

AUS DER KLINIK FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN
DER UNIVERSITÄT ZU LÜBECK
DIREKTOR: PROF. DR. MED. E. HERTING

DOKTORARBEIT

**Untersuchung der Interobserver-Übereinstimmung bei der Interpretation von
Röntgen-Thorax-Aufnahmen bei pädiatrisch ambulant erworbener
Pneumonie – Ergebnisse aus der pedCAPNETZ-Kohorte**

Autor:
Gesche Maria Voigt

Betreuer:
Prof. Dr. med. Matthias Volkmar Kopp



Inauguraldissertation zur Erlangung
der Doktorwürde "Doktor der Medizin"

Der Universität zu Lübeck

– Aus der Sektion Medizin –

Lübeck 2021

1. Berichterstatterin/Berichterstatter: Prof. Dr. med. Matthias Kopp

2. Berichterstatterin/Berichterstatter: Prof. Dr. med. Sandra Pauls

Tag der mündlichen Prüfung: 3.2.2022

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 3.2.2022

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie der ambulant erworbenen Pneumonie im Kindesalter	1
1.2 Definition der Pneumonie	2
1.3 Einteilungen der Pneumonie	2
1.4 Diagnostik der Pneumonie	3
1.5 Röntgen-Thorax als Diagnostikum der ambulant erworbenen Pneumonie im Kindesalter	6
1.6 WHO-Score zur Befundung von Röntgen-Thorax-Aufnahmen	8
1.7 PedCAPNETZ-Studie	9
1.8 Fragestellung	10
2 Population, Material und Methoden	12
2.1 Population	12
2.1.1 Studiendesign pedCAPNETZ	12
2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien pedCAPNETZ	12
2.1.3 Studienablauf pedCAPNETZ	13
2.1.4 Ethik pedCAPNETZ	14
2.1.5 Biosampling in pedCAPNETZ	14
2.1.6 Laborchemische Diagnostik	15
2.1.7 Erregerdiagnostik der oberen und unteren Atemwege	15
2.1.8 Urindiagnostik	16
2.1.9 Zusammenstellung Studienkollektiv zur Untersuchung der Interobserver-Übereinstimmung bei der Befundung von Röntgen-Thorax-Aufnahmen mit dem Nachweis einer Pneumonie . .	16
2.1.10 Kinder mit Pneumonie-Nachweis im Röntgen-Thorax	16
2.1.11 Kinder ohne Pneumonie-Nachweis im Röntgen-Thorax	17

2.2	Material und Methoden	17
2.2.1	Zusammenstellung Röntgen-Thorax-Sammlung zur Untersuchung der Interobserver-Übereinstimmung bei der Befundung von Röntgen-Thorax-Aufnahmen mit dem Nachweis einer Pneumonie	17
2.2.2	Röntgen-Thorax-Aufnahmen mit Pneumonie-Befund	18
2.2.3	Röntgen-Thorax-Aufnahmen ohne Pneumonie-Befund	19
2.2.4	Pseudonymisierung der Röntgen-Thorax-Aufnahmen mit IQ-View 3.0	19
2.2.5	Erstellung eines Erhebungsbogens für das Befunden der Röntgen-Thorax-Aufnahmen	19
2.2.6	Teilnehmende Kinderradiologen an der Befundung der Röntgen-Thorax-Aufnahmen	22
2.2.7	Ablauf der Befundung durch die zwei unabhängigen Kinderradiologen	22
2.2.8	Statistische Analysen	23
3	Ergebnisse	27
3.1	Kohortenbeschreibung	27
3.2	Konkordanzanalyse der Befundung durch die Kinderradiologen	28
3.2.1	Konkordanzanalyse der Befunde bei der Diagnose Pneumonie	28
3.2.2	Konkordanzanalyse der Befunde der WHO-Kriterien und Merkmale im pedCAPNETZ-Katalog	30
3.2.3	Konkordanzanalyse bei der Befundung der Bild-Morphologie	32
3.3	Einteilung der Kohorte in „Sichere“, „Wahrscheinliche“ und „Keine Pneumonie“	32
3.4	Weiterführende Diagnostik in der pedCAPNETZ-Kohorte	33
3.5	Gegenüberstellung der Auswertung klinischer Parameter in den Gruppen	34
3.6	Erregerdiagnostik und Gegenüberstellung in der Einteilung Sichere, Wahrscheinliche und Keine Pneumonie	36
3.6.1	Multiplex-PCR der oberen Atemwege	37
3.6.2	Multiplex-PCR der unteren Atemwege	38
3.6.3	Mikrobiologische Diagnostik der oberen Atemwege	40
3.6.4	Mikrobiologische Diagnostik der unteren Atemwege	42
3.6.5	Antigenschnelltest im Urin	45
3.7	Auftreten positiver Virologie und Bakteriologie in der Einteilung Sichere, Wahrscheinliche und Keine Pneumonie	46

4 Diskussion	48
5 Zusammenfassung	59
6 Literatur	60
7 Anhang	65
7.1 Ethikvotum	66
8 Danksagung	67
9 Lebenslauf	68

Abbildungsverzeichnis

1	Studiendesign pedCAPNETZ	13
2	Ablauf Studie zur Untersuchung der Interobserver-Übereinstimmung	17
3	Konkordanzanalyse zur Fragestellung Pneumonie ja / nein	30
4	Konkordanzanalyse der Befunde im WHO-Kriterien-Katalog	31
5	Konkordanzanalyse der Befunde im pedCAPNETZ-Merkmalkatalog	31
6	Konkordanzanalyse der Befunde zur Bild-Morphologie der Pneumonie	32
7	Übersicht Erregerdiagnostik mit ihrem prozentualen Anteil an positivem und negativen Erregernachweis	36
8	Übersicht über die positiven Erregernachweise in den Gruppen Sichere, Wahrscheinliche und Keine Pneumonie in der Multiplex-PCR der oberen Atemwege	37
9	Übersicht über die positiven Erregernachweise in den Gruppen Sichere, Wahrscheinliche und Keine Pneumonie in der Multiplex-PCR der unteren Atemwege	39
10	Übersicht über die positiven Erregernachweise bei mikrobiologischer Diagnostik der oberen Atemwege in den Gruppen Sichere, Wahrscheinliche und Keine Pneumonie	41
11	Übersicht über die mikrobiologische Diagnostik der unteren Atemwege in den Gruppen Sichere, Wahrscheinliche und Keine Pneumonie	43
12	Übersicht über die Urindiagnostik auf Pneumokokken in den Gruppen Sichere, Wahrscheinliche und Keine Pneumonie	45
13	Übersicht über die Anteile positiver Virologie und Bakteriologie in den Gruppen Sichere, Wahrscheinliche und Keine Pneumonie	47

Tabellenverzeichnis

1	Multiplex-Panel	15
2	Erhebungsbogen Röntgen-Thorax-Aufnahmen	21
3	Definition radiologischer Befunde der WHO-Kriterien	22
4	Kategorisierung von Cohens-Kappa-Werten	23
5	Kohortenbeschreibung	28
6	Interobserver-Übereinstimmung der Kinderradiologen anhand der beobachteten Übereinstimmung, Cohens Kappa und PABAK	29
7	Einteilung der Kohorte anhand der Befundung der Kinderradiologen in der Frage nach dem Vorhandensein einer Pneumonie	33
8	Darstellung der Anzahl der Kinder mit weiterführender Diagnostik in der Gesamtkohorte und den Untergruppen	34
9	Gegenüberstellung Sichere und Wahrscheinliche Pneumonie versus Keine Pneumonie	35
10	Erregernachweise der Multiplex-PCR der oberen Atemwege	38
11	Erregernachweise der Multiplex-PCR der unteren Atemwege	40
12	Erregernachweise der mikrobiologischen Diagnostik der oberen Atemwege	42
13	Erregernachweise der mikrobiologischen Diagnostik der unteren Atemwege	44
14	Gegenüberstellung Sichere Pneumonie versus Keine Pneumonie	65

Abkürzungsverzeichnis

AF	Atemfrequenz
Ag	Antigen
C	Celsius
ca.	circa
CD	Compact Disc
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DICOM	Digital Imaging and Communication in Medicine
dl	Deziliter
eCRF	electronic Case Report Form
g	Gramm
IT	Informationstechnik
κ	Cohens Kappa
min	Minuten
μ l	Mikroliter
PABAK	prevalence and bias-adjusted kappa
pCAP	pediatric Community Aquired Pneumonia
PCR	Polymerase-chain-reaction
SOP	Standard operational procedure
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
Tsd	tausend
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie der ambulant erworbenen Pneumonie im Kindesalter

Die Pneumonie, allgemein bekannt als Lungenentzündung, ist eine weltweit verbreitete infektiöse Erkrankung der tiefen Atemwege, die durch die klinischen Kardinalsymptome Tachypnoe und Husten charakterisiert ist [31, 58]. Sie bedarf im Kindesalter häufig einer stationären Behandlung [36]. Diese Arbeit beschäftigt sich mit der ambulant erworbenen Pneumonie im Kindesalter (pediatric community acquired pneumonia, pCAP). In Entwicklungsländern ist die Pneumonie die Haupttodesursache bei Kindern jenseits der Neonatalperiode unter fünf Jahren [32]. Im Jahr 2017 machte sie in dieser Altersgruppe weltweit 15 % der Todesursachen aus. In absoluten Zahlen betraf dies 808.694 Kinder [55].

In Mittel- und Nordeuropa liegt die jährliche Inzidenz der Pneumonie bei ca. 30/10.000 Kindern und Jugendlichen im Alter von null bis sechzehn Jahren. Die Inzidenz steigt mit abnehmendem Alter. Bei unter fünfjährigen bzw. unter einjährigen Kindern liegt die Inzidenz bei 28–150 bzw. bei 111–181 Pneumonien/10.000 Kindern [31]. In Deutschland ergab eine prospektive Studie zum jährlichen Auftreten schwerer Pneumonien eine Inzidenz von 111/10.000 im ersten Lebensjahr bzw. 51/10.000 im zweiten bis fünften Lebensjahr und 12,5/10.000 im fünften bis sechzehnten Lebensjahr [53]. In einer Langzeitstudie des Robert Koch-Institutes zur gesundheitlichen Lage der Kinder und Jugendlichen im Alter von 0–17 Jahren in Deutschland, der KIGGS-Studie (2003–2006), betrug die Inzidenz der Pneumonie insgesamt 150/10.000. Es zeigte sich bei den bis zweijährigen mit 270/10.000 und bei den drei- bis sechsjährigen mit 300/10.000 eine höhere jährliche Inzidenz, als bei den älteren Kindern und Jugendlichen. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Mädchen und Jungen sowie weitere

Zusammenhänge zwischen soziodemographischen Merkmalen zeigten sich in der KIGGS-Studie nicht [24].

1.2 Definition der Pneumonie

Die Pneumonie ist eine Infektion, die in der Regel durch ein infektiöses Agens hervorgerufen wird. Dabei kommt es zu einer Entzündung des am Gasaustausch beteiligten Lungenparenchyms im Bereich der Alveolen [2]. Von einer komplizierten Pneumonie spricht man bei einer Pneumonie mit komplexem Verlauf auf Grund von Pleuraerguss oder Empyembildung [31]. Die Pneumonie ist von der Pneumonitis, der Inflammation durch chemische oder toxische Noxen sowie der Alveolitis, einer allergisch oder toxisch verursachten Lungenerkrankung abzugrenzen [2]. Des Weiteren ist die Bronchitis als eine Entzündung der luftleitenden unteren Atemwege von der Pneumonie zu unterscheiden [44]. Klinisch lässt sich die Pneumonie häufig schwer von anderen tiefen Atemwegsinfektionen abgrenzen [9].

1.3 Einteilungen der Pneumonie

Es gibt unterschiedliche Klassifikationen der Pneumonie.

Die Entstehung einer Pneumonie bei zuvor gesundem Lungenparenchym wird als „primäre Pneumonie“ bezeichnet. Die „sekundäre Pneumonie“ beschreibt die Lungenentzündung, die bei vorgeschädigtem Lungenparenchym auftritt [2]. Dies betrifft beispielsweise Kinder mit einer chronischen Grunderkrankung wie der Cystischen Fibrose oder der Primären Ziliären Dyskinesie.

Die pCAP beschreibt die Lungenentzündung durch ein infektiöses Agens, welches außerhalb des Krankenhauses erworben wurde. Auf Grund der Inkubationszeit spricht man bei einem Symptombeginn vor 48 Stunden nach stationärer Aufnahme ebenfalls von einer pCAP. Dem gegenüber steht die „nosokomiale Pneumonie“, die eine Pneumonie mit Symptombeginn 48 Stunden nach stationärer Aufnahme im Krankenhaus bis zu einer Woche nach Entlassung bezeichnet [44]. Die ambulant erworbene Pneumonie unterscheidet sich von der nosokomialen Pneumonie bezüglich des Erregerspektrums und dementsprechend der Therapieempfehlungen [31]. Des Weiteren abzugrenzen ist

die „neonatale Pneumonie“, die in den ersten vier Lebenswochen eines Menschen auftritt [2].

Nach WHO-Kriterien ist eine Einteilung der ambulant erworbenen Pneumonie im Kindesalter anhand des Schweregrades möglich. Die nicht-schwere pCAP beinhaltet die klinischen Merkmale Husten, Tachypnoe (Atemfrequenz $> 50/\text{min}$ bei 2 bis 11 Lebensmonaten, $> 40/\text{min}$ bei 12 bis 59 Lebensmonaten sowie $> 20/\text{min}$ ab fünf Lebensjahren) mit oder ohne interkostale und juguläre Einziehungen. Eine schwere pCAP weist zusätzliche Warnsymptome wie stark reduzierter Allgemeinzustand, Nahrungsverweigerung, Dehydratation, Somnolenz, Bewusstlosigkeit oder zerebrale Krampfanfälle auf [31, 58].

Eine weitere Gliederung der Pneumonie ist anhand ihrer Morphologie im Röntgen-Thorax möglich. Radiologisch ergeben sich drei Muster der Pneumonie, die Lobärpneumonie, die multifokale Bronchopneumonie oder die fokale bzw. diffuse interstitielle Pneumonie [16].

Anhand klinischer Kriterien wird die „typische“ von der „atypischen“ Pneumonie differenziert. Unter einer typischen Pneumonie wird das klassische Bild mit Husten, Fieber, Zeichen erhöhter Atemarbeit, feinblasigen Rasselgeräuschen und Allgemeinsymptomen verstanden. Hinzu kommen im Röntgenbild des Thorax nachweisbare Infiltrate [2]. Die atypische Pneumonie geht mit trockenem Husten und Dyspnoe einher [31]. Bei der Auskultation fehlen die feinblasigen Rasselgeräusche [44]. Der Krankheitsverlauf zeigt sich meist protrahiert mit mildem Fieber [2]. Es können zusätzlich extrapulmonale Beschwerden wie Haut- und Schleimhautaffektionen, Arthralgien, Kopfschmerzen, Leberbeteiligung und Beteiligung des Nervensystems auftreten [31]. In der Bildgebung fehlen Infiltrate oder es zeigt sich ein eher interstitielles Muster in der Röntgen-Thorax-Aufnahme [2].

1.4 Diagnostik der Pneumonie

In der wissenschaftlichen Literatur existieren zahlreiche Untersuchungen zur Optimierung der Diagnostik der pCAP. Eine einheitliche, internationale Empfehlung findet sich jedoch nicht. Stattdessen wird ein variables Krankheitsbild mit differierenden Einflussfaktoren einhergehend mit unterschiedlichen Empfehlungen zur Diagnostik beschrieben. Auf Grund der Lokalisation, der Ausprägung des Befalls und in

Abhängigkeit vom Alter der Patienten variieren die Symptome der Pneumonie und sind oft unspezifisch [43, 47]. Das beeinträchtigt die Abgrenzung von anderen Atemwegserkrankungen [44]. Weiterhin ist zu bedenken, dass Epidemiologie, Ätiologie und Krankheitsverlauf der pCAP sich auf Grund unterschiedlicher Lebensbedingungen wesentlich unterscheiden, so etwa der Ernährungszustand der Kinder in Entwicklungsländern von denen in Industrieländern. In Ländern mit ausgebildetem Gesundheitssystem erfolgt in der Regel eine umfangreiche Diagnostik mit angepasster Therapie. Bei Bedarf finden regelmäßige ärztliche Kontrollvorstellungen zur Reevaluation und Überwachung des Krankheitsverlaufs statt. In Entwicklungsländern ist dies nur eingeschränkt möglich. Entsprechend unterscheidet sich das Case-Management der ambulant erworbenen Pneumonie.

Die Röntgen-Thorax-Aufnahme ist eine weltweit verbreitete Bildgebung zur Untersuchung der Pneumonie im Kindesalter und der derzeitige Goldstandard für die Diagnosestellung [10]. In Entwicklungsländern, in welchen es nur eingeschränkten Zugang zu bildgebenden Verfahren gibt, erfolgt die Einteilung der pCAP anhand der WHO-Kriterien [58]. Die WHO-Kriterien Husten, Tachypnoe und Einziehungen, zeigen eine hohe Sensitivität bei geringer Spezifität für die Erfassung der Pneumonie. Eine Studie zu tiefen Atemwegsinfektionen bei Kindern zwischen 2 bis 59 Monaten erbrachte für die WHO-Kriterien bei der Diagnosestellung Pneumonie eine Sensitivität von 84 % und eine Spezifität von 19 % für die Diagnose Pneumonie [9]. Eine Metaanalyse aus 18 Studien zu klinischen Symptomen der Pneumonie bei Kindern unter fünf Jahren ergab in sechs Studien für die Tachypnoe eine Sensitivität von 62 % (95 % CI 26–89) und Spezifität von 59 % (95 % CI 29–84) und in vier Studien für thorakale Einziehungen eine Sensitivität von 48 % (95 % CI 16–82) und Spezifität von 72 % (95 % CI 0,47–0,89) [43].

Eine Metanalyse von neun qualifizierten kommunal basierten Studien über den Effekt der Einführung des WHO-Case-Managements zeigt eine starke Evidenz für den Rückgang der Kindersterblichkeit weltweit [45]. Husten, Tachypnoe und Einziehungen sind jedoch klinische Symptome tiefer Atemwegsinfektionen bakterieller sowie viraler Genese. Auf Grund geringer Spezifität der WHO-Kriterien für bakterielle Pneumonien kommt es vermutlich vermehrt zu nicht indiziertem Einsatz von Antibiotika, was zu zunehmenden Antibiotikaresistenzen führt [21].

Eine Studie aus Brasilien belegt, dass die Erweiterung der WHO-Kriterien um das Symptom Fieber die Differenzierung zwischen Pneumonie und Bronchitis verbessert [9].

Zahlreiche vorangegangene Studien beabsichtigten die Identifizierung eines klinischen Symptoms oder die Entwicklung eines Symptom-Scores zur Diagnosestellung der radiologisch gesicherten Pneumonie. Eine systematische Prüfung und Metaanalyse zu klinischen Merkmalen der radiologisch diagnostizierten Pneumonie bei Kindern unter fünf Jahren ergab, dass kein klinisches Merkmal für sich allein ausreichend ist, um die Diagnose Pneumonie zu stellen [43].

Eine mexikanische Studie aus dem Jahr 2000 zeigt eine hohe Sensitivität und Spezifität für die von der WHO definierte Tachypnoe im Kindesalter bei radiologisch gesicherter Pneumonie [39]. Eine erneute Studie zur Untersuchung der WHO definierten Tachypnoe als alleiniges Diagnosekriterium der nicht-schweren Pneumonie aus Pakistan aus dem Jahr 2006 erbrachte eine geringe Spezifität. Bei nur 14% der 1932 Studienkinder im Alter von 2 bis 59 Monaten wurde der Nachweis einer Pneumonie im Röntgen-Thorax erbracht. In der Praxis ist ebenfalls zu beachten, dass sich die Atemfrequenz bereits durch parallel auftretendes Fieber erhöht [44].

Laut deutscher Leitlinie „Management bei der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen“, präsentiert sich eine Pneumonie typischerweise mit reduziertem Allgemeinzustand, Fieber, Tachypnoe, Dyspnoe und Husten. Häufige Begleitsymptome sind Thorax- und Bauchschmerzen sowie Erbrechen. Jedoch wird in der Leitlinie ebenfalls beschrieben, dass sich eine Lungenentzündung auch nur durch Fieber ohne respiratorisches Symptom äußern kann [47]. Umgekehrt kann eine Lungenentzündung bei respiratorischem Symptom ohne Fieber vorliegen [44].

Nach der britischen Leitlinie (British Thoracic Society Guidelines) sollte bei Kindern mit persistierendem oder rezidivierendem Fieber $> 38,5^{\circ}\text{C}$ mit interkostalen Einziehungen und einer erhöhten Atemfrequenz eine bakterielle Pneumonie erwogen werden [20]. Eine international einheitliche Kombination von klinischen Symptomen und Zeichen in einem Entscheidungsbaum könnte Diagnostik, Therapie sowie Forschung zum Krankheitsbild Pneumonie vereinfachen und verbessern. Zudem sollten weitere Anläufe gemacht werden, um die bakterielle Pneumonie zu identifizieren. Die sichere Differenzierung zwischen bakterieller und viraler Pneumonie würde eine optimierte, angepasste Therapie ermöglichen.

1.5 Röntgen-Thorax als Diagnostikum der ambulant erworbenen Pneumonie im Kindesalter

In der Diagnostik der pCAP unterscheiden sich internationale Leitlinien bei der Empfehlung zur Durchführung des Röntgen-Thorax. Weltweit ist das Röntgen-Thorax die verbreitetste Bildgebung zur Untersuchung der pCAP und weiterhin der Goldstandard für die Diagnosestellung [10]. In zahlreichen Studien zur Pneumonie gilt der Nachweis eines Infiltrats in der Röntgen-Thorax-Aufnahme weiterhin als Einschlusskriterium. Die Zuverlässigkeit und Genauigkeit der Interpretation von Röntgen-Thorax-Aufnahmen sowie der Einfluss auf den Krankheitsverlauf sind Gegenstand der derzeitigen Forschung.

Leitlinien aus Deutschland, England und Amerika sprechen sich gegen die Durchführung eines Röntgen-Thorax bei nicht-schwerer, im ambulanten Setting behandelte Pneumonie, aus [6, 20, 44]. Dennoch verlassen sich Ärzte in Industrieländern bei der Diagnosefindung Pneumonie weiterhin häufig auf das Röntgen-Thorax als Bildgebung. Ein Audit der British Thoracic Society identifizierte, dass bei 90-94 % der Kinder mit Verdacht auf Pneumonie in England gegen die Empfehlung der Leitlinie ein Röntgen-Thorax zur Bestätigung der Diagnose durchgeführt wurde [5]. In der Notaufnahme werden routinemäßig Röntgen-Thorax-Aufnahmen als Mittel zur schnelleren Entscheidungsfindung für oder gegen eine Hospitalisierung des Patienten auf Grund von hohem Patientenaufkommen und Zeitdruck durchgeführt [1].

Es sind zumeist die milden Fälle in der Klinik mit einer weniger deutlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung, die Mediziner dazu führen, eine Bildgebung zu veranlassen, um ihre Diagnose abzusichern. Die Bildgebung dient der Bestätigung oder dem Ausschluss einer Pneumonie, dem Nachweis möglicher anderer Ursachen der Symptome sowie der Darstellung von Komplikationen [1].

Die Identifikation der bakteriellen Pneumonie unter den Pneumonien ist kompliziert. Sie ist relevant, da sie einer spezifischen Behandlung bedarf. Studien zeigen, dass eine Differenzierung in virale oder bakterielle Pneumonie sowie eine Differenzierung der bakteriellen Erreger nicht durch eine Röntgen-Thorax-Aufnahme möglich ist. Die unterschiedlichen Erreger zeigen keine eindeutige Bild-Morphologie [11, 27].

Des Weiteren zu beachten ist, dass sich Auffälligkeiten im Röntgen-Thorax zeitverzögert

zu den klinischen Symptomen entwickeln. Aus diesem Grund kann ein Normalbefund im Röntgen-Thorax eine Pneumonie nicht sicher ausschließen.

Der Hauptgrund, der gegen die Durchführung einer Röntgen-Thorax-Aufnahme im ambulanten Setting spricht, ist, dass das bildgebende Verfahren zu keiner Verbesserung des klinischen Verlaufs der Erkrankung führt [48]. Dies zeigt eine randomisiert kontrollierte Studie zum Einfluss einer Röntgen-Thorax-Aufnahme auf den Krankheitsverlauf bei Kindern mit WHO definierter Pneumonie im Alter von 2 bis 59 Monaten. Die Ergebnisse der Studie erbrachten keinen signifikanten Unterschied im Zeitpunkt der Genesung bei dem Vergleich der Gruppe mit Röntgen-Thorax-Aufnahme mit der Kontrollgruppe ohne Röntgen-Thorax-Aufnahme. Jedoch erhielt die Gruppe mit Röntgen-Thorax-Aufnahme häufiger die Diagnose Pneumonie und öfter eine antibiotische Therapie [38].

Die deutsche Leitlinie empfiehlt den zurückhaltenden Einsatz von ionisierenden Strahlen bei Kindern auf Grund ihrer höheren biologischen Empfindlichkeit. Trotzdem befürwortet sie, dass bei persistierender, unklarer Symptomatik und schwerer pCAP ein Röntgen-Thorax erwogen werden sollte [44]. Laut Bundesamt für Strahlenschutz beträgt die effektive Strahlendosis einer konventionellen Röntgen-Thorax-Aufnahme 0,02–0,04 Millisievert. Im Vergleich dazu beträgt die effektive Dosis der durchschnittlichen Strahlenbelastung der in Deutschland lebenden Menschen 2,1 Millisievert im Jahr [7].

Die amerikanische Leitlinie fordert bei Kindern und Jugendlichen, die auf Grund der Schwere der Pneumonie stationär aufgenommen werden, die Durchführung eines Röntgen-Thorax. Die Aufnahme dient der Dokumentation der Größe und Art des Infiltrates sowie der Identifizierung möglicher Komplikationen, die einer Intervention bedürften [6]. Studien konnten belegen, dass der Umfang des nachgewiesenen Infiltrates und das Vorhandensein ausgeprägter Pleuraergüsse Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung zeigen [17, 34]. Röntgen-Thorax-Aufnahmen geben dementsprechend in diesem Zusammenhang Aufschluss über die Schwere der Erkrankung und ihrer Prognose [3, 25].

Radiologische Befunde, primär das Vorhandensein einer „Konsolidierung“ oder eines „alveolären Infiltrates“, werden häufig als Referenzstandard zur Definition einer Pneumonie genutzt [10]. Jedoch ist eine Inter- und Intraobserver-Variabilität bei der Befundung von Röntgen-Thorax-Aufnahmen allgemein bekannt. Die Interobserver-Variabilität beschreibt dabei die Varianz in der Übereinstimmung

der Untersuchungsergebnisse verschiedener Untersucher zueinander. Die Intraobserver-Variabilität beschreibt hingegen die Varianz der Untersuchungsergebnisse einer Untersuchung, die durch den gleichen Untersucher im zeitlichen Abstand wiederholt erfolgt. Vorangegangene Studien in zahlreichen Ländern belegen nur geringe Übereinstimmung in der Befundung von Röntgen-Thorax-Aufnahmen unter pädiatrischen Radiologen, pädiatrischen Pulmologen, pädiatrischen Infektiologen und Ärzten in der Weiterbildung zum Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, wenn es darum geht, eine Pneumonie zu identifizieren [4, 10, 13, 14, 23, 37, 56].

Dennoch fehlen weiterhin ausreichend Daten zur Zuverlässigkeit und Genauigkeit der Befundung von pathologischen Veränderungen im Röntgen-Thorax. Insbesondere die radiologisch diagnostizierte Pneumonie sollte auf Reliabilität untersucht werden, da sie wichtigen Einfluss auf klinische Entscheidungen hat. Bisher gibt es im deutschsprachigen Raum keine Studie zur Untersuchung der Interobserver-Übereinstimmung bei der Befundung von Röntgen-Thorax-Aufnahmen.

1.6 WHO-Score zur Befundung von Röntgen-Thorax-Aufnahmen

Essenziell für die Vergleichbarkeit von Studien zur Epidemiologie der Pneumonie sowie zum Effekt der Einführung von Impfstoffen auf das Auftreten bakterieller Erreger, ist die einheitliche Befundung der Pneumonie im Röntgen-Thorax. Eine Arbeitsgruppe des WHO Department of Immunization, Vaccines and Biologicals entwickelte daher 2001 einen Standard zur Interpretation dieser im Röntgen-Thorax [57]. Die Absicht der Arbeitsgruppe war die Etablierung eines vereinfachten Systems, das die Variabilität in der Interpretation der Röntgen-Thorax-Aufnahmen begrenzt. Speziell ging es um die Diagnose der bakteriellen Pneumonie. Als primärer Endpunkt wurde die „Konsolidierung“, bzw. das „alveoläre Infiltrat“ und das Auftreten eines „Pleuraerguss“ in Kombination mit „Anderen Infiltraten“ als spezifischer Prädiktor für eine bakterielle Pneumonie gewählt [10]. Die WHO-Kriterien zur standardisierten Interpretation von Röntgen-Thorax-Aufnahmen sind auf Grund ihrer hohen Spezifität für die bakterielle Pneumonie spezieller Erreger bei geringer Sensitivität für die Pneumonie allgemein nicht für die individuelle Anwendung beim Kind im klinischen Alltag geeignet [33, 57].

Studien zum WHO-Score zeigen eine hohe Übereinstimmung für den Befund Konsolidierung und Pleuraerguss, jedoch geringe Übereinstimmung für „Andere

Infiltrate“. Sie belegen, dass sich Inter- sowie Intraobserver-Variabilität durch Schulung und Training bei Nutzung des WHO-Scores verbessern lassen [10, 40].

1.7 PedCAPNETZ-Studie

PedCAPNETZ ist eine multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie zu ambulant erworbenen Pneumonien im Kindesalter. Die pedCAPNETZ-Studie wurde mit dem Vorhaben entwickelt, das Management der pCAP zu verbessern. Sie dient dem Aufbau einer ausführlich charakterisierten nationalen Kohorte zum Krankheitsbild. In pedCAPNETZ werden detaillierte Patienteninformationen mit demographischem Hintergrund, klinischem Erscheinungsbild, diagnostischen Parametern, Therapie, Verlauf, Komplikationen und sozioökonomische Einflussfaktoren erfasst. Im Zuge des Einschlusses erfolgt eine umfangreiche Gewinnung an Biomaterial zur Erregerdiagnostik sowie eine Ermittlung von Diagnostikparametern. Weitere Biomaterialien werden für spätere Analysen und genetische Untersuchungen asserviert. Ziel des Forschungsprojekts ist die Identifikation klinischer Diagnosekriterien, Etablierung einer geeigneten Risikostratifizierung und das Aufzeigen von Biomarkern und klinischen Parametern zur Erstellung der Prognose [54].

Weltweit existiert kein einheitlicher Befundkatalog zur Interpretation von Röntgen-Thorax-Aufnahmen für die klinische Anwendung bei Verdacht auf Pneumonie. Für epidemiologische Studien und Impfstudien wurde der WHO-Score entwickelt. Neben dem WHO-Score werden in internationalen Studien differierende Merkmale bei Untersuchungen zur Pneumonie oder unteren Atemwegsinfektionen im Röntgen-Thorax erhoben [26, 37, 41]. Auch im deutschsprachigen Raum existiert kein einheitlicher Befundkatalog. Diese Arbeit bezieht sich auf den in der pedCAPNETZ-Studie festgelegten Merkmalskatalog zur Befunderhebung bei pCAP. Der Katalog umfasst die geläufigen Termini aus dem deutschsprachigen Raum wie „Infiltrat“, „Peribronchiale Verdichtungen“, „Interstitielle Zeichnungsvermehrung“, „Atelektase und Dystelektase“, „Überblähung“ und „Pleuraerguss“ [54].

1.8 Fragestellung

Diese Arbeit untersucht die Interobserver-Übereinstimmung bei der Interpretation von Röntgen-Thorax-Aufnahmen durch Kinderradiologen in Deutschland. Untersucht wurden Aufnahmen von Kindern im Alter zwischen einem Monat und achtzehn Jahren mit einer kombiniert klinisch-radiologisch gesicherteren Pneumonie. Diese Arbeit ist Teil der pedCAPNETZ-Studie [54].

Das Röntgen-Thorax ist bei der pCAP die meist verfügbare, gebräuchliche Bildgebung. Studien zur Interobserver-Übereinstimmung im Ausland zeigen eine hohe Schwankung bei der Befunderhebung von Röntgen-Thorax-Aufnahmen [10, 13, 14, 56]. Die Interobserver-Übereinstimmung variiert deutlich unter den erhobenen Kriterien [37].

Das Wissen über Zuverlässigkeit, Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Befundung von Merkmalen im Röntgen-Thorax, insbesondere der Nachweis einer Pneumonie, ist wesentlich für klinische Entscheidungen. Diese Arbeit soll Aufschluss über die Übereinstimmung bei der Befundung gängiger inländischer Merkmale und den definiert vorgegeben WHO-Scores geben.

Wir hypothesieren, dass der Befund der pCAP sowie weiterer Pneumonie-assoziierte Merkmale im Röntgen-Thorax durch zwei verblindete Kinderradiologen einheitlich gestellt wird.

Insbesondere adressiert diese Arbeit folgende Fragestellungen:

1. Wie hoch ist die Übereinstimmung bei der Befundung von Röntgen-Thorax-Aufnahmen durch Kinderradiologen?
2. Finden sich bei der Untersuchung der Interobserver-Übereinstimmung Merkmale mit einer hohen Genauigkeit und Reproduzierbarkeit?
3. Gibt es ein Merkmal, welches sich für die radiologische Diagnose Pneumonie im Röntgen-Thorax verlässlich zeigt?
4. Gibt es einen oder mehrere klinische bzw. laborchemische Parameter, die mit dem Befund einer radiologisch gesicherten Pneumonie assoziiert sind?
5. Gibt es klinische bzw. laborchemische Parameter bei Diagnosestellung einer Pneumonie, die die Durchführung eines Röntgen-Thorax überflüssig machen?

Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurden im Rahmen des pedCAPNETZ Kinder mit einer durch den lokalen Radiologen gesicherten Diagnose und klinischen Beschwerden einer Pneumonie an vier Standorten rekrutiert. Alle Röntgen-Thorax-Aufnahmen wurden von einem lokalen Kinderradiologen und zusätzlich von zwei externen, verblindeten Kinderradiologen befundet.

2 Population, Material und Methoden

2.1 Population

2.1.1 Studiendesign pedCAPNETZ

Die vorliegende Arbeit ist ein Teilprojekt der pedCAPNETZ-Studie, einer multizentrischen, prospektiven Beobachtungsstudie zu ambulant erworbenen Pneumonien im Kindesalter. Im Rahmen eines Pilotprojektes wurde pedCAPNETZ im Jahr 2014 etabliert. Zum Startzeitpunkt dieser Arbeit gehörten die Standorte Hannover (Medizinische Fachhochschule Hannover), Oldenburg (Klinikum Oldenburg, Medizinischer Campus Universität Oldenburg), Dresden (Universitätsklinikum Dresden) und Lübeck (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck) zu den aktiv rekrutierenden Studienzentren. Inzwischen kamen weitere Studienzentren in Düsseldorf, Göttingen, Singen und Tuttlingen hinzu. Die Patientenrekrutierung erfolgt an den Krankenhäusern der Studienzentren sowie bei kooperierenden niedergelassenen Pädiatern [54].

2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien pedCAPNETZ

Bei Einschluss in die pedCAPNETZ-Studie müssen folgende Einschlusskriterien erfüllt sein. Es liegen mindestens ein klinisches Symptom wie Husten, Tachypnoe (Säuglinge < 2 Monate: Atemfrequenz (AF) > 60/min; Kinder 2 Monate - 1 Jahr AF > 50/min; \geq 1 Jahr AF > 40/min), Fieber [\geq 38,5°C (rektal) oder 38,0°C (aurikulär, axillär, sublingual)], oder ein auffälliger Auskultationsbefund vor. Die Patienten müssen zwischen einem Monat und achtzehn Jahren alt sein. Zur Bestätigung der Pneumonie erfolgt der Nachweis eines Infiltrats in einer radiologischen Bildgebung wie Röntgen-Thorax, Sonographie-Thorax oder in einem CT-Thorax. Zum Studieneinschluss bedarf es dazu einer schriftlichen Einwilligung der Erziehungsberechtigten [54].

Ausgeschlossen sind Patienten mit einem stationären Krankenhausaufenthalt in den vorangegangenen 28 Tagen, einer Zytostatikatherapie in den vorangegangenen 28 Tagen oder Neutropenie ($< 1000/\mu\text{l}$). Dazu Patienten mit bekanntem angeborenem oder erworbenem Immundefekt, immunsuppressiver Therapie oder einer floriden Tuberkulose. Außerdem ausgeschlossen sind Patienten mit einer genetischen Grunderkrankung wie z.B. Cystischer Fibrose oder Primärer Ziliärer Dyskinesie und Patienten mit einer Heimbeatmung oder einem Tracheostoma [54].

2.1.3 Studienablauf pedCAPNETZ

Der Krankheitsverlauf wird in regelmäßigen Follow-up-Visiten über einen Zeitraum von drei Monaten beobachtet. Nach der Baseline an Tag 0 erfolgen Visiten an Tag 14, Tag 28 und Tag 90 zur Erfassung von Krankheitsverlauf, Komplikationen, erweiterter Diagnostik und Therapie.

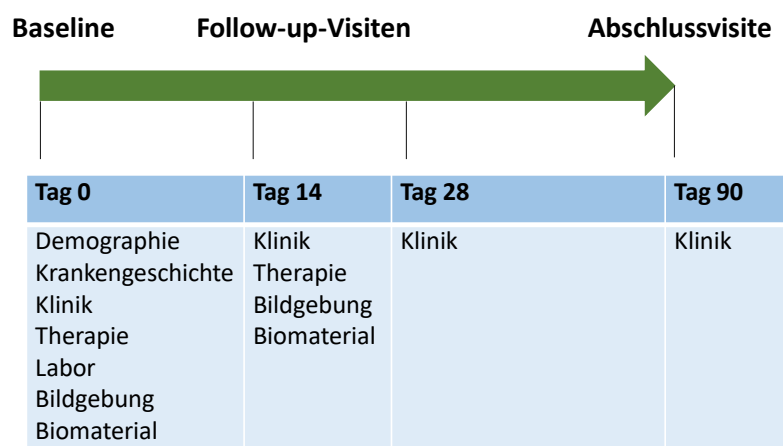


ABBILDUNG 1: Studiendesign pedCAPNETZ

Zum Zeitpunkt der Baseline werden umfangreiche Patienteninformationen, das klinische Erscheinungsbild, Diagnostikparameter und Therapie dokumentiert. An Tag 14 erfolgt die erste Follow-up-Visite. Es werden die klinischen Symptome, Therapie, Verlauf und ggfs. Komplikationen erfasst. Hierfür erfolgen ein Patienteninterview und die Durchsicht der Patientenakte bei Kindern mit einem stationären Krankenhausaufenthalt. Bei Fortbestehen der Erkrankung an Tag 28 findet eine Follow-up-Visite zum Erkennen des Symptomverlaufs statt. An Tag 90 wird bei der Abschlussvisite der allgemeine Gesundheitszustand des Kindes erfasst.

Für die Studie wurde ein gesichertes Online-Portal zur Dokumentation der Studiendaten basierend auf electronic Case Report Form (eCRF) eingerichtet. Bei Einschluss in die Studie erhalten alle Studienpatienten vom Rekrutierungszentrum ein Pseudonym zugewiesen unter dem die Datenerfassung, weitere Datenanalysen sowie die Asservierung der Biomaterialien erfolgen [54].

2.1.4 Ethik pedCAPNETZ

Die Zulassung der pedCAPNETZ-Studie wurde bei den lokalen Ethikkommissionen aller Studienzentren beantragt und von ihnen bestätigt. (MHH2356-2014, Hannover Medical School). In der Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein in Lübeck erfolgte die Zulassung der pedCAPNETZ-Studie am 06.10.2014 durch die lokale Ethikkommission unter dem Aktenzeichen 14-235.

2.1.5 Biosampling in pedCAPNETZ

Bei der Baseline erfolgen eine umfangreiche Untersuchung und Asservierung von Biomaterialien der Patienten. Neben einer Blutentnahme werden eine Multiplex-PCR (Polymerase-chain-reaction) der oberen und unteren Atemwege und eine mikrobiologische Diagnostik der oberen und unteren Atemwege durchgeführt. Für die Erregerdiagnostik der oberen Atemwege wird in erster Linie nasopharyngeales Aspirat gewonnen. Wenn dies nicht entnommen werden kann, erfolgt ein Abstrich aus dem tiefen Nasopharynx. Zur Untersuchung der unteren Atemwege wird primär spontan expektoriertes Sputum gesammelt. Ist dies altersbedingt oder durch unzureichend produktiven Husten nicht möglich, wird bei Kindern ab dem fünften Lebensjahr ein induziertes Sputum nach Inhalation mit hypertone Kochsalz gewonnen.

Sollte weiterhin kein Sputum mobilisiert werden können, wird nach der Inhalation ein tiefer Rachenabstrich durchgeführt. Darüber hinaus wird eine Urindiagnostik auf Pneumokokken und Legionellen durchgeführt. Bei der Bronchoskopie oder Pleurapunktion auf Grund von Komplikationen im Krankheitsverlauf, wird ebenfalls Biomaterial entnommen und für weitere Analysen asserviert. Die Abnahme der Biomaterialien erfolgt nach etablierten SOPs (Standard operational procedures) [54].

2.1.6 Laborchemische Diagnostik

Zu den laborchemischen Parametern, die bei Studieneinschluss in pedCAPNETZ erfasst werden, gehören ein großes Blutbild, Blutgasanalyse, CRP-Wert, Interleukin-6, Procalcitonin, Kreatinin und Harnstoff. Seltener durchgeführte Untersuchungen wie mikrobiologische Diagnostik im Blut und serologische Diagnostik auf Mykoplasmen und Chlamydien werden ebenfalls dokumentiert [54].

2.1.7 Erregerdiagnostik der oberen und unteren Atemwege

Multiplex-PCR

In der Multiplex-PCR der oberen und unteren Atemwege wird eine umfangreiche Diagnostik (Tabelle 1 Multiplex-PCR-Panel) auf Viren und bakterielle Erreger wie Mykoplasmen, Chlamydien, Legionellen und *Bordetella pertussis* durchgeführt.

TABELLE 1: Multiplex-PCR-Panel

Multiplex-PCR-Panel
Influenza-A (universal & A/H1N1pdm09)
Influenza-B
Respiratory syncytial virus A/B
Humanes Metapneumovirus A/B
Humanes Bocavirus
Parainfluenza 1-4
Humanes Coronavirus HKU1, NL63, 229, OC43
Rhinovirus
Enterovirus
Parechovirus
Adenovirus
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Bordetella pertussis</i>

Mikrobiologische Diagnostik

In der mikrobiologischen Diagnostik werden Keime der physiologischen Schleimhautflora, bakterielle Erreger und Pilze dargestellt.

2.1.8 Urindiagnostik

Pneumokokken-Antigen-Schnelltest

Der Streptococcus Pneumoniae Urin Antigen Test ist ein Schnelltest für den qualitativen Nachweis des Antigens von Streptococcus pneumoniae im Urin.

Legionellen-Antigen-Schnelltest

Der Legionella Urin Antigen Test ist ein Schnelltest für den qualitativen Nachweis von Antigenen der Legionella Serogruppe 1 in Urinproben von Patienten, die Symptome einer Pneumonie aufweisen.

2.1.9 Zusammenstellung Studienkollektiv zur Untersuchung der Interobserver-Übereinstimmung bei der Befundung von Röntgen-Thorax-Aufnahmen mit dem Nachweis einer Pneumonie

Zur Untersuchung der Interobserver-Übereinstimmung bei der Interpretation von Röntgen-Thorax-Aufnahmen bei pädiatrisch ambulant erworbener Pneumonie wurde eine Sammlung von 245 Röntgen-Thorax-Aufnahmen generiert. 233 Röntgen-Thorax-Aufnahmen mit Pneumonie-Befund wurden von Kindern aus der pedCAPNETZ-Studie gewonnen. Um eine Verblindung der Untersucher bei der Befundung der Röntgen-Thorax-Aufnahmen zu ermöglichen, wurde die Sammlung um 12 zusätzliche Kontroll-Röntgen-Thorax-Aufnahmen von Kindern ohne Pneumonie-Befund erweitert.

2.1.10 Kinder mit Pneumonie-Nachweis im Röntgen-Thorax

Zu den Einschlusskriterien in pedCAPNETZ zählt der Nachweis eines Infiltrates in einer radiologischen Bildgebung wie einem Röntgen-Thorax, einer Sonographie-Thorax oder eher selten einem CT-Thorax. Im Zeitraum von Dezember 2014 bis Juli 2017 wurden an den vier Standorten der pedCAPNETZ-Studie $n = 233$ Kinder

mit radiologisch gesicherter Pneumonie rekrutiert. Die Kinder zeigten eine Klinik passend zu einer ambulant erworbenen Pneumonie. Die Diagnose wurde durch die lokalen Kinderradiologen aus den Studienzentren im Röntgen-Thorax bestätigt. Von den Patienten wurden detaillierte soziodemographische und klinische Daten erfasst. Weiterhin wurden umfangreiche Biomaterialien zur Erregerdiagnostik und Ermittlung von Diagnostikparametern gewonnen. Sämtliche 233 Röntgen-Thorax-Aufnahmen, alle relevanten Daten und die Ergebnisse der Erregerdiagnostik wurden für diese Arbeit extrahiert und analysiert.

2.1.11 Kinder ohne Pneumonie-Nachweis im Röntgen-Thorax

Zusätzlich wurden an den Studienzentren Hannover und Lübeck 12 Kontroll-Röntgen-Thorax-Aufnahmen von Kindern im Alter von einem Monat bis achtzehn Jahren gesammelt. Diese Aufnahmen wurden von den lokalen Kinderradiologen aus den Studienzentren als nicht-Pneumonie gewertet.

2.2 Material und Methoden

2.2.1 Zusammenstellung Röntgen-Thorax-Sammlung zur Untersuchung der Interobserver-Übereinstimmung bei der Befundung von Röntgen-Thorax-Aufnahmen mit dem Nachweis einer Pneumonie

Die 245 Aufnahmen der Röntgen-Thorax-Sammlung aus den Studienzentren Hannover, Oldenburg, Dresden und Lübeck wurden ab Juni 2017 am Standort Lübeck gesammelt und pseudonymisiert.

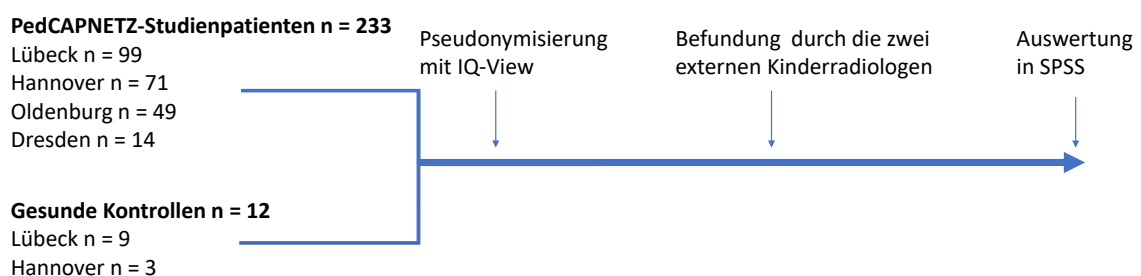


ABBILDUNG 2: Ablauf Studie zur Untersuchung der Interobserver-Übereinstimmung

2.2.2 Röntgen-Thorax-Aufnahmen mit Pneumonie-Befund

Die 233 Röntgen-Thorax-Aufnahmen aus der pedCAPNETZ-Studie wurden als Digital Imaging and Communication in Medicine (DICOM)-Datei aus den Datensystemen der Studienzentren extrahiert. Die DICOM-Dateien wurden im Studienzentrum Lübeck zusammengeführt und weiterverarbeitet.

Bis Juni 2017 waren im Studienzentrum Lübeck 103 Patienten in pedCAPNETZ eingeschlossen. Von diesen 103 Patienten konnten die Aufnahmen von 99 Patienten in die Röntgen-Thorax-Sammlung übernommen werden. Ausgeschlossen wurden drei Patienten. Ein Patient war mit einer Sonographie-Thorax in die pedCAPNETZ-Studie eingeschlossen worden und hatte kein Röntgen-Thorax erhalten. Ein weiterer Patient war mit einer Sonographie-Thorax in pedCAPNETZ eingeschlossen, hatte allerdings zwei Tage zuvor ein Röntgen-Thorax erhalten, das vom lokalen Radiologen als nicht-Pneumonie befundet worden war. Dieses Röntgen-Thorax wurde als Kontroll-Aufnahme übernommen. Ein Patient wurde sekundär aus der pedCAPNETZ-Studie ausgeschlossen, somit ging seine Röntgen-Thorax-Aufnahme nicht in die Befundung ein.

Aus Hannover wurden 82 radiologische Aufnahmen eingeschickt von denen 71 Röntgen-Thorax-Aufnahmen mit Pneumonie-Befund in die Röntgen-Thorax-Sammlung aufgenommen werden konnten. Sieben Aufnahmen wurden nicht übernommen, da es sich um doppelte Aufnahmen oder Zweit-Aufnahmen eines Kindes im Krankheitsverlauf handelte. Zwei weitere radiologische Aufnahmen wurden ausgeschlossen, da es sich nicht um Röntgen sondern CT-Thorax-Untersuchungen handelte. Des Weiteren wurden zwei Patienten sekundär aus der pedCAPNETZ-Studie ausgeschlossen. Ihre Bilder gingen nicht in die Untersuchung mit ein.

Oldenburg sandte 49 Röntgen-Thorax-Aufnahmen mit Pneumonie-Befund zu, die alle in die Röntgen-Thorax-Sammlung aufgenommen wurden.

Aus Dresden gingen 15 Röntgen-Thorax-Aufnahmen ein. Von diesen wurden 14 Röntgen-Thorax-Aufnahmen mit Pneumonie-Befund in die Röntgen-Thorax-Sammlung übernommen. Eine Röntgen-Thorax-Aufnahme wurde ausgeschlossen, da es sich um ein zweites Bild im Krankheitsverlauf eines Patienten handelte.

2.2.3 Röntgen-Thorax-Aufnahmen ohne Pneumonie-Befund

An den Studienzentren Hannover und Lübeck wurden zusätzlich zwölf Röntgen-Thorax-Aufnahmen gesammelt, die von einem lokalen Kinderradiologen als nicht Pneumonie befundet worden waren (Siehe 2.1.11). Die Röntgen-Thorax-Aufnahmen stammen von Kindern im Alter von einem Monat bis achtzehn Jahren. Die Eltern dieser Kinder hatten bei der Vorstellung ihres Kindes im Krankenhaus ihr schriftliches Einverständnis zur Nutzung der Daten zu Studienzwecken gegeben. Die Aufnahmen wurden als DICOM-Datei aus den Datensystemen der beiden Studienzentren extrahiert, pseudonymisiert und in Lübeck gesammelt.

2.2.4 Pseudonymisierung der Röntgen-Thorax-Aufnahmen mit IQ-View 3.0

Nach der Zusammenführung und Auslese der Röntgen-Thorax-Aufnahmen wurde die Pseudonymisierung der Röntgen-Thorax-Sammlung mit der Probe-Software IQ-View 3.0 durchgeführt. IQ-View 3.0 von der IT-Firma Image Information Systems Ltd. ist eine zertifizierte Visualisierungssoftware, welche die Bearbeitung, Archivierung und Darstellung zur Befundung von Röntgen-Thorax-Aufnahmen ermöglicht. Im Studienzentrum Lübeck erfolgte eine Pseudonymisierung der gesammelten 245 Röntgen-Thorax-Aufnahmen. Für jede Röntgen-Thorax-Aufnahme wurde durch die Probe-Software IQ-View 3.0 nach dem Zufallsprinzip ein Pseudonym aus neun Ziffern und eine Bildnummer aus bis zu drei Ziffern generiert. Zusätzlich wurden alle weiteren Informationen wie z.B. Alter und Geschlecht des Patienten aus der DICOM-Datei entfernt. Die Röntgen-Thorax-Aufnahmen wurden in neuer Reihenfolge anhand ihrer Bildnummer sortiert und als DICOM-Datei mit Hilfe der Visualisierungssoftware archiviert und auf CD gebrannt.

2.2.5 Erstellung eines Erhebungsbogens für das Befunden der Röntgen-Thorax-Aufnahmen

Nach Sammlung der Daten wurde ein Erhebungsbogen zur Befundung der Röntgen-Thorax-Aufnahmen entwickelt. Im Vorfeld erfolgte eine Literaturrecherche in der Meta-Datenbank PubMed zur Darstellung etablierter Kriterien- bzw. Befund-Kataloge bei der Untersuchung von Pneumonie in Röntgen-Thorax-Aufnahmen. Untersucht und für diese Arbeit übernommen wurden der WHO-Kriterien-Katalog

und Befunde zur Bildmorphologie („Lobärpneumonie“, „Bronchopneumonie“ und „Interstitielle Pneumonie“). Von besonderer Relevanz in dem Erhebungsbogen ist die zentrale Fragestellung nach dem Vorhandensein einer Pneumonie. Ergänzt wurde der Erhebungsbogen durch den pedCAPNETZ-Merkmalskatalog aus der pedCAPNETZ-Studie.

Der Aufbau des Erhebungsbogens wurde so gestaltet, dass vor der Befundabfrage Angaben zum Zeitpunkt der Befundung, dem Untersucher, der Bildnummer und dem Pseudonym erfasst wurden.

Als nächstes erfolgte die Abfrage zur Beurteilung der Filmqualität. Diese Frage gibt Aufschluss darüber, ob nach Auffassung des Untersuchers eine ausreichende und adäquate Bildqualität vorliegt, um eine inhaltliche Befundung der Röntgen-Thorax-Aufnahme zu ermöglichen.

Anschließend folgte die inhaltliche Befundabfrage orientiert am WHO-Kriterien-Katalog („Konsolidierung“, „Andere Infiltrate“ und „Pleuraerguss“) und dem pedCAPNETZ-Merkmalskatalog („Peribronchiale Verdichtungen“, „Interstitielle Zeichnungsvermehrung“, „Überblähungszonen“, „Infiltrat“, „Atelektase und Dystelektase“). Für die Kriterien beider Kataloge wurde die genaue Lokalisation der Befunde ermittelt. Antwortmöglichkeiten zur Lokalisation waren „links“, „rechts“, „beidseits“ und „nein“ für nicht vorhanden.

Darauf folgte die Angabe zum Vorhandensein einer Pneumonie. Bei positivem Pneumonie-Befund wurde eine Einteilung in verschiedene Bild-Morphologien ermöglicht. Unterschieden wurde hier die „Lobärpneumonie“, „Bronchopneumonie“, „Interstitielle Pneumonie“ und „Andere Pattern“.

TABELLE 2: Erhebungsbogen Röntgen-Thorax-Aufnahmen

Untersucher				
Datum				
Bildnummer				
Pseudonym				
	ja		nein	
adäquate Filmqualität				
WHO-Score	links	rechts	beidseits	nein
Konsolidierung				
Andere Infiltrate				
Pleuraerguss*				
pedCAPNETZ-Katalog	links	rechts	beidseits	nein
Peribronchiale Verdichtungen				
Interstitielle Zeichnungsvermehrung				
Überblähungszonen				
Infiltrat				
Atelektase oder Dystelektase				
Pleuraerguss*				
	ja		nein	
Pneumonie				
Bild-Morphologie	ja		nein	
Lobärpneumonie				
Interstitielle Pneumonie				
Bronchopneumonie				
Andere Pattern				

*Im WHO-Score sowie im Merkmalskatalog pedCAPNETZ enthalten

WHO-Score

Der WHO-Score wurde 2001 zur standardisierten Befundung von pädiatrischen Röntgen-Thorax-Aufnahmen für die Diagnose pCAP in epidemiologische Studien und Impfstudien entwickelt. Durch den WHO-Score sollte eine einheitliche Befundung von Röntgen-Thorax-Aufnahmen zur Untersuchung von Impfstudien entwickelt werden. Der Score erfasst die Abfrage der Filmqualität und die Kriterien „Konsolidierung“, „Andere Infiltrate“ und „Pleuraerguss“. Zur Befundung der Röntgen-Thorax-Aufnahmen erhielten die zwei externen, verblindeten Radiologen die im WHO-Score aufgeführten Definitionen für die Befunde Konsolidierung, Andere Infiltrate und Pleuraerguss. Der Befund des Pleuraergusses wurde vereinfacht definiert. Es wurde sich auf die Abfrage von Flüssigkeit im lateralen Pleuraspalt beschränkt. Die Befundung der weiteren Merkmale im Erhebungsbogen erfolgte ohne zuvor schriftlich festgelegte Definition der Merkmale.

TABELLE 3: Definition radiologischer Befunde der WHO-Kriterien

Filmqualität	Adäquat	Die Röntgen-Thorax-Aufnahme erlaubt eine adäquate Interpretation sowie Befundung anhand des Erhebungsbogen Röntgen-Thorax
	Nicht interpretierbar	Eigenschaften der Röntgen-Thorax-Aufnahme sind nicht interpretierbar. Eine Erhebung des Merkmalskatalogs ist nicht adäquat möglich.
Klassifikation der Befunde	Konsolidierung	Eine kompakte oder lockere Trübung, die einen Teil, einen ganzen Lappen oder die komplette Lunge belegt und die ein Bronchopneumogramm enthalten kann.
	Andere Infiltrate	Beidseitige lineare und ungleichmäßige Dichte in einem spitzenartigen Muster (interstitielles Infiltrat), peribronchiale Verdickung und multiple Areale von Atelektasen; außerdem beinhaltet es geringe, ungleichmäßige Infiltrate, die kein ausreichendes Ausmaß zeigen für eine Konsolidierung und kleine Areale von Atelektasen, die bei Kindern schwierig von einer Konsolidierung zu unterscheiden sind.
	Pleuraerguss	Anwesenheit von Flüssigkeit im lateralen Pleuraspalt.

2.2.6 Teilnehmende Kinderradiologen an der Befundung der Röntgen-Thorax-Aufnahmen

Die Interpretation der Röntgen-Thorax-Aufnahmen führten zwei erfahrene Kinderradiologen der Klinik für Kinderradiologie, Ultraschall und Computertomographie, Kinder- und Jugendkrankenhaus auf der Bult, Hannover und des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Klinikum Oldenburg, Medizinischer Campus Universität Oldenburg durch.

2.2.7 Ablauf der Befundung durch die zwei unabhängigen Kinderradiologen

Im Zeitraum von Juni 2017 bis Juni 2018 fand anhand des Erhebungsbogens eine Befundung der 245 Röntgen-Thorax-Aufnahmen durch die zwei unabhängigen Kinderradiologen statt. Die Kinderradiologen erhielten neben den Röntgen-Thorax-Aufnahmen keine demographischen oder klinischen Daten zu den Patienten. Ein Großteil der Befundung der Röntgen-Thorax-Aufnahmen fand im Beisein der Autorin statt. Die Befundung der Röntgen-Thorax-Sammlung durch Kinderradiologe A wurde im heimischen Krankenhaus des Kinderradiologen durchgeführt. Sie erfolgte

an zwei Tagen über jeweils ca. fünf Stunden sowie mittels weiterer vier Telefonate über ca. eine Stunde. Die Befundung der Röntgen-Thorax-Sammlung durch Kinderradiologe B erfolgte ebenfalls am heimischen Krankenhaus des Kinderradiologen an einem Tag über ca. fünf Stunden. Der zweite Teil der Befundung der Röntgen-Thorax-Aufnahmen wurde vom Kinderradiologen B ohne Beisein der Autorin durchgeführt und im Anschluss schriftlich übermittelt.

Die Befunde der Röntgen-Thorax-Aufnahmen im Erhebungsbogen wurden zusammengefügt und in einer Excel-Liste dokumentiert. Zur Durchführung der statistischen Analyse wurden die Befunde dann in das Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)-Statistikprogramm sowie R V4.03 [42] übertragen.

2.2.8 Statistische Analysen

Die deskriptiven Daten wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit, Mittelwert mit Standardabweichung sowie Median mit 25 % – 75 % Quartil dargestellt.

In dieser Arbeit wurden jeweils die Befunde der Kinderradiologen paarweise auf Übereinstimmung untersucht. Die erste Befunderhebung erfolgte durch den lokalen Kinderradiologen der Studienzentren im klinischen Setting. Die Weiteren zwei Befunderhebungen fanden durch zwei Kinderradiologen statt, die neben der Röntgen-Thorax-Aufnahme über keine weiteren soziodemographischen oder klinischen Hintergrundinformationen der Kinder verfügten.

TABELLE 4: Kategorisierung von Cohens-Kappa Werten [30, 35]

Cohens Kappa	Ausmaß der Übereinstimmung
< 0,2	nicht ausreichend (poor)
0,21 - 0,4	hinreichend (fair)
0,41 - 0,6	moderat (moderat)
0,51 - 0,8	gut (good)
0,81 - 1,0	sehr gut (very good)

Zur Untersuchung der Interobserver-Übereinstimmung wurde die beobachtete Übereinstimmung, Cohens Kappa (κ) und prevalence and bias-adjusted kappa (PABAK) [8] in den Kriterien des Erhebungsbogen Röntgen-Thorax unter den Kinderradiologen ermittelt. Die Einteilung der Cohens-Kappa-Werte erfolgt anhand der in Tabelle 4 dargestellten Kategorisierung.

Die Konkordanzanalyse wurde zwischen den lokalen Kinderradiologen der Studienzentren und den Kinderradiologen A und B in der zentralen Fragestellung nach dem Vorhandensein einer Pneumonie in den gesamten 245 Röntgen-Thorax-Aufnahmen durchgeführt.

Zwischen den Kinderradiologen A und B erfolgte die Konkordanzanalyse in allen Kriterien des zuvor dargestellten Erhebungsbogens bei den 233 Röntgen-Thorax-Aufnahmen der pedCAPNETZ-Studienkinder. Für die Bestimmung der beobachteten Übereinstimmung und Cohens Kappa wurden die Antwortmöglichkeiten für die erhobenen Kriterien in zwei Variablen zusammengefasst. Hierzu wurden die Lokalisationen links, rechts und beidseits mit „ja“ zusammengefasst. Im Folgenden wurde die Konkordanz in den Antwortmöglichkeiten ja und nein pro Kriterium untersucht.

Zur graphischen Darstellung wurde für Cohens Kappa das 95 %-Konfidenzintervall berechnet. Mit Matplotlib, einer Programmiersprache für die Programmiersprache Python, erfolgte die mathematische Darstellung in Grafiken.

Es erfolgte die Auswertung der Befundung der zentralen Fragestellung nach dem Vorhandensein einer Pneumonie durch die Kinderradiologen A und B bei den 233 Röntgen-Thorax-Aufnahmen der pedCAPNETZ-Studie. Anhand der Beurteilung der Frage wurde eine Einteilung der Patienten in drei Gruppen vorgenommen. Die Patienten, bei denen beide unabhängigen Kinderradiologen ein Infiltrat bei der Befundung nachwiesen, wurden als „Sichere Pneumonie“ gewertet. Die Patienten mit dem Nachweis eines Infiltrates durch einen externen Radiologen, wurden als „Wahrscheinliche Pneumonie“ gewertet. Als „Keine Pneumonie“ wurden die Patienten ohne den Befund eines Infiltrates durch beide externen Radiologen gewertet.

Weiterhin wurde eine Unterteilung der Gruppen Sichere, Wahrscheinliche und Keine Pneumonie in der Aufteilung nach Studienzentren ermittelt und in absoluten und relativen Häufigkeiten tabellarisch dargestellt.

Zusätzlich wurde anhand absoluter und relativer Häufigkeit deskriptiv die in pedCAPNETZ erhobene Diagnostik klinischer Parameter (CRP, Leukozyten) und durchgeführter Erregerdiagnostik (Multiplex-PCR obere und untere Atemwege, mikrobiologische Diagnostik obere und untere Atemwege und Antigen-Schnelltests auf Pneumokokken und Legionellen im Urin) dargestellt.

Es wurde ein Vergleich der Gruppe Sichere und Wahrscheinliche Pneumonie gegenüber der Gruppe Keine Pneumonie auf signifikante Unterschiede in sieben demographischen und klinischen Parametern durchgeführt.

Im Boxplot wurde ermittelt, ob die erhobenen Werte der Parameter eine Normalverteilung zeigen. Bei den Parametern Alter, symptomatische Tage vor Vorstellung, höchste Körpertemperatur, Sauerstoffsättigung, Leukozytenzahl und CRP-Wert, zeigte sich eine Normalverteilung, sodass der T-Test für unabhängige Stichproben angewandt werden konnte. Bei dem klinischen Parameter Atemfrequenz lag keine Normalverteilung im Boxplot vor, sodass der Mann-Whitney-U-Test angewandt wurde. Aufgrund von multiplem Testen anhand von sieben Parametern wurde das Signifikanzniveau auf 0,007 angepasst.

Ebenso erfolgte der Vergleich der Gruppe Sichere Pneumonie versus der Gruppe Keine Pneumonie. Die Parameter Alter, symptomatische Tage vor Vorstellung, höchste Körpertemperatur, Sauerstoffsättigung, Leukozytenzahl und CRP-Wert, zeigten ebenfalls eine Normalverteilung, sodass der T-test für unabhängige Stichproben angewandt werden konnte. Bei dem klinischen Parameter Atemfrequenz lag keine Normalverteilung im Boxplot vor, sodass der Mann-Whitney-U-Test angewandt wurde. Erneut wurde bei der Untersuchung von acht Parametern das Signifikanzniveau bei Mehrfachtestung auf 0,007 angepasst.

Im Folgenden wurde eine Analyse der Erregerdiagnostik vorgenommen. Die Ergebnisse für die positiven und negativen Erregernachweise in den einzelnen Diagnostikverfahren (Multiplex-PCR, mikrobiologische Diagnostik, Antigen-Schnelltest im Urin) wurden in den Gruppen Sichere, Wahrscheinliche und Keine Pneumonie gegenüber gestellt. Eine grafische Darstellung in Balkendiagrammen wurde in Word durchgeführt. Zur Untersuchung auf eine signifikante Unterscheidung in den drei Gruppen wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson angewandt. Aufgrund der Untersuchung von fünf Diagnostikverfahren wurde das Signifikanzniveau bei Mehrfachtestung auf 0,01 angepasst. Die in den Diagnostikverfahren nachgewiesenen Erreger wurden in Tabellen anhand der absoluten Häufigkeit in der gesamten Kohorte sortiert. Zusätzlich erfolgten eine tabellarische Einteilung und Darstellung der Erreger in der Gruppe Sichere, Wahrscheinliche und Keine Pneumonie.

Zuletzt wurde das Auftreten positiver Virologie und Bakteriologie in der Kohorte dargestellt. Hierfür wurden die Daten der Studienkinder extrahiert, die eine

umfangreiche Diagnostik inklusive Multiplex-PCR der oberen und unteren Atemwege, mikrobiologische Diagnostik der unteren Atemwege und einen Antigen-Schnelltest auf Pneumokokken im Urin erhalten hatten. Anhand von Balkendiagrammen wurde in Word grafisch der positive und negative Nachweis der Virologie und Bakteriologie in den Gruppen Sichere, Wahrscheinliche und Keine Pneumonie dargestellt. Die Untersuchung auf einen signifikanten Unterschied in den drei Gruppen erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson.

3 Ergebnisse

3.1 Kohortenbeschreibung

In pedCAPNETZ wurden $n = 233$ Kinder mit radiologisch gesicherter ambulant erworbener Pneumonie (pCAP) an vier Standorten rekrutiert. Für diese Arbeit wurden ihre und weitere 12 Kontroll-Röntgen-Thorax-Aufnahmen von nicht an Pneumonie erkrankten Kindern analysiert. In Tabelle 5 sind die wichtigsten soziodemographischen und klinischen Daten für den Einschluss zusammengefasst. Angegeben ist die Anzahl der Patienten an der Gesamtstudie und den einzelnen Studienorten.

In der Kohorte besteht ein Verhältnis von etwa 1:1 zwischen Jungen und Mädchen. Bei Einschluss in die pedCAPNETZ-Studie wurden 81 % der Kinder stationär im Krankenhaus behandelt. Der Altersmedian liegt bei 2 Jahren. Mindestens ein Leitsymptom (Husten, Tachypnoe, positiver Auskultationsbefund oder Fieber) musste vorhanden sein. Fast alle Kinder berichteten über Husten bei Studieneinschluss (97 %).

In Hannover erfolgte eine vermehrte Rekrutierung von Kindern mit ambulanter Therapie bei Einschluss. In den Zentren Lübeck und Dresden wurden hauptsächlich, in Oldenburg ausschließlich Kinder bei stationärem Krankenhausaufenthalt in die pedCAPNETZ-Studie eingeschlossen.

TABELLE 5: Kohortenbeschreibung

Eigenschaften	Gesamt n = 233 (95%)	Studienzentren				Kontrollen* n = 12 (5%)
		Lübeck n = 99 (43%)	Hannover n = 71 (31%)	Oldenburg n = 49 (21%)	Dresden n = 14 (6%)	
Geschlecht männlich n (%)	124 (53)	51 (52)	40 (56)	25 (51)	8 (57)	4 (33)
Alter in Jahren Median (25%-75% Quartil)	2 (1-6)	2 (1-4)	3 (1-6)	3 (1,5-5,5)	2 (1-9)	3,5 (1,3-12)
Behandlungsart stationär n (%)	189 (81)	96 (97)	31 (44)	49 (100)	13 (93)	n.a.
Größe in cm Median (25%-75% Quartil)	97 (83-119)	94 (80-110)	103 (84-126)	100 (86-123)	89 (81-132)	n.a.
Gewicht in kg Median (25%-75% Quartil)	14 (11-20)	12,6 (10-18)	16 (12-22)	15 (12-20)	11 (11-26)	n.a.
Husten n (%)	225 (97)	96 (97)	71 (100)	45 (92)	13 (93)	n.a.
Tachypnoe n (%)	130 (56)	66 (67)	28 (39)	27 (55)	9 (64)	n.a.
Positiver Auskultationsbefund n (%)	203 (87)	85 (86)	61 (86)	45 (92)	12 (86)	n.a.
Fieber** n (%)	199 (85)	87 (88)	59 (83)	39 (80)	14 (100)	n.a.

*Lübeck 9 Kinder, Hannover 3 Kinder

** Tachypnoe:

Säugling < 2 Monate: Atemfrequenz > 60/min;

Kinder 2-12 Monate: Atemfrequenz > 50/min;

Kinder 1 – 18 Jahre: Atemfrequenz: > 40/min

*** Fieber [$\geq 38,5$ °C (rektal) oder $38,0$ °C (aurikulär, axillär, sublingual)]

3.2 Konkordanzanalyse der Befundung durch die Kinderradiologen

3.2.1 Konkordanzanalyse der Befunde bei der Diagnose Pneumonie

Die 245 Röntgen-Thorax-Aufnahmen wurden zusätzlich von den beiden unabhängigen, verblindeten Kinderradiologen A und B befundet. Alle Aufnahmen wurden von Ihnen in der Filmqualität als adäquat bewertet. Danach wurde die zentrale Frage nach dem Vorhandensein einer Pneumonie beantwortet. Zur Betrachtung der

Interobserver-Übereinstimmung wurde die beobachtete Übereinstimmung in Prozent, Cohens Kappa (κ) und prevalence and bias-adjusted kappa (PABAK) ermittelt.

TABELLE 6: Interobserver-Übereinstimmung der Kinderradiologen bei der Interpretation von pädiatrischen Röntgen-Thorax-Aufnahmen dargestellt anhand der beobachteten Übereinstimmung, Cohens Kappa (κ) und prevalence adjusted Kappa (PABAK)

	Beobachtete Übereinstimmung %	PABAK	95% Konfidenz-intervall	Cohens Kappa (κ)	95% Konfidenz-intervall
Kinderradiologen					
Kinderradiologe Studienzentrum / Kinderradiologe (A)*	76	0,53	0,41 - 0,63	0,23	0,15 - 0,31
Kinderradiologe Studienzentrum / Kinderradiologe (B)*	69	0,39	0,26 - 0,50	0,17	0,10 - 0,24
Kinderradiologe (A) / Kinderradiologe (B)*	81	0,62	0,51 - 0,71	0,56	0,44 - 0,69
WHO-Klassifikation					
Konsolidierung**	75	0,49	0,37 - 0,6	0,45	0,33 - 0,58
Andere Infiltrate**	57	0,13	0,00 - 0,26	0,14	0,02 - 0,25
Pleuraerguss**	88	0,76	0,67 - 0,84	0,64	0,52 - 0,77
pedCAPNETZ-Katalog					
Peribronchiale Verdichtungen**	62	0,25	0,11 - 0,37	0,23	0,1 - 0,36
Interstitielle Zeichnungsvermehrung**	64	0,28	0,15 - 0,41	0,17	0,06 - 0,29
Überblähungszonen**	71	0,41	0,29 - 0,53	0,41	0,28 - 0,54
Infiltrat**	80	0,59	0,48 - 0,69	0,51	0,38 - 0,63
Atelektase und Dystelektase**	72	0,45	0,32 - 0,56	0,25	0,12 - 0,38
Pleuraerguss**	88	0,76	0,66 - 0,84	0,64	0,52 - 0,77
Bild-Morphologie					
Lobärpneumonie**	88	0,75	0,65 - 0,83	0,56	0,43 - 0,69
Bronchopneumonie**	78	0,55	0,43 - 0,66	0,30	0,17 - 0,42
Interstitielle Pneumonie**	84	0,68	0,57 - 0,77	0,03	-0,09 - 0,14

*Kinderradiologen (A) und (B) zur Fragestellung nach dem Vorhandensein einer Pneumonie

** Interobserver-Übereinstimmung der Kinderradiologen (A) und (B) bei der Interpretation von Röntgen-Thorax-Aufnahmen anhand etablierter Kriterien zur Untersuchung von Pneumonien im Röntgen-Thorax.

In Abbildung 3 dargestellt ist die paarweise Konkordanz unter den Kinderradiologen. Verglichen wurde die Bewertung der Kinderradiologen aus den Studienzentren mit den Bewertungen der Kinderradiologen A und B. Weiterhin erfolgte der Vergleich der Befundung der Kinderradiologen A und B untereinander.

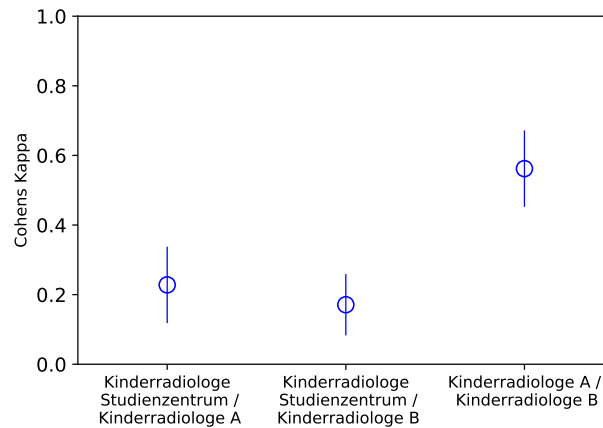


ABBILDUNG 3: Konkordanzanalyse zur Fragestellung Pneumonie ja / nein
Cohens Kappa (95 % Konfidenzintervall)

Die Übereinstimmung zwischen den Kinderradiologen aus den Studienzentren und jeweils den verblindeten externen Referenz-Kinderradiologen A und B erweist sich als niedrig (beobachtete Übereinstimmung 69 % bzw. 76 %; $\kappa = 0,17$ bzw. $\kappa = 0,23$; Abbildung 3). Der Vergleich der Beurteilung der beiden externen Referenz-Kinderradiologen A und B untereinander erbringt im Gegensatz dazu eine moderate Übereinstimmung (beobachtete Übereinstimmung 81 %; $\kappa = 0,56$; Abbildung 3).

3.2.2 Konkordanzanalyse der Befunde der WHO-Kriterien und Merkmale im pedCAPNETZ-Katalog

Weiterhin untersucht wurde die Interobserver-Übereinstimmung zwischen den externen Kinderradiologe A und B anhand der WHO-Kriterien und dem pedCAPNETZ-Merkmalskatalog. Die zwölf Kontrollaufnahmen wurden von den Kinderradiologen A und B als keine Pneumonie bewertet und für diese Untersuchung ausgeschlossen. Analysiert wurden die Befunde im Röntgen-Thorax der 233 in pedCAPNETZ eingeschlossenen Studienkinder. Hierfür wurde die beobachtete Übereinstimmung und Cohens Kappa ermittelt.

Bei der Konkordanzanalyse anhand der WHO-Kriterien bildet sich bei dem Kriterium Pleuraerguss eine gute Übereinstimmung (beobachtete Übereinstimmung 88 %; $\kappa = 0,64$; Abbildung 4) ab. Dahinter kommt das Kriterium Konsolidierung mit einer moderaten Übereinstimmung (beobachtete Übereinstimmung 75 %; $\kappa = 0,45$; Abbildung 4).

Die Übereinstimmung bei dem Kriterium Andere Infiltrate zeigt sich dagegen nicht ausreichend (beobachtete Übereinstimmung 57 %; $\kappa = 0,14$; Abbildung 4).

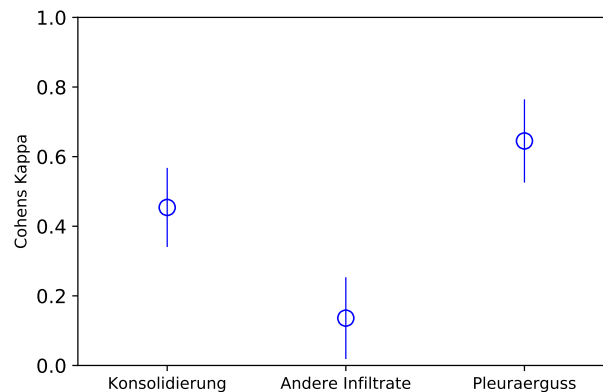


ABBILDUNG 4: Konkordanzanalyse der Befunde im WHO-Kriterien-Katalog
Übereinstimmung zwischen Kinderradiologe A und Kinderradiologe B
Cohens Kappa (95 % Konfidenzintervall)

Der pedCAPNETZ-Merkmalsskatalog enthält ebenfalls das Merkmal Pleuraerguss, das hier mit einer guten Übereinstimmung (beobachtete Übereinstimmung 88 %; $\kappa = 0,64$; Abbildung 5) wie in den WHO-Kriterien die größte Übereinstimmung aufweist. Bei den Merkmalen Infiltrat und Überblähungszonen zeigt sich eine moderate Übereinstimmung (beobachtete Übereinstimmung 80 % bzw. 71 %; $\kappa = 0,51$ bzw. $\kappa = 0,41$; Abbildung 5). Bei den Merkmalen Atelektase / Dystelektase und Peribronchiale Verdichtungen ergeben sich nur hinreichende Übereinstimmungen (beobachtete Übereinstimmung 62 % bzw. 72 %; $\kappa = 0,22$ bzw. $\kappa = 0,25$; Abbildung 5). Der Befundvergleich der Interstitiellen Zeichnungsvermehrung erbringt sogar eine nicht ausreichende Übereinstimmung (beobachtete Übereinstimmung 64 %; $\kappa = 0,17$; Abbildung 5) nahe der Übereinstimmung per Zufall.

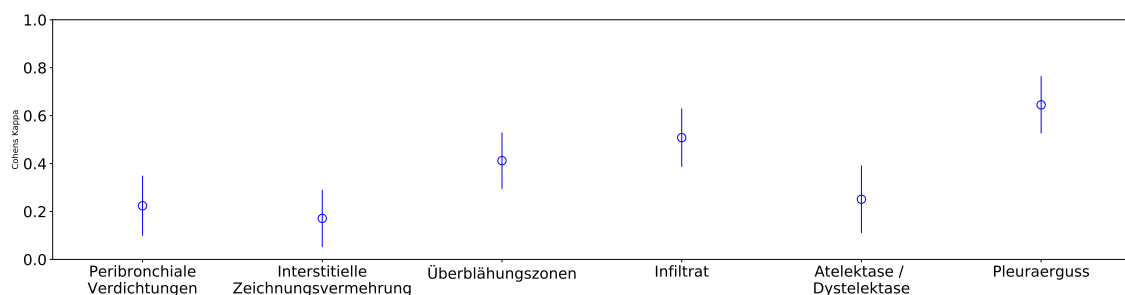


ABBILDUNG 5: Konkordanzanalyse der Befunde im pedCAPNETZ-Merkmalsskatalog
Übereinstimmung zwischen Kinderradiologe A und Kinderradiologe B
Cohens Kappa (95 % Konfidenzintervall)

3.2.3 Konkordanzanalyse bei der Befundung der Bild-Morphologie

Bei der Betrachtung der Übereinstimmung in den Angaben zur Bild-Morphologie wurde die beobachtete Übereinstimmung und Cohens Kappa ermittelt. Die Lobärpneumonie zeigt mit einer moderaten Übereinstimmung (beobachtete Übereinstimmung 88 %; $\kappa = 0,56$; Abbildung 6) die größte Übereinstimmung. Die Bronchopneumonie zeigt eine hinreichende Übereinstimmung (beobachtete Übereinstimmung 78 %; $\kappa = 0,3$; Abbildung 6) und die Interstitielle Pneumonie mit $\kappa < 0,2$ eine nicht ausreichende Übereinstimmung (beobachtete Übereinstimmung 84 %; $\kappa = 0,03$; Abbildung 6) nahe der Übereinstimmung per Zufall.

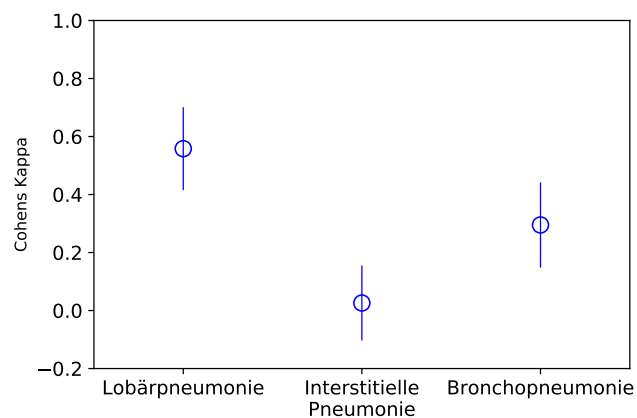


ABBILDUNG 6: Konkordanzanalyse der Befunde zur Bild-Morphologie der Pneumonie
Übereinstimmung zwischen Kinderradiologe A und Kinderradiologe B
Cohens Kappa (95 % Konfidenzintervall)

3.3 Einteilung der Kohorte in „Sichere“, „Wahrscheinliche“ und „Keine Pneumonie“

Alle 233 in dieser Arbeit analysierten Röntgen-Thorax-Aufnahmen der pedCAPNETZ-Studie wurden durch die lokalen nicht verblindeten Kinderradiologen aus den Studienzentren als Pneumonie gewertet. Anschließend wurden zwei externe Kinderradiologen gebeten, die Röntgen-Thorax-Aufnahmen ohne klinische Hintergrundinformationen zu befunden.

Auf Basis der zentralen Fragstellen nach dem Vorhandensein einer Pneumonie erfolgte eine Einteilung der Patienten in drei Gruppen. Die Patienten, bei denen der hausinterne Kinderradiologe und beide unabhängigen Kinderradiologen ein Infiltrat

bei der Befundung nachwiesen, wurden als „Sichere Pneumonie“ gewertet. Die Patienten mit Nachweis eines Infiltrates durch einen externen Radiologen, wurden als „Wahrscheinliche Pneumonie“ gewertet. Als „Keine Pneumonie“ wurden die Patienten ohne den Befund eines Infiltrates durch beide externen Radiologen gewertet.

TABELLE 7: Einteilung der Kohorte anhand der Befundung der Kinderradiologen in der Frage nach dem Vorhandensein einer Pneumonie

Studienzentrum	Sichere Pneumonie n (%)	Wahrscheinliche Pneumonie n (%)	Keine Pneumonie n (%)
Alle Studienzentren	142 (61)	48 (21)	43 (18)
Lübeck (n = 99)	51 (52)	21 (21)	27 (27)
Hannover (n = 71)	48 (68)	15 (21)	8 (11)
Oldenburg (n = 49)	33 (67)	10 (21)	6 (12)
Dresden (n = 14)	10 (71)	2 (24)	2 (14)

Insgesamt ergab sich hierdurch eine Zuteilung von 61 % der Studienkinder in die Gruppe der Sicheren Pneumonie, 21 % der Studienkinder in die Gruppe der Wahrscheinlichen Pneumonie und 18 % der Studienkinder in die Gruppe Keine Pneumonie. In der Unterteilung der Kinder anhand der Studienzentren, ergaben sich unterschiedliche Verhältnisse bei der Einordnung in die drei Gruppen. Die im Studienzentrum verhältnismäßig größte Untergruppe der Sicheren Pneumonie zeigt sich im Zentrum Dresden, bei einem kleinen Patientenkollektiv von insgesamt vierzehn Kindern, mit 71 %. Die im Studienzentrum verhältnismäßig größte Untergruppe Keine Pneumonie wurde im Zentrum Lübeck mit 27 % nachgewiesen. Vergleichbar erweisen sich die Anteile der Wahrscheinlichen Pneumonie in den drei Gruppen mit einer Range von 21-24 %.

3.4 Weiterführende Diagnostik in der pedCAPNETZ-Kohorte

Bei annähernd allen n = 233 Kindern wurde Blut abgenommen und ein Blutbild und CRP-Wert ermittelt. Die verschiedenen Verfahren der Erregerdiagnostik wurden zu unterschiedlichen Anteilen in der Kohorte durchgeführt. Bei 93 % der Kinder erfolgte eine Multiplex-PCR aus den oberen Atemwegen. Eine Multiplex-PCR der unteren Atemwege und mikrobiologische Diagnostik der oberen Atemwege wurde bei mehr als drei Viertel der Kinder durchgeführt. Bei mehr als einem Viertel der Kinder erfolgte eine mikrobiologische Diagnostik der oberen Atemwege. Etwa zwei Drittel der

Kinder erhielten eine Diagnostik im Urin auf Pneumokokken und Legionellen mittels Antigen-Schnelltest.

TABELLE 8: Darstellung der Anzahl der Kinder mit weiterführender Diagnostik in der Gesamtkohorte und den Untergruppen

Diagnostik	Gesamt (n = 233)	Sichere Pneumonie (n = 142)	Wahrscheinliche Pneumonie (n = 48)	Keine Pneumonie (n = 43)
Blutentnahme: CRP-Wert n (%)	230 (99)	141 (99)	47 (98)	42 (98)
Blutentnahme: Leukozyten n (%)	223 (96)	136 (96)	46 (96)	41 (95)
Multiplex-PCR der oberen Atemwege n (%)	216 (93)	131 (92)	46 (96)	39 (90)
Multiplex-PCR der unteren Atemwege n (%)	184 (79)	110 (77)	38 (79)	36 (84)
Bakteriologie der oberen Atemwege n (%)	69 (30)	36 (25)	16 (33)	17 (40)
Bakteriologie der unteren Atemwege n (%)	198 (85)	120 (85)	39 (81)	39 (91)
Pneumokokken-Ag- Schnelltest n (%)	167 (72)	107 (75)	36 (75)	24 (56)
Legionellen-Ag- Schnelltest n (%)	161 (69)	101 (71)	36 (75)	24 (56)

3.5 Gegenüberstellung der Auswertung klinischer Parameter in den Gruppen

Die Gruppen Sichere, Wahrscheinliche und Keine Pneumonie wurden auf sieben demographischen und klinischen Parametern zur signifikanten Unterscheidung geprüft. Es folgte eine Analyse von Alter, symptomatische Tage vor Vorstellung, höchste Körpertemperatur, Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung, Leukozytenzahl und CRP-Wert. Das Signifikanzniveau wurde bei Mehrfachtestung mit der Bonferroni-Korrektur auf 0,007 adjustiert. In der Tabelle 9 ist die Auswertung der Gruppe Pneumonie (Sichere und Wahrscheinliche Pneumonie zusammengefasst) gegenüber der Gruppe Keine Pneumonie dargestellt.

TABELLE 9: Gegenüberstellung Sichere und Wahrscheinliche Pneumonie versus Keine Pneumonie

Merkmale	Pneumonie* (n = 190)	Keine Pneumonie (n = 43)	P-Wert
Alter in Jahren Median (25%-75% Quartil)	2,5 (1-6)	1 (1-5)	0,173
Symptomatische Tage vor Vorstellung Median (25%-75% Quartil)	5 (3-9)	3 (1-6)	0,004
Höchste Körpertemperatur in ° C Median (25%-75% Quartil)	39,6 (39-40)	39,5 (39-40)	0,918
Atemfrequenz /min Mittelwert (Standardabweichung)	41 (15,73)	46,7 (21,45)	0,178
Sauerstoffsättigung in % Median (25%-75% Quartil)	95 (90-97)	93 (91-95)	0,353
Leukozyten Tsd./μl Median (25%-75% Quartil)	13 (10-19)	13 (9-15)	0,116
CRP g/dl Median (25%-75% Quartil)	34 (10-84)	14 (5-41)	0,003

*Gruppe der Sicheren und Wahrscheinlichen Pneumonie zusammengefasst

Die Parameter Alter, symptomatische Tage vor Vorstellung, höchste Körpertemperatur, Sauerstoffsättigung, Leukozyten und CRP-Wert wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen. Der Vergleich der Atemfrequenz erfolgte mit dem T-Test unabhängiger Stichproben. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied beim Vergleich des CRP-Wertes ($p = 0,003$) und der symptomatischen Tage vor Studieneinschluss ($p = 0,004$). Die weiteren Parameter Alter, höchste Körpertemperatur, Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung und Leukozyten unterschieden sich nicht signifikant.

Weiterhin erfolgte ein Vergleich der Gruppe Sichere Pneumonie mit der Gruppe Keine Pneumonie. Untersucht wurden die in Tabelle 14 (siehe Anhang) angegebenen sieben Parameter. Bei den Analysen wurden bei den jeweiligen Parametern die gleichen Tests angewandt wie beim vorherigen Vergleich. Das Signifikanzniveau wurde bei Mehrfachtestung erneut auf 0,007 angepasst. Bei diesem Vergleich konnte beim CRP-Wert mit ($p = 0,001$) sowie bei den symptomatischen Tagen vor Studieneinschluss mit ($p = 0,001$) erneut ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die weiteren

Parameter Alter, höchste Körpertemperatur, Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung und Leukozyten unterschieden sich nicht signifikant in den Gruppen.

3.6 Erregerdiagnostik und Gegenüberstellung in der Einteilung Sichere, Wahrscheinliche und Keine Pneumonie

Die Erregerdiagnostik erfolgte durch Multiplex-PCR und mikrobiologische Diagnostik der oberen und unteren Atemwege. Im Urin wurden Antigenschnelltests auf Pneumokokken und Legionellen durchgeführt. Abbildung 7 gibt eine Übersicht über die Ergebnisse in den unterschiedlichen Diagnostikverfahren. Angegeben ist die Anzahl der Kinder, bei denen die jeweilige Diagnostik erfolgt ist. Weiterhin abgebildet ist der prozentuale Anteil der positiven Erregernachweise innerhalb der Gruppe von Kindern mit beschriebener erfolgter Diagnostik. Dem gegenüber steht der prozentuale Anteil an Kindern, bei denen die jeweilige Diagnostik keinen Keimnachweis erbrachte.

Die Einteilung in die Gruppen Sichere, Wahrscheinliche und Keine Pneumonie wurde mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson auf signifikante Unterschiede bei den Erregernachweisen untersucht. Das Signifikanzniveau wurde bei Mehrfachtestung mit der Bonferroni-Korrektur auf 0,01 adjustiert.

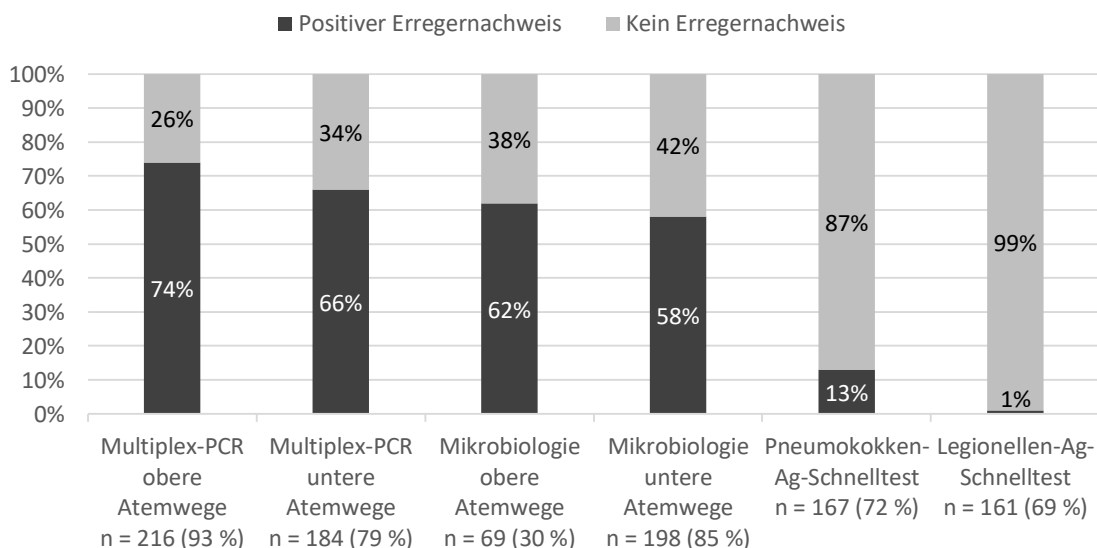


ABBILDUNG 7: Übersicht Erregerdiagnostik mit ihrem prozentualen Anteil an positivem und negativem Erregernachweis

3.6.1 Multiplex-PCR der oberen Atemwege

Die Multiplex-PCR der oberen Atemwege erfolgte bei 93 % der Studienkinder. In Abbildung 8 zeigt sich bei der Unterteilung in die Gruppen Sichere, Wahrscheinliche und Keine Pneumonie mit 91 % – 96 % ein ähnlicher prozentualer Anteil an durchgeführter Diagnostik bei den Kindern. Außerdem wird ein vergleichbarer Anteil an positiven Erregernachweisen (71 % – 79 %) in den Gruppen deutlich. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergibt keinen signifikanten Unterschied der Ergebnisse in der Gruppeneinteilung ($p = 0,44$).

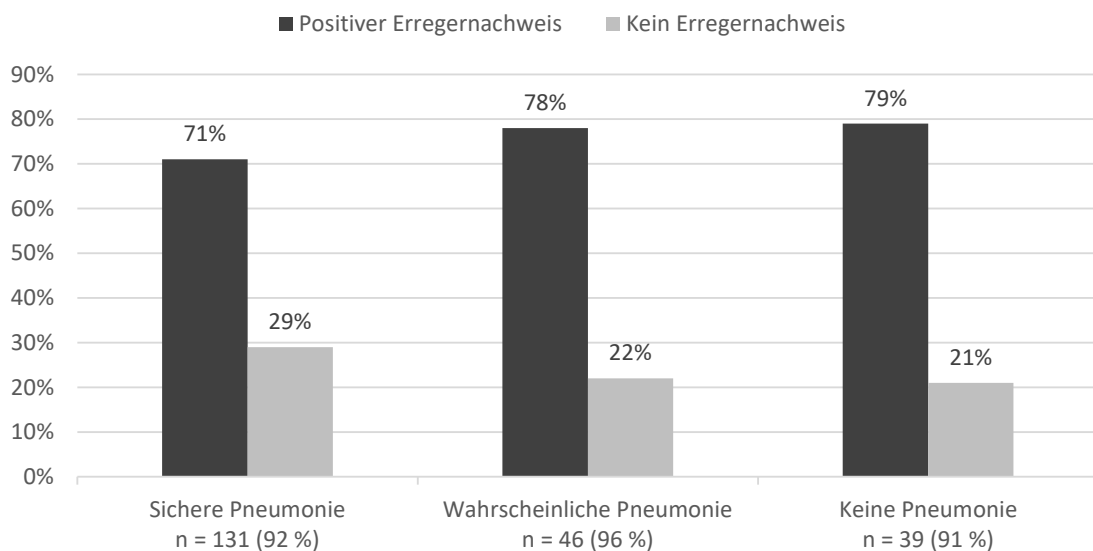


ABBILDUNG 8: Übersicht über die positiven Erregernachweise in den Gruppen Sichere, Wahrscheinliche und Keine Pneumonie in der Multiplex-PCR der oberen Atemwege

Die Tabelle 10 gibt eine Übersicht über die verschiedenen nachgewiesenen Erreger in der Multiplex-PCR der oberen Atemwege. Bei einigen Kindern wurden zwei bis vier verschiedene Erreger in einer Multiplex-PCR gefunden. Bei $n = 56$ Patienten erbrachte die Diagnostik keinen Erregernachweis. Dadurch erklärt sich, dass bei $n = 160$ Studienkindern 240 Erreger nachgewiesen wurden.

TABELLE 10: Erregernachweise der Multiplex-PCR der oberen Atemwege

Nachgewiesene Erreger	Gesamt (n = 160)	Sichere Pneumonie (n = 93)	Wahrscheinliche Pneumonie (n = 36)	Keine Pneumonie (n = 31)
RSV A/B n (%)	50 (21)	26 (19)	15 (27)	9 (19)
Rhinovirus n (%)	39 (16)	22 (16)	7 (13)	10 (21)
Humanes Bocavirus n (%)	33 (14)	18 (13)	8 (14)	7 (14)
Mycoplasma pneumoniae n (%)	30 (13)	23 (17)	4 (7)	3 (6)
Humanes Metapneumovirus A/B n (%)	20 (8)	12 (9)	3 (5)	5 (11)
Humanes Coronavirus (HKU 1, NL 63, 229E, OC43) n (%)	17 (7)	7 (5)	7 (13)	3 (6)
Parainfluenzavirus n (%)	16 (7)	9 (7)	4 (7)	3 (6)
Adenovirus n (%)	11 (5)	8 (6)	1 (2)	2 (4)
Enterovirus n (%)	10 (4)	3 (2)	3 (5)	4 (9)
Influenza-A-Virus n (%)	7 (3)	4 (3)	3 (5)	
Influenza-B-Virus n (%)	6 (3)	4 (3)	1 (2)	1 (2)
Parchovirus n (%)	1 (0)	1 (1)		
Gesamt * n (%)	240 (100)	137 (100)	56 (100)	47 (100)

*Gesamtanzahl aller nachgewiesenen Erreger inklusive der Mehrfachnennung unterschiedlicher Erreger bei einigen Kindern

Als häufigster Erreger kommt das Respiratory-Syncytial-Virus mit 21 % der nachgewiesenen Erreger vor. Des Weiteren wurde das Rhinovirus, das Humane Bocavirus und das Bakterium *Mycoplasma pneumoniae* mit 13 % – 16 % festgestellt.

In der Gruppe der Sicheren Pneumonie wurden das Respiratory-Syncytial-Virus mit 19 % und das Bakterium *Mycoplasma pneumoniae* mit 17 % am häufigsten nachgewiesen. Die Gruppe der Wahrscheinlichen Pneumonie zeigte unter den Gruppen den häufigsten Nachweis vom Respiratory-Syncytial-Virus mit 27 %. In der Gruppe Keine Pneumonie wurden anteilig die meisten Rhinoviren mit 21 % ermittelt.

3.6.2 Multiplex-PCR der unteren Atemwege

Bei 79 % der Studienkinder wurde eine Multiplex-PCR der unteren Atemwege durchgeführt. Abbildung 9 gibt den Anteil der durchgeführten Diagnostik in der Aufteilung der Gruppen Sichere, Wahrscheinliche und Keine Pneumonie an. Der prozentuale Anteil (77 % – 84 %) zeigt sich in den Gruppen vergleichbar. Ebenso erweist sich der prozentuale Anteil der positiven Erregernachweise (63 % – 74 %) als ähnlich. Der

Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergab keinen signifikanten Unterschied der Ergebnisse in der Gruppeneinteilung ($p = 0,42$).

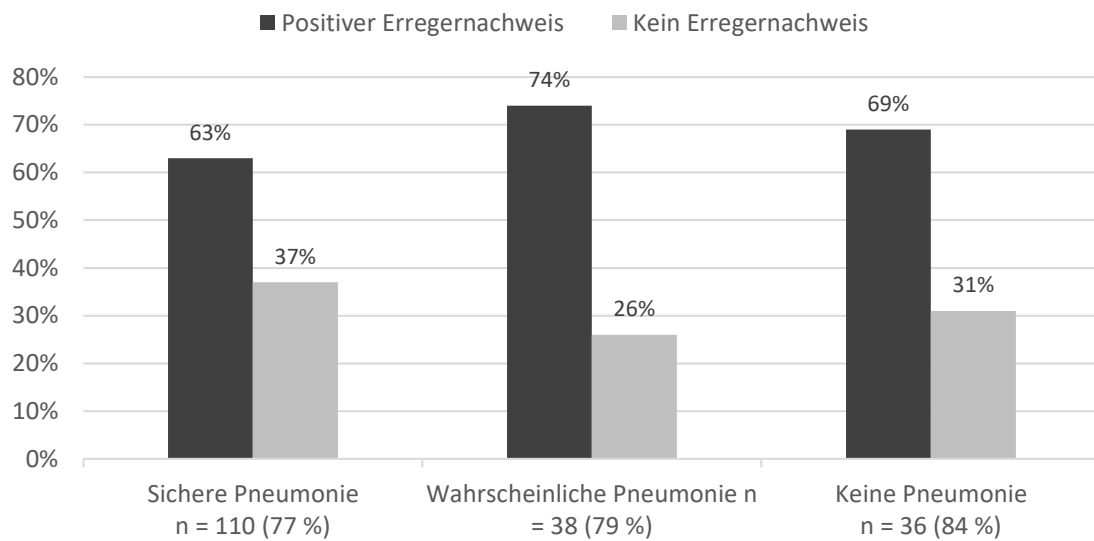


ABBILDUNG 9: Übersicht über die positiven Erregernachweise in den Gruppen Sichere, Wahrscheinliche und Keine Pneumonie in der Multiplex-PCR der unteren Atemwege

Tabelle 11 stellt die verschiedenen Erregernachweise der Multiplex-PCR der unteren Atemwege dar. Bei $n = 62$ Kindern wurden keine Erreger nachgewiesen. Bei $n = 21$ Kindern erbrachte die Diagnostik den Nachweis von zwei bis vier Erregern. Bei $n = 122$ Studienkindern wurden insgesamt 141 Erreger nachgewiesen.

TABELLE 11: Erregernachweise der Multiplex-PCR der unteren Atemwege

Nachgewiesener Erreger	Gesamt (n = 122)	Sichere Pneumonie (n = 69)	Wahrscheinliche Pneumonie (n = 28)	Keine Pneumonie (n = 25)
RSV A/B n (%)	35 (25)	15 (19)	11 (32)	9 (30)
Mycoplasma pneumoniae n (%)	30 (21)	24 (31)	4 (12)	2 (6)
Rhinovirus n (%)	18 (13)	10 (7)	5 (15)	3 (10)
Humanes Bocavirus n (%)	14 (10)	8 (6)	2 (6)	4 (13)
Humanes Coronavirus (HKU 1, NL 63, 229E, OC43) n (%)	9 (6)	4 (3)	3 (9)	2 (7)
Enterovirus n (%)	10 (7)	3 (2)	2 (6)	5 (17)
Humanes Metapneumovirus A/B n (%)	7 (5)	2 (1)	1 (3)	4 (13)
Parainfluenzavirus n (%)	5 (4)	4 (3)	1 (3)	
Influenza-A-Virus (universell, A/H1N1pdm09) n (%)	5 (4)	3 (2)	2 (6)	
Influenza-B-Virus n (%)	5 (4)	3 (2)	1 (3)	1 (3)
Parchovirus n (%)	2 (1)		2 (6)	
Adenovirus n (%)	1 (1)	1 (1)		
Gesamt * n (%)	141 (100)	77 (100)	34 (100)	30 (100)

*Gesamtanzahl aller nachgewiesenen Erreger inklusive der Mehrfachnennung unterschiedlicher Erreger bei einigen Kindern

Erneut zeigt sich das Respiratory-Syncytial-Virus mit 25 % als häufigster Erreger unter allen nachgewiesenen Erregern. Das Bakterium *Mycoplasma pneumoniae* wurde mit 21 % als zweithäufigster Erreger identifiziert.

In der Gruppe der Sicheren Pneumonie wurde das Bakterium *Mycoplasma pneumoniae* mit 31 % anteilig am häufigsten nachgewiesen. Das Respiratory-Syncytial-Virus wurde mit 32 % in der Gruppe der Wahrscheinlichen Pneumonie und mit 30 % in der Gruppe der Sicheren Pneumonie am häufigsten ermittelt.

3.6.3 Mikrobiologische Diagnostik der oberen Atemwege

Die mikrobiologische Diagnostik der oberen Atemwege wurde nur bei einem kleinen Anteil (30 %) der Studienkinder durchgeführt. Abbildung 10 stellt den prozentualen Anteil der mikrobiologischen Diagnostik in den oberen Atemwegen in den Gruppen Sichere, Wahrscheinliche und Keine Pneumonie. Im Chi-Quadrat-Test ergibt sich ein signifikanter Unterschied der Ergebnisse in der Gruppeneinteilung ($p = 0,004$). Die Gruppe Keine Pneumonie zeigt mit 88 % den größten Prozentsatz für einen positiven

Erregernachweis. Die Gruppe Sichere Pneumonie zeigt hingegen nur bei 44 % der Kinder einen positiven Erregernachweis.

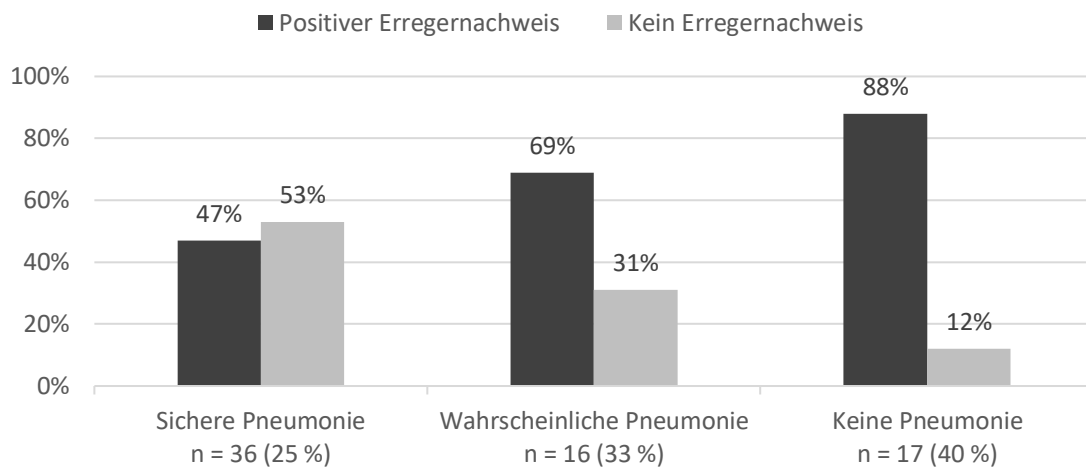


ABBILDUNG 10: Übersicht über die positiven Erregernachweise bei mikrobiologischer Diagnostik der oberen Atemwege in den Gruppen Sichere, Wahrscheinliche und Keine Pneumonie

In der Tabelle 12 sind die identifizierten Erreger der mikrobiologischen Diagnostik der oberen Atemwege dargestellt. Diese Diagnostik wurde bei n = 69 Kindern durchgeführt. Ein positiver Keimnachweis wurde bei n = 43 Kindern erbracht. Bei n = 26 Kindern wurde kein Erreger nachgewiesen. Bei einzelnen Kindern wurden mehrere unterschiedliche Erreger nachgewiesen. Insgesamt wurden 58 Bakteriennachweise bei n = 43 Kindern ermittelt.

TABELLE 12: Erregernachweise der mikrobiologischen Diagnostik der oberen Atemwege

Nachgewiesene Erreger	Kinder mit positivem Erregernachweis in Mikrobiologie der oberen Atemwege			
	Gesamt (n = 43)	Sichere Pneumonie (n = 17)	Wahrscheinliche Pneumonie (n = 11)	Keine Pneumonie (n = 15)
Haemophilus influenzae n (%)	20 (34)	7 (37)	5 (28)	8 (38)
Moraxella catarrhalis n (%)	12 (21)	4 (21)	3 (17)	5 (24)
Staphylococcus aureus n (%)	9 (16)	2 (11)	4 (22)	3 (14)
Streptococcus pneumoniae n (%)	6 (10)	2 (11)	1 (6)	3 (14)
Enterobacter n (%)	2 (3)		2 (11)	
Klebsiella oxytoca n (%)	1 (2)		1 (6)	
Pseudomonas spp. n (%)	1 (1)	1 (5)		
ORSA/MRSA n (%)	1 (1)	1 (5)		
Streptococcus pyogenes n (%)	1 (1)			1 (5)
Streptokokken (β-häm) non-A, non-B n (%)	1 (1)		1 (6)	
Bacillus species n (%)	1 (1)		1 (6)	
Propionibacterium acnes n (%)	1 (1)	1 (5)		
Streptococcus mitis n (%)	1 (1)			1 (5)
Corynebakterium n (%)	1 (1)	1 (5)		
Gesamtanzahl *n (%)	58 (100)	19 (100)	18 (100)	21 (100)

*Gesamtanzahl aller nachgewiesenen Erreger inklusive der Mehrfachnennung unterschiedlicher Erreger bei einigen Kindern

Am häufigsten nachgewiesen wurde *Haemophilus influenzae* mit 34 %, *Moraxella catarrhalis* mit 21 %, *Staphylococcus aureus* mit 16 % und *Streptococcus pneumoniae* mit 10 %. Der *Haemophilus influenzae* zeigte sich mit 37 % bei der Sicheren Pneumonie, 28 % bei der Wahrscheinlichen Pneumonie und 38 % bei der Gruppe Keine Pneumonie am häufigsten.

3.6.4 Mikrobiologische Diagnostik der unteren Atemwege

Die mikrobiologische Diagnostik der unteren Atemwege wurde bei 85 % der Studienkinder durchgeführt. In der Untersuchung zeigte sich bei 58 % der Kinder ein positiver Erregernachweis und bei 42 % kein Keimnachweis. Abbildung 11 gibt den prozentualen Anteil der durchgeführten Diagnostik in der Aufteilung der Gruppen Sichere, Wahrscheinliche und Keine Pneumonie an. Der prozentuale Anteil an Kindern

(81 % – 91 %), bei denen die Diagnostik durchgeführt wurde, zeigt sich in den Gruppen vergleichbar. Ebenso erweist sich der prozentuale Anteil der positiven Erregernachweise (56 % – 62 %) als ähnlich. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergab keinen signifikanten Unterschied der Ergebnisse in der Gruppeneinteilung ($p = 0,81$).

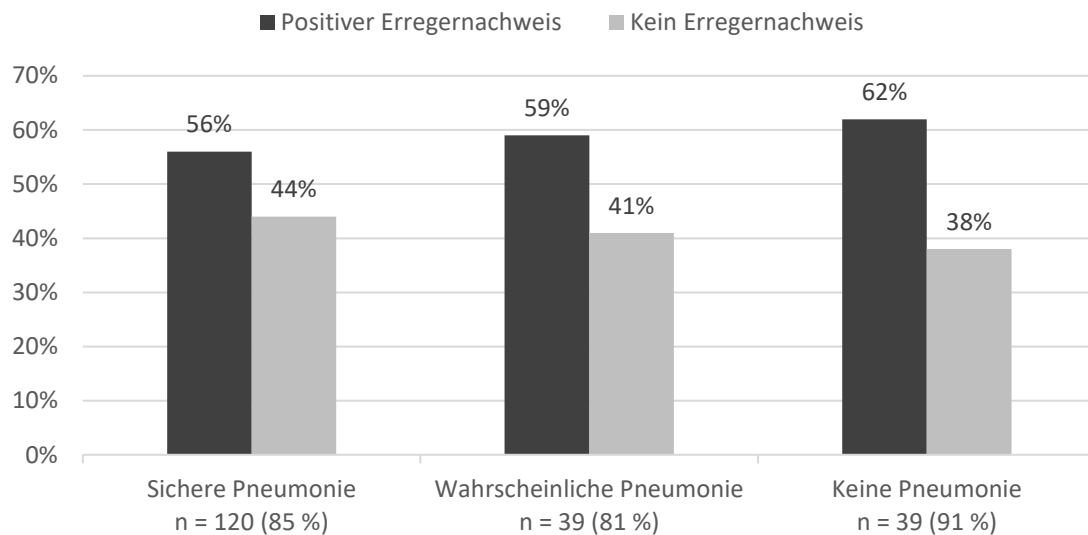


ABBILDUNG 11: Übersicht über die mikrobiologische Diagnostik der unteren Atemwege in den Gruppen Sichere, Wahrscheinliche und Keine Pneumonie

Tabelle 13 zeigt die Erregernachweise in der mikrobiologischen Diagnostik der unteren Atemwege, die bei $n = 198$ Kindern (58 %) durchgeführt wurde. Bei einigen Kindern erbrachte sie zwei bis drei Erregernachweise. Insgesamt wurden 149 Erreger bei $n = 114$ Studienkindern nachgewiesen. Bei $n = 84$ Kindern wurde kein Keimnachweis in der mikrobiologischen Diagnostik der unteren Atemwege erbracht.

TABELLE 13: Erregernachweise der mikrobiologischen Diagnostik der unteren Atemwege

Nachgewiesene Erreger	Kinder mit positivem Erregernachweis in Mikrobiologie der unteren Atemwege			
	Gesamt (n = 114)	Sichere Pneumonie (n = 67)	Wahrscheinliche Pneumonie (n = 23)	Keine Pneumonie (n = 24)
Haemophilus influenzae n (%)	34 (23)	18 (21)	9 (29)	7 (21)
Haemophilus parainfluenzae n (%)	23 (15)	17 (20)	2 (6)	4 (12)
Staphylococcus aureus n (%)	14 (9)	11 (13)	2 (6)	1 (3)
Enterobacter n (%)	12 (8)	9 (11)	1 (3)	2 (6)
Actinobacter spp. n (%)	11 (7)	5 (6)	3 (10)	4 (12)
Haemophilus spp. n (%)	8 (5)	1 (1)	3 (10)	4 (12)
Candida albicans n (%)	8 (5)	5 (6)	1 (3)	2 (6)
Haemophilus haemolyticus n (%)	6 (4)	2 (2)	3 (10)	1 (3)
Klebsiella oxytoca n (%)	5 (3)	2 (2)	1 (3)	2 (6)
Streptococcus pneumoniae n (%)	4 (3)	2 (2)	1 (3)	1 (3)
E. coli n (%)	4 (3)	1 (1)		3 (9)
Vergrünende Streptokokken n (%)	3 (2)	2 (2)		1 (3)
Streptococcus pyogenes n (%)	2 (1)	2 (2)		
Haemophilus parahaemolyticus n (%)	2 (1)	1 (1)	1 (3)	
Pantoea sp. n (%)	2 (1)		2 (6)	
Moraxella catarrhalis n (%)	2 (1)	1 (1)	1 (3)	
Klebsiella pneumoniae n (%)	2 (1)	2 (2)		
Serratia marcescens n (%)	1 (1)		1 (3)	
Stenotrophomonas maltophilia n (%)	1 (1)	1 (1)		
Candida guilliermondii n (%)	1 (1)	1 (1)		
Streptokokken (β-häm) non-A, non-B n (%)	1 (1)			1 (3)
Bacillus spp n (%)	1 (1)	1 (1)		
Nonfermenter n (%)	1 (1)	1 (1)		
Pseudomonas spp. n (%)	1 (1)			1 (3)
Gesamtanzahl * n (%)	149 (100)	85 (100)	31 (100)	33 (100)

*Gesamtanzahl aller nachgewiesenen Erreger inklusive der Mehrfachnennung unterschiedlicher Erreger bei einigen Kindern

Am häufigsten wurde *Haemophilus influenzae* mit 23 %, *Haemophilus parainfluenzae* mit 15 % und *Staphylococcus aureus* mit 9 % nachgewiesen. Der *Haemophilus influenzae*

zeigte sich zusätzlich mit 21 % bei der Gruppe Sichere Pneumonie, 29 % bei der Gruppe Wahrscheinliche Pneumonie und 18 % bei der Gruppe Keine Pneumonie am häufigsten.

3.6.5 Antigenschnelltest im Urin

Der Pneumokokken-Antigen-Schnelltest im Urin wurde bei 72 % der Studienkinder durchgeführt. Abbildung 12 gibt eine Übersicht über den prozentualen Anteil der Kinder in der Einteilung der Gruppen, bei denen der Test durchgeführt wurde. In der Gruppe der Sicheren und der Wahrscheinlichen Pneumonie waren es 75 %, bei der Gruppe Keine Pneumonie nur 56 %. Im Chi-Quadrat-Test bildet sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich der Ergebnisse in den Gruppen ab ($p = 0,02$). Es zeigt sich ein vermehrter positiver Nachweis von Pneumokokken-Antigen in der Gruppe der Sicheren Pneumonie mit 19 %.

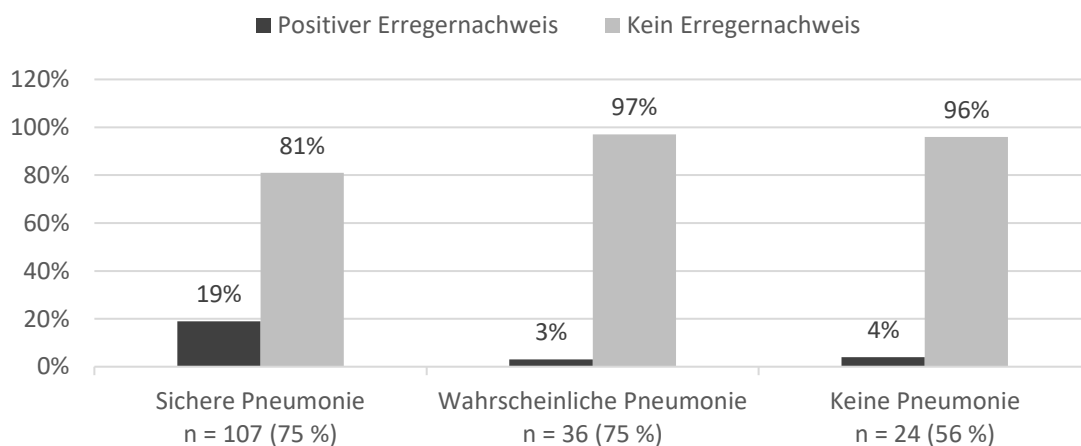


ABBILDUNG 12: Übersicht über die Urindiagnostik auf Pneumokokken in den Gruppen Sichere, Wahrscheinliche und Keine Pneumonie

Der Legionellen-Antigen-Schnelltest im Urin wurde bei 69 % der Studienkinder durchgeführt. Er erbrachte bei einem Kind der Gruppe der Sicheren Pneumonie ein positives Ergebnis.

3.7 Auftreten positiver Virologie und Bakteriologie in der Einteilung Sichere, Wahrscheinliche und Keine Pneumonie

Im Folgenden wurden die Studienkinder in der Kohorte betrachtet, die eine umfangreiche, möglichst lückenlose Erregerdiagnostik erhalten haben. Es wurde analysiert, wie viele dieser Kinder einen positiven Virusnachweis, Bakteriennachweis oder kombinierten Nachweis der Erreger aufweisen. Bei n = 119 (51 %) der Studienkinder ist eine Multiplex-PCR der oberen und unteren Atemwege, mikrobiologische Diagnostik der unteren Atemwege und Urindiagnostik auf Pneumokokken und Legionellen erfolgt. Die mikrobiologische Diagnostik der oberen Atemwege wurde nur bei einem geringen Anteil der Kohorte durchgeführt und daher bei dieser Analyse ausgeschlossen.

Die Zusammenfassung der positiven Erregernachweise, erbringt bei n = 58 (49 %) Studienkindern einen kombiniert positiven Nachweis von Viren und Bakterien. Einen positiven Virusnachweis ohne Nachweis von Bakterien stellt sich bei n = 22 (18 %) Studienkindern dar. Ein rein bakteriologischer Nachweis ohne Nachweis von Viren findet sich bei n = 31 (26 %) der hier untersuchten Kinder. Die Abbildung 13 vermittelt eine Übersicht über die Erregernachweise anhand der Gruppeneinteilung in Sichere, Wahrscheinliche und Keine Pneumonie. In den Gruppen wurde die umfangreiche Erregerdiagnostik bei einem vergleichbaren prozentualen Anteil der Gruppe (44 % – 52 %) durchgeführt.

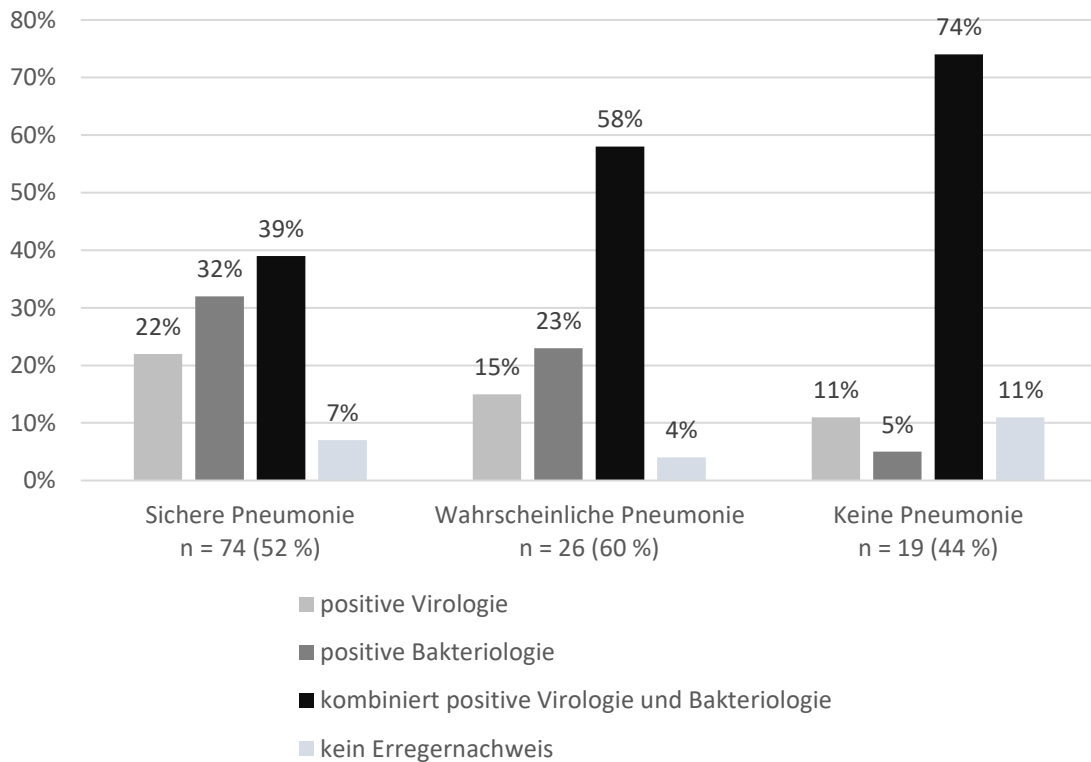


ABBILDUNG 13: Übersicht über die Anteile positiver Virologie und Bakteriologie in den Gruppen Sichere, Wahrscheinliche und Keine Pneumonie

In allen drei Gruppen nimmt der Anteil an kombiniert positiver Virologie und Bakteriologie den größten Platz ein. Bei n = 74 % der Kinder aus der Gruppe Keine Pneumonie wurde ein kombiniert positiver virologisch-bakteriologischer Nachweis erbracht. Im Vergleich dazu waren es in der Gruppe der Sicherer Pneumonie nur 39 % mit kombiniert positiver Virologie und Bakteriologie. In der Gruppe der Sicherer Pneumonie wurde mit 32 % der größte Anteil an positiver Bakteriologie bei unauffälliger Virologie nachgewiesen. Ebenfalls wurde in der Gruppe der Sicherer Pneumonie mit 22 % der größte Anteil rein positiver virologischer Nachweise erbracht. In allen drei Gruppe machten die Kinder ohne Erregernachweis nur einen geringen Teil der Gruppe aus (4 % – 11 %).

4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der Interobserver-Übereinstimmung von Kinderradiologen in Deutschland bei der Befundung von Röntgen-Thorax-Aufnahmen von Kindern mit ambulant erworbener Pneumonie (pediatric community acquired pneumonia, pCAP). Betrachtet wurde die Übereinstimmung unter den Kinderradiologen anhand festgelegter, gängiger Merkmale der pCAP im Röntgen-Thorax [16, 54, 57]. Die statistischen Analysen erbrachten eine hohe Varianz der Interobserver-Übereinstimmung für einzelnen Merkmale.

Zentrales Thema war dabei die Analyse der Übereinstimmung bei der Frage nach dem Vorhandensein einer pCAP im Röntgen-Thorax. Verglichen wurden die Befunde von Kinderradiologen aus dem klinischen Setting der pedCAPNETZ-Studienzentren mit den Befunden von zwei erfahrenen, unabhängigen Kinderradiologen (Kinderradiologe A und Kinderradiologe B). Kinderradiologe A und Kinderradiologe B führten die Befundung der Röntgen-Thorax-Aufnahmen verblindet, d. h. ohne Zugriff auf die klinischen Patientendaten, durch. Die Konkordanzanalyse zwischen den Kinderradiologen aus den Studienzentren mit Kinderradiologe A und Kinderradiologe B anhand von 245 Röntgen-Thorax-Aufnahmen erbrachte eine nicht ausreichende und hinreichende Übereinstimmung (beobachtete Übereinstimmung 69 % bzw. 76 %; $\kappa = 0,17$ bzw. $\kappa = 0,23$). Im Gegensatz dazu erweist sich die Übereinstimmung zwischen Kinderradiologe A und Kinderradiologe B als moderat (beobachtete Übereinstimmung 81 %; $\kappa = 0,56$).

Der reguläre klinische Ablauf bei Vorstellung eines Kindes mit Verdacht auf Pneumonie im Krankenhaus oder bei einem niedergelassenen Kinderarzt läuft so ab, dass der Pädiater nach erfolgter Anamnese und körperlicher Untersuchung die Indikation zur Röntgen-Thorax-Aufnahme stellt. In der Anforderung des Röntgen-Thorax steht häufig die Verdachtsdiagnose Pneumonie. Der Kinderradiologe überprüft die Plausibilität der Anforderung, bestätigt die Indikation zum Röntgen-Thorax und führt nach erfolgter Aufnahme die Interpretation des Röntgen-Thorax-Bildes durch. Bei der Befundung hat er Zugriff auf die klinischen Patientendaten. In der

Literatur ist beschrieben, dass die Fehlerfreiheit der Befundung von pathologischen Veränderungen in Röntgen-Thorax-Aufnahmen durch die Einsicht in klinische Daten der untersuchten Kinder erhöht wird [50]. Eine kanadische Studie zur Untersuchung der Validität der Interpretation von Röntgen-Thorax-Aufnahmen bei Kindern mit Fieber konnte nachweisen, dass die Interpretation des Kinderradiologen durch die vorangegangene Befundung des diensthabenden Pädiaters beeinflusst wird, jedoch nicht durch klinischen Patientendaten [28]. Andererseits konnte eine Studie aus Amerika zur Untersuchung der Auswirkung klinischer Patientendaten auf die Befundung von Röntgen-Thorax-Aufnahmen durch sechs zertifizierte Kinderradiologen zeigen, dass es zu keiner signifikanten Verbesserung der Interobserver-Übereinstimmung bei der Identifikation von „Konsolidierung“, „Pleuraerguss“, „Andere Infiltrate“, „Peribronchiale Verdichtungen“ und „Interstitiellem Infiltrat“ durch Aufklärung der Radiologen über die Krankheitsgeschichte des Patienten kommt. Jedoch wurde durch dieselbe Studie ersichtlich, dass die individuelle Interpretation der Röntgen-Thorax-Aufnahmen unterschiedlich durch das Wissen über die klinischen Patientendaten beeinflusst wird. Bei drei der sechs Kinderradiologen führte das Wissen über die klinische Krankheitsgeschichte zu einer häufigeren Identifizierung von Konsolidierungen wohingegen sie bei zwei der sechs Kinderradiologen zu einer verminderten Identifikation dieser führte [49].

An dieser Stelle lässt sich methodenkritisch hinterfragen, ob die Untersuchung der Interobserver-Übereinstimmung der Befundung von Röntgen-Thorax-Aufnahmen bei Kindern mit Pneumonie ein anderes Ergebnis erbracht hätte, wenn an Stelle von zwei unabhängigen, verblindeten Kinderradiologen sechs Kinderradiologen die Röntgen-Thorax-Aufnahmen befundet hätten. Allerdings stand die begrenzte finanzielle Ausstattung der pedCAPNETZ-Studie einer aus methodischer Sicht wünschenswerten Ausweitung der Gruppe der befundenden Kinderradiologen im Wege.

Die Ausgangssituation bei der Befundung zwischen den Kinderradiologen in den Studienzentren und den externen Kinderradiologen A und B unterschieden sich in einem weiteren Punkt. Die externen Kinderradiologen wurden zusätzlich darüber informiert, dass die Röntgen-Thorax-Sammlung auch Aufnahmen von Kindern ohne Pneumonie-Befund enthält. Dies ermöglichte die Durchführung einer verblindet-kontrollierten Befundung.

In der Röntgen-Thorax-Sammlung befanden sich insgesamt 233

Röntgen-Thorax-Aufnahmen, bei denen zuvor die Diagnose Pneumonie vom lokalen Kinderradiologen aus der pedCAPNETZ-Studie bestätigt worden war. Kinderradiologe A und Kinderradiologe B bestätigten bei nur 142 Röntgen-Thorax-Aufnahmen (61 %) einstimmig den Befund der Pneumonie. Bei 43 Röntgen-Thorax-Aufnahmen (18 %) schlossen sie übereinstimmend nach radiologischen Kriterien eine Pneumonie aus. Dies bedeutet, dass bei beinahe jeder fünften Röntgen-Thorax-Aufnahme nicht die Kriterien einer Pneumonie erfüllt sind. Betrachtet man die Aufteilung auf die Studienzentren, in denen sie rekrutiert wurden, zeigt sich eine Range der als radiologisch nicht-Pneumonie befundenen Röntgen-Thorax-Aufnahmen von 11 % – 27 %. Das bedeutet, dass Kinderradiologen A und B mit keinem Kinderradiologen der Studienzentren in der Fragestellung nach dem Vorhandensein einer Pneumonie zu 100 % übereinstimmten. Es wird deutlich, dass auch nach dieser Aufteilung Kinderradiologe A und B im Vergleich mit allen vier Studienzentren seltener die Diagnose Pneumonie stellten als die lokalen Kinderradiologen. Dieses Ergebnis lässt die Hypothese zu, dass sich die standardisierte Untersuchung der Befundung von Röntgen-Thorax-Aufnahmen anhand einer Registerstudie nicht vollständig auf das Setting der Befundung im klinischen Alltag nach den Kriterien der „best clinical practice“ übertragen lässt.

Neben der globalen Beurteilung „Pneumonie ja / nein“ wurde die Interobserver-Übereinstimmung zwischen Kinderradiologe A und Kinderradiologe B anhand spezifischer Merkmale der pCAP im Röntgen-Thorax untersucht. Analysiert wurde die Übereinstimmung in den Befunden des WHO-Kriterien-Katalogs, des pedCAPNETZ-Merkmalskatalogs und der Bild-Morphologie. Die Ergebnisse zeigen erneut eine hohe Varianz der Interobserver-Übereinstimmung für die untersuchten Merkmale. Die einzig gute Übereinstimmung findet sich für die Befundkategorie „Pleuraerguss“. Eine moderate Übereinstimmung zeigte sich bei den Merkmalen „Konsolidierung“, „Infiltrat“ und „Überblähungszonen“. Ersichtlich wird, dass sich bei den Befunden „Andere Infiltrate“ und „Interstitielle Zeichnungsvermehrung“ mit $\kappa < 0,2$ eine nicht ausreichende Übereinstimmungsquote findet, die nur unwesentlich über einer „Übereinstimmung per Zufall“ liegt.

Passend zu den Ergebnissen dieser Arbeit werden in der Literatur zur Untersuchung der Interobserver-Variabilität bei der Befundung von Röntgen-Thorax-Aufnahmen Konsolidierung und Pleuraerguss als Merkmale mit hoher Interobserver-Übereinstimmung beschrieben [49]. Ungeachtet der standardisierten,

genau definierten Befundung, zeigt sich in Studien jedoch auch in den Kriterien des WHO-Katalogs eine wechselnde Interobserver-Übereinstimmung. Insbesondere variiert diese im Zusammenhang mit den im Katalog untersuchten Kriterien Konsolidierung, Pleuraerguss und Andere Infiltrate [4]. Der Fokus des WHO-Kriterien-Katalogs liegt auf einer möglichst hohen Übereinstimmung bei dem Befund der Konsolidierung [57]. Dieser Befund zeigt sich im Gegensatz zu dem Befund „Andere Infiltrate“ relativ reproduzierbar bei der Untersuchung der Interobserver-Übereinstimmung [37]. Trotz umfangreicher Definition des Begriffes „Konsolidierung“ wird dieser bei der Interpretation einer Röntgen-Thorax-Aufnahme subjektiv gedeutet. Auf Grund unterschiedlicher Auslegungen der 2001 publizierten WHO-Kriterien zur standardisierten Interpretation von Röntgen-Thorax-Aufnahmen bei Kindern mit Pneumonie, erfolgte im Jahr 2017 eine Präzisierung der Definitionen zu denen im Katalog erhobenen Kriterien durch eine WHO-Arbeitsgruppe [33]. Durch Studien zur Interobserver-Übereinstimmung konnte belegt werden, dass gezieltes Training zur Anwendung des standardisierten WHO-Kriterien-Katalogs zu einer verbesserten Identifikation der pCAP im Röntgen-Thorax führt [10].

In der Literatur findet sich kein einheitlich standardisierter Befundkatalog zur Interpretation von Röntgen-Thorax-Aufnahmen für die klinische Anwendung bei Verdacht auf Pneumonie. Diese Arbeit bezieht sich auf den in der pedCAPNETZ-Studie festgelegten Merkmalskatalog, der geläufigen Termini aus dem deutschsprachigen Raum zur Befunderhebung bei pCAP umfasst. Es finden sich unterschiedliche Definitionen zu den typischen Merkmalen der pCAP im Röntgen-Thorax bei der Durchsicht von Fachliteratur. Der im pedCAPNETZ-Merkmalskatalog erfasste Befund „Infiltrat“, der grundlegend für die Diagnosestellung der radiologischen Pneumonie ist, ist laut „Fleischner Society“, einer internationalen, multidisziplinären Gesellschaft für Thorax-Radiologie [15], umstritten. In dieser Arbeit erwies das Merkmal Infiltrat neben dem Pleuraerguss die beste Übereinstimmung im pedCAPNETZ-Merkmalskatalog auf. In dem „Fleischner Society glossary of terms of thoracic imaging“ wird empfohlen, den Begriff Infiltrat auf Grund seiner Vieldeutigkeit und geringen Aussagekraft nicht mehr zu verwenden [19]. Trotz dieser Kontroverse um die Vieldeutigkeit der Termini typischer Merkmale der pCAP im Röntgen-Thorax entschieden wir uns bei dieser Arbeit gegen die Einführung festgelegter Definitionen für die Merkmale im pedCAPNETZ-Merkmalskatalog und der Bild-Morphologie, um die Untersuchung der Interobserver-Übereinstimmung möglichst Vergleichbar zur Befundung im normalen

Krankenhausbetrieb darzustellen. Dies ermöglicht zusätzlich den Vergleich der Interobserver-Variabilität eines standardisierten definierten Befundkatalogs, dem WHO-Kriterien-Katalog mit einem nicht einheitlich definierten Befundkatalog, dem pedCAPNETZ-Merkmalkatalog. Die Ergebnisse zur Untersuchung der Interobserver-Übereinstimmung anhand einzelner Merkmale im Röntgen-Thorax bestätigen die Hypothese, dass bestimmte Merkmale im Röntgen-Thorax eine reproduzierbar hohe Interobserver-Übereinstimmung aufweisen. Jedoch bleibt trotz dessen eine Interobserver-Variabilität bestehen, die dem Pädiater im klinischen Setting bei therapeutischen Entscheidungen bewusst sein sollte. Weiterhin lässt sich bestätigen, dass der standardisierte WHO-Kriterien-Katalog sowie der nicht-definierte pedCAPNETZ-Merkmalkatalog jeweils Merkmale enthalten, die eine nicht ausreichende Interobserver-Übereinstimmung aufweisen. Damit ist eine verlässliche Reproduzierbarkeit dieser Merkmale nicht gegeben. Dies widerspricht der Hypothese, dass ein standardisierter Kriterien-Katalog bei der Untersuchung der Interobserver-Übereinstimmung bei der Befundung von Röntgen-Thorax-Aufnahmen einen Vorteil gegenüber dem nicht-definierten Katalog zeigt. Jedoch bleibt zu bedenken, dass Kinderradiologe A und Kinderradiologe B kein gezieltes Training zur Anwendung des standardisierten WHO-Kriterien-Katalogs vor Interpretation erhielten. Die Kombination der Standardisierung mit gezieltem Training führt laut Studien zu einer verbesserten Interobserver-Übereinstimmung bei der Befundung von Röntgen-Thorax-Aufnahmen [10].

Die Untersuchung der Interobserver-Übereinstimmung in der Befundung der Bild-Morphologie ergab nur für die Lobärpneumonie eine moderate Übereinstimmung. Bei der Interstitiellen Pneumonie zeigte sich eine nicht ausreichende Übereinstimmung nahe der Übereinstimmung per Zufall. Diese Auswertung ist vergleichbar mit den Ergebnissen aus einer amerikanischen Studie, die zu der Schlussfolgerung gekommen ist, dass der radiologische Befund eines interstitiellen Infiltrats sich im Gegensatz zum alveolären Infiltrat nicht verlässlich zeigt [37]. Die Lobärpneumonie ist häufig mit einer bakteriellen Infektion assoziiert, wohingegen die Interstitielle Pneumonie mit bakteriellen und viralen Erregern assoziiert ist [51]. Aufgrund der insgesamt nicht ausreichenden Übereinstimmung bei der Befundung der Interstitiellen Pneumonie und ihrem beschriebenen differierenden Erregerspektrum, sollte kein Rückschluss auf den Erreger oder eine Therapieentscheidung allein anhand des Befunds im Röntgen-Thorax erfolgen.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurden die Kategorien „Sichere Pneumonie“ und „Keine Pneumonie“ auf Unterschiede im Hinblick auf erhobene klinische, laborchemische und mikrobiologische Variablen untersucht. Auf Basis der zentralen Fragestellung nach dem Vorhandensein einer Pneumonie, erfolgte eine Einteilung der Patienten in drei Gruppen. Die Patienten, bei denen der lokale und beide unabhängigen Kinderradiologen eine Pneumonie feststellten, wurden als „Sichere Pneumonie“ gewertet. Die Patienten mit Nachweis einer Pneumonie durch den lokalen und einen der beiden externen Kinderradiologen wurden als „Wahrscheinliche Pneumonie“ gewertet. Als „Keine Pneumonie“ wurden die Patienten ohne den Befund einer Pneumonie durch beide externen Kinderradiologen gewertet, bei denen der lokale Radiologe aber die Diagnose einer Pneumonie gestellt hatte.

In der Gruppe der Sicheren Pneumonie zeigte sich ein signifikant höherer CRP-Wert und eine signifikant höhere Anzahl an symptomatischen Tagen vor Studieneinschluss als in der Gruppe Keine Pneumonie. Ein vergleichbar signifikanter Unterschied in den beiden Parametern wurde ebenfalls bei der Gegenüberstellung der Gruppe Keine Pneumonie mit der zusammengefassten Gruppe der Sicheren und Wahrscheinlichen Pneumonie erbracht. Die weiteren Parameter Alter, höchste Körpertemperatur, Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung und Leukozytenzahl unterschieden sich bei beiden Vergleichen nicht signifikant.

Die Gruppe Keine Pneumonie umfasst 18 % der untersuchten Kinder der pedCAPNETZ-Kohorte. Alle pedCAPNETZ-Studienkinder zeigten bei Einschluss in die Studie zum Zeitpunkt des Aufnahme-Röntgen-Thorax eine Klinik passend zu einer Pneumonie. Eine amerikanische Studie zu ambulant erworbenen Pneumonien im Erwachsenenalter konnte nachweisen, dass Patienten mit einer klinischen Pneumonie erst im zeitlichen Verlauf ein Infiltrat im Röntgen-Thorax entwickeln. In dieser Studie entfalteten mehr als die Hälfte der Patienten mit klinischer Pneumonie 48 Stunden nach unauffälligem Aufnahme-Röntgen-Thorax ein Infiltrat im Verlaufs-Röntgen-Thorax [18]. Bei der Gruppe Keine Pneumonie in unsere Arbeit erfolgte die Röntgen-Thorax-Aufnahme zu einem früheren Zeitpunkt im Krankheitsverlauf als in der Gruppe Sichere und Wahrscheinliche Pneumonie. Auf Grund dieser Daten lässt sich die Hypothese aufstellen, dass einige Kinder der Gruppe Keine Pneumonie in einem Röntgen-Thorax zu einem späteren Zeitpunkt ihres Krankheitsverlaufs eine für eine Pneumonie positives Röntgen-Thorax gezeigt

hätten. Umgekehrt wäre bei Kindern aus der Gruppe der Sicheren Pneumonie in einem Röntgen-Thorax zu einem früheren Zeitpunkt eine Pneumonie ausgeschlossen worden. Für den klinischen Alltag lässt sich daraus ableiten, dass Informationen aus der individuellen Krankengeschichte für die valide Einordnung radiologischer Befunde unerlässlich sind. Diese Befunde lassen zudem Zweifel aufkommen, ob das Vorliegen eines "radiologischen Pneumoniebefundes" ein geeignetes Einschlusskriterium für die pedCAPNETZ-Kohorte ist.

Grundsätzlich steigt die CRP-Konzentration im Blut mit einer zeitlichen Latenz von ca. 6-10 Stunden [29]. Der Studieneinschluss und damit die Blutentnahme erfolgte in der Gruppe Sichere Pneumonie zu einem späteren Zeitpunkt im Krankheitsverlauf als bei der Gruppe Keine Pneumonie. An dieser Stelle ist zu vermuten, dass die CRP-Werte in der Gruppe Sichere Pneumonie signifikant höher sind, da die Konzentration im Blut zu einem späteren Zeitpunkt nach dem Krankheitsbeginn bestimmt wurde.

Die komplizierte Pneumonie mit ihren Befunden Infiltrat mit Pleuraerguss oder Pleuraempyem hat auf Grund guter Reproduzierbarkeit ihrer Merkmale gute Voraussetzungen für den sicheren Nachweis im Röntgen-Thorax. Häufigste Erreger einer komplizierten Pneumonie sind bakterielle Erreger wie Pneumokokken, Streptokokken der Gruppe A und Staphylokokken [31]. Eine bakterielle Pneumonie bei Kindern ist assoziiert mit erhöhten CRP-Werten [41]. Komplizierte Pneumonien zeigen einen protrahierten Krankheitsverlauf mit anhaltendem Fieber oder sekundärer Verschlechterung [44]. Diese Daten unterstützen die Hypothese, dass die Gruppe Sichere Pneumonie anteilig mehr Kinder mit einer komplizierten Pneumonie mit protrahiertem Krankheitsverlauf, hohen CRP-Werten und Infiltrat mit Pleuraerguss oder Pleuraempyem im Röntgen-Thorax enthält.

Die Betrachtung der Erregernachweise in den Gruppen Sichere, Wahrscheinliche und Keine Pneumonie erbrachte keine eindeutige Unterscheidung in den Gruppen. Bei der Multiplex-PCR der oberen und unteren Atemwege sowie der mikrobiologischen Diagnostik der unteren Atemwege wurde kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der positiven Erregernachweise in den Gruppen erbracht. Bei der mikrobiologischen Diagnostik der oberen Atemwege zeigte sich hingegen ein signifikanter Unterschied in den Gruppen. Jedoch wurde diese Diagnostik nur bei einem kleinen Teil der Studienkohorte (30 %) durchgeführt. Die dargestellte virologische Diagnostik in dieser Arbeit ergab wie in der Literatur beschrieben den Nachweis von RS-Viren,

Rhinoviren, Humanen Bocaviren, Humanen Metapneumoviren, Humanen Coronaviren Parainfluenzaviren, Adenoviren und Influenzaviren [22, 31]. In der bakteriologischen Diagnostik der Atemwege wurden zur Literatur passende Pneumonie-Erreger wie *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis* und *Streptococcus pneumoniae* erbracht [22, 31]. Jedoch lässt sich laut der deutschen Leitlinie zum Management der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen anhand dieser Nachweise nicht zwischen einer Schleimhaut-Kolonisation ohne Atemwegsinfektion und dem Nachweis einer tiefen Atemwegsinfektion durch diese Erreger unterscheiden [44]. Weiterhin wird in der Literatur beschrieben, dass Rachenabstriche und Nasenabstriche, Nasopharyngealsekrete und nasale Spülflüssigkeiten lediglich die Standortflora der Atemwege, die potentiell pathogene Erreger enthalten kann, wiedergeben [2]. Die Multiplex-PCR der Atemwege erbrachte in dieser Arbeit häufig den Nachweis von Mykoplasmen (Multiplex-PCR obere Atemwege 13 % Mykoplasmen; Multiplex-PCR der unteren Atemwege 21 %). Eine Untersuchung zum Nachweis von Mykoplasmen in den Atemwegen mittels Multiplex-PCR bei Kindern mit Atemwegsinfektion im Vergleich mit gesunden Kindern konnte keinen signifikanten Unterschied in der Anzahl der positiven Erregernachweise der beiden Gruppen zeigen [46]. Dies lässt eine mehrfach nachgewiesene Kolonisation der Atemwege mit Mykoplasmen vermuten und stellt die Multiplex-PCR als Erregerdiagnostik für eine Mykoplasmeninfektion in Frage.

In der Gruppe der Sicheren Pneumonie zeigte sich in der Urindiagnostik ein gehäuft positiver Nachweis von Pneumokokken-Antigen, der sich nach Anpassung des Signifikanzniveaus bei Mehrfachtestung im Vergleich der Gruppen allerdings nicht signifikant größer darstellte. Die deutsche Leitlinie zum Management der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen spricht sich gegen die Untersuchung auf Pneumokokken-Antigen im Urin aus, da diese Diagnostik nicht zwischen Kolonisation und Infektion differenziert [44]. Jedoch gehören die Pneumokokken weiterhin zu den häufigsten bakteriellen Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie. Ihr mikrobiologischer Nachweis ist schwierig und dauert mindestens 24 Stunden, deshalb erscheint eine alternative Diagnostik sinnvoll. Der in unserer Studie angewandte *Streptococcus pneumoniae* Antigen-Test im Urin liefert ein Ergebnis in 15 Minuten. Ein früheres Ergebnis der Erregerdiagnostik könnte sich entscheidend auf den Zeitpunkt für den Beginn einer angepassten Therapie auswirken. Analysen aus der CAPNETZ-Studie, einer Studie zu ambulant erworbenen

Pneumonien im Erwachsenenalter, erbrachten für den Streptococcus Pneumoniae Antigen-Test im Urin eine Sensitivität von 58 % und eine Spezifität von 88 %, der positive Vorhersagewert lag bei 58 % und der negative Vorhersagewert bei 90 %. Die weiteren Analysen der CAPNETZ-Studie zeigten, dass die Patienten mit positivem Pneumokokken-Antigen-Testergebnis schwerer erkrankt waren [52]. Zur Ermöglichung einer optimal angepassten Therapie sollten weitere Untersuchungen zur Sensitivität und Spezifität eines Streptococcus Pneumoniae Antigen-Tests im Urin bei Kindern mit ambulant erworbener Pneumonie erfolgen.

Anhand der Ergebnisse zur Erregerdiagnostik lässt sich die Hypothese ableiten, dass sich der Erregernachweis der pCAP nicht verlässlich durch die in dieser Arbeit untersuchte Erregerdiagnostik ermitteln lässt. Umgekehrt ergibt sich die Hypothese, dass die in dieser Arbeit nachgewiesenen Erreger keinen zuverlässigen Nachweis einer Pneumonie im Röntgen-Thorax erbringen.

Der Vergleich der positiven und negativen viralen und bakteriellen Erregernachweise anhand der Gruppeneinteilung erbringt einen Unterschied in den Gruppen. In allen drei Gruppen, jedoch führend in der Gruppe Keine Pneumonie, findet sich ein hoher Anteil an Kindern mit kombiniert bakteriellem und virologischem Erregernachweis. In der Literatur wird bei 30 % der Kinder mit pCAP eine viral-bakterielle Koinfektion beschrieben [44]. Allerdings lässt sich auch an dieser Stelle nicht zwischen einer Kolonisation oder Infektion der Atemwege durch die nachgewiesenen Erreger unterscheiden. Die beschriebenen Erregernachweise sind die Ergebnisse einer breiten und zugleich ungezielten Erregerdiagnostik. Sie verdeutlichen die Relevanz einer gezielten Erregerdiagnostik nach Evaluation der Krankengeschichte, der Klinik und des gegebenenfalls erfolgten Röntgen-Thorax. Die Therapie der pCAP sollte damit nicht allein anhand des Ergebnisses der Erregerdiagnostik angepasst werden.

Die Untersuchung zur Zuverlässigkeit und Genauigkeit der Interpretation von Röntgen-Thorax-Aufnahmen hat teilweise eine hohe Interobserver-Variabilität ergeben. Es sollte hinterfragt werden, ob radiologische Befunde wie das Vorhandensein einer „Konsolidierung“ oder eines „Infiltrates“ weiterhin als Referenzstandard zur Definition einer Pneumonie genutzt werden sollten. Insbesondere die Zuverlässigkeit der radiologisch diagnostizierten Pneumonie sollte vom Pädiater hinterfragt werden, da sie wichtigen Einfluss auf klinische Entscheidungen hat. Essenziell für die Therapieanpassung erscheint es dabei, den Nachweis der Pneumonie im

Röntgen-Thorax nicht alleinstehend zur Diagnosestellung zu nutzen. Vielmehr sollte der Befund mit weiteren klinischen Merkmalen wie Tachypnoe, Husten, Fieber und einem positiven Auskultationsbefund kombiniert betrachtet werden. Die Entscheidung für die passende Therapie sowie die Entscheidung für oder gegen Verlaufskontrollen sollte anhand des gesamten Krankheitsbildes und des Allgemeinzustandes des Kindes erfolgen.

Die Röntgen-Thorax-Aufnahme ist weiterhin das weltweit meist verbreitete, zugängliche bildgebende Verfahren zur Diagnostik bei Verdacht auf pCAP. Insbesondere in Entwicklungsländern, in denen keine engmaschigen klinischen Verlaufskontrollen beim Kinderarzt erfolgen können, besitzt das Röntgen-Thorax weiterhin einen hohen Stellenwert. Hier sollten die vorhandenen Ressourcen genutzt werden, um eine möglichst umfangreiche Abklärung des Verdachtes auf Pneumonie bei Vorstellung des Kindes zu erlauben. Die Untersuchungsergebnisse sollten zu einer angepassten Therapie führen.

Die deutsche Leitlinie empfiehlt den zurückhaltenden Einsatz von ionisierenden Strahlen bei Kindern auf Grund ihrer höheren biologischen Empfindlichkeit. Sie fordert jedoch, dass bei persistierender, unklarer Symptomatik und schwerer pCAP ein Röntgen-Thorax erwogen werden sollte [44]. Daher sollte der Pädiater die Indikation zum Röntgen-Thorax grundsätzlich hinterfragen. Bei nicht-schwerer Pneumonie, die ambulant therapiert werden kann, besteht demnach keine Indikation zum Röntgen-Thorax [5, 12, 44]. Handelt es sich jedoch um eine persistierende, unklare Symptomatik oder eine schwere pCAP besteht eine Indikation zum Röntgen-Thorax. Das Röntgen-Thorax ist in diesem Fall Grundlage zur Anpassung der Therapie und einer möglichen Intervention bei Pleuraempyem oder Pleuraerguss.

Bestehen bleibt die Frage nach dem Einfluss des Röntgen-Thorax auf die Verbesserung des Krankheitsverlaufs. Röntgen-Thorax-Aufnahmen können Aufschluss über die Schwere der Erkrankung und dementsprechend ihrer Prognose geben [25]. Sie ermöglichen dementsprechend eine bessere Risikostratifizierung und erlauben eine genauere Aussage über die Therapiedauer und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes. Jedoch gibt es nur wenige Studien zum Einfluss der Röntgen-Thorax-Aufnahme auf den Krankheitsverlauf. Zukünftige Forschung sollte weiterhin untersuchen, ob die Durchführung einer Röntgen-Thorax-Aufnahme einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf des Patienten hat. Insbesondere sollte genauer untersucht werden, ob

die Durchführung einer Röntgen-Thorax-Aufnahme zu einer schnelleren Genesung und einer früheren Entlassung des Patienten aus dem Krankenhaus führen kann und damit unnötige Therapien vermieden werden können.

Die Entwicklung eines Symptom-Scores in dieser Arbeit anhand der signifikanten Unterschiede der Gruppe Keine Pneumonie im Vergleich mit der Gruppe Sichere Pneumonie, würde vermutlich die komplizierte Pneumonie mit Infiltrat, Pleuraerguss oder Pleuraempyem im Röntgen-Thorax relativ sicher erfassen. Jedoch würde ein Großteil der Patienten mit milderem oder erst beginnendem Krankheitsverlauf einer pCAP, nicht erfasst werden. Die nicht identifizierten Kinder würden auf Grund dessen gegebenenfalls keine ausreichend angepasste Therapie erhalten.

Die Ergebnisse dieser Arbeit verdeutlichen, dass ein einheitlicher, standardisierter Befundkatalog zur klinischen Anwendung bei tiefen Atemwegsinfektionen, insbesondere der Pneumonie, gebraucht wird. Dieser würde die Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit von Befunden im Röntgen-Thorax beträchtlich verbessern. Die Kombination von einer standardisierten Befundung und speziellem Training zur Anwendung dieser, könnte die Interobserver-Übereinstimmung ersichtlich verbessern [10]. Daraus würde eine zunehmend einheitliche Therapie bei pCAP resultieren. Diese sollte Gegenstand neuer Forschung und im Verlauf weiter optimiert werden.

5 Zusammenfassung

Fragestellung

Die ambulant erworbene Pneumonie im Kindesalter (pediatric community acquired pneumonia, pCAP) zählt zu den häufigsten Ursachen einer Hospitalisierung jenseits der Neugeborenenperiode. Obwohl das Röntgen-Thorax oft zur Sicherung der Diagnose genutzt wird, gibt es wenige Informationen zur Interobserver-Reliabilität.

Population und Methoden

In pedCAPNETZ, einer multizentrischen, prospektiven, Beobachtungsstudie zu pCAP, wurden 233 Kinder mit radiologisch gesicherter Diagnose an vier Studienzentren rekrutiert. Für diese Arbeit wurden ihre 233 und weitere 12 Röntgen-Thorax-Aufnahmen von nicht an Pneumonie erkrankten Kindern systematisch analysiert. Alle 245 Röntgen-Thorax-Aufnahmen wurden von einem lokalen Radiologen und zusätzlich von zwei externen, verblindeten Kinderradiologen befundet. Parameter waren das Vorhandensein einer Pneumonie, die WHO-Kriterien („Konsolidierung“, „Andere Infiltrate“, „Pleuraerguss“), der pedCAPNETZ-Katalog („Peribronchiale Verdichtungen“, „Infiltrat“, „Atelektase / Dystelektase“, „Überblähungszonen“, „Interstitielle Zeichnungsvermehrung“, „Pleuraerguss“) und die Bild-Morphologie (Lobärpneumonie, Bronchopneumonie, Interstitielle Pneumonie). Analysiert wurde die paarweise Konkordanz mit Cohens Kappa in SPSS.

Ergebnisse

Die Übereinstimmung zwischen den Kinderradiologen aus den Zentren und den externen Kinderradiologen in der Frage nach dem Vorhandensein einer Pneumonie ist niedrig ($\kappa = 0,23$; $\kappa = 0,17$), die der externen Radiologen untereinander moderat ($\kappa = 0,56$). Im Befundkatalog zeigt sich eine deutliche Variabilität in Abhängigkeit zu den befundeten Merkmalen. Die Übereinstimmung war am höchsten für Pleuraerguss ($\kappa = 0,64$), Infiltrat ($\kappa = 0,51$), Konsolidierung ($\kappa = 0,45$) und am niedrigsten für Andere Infiltrate ($\kappa = 0,14$), Interstitiellen Zeichnungsvermehrung ($\kappa = 0,17$), Peribronchiale Verdichtungen ($\kappa = 0,22$). Von 233 Röntgen-Thorax-Aufnahmen wurden 43 (18 %) von beiden externen Kinderradiologen als nicht-Pneumonie gewertet. Die 43 Kinder mit nicht-Pneumonie wurden mit den übrigen 190 Kindern verglichen. In der Gruppe der Kinder mit nicht-Pneumonie zeigte sich ein signifikant niedriger CRP-Wert. Außerdem hatte diese Gruppe signifikant weniger symptomatische Tage vor Studieneinschluss angegeben ($p < 0,006$). Weitere Parameter wie Alter, Temperatur, Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung und Leukozyten unterschieden sich nicht signifikant.

Diskussion

Die erhebliche Interobserver-Variabilität in der Röntgen-Thorax-Befundung verdeutlicht den Bedarf einer standardisierten Befundung.

6 Literatur

1. Andronikou, S., Lambert, E., Halton, J., Hilder, L., Crumley, I., Lyttle, M. D. & Kosack, C. Guidelines for the use of chest radiographs in community-acquired pneumonia in children and adolescents. *Pediatric Radiology* **47**, 1405–1411. ISSN: 14321998 (2017).
2. Ankermann, T., Klein, M., Schwerk, N., Dahlheim, M & Kopp, M. Pneumonien im Kindesalter. *consilium*, 1–24 (2018).
3. Basnet, S., Sharma, A., Mathisen, M., Shrestha, P. S., Ghimire, R. K., Shrestha, D. M., Valentiner-Branth, P., Sommerfelt, H. & Strand, T. A. Predictors of duration and treatment failure of severe pneumonia in hospitalized young nepalese children. *PLoS ONE* **10**, 1–11. ISSN: 19326203 (2015).
4. Ben Shimol, S., Dagan, R., Givon-Lavi, N., Tal, A., Aviram, M., Bar-Ziv, J., Zodicov, V. & Greenberg, D. Evaluation of the World Health Organization criteria for chest radiographs for pneumonia diagnosis in children. *European Journal of Pediatrics* **171**, 369–374. ISSN: 03406199 (2012).
5. Bowen, S. J. M. & Thomson, A. H. British Thoracic Society Paediatric Pneumonia Audit: A review of 3 years of data. *Thorax* **68**, 682–683. ISSN: 00406376 (2013).
6. Bradley, J. S., Byington, C. L., Shah, S. S., Alverson, B., Carter, E. R., Harrison, C., Kaplan, S. L., Mace, S. E., Mccracken, G. H., Moore, M. R., St Peter, S. D., Stockwell, J. A. & Swanson, J. T. The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America Pediatric Community Pneumonia Guide. *Clinical Infectious Diseases* **53**, 25–76 (2011).
7. Bundesamt für Strahlenschutz. Röntgen : Nutzen und Risiko mit Röntgenpass. *Bundesamt für Strahlenschutz*, 1–14 (2015).
8. Byrt, T., Bishop, J. & Carlin, J. B. Bias, prevalence and kappa. *Journal of Clinical Epidemiology* **46**, 423–429. ISSN: 08954356 (1993).
9. Cardoso, M. R. A., Nascimento-Carvalho, C. M., Ferrero, F., Alves, F. M. & Cousens, S. N. Adding fever to WHO criteria for diagnosing pneumonia enhances the ability to identify pneumonia cases among wheezing children. *Archives of Disease in Childhood* **96**, 58–61. ISSN: 00039888 (2011).
10. Cherian, T, Mulholland, E. K., Carlin, J. B. & Ostensen, H. Standardized Interpretation of Paediatric Chest Radiographs for the Diagnosis of Pneumonia in Epidemiological Studies Variability in the Interpretation of Chest Radiographs ! Standardized Method for Identifying Radiological Pneumonia Would Facilitate Read. *Bulletin of the World Health Organisation* **83**, 353–359 (2004).
11. Courtoy, I., Lande, A. E. & Turner, R. B. Accuracy of Radiographic Differentiation of Bacterial from Nonbacterial Pneumonia. *Clinical Pediatrics* **28**, 261–264. ISSN: 19382707 (1989).
12. Devitt, M. PIDS and IDSA Issue management guidelines for community-acquired pneumonia in infants and young children. *American Family Physician* **86**, 196–197. ISSN: 15320650 (2012).
13. Elemraid, M. A., Muller, M., Spencer, D. A., Rushton, S. P., Gorton, R., Thomas, M. F., Eastham, K. M., Hampton, F., Gennery, A. R. & Clark, J. E. Accuracy

- of the interpretation of chest radiographs for the diagnosis of paediatric pneumonia. *PLoS ONE* **9**, 6–10. ISSN: 19326203 (2014).
14. Fancourt, N., Knoll, M. D., Barger-Kamate, B., De Campo, J., De Campo, M., Diallo, M., Ebruke, B. E., Feikin, D. R., Gleeson, F., Gong, W., Hammitt, L. L., Izadnegahdar, R., Kruatrachue, A., Madhi, S. A., Manduku, V., Matin, F. B., Mahomed, N., Moore, D. P., Mwenechanya, M., Nahar, K., Oluwalana, C., Ominde, M. S., Prosperi, C., Sande, J., Suntarattiwong, P. & O'Brien, K. L. Standardized interpretation of chest radiographs in cases of pediatric pneumonia from the PERCH study. *Clinical Infectious Diseases* **64**, S253–S261. ISSN: 15376591 (2017).
 15. *Fleischner Website* <https://fleischner.memberclicks.net/> (2020).
 16. Franquet, T. Imaging of Community-Acquired Pneumonia. *Journal of Thoracic Imaging* **33**, 282–294. ISSN: 15360237 (2018).
 17. Grafakou, O., Moustaki, M., Tsoia, M., Kavazarakis, E., Mathioudakis, J., Fretzayas, A., Nicolaidou, P. & Karpathios, T. Can chest x-ray predict pneumonia severity? *Pediatric Pulmonology* **38**, 465–469. ISSN: 87556863 (2004).
 18. Hagaman, J. T., Rouan, G. W., Shipley, R. T. & Panos, R. J. Admission chest radiograph lacks sensitivity in the diagnosis of community-acquired pneumonia. *American Journal of the Medical Sciences* **337**, 236–240. ISSN: 00029629 (2009).
 19. Hall, F. M. Fleischner Society glossary of terms: Infiltrates. *Radiology* **248**, 1083. ISSN: 00338419 (2008).
 20. Harris, M., Clark, J., Coote, N., Fletcher, P., Harnden, A., McKean, M. & Thomson, A. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: Update 2011. *Thorax* **66**. ISSN: 00406376. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200598 (2011).
 21. Hazir, T., Nisar, Y. B., Qazi, S. A., Khan, S. F., Raza, M., Zameer, S. & Masood, S. A. Chest radiography in children aged 2-59 months diagnosed with non-severe pneumonia as defined by World Health Organization: Descriptive multicentre study in Pakistan. *British Medical Journal* **333**, 629–631. ISSN: 09598146 (2006).
 22. Honkinen, M., Lahti, E., Österback, R., Ruuskanen, O & Waris, M. Viruses and bacteria in sputum samples of children with community-acquired pneumonia. *Clinical Microbiology and Infection* **18**, 300–307. ISSN: 14690691 (2012).
 23. Johnson, J. & Kline, J. A. Intraobserver and interobserver agreement of the interpretation of pediatric chest radiographs. *Emergency Radiology* **17**, 285–290. ISSN: 10703004 (2010).
 24. Kamtsiuris, P., Atzpodien, K., Ellert, U., Schlack, R & Schlaud, M. Prävalenz von somatischen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* **50**, 686–700. ISSN: 14369990 (2007).
 25. Kelly, M. S., Crotty, E. J., Rattan, M. S., Wirth, K. E., Steenhoff, A. P., Cunningham, C. K., Arscott-Mills, T., Boiditswe, S., Chimfwembe, D., David, T., Finalle, R., Feemster, K. A. & Shah, S. S. Chest radiographic findings and outcomes of pneumonia among children in Botswana. *Pediatric Infectious Disease Journal* **35**, 257–262. ISSN: 15320987 (2016).
 26. Key, N. K., Araújo-Neto, C. A. & Nascimento-Carvalho, C. M. Severity of childhood community-acquired pneumonia and chest radiographic findings. *Pediatric Pulmonology* **44**, 249–252. ISSN: 87556863 (2009).
 27. Korppi, M., Don, M., Valent, F. & Canciani, M. The value of clinical features in differentiating between viral, pneumococcal and atypical bacterial pneumonia in

- children. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* **97**, 943–947. ISSN: 08035253 (2008).
28. Kramer, M. S., Roberts-Brauer, R & Williams, R. L. Bias and 'overcall' in interpreting chest radiographs in young febrile children. *Pediatrics* **90**, 11–13. ISSN: 00314005 (1992).
 29. Kroegel C. Costabel U. *Spezielle Labordiagnostik. Klinische Pneumologie: Das Referenzwerk für Klinik und Praxis*, 54 - 64 (Georg Thieme Verlag, 2013).
 30. Kwiecien, R., Kopp-Schneider, A. & Blettner, M. Konkordanzanalyse: Teil 16 der serie zur bewertung wissenschaftlicher publikationen. *Deutsches Arzteblatt* **108**, 515–521. ISSN: 00121207 (2011).
 31. Liese J. G. *Pneumonie*. In: Berner R., Bialek R., Forster J., Härtel C., Heininger U., Huppertz H. I., Liese J. G., Nadal D., Simon A.: *Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, DGPI Handbuch, Infektionen bei Kindern und Jugendlichen* S. 220–226 (Georg Thieme Verlag, 2018).
 32. Liu, L., Johnson, H. L., Cousens, S., Perin, J., Scott, S., Lawn, J. E., Rudan, I., Campbell, H., Cibulskis, R., Li, M., Mathers, C. & Black, R. E. Global, regional, and national causes of child mortality: An updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *The Lancet* **379**, 2151–2161. ISSN: 01406736 (2012).
 33. Mahomed, N., Fancourt, N., de Campo, J., de Campo, M., Akano, A., Cherian, T., Cohen, O. G., Greenberg, D., Lacey, S., Kohli, N., Lederman, H. M., Madhi, S. A., Manduku, V., McCollum, E. D., Park, K., Ribo-Aristizabal, J. L., Bar-Zeev, N., O'Brien, K. L. & Mulholland, K. Preliminary report from the World Health Organisation Chest Radiography in Epidemiological Studies project. *Pediatric Radiology* **47**, 1399–1404. ISSN: 14321998 (2017).
 34. McClain, L., Hall, M., Shah, S. S., Tieder, J. S., Myers, A. L., Auger, K., Statile, A. M., Jerardi, K., Queen, M. A., Fieldston, E. & Williams, D. J. Admission chest radiographs predict illness severity for children hospitalized with pneumonia. *Journal of Hospital Medicine* **9**, 559–564. ISSN: 15535606 (2014).
 35. McHugh, M. L. Lessons in biostatistics interrater reliability : the kappa statistic. *Biochemica Medica* **22**, 276–282 (2012).
 36. Nair, H., Simões, E. A. F., Rudan, I., Gessner, B. D., Azziz-Baumgartner, E., Zhang, J. S. F., Feikin, D. R., MacKenzie, G. A., Moïsi, J. C., Roca, A., Baggett, H. C., Zaman, S. M. A., Singleton, R. J., Lucero, M. G., Chandran, A., Gentile, A., Cohen, C., Krishnan, A., Bhutta, Z. A., Arguedas, A., Clara, A. W., Andrade, A. L., Ope, M., Ruvinsky, R. O., Hortal, M., McCracken, J. P., Madhi, S. A., Bruce, N., Qazi, S. A., Morris, S. S., Arifeen, S. E., Weber, M. W., G. Scott, J. A., Brooks, W. A., Breiman, R. F. & Campbell, H. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: A systematic analysis. *The Lancet* **381**, 1380–1390. ISSN: 1474547X (2013).
 37. Neuman, M. I., Lee, E. Y., Bixby, S., Diperna, S., Hellinger, J., Markowitz, R., Servaes, S., Monuteaux, M. C. & Shah, S. S. Variability in the interpretation of chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in children. *Journal of Hospital Medicine* **7**, 294–298. ISSN: 15535592 (2012).
 38. Örtqvist, Å., Hedlund, J., Burman, L. Å., Elbel, E., Höfer, M. A., Leinonen, M., Lindblad, I., Sundelöf, B. & Kalin, M. Randomised controlled trial of clinical outcome after chest radiograph in ambulatory acute lower-respiratory infection in children. *Lancet* **351**, 404–408. ISSN: 01406736 (1998).
 39. Palafox M. , Guiscafré H. , Reyes H. , Munoz O., Martinez H., Diagnostic value of tachypnoea in pneumonia defined radiologically. *Archives of Disease in Childhood* **82**, 41–45 (2000).

40. Patel, A. B., Amin, A., Sortey, S. Z., Athawale, A. & Kulkarni, H. Impact of training on observer variation in chest radiographs of children with severe pneumonia. *Indian Pediatrics* **44**, 675–681. ISSN: 00196061 (2007).
41. Patria, M. F., Longhi, B., Lelii, M., Galeone, C., Pavesi, M. A. & Esposito, S. Association between radiological findings and severity of community-acquired pneumonia in children. *Italian Journal of Pediatrics* **39**, 1. ISSN: 17208424 (2013).
42. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing* R Foundation for Statistical Computing (Vienna, Austria). <https://www.r-project.org>.
43. Rambaud-Althaus, C., Althaus, F., Genton, B. & D’Acremont, V. Clinical features for diagnosis of pneumonia in children younger than 5 years: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases* **15**, 439–450. ISSN: 14744457 (2015).
44. Rose, M., Liese, J., Barker, M., Adams, O., Ankermann, T., Baumann, U., Brinkmann, F., Bruns, R., Dahlheim, M., Ewig, S., Forster, J., Hofmann, G., Kemen, C., Lück, C., Nadal, D., Nüßlein, T., Regamey, N., Riedler, J., Schmidt, S., Schwerk, N., Seidenberg, J., Tenenbaum, T., Trapp, S & van der Linden, M. S2k-Leitlinie: Management der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen (pädiatrische ambulant erworbene Pneumonie, pCAP). *AWMF online*, 1–51 (2017).
45. Sazawal, S., Black, R. E., Case, P. & Trials, M. Review Effect of pneumonia case management on mortality in neonates , infants , and preschool children : a meta-analysis of community-based. *The Lancet* **3**, 547–556 (2003).
46. Spuesens, E. B. M., Fraaij, P. L. A., Visser, E. G., Hoogenboezem, T., Hop, W. C. J., van Adrichem, L. N. A., Weber, F., Moll, H. A., Broekman, B., Berger, M. Y., van Rijsoort-Vos, T., van Belkum, A., Schutten, M., Pas, S. D., Osterhaus, A. D.M. E., Hartwig, N. G., Vink, C. & van Rossum, A. M. C. Carriage of Mycoplasma pneumoniae in the Upper Respiratory Tract of Symptomatic and Asymptomatic Children: An Observational Study. *PLoS Medicine* **10**. ISSN: 15491277. doi:10.1371/journal.pmed.1001444 (2013).
47. Stein, R. T. & Marostica, P. J. C. Community-acquired pneumonia: A review and recent advances. *Pediatric Pulmonology* **42**, 1095–1103. ISSN: 87556863 (2007).
48. Swingler, G. H. & Zwarenstein, M. Chest radiograph in acute respiratory infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. ISSN: 1469493X. doi:10.1002/14651858.CD001268.pub3 (2008).
49. Test, M., Shah, S. S., Monuteaux, M., Ambroggio, L., Lee, E. Y., Markowitz, R. I., Bixby, S., Diperna, S., Servaes, S., Hellinger, J. C. & Neuman, M. I. Impact of clinical history on chest radiograph interpretation. *Journal of Hospital Medicine* **8**, 359–364. ISSN: 15535592 (2013).
50. Tudor, G. R., Finlay, D & Taub, N. An assessment of inter-observer agreement and accuracy when reporting plain radiographs. *Brain and Language* **52**, 235–238. ISSN: 0093934X (1997).
51. Virkki, R, Rikalainen, H, Svedström, E, Juven, T, Mertsola, J & Ruuskanen, O. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax* **57**, 438–441. ISSN: 00406376 (2002).
52. Voigt, K, Welte, T, Schaberg, T, Marre, R & Suttorp, N. Pneumokokken-Antigen-Test im Urin – diagnostische Bedeutung bei ambulant erworbener Pneumonie (CAP). *Pneumologie* **60**, V107. ISSN: 0934-8387 (2006).
53. Weigl, J. A. I., Puppe, W, Belke, O, Neusüß, J, Bagci, F & Schmitt, H. J. Population-based incidence of severe pneumonia in children in Kiel, Germany. *Klinische Padiatrie* **217**, 211–219. ISSN: 03008630 (2005).
54. Wetzke, M., Kopp, M. V., Seidenberg, J., Vogelberg, C., Ankermann, T., Happel, C., Voigt, G., Köster, H., Illig, T., Lex, C. & Schuster, A. PedCAPNETZ – prospective

- observational study on community acquired pneumonia in children and adolescents, 1–7 (2019).
55. WHO Website <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia> (2020).
 56. Williams, G. J., Macaskill, P., Kerr, M., Fitzgerald, D. A., Isaacs, D., Codarini, M., McCaskill, M., Prelog, K. & Craig, J. C. Variability and accuracy in interpretation of consolidation on chest radiography for diagnosing pneumonia in children under 5 years of age. *Pediatric Pulmonology* **48**, 1195–1200. ISSN: 87556863 (2013).
 57. World Health Organization. Standardization of interpretation of chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in children / World Health Organization Pneumonia Vaccine Trial Investigators' Group. <http://www.who.int/iris/handle/10665/66956> (2001).
 58. World Health Organization. Intergrated Management of Childhood Illness; Chart Booklet, 1–76 (2014).

7 Anhang

TABELLE 14: Gegenüberstellung Sichere Pneumonie versus Keine Pneumonie

Merkmale	Sichere Pneumonie (n = 142)	Keine Pneumonie (n = 43)	P-Wert
Alter in Jahren Median (25% – 75% Quartil)	2,5 (1-6)	1 (1-5)	0,141
Symptomatische Tage vor Vorstellung Median (25% – 75% Quartil)	6 (3-9)	3 (1-6)	0,001
Höchste Körpertemperatur in ° C Median (25% – 75% Quartil)	39,6 (39-40)	39,5 (39-40)	0,89
Atemfrequenz /min Mittelwert (Standardabweichung)	40,51 (16,8)	46,7 (21,45)	0,122
Sauerstoffsättigung in % Median (25% – 75% Quartil)	95 (90-97)	93 (91-95)	0,23
Leukozyten Tsd./ μl Median (25% – 75% Quartil)	14 (10-20)	13 (9-15)	0,100
CRP g/dl Median (25% – 75% Quartil)	36 (11-100)	14 (4,5-41)	0,001

7.1 Ethikvotum



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn
Prof. Dr. med. Matthias Kopp
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

im Hause

nachrichtlich:
Ethik-Kommission MHH, Fax: 0511/532-5423
Capnetz-Stiftung, Fax: 0511/532 8286

Ethik-Kommission

Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Stellv. Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler

Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann
Tel.: +49 451 500 46 39
Fax: +49 451 500 30 26
ethikkommission@uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 14-235
Datum: 06. Oktober 2014

Antrag an die Ethik-Kommission vom 29. September 2014
Antragsteller: Herr Prof. Kopp
PedCAPNETZ - Beobachtungsstudie zur ambulant erworbenen Pneumonie im Kindes- und Jugendalter

Sehr geehrter Herr Prof. Kopp,

am 06. Oktober 2014 habe ich mich mit der o.g. Studie befasst.

Die Prüfung bezieht sich auf folgende Unterlagen:

- Anschreiben Capnetz vom 29. September 2014, Ethikantrag an die MHH, Aufklärungsmaterialien für Eltern von Kindern 0-5 Jahre und für Eltern von Kindern 6-17 Jahre in der Version 1.1 vom 23. September 2014 und für Kinder 6-12 Jahre und für Kinder 13-17 Jahre in der Version 1.1 vom 22. September 2014, Case Report Forms, Projektbeschreibung in der Version vom 24. September 2014, Übersicht der Diagnostiken, Verwendung der Biomaterialien sowie das zustimmende Ethikvotum der Ethik-Kommission der Medizinischen Hochschule Hannover vom 18. August 2014.

Die Ethik-Kommission schließt sich dem o.g. positiven Votum an.

*Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden. Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, muss die Kommission umgehend benachrichtigt werden.
Die ärztliche und juristische Verantwortung des Studienleiters und der an der Prüfung teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.*

Mit freundlichem Gruß und besten Wünschen
für den weiteren Verlauf Ihrer Forschung bin ich

Ihr

Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Vorsitzender

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Herrn Prof. Dr. med. Egbert Herting danke ich für die Möglichkeit der Anfertigung meiner Dissertation in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin.

Ganz herzlich bedanke ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Matthias Kopp für die Überlassung des Themas dieser Arbeit sowie die ausgezeichnete Betreuung bei der Durchführung der gesamten Arbeit. Danken möchte ich ihm zudem besonders für den anregenden, vielseitigen Einblick in die pädiatrische Pneumologie und Allergologie, die antreibende Motivation zu wissenschaftlichen Vorträgen und Ermöglichung der Teilnahme an inspirierenden Kongressen und Tagungen.

Diese Arbeit entstand als Teilprojekt von pedCAPNETZ, einer multizentrischen Studie zu ambulant erworbenen Pneumonien im Kindes- und Jugendalter. An dieser Stelle möchte ich mich besonders bei allen teilnehmenden Probanden und ihren Eltern bedanken. Des Weiteren bedanke ich mich ausdrücklich bei den Mitarbeitern dieser Studie.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich mich zudem bei der gesamten Sektion der pädiatrischen Pneumologie und Allergologie der Kinder- und Jugendmedizin des UKSH Lübeck für die konstruktive Zusammenarbeit, Unterstützung und insbesondere die schöne Arbeitsatmosphäre bedanken. Namentlich zu nennen sind dabei besonders unsere engagierten Study nurses Dunja Tennhardt und Annegret Telsemeyer. Zudem bedanke ich mich bei Dominik Thiele für die Unterstützung und Anleitung in der Durchführung der statistischen Analysen.

Meinen Eltern, Geschwistern und Freunden danke ich für ihre stete Ermutigung während meiner Arbeit an dieser Dissertation. Meinem Vater danke ich zudem für das Korrekturlesen meiner Arbeit aus nicht medizinischer Sicht. Fabian danke ich für seine geduldige und liebevoll Unterstützung, konstruktive Kritik sowie der enormen Hilfe bei der Formatierung dieser Arbeit.

9 Lebenslauf

Gesche Maria Voigt
 gesche.voigt@uksh.de
 18. Februar 1986

/// Berufserfahrung

- | | |
|-------------------|--|
| seit 09/2017 | Klink für Kinder und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Ärztin in Weiterbildung |
| 05/2009 – 12/2011 | Intensivstation Bethesda Allgemeines Krankenhaus
Bergedorf, Hamburg
Gesundheits- und Krankenpflegerin |

/// Studium

- | | |
|-------------------|--|
| 12/2016 – 04/2017 | Centre Hospitalier Universitaire Pointe-à-Pitre
Guadeloupe, Frankreich, Chirurgie
Studentin im Praktischen Jahr |
| 09/2016 – 12/2016 | St. Joseph Krankenhaus Berlin Tempelhof
Innere Medizin
Studentin im Praktischen Jahr |
| 05/2016 – 09/2016 | Klink für Kinder und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Studentin im Praktischen Jahr |
| seit 10/2015 | Pädiatrische Pneumologie und Allergologie
Klink für Kinder und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Promotion |
| 02/2014 – 06/2014 | Universität de Strasbourg, Frankreich
Auslandssemester |
| 02/2014 – 06/2014 | Universität zu Lübeck
Medizinstudium
06/2017: 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/2016: 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
08/2012: 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |

/// Berufsausbildung

04/2006 – 03/2009 **Bethesda Allgemeines Krankenhaus Bergedorf**
Bildungszentrum für Gesundheitsberufe, Hamburg
Ausbildung zur Gesundheits- und Krankenpflegerin

/// Publikationen

Voigt G. M., Thiele D., Wetzke M., Weidemann J., Parpatt P.M., Welte T., Seidenberg J., Vogelberg C., Koster H., Rohde G. G. U, Härtel C., Hansen G., Kopp M. V. Interobserver agreement in interpretation of chest radiographs for pediatric community acquired pneumonia: Findings of the pedCAPNETZ-cohort. *Pediatr Pulmonol.* 2021 Aug;56(8):2676-2685. doi: 10.1002/ppul.25528. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34076967.

Wetzke, M., Kopp, M. V., Seidenberg, J., Vogelberg, C., Ankermann, T., Happle, C., Voigt, G., Köster, H., Illig, T., Lex, C. Schuster, A. PedCAPNETZ – prospective observational study on community acquired pneumonia in children and adolescents, 1–7 (2019).

/// Kongressbeitrag

„Interobserver Agreement bei der Interpretation von Röntgen-Thorax-Aufnahmen bei pädiatrisch ambulant erworbener Pneumonie – Ergebnisse aus der pedCAPNETZ-Kohorte“ Gesche Maria Voigt, Dominik Thiele, Martin Wetzke, Jürgen Weidemann, Patricia-Maria Parpatt, Gernot G.U. Rohde, Tobias Welte, Jürgen Seidenberg, Christian Vogelberg, Inke König, Gesine Hansen, Matthias Volkmar Kopp. Virtuelle 42. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, Hamburg, 2021 (Vortrag und Poster).