg, et al., *Understanding detergent effects on lipid membranes: a model study of lysolipids*. Biophys J, 2010. **98**(10): p. 2199-205.
54. Yoo, J. and Q. Cui, *Curvature generation and pressure profile modulation in membrane by lysolipids: insights from coarse-grained simulations*. Biophys J, 2009. **97**(8): p. 2267-76.
55. Weltzien, H.U., *Cytolytic and membrane-perturbing properties of lysophosphatidylcholine*. Biochim Biophys Acta, 1979. **559**(2-3): p. 259-87.
56. Kennedy, E.P. and S.B. Weiss, *The function of cytidine coenzymes in the biosynthesis of phospholipides*. J Biol Chem, 1956. **222**(1): p. 193-214.
57. Yamashita, A., Y. Hayashi, N. Matsumoto, et al., *Glycerophosphate/Acylglycerophosphate acyltransferases*. Biology (Basel), 2014. **3**(4): p. 801-30.
58. Horvath, S.E. and G. Daum, *Lipids of mitochondria*. Prog Lipid Res, 2013. **52**(4): p. 590-614.
59. Kent, C., *Eukaryotic phospholipid biosynthesis*. Annu Rev Biochem, 1995. **64**: p. 315-43.

60. Reo, N.V., M. Adinehzadeh, and B.D. Foy, *Kinetic analyses of liver phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine biosynthesis using (13)C NMR spectroscopy*. *Biochim Biophys Acta*, 2002. **1580**(2-3): p. 171-88.
61. Richmond, G.S. and T.K. Smith, *Phospholipases A(1)*. *Int J Mol Sci*, 2011. **12**(1): p. 588-612.
62. Subbaiah, P.V., M. Liu, P.J. Bolan, et al., *Altered positional specificity of human plasma lecithin-cholesterol acyltransferase in the presence of sn-2 arachidonoyl phosphatidylcholines. Mechanism of formation of saturated cholesteryl esters*. *Biochim Biophys Acta*, 1992. **1128**(1): p. 83-92.
63. Duong, M., M. Psaltis, D.J. Rader, et al., *Evidence that hepatic lipase and endothelial lipase have different substrate specificities for high-density lipoprotein phospholipids*. *Biochemistry*, 2003. **42**(46): p. 13778-85.
64. Lands, W.E., *Metabolism of glycerolipides; a comparison of lecithin and triglyceride synthesis*. *J Biol Chem*, 1958. **231**(2): p. 883-8.
65. Stein, Y. and O. Stein, *Metabolism of labeled lysolecithin, lysophosphatidyl ethanolamine and lecithin in the rat*. *Biochim Biophys Acta*, 1966. **116**(1): p. 95-107.
66. Corda, D., M.G. Mosca, N. Ohshima, et al., *The emerging physiological roles of the glycerophosphodiesterase family*. *FEBS J*, 2014. **281**(4): p. 998-1016.
67. Morita, J., K. Kano, K. Kato, et al., *Structure and biological function of ENPP6, a choline-specific glycerophosphodiester-phosphodiesterase*. *Sci Rep*, 2016. **6**: p. 20995.
68. Sakagami, H., J. Aoki, Y. Natori, et al., *Biochemical and molecular characterization of a novel choline-specific glycerophosphodiester phosphodiesterase belonging to the nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase family*. *J Biol Chem*, 2005. **280**(24): p. 23084-93.
69. Umezu-Goto, M., Y. Kishi, A. Taira, et al., *Autotaxin has lysophospholipase D activity leading to tumor cell growth and motility by lysophosphatidic acid production*. *J Cell Biol*, 2002. **158**(2): p. 227-33.
70. Tsukahara, T., R. Tsukahara, Y. Fujiwara, et al., *Phospholipase D2-dependent inhibition of the nuclear hormone receptor PPARgamma by cyclic phosphatidic acid*. *Mol Cell*, 2010. **39**(3): p. 421-32.

71. Ikeda, I., K. Imaizumi, and M. Sugano, *Absorption and transport of base moieties of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine in rats*. *Biochim Biophys Acta*, 1987. **921**(2): p. 245-53.
72. Klingler, C., *Lysophosphatidylcholines-Physiological Functions in Skeletal Muscle Cells*. 2017, Eberhard Karls Universität Tübingen.
73. Richmond, B.L., A.C. Boileau, S. Zheng, et al., *Compensatory phospholipid digestion is required for cholesterol absorption in pancreatic phospholipase A(2)-deficient mice*. *Gastroenterology*, 2001. **120**(5): p. 1193-202.
74. Huggins, K.W., A.C. Boileau, and D.Y. Hui, *Protection against diet-induced obesity and obesity-related insulin resistance in Group 1B PLA2-deficient mice*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002. **283**(5): p. E994-E1001.
75. Parthasarathy, S., P.V. Subbaiah, and J. Ganguly, *The mechanism of intestinal absorption of phosphatidylcholine in rats*. *Biochem J*, 1974. **140**(3): p. 503-8.
76. Barber, M.N., S. Risis, C. Yang, et al., *Plasma lysophosphatidylcholine levels are reduced in obesity and type 2 diabetes*. *PLoS One*, 2012. **7**(7): p. e41456.
77. Heimerl, S., M. Fischer, A. Baessler, et al., *Alterations of plasma lysophosphatidylcholine species in obesity and weight loss*. *PLoS One*, 2014. **9**(10): p. e111348.
78. Ojala, P.J., T.E. Hirvonen, M. Hermansson, et al., *Acyl chain-dependent effect of lysophosphatidylcholine on human neutrophils*. *J Leukoc Biol*, 2007. **82**(6): p. 1501-9.
79. Gwak, G.-Y. and J.-H. Yoon, *Lysophosphatidylcholine*, in *Encyclopedia of Cancer*, M. Schwab, Editor. 2011, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 2127-2128.
80. Switzer, S. and H.A. Eder, *Transport of lysolecithin by albumin in human and rat plasma*. *J Lipid Res*, 1965. **6**(4): p. 506-11.
81. Nelson, G.J., *The phospholipid composition of plasma in various mammalian species*. *Lipids*, 1967. **2**(4): p. 323-8.
82. Croset, M., N. Brossard, A. Polette, et al., *Characterization of plasma unsaturated lysophosphatidylcholines in human and rat*. *Biochem J*, 2000. **345 Pt 1**: p. 61-7.

83. Ojala, P.J., M. Hermansson, M. Tolvanen, et al., *Identification of alpha-1 acid glycoprotein as a lysophospholipid binding protein: a complementary role to albumin in the scavenging of lysophosphatidylcholine*. *Biochemistry*, 2006. **45**(47): p. 14021-31.
84. Mochizuki, M., J.S. Zigler, Jr., P. Russell, et al., *Serum proteins neutralize the toxic effect of lysophosphatidyl choline*. *Curr Eye Res*, 1982. **2**(9): p. 621-4.
85. Dashti, M., W. Kulik, F. Hoek, et al., *A phospholipidomic analysis of all defined human plasma lipoproteins*. *Sci Rep*, 2011. **1**: p. 139.
86. Schmitz, G. and K. Ruebsaamen, *Metabolism and atherogenic disease association of lysophosphatidylcholine*. *Atherosclerosis*, 2010. **208**(1): p. 10-8.
87. Chen, L., B. Liang, D.E. Froese, et al., *Oxidative modification of low density lipoprotein in normal and hyperlipidemic patients: effect of lysophosphatidylcholine composition on vascular relaxation*. *J Lipid Res*, 1997. **38**(3): p. 546-53.
88. Shoji, H., T. Shimizu, N. Kaneko, et al., *Comparison of the phospholipid classes in human milk in Japanese mothers of term and preterm infants*. *Acta Paediatr*, 2006. **95**(8): p. 996-1000.
89. Brown, S.H., C.M. Kunnen, E.B. Papas, et al., *Intersubject and Interday Variability in Human Tear and Meibum Lipidomes: A Pilot Study*. *Ocul Surf*, 2016. **14**(1): p. 43-8.
90. Glander, H.J., J. Schiller, R. Suss, et al., *Deterioration of spermatozoal plasma membrane is associated with an increase of sperm lyso-phosphatidylcholines*. *Andrologia*, 2002. **34**(6): p. 360-6.
91. Bouatra, S., F. Aziat, R. Mandal, et al., *The human urine metabolome*. *PLoS One*, 2013. **8**(9): p. e73076.
92. Hla, T., M.J. Lee, N. Ancellin, et al., *Lysophospholipids--receptor revelations*. *Science*, 2001. **294**(5548): p. 1875-8.
93. Meyer zu Heringdorf, D. and K.H. Jakobs, *Lysophospholipid receptors: signalling, pharmacology and regulation by lysophospholipid metabolism*. *Biochim Biophys Acta*, 2007. **1768**(4): p. 923-40.
94. Soga, T., T. Ohishi, T. Matsui, et al., *Lysophosphatidylcholine enhances glucose-dependent insulin secretion via an orphan G-protein-coupled receptor*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005. **326**(4): p. 744-51.

95. Huang, Y.H., L. Schafer-Elinder, R. Wu, et al., *Lysophosphatidylcholine (LPC) induces proinflammatory cytokines by a platelet-activating factor (PAF) receptor-dependent mechanism*. Clin Exp Immunol, 1999. **116**(2): p. 326-31.
96. Drogan, D., W.B. Dunn, W. Lin, et al., *Untargeted metabolic profiling identifies altered serum metabolites of type 2 diabetes mellitus in a prospective, nested case control study*. Clin Chem, 2015. **61**(3): p. 487-97.
97. Floegel, A., N. Stefan, Z. Yu, et al., *Identification of serum metabolites associated with risk of type 2 diabetes using a targeted metabolomic approach*. Diabetes, 2013. **62**(2): p. 639-48.
98. Wang, M., R. Yang, J. Dong, et al., *Simultaneous quantification of cardiovascular disease related metabolic risk factors using liquid chromatography tandem mass spectrometry in human serum*. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2016. **1009-1010**: p. 144-51.
99. Ning, Y., K. O'Neill, H. Lan, et al., *Endogenous and synthetic agonists of GPR119 differ in signalling pathways and their effects on insulin secretion in MIN6c4 insulinoma cells*. Br J Pharmacol, 2008. **155**(7): p. 1056-65.
100. Wallace, M., C. Morris, C.M. O'Grada, et al., *Relationship between the lipidome, inflammatory markers and insulin resistance*. Mol Biosyst, 2014. **10**(6): p. 1586-95.
101. Ganna, A., S. Salihovic, J. Sundstrom, et al., *Large-scale metabolomic profiling identifies novel biomarkers for incident coronary heart disease*. PLoS Genet, 2014. **10**(12): p. e1004801.
102. Nestel, P.J., N. Straznicky, N.A. Mellett, et al., *Specific plasma lipid classes and phospholipid fatty acids indicative of dairy food consumption associate with insulin sensitivity*. Am J Clin Nutr, 2014. **99**(1): p. 46-53.
103. Schwab, U., T. Seppanen-Laakso, L. Yetukuri, et al., *Triacylglycerol fatty acid composition in diet-induced weight loss in subjects with abnormal glucose metabolism—the GENOBIN study*. PLoS One, 2008. **3**(7): p. e2630.
104. Garcia-Fontana, B., S. Morales-Santana, C. Diaz Navarro, et al., *Metabolomic profile related to cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A pilot study*. Talanta, 2016. **148**: p. 135-43.
105. Fernandez, C., M. Sandin, J.L. Sampaio, et al., *Plasma lipid composition and risk of developing cardiovascular disease*. PLoS One, 2013. **8**(8): p. e71846.

106. Daleau, P., *Lysophosphatidylcholine, a metabolite which accumulates early in myocardium during ischemia, reduces gap junctional coupling in cardiac cells.* J Mol Cell Cardiol, 1999. **31**(7): p. 1391-401.
107. Mehta, D., *Lysophosphatidylcholine: an enigmatic lysolipid.* Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2005. **289**(2): p. L174-5.
108. Ryborg, A.K., B. Deleuran, H. Sogaard, et al., *Intracutaneous injection of lysophosphatidylcholine induces skin inflammation and accumulation of leukocytes.* Acta Derm Venereol, 2000. **80**(4): p. 242-6.
109. McMurray, H.F., S. Parthasarathy, and D. Steinberg, *Oxidatively modified low density lipoprotein is a chemoattractant for human T lymphocytes.* J Clin Invest, 1993. **92**(2): p. 1004-8.
110. Coutant, F., L. Perrin-Cocon, S. Agaogue, et al., *Mature dendritic cell generation promoted by lysophosphatidylcholine.* J Immunol, 2002. **169**(4): p. 1688-95.
111. Bach, G., L. Perrin-Cocon, E. Gerossier, et al., *Single lysophosphatidylcholine components exhibit adjuvant activities in vitro and in vivo.* Clin Vaccine Immunol, 2010. **17**(3): p. 429-38.
112. Grossmayer, G.E., H. Keppeler, S. Boeltz, et al., *Elevated Serum Lysophosphatidylcholine in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Impairs Phagocytosis of Necrotic Cells In Vitro.* Front Immunol, 2017. **8**: p. 1876.
113. Fuchs, B., J. Schiller, U. Wagner, et al., *The phosphatidylcholine/lysophosphatidylcholine ratio in human plasma is an indicator of the severity of rheumatoid arthritis: investigations by 31P NMR and MALDI-TOF MS.* Clin Biochem, 2005. **38**(10): p. 925-33.
114. Lusis, A.J., *Atherosclerosis.* Nature, 2000. **407**(6801): p. 233-41.
115. Portman, O.W. and M. Alexander, *Lysophosphatidylcholine concentrations and metabolism in aortic intima plus inner media: effect of nutritionally induced atherosclerosis.* J Lipid Res, 1969. **10**(2): p. 158-65.
116. Ueno, Y., N. Kume, S. Miyamoto, et al., *Lysophosphatidylcholine phosphorylates CREB and activates the jun2TRE site of c-jun promoter in vascular endothelial cells.* FEBS Lett, 1999. **457**(2): p. 241-5.

117. Huang, F., P.V. Subbaiah, O. Holian, et al., *Lysophosphatidylcholine increases endothelial permeability: role of PKC α and RhoA cross talk*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2005. **289**(2): p. L176-85.
118. Hasegawa, H., J. Lei, T. Matsumoto, et al., *Lysophosphatidylcholine enhances the suppressive function of human naturally occurring regulatory T cells through TGF- β production*. Biochem Biophys Res Commun, 2011. **415**(3): p. 526-31.
119. Hung, N.D., M.R. Kim, and D.E. Sok, *Oral administration of 2-docosahexaenoyl lysophosphatidylcholine displayed anti-inflammatory effects on zymosan A-induced peritonitis*. Inflammation, 2011. **34**(3): p. 147-60.
120. Grimm, S., *Die apoptose: programmierter zelltod*. Chemie in unserer Zeit, 2003. **37**(3): p. 172-178.
121. Lauber, K., E. Bohn, S.M. Krober, et al., *Apoptotic cells induce migration of phagocytes via caspase-3-mediated release of a lipid attraction signal*. Cell, 2003. **113**(6): p. 717-30.
122. Peter, C., M. Waibel, C.G. Radu, et al., *Migration to apoptotic "find-me" signals is mediated via the phagocyte receptor G2A*. J Biol Chem, 2008. **283**(9): p. 5296-305.
123. Cho, W.H., T. Park, Y.Y. Park, et al., *Clinical significance of enzymatic lysophosphatidylcholine (LPC) assay data in patients with sepsis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2012. **31**(8): p. 1805-10.
124. Ferrario, M., A. Cambiaghi, L. Brunelli, et al., *Mortality prediction in patients with severe septic shock: a pilot study using a target metabolomics approach*. Sci Rep, 2016. **6**: p. 20391.
125. Drobnik, W., G. Liebisch, F.X. Audebert, et al., *Plasma ceramide and lysophosphatidylcholine inversely correlate with mortality in sepsis patients*. J Lipid Res, 2003. **44**(4): p. 754-61.
126. Park, D.W., D.S. Kwak, Y.Y. Park, et al., *Impact of serial measurements of lysophosphatidylcholine on 28-day mortality prediction in patients admitted to the intensive care unit with severe sepsis or septic shock*. J Crit Care, 2014. **29**(5): p. 882 e5-11.
127. Cho, W.H., H.J. Yeo, S.H. Yoon, et al., *Lysophosphatidylcholine as a prognostic marker in community-acquired pneumonia requiring hospitalization: a pilot study*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2015. **34**(2): p. 309-15.

128. Shin, B.A., Y.R. Kim, I.S. Lee, et al., *Lyso-PAF analogues and lysophosphatidylcholines from the marine sponge Spirastrella abata as inhibitors of cholesterol biosynthesis*. J Nat Prod, 1999. **62**(11): p. 1554-7.
129. Takahashi, H., T. Goto, Y. Yamazaki, et al., *Metabolomics reveal 1-palmitoyl lysophosphatidylcholine production by peroxisome proliferator-activated receptor alpha*. J Lipid Res, 2015. **56**(2): p. 254-65.
130. Oresic, M., T. Hyotylainen, A. Kotronen, et al., *Prediction of non-alcoholic fatty-liver disease and liver fat content by serum molecular lipids*. Diabetologia, 2013. **56**(10): p. 2266-74.
131. Krautbauer, S., K. Eisinger, R. Wiest, et al., *Systemic saturated lysophosphatidylcholine is associated with hepatic function in patients with liver cirrhosis*. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2016. **124**: p. 27-33.
132. Kuhn, T., A. Floegel, D. Sookthai, et al., *Higher plasma levels of lysophosphatidylcholine 18:0 are related to a lower risk of common cancers in a prospective metabolomics study*. BMC Med, 2016. **14**: p. 13.
133. Fan, Y., X. Zhou, T.S. Xia, et al., *Human plasma metabolomics for identifying differential metabolites and predicting molecular subtypes of breast cancer*. Oncotarget, 2016. **7**(9): p. 9925-38.
134. Theda, C., K. Gibbons, T.E. Defor, et al., *Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy: further evidence high throughput screening is feasible*. Mol Genet Metab, 2014. **111**(1): p. 55-7.
135. Fine, M.J., T.E. Auble, D.M. Yealy, et al., *A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia*. N Engl J Med, 1997. **336**(4): p. 243-50.
136. Pearson, K., *LIII. On lines and planes of closest fit to systems of points in space*. The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science, 1901. **2**(11): p. 559-572.
137. Hosmer Jr, D.W., S. Lemeshow, and R.X. Sturdivant, *Applied logistic regression*. Vol. 398. 2013: John Wiley & Sons.
138. Cohen, J., *Statistical power analysis for the behavioral sciences 2nd edn*. 1988, Erlbaum Associates, Hillsdale. p. 82.

139. Man, S.Y., N. Lee, M. Ip, et al., *Prospective comparison of three predictive rules for assessing severity of community-acquired pneumonia in Hong Kong*. Thorax, 2007. **62**(4): p. 348-53.
140. Muller, B., S. Harbarth, D. Stolz, et al., *Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia*. BMC Infect Dis, 2007. **7**: p. 10.
141. Krüger, S., S. Ewig, R. Marre, et al., *Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes*. European respiratory journal, 2008. **31**(2): p. 349-355.
142. Simon, L., F. Gauvin, D.K. Amre, et al., *Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis*. Clin Infect Dis, 2004. **39**(2): p. 206-17.
143. Burkhardt, O., S. Ewig, U. Haagen, et al., *Procalcitonin guidance and reduction of antibiotic use in acute respiratory tract infection*. European Respiratory Journal, 2010. **36**(3): p. 601-607.
144. Christ-Crain, M., D. Jaccard-Stolz, R. Bingisser, et al., *Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial*. Lancet, 2004. **363**(9409): p. 600-7.
145. Schuetz, P., M. Christ-Crain, R. Thomann, et al., *Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial*. JAMA, 2009. **302**(10): p. 1059-66.
146. Kellum, J.A., L. Kong, M.P. Fink, et al., *Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study*. Arch Intern Med, 2007. **167**(15): p. 1655-63.
147. Christ-Crain, M. and S.M. Opal, *Clinical review: the role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia*. Crit Care, 2010. **14**(1): p. 203.
148. Kruger, S., S. Ewig, S. Giersdorf, et al., *Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia: Results from the German Competence Network, CAPNETZ*. Am J Respir Crit Care Med, 2010. **182**(11): p. 1426-34.
149. Kruger, S., S. Ewig, J. Kunde, et al., *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): p. 208-14.

150. Scicluna, B.P., P.M. Klein Klouwenberg, L.A. van Vught, et al., *A molecular biomarker to diagnose community-acquired pneumonia on intensive care unit admission*. Am J Respir Crit Care Med, 2015. **192**(7): p. 826-35.
151. Wattanathum, A., S. Manocha, H. Groshaus, et al., *Interleukin-10 haplotype associated with increased mortality in critically ill patients with sepsis from pneumonia but not in patients with extrapulmonary sepsis*. Chest, 2005. **128**(3): p. 1690-8.
152. Sole-Violan, J., F. de Castro, M.I. Garcia-Laorden, et al., *Genetic variability in the severity and outcome of community-acquired pneumonia*. Respir Med, 2010. **104**(3): p. 440-7.
153. Laiakis, E.C., G.A. Morris, A.J. Fornace, et al., *Metabolomic analysis in severe childhood pneumonia in the Gambia, West Africa: findings from a pilot study*. PLoS One, 2010. **5**(9).
154. Slupsky, C.M., K.N. Rankin, H. Fu, et al., *Pneumococcal pneumonia: potential for diagnosis through a urinary metabolic profile*. J Proteome Res, 2009. **8**(12): p. 5550-8.
155. Seymour, C.W., S. Yende, M.J. Scott, et al., *Metabolomics in pneumonia and sepsis: an analysis of the GenIMS cohort study*. Intensive Care Med, 2013. **39**(8): p. 1423-34.
156. Neugebauer, S., E.J. Giamarellos-Bourboulis, A. Pelekanou, et al., *Metabolite Profiles in Sepsis: Developing Prognostic Tools Based on the Type of Infection*. Crit Care Med, 2016. **44**(9): p. 1649-62.
157. Smith, R.P., B.J. Lipworth, I.A. Cree, et al., *C-reactive protein. A clinical marker in community-acquired pneumonia*. Chest, 1995. **108**(5): p. 1288-91.
158. Almirall, J., I. Bolibar, P. Toran, et al., *Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia*. Chest, 2004. **125**(4): p. 1335-42.
159. Zhydkov, A., M. Christ-Crain, R. Thomann, et al., *Utility of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cells alone and in combination for the prediction of clinical outcomes in community-acquired pneumonia*. Clin Chem Lab Med, 2015. **53**(4): p. 559-66.
160. Silliman, C.C., K.L. Clay, G.W. Thurman, et al., *Partial characterization of lipids that develop during the routine storage of blood and prime the neutrophil NADPH oxidase*. J Lab Clin Med, 1994. **124**(5): p. 684-94.

-
161. Yan, J.J., J.S. Jung, J.E. Lee, et al., *Therapeutic effects of lysophosphatidylcholine in experimental sepsis*. Nat Med, 2004. **10**(2): p. 161-7.

Danksagung

Ich danke meinem Betreuer Herrn PD Dr. med. Frank Pessler, Arbeitsgruppenleiter der Arbeitsgruppe Biomarker für Infektionskrankheiten am Twincore, Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung in Hannover, der mir jederzeit mit Rat und Tat beiseite stand und mir konstruktive Kritik beim Korrekturlesen gab.

Meinen Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Jens Schreiber, Leiter der Klinik für Pneumologie der Universitätsklinik Magdeburg, danke ich für die Überlassung des Promotionsthemas, das Korrekturlesen und seine fachliche Unterstützung.

Ganz besonderen Dank gilt Herrn Manas Akmatov für die statistische Auswertung der Ergebnisse, sowie für die Beantwortung sämtlicher statistischer Fragen. Ohne ihn wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Haroon Arshad, Doktorand der Arbeitsgruppe Biomarker für Infektionskrankheiten am Twincore, Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung in Hannover, danke ich für die Verarbeitung und Analyse der Proben.

Ich bedanke mich bei Frau Nadine Ernst, Studienkoordinatorin der Pneumologischen Klinik der Universitätsklinik Magdeburg, Emilia Strungaru, eine ehemalige Kommilitonin und Yuliya Zboromyrska, *Facultatiu especialista en Microbiologia, Consorci de Laboratoris Intercomarcals*, bei der Unterstützung der Probensammlung.

Weiterhin bedanke ich mich bei Dr. rer. nat. Sabine Pisiewicz, Universitätsmedizin Greifswald, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, für die Bestimmung der CRP- und PCT-Konzentrationen.

Zuletzt danke ich meiner Familie, meinen Eltern, Ronald und Birgit, und meiner Schwester Mareike, für die großartige Unterstützung. Und Simon, der einfach immer für mich da war.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Die Rolle von Lysophosphatidylcholinen als potentielle Biomarker in der ambulant erworbenen Pneumonie

in der Klinik für Pneumologie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Jens Schreiber

und mit Unterstützung durch PD Dr. Frank Pessler

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Düsseldorf, den 11.06.2019

Katina Michaelis

Curriculum Vitae

Persönliche Angaben:

Name: Michaelis, Katina
Geburtsdatum: 07.06.1991
Geburtsort: Bremen
Familienstand: ledig

Anschrift: Rosenstr. 18
40211 Düsseldorf

Schulbildung und Studium:

1997 – 2001: Grundschule Am Mönchshof, Bremen
2001 – 2007: Ökumenisches Gymnasium zu Bremen
2007 – 2008: Eisenhower High School, Yakima, WA, United States
2008 – 2011: Altes Gymnasium Bremen
2011: Allgemeine Hochschulreife (Abschlussnote: 1,4)
10/2011 – 12/2017: Medizinstudium an der OvGU-Magdeburg
(Gesamtnote: 2,5)
09 / 2013 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Abschlussnote 3,5)
10 / 2016 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Abschlussnote 2,0)
12 / 2017 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Abschlussnote 2,0)
01/2018 – 06/2018 Arbeit an der Dissertation
07/2018 – 03/2020 Assistenzärztin der Gynäkologie und Geburtshilfe am
Evangelischen Krankenhaus Mettmann
seit 04/2020 Assistenzärztin der Gynäkologie und Geburtshilfe am
Marien Hospital Düsseldorf