

Aus der Klinik für Kinderchirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Untersuchung der Abhängigkeit histopathologischer Befunde
von zeitlichen Parametern bei der akuten Appendizitis
im Kindesalter

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dag Schädlich

aus Neubrandenburg

Datum der Promotion: 01.03.2019

INHALTSVERZEICHNIS

1	Abbildungsverzeichnis	4
2	Tabellenverzeichnis	6
3	Abkürzungsverzeichnis	7
4	Zusammenfassung	8
5	Einleitung	11
5.1	Epidemiologie	11
5.2	Ätiologie	11
5.3	Histopathologie/Klassifikation	13
5.3.1	Phlegmonöse Appendizitis	13
5.3.2	Gangränöse & perforierte Appendizitis	13
5.3.3	Katarrhalische/frühe Appendizitis	14
5.3.4	Zeichen einer abgelaufenen Entzündung/chronische Appendizitis.....	14
5.4	Diagnose	15
5.5	Therapie	17
5.5.1	Konservative Therapie.....	17
5.5.2	Chirurgische Therapie	17
5.6	Fragestellungen der Arbeit	18
6	Methodik	20
6.1	Patientenkollektiv	20
6.1.1	Daten	20
6.1.2	Ausschlusskriterien.....	20
6.2	Zeitlicher Verlauf	21
6.2.1	Symptombdauer bis Aufnahme	21
6.2.2	Dauer Aufnahme bis zur OP	22
6.3	Labor	22
6.4	Histopathologische Gruppierung	22
6.4.1	Phlegmone	22
6.4.2	Gangrän.....	22
6.4.3	Perforation	22
6.4.4	Negativgruppe	23
6.5	Altersgruppierung	23
6.6	Statistische Analyse	23

7	Ergebnisse	24
7.1	Patientenkollektiv	24
7.1.1	Allgemein	24
7.1.2	Ausschluss	24
7.1.3	Altersverteilung	25
7.1.4	Geschlechterverteilung	28
7.2	Analyse der Symptombdauer	30
7.2.1	Allgemein	30
7.2.2	Gesamtdauer Symptombeginn bis OP	31
7.2.3	Differenzierung Symptombeginn bis Aufnahme, Aufnahme bis OP	32
7.2.4	Verteilung der Symptombdauern	36
7.2.5	Verteilung histopathologische Befunde	38
7.2.6	Symptombdauer pro Lebensjahr	40
7.3	Analyse der Entzündungswerte	42
7.3.1	Allgemein	42
7.3.2	CRP	42
7.3.3	Leukozyten	44
7.3.4	CRP und Leukozyten pro Lebensjahr	46
7.3.5	Entzündungsparameter im zeitlichen Verlauf	48
7.3.5.1	CRP	48
7.3.5.2	Leukozyten	50
8	Diskussion	52
8.1	Methodik	52
8.2	Altersverteilung	53
8.3	Verteilung der histopathologischen Befunde	53
8.4	Negativgruppe	55
8.5	Zeitlicher Verlauf	56
8.6	Entzündungswerte	63
8.7	Schlussfolgerung	65
9	Literaturverzeichnis	67
10	Eidesstattliche Versicherung	78
11	Lebenslauf	79
12	Danksagung	81

1 ABILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Vergleich immunologischer Mechanismen	13
Abbildung 2: absolute Häufigkeiten der Appendektomien pro Lebensjahr	27
Abbildung 3: absolute Häufigkeiten der Appendektomien pro Lebensjahr und Befundgruppe	27
Abbildung 4: relative Häufigkeiten der Appendektomien pro Lebensjahr und Befundgruppe	28
Abbildung 5: absolute Häufigkeiten der Appendektomien pro Lebensjahr und Geschlecht	29
Abbildung 6: Boxplot Alter Negativgruppe	29
Abbildung 7: absolute Häufigkeiten der Negativappendektomien pro Lebensjahr und Geschlecht	30
Abbildung 8: Vergleich Dauer Symptombeginn bis OP, Kinder 0 bis 6 Jahre.....	31
Abbildung 9: Vergleich Dauer Symptombeginn bis OP, Kinder 7 bis 17 Jahr.....	32
Abbildung 10: Vergleich Dauer Symptombeginn bis Aufnahme, Kinder 0 bis 6 Jahre...	33
Abbildung 11: Vergleich Dauer Aufnahme bis OP, Kinder 0 bis 6 Jahre	33
Abbildung 12: Vergleich Dauer Symptombeginn bis Aufnahme, Kinder 7 bis 17 Jahre.....	34
Abbildung 13: Vergleich Dauer Aufnahme bis OP, Kinder 7 bis 17 Jahre	35
Abbildung 14/15: Vergleich Dauer Symptombeginn bis OP Phlegmone & Perforation..	36
Abbildung 16: Vergleich Dauer Symptombeginn bis OP Negativgruppe	36
Abbildung 17: Vergleich der kumulativen Häufigkeit je Befundgruppe über die Zeit.....	37
Abbildung 18: relative Häufigkeit der Befundgruppe je Zeitintervall, Kinder 0 bis 6 Jahre.....	39
Abbildung 19: relative Häufigkeit der Befundgruppe je Zeitintervall, Kinder 7 bis 17 Jahre.....	39
Abbildung 20: mittlere Dauer Symptombeginn bis OP je Lebensjahr, Kinder 0 bis 17 Jahre.....	41
Abbildung 21: mittlere Dauer Symptombeginn bis OP je Lebensjahr in der Negativgruppe, Kinder 0 bis 17 Jahre	41
Abbildung 22: CRP je Befundgruppe, Kinder 0 bis 6 Jahre	43
Abbildung 23: CRP je Befundgruppe, Kinder 7 bis 17 Jahre	43
Abbildung 24/25: Altersgruppenvergleich CRP Phlegmone & komplizierte Appendizitis	44
Abbildung 26: Altersgruppenvergleich CRP Negativgruppe	44
Abbildung 27: Leukozyten je Befundgruppe, Kinder 0 bis 6 Jahre	45
Abbildung 28: Leukozyten je Befundgruppe, Kinder 7 bis 17 Jahre	45

Abbildung 29/30: Altersgruppenvergleich Leukozyten Phlegmone & komplizierte Appendizitis	46
Abbildung 31: Altersgruppenvergleich Leukozyten Negativgruppe.....	46
Abbildung 32: mittleres CRP pro Lebensjahr, Kinder 0 bis 17 Jahre	47
Abbildung 33: mittlere Leukozytenzahl pro Lebensjahr, Kinder 0 bis 17 Jahre.....	48
Abbildung 34: mittleres CRP je Befundgruppe und Zeitintervall, Kinder 0 bis 6 Jahre ..	49
Abbildung 35: mittleres CRP je Befundgruppe und Zeitintervall, Kinder 7 bis 17 Jahre.....	50
Abbildung 36: mittlere Leukozytenzahl je Befundgruppe und Zeitintervall, Kinder 0 bis 6 Jahre.....	51
Abbildung 37: mittlere Leukozytenzahl je Befundgruppe und Zeitintervall, Kinder 7 bis 17 Jahre.....	51

2 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Klassifikation Appendizitis nach Carr (2000) und Peiper (2006)	15
Tabelle 2: Gründe für Studienausschluss	25
Tabelle 3: Anzahl Patienten pro Befundgruppe und Altersgruppe	26
Tabelle 4: Vergleich der Symptombdauer zwischen beiden Altersgruppen.....	35

3 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

CRP	C-reaktives Protein
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
Th1/2/17	Typ1-/2-/17-T-Helferzellen

4 ZUSAMMENFASSUNG

Ziel dieser Arbeit war eine retrospektive Untersuchung der Abhängigkeit histopathologischer Befunde von präklinischen und klinischen Verläufen bei akuter Appendizitis im Kindesalter. Abweichend von der gängigen Lehrmeinung gingen wir auf der Basis bereits bestehender immunologischer und epidemiologischer Erkenntnisse davon aus, dass die klinisch unkomplizierte phlegmonöse Appendizitis und die komplizierten Formen der gangränösen und perforierenden Appendizitis unabhängige Entitäten darstellen. Unsere zentrale Hypothese war demnach, dass die zeitlichen Verläufe im Rahmen der inflammatorischen Dynamik bei den unterschiedlichen Formen der Erkrankung unabhängige Muster aufweisen.

Im Rahmen der Studie wurden insgesamt 1441 Kinder zwischen 0 und 17 Jahren, die im Zeitraum Januar 2008 bis Juli 2016 in der Klinik für Kinderchirurgie der Charité die Diagnose Appendizitis oder den OPS-Code Appendektomie erhielten, untersucht. Erfasst wurden epidemiologische Parameter, histopathologischer Befund, Symptombdauer bis zum ärztlichen Kontakt, Dauer vom ärztlichen Kontakt bis zur OP und Entzündungsparameter. Bei der Auswertung wurden Kinder von 0 bis 6 sowie 7 bis 17 Jahren analysiert und miteinander verglichen.

Bei den 986 Kindern, davon 118 unter 7 Jahren, bei denen die Entzündungsparameter betrachtet wurden, erlaubten CRP und Leukozyten keine verlässliche Beurteilung des Schweregrades der Entzündung oder die Abschätzung der Notwendigkeit einer operativen Therapie.

Bei insgesamt 714 Kindern zwischen 7 und 17 Jahren konnte der zeitliche Verlauf vollständig rekonstruiert werden. Die Zeitverläufe vom Beginn der Symptomatik bis zur OP waren für gangränöse und phlegmonöse Appendizitis vergleichbar, während die Dauer bis zur Operation für Kinder mit perforierter Appendizitis und negativem Befund signifikant verlängert war. Die Dauer von der stationären Aufnahme bis zur Operation war für alle drei positiven histopathologischen Befunde vergleichbar. Statistisch relevante Unterschiede fanden sich bei Kindern mit phlegmonöser und gangränöser Appendizitis im Vergleich zu Kindern mit Perforation im präklinischen Intervall. Ferner war der relative Anteil phlegmonöser Befunde auch bei längerer Symptombdauer stabil. In die zeitliche Analyse wurden 100 Kinder zwischen 0 und 6 Jahren einbezogen. Dabei fand sich eine signifikant

höhere Symptombdauer bei Kindern mit perforierter Appendizitis im Vergleich zur phlegmonösen Entzündung sowie ein rapider Anstieg des relativen Anteils der Perforationen mit zunehmender Symptombdauer.

Aus den vorliegenden Daten lassen sich für die Kinder bzw. Jugendlichen keine einheitlichen Schlussfolgerungen ziehen. Die Entwicklung der perforierenden Appendizitis scheint bei beiden Gruppen eine Funktion der Zeit zu sein. Zumindest bei älteren Kindern lässt sich auf Grund der identischen zeitlichen Verläufe vermuten, dass phlegmonöse und gangränöse Appendizitiden keine sequenziellen, sondern unterschiedliche Entitäten darstellen. Die perforierte Appendizitis scheint sich ausgehend von der gangränösen Entzündung häufig auf Grund von verlängerten präklinischen Zeitintervallen zu entwickeln. Bei den jüngeren Patienten ist die phlegmonöse Appendizitis selten. Dies weist auf altersabhängige pathophysiologische Mechanismen hin, lässt aber eine weitere Interpretation der zeitlichen Verläufe bei den Entitäten der Erkrankung nicht zu.

Insgesamt lässt sich schlussfolgern, dass zeitliche Verläufe nicht allein als verlässliche Parameter zur Beurteilung der Appendizitis und möglicher Therapieoptionen herangezogen werden können. Ferner ist eine korrekte Diagnose der Erkrankung entscheidender als eine frühe Diagnose. Unsere Hypothese wird dahingehend bestätigt, dass die Formen der akuten Appendizitis in Bezug auf die zeitlichen Verläufe unterschiedliche Muster aufweisen, die mit der Annahme unabhängiger Entitäten vereinbar sind.

This study provides a retrospective analysis of the dependence of histopathological findings on preclinical and clinical time courses in childhood appendicitis. Contrary to popular belief, based on already existing immunological and epidemiological findings, we assumed that clinically uncomplicated phlegmonous appendicitis and the complicated forms of gangrenous and perforating appendicitis are independent entities. Our central hypothesis was that the temporal course of the inflammatory dynamics in the different forms of the disease show independent patterns.

A total of 1441 children between the ages of 0 and 17 who were diagnosed with appendicitis or underwent appendectomy in the Department of Pediatric Surgery at Charité from January 2008 to July 2016 were included. Epidemiological parameters, histopathological findings, the interval from onset of symptoms to admission, the interval from admission to surgery and inflammatory parameters were reviewed. Children aged between 0 and 6 as well as 7 and 17 years were analyzed separately and compared.

For all 986 children, of whom 118 were under 7 years of age, with recorded inflammatory parameters CRP and leukocytes did neither allow a reliable assessment of the severity of the inflammation nor allow to evaluate the need for surgery.

Further, a rapid increase in the relative proportion of perforated appendicitis could be seen with increasing symptom duration. For 714 children between the ages of 7 and 17 preclinical and clinical time courses have been analyzed. The time from onset of symptoms to surgery was comparable for gangrenous and phlegmonous appendicitis, while the overall symptom duration for children with perforated appendicitis and negative histopathological findings was significantly prolonged. The interval from admission to surgery was comparable for phlegmonous, gangrenous and perforated appendicitis. Statistically relevant differences were found in children with phlegmonous and gangrenous appendicitis compared to children with perforated appendicitis from onset of symptoms to admission. Furthermore, the relative proportion of phlegmonous histopathological findings was stable even with prolonged symptom duration. Time courses have been reviewed in 100 children between the ages of 0 and 6. We found a significantly higher symptom duration in children with perforated appendicitis compared to phlegmonous inflammation. From the available data, no conclusive conclusions can be drawn for the children or adolescents. The development of perforating appendicitis appears to be a function of time in both groups. At least with older children, it has to be assumed that due to identical temporal patterns phlegmonous and gangrenous appendicitis do not represent sequential but independent entities. Perforated appendicitis seems to emerge from gangrenous inflammation due to prolonged preclinical time intervals. In younger patients phlegmonous appendicitis is rare. This indicates age-related pathophysiological mechanisms, but does not allow further interpretation of the temporal course of the entities of the disease.

The following conclusions can be drawn: First, time profiles cannot be considered as reliable parameters for the diagnosis of acute appendicitis in children in general. Second, correct diagnosis seems to be more important than early diagnosis. Second, our hypothesis is confirmed that the forms of acute appendicitis have different patterns of temporal progression that are consistent with the assumption of independent entities.

5 EINLEITUNG

5.1 Epidemiologie

Die Inzidenz der Appendizitis liegt über alle Altersgruppen bei ca. 100 pro 100.000 Einwohner und zeigt regionale Unterschiede (Buckius et al., 2012). So ist die Inzidenz durchschnittlich höher in der asiatischen Bevölkerung, während die afrikanische Bevölkerung niedrigere Erkrankungsraten aufweist. Am meisten betroffen sind Kinder zwischen 10-19 Jahren, die eine im Vergleich zum Durchschnitt zwei- bis vierfach erhöhte Appendizithäufigkeit aufweisen (Ohmann et al., 2002; Al-Omran et al., 2003), wohingegen Kinder unter 6 Jahren nur 5% der Appendektomie Fälle ausmachen (Alloo et al., 2004). Die unterschiedliche Verteilung der Häufigkeit lässt sich auch bei den histopathologischen Gruppen erkennen. So sind in den USA hispanische Kinder und afro-amerikanische Kinder häufiger von Perforationen betroffen als andere ethnische Gruppen (Zwintscher et al., 2014). Da diese Kinder häufiger sozial-schwachen Familien entstammten, bleibt zu klären, wie stark soziodemografische Faktoren das Auftreten von komplizierteren Krankheitsverläufen begünstigen (Ohmann et al., 2002; Wang et al., 2015). Insgesamt werden bspw. in den USA jährlich zwischen 60.000 und 80.000 Appendektomien bei Kindern durchgeführt (Gonzalez et al., 2016).

Das Verhältnis männlicher zu weiblicher Patienten mit Appendizitis wird über alle Altersgruppen hinweg in vielen Studien mit ca. 1,4 zu 1 angegeben (Ohmann et al., 2002; Al-Omran et al., 2003; Hall et al., 2010). Das Lebenszeitrisko, an einer Appendizitis zu erkranken, wird in der Gesamtbevölkerung zwischen 7 und 9% gesehen (Ohle et al., 2011; Anderson et al., 2012; Stewart et al., 2014).

5.2 Ätiologie

Die Ätiologie der Appendizitis ist trotz ihrer Häufigkeit größtenteils unklar (Andersson et al., 1994; Rubér et al., 2010; Rentea et al., 2017). Mehrere Studien legen nahe, dass grundlegend zwei Arten von Appendizitis zu unterscheiden sind: eine einfache, phlegmonöse Form, die sich spontan zurückbildet, und eine komplizierte Form, die in einer gangränösen Entzündung bis hin zur Perforation resultiert (Andersson et al., 1994, Rubér et al., 2006, 2010). Luminale Obstruktionen durch Fäzes, Appendikolithen oder Neopla-

sien werden von einigen Autoren als relevanter Faktor bei der Entstehung der Appendizitis angesehen (Sanders et al., 2013; Bhangu et al., 2015). Die Relevanz der Obstruktion wird jedoch kritisch betrachtet. Arnbjörnsson und Bengmark (1983) konnten schon in früheren Studien zeigen, dass nur bei einer Minderheit der Patienten Obstruktionen vorliegen und sahen darin vielmehr eine Folge der Entzündung und weniger deren Ursache. Rubér et al. (2006, 2010) vermuten, dass die Pathogenese der Appendizitis vornehmlich immunologisch getrieben ist. Dabei scheinen die phlegmonöse und die gangränöse Appendizitis unterschiedlichen immunregulatorischen Mechanismen zu unterliegen. Während die Immunreaktion bei der phlegmonösen Appendizitis vornehmlich Th2 (Typ2-T-Helferzellen) vermittelt ist, dominieren bei der gangränösen Appendizitis Th1- und Th17-vermittelte Mechanismen (Rubér et al., 2006, 2010). Die postulierten immunologischen Vorgänge der für unsere Studie relevanten Hypothesen werden in Abb. 1 veranschaulicht.

Unklar sind bisher auch die Ursachen für saisonale, geografische sowie ethnische Häufigkeitsunterschiede der Erkrankung (Ergul, 2007; Deng et al., 2010; Wei et al., 2012; Rentea et al., 2017). Auch Infektionen mit Bakterien, Viren, Pilzen oder Parasiten sind für die Entstehung der Appendizitis von Bedeutung (Lamps, 2010). Bakteriell ausgelöste Entzündungen entstehen vornehmlich im Rahmen von enterogenen Infektionen, während virale Infekte mit Epstein-Barr-Viren, Masern-Viren oder Cytomegalie-Viren an der Entstehung viraler Appendizitiden beteiligt sind (Becker & Höfler, 2002; Lamps, 2004). Eine positive Familienanamnese resultiert in einem bis zu dreifach erhöhten Appendizitisrisiko (Ergul, 2007), während der Anteil genetischer Faktoren am Gesamtrisiko auf bis zu 30% geschätzt wird (Gauderer et al., 2001; Sadr Azodi et al., 2009).

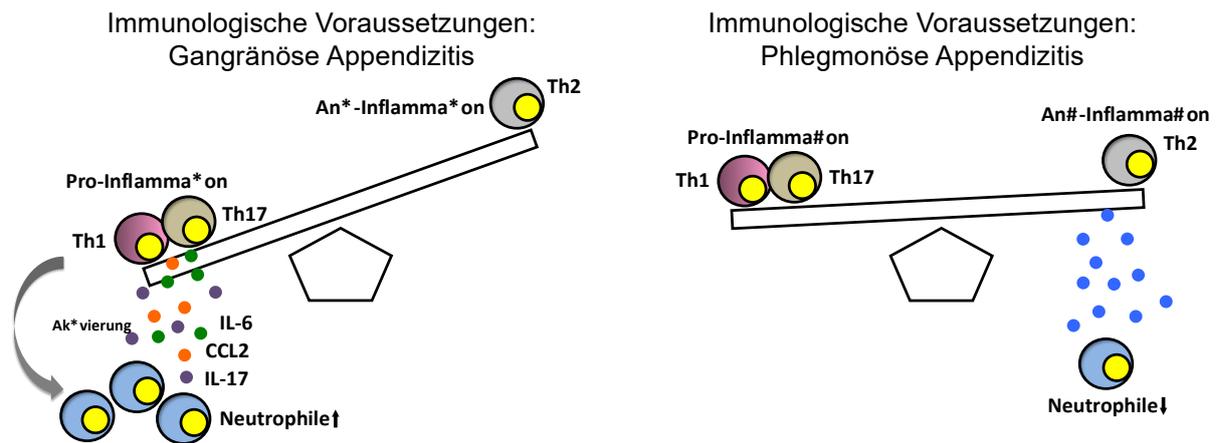


Abbildung 1: Vergleich immunologischer Mechanismen. Bei Patienten mit fortgeschrittener (gangränöser/perforierter) Appendizitis findet sich ein Zytokinprofil, das für eine bevorzugte Aktivierung von Th1 Zellen (Typ1-T-Helferzellen) spricht. So lässt sich die für diese Erkrankungsform ausgeprägte Entzündung auf Basis der Infiltration und Aktivität neutrophiler Granulozyten erklären. Bei Patienten mit der milderen phlegmonösen Appendizitis zeigt sich ein Zytokinprofil, das für einen Th2-abhängigen Mechanismus typisch und mit einer Aktivitätsminderung der Neutrophilen assoziiert ist. Nach Rubér et al., 2006, 2010

5.3 Histopathologie/Klassifikation

Norman Carr (2000) stellte in seiner Übersichtsarbeit Kriterien für die Klassifikation von Appendixveränderungen zusammen, deren verschiedene Erscheinungsformen nicht in zeitlichem oder pathophysiologischem Zusammenhang stehen müssen:

5.3.1 Phlegmonöse Appendizitis

Die phlegmonöse Appendizitis ist charakterisiert durch eine neutrophile Infiltration unter häufig zirkumferenzieller Einbeziehung der Muscularis propria (Carr, 2000). Die Mukosa ist in der Regel entzündet, ulzeriert und häufig begleitet von Ödemen, Serositis und Mikroabszessen (Carr, 2000). Zentral für die Unterscheidung von anderen Formen der Entzündung ist das Fehlen von Nekrosen.

5.3.2 Gangränöse & perforierte Appendizitis

Die nekrotischen Veränderungen bei transmuraler Inflammation der Wandschichten sind das charakteristische Merkmal, welches die gangränöse von der phlegmonösen Appendizitis unterscheidet. Im Verlauf der Entzündung kann es zu einer Perforation des Organs kommen, womit sich die Komplikationsrate durch drohende Peritonitis und Sepsis erhöht (Carr, 2000). Der in der Literatur beschriebene Anteil perforierter Appendizitiden liegt zwischen 15 und 50 % (Ponsky, 2004; Anderson et al., 2012; Buckius et al., 2012; Rentea

et al., 2017) und ist beeinflusst durch Alter, Geschlecht, sozioökonomischen Status und Ethnie (Douglas A Hale et al., 1997; Salö et al., 2015). Auch bei nicht lokalisierbarem Defekt des Organs dient z.B. der Nachweis von Appendikolithen im Abdomen intraoperativ oder per Bildgebung als Nachweis einer Perforation (Carr, 2000)

5.3.3 Katarrhalische/frühe Appendizitis

Eine auf die Mucosa oder Submucosa beschränkte Entzündung wird als katarrhalische oder mitunter auch als frühe Appendizitis bezeichnet. Sie wird meist nicht von makroskopischen Veränderungen begleitet (Carr, 2000). Der Krankheitswert dieser Entität ist fraglich.

5.3.4 Zeichen einer abgelaufenen Entzündung/chronische Appendizitis

Im Falle einer abheilenden Appendizitis findet sich häufig Granulationsgewebe, oft mit fibrösen Adhäsionen. Auch eosinophile Infiltrationen werden beschrieben (Douglas A. Hale et al., 1997; Rubér et al., 2010). Im histopathologischen Bild können sich ebenso unterschiedliche Stadien abgelaufener Appendizitiden zeigen, die als chronische Appendizitis interpretiert werden. Ein primär chronischer Verlauf der Appendizitis wird in der Literatur bisher nicht beschrieben. Zudem ist die sichere Unterscheidung zwischen einem chronischen Prozess und einer sich in Abheilung befindenden Appendizitis derzeit kaum möglich (Carr, 2000).

Tabelle 1: Klassifikation Appendizitis nach Carr (2000) und Peiper (2006)

Klassifikation	Makroskopisch	Histopathologisch	Klinische Relevanz
Akute mucosale/ submucosale (katarrhalisch) Appendizitis	Keine sichtbaren Veränderungen	Neutrophile Infiltration mit oder ohne ulzeröse Veränderungen, häufig nur fokale Erosionen	Vermutlich kein Zusammenhang zu Symptomen, häufig Zufallsbefund
(Ulzero-) Phlegmonöse Appendizitis	Appendix geschwollen, seröses Exsudat, Serosa stumpf und fibrinös belegt	Transmurale Inflammation mit Ulzeration; neutrophile Infiltration unter Beteiligung Muscularis propria	Verantwortlich für appendizitische Symptomatik
Gangränöse Appendizitis	Appendixwand brüchig; rötlich-violette bis schwarze Verfärbung	Transmurale Inflammation mit ausgedehnter Ulzeration; nekrotische Areale	Führt untherapiert zu Perforation
Ulzeröse Appendizitis mit Perforation	Wie gangränöse Entzündung mit zusätzlicher Perforation des Organs, evtl. Appendixinhalt in Bauchraum; mglw. Peritonitis	Mglw. Organdefekt sichtbar in histopathologischer Untersuchung	Komplikationsgefahr: Peritonitis, Sepsis
Periappendizitis	Mglw. unauffällig, Serosa stumpf, Exsudat	Inflammation der (Sub-) Serosa, Infiltration nicht über äußere Muscularis propria hinausgehend	Ursache vermutlich außerhalb der Appendix liegend

5.4 Diagnose

Die Diagnose der Appendizitis basiert auf der klinischen Untersuchung, Laborwertanalyse und bildgebender Diagnostik, deren Einsatz stark zwischen einzelnen Krankenhäusern variiert (Thompson et al., 2015). Leitsymptom ist der graduell zunehmend abdominelle Schmerz, häufig mit periumbilikalem Beginn und Migration in den rechten Unterbauch im Zeitverlauf. Begleitet wird der abdominelle Schmerz häufig von Übelkeit, Erbrechen, Fieber und Diarrhoe. Im Falle einer Perforation kann es initial zu einer Abnahme der Schmerzintensität kommen, bis die Peritonitis in der Folge zu einem starken Anstieg der Schmerzen und der Ausprägung eines akuten Abdomens führt (Peiper, 2006). Laut Rentea et al. (2017) sei das Auftreten einer Perforation bei einer Symptombdauer von

weniger als 24 Stunden untypisch, jedoch werden in der Literatur auch fulminante Krankheitsverläufe mit früher Perforation vor allem bei Kindern unter 5 Jahren beschrieben (Flum et al., 2001). In der klinischen Untersuchung zeigen sich regelhaft ein aufgeblähtes, druckschmerzhaftes Abdomen mit Fokus auf den rechten unteren Quadranten (McBurney-Punkt; Lanz-Punkt), Loslassschmerz und Abwehrspannung (Rentea et al., 2017). Nur etwa die Hälfte der Kinder präsentiert typische Symptome, was insbesondere bei jungen Kindern die Diagnose mitunter schwierig macht (Pearl et al., 1995; Bundy et al., 2007).

Die bildgebende Diagnostik kann unterstützend zur klinischen Untersuchung eingesetzt werden. Eine amerikanische Arbeit aus 2015 zeigte bei Betrachtung von über 50.000 Kindern mit Appendizitis, dass ca. 50% eine sonografische oder computertomografische Untersuchung des Abdomens erhielten. Der Einsatz bildgebender Diagnostik entwickelt sich dabei zu Gunsten der Sonografie, welche zwischen 2010 und 2013 im untersuchten Kollektiv von 24% auf 35% anstieg, während sich die Anzahl der CT-Untersuchungen im gleichen Zeitraum von 21% auf 12% reduzierte (Bachur et al., 2015).

Obgleich es derzeit keinen einzelnen Laborwert oder eine Laborwertkonstellation mit adäquater Sensitivität und Spezifität zur Diagnose einer Appendizitis gibt, ist die Laborwertuntersuchung ein wichtiges ergänzendes Element der Diagnostik (Beltrán et al., 2007; Siddique et al., 2011; Anandalwar et al., 2015). Leukozyten im Differentialblutbild und CRP wurden vielfach auf ihre diagnostische Wertigkeit untersucht (Beltrán et al., 2007; Siddique et al., 2011; Anandalwar et al., 2015; Atema et al., 2015; Okuş et al., 2015). Dabei können Kombinationen aus CRP und Leukozytenzahlen z. B. im Rahmen von Scoring-Systemen unterstützend eingesetzt werden, um eine einfache von einer komplizierten Appendizitis zu unterscheiden, postoperative Komplikationen abzuschätzen oder die Erfolgswahrscheinlichkeit antibiotischer Therapie zu prognostizieren (Tugnoli et al., 2011; Yu et al., 2013; Di Saverio et al., 2014; Obayashi et al., 2015). Mit einem besseren Verständnis der Immunpathogenese der phlegmonösen und gangränösen Appendizitis könnte der Laborwertanalyse eine zunehmende Bedeutung in der Diagnose und dem Management der Appendizitis zukommen (Rubér et al., 2010).

5.5 Therapie

5.5.1 Konservative Therapie

In den letzten zehn Jahren rückte die nicht-operative Therapie der Appendizitis bei Kindern zunehmend ins Interesse wissenschaftlicher Untersuchungen (Di Saverio et al., 2014; McCutcheon et al., 2014; Svensson et al., 2015; Georgiou et al., 2017; López et al., 2017). Viele Studien inkludierten jedoch nur wenige Patienten, während umfassende pädiatrische Meta-Analysen bisher nicht erfolgt sind. Meta-Analysen von Studien mit erwachsenen Patienten schlussfolgerten, dass die konservative Therapie unter Einsatz von Antibiotika einerseits zu weniger Komplikationen, besserer Schmerzkontrolle und kürzerer Krankheitsdauer führte, während andererseits die Rezidivrate signifikant höher als bei Patienten mit Appendektomie war (Styrud et al., 2006; Mason et al., 2012; Rentea et al., 2017).

5.5.2 Chirurgische Therapie

Die Appendektomie wird allgemein weiterhin als Standardtherapie der Appendizitis angesehen und kann entweder laparoskopisch oder offen chirurgisch erfolgen. Während eine Korrelation von Symptomdauer und der Rate an Perforationen vermutet wird, konnte gezeigt werden, dass nach Diagnosestellung eine Verzögerung von 24 Stunden bis zur Operation nicht zu einem erhöhten Auftreten von gangränösen oder perforierten Befunden führt (Almström et al., 2017; Drake et al., 2017). Diese Studienergebnisse unterstützen die Entwicklung in vielen pädiatrischen Kliniken, wo Kinder bei nächtlicher Aufnahme erst am Folgetag operiert werden. Generell werden zwei Therapieoptionen zur Behandlung von perforierten Appendizitiden angesehen (Rentea et al., 2017). Einerseits frühe operative Therapie nach initialer Antibiotika- und Flüssigkeitsgabe, andererseits alleinige Antibiotikatherapie in der Akutsituation, möglicherweise gefolgt von Intervall-Appendektomie innerhalb von 6 bis 10 Wochen. Eine Meta-Analyse von 2016 schlussfolgerte, dass eine frühe Appendektomie bei Perforation die Rate an Komplikationen und Folge-Hospitalisierungen reduziert (Duggan et al., 2016). Dennoch entwickeln bis zu 20% der Kinder mit perforierter Appendizitis postoperativ intraabdominale Abszesse, während nur 1% der Kinder mit nicht-perforierter Appendizitis betroffen war (Emil et al., 2014; Rentea et al., 2017).

5.6 Fragestellungen der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es, anhand einer retrospektiven Untersuchung von Kindern zwischen 0 und 17 Jahren, die im Zeitraum von Januar 2008 bis Juni 2016 in der Klinik für Kinderchirurgie der Charité behandelt wurden, ein weiterführendes Verständnis über die Zusammenhänge von zeitlichem Verlauf und histopathologischem Befund bei Appendizitis zu erhalten.

Zwei Hypothesen bildeten die Grundlage für die Analyse:

1. Es existieren zwei unterschiedliche unabhängige Entitäten der akuten Appendizitis: die einfache (phlegmonöse) Appendizitis und die komplizierte (gangränöse/perforierende) Appendizitis.
2. Die unterschiedlichen Entitäten der akuten Appendizitis unterliegen unabhängigen Zeitverläufen, die der traditionellen Auffassung eines kontinuierlichen Übergangs von der phlegmonösen über die gangränöse in die perforierende Appendizitis entgegenstehen.

Folgende zusätzliche Fragestellungen wurden im Rahmen der Analyse adressiert:

- Bestehen Unterschiede in der Alters- und Geschlechterverteilung der histopathologischen Befunde?
- Bestehen Unterschiede in der mittleren Symptombdauer über Lebensjahre und Befundgruppen?
- Sind die Krankheitsverläufe bei Kindern zwischen 0-6 Jahren und Kindern zwischen 7-17 Jahren identisch?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen präklinischem zeitlichen Verlauf und dem Schweregrad der Appendizitis?
- Führen Verzögerungen bis zur Operation während des stationären Aufenthaltes zu höheren Perforationsraten?

- Ändern sich die Verhältnisse der histopathologischen Befunde im zeitlichen Verlauf?
- Können zeitliche Parameter zur Abschätzung des Schweregrades der Appendizitis und der Dringlichkeit einer operativen Versorgung herangezogen werden?
- Sind Entzündungswerte zur Differenzierung zwischen einfacher und komplizierter Appendizitis geeignet?
- Handelt es sich bei phlegmonöser und gangränöser/perforierter Appendizitis um unterschiedliche Stadien des gleichen Krankheitsbildes oder unterschiedliche Entitäten?

6 METHODIK

6.1 Patientenkollektiv

6.1.1 Daten

In der vorliegenden Studie wurden alle Patienten im Alter von 0 bis 17 Jahren untersucht, die im Rahmen der folgenden ICD-10- bzw. OPS-Kodierungen in der kinderchirurgischen Klinik der Charité stationär behandelt wurden: K35.- (akute Appendizitis) gemäß ICD-10-GM und OPS 5-47 (Operationen an der Appendix). Die Falldaten waren digital im Patientendokumentationssystem SAP der Charité hinterlegt.

Berücksichtigt wurden für die Analyse:

- Geschlecht
- Alter [Jahre]
- Histopathologischer Befund
- Dauer Symptombeginn bis Aufnahme [Stunden, Tage]
- Dauer Aufnahme bis OP [Stunden, Tage]
- CRP [mg/l]
- Leukozyten [Anzahl/nl]

6.1.2 Ausschlusskriterien

Der Ausschluss der Patienten erfolgte bei Vorliegen eines der folgenden Kriterien:

- keine klare Rekonstruktion des zeitlichen und therapeutischen Verlaufes möglich
- Symptombdauer über zwei Wochen
- vorangegangene Therapie in einem auswärtigen Krankenhaus
- Beginn einer antibiotischen Therapie vor OP
- systemische Begleiterkrankungen (z. B.: Asthma, Agranulozytose, Nebenniereninsuffizienz, M. Crohn)
- Auftreten der Appendizitissymptomatik nach vorbestehendem oder bei zeitgleichem Infekt (z. B.: Atemwege, Harnwege, Gastrointestinaltrakt)
- konservative Therapie
- elektive Appendektomie
- fehlender histopathologischer Befund

- histopathologischer Befund, der keine Zuordnung zu einer der 4 Gruppen „Phlegmone, Gangrän, Perforation, Negativgruppe“ erlaubte (z. B.: neuroendokriner Tumor/Karzinoid)
- andere intraoperative Befunde, die ursächlich für die Symptomatik sein könnten (z. B.: Meckel Divertikel, Ovarialzyste, Leistenhernie)

6.2 Zeitlicher Verlauf

Analysiert wurden die Dauer von Beginn der Symptomatik bis zum ärztlichen Kontakt in der kinderchirurgischen Rettungsstelle der Charité, die Zeitdauer vom ärztlichen Kontakt bis zur OP sowie die sich daraus ergebende Gesamtdauer für die jeweiligen Altersgruppen und histopathologischen Gruppen.

6.2.1 Symptombdauer bis Aufnahme

Die Festlegung der Symptombdauer erfolgte ausgehend von der ärztlichen Dokumentation in der Rettungsstelle. Als Endpunkt der präklinischen Symptombdauer wurde die im Erste-Hilfe-Schein dokumentierte Zeit des ärztlichen Kontaktes angesehen. Es erfolgte eine Rundung zur nächstgelegenen vollen oder halben Stunde.

Als Beginn der Symptombdauer wurde die im Erste-Hilfe-Schein des Aufnahmetages oder Entlassungsbrief dokumentierte Zeit herangezogen. Lag nur die tageszeitliche Kategorisierung in morgens, mittags, abends, nachts vor, erfolgte die Festlegung des Symptombbeginns auf 06:00 Uhr, 12:00 Uhr, 18:00 Uhr beziehungsweise 24:00 Uhr. War keine Zuordnung zu einer der oben genannten Kategorien möglich, erfolgte der Ausschluss. Bei einer Symptombdauer von mehr als 48 Stunden wurde eine tagesgenaue Angabe akzeptiert und 12:00 Uhr als Symptombbeginn angenommen, sofern keine genauere Dokumentation vorlag. Die Genauigkeit der Erfassung der Symptombdauern wurde folgendermaßen eingeschätzt: uhrzeitliche Angabe durch Patienten oder deren Eltern: ± 30 Minuten; tageszeitliche Angabe (morgens, mittags, abends, nachts): ± 3 Stunden; Symptombdauer von mehr als 48 Stunden: ± 12 Stunden. Die Symptombdauer wird in der Betrachtung in Tagen angegeben und in Dezimalform ausgedrückt.

6.2.2 Dauer Aufnahme bis zur OP

Die Dauer von der Aufnahme bis zur OP wurde als Zeitspanne ausgehend vom im Erste-Hilfe-Schein dokumentierten Zeitpunkt des ärztlichen Kontaktes bis zum im SAP dokumentierten OP-Beginn berechnet. Es erfolgte eine Rundung zur nächstgelegenen vollen oder halben Stunde. Die Symptombdauer wird in der Betrachtung in Tagen angegeben und in Dezimalform ausgedrückt.

6.3 Labor

Zur Analyse der Laborwerte CRP und Leukozyten wurden die am Aufnahmetag in der Charité erhobenen Werte berücksichtigt. Die Angabe erfolgt in mg/l respektive Zellen/nl.

6.4 Histopathologische Gruppierung

Die Einteilung der Patienten erfolgte in 4 Gruppen gemäß des zugrundeliegenden histopathologischen Befundes (Carr, 2000; Fallon et al., 2015). Bei Abweichung des OP-Berichtes vom histopathologischen Befund, wurde die Kategorisierung der Histopathologie als maßgeblich angesehen. Der Schweregrad innerhalb der jeweiligen Gruppe wurde, sofern beschrieben, nicht berücksichtigt.

6.4.1 Phlegmone

Die Zuordnung zu dieser Gruppe erfolgte bei Verwendung der Termini „phlegmonös“ oder „eitrig“ und ist charakterisiert durch neutrophile Infiltration bei gleichzeitigem Fehlen von gangränisierenden Veränderungen.

6.4.2 Gangrän

Die Zuordnung zu dieser Gruppe erfolgte bei Beschreibung von nekrotischen Arealen im histopathologischen Befund ohne Perforation des Organes.

6.4.3 Perforation

Die Zuordnung zu dieser Gruppe erfolgte bei beschriebenem Durchbruch d. h. transmuralen Defekt der Appendix.

6.4.4 Negativgruppe

Die Zuordnung der Patienten zur Negativgruppe erfolgte, sofern kein Kriterium für die Zuweisung zu einer der oben genannten Gruppen möglich war sowie keine andersgertete Veränderung der Appendix oder intraoperativen Nebenbefunde vorlagen. Im histopathologischen Befund wird dies regelhaft als beginnende oder abklingende oberflächliche Entzündung/Erosion oder chronisches Rezidiv beschrieben.

6.5 Altersgruppierung

Die Analyse der Patientendaten erfolgte in zwei Gruppen. Eine Gruppe umfasst jüngere Kinder zwischen 0 und 6 Jahren, die andere Gruppe Kinder zwischen 7 und 17 Jahren. Kinder unter 7 Jahren werden losgelöst vom übrigen Patientenkollektiv betrachtet, da für diese Gruppe häufig hohe Perforationsraten und atypische Verläufe beschrieben werden, die mit unterschiedlichen Entwicklungszuständen des Immunsystems, veränderten anatomischen Gegebenheiten und anamnestisch-diagnostischen Herausforderungen begründet werden (Nance et al., 2000; Marzuillo et al., 2015; Almaramhy, 2017).

6.6 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit Microsoft Excel und IBM SPSS Statistics (Version 23). Die Normalverteilung der Daten wurde mittels Kolmogorov-Smirnov Test oder Test auf Binominalverteilung bei einer Stichprobe überprüft. Die Labor- und epidemiologischen Daten wurden mittels Mann-Whitney-U Test (2 Gruppen) analysiert. Der statistische Vergleich mehrerer Gruppen erfolgte mittels Kruskal-Wallis Test mit anschließendem Bonferroni post-hoc Test. Nichtparametrische Korrelationen wurden mittels two-tailed Spearman-Rho ermittelt. Ein p-Wert unter 0.05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

7 ERGEBNISSE

7.1 Patientenkollektiv

7.1.1 Allgemein

Im Rahmen der Studie wurden 1441 Patienten im Alter von 0 bis 17 Jahren betrachtet, die während des Studienzeitraumes von Januar 2008 bis Juli 2016 mit der Diagnose „akute Appendizitis“ oder dem Operationen- und Prozedurenschlüssel „Operationen an der Appendix“ stationär behandelt wurden. Von diesen hatten 215 Patienten ein Alter von 0 bis 6 Jahren und 1226 Patienten ein Alter von 7 bis 17 Jahren.

7.1.2 Ausschluss

354 Patienten konnten durch das Vorliegen von mindestens einem Ausschlusskriterium nicht in die Analyse einbezogen werden: 92 Kinder in der Gruppe 0-6 Jahre und 262 Kinder der Gruppe 7-17 Jahre. Häufigster Grund (n=68) für den Ausschluss war der unklare Krankheitsverlauf auf Grund von fehlender oder nicht nachvollziehbarer Dokumentation. Insgesamt 71 Kinder wurden auf Grund gleichzeitiger oder weniger als 14 Tage zurückliegender Infekte nicht berücksichtigt. Vorwiegend (n=37) betraf dies Infekte der oberen Luftwege, welche in beiden Alterskategorien gehäuft auftraten. Ein langwieriger Krankheitsverlauf fand sich bei 48 Patienten von mehr als 2 Wochen, von denen 45 zwischen 7 und 17 Jahre alt waren und 22 elektiv operiert wurden. Bei 23 Kindern über 6 Jahren entschied man sich im klinischen Verlauf für eine konservative Therapie. Da insbesondere bei negativem Appendektomiebefund eine klare Zuweisung der Kausalität der Symptomatik schwierig ist, wurden Kinder, bei denen sich intraoperativ ein Meckel-Divertikel (n=11) oder eine Ovarialzyste (n=8) fand, in der weiteren Betrachtung vernachlässigt. Ebenso ausgeschlossen wurden 19 Patienten mit anderen intraoperativen Auffälligkeiten wie beispielsweise Darminvagination, Ileus oder Darmabszessen, die eine Appendizitis als Ursache der Beschwerden fraglich werden ließen. In 7 Fällen, fand sich in der histopathologischen Untersuchung ein neuroendokriner Tumor, der zudem nur bei älteren Kindern beschrieben wurde. Ferner war bei den 20 Kindern unter einem Jahr die Diagnose Appendizitis nicht führend und die Appendektomie wurde entweder nicht oder nur als sog. Gelegenheitsappendektomie während eines anderen chirurgischen Eingriffes durchgeführt.

Diese Kinder hatten häufig schwere Fehlbildungen oder Erkrankungen des gastrointestinalen Systems und konnten folglich nicht in die weitere Analyse eingeschlossen werden.

Tabelle 2: Gründe für Studienausschluss

Ausschlussgrund	0-6 Jahre	7-17 Jahre	Gesamt
unklarer Krankheitsverlauf	24	44	68
Infekt der Luftwege	21	16	37
Symptomatik >14 Tage	1	25	26
konservative Therapie	0	23	23
Infekt, nicht näher definiert	5	18	23
elektive Operation	2	20	22
Darmerkrankungen (z. B. Abszess, Ileus, Invagination)	14	5	19
präoperative Antibiotikatherapie	2	13	15
hämatologische Erkrankungen	3	10	13
Meckel-Divertikel	3	8	11
Infekt der Harnwege	2	9	11
Ovarialzyste	0	8	8
neuroendokriner Tumor	0	7	7
gynäkologische Erkrankungen	0	6	6
Sonstige	15	50	65
Summe	92	262	354

273 Kinder mussten isoliert von der zeitlichen Untersuchung ausgeschlossen werden, da keine genaue Dokumentation des Symptomverlaufs vorgenommen wurde. Ebenso konnte bei 101 Patienten ohne bisherigen Ausschlussgrund keine Analyse der Entzündungswerte erfolgen, da diese nicht vorlagen.

7.1.3 Altersverteilung

Bei 1087 Patienten lag eine Dokumentation des histopathologischen Befundes und keines der vorangehend genannten Ausschlusskriterien vor. Die Spannweite des Alters reichte von 1-17 Jahren. Das mittlere Alter lag bei $10,8 \pm 3,5$ Jahren.

Die Untersuchung der Fallzahlen pro Lebensjahr ergab eine Zunahme der Appendizitisfälle bis zum Altersgipfel von 12 Jahren (118 Fälle) mit einem Rückgang bei älteren Kindern. Eine phlegmonöse Entzündung fand sich bei 515 Appendektomien (47,4%) und

stellt den häufigsten Befund dar, während die komplizierte Appendizitis in 379 Fällen, davon 92 Gangrän (8,5%) und 287 Perforationen (26,4%), histopathologisch beschrieben wurde. In 193 Fällen (17,8%) fand sich kein histopathologischer Befund, der mit einer akuten Appendizitis vereinbar war. Insgesamt 123 Patienten gehörten der Altersgruppe 0-6 Jahre sowie 964 Patienten der Altersgruppe 7-17 Jahre an. In der jungen Gruppe war das mittlere Alter der Patienten mit Phlegmone 4,98 Jahre \pm 1,17, mit Gangrän 2,0 Jahre \pm 1,4, mit Perforation 4,35 Jahre \pm 1,55 und mit negativem Befund 4,56 Jahre \pm 1,55. In der Gruppe 7- bis 17-Jähriger Patienten waren die Patienten mit Phlegmone 11,31 Jahre \pm 2,65, mit Gangrän 11,40 Jahre \pm 2,66, mit Perforation 11,30 Jahre \pm 2,67 und mit Negativbefund 13,11 Jahre \pm 3,01 im Mittel. Ein statistisch relevanter Unterschied in Bezug auf das Alter zwischen den jeweiligen histopathologischen Gruppen bestand nicht. Die Gangrän wurde auf Grund der geringen Fallzahl (n=2) bei den Kindern zwischen 0 und 6 Jahren nicht als Einzelgruppe berücksichtigt.

Tabelle 3: Anzahl Patienten pro Befundgruppe und Altersgruppe

Gesamt	0-6 Jahre		7-17 Jahre	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Phlegmone	515	47,4	40	32,5
Gangrän	92	8,5	2	1,6
Perforation	287	26,4	65	52,8
negativ	193	17,8	16	13
Summe	1087	100	123	100

Die Untersuchung der histopathologischen Verteilung nach Lebensjahr zeigt eine Zunahme der Phlegmone und Perforation mit zunehmendem Lebensalter bis zu einem Altersgipfel von 10 resp. 11 Jahren. Die Gangrän ist in jüngeren Altersgruppen kaum zu finden und wird bis auf zwei Ausnahmen erst ab dem 7. Lebensjahr histopathologisch beschrieben. In allen drei Gruppen mit positivem histopathologischen Befund ist ein Rückgang der absoluten und relativen Häufigkeiten ab dem 11.-14. Lebensjahr zu verzeichnen. Eine Zunahme der Negativbefunde ist nach gleichbleibender Häufigkeit in den ersten Lebensjahren mit steigendem Lebensalter zu verzeichnen.

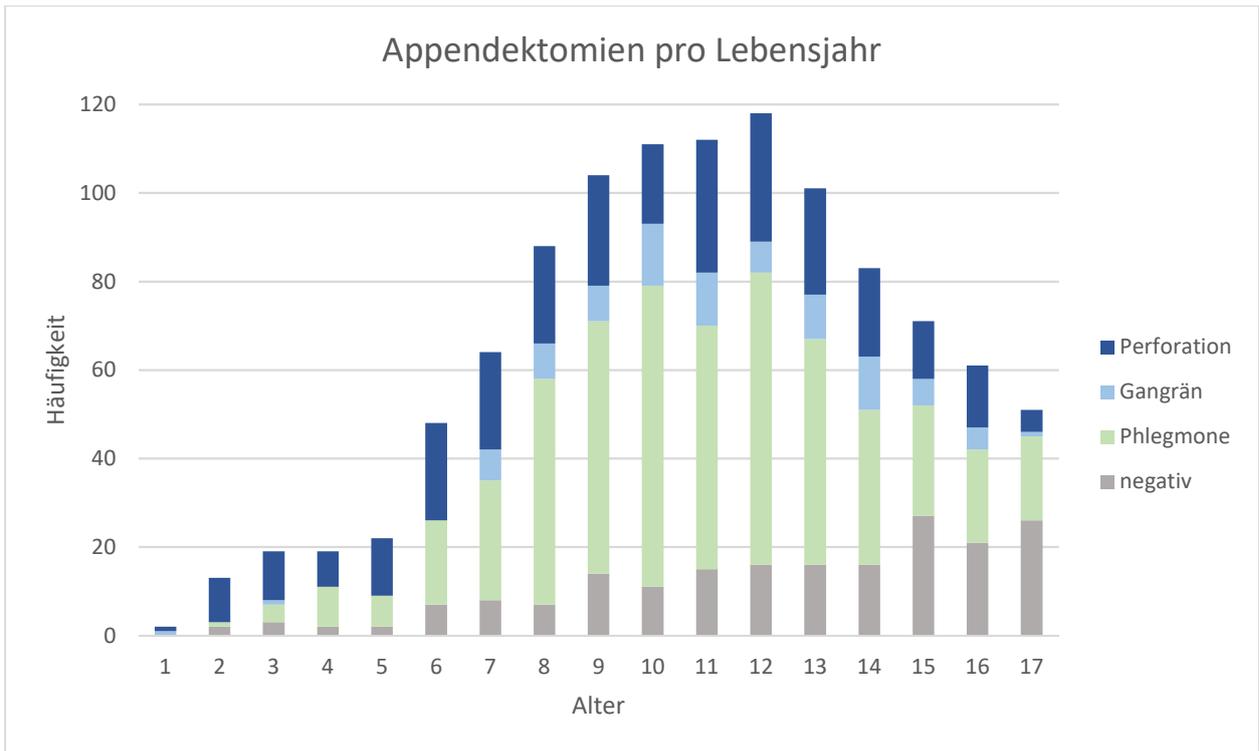


Abbildung 2: absolute Häufigkeiten der Appendektomien pro Lebensjahr

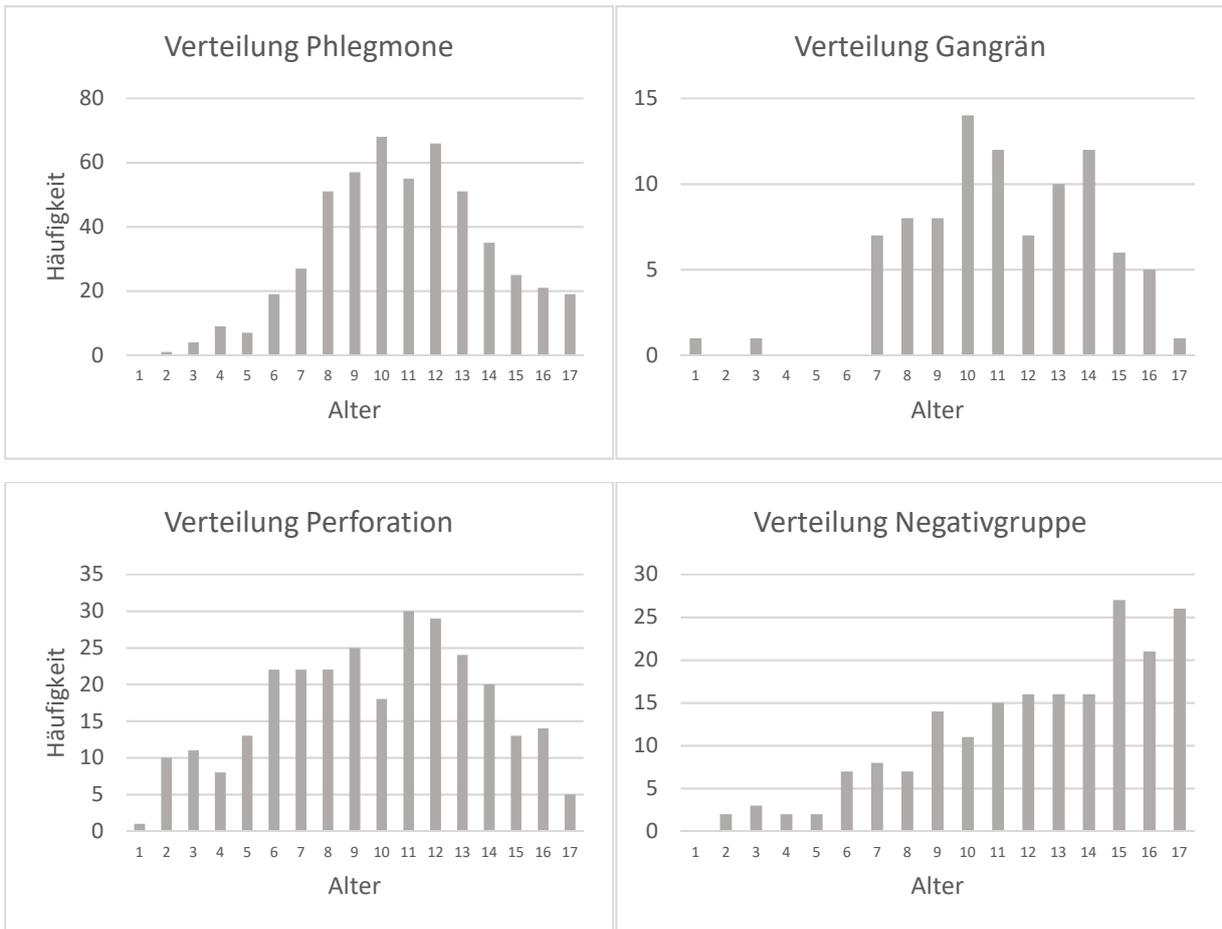


Abbildung 3: absolute Häufigkeiten der Appendektomien pro Lebensjahr und Befundgruppe

Die relative Verteilung der histopathologischen Befunde zeigt ein zahlenmäßiges Vorherrschen der komplizierten Appendizitis in der Altersgruppe 0-6 Jahre (insgesamt 54,4%) sowie einen stetigen Rückgang zwischen 7-17 Jahren bei gleichbleibendem Anteil der Gangrän von durchschnittlich 28,0% aller komplizierten Appendizitiden. Der Anteil phlegmonöser Appendizitiden erhöht sich von 6,7% in den ersten zwei Lebensjahren auf 61,3% im 10. Lebensjahr und reduziert sich in der Folge auf 37,3% im 17. Lebensjahr zugunsten negativer Appendektomie-Befunde. Letztere finden sich in der Altersgruppe 0-6 Jahre 16 Mal (13,0%) ohne kontinuierliche Veränderung und erhöhen sich ab der 2. Lebensdekade zunehmend, bis sie im 17. Lebensjahr mit 51,0% die größte Befundgruppe darstellen.

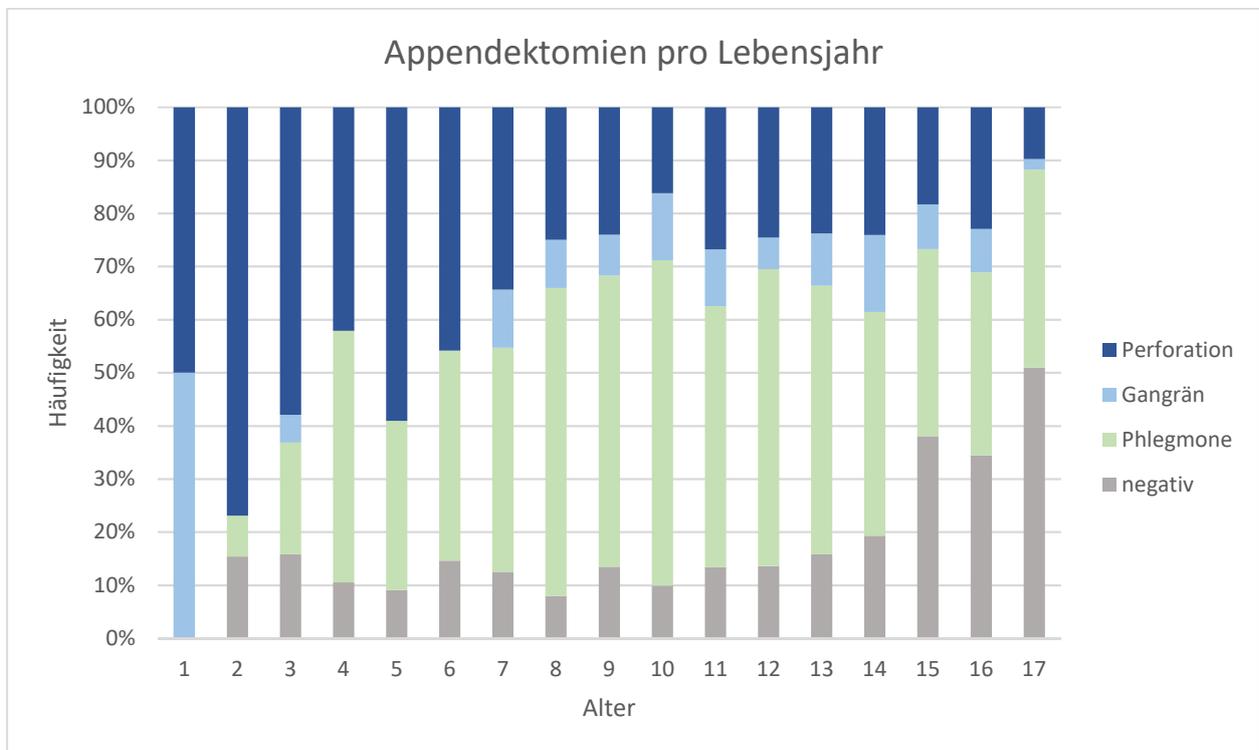


Abbildung 4: relative Häufigkeiten der Appendektomien pro Lebensjahr und Befundgruppe

7.1.4 Geschlechterverteilung

613 Patienten waren männlich (56,4%), 474 weiblich (43,6%). Das mittlere Alter der weiblichen Patienten lag bei $10,5 \pm 3,5$ Jahren, das der männlichen Patienten lag bei $11,4 \pm 3,5$ Jahren. Das männliche Geschlecht war insgesamt häufiger und lag in den Gruppen Phlegmone, Gangrän, Perforation sowie negativ bei 58,8%, 58,7%, 63,1% resp. 38,9%. Die Geschlechterverteilung zeigt eine Zunahme des weiblichen Geschlechts mit höherem Lebensalter.

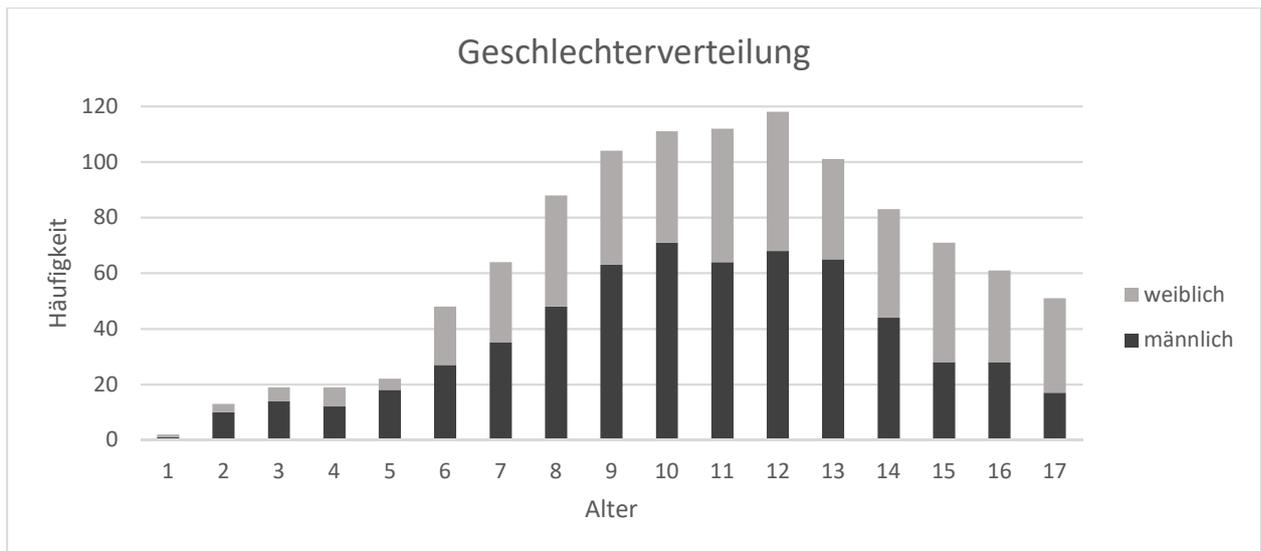


Abbildung 5: absolute Häufigkeiten der Appendektomien pro Lebensjahr und Geschlecht

Die Verteilung des Geschlechts über das Lebensalter zeigt in den Gruppen mit positivem histopathologischen Befund keinen signifikanten Unterschied, während in der Negativgruppe ein signifikant höheres mittleres Alter auffällt (männlich $10,65 \pm 4,0$ Jahre vs. weiblich $13,51 \pm 3,1$ Jahre; $p < 0,001$). Überwiegt der Anteil männlicher Patienten in den ersten Lebensjahren noch deutlich, waren bereits 81,5% der 15-jährigen Patienten mit negativem Appendektomie-Befund weiblich.

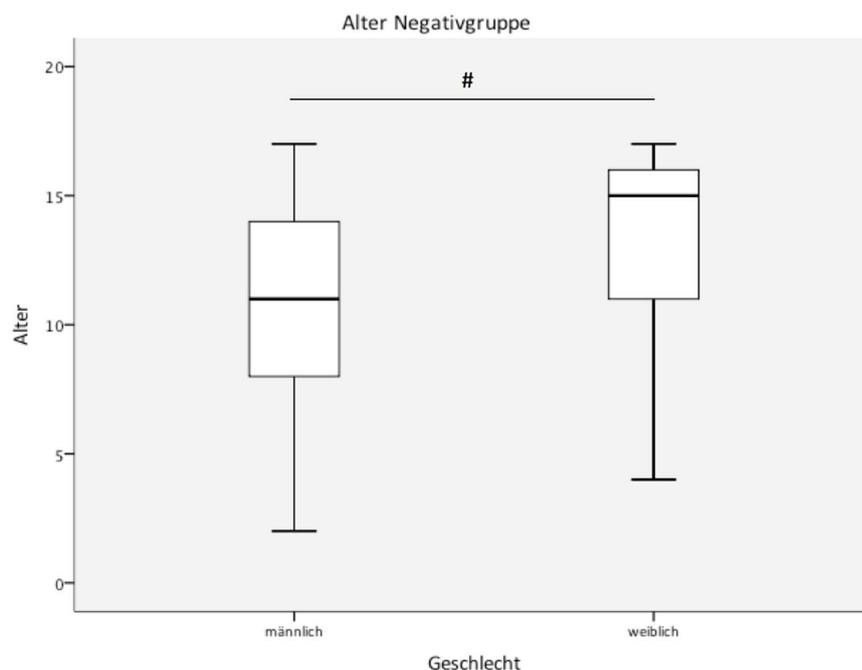


Abbildung 6: Boxplot Alter Negativgruppe. # = $p < 0,001$

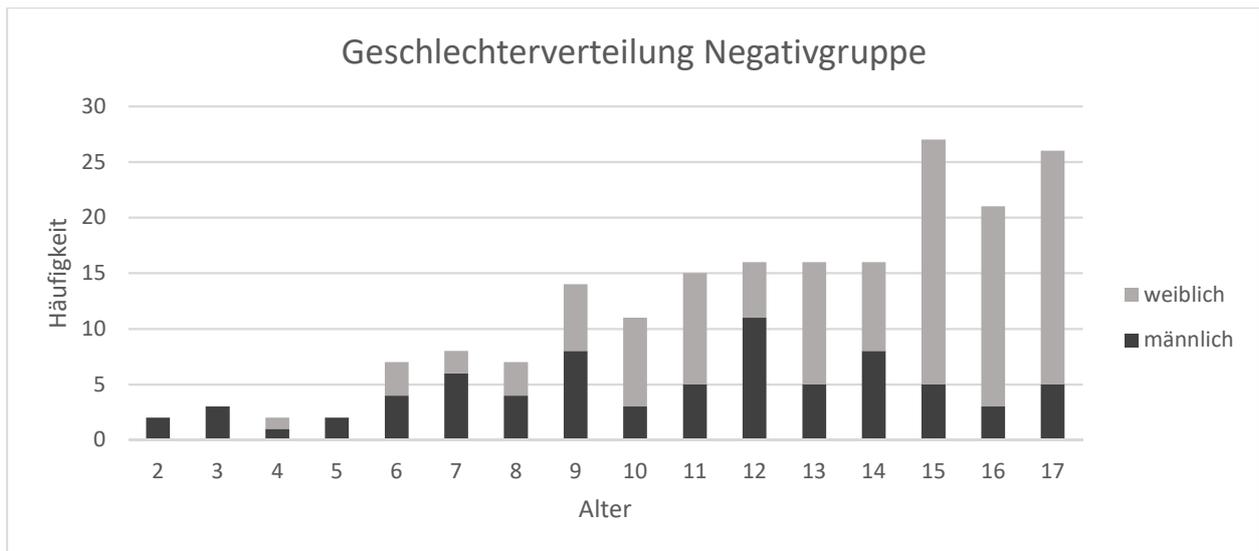


Abbildung 7: absolute Häufigkeiten der Negativappendektomien pro Lebensjahr und Geschlecht

7.2 Analyse der Symptombdauer

7.2.1 Allgemein

814 Patienten konnten mit vollständig dokumentierten Zeiten in die Analyse der Symptombdauer eingeschlossen werden. Von den 100 Patienten zwischen 0-6 Jahren präsentierten 34% eine phlegmonöse Entzündung, 51% eine Perforation, 14% einen negativen histopathologischen Befund und nur 1% eine gangränöse Inflammation. Die Hälfte (n=357) der Patienten der Altersgruppe 7-17 Jahre hatte eine phlegmonöse Appendizitis, 20,7% (n=148) eine Perforation und 19,6% (n=140) einen Negativbefund. Mit 9,7% (n=69) ist die gangränöse Appendizitis auch in dieser Altersgruppe am seltensten histopathologisch beschrieben.

Ein Vergleich der Zeiten zwischen jüngeren und älteren Kindern zeigt, dass bei 28% resp. 31,4% die Symptome bis zur OP nicht länger als 24 Stunden bestanden. 32% resp. 34,2% wurden zwischen 24 und 48 Stunden nach Symptombeginn operiert, während bei 20% resp. 7,1% die Symptome zum Zeitpunkt der OP länger als 48 Stunden, jedoch weniger als 3 Tage bestanden. 20% resp. 27,3% wurde erst mehr als 3 Tage nach Symptombeginn operiert. Die Spannweite über alle histopathologischen Befunde reichte von 7,9 Stunden bis 7 Tage 7,4 Stunden in der Altersgruppe 0-6 Jahre. In der Altersgruppe 7-17 Jahre war die früheste OP 6,5 Stunden und die späteste 9 Tage 1 Stunde nach Symptombeginn.

7.2.2 Gesamtdauer Symptombeginn bis OP

Wird die Symptombdauer für die einzelnen histopathologischen Befunde der 0- bis 6-Jährigen getrennt betrachtet, fällt mit 2,8 Tagen \pm 1,9 (Median 2,3 Tage) eine deutlich längere mittlere Symptombdauer bei Patienten mit Perforation auf ($p < 0,05$). Patienten mit Phlegmone wurden im Mittel nach 1,4 Tagen \pm 0,84 (Median 1,2 Tage) und Patienten der Negativgruppe nach 1,2 Tagen \pm 1,1 (Median 0,8 Tage) operiert. Auch das obere Quartil liegt deutlich über denen der Patienten mit Phlegmone und Negativbefund. Die Gangrän wird auf Grund der niedrigen Fallzahlen in dieser Altersgruppe nicht als Einzelgruppe in der Analyse berücksichtigt. Im Vergleich dazu verging bei den Kindern zwischen 7 und 17 Jahren die längste Zeit zwischen Symptombeginn und OP mit mittleren 2,9 Tagen \pm 2,1 (Median 2,4 Tage) in der Negativgruppe, gefolgt von der Perforation mit 2,6 Tagen \pm 1,8 (Median 1,9 Tage). Die mittlere Symptombdauer war für die anderen beiden histopathologischen Gruppen, Gangrän 1,8 Tage \pm 1,5 (Median 1,3 Tage) und Phlegmone 1,6 Tage \pm 1,6 (Median 1,1 Tage), signifikant kürzer (jeweils $p < 0,05$). Hinsichtlich der Symptombdauer bestand kein signifikanter Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten über beide Alters- und histopathologischen Gruppen.

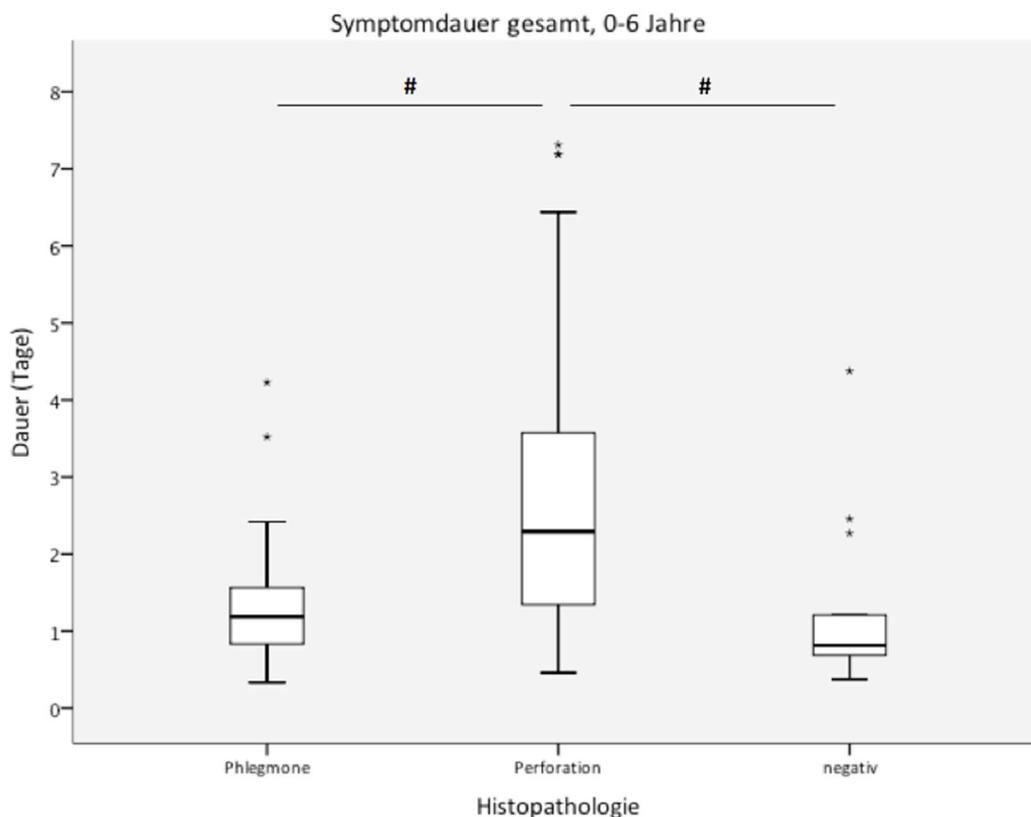


Abbildung 8: Vergleich Dauer Symptombeginn bis OP, Kinder 0 bis 6 Jahre. #= $p < 0,05$

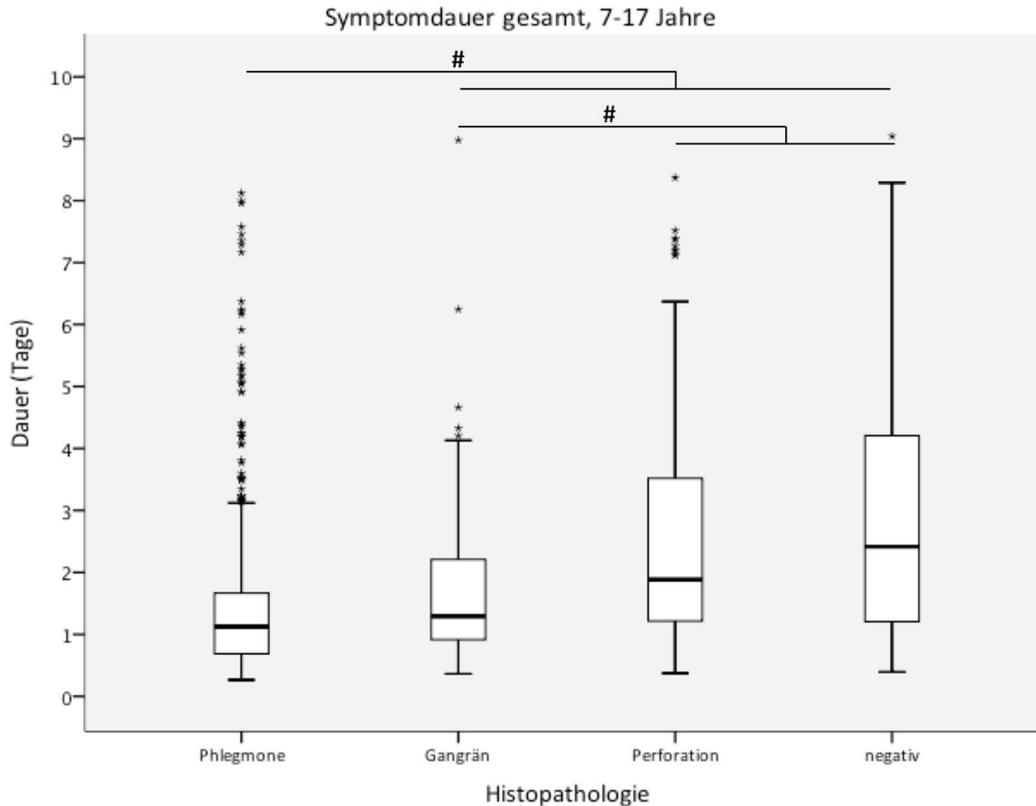


Abbildung 9: Vergleich Dauer Symptombeginn bis OP, Kinder 7 bis 17 Jahr. #= $p < 0,05$

7.2.3 Differenzierung Symptombeginn bis Aufnahme, Aufnahme bis OP

Ferner wurde eine Aufschlüsselung der Gesamtdauer in Symptombeginn bis zur stationären Aufnahme sowie Dauer von der Aufnahme bis zur OP vorgenommen. Hier zeigt sich, dass die unterschiedliche Gesamtdauer vor allem durch die prästationäre Dauer der Symptomatik geprägt wird. 2,4 Tage \pm 2,0 (Median 1,7 Tage) vergingen im Mittel in der Altersgruppe 0-6 Jahre bis zur stationären Aufnahme bei Patienten mit perforierter Appendizitis. Die Symptomdauer war damit signifikant länger als in der Gruppe mit phlegmonöser Entzündung oder negativer Appendektomie (jeweils $p < 0,01$). Kinder, bei denen sich später eine phlegmonöse Entzündung fand, stellten sich durchschnittlich 1,0 Tage \pm 0,8 (Median 0,7 Tage) nach Symptombeginn vor, während Patienten der Negativgruppe im Schnitt bereits nach 0,8 Tagen \pm 0,8 (Median 0,5 Tage) stationär aufgenommen wurde. Die prästationäre Dauer der phlegmonösen Appendizitis unterschied sich damit statistisch nicht von der Negativgruppe. Die Spannweite von der Aufnahme bis zur operativen Versorgung war für alle drei histopathologischen Gruppen ähnlich (Phlegmone 0,4 Tage \pm 0,3; Perforation 0,4 Tage \pm 0,4; Negativgruppe 0,5 Tage \pm 0,5; jeweils $p > 0,05$) und reichte von 1,4 Stunden bis 2 Tage 1,9 Stunden.

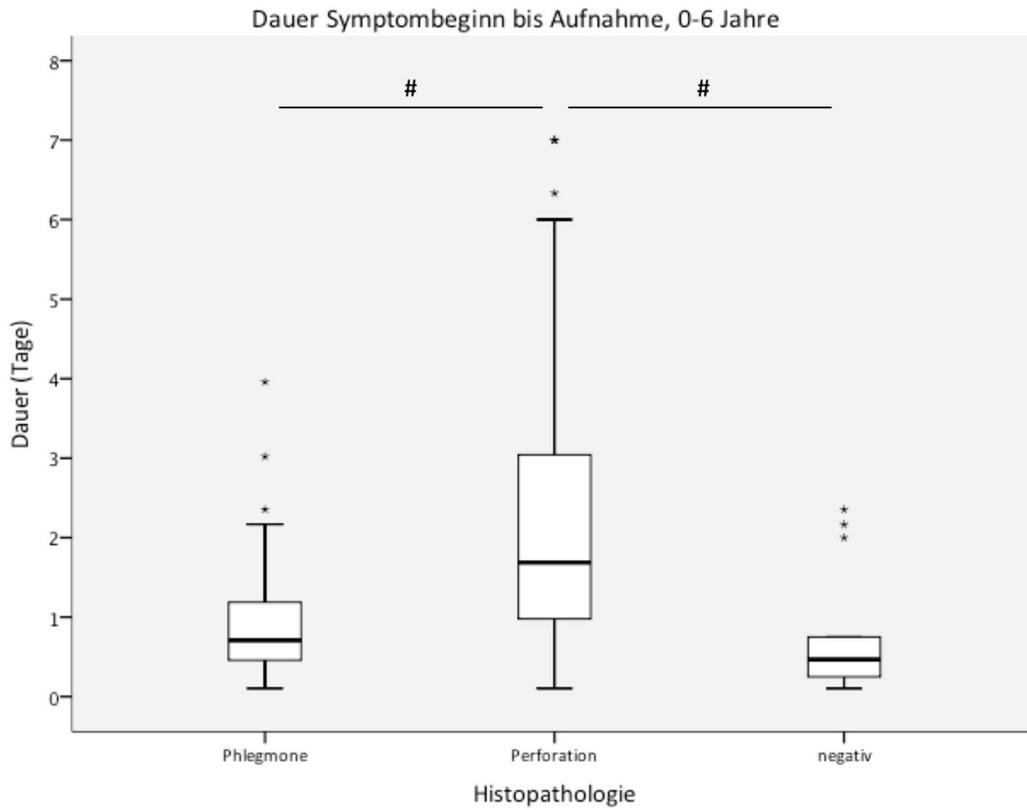


Abbildung 10: Vergleich Dauer Symptombeginn bis Aufnahme, Kinder 0 bis 6 Jahre. #= $p < 0,01$

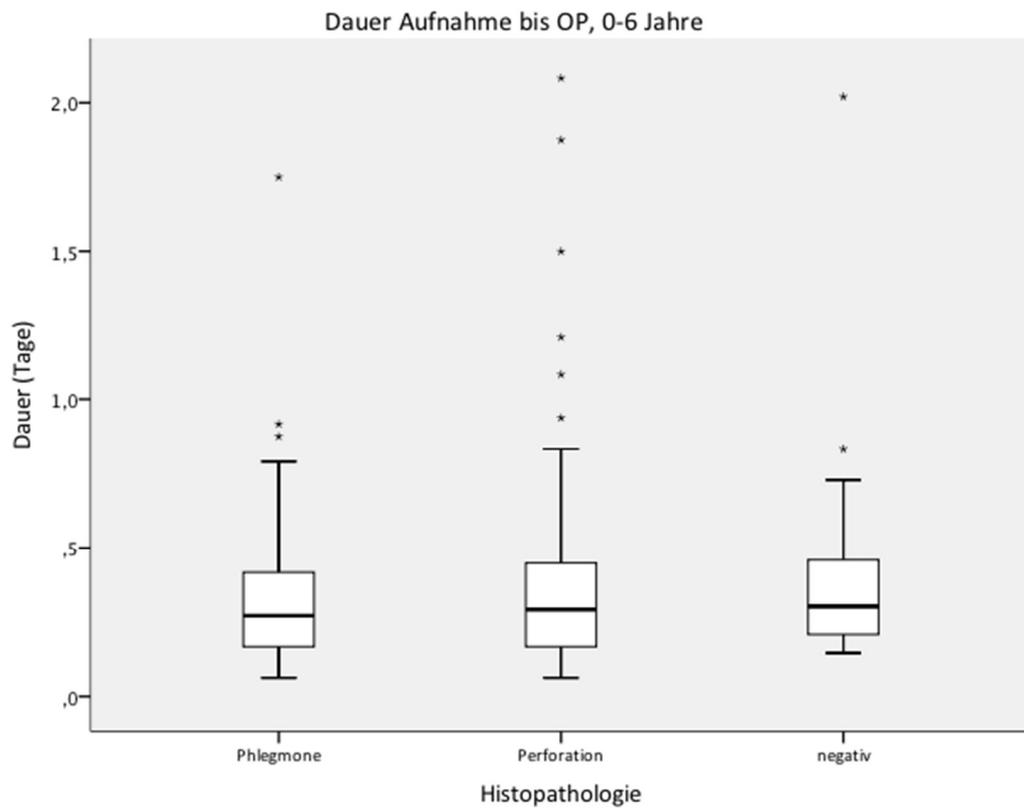


Abbildung 11: Vergleich Dauer Aufnahme bis OP, Kinder 0 bis 6 Jahre. $p > 0,05$

Kinder zwischen 7 und 17 Jahren wiesen mit jeweils durchschnittlich 2,2 Tagen \pm 1,9 die längste Symptombdauer bis zur stationären Aufnahme in der Negativgruppe (Median 1,3 Tage) und bei Perforation (Median 1,5 Tage) auf. Patienten mit Gangrän wurden 1,4 Tage \pm 1,3 (Median 1,0 Tage) nach Symptombeginn hospitalisiert, Patienten mit Phlegmone sogar schon nach 1,2 Tagen \pm 1,5 (Median 0,6 Tage). Der Unterschied zwischen den positiven histopathologischen Befunden war jeweils signifikant ($p < 0,05$). Die Symptombdauer der Negativgruppe unterschied sich im Vergleich zur gangränösen und perforierten Appendizitis nicht signifikant. Mit Blick auf die Dauer von Hospitalisierung bis OP ist bei den älteren Kindern kein signifikanter Unterschied bei den positiven Befunden zu erkennen. Kinder mit Phlegmone, Gangrän und Perforation wurden im Mittel nach 0,4 Tagen mit einer Standardabweichung von \pm 0,4 (Median 0,3 Tage), \pm 0,6 (Median 0,2 Tage) resp. \pm 0,5 Tagen (Median 0,3) operiert. Zwischen den Positivbefunden lag das Signifikanzniveau jeweils über 0,05. Kinder der Negativgruppe zwischen 7 und 17 Jahren wurden mit 0,8 Tagen \pm 0,7 (Median 0,5) im Mittel später operiert als die anderen histopathologischen Gruppen. Der Unterschied der Negativgruppe zu den anderen Histopathologien war signifikant ($p < 0,001$).

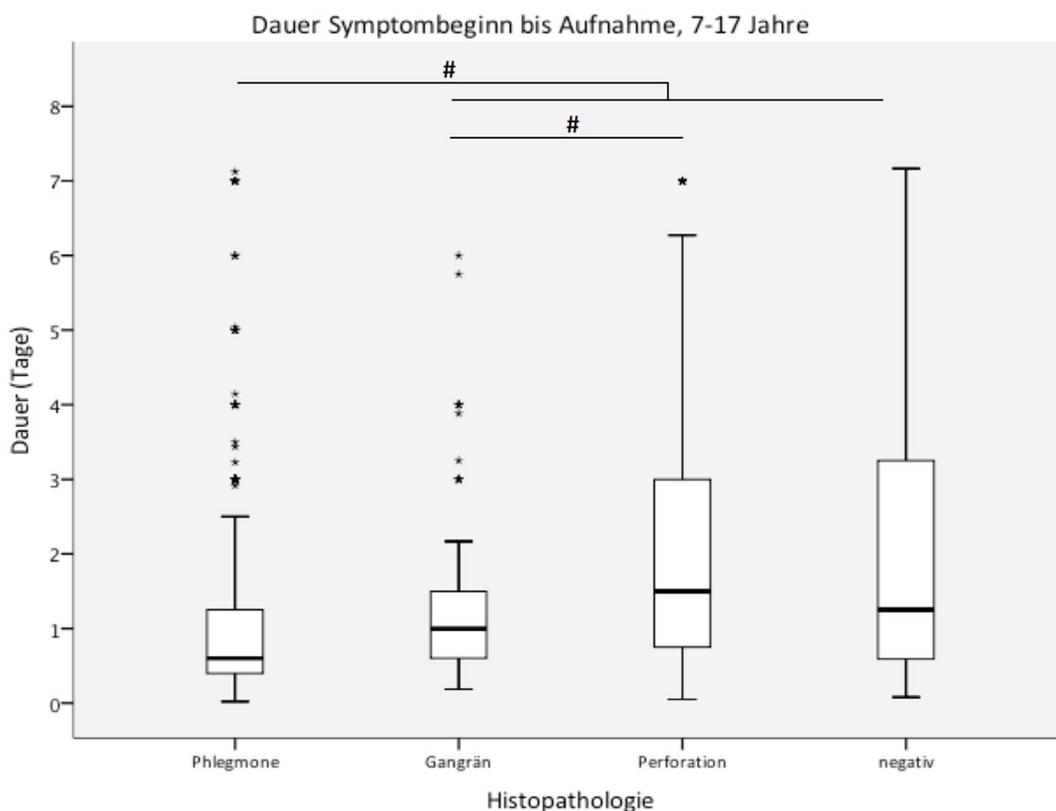


Abbildung 12: Vergleich Dauer Symptombeginn bis Aufnahme, Kinder 7 bis 17 Jahre. #= $p < 0,05$

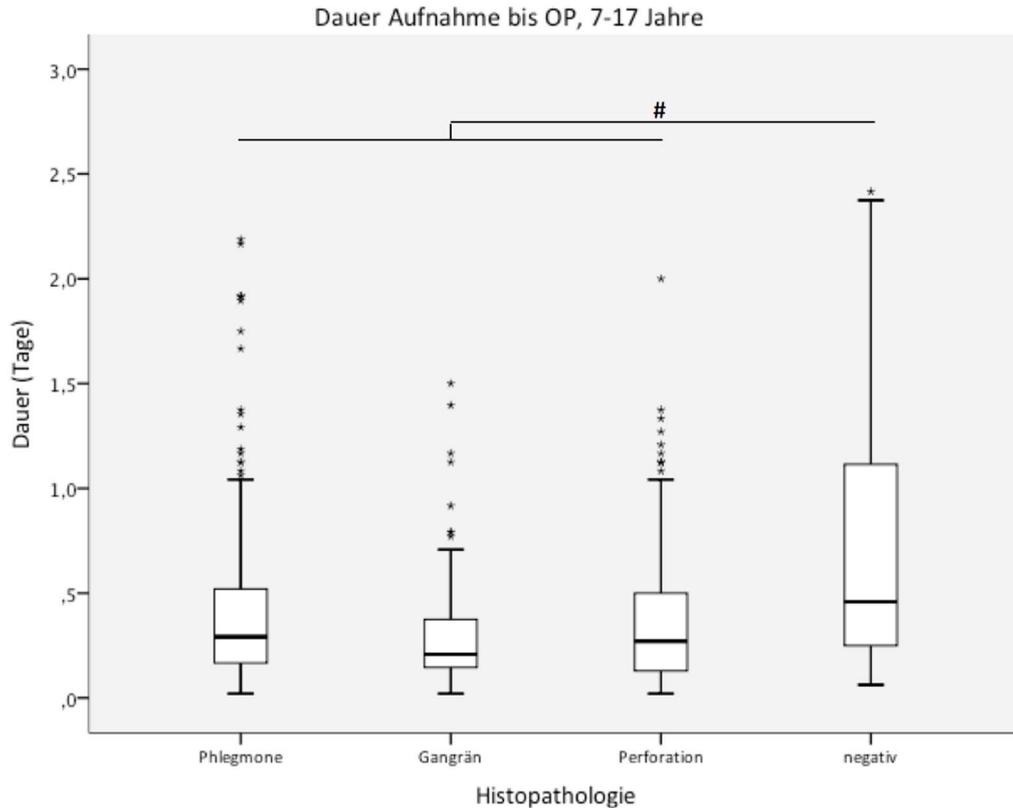


Abbildung 13: Vergleich Dauer Aufnahme bis OP, Kinder 7 bis 17 Jahre. #= $p < 0,001$

Ein Vergleich der Symptombauern in beiden Altersgruppen verdeutlicht, dass neben der verlängerten präklinischen und gesamten Symptombauer der älteren Kinder mit Negativbefund kein Unterschied zwischen jüngeren und älteren Patienten besteht. Auch die Spannweite der Positivbefunde war unter Vernachlässigung von statistischen Ausreißern vergleichbar. Der zeitliche stationäre Verlauf ist sogar bei allen drei histopathologischen Gruppen gleich. Die Gangrän konnte auf Grund der geringen Fallzahl bei den jüngeren Kindern abermals nicht in die Betrachtung eingeschlossen werden.

Tabelle 4: Vergleich der Symptombauer zwischen beiden Altersgruppen

Symptombauer 0-6 vs. 7-17 Jahre			
Histopathologie	Beginn bis Aufnahme	Aufnahme bis OP	Gesamtdauer
Phlegmone	nicht signifikant (n. s.)	n. s.	n. s.
Perforation	n. s.	n. s.	n. s.
negativ	$p < 0,01$	n. s.	$p < 0,001$

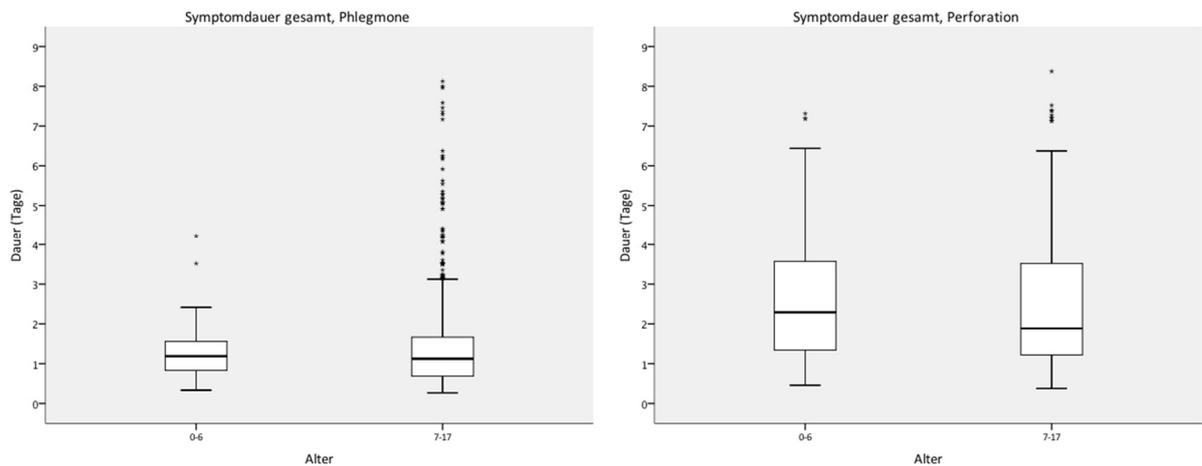


Abbildung 14/15: Vergleich Dauer Symptombeginn bis OP Phlegmone & Perforation. $p > 0,05$

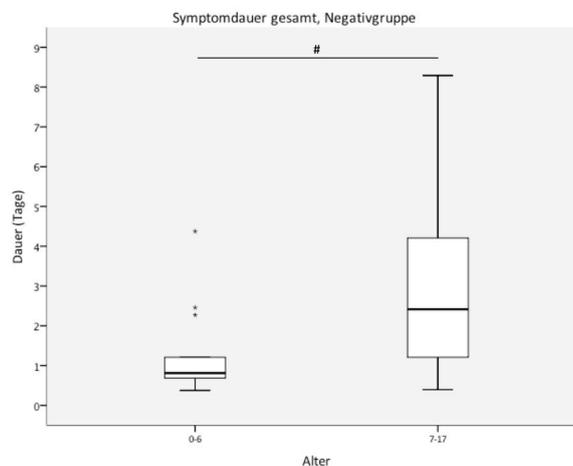


Abbildung 16: Vergleich Dauer Symptombeginn bis OP Negativgruppe. $\# = p < 0,001$

7.2.4 Verteilung der Symptomdauern

Die beschriebenen unterschiedlichen Krankheitsverläufe finden sich auch in der kumulativen Betrachtung der Gesamtdauer mittels Verteilungsfunktion. Hier zeigt sich eine deutlich erhöhte Dauer von Symptombeginn bis zur OP bei Patienten mit Perforation und Negativbefund, während die Graphen bei Kindern mit Gangrän und Phlegmone nahezu kongruent verlaufen. In der Gesamtheit sind nahezu 100% der Patienten in den einzelnen histopathologischen Gruppen 8 Tage nach Symptombeginn operiert. Die Differenzierung der zugrundeliegenden Zeitspannen zeigte einen identischen Kurvenverlauf für alle drei Gruppen mit positivem Befund beim Vergleich des Verlaufs vom Arztkontakt bis zur operativen Versorgung. Während mehr als 90% dieser Kinder innerhalb eines Tages operiert wurden, dauerte es bei den Kindern, die in der anschließenden histopathologischen Un-

tersuchung einen negativen Befund aufwiesen, deutliche längere 2 Tage. 9 von 10 Patienten mit gangränöser oder phlegmonöser Entzündung stellten sich innerhalb der ersten 3 Tage nach Symptombeginn in der Rettungsstelle vor und wurden stationär aufgenommen. Bei Kindern mit perforierter Appendizitis und Negativbefund vergingen hingegen fast 5 Tage bis 90% hospitalisiert waren.

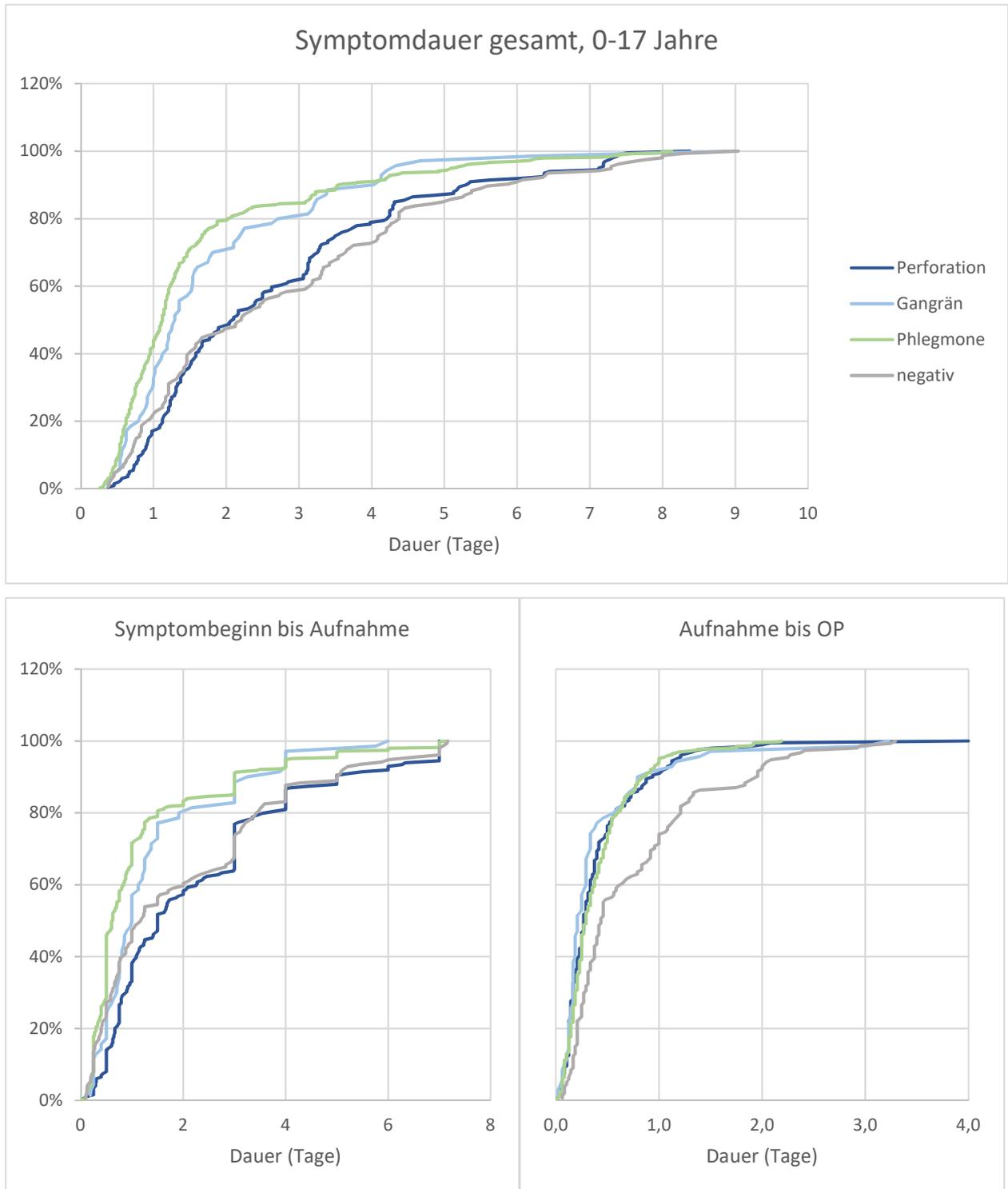


Abbildung 17: Vergleich der kumulativen Häufigkeit je Befundgruppe über die Zeit

7.2.5 Verteilung histopathologische Befunde

Bei Betrachtung der prozentualen Verteilung der einzelnen histopathologischen Gruppen fällt auf, dass bei Kindern zwischen 0 und 6 Jahren der Anteil der perforierten Appendizitis von initial 29% bei Gesamtsymptombdauer unter 24 Stunden auf 85% bei Patienten, deren Symptome länger als 3 Tage bestanden, ansteigt. Die Gangrän ist nur bei einem Patienten mit kurzem klinischen Verlauf bis zur OP beschrieben, sonst fand sich histopathologisch nur die Perforation in der Gruppe komplizierter Appendizitiden. Lag der Anteil an phlegmonösen und negativen Befunden anfangs noch bei 39% resp. 29%, schrumpft dieser um ca. 75% auf 1/10 in der phlegmonösen Gruppe und um ca. 83% auf 1/20 in der Negativgruppe bei einer Symptombdauer über 3 Tage. Das Verhältnis zwischen Phlegmone und Negativgruppe verschiebt sich zu Gunsten der Phlegmone im Zeitverlauf (2:1 nach 72 Stunden). Die histopathologische Verteilung über die Zeitkategorien bietet bei den Kindern zwischen 7 und 17 Jahren ein anderes Bild. Hier erhöht sich der Anteil komplizierter Appendizitiden von 21% bei einer Symptombdauer unter 24 Stunden auf 37% bei einer Dauer über 3 Tage. 63% der Patienten mit länger als 72 Stunden bestehender Symptomatik hatten folglich eine Phlegmone oder einen negativen Befund. Macht die Gangrän in der ersten Kategorie noch rund 43% komplizierter Befunde aus, sind es nach 72 Stunden Symptombdauer nur noch 19%, während das Verhältnis Gangrän versus Phlegmone plus Negativgruppe in den beiden Zeitkategorien <24 und >72 Stunden sogar bei 1 zu 9 bleibt. Der Anteil phlegmonöser Befunde reduziert sich im Verlauf von 68% auf 30%. Ab einer Dauer von 48 Stunden stabilisiert sich jedoch das Verhältnis zwischen komplizierter und einfacher Appendizitis. Zwischen 48 und 72 sowie über 72 Stunden macht die Phlegmone 44% resp. 45% der positiven Befunde aus. Auch bei der isolierten Betrachtung von seit über 4 Tagen bestehender Symptomatik bis zur OP macht die Phlegmone 48% aller Positivbefunde aus (nicht grafisch dargestellt).

Mit zunehmender Länge der Symptomatik wächst hingegen der Anteil negativer Appendektomiebefunde. Aus anfänglich 11% der operierten Patienten wurden im Falle einer Operation nach mindestens 72 Stunden Symptombdauer 32%, bei denen kein mit einer akuten Appendizitis zu vereinbarender Befund histopathologisch zu erkennen war. Sie stellten damit die größte Gruppe dar. Fanden sich in den ersten 24 Stunden der Symptomatik noch mehr als 6 Mal so viele phlegmonöse wie negative Befunde, veränderte sich das Verhältnis bei einer Symptombdauer über 3 Tagen auf weniger als 1 zu 1. Werden

längere Zeiten bis zur operativen Versorgung differenziert betrachtet (nicht grafisch dargestellt), zeigt sich sogar, dass die Verteilung bei Patienten mit über 4 Tagen Symptombdauer sich weiter zu Gunsten der Negativbefunde (36%) verändert, während komplizierte Appendizitiden nur noch 33% der Befunde ausmachen.

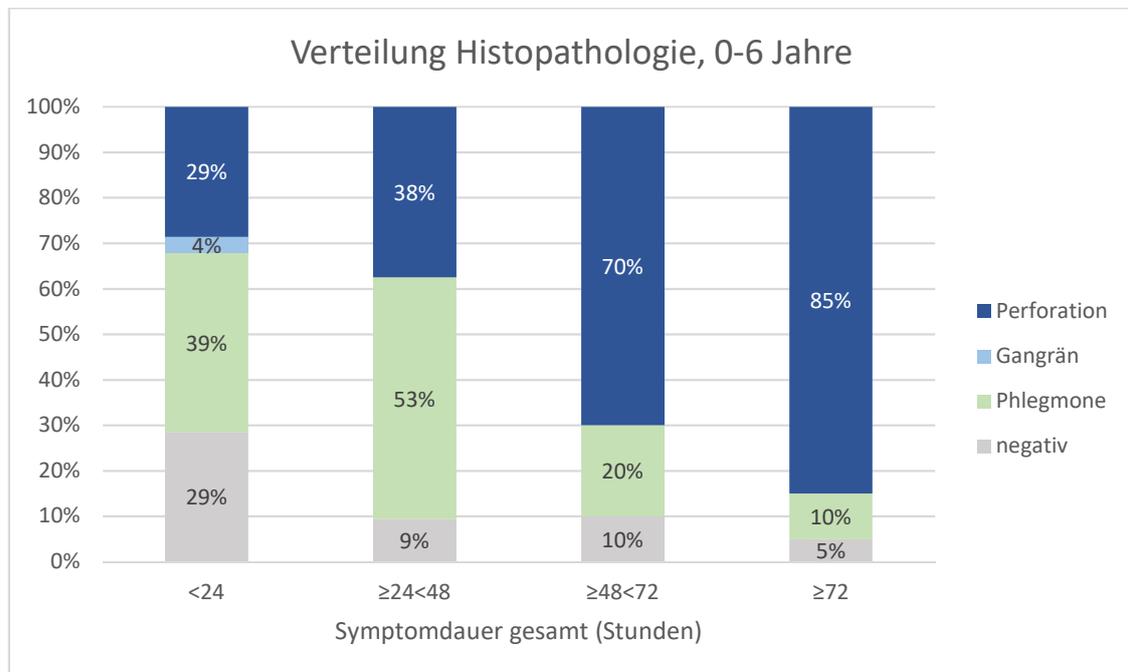


Abbildung 18: relative Häufigkeit der Befundgruppe je Zeitintervall, Kinder 0 bis 6 Jahre

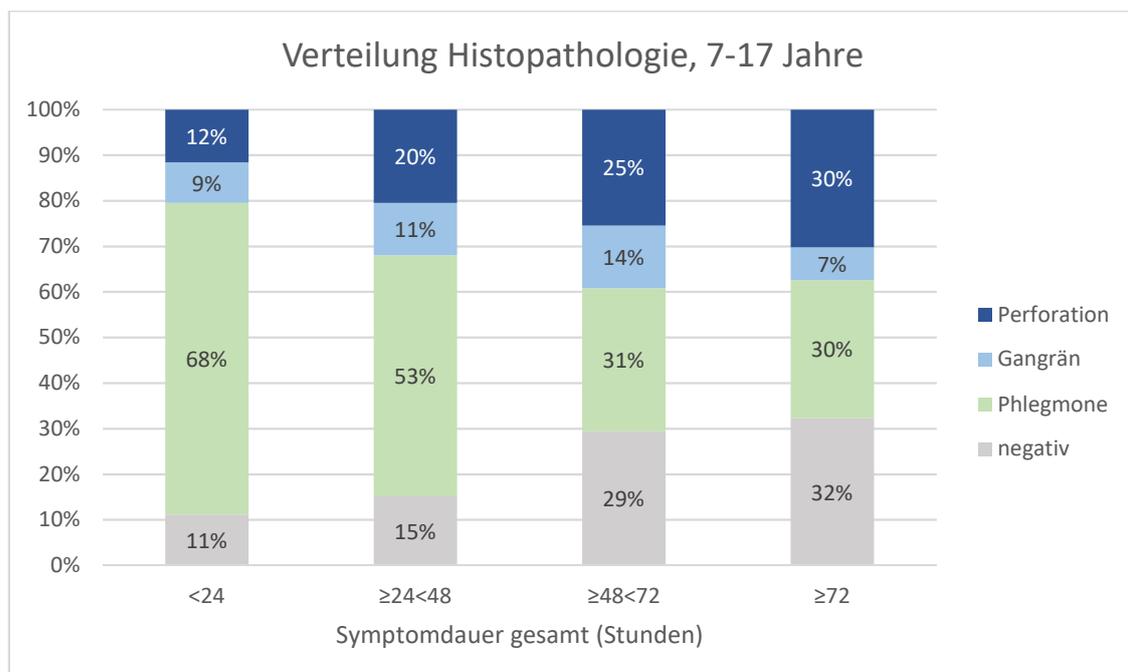


Abbildung 19: relative Häufigkeit der Befundgruppe je Zeitintervall, Kinder 7 bis 17 Jahre

7.2.6 Symptombdauer pro Lebensjahr

Die Betrachtung der Dauer vom Symptombeginn bis zur OP verteilt über das Alter der Patienten zeigt bei den positiven Befunden keine eindeutige Tendenz. Um die Verzerrung durch Einzelwerte zu verhindern, wurden Fallzahlen unter 2 nicht grafisch abgebildet. Die mittlere Symptombdauer bis zur Perforation schwankt über alle Lebensjahre zwischen 2,2 und 3,2 Tagen. Lediglich Kinder über 17 Jahre fallen mit einer deutlich kürzeren Symptombdauer von durchschnittlich 1,3 Tagen auf, bilden allerdings auch die kleinste Gruppe (n=4). Die durchschnittliche Symptombdauer bis zur nachgewiesenen phlegmonösen Appendizitis schwankt in den ersten Jahren zwischen 1,2 und 1,5 Tagen und verlängert sich ab dem 8. Lebensjahr leicht auf Zeiten zwischen 1,5 und 2,0 Tagen, bevor es zu einem Abfall ab dem 15. Lebensjahr von 2,0 Tagen auf 1,1 Tage bei 17-Jährigen Patienten kommt. Die Symptombdauer der Patienten mit gangränöser Entzündung bewegt sich zwischen 7 und 14 Jahren konstant im Bereich 1,5 bis 2,1 Tage, bevor es zu einem Anstieg auf 2,4 Tage im 15. Lebensjahr und einem anschließenden Abfall auf durchschnittlich 1,3 Tage bei 16-Jährigen Kindern kommt. Bei Kindern im Alter von 8 (n=5) und 16 (n=5) Jahren liegt die mittlere Symptombdauer sogar unter denen der Kinder mit phlegmonöser Appendizitis. Liegt die Spannweite zwischen Perforation und Phlegmone bei Kindern bis zum 11. Lebensjahr durchschnittlich bei über einem Tag, nähern sich die Symptombdauern beider histopathologischer Gruppen bei älteren Kindern an.

Die statistische Untersuchung dieser Verläufe zeigt bei keiner der drei histopathologischen Gruppen eine Korrelation zwischen mittlerer Gesamtdauer der Symptomatik und dem Alter der Patienten. Bei den Kindern mit negativem Appendektomiebefund ist hingegen eine Zunahme der Symptombdauer mit Zunahme des Lebensalters zu erkennen ($p < 0,001$). Während Kinder mit einem Alter von zwei Jahren durchschnittlich 0,6 Tage bis zur OP Appendizitis-typische Symptome hatten, wurden Kinder mit einem Alter von 17 Jahren im Mittel erst 3,1 Tage nach Symptombeginn operiert.

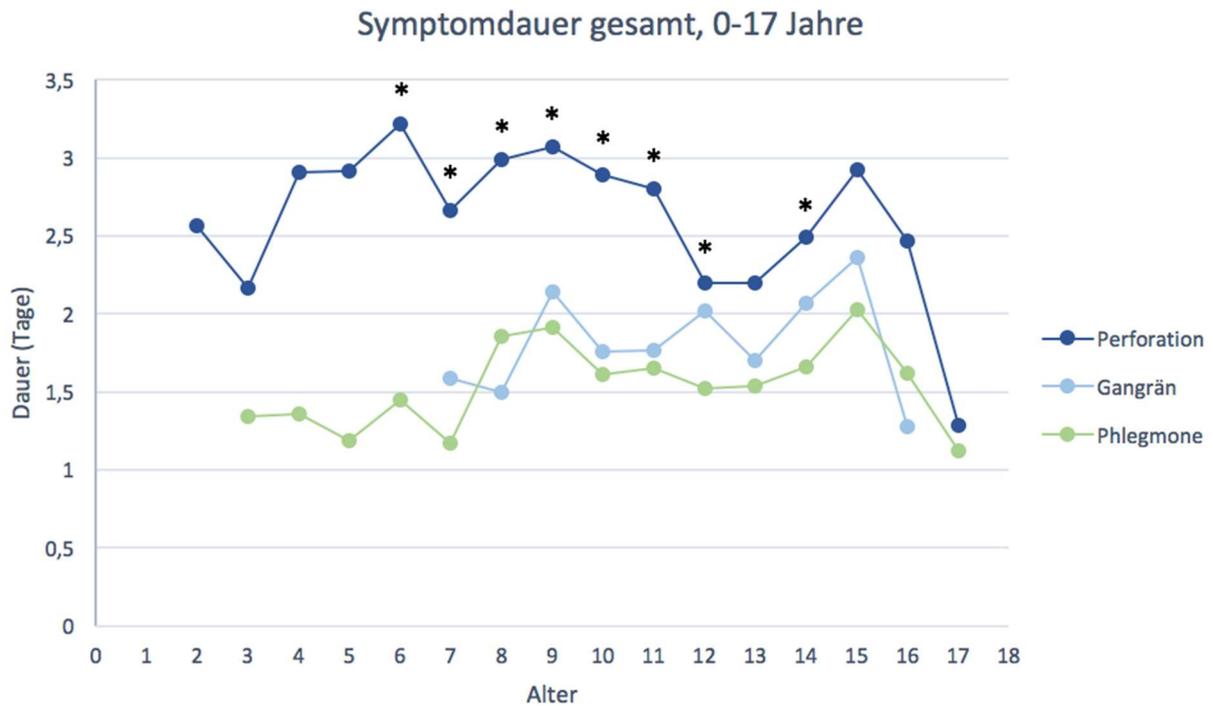


Abbildung 20: mittlere Dauer Symptombeginn bis OP je Lebensjahr, Kinder 0 bis 17 Jahre. $*=p<0,05$ Perforation vs. Phlegmone. Darüber hinaus kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen

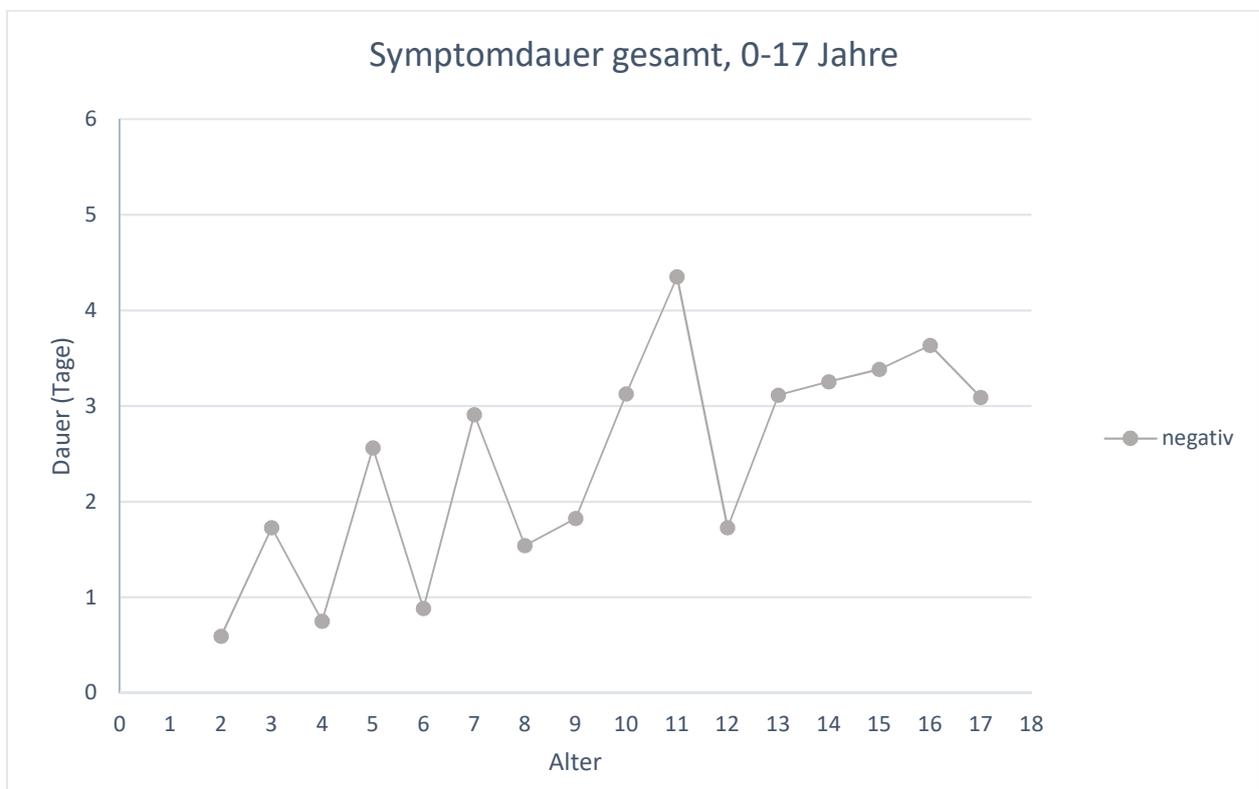


Abbildung 21: mittlere Dauer Symptombeginn bis OP je Lebensjahr in der Negativgruppe, Kinder 0 bis 17 Jahre

7.3 Analyse der Entzündungswerte

7.3.1 Allgemein

In die laborchemische Untersuchung wurden alle Patienten eingeschlossen, bei denen zusätzlich zu den bisherigen Einschlusskriterien CRP und Leukozyten dokumentiert waren. Bei 348 Patienten (35,3%) lag eine komplizierte Appendizitis, bei 473 (48,0%) eine Phlegmone und bei 165 (16,7%) ein Negativbefund vor. 64, 38 resp. 16 Patienten gehörten der Altersgruppe 0-6 Jahre an.

7.3.2 CRP

Das CRP bei komplizierter Appendizitis war sowohl bei jüngeren Patienten ($92,20\text{mg/l} \pm 73,33$), als auch bei älteren Patienten ($66,56\text{mg/l} \pm 66,62$) signifikant höher als bei Patienten mit phlegmonöser Appendizitis (0-6 Jahre $39,77\text{mg/l} \pm 33,19$; 7-17 Jahre $17,70\text{mg/l} \pm 28,51$) und Negativbefund (0-6 Jahre $49,04 \pm 67,42$; 7-17 Jahre $13,69\text{mg/l} \pm 27,36$; jeweils $p < 0,01$). Während es in der Gruppe der 0- bis 6-Jährigen keinen signifikanten Unterschied zwischen Phlegmone und Negativbefund gab, war bei den 7- bis 17-Jährigen das CRP bei phlegmonöser Appendizitis signifikant erhöht ($p < 0,001$).

Ein Vergleich der CRP-Werte zwischen jungen und alten Patienten zeigt ein signifikant erhöhtes CRP in allen Befundgruppen bei den 0- bis 6-Jährigen (Phlegmone $p < 0,001$; komplizierte Appendizitis/Negativgruppe $p < 0,05$).

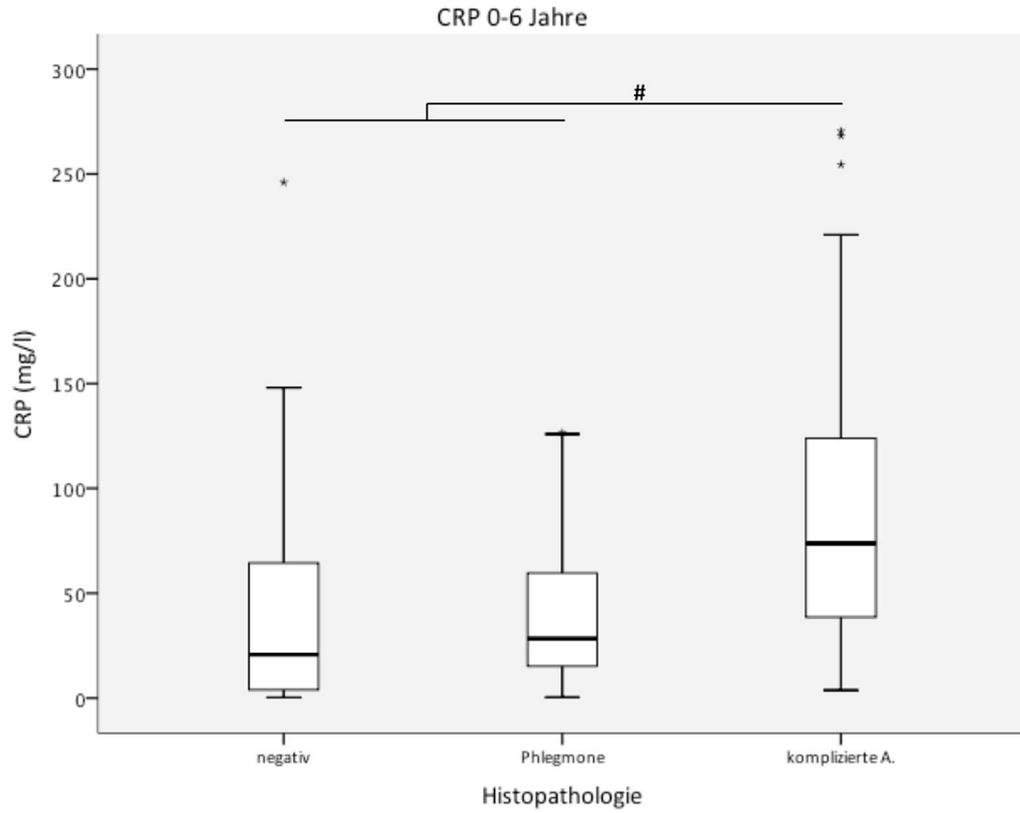


Abbildung 22: CRP je Befundgruppe, Kinder 0 bis 6 Jahre. #= $p < 0,01$

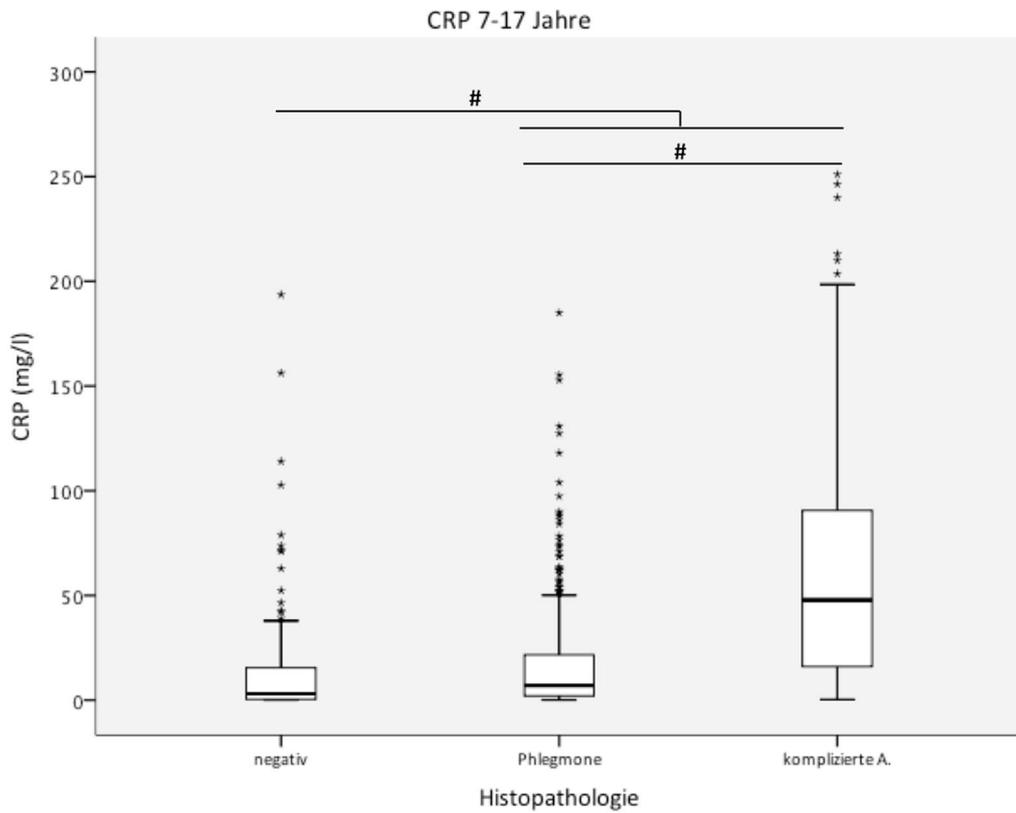


Abbildung 23: CRP je Befundgruppe, Kinder 7 bis 17 Jahre. #= $p < 0,001$

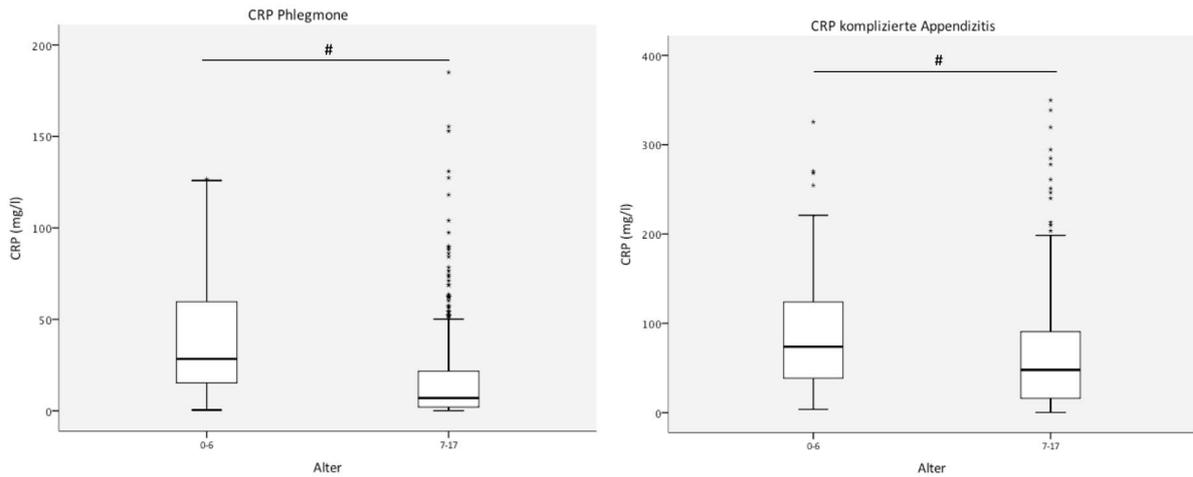


Abbildung 24/25: Altersgruppenvergleich CRP Phlegmone & komplizierte Appendizitis. #= $p < 0,05$

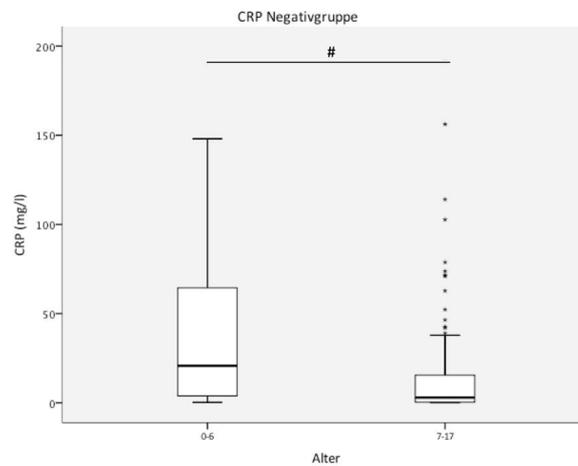


Abbildung 26: Altersgruppenvergleich CRP Negativgruppe. #= $p < 0,05$

7.3.3 Leukozyten

Die Betrachtung der Leukozyten zeigte bei den jungen Patienten keinen Unterschied zwischen den jeweiligen Gruppen (Phlegmone $15,81/\text{nl} \pm 5,09$, komplizierte Appendizitis $17,61/\text{nl} \pm 6,20$, Negativgruppe $16,39/\text{nl} \pm 6,10$; jeweils $p > 0,05$). Die mittlere Anzahl der Leukozyten unterschieden sich bei den 7- bis 17-Jährigen jeweils signifikant. Dabei waren die Leukozyten der Negativgruppe ($9,96/\text{nl} \pm 4,05$) im Mittel niedriger als bei der Phlegmone ($14,30/\text{nl} \pm 4,74$) und Perforationen wiesen die höchsten Leukozytenzahlen auf ($16,10/\text{nl} \pm 4,66$; jeweils $p < 0,001$).

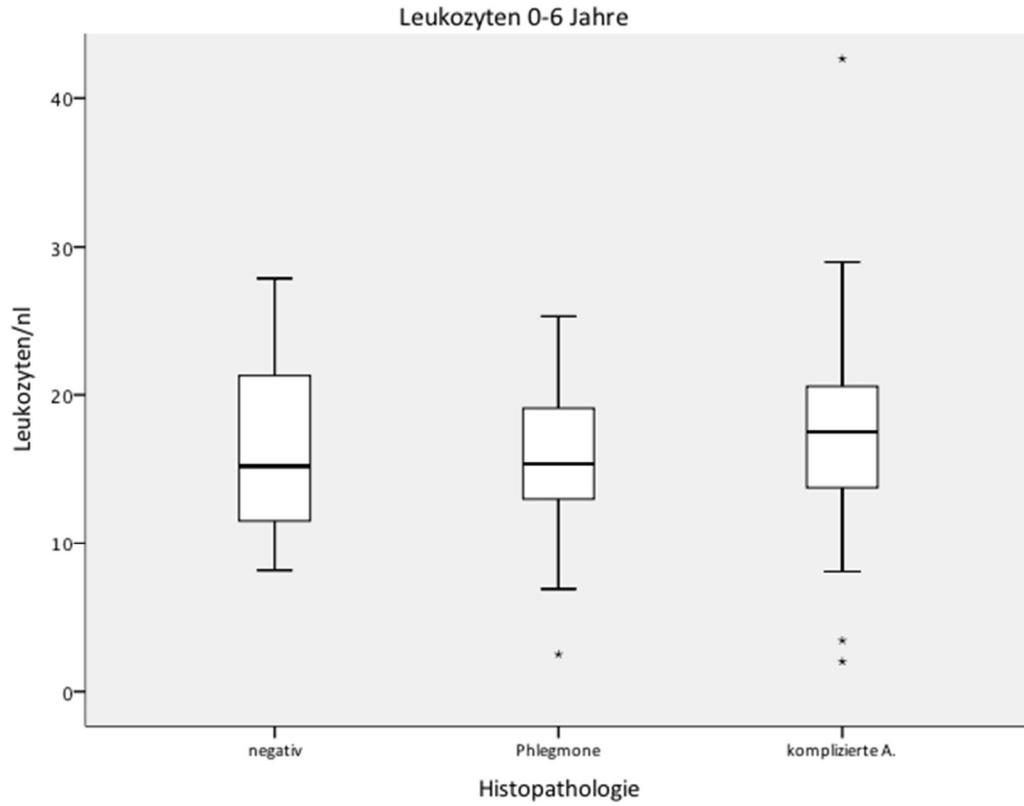


Abbildung 27: Leukozyten je Befundgruppe, Kinder 0 bis 6 Jahre. $p > 0,05$

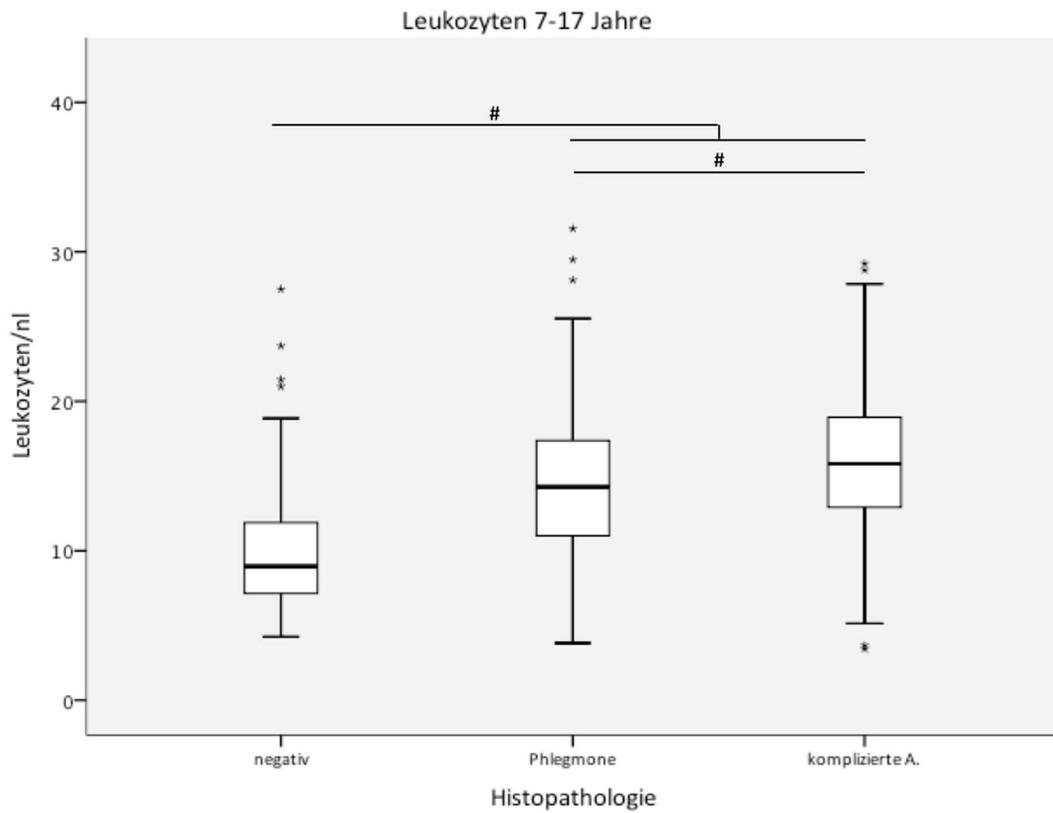


Abbildung 28: Leukozyten je Befundgruppe, Kinder 7 bis 17 Jahre. $\# = p < 0,001$

Beim Vergleich der beiden Altersgruppen findet sich kein signifikanter Unterschied in der Leukozytenzahl bei Patienten mit komplizierter sowie phlegmonöser Appendizitis, während die Leukozyten in der Negativgruppe bei den jungen Patienten signifikant erhöht waren ($p < 0,05$).

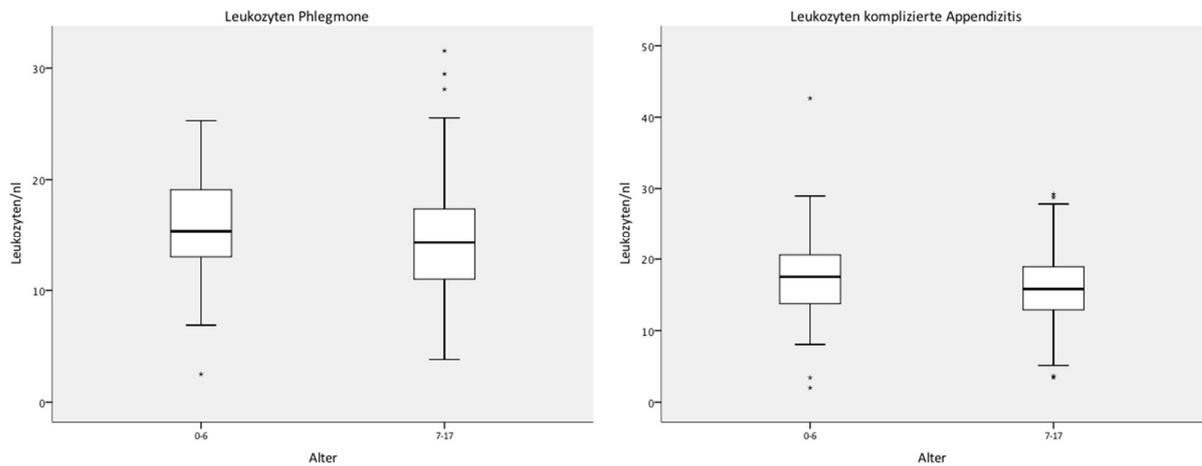


Abbildung 29/30: Altersgruppenvergleich Leukozyten Phlegmone & komplizierte Appendizitis. $p > 0,05$

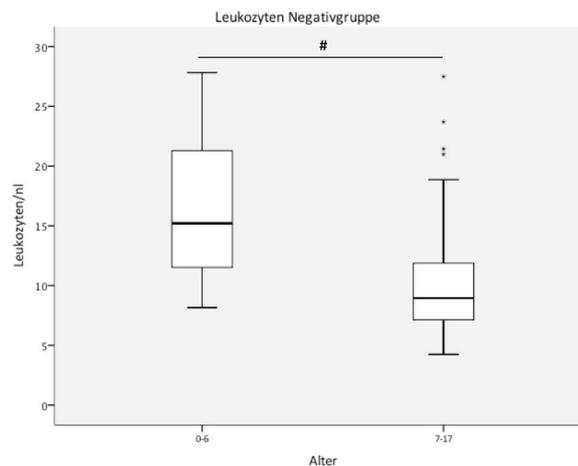


Abbildung 31: Altersgruppenvergleich Leukozyten Negativgruppe. $\# = p < 0,05$

7.3.4 CRP und Leukozyten pro Lebensjahr

Wird die Verteilung der mittleren Entzündungswerte über das Lebensalter betrachtet, ist eine fallende Tendenz des CRP mit zunehmendem Lebensalter in allen histopathologischen Gruppen zu erkennen. Hier fällt vor allem die starke Schwankungsbreite innerhalb der ersten Lebensjahre bei perforierter und negativer Appendizitis auf. Die Leukozyten-

zahl scheint sich nach initialem Abfall bei der komplizierten Appendizitis ab dem 8. Lebensjahr und bei Patienten mit negativer sowie phlegmonöser Appendizitis ab dem 10. Lebensjahr im Mittel zu stabilisieren. Eine Berechnung der Korrelation von Alter und Entzündungswert bestätigt die vermutete negative Korrelation aller Gruppen zwischen CRP und Lebensalter (komplizierte/phlegmonöse Appendizitis $p < 0,001$; Negativgruppe $p < 0,05$). Ein statistisch relevanter Unterschied in der Höhe des CRP bei komplizierter Appendizitis im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen ist erst bei Kindern über 6 Jahren zu erkennen. Ein Zusammenhang zwischen Leukozytenzahl und Alter findet sich als negative Korrelation bei komplizierter und negativer Appendizitis ($p < 0,05$ resp. $p < 0,001$). Bei Patienten mit phlegmonöser Appendizitis ist hingegen kein signifikanter Zusammenhang zu erkennen. Darüber hinaus zeigt sich ab einem Patientenalter von 10 Jahren in der Negativgruppe eine im Vergleich zu den Positivgruppen signifikant niedrigere Leukozytenzahl ($p < 0,05$).

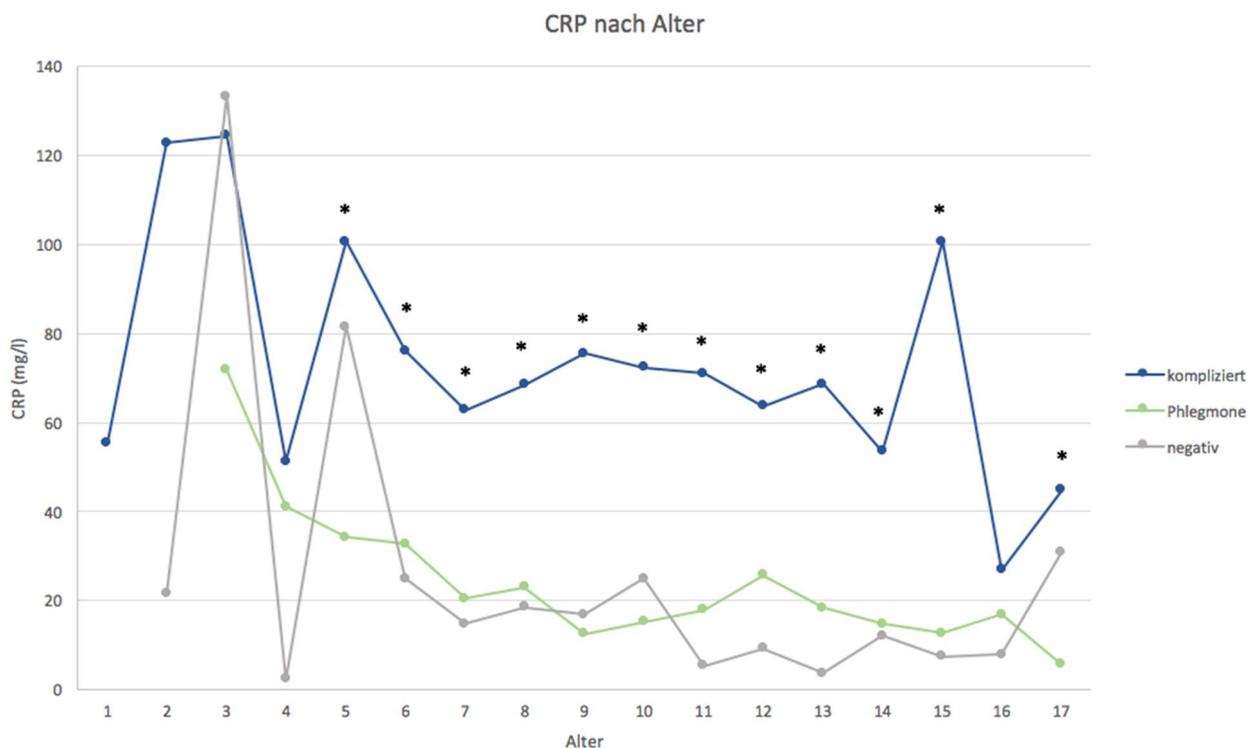


Abbildung 32: mittleres CRP pro Lebensjahr, Kinder 0 bis 17 Jahre. $*=p < 0,05$ komplizierte Appendizitis vs. Phlegmone. Das CRP ist bei komplizierter Appendizitis im Vgl. zur Negativgruppe bei Patienten zwischen 6 und 16 Jahren signifikant niedriger (nicht gekennzeichnet, $p < 0,05$). Bis auf einzelne Jahre (nicht gekennzeichnet) ist kein statistisch eindeutiger Unterschied in der Höhe des CRP zwischen der phlegmonösen und Negativgruppe zu erkennen.

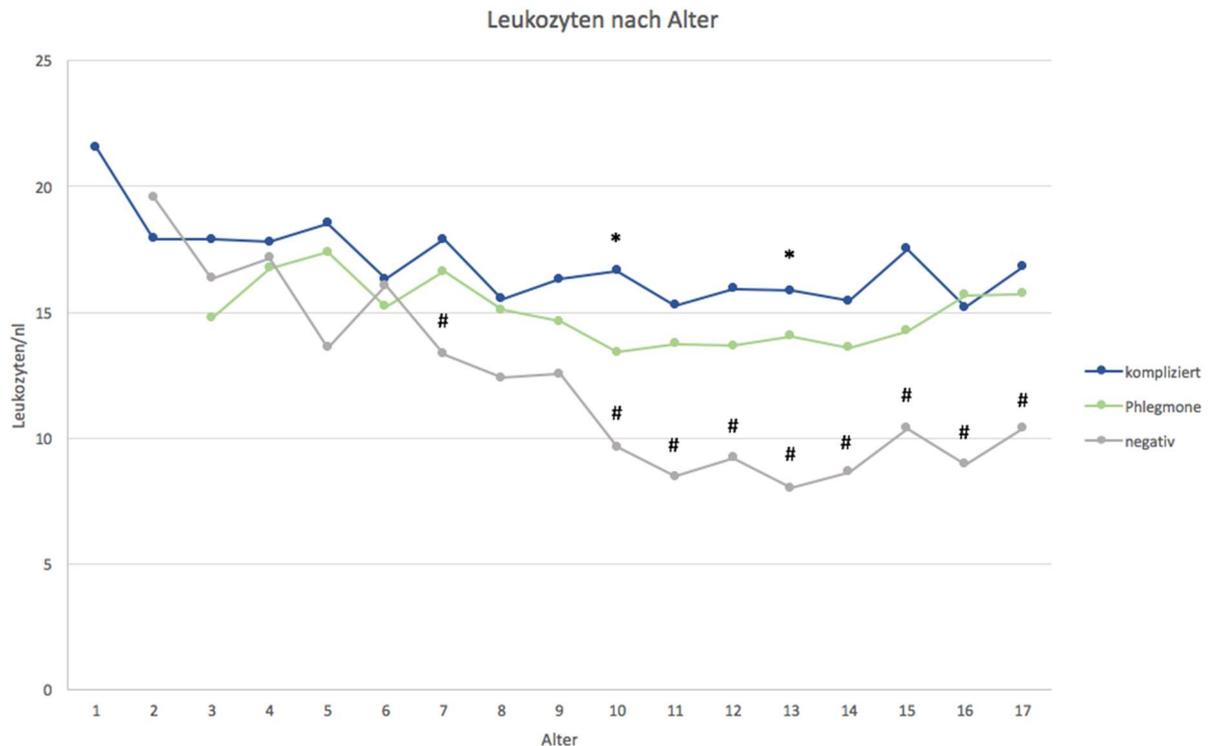


Abbildung 33: mittlere Leukozytenzahl pro Lebensjahr, Kinder 0 bis 17 Jahre. *= $p < 0,05$ komplizierte Appendizitis vs. Phlegmone. #= $p < 0,05$ komplizierte Appendizits/Phlegmone vs. Negativgruppe.

7.3.5 Entzündungsparameter im zeitlichen Verlauf

Abschließend erfolgte die Untersuchung der Entwicklung der Entzündungsparameter im zeitlichen Verlauf. Hierzu wurden alle Patienten betrachtet, bei denen zusätzlich zu den Kriterien zum Einschluss in die Labordatenanalyse auch komplett dokumentierte zeitliche Parameter vorlagen. In der Gruppe der 0- bis 6-Jährigen fanden sich insgesamt 96 Patienten, davon hatten 32 eine phlegmonöse Entzündung, 50 komplizierte Appendizitiden und 14 einen Negativbefund. 687 Patienten waren zwischen 7 und 17 Jahre alt, davon 343, 208 resp. 136 den einzelnen Gruppen zugehörig. Die zeitliche Kategorisierung erfolgte in bis zu 12, 24, 36, 48, 72 sowie mehr als 72 Stunden Dauer vom Symptombeginn bis zur OP.

7.3.5.1 CRP

Bei den jungen Patienten lässt sich in allen drei Gruppen ein positiver Zusammenhang zwischen Dauer der Symptomatik und Höhe des CRP-Wertes erkennen (komplizierte Appendizitis $p < 0,01$; Phlegmone/Negativgruppe $p < 0,05$). Bei den älteren Patienten mit

komplizierter Appendizitis und Phlegmone findet sich ebenso eine positive Korrelation zwischen Symptombdauer und CRP Wert (jeweils $p < 0,001$). Während es bei der Negativgruppe keinen signifikanten Zusammen zwischen beiden Parametern gibt. Interessanterweise findet sich beim Vergleich beider Altersgruppen mit komplizierter Appendizitis ein deutlich schneller Anstieg des mittleren CRP in den ersten zwei Tagen bei jungen Patienten ($39,93\text{mg/l} \pm 38,65$ auf $120,34\text{mg/l} \pm 75,84$ vs. $34,49\text{mg/l} \pm 39,13$ auf $48,80\text{mg/l} \pm 41,26$). Bei Patienten mit einer Symptombdauer über 3 Tagen war der Unterschied mit $115,54\text{mg/l} \pm 65,73$ zu $105,66\text{mg/l} \pm 89,24$ bereits geringer. Während das CRP bei den älteren Patienten in der Negativgruppe im Mittel $13,85\text{mg/l} \pm 27,97$ betrug, war bei den jungen Patienten ein rasanter Anstieg auf Werte von über 100mg/l ab einer Symptombdauer über 36 Stunden zu verzeichnen. Der CRP-Anstieg verläuft in beiden Altersgruppen bei Kindern mit phlegmonöser Appendizitis deutlich langsamer. Innerhalb der Altersgruppe 7-17 Jahre fällt der nahezu identische Verlauf der CRP-Werte zwischen phlegmonöser Appendizitis und Negativgruppe mit im Mittel leicht erhöhtem CRP bei Phlegmone ($15,91\text{mg/l} \pm 28,09$ vs. $13,85\text{mg/l} \pm 27,97$, $p > 0,05$) auf, während ein steiler Anstieg bei Kindern mit komplizierter Appendizitis im Verlauf zu erkennen ist ($p < 0,05$).

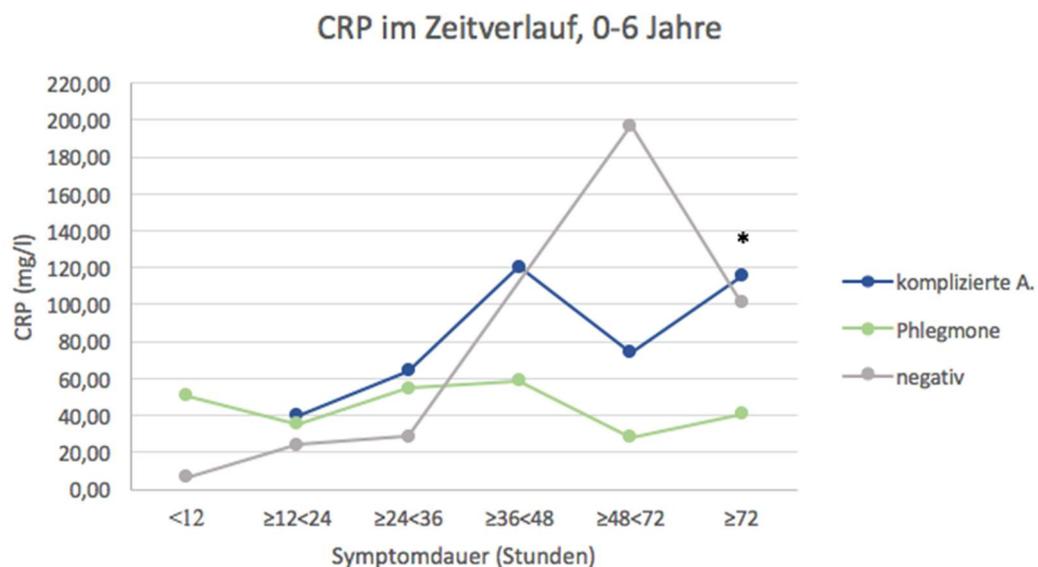


Abbildung 34: mittleres CRP je Befundgruppe und Zeitintervall, Kinder 0 bis 6 Jahre. $*=p < 0,05$ komplizierte Appendizitis vs. Phlegmone. Darüber hinaus kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

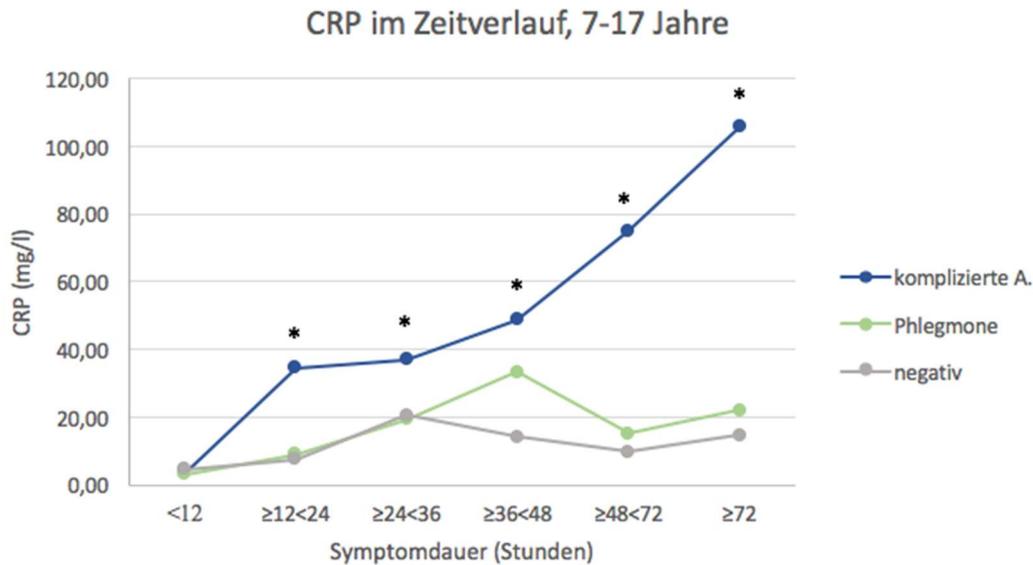


Abbildung 35: mittleres CRP je Befundgruppe und Zeitintervall, Kinder 7 bis 17 Jahre. $*=p<0,05$ komplizierte Appendizitis vs. Phlegmone. $p<0,005$ für alle Zeitintervalle beim Vergleich komplizierte Appendizitis und Negativgruppe. Darüber hinaus kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

7.3.5.2 Leukozyten

Die Betrachtung der Leukozytenzahlen im zeitlichen Verlauf ergibt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen beiden Parametern für einen der drei histopathologischen Befunde bei Patienten zwischen 0 und 6 Jahren, wenngleich sich eine fallende Tendenz im Verlauf der Graphen vermuten lässt. Bei Patienten zwischen 7 und 17 Jahren ist in allen drei Gruppen eine signifikante negative Korrelation zwischen Leukozyten und Symptomdauer zu erkennen (komplizierte Appendizitis $p<0,01$; Phlegmone/Negativgruppe $p<0,001$). Ein statistisch relevanter Unterschied zwischen den Leukozytenzahlen ist abgesehen von einem Zeitintervall bei den 0- bis 6-Jährigen nicht zu erkennen. In der Altersgruppe 7-17 Jahre ist die Leukozytenzahl bei komplizierter Appendizitis bereits bei einer Symptomdauer bis 24 Stunden höher als bei der phlegmonösen Appendizitis sowie der Negativgruppe ($16,90/\text{nl} \pm 4,93$ vs. $15,64/\text{nl} \pm 3,89$, $p>0,05$ resp. $12,84/\text{nl} \pm 4,87$, $p<0,005$) und bleibt es im Mittel auch bei einer Symptomdauer von über 3 Tagen ($14,59/\text{nl} \pm 4,35$ vs. $11,42/\text{nl} \pm 5,16$, $p<0,05$ resp. $8,44/\text{nl} \pm 2,38$, $p<0,005$).

Leukozyten im Zeitverlauf, 0-6 Jahre

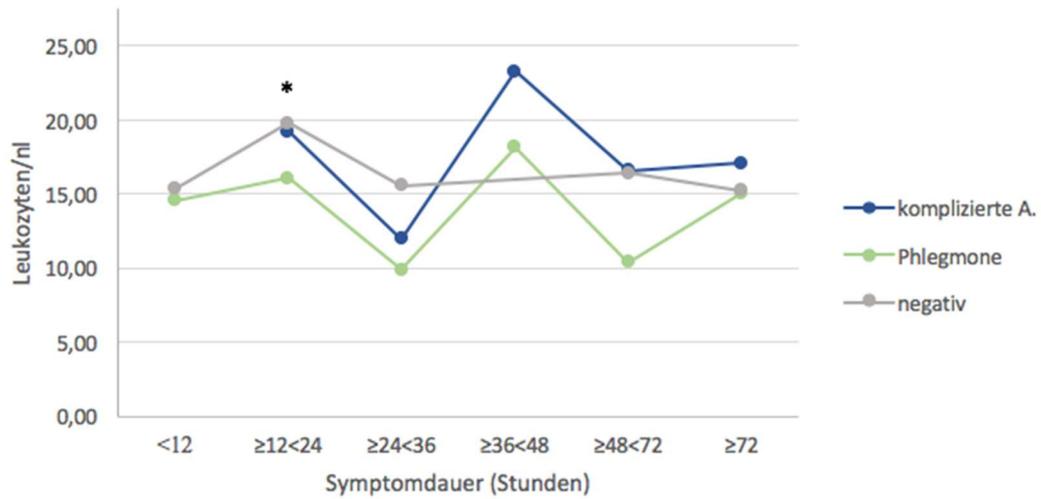


Abbildung 36: mittlere Leukozytenzahl je Befundgruppe und Zeitintervall, Kinder 0 bis 6 Jahre. $*=p<0,05$ komplizierte Appendizitis vs. Phlegmone. Darüber hinaus kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Leukozyten im Zeitverlauf, 7-17 Jahre

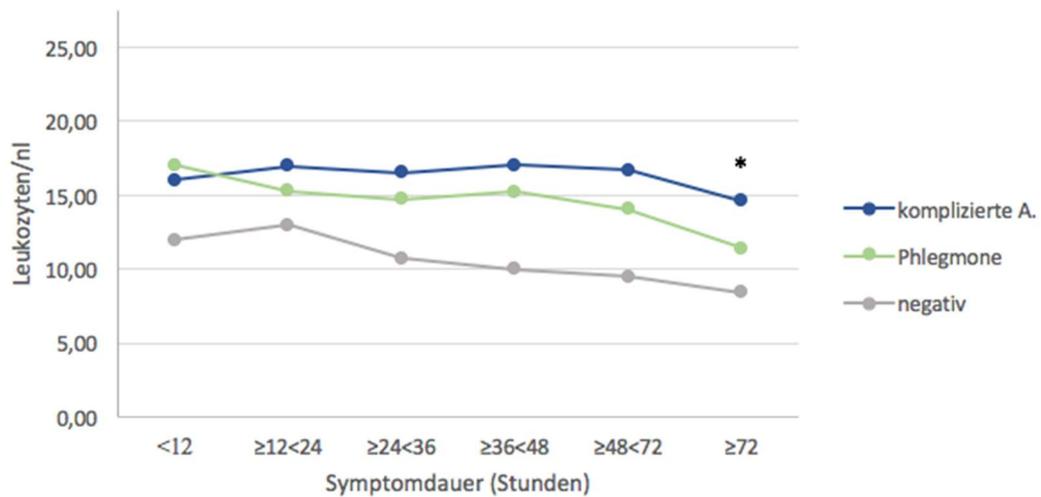


Abbildung 37: mittlere Leukozytenzahl je Befundgruppe und Zeitintervall, Kinder 7 bis 17 Jahre. $*=p<0,05$ komplizierte Appendizitis vs. Phlegmone. $p<0,05$ für alle Zeitintervalle beim Vergleich komplizierte Appendizitis und Negativgruppe. $p<0,05$ für alle Zeitintervalle beim Vergleich Phlegmone und Negativgruppe.

8 DISKUSSION

8.1 Methodik

Ziel dieser Arbeit war es, Patienten der Klinik für Kinderchirurgie des Campus Virchow-Klinikums der Charité mit Appendektomien im Zeitraum von 2008 bis 2016 hinsichtlich der Krankheitsverläufe zu analysieren. Herangezogen wurde hierfür die digital vorliegende Dokumentation. Damit ist dieser Studie die Limitierung und Fehleranfälligkeit aller retrospektiven Studien gemein. Für die Erfassung des Krankheitsverlaufes war der jeweilige diensthabende Arzt zuständig, so dass diese weder standardisiert noch einheitlich vorlag. Verläufe, Befunde und Vorerkrankungen, welche mündlich kommuniziert, jedoch nicht dokumentiert wurden, fanden keine Berücksichtigung und könnten zu einer Verfälschung des Kollektivs geführt haben. Wurden Nebenerkrankungen oder antibiotische Vortherapie nicht verschriftlicht, wurde in der Auswertung angenommen, dass diese nicht vorlagen. Die Dokumentation des zeitlichen Verlaufes wurde für die Zeiträume 0 bis 2 Tage sehr restriktiv betrachtet. Erlaubte die Zeitangabe keine Zuordnung auf bis zu 6 Stunden wurden die Kinder von der Analyse ausgeschlossen. Ab 3 Tagen wurde eine taggenaue Angabe der Symptomatik akzeptiert, so dass hier je nach Vorstellungszeitpunkt auch über 12 Stunden Differenz zur tatsächlichen Symptombdauer bestehen könnte. Dies wurde in der Auswertung insofern berücksichtigt, als eine niedrigere Auflösung der Symptombdauer genutzt wurde. Der genaue Beginn der Symptomatik ist zudem häufig durch Eltern oder Kinder nicht erinnerlich oder unspezifische Symptomatik ohne konkreten Bezug zum Krankheitsbild Appendizitis wird fälschlicherweise als Symptombeginn angesehen, sofern dies durch den behandelnden Arzt nicht genauer eruiert wurde. Tendenziell kam es sicherlich eher zu einer Überschätzung der Symptombdauer. Ferner ist es durch fehlende Objektivierung der Schmerzangabe oder Laborwert-Grenzen für eine OP Indikation kaum nachvollziehbar, warum sich bei einigen Patienten früher und bei anderen später für eine OP entschieden wurde. Tageszeitpunkt der Aufnahme und diensthabender Arzt werden ebenso von Bedeutung sein, werden doch Aufnahmen am Abend und der Nacht bis zur operativen Versorgung häufig in den nächsten Tag geschoben.

8.2 Altersverteilung

In den acht Jahren des Beobachtungszeitraumes wurden 1441 Patienten mit der Diagnose Appendizitis dokumentiert. Die 1087 für die weitere Betrachtung berücksichtigten Kindern waren im Mittel $10,8 \pm 3,5$ Jahre alt mit einem Altersgipfel bei 12 Jahren. In anderen Studien wird die höchste Inzidenz zwischen 10 und 14 Jahren gesehen (Andersson et al., 1994) oder ein Altersmedian von 12 Jahren angegeben (Meltzer et al., 2016). Auch das Verhältnis männlich zu weiblich ist mit 1,29:1 dem anderer Studien ähnlich. Sowohl Al-Omran et al. (2003) als auch Hall et al. (2010) beschrieben ein Verhältnis von 1,4-1,5:1 bei 65.675 resp. 300.000 Patienten jeglichen Alters. Interessant ist der Rückgang der absoluten und relativen Häufigkeiten für Positivbefunde ab dem 11.-14. Lebensjahr. Dieser Umstand ist wahrscheinlich jedoch weniger in der Inzidenz der Appendizitis als in der Zuweisung zur Fachabteilung begründet. Gosemann et al. (2016) beschrieben, dass ein weitaus größerer Anteil der Kinder zwischen 14 und 17 Jahren in der allgemeinchirurgischen Abteilung behandelt werden.

8.3 Verteilung der histopathologischen Befunde

Mit Blick auf die histopathologische Verteilung wird deutlich, dass die meisten Kinder (47,4%) eine unkomplizierte Form der Appendizitis entwickeln, während 34,9% eine komplizierte Form entwickeln, davon 26,4% eine Perforation. In der Literatur finden sich Perforationsraten zwischen 15-50%, die von einer Vielzahl Faktoren abhängig seien (Rentea et al., 2017). In einer großen retrospektiven Analyse von 683.590 U.S.-amerikanischen Patienten wird eine Gesamtperforationsrate von 30,3% ermittelt, auch in der Population unter 18 Jahren unterscheidet sich diese mit 29,7% kaum (Papandria et al., 2013). In einer schwedischen Studie mit 2756 Kindern hatten 24% eine Perforation und damit auch allgemein im europäischen Raum vergleichbare Werte (Almström et al., 2017). Die Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung beschreibt in ihrem Bericht zu Appendektomien in Deutschland im Jahr 2003 einen Frauenanteil von 54,44% und eine histologische Perforationsrate von 12,2% über alle Altersgruppen (Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung, 2004). Bei 17,8% der Kinder war zum Zeitpunkt der OP nach unseren Kriterien histopathologisch keine Appendizitis vorhanden. Die Negativraten variieren in der Literatur stark, was vornehmlich in der fehlenden einheitlichen Definition begründet ist. Während einige Studien als Negativappendektomie allein eine histologische

unauffällige Appendix ansehen, berücksichtigen wir in dieser Gruppe alle Befunde, die keinen phlegmonösen, gangränösen oder perforierten Zustand beschreiben und kein Ausschlusskriterium aufweisen. Darunter fallen auch die häufigen Befundbeschreibungen „oberflächlich erosive Appendizitis“, „minimal floride Appendizitis“, „Appendix mit Zeichen einer chronisch rezidivierenden Entzündung“. Die Signifikanz vieler anderer Befunde neben Phlegmone, Gangrän und Perforation für Appendizitis-typische Symptomatik wird kritisch gesehen, da sich entzündliche Veränderungen der Appendix auch bei Patienten mit Gelegenheitsappendektomien im Rahmen anderer bauchchirurgischer Eingriffe finden (Carr, 2000). Insgesamt ist der Krankheitswert derartiger Befunde als sehr fraglich einzuschätzen. Flum et al. 2001 fanden über einen Beobachtungszeitraum von 1987 bis 1998 Negativraten von im Mittel 15,5% bei 63.707 Patienten, die sich auch durch zur Verfügung stehende bessere Diagnostik (Ultraschall, Computertomographie) nicht verändert hätten. Negativraten von 15% insgesamt und 20% bei Frauen wurden mit dem Argument der Verhinderung von Perforationen im Krankheitsverlauf lange akzeptiert (Detmer, 1981; Körner et al., 1997), da man von einem inversen Zusammenhang zwischen Negativrate und Perforationsrate ausging (Velanovich & Satava, 1992). Neuere Studien beschreiben sogar erhöhte Komplikationsraten bei Negativappendektomien im Vergleich zu unkomplizierten Appendizitiden (Jeon, 2016) oder einen Zusammenhang zwischen Mortalität und der Rate negativer Befunde (Andersson & Andersson, 2011). Ponsky et al. beschreiben 2004 in ihrer Analyse von 24.411 Appendektomien bei Kindern zwischen 5 und 17 Jahren eine Negativrate von nur rund 3%. Allerdings wurde hier allein die ICD-9 Kodierung herangezogen, welche in unserer Studie häufig eine Diskrepanz zum histopathologischen Befund darstellte. Ein Zusammenhang zwischen niedriger Negativrate und hoher Perforationsrate fand sich bei Ponsky et al. 2004 nicht. Dieser Zusammenhang wird schon länger kritisch betrachtet und es wird zunehmend eine niedrige Negativrate zur Vermeidung unnötiger Operationen angestrebt (Douglas A Hale et al., 1997; Flum et al., 2001). Andersson sieht in einer Übersichtsarbeit von 2007 den Grund für den zunehmenden Anteil der Perforation im Zeitverlauf im Wegfall selbstlimitierender unkomplizierter Appendizitiden, der zu einer Verschiebung der Verhältnisse führe. Livingston et al. 2007 sehen in der epidemiologischen Auswertung von Patientendaten zwischen 1970 und 2004 nicht-perforierte und perforierte Appendizitiden als unterschiedliche Krankheitsentitäten an. Bei 54,4% der Kinder zwischen 0 bis 6 Jahren fand sich in unserer Studie eine komplizierte Form der Appendizitis, dabei wurde die Gangrän nur in zwei Fällen dokumentiert. Bei Almström et al. fanden sich 2016 57,8% Perforationen bei

Kinder unter 5 Jahren. In anderen Studien sind Perforationsraten bis 74% bei Kindern unter 6 Jahren beschrieben (Brender et al., 1985; Nance et al., 2000). Die niedrigere Perforationsrate in unserer Studie könnte einerseits durch die Erweiterung der Altersgruppe auf 6 Jahre bedingt sein, da diese mit jüngerem Alter zunimmt (Nance et al., 2000). Dagegen spricht, dass in unserer Studie auch knapp die Hälfte der 6-jährigen Patienten eine perforierte Appendizitis aufwies. Eine weitere Möglichkeit wäre eine kürzere mittlere Symptombdauer bis zur OP, geht man von einer sequenziellen Entwicklung aus. Während bei jüngeren Kindern die Appendizitis insgesamt seltener auftritt als bei älteren Kindern, sind die Verläufe in unserer Population dafür schwerer. Grund hierfür sind vermutlich die gerade bei jungen Patienten unspezifischen Beschwerdebilder und eingeschränkten Möglichkeiten, Beschwerden zu verbalisieren, wodurch Anamnese und zielgerichtete Diagnostik nicht nur erschwert, sondern auch verzögert werden (Marzuillo et al., 2015; Almaramhy, 2017). Insbesondere bei Kindern unter 3 Jahren führt dieser Umstand zur sehr hohen Fehldiagnoseraten zwischen 70 und 100% (Rothrock & Pagane, 2000; Almaramhy, 2017). Die unterschiedliche immunologische Reaktion bei Kindern unter 5 Jahren (Paajanen et al., 1997) suggeriert, dass der Entwicklungszustand des Immunsystems ebenso Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung zu haben scheint.

8.4 Negativgruppe

In der Negativgruppe ist insbesondere der hohe Anteil weiblicher Patienten auffällig. Während das männliche Geschlecht insgesamt mit 56,4% dominiert und auch in allen Positivgruppen häufiger ist, liegt der Anteil in der Negativgruppe bei 38,9% und reduziert sich auf unter 20% ab dem 15. Lebensjahr. Auch das mittlere Alter der weiblichen Patienten in der Negativgruppe ist signifikant höherer als das der männlichen (männlich $10,65 \pm 4,0$ Jahre vs. weiblich $13,51 \pm 3,1$ Jahre; $p < 0,001$). Ponsky et al. 2004 bewerten diesen Umstand insofern, als gynäkologische Erkrankungen ab der Pubertät häufig wie eine Appendizitis imponieren können, da bei Jungen nach der Pubertät keine erhöhte Anzahl negativer Appendektomien auffällt. Interessanterweise besteht dieses Verhältnis in unserer Studie, obwohl Patientinnen mit intraoperativer gynäkologischer Pathologie von der Analyse ausgeschlossen wurden. Bei Betrachtung der zeitlichen Verläufe fällt auf, dass kein geschlechterspezifischer Unterschied besteht. Dies lässt vermuten, dass ältere Mädchen gegenüber Jungen bei gleicher Symptomatik bevorzugt operiert werden oder vermehrt Appendizitis-typische Symptome darbieten, während weder eine Entzündung des

Organs noch makroskopische gynäkologische Auffälligkeiten bestehen. Auch ein möglicher höherer Leidensdruck könnte bei weiblichen Patienten eher zur Hospitalisierung und zur Entscheidung für eine Operation beitragen. Umso wichtiger sei demnach gerade bei älteren Mädchen die genaue differentialdiagnostische Untersuchung zur Vermeidung unnötiger Operationen (Jeon, 2016).

8.5 Zeitlicher Verlauf

Nach der gängigen Theorie stellen phlegmonöse, gangränöse und perforierte Appendizitis verschiedene Erscheinungsformen des gleichen Krankheitsbildes in unterschiedlichen Entzündungsstadien dar (Larner, 1988). Bei Kindern zwischen 0 und 6 Jahren ist die mittlere Symptombdauer bei Perforation mit 2,8 Tagen \pm 1,9 (Median 2,3 Tage) deutlich länger als bei Phlegmone, die im Mittel 1,4 Tagen \pm 0,84 (Median 1,2 Tage) besteht. Überraschend ist das fast vollständige Fehlen der Gangrän. Kinder unter 7 Jahren mit Negativbefund wurden im Mittel nach 1,2 Tagen \pm 1,1 (Median 0,8 Tage) operiert. Bei Perforation hatten Kinder zwischen 7 und 17 Jahren mit 2,6 Tagen \pm 1,8 eine verlängerte durchschnittliche Dauer von Beginn der Symptomatik bis zur Operation verglichen mit 1,8 Tage \pm 1,5 bei Gangrän. Diese Zeitverläufe unterstützen die gängige Theorie, dass die Perforation sequentiell aus der Gangrän entsteht. Histopathologisch unterscheiden sich beide Entitäten einzig durch einen kompletten Wanddefekt bei ansonsten identischen Charakteristika (Carr, 2000). Interessanterweise basiert in unserem Patientenkollektiv die unterschiedliche Dauer bis zur Operation allein auf der präklinischen Zeitspanne von Beginn der Symptomatik bis zur Aufnahme im Krankenhaus. Nach Aufnahme wurden Kinder mit Phlegmone, Gangrän und Perforation im Mittel jeweils innerhalb von 9,6 Stunden operiert. Kinder mit einem Verdacht auf Appendizitis, der sich anschließend histopathologisch bestätigte, erhielten demnach keine differenzierte Behandlung, welche die Zuführung zur Operation für eine einzelne Befundgruppe verzögerte. Gleiches zeigte sich in der Altersgruppe 0 bis 6 Jahre. Auch hier wurden Kinder mit positivem Befund innerhalb von im Mittel 9,6 Stunden operiert. Damit unterscheiden sich die Ergebnisse unserer Studie von Brender et al., die im Mittel 10,5 Stunden bei Kindern ohne perforierte Appendix und 33,8 Stunden bei Kindern mit Perforation vom Arztkontakt bis zur Operation ermittelten. Wir betrachten in unserer Studie jedoch den Zeitpunkt der stationären Aufnahme,

dem bereits mehrere Arztkontakte vorausgegangen sein können, und nicht die erste medizinische Vorstellung, die bei beiden Befundgruppen durchaus unterschiedlich sein könnte.

Viele Studien untersuchten ihr Patientenkollektiv mit Blick auf die Zeit zwischen stationärer Aufnahme oder Vorstellung in der Rettungsstelle und Operation. Dies ist von besonderer Relevanz bei der Frage, ob Patienten, die sich abends oder nachts mit Verdacht auf akute Appendizitis vorstellen, unmittelbar operiert werden sollten oder dies im regulären Betrieb am Folgetag erfolgen kann. Bezüglich des optimalen OP-Zeitpunktes bestehen noch immer kontroverse Ansichten. Eine große amerikanische Auswertung von 683.590 Patienten über einen Zeitraum von 20 Jahren sieht eine Zunahme der Perforationen bei längerem präoperativen Aufenthalt (Papandria et al., 2013). In dieser Studie werden Patienten jedoch Kalendertag-basierend kategorisiert, so dass eine Aufnahme um 22:00 Uhr und OP um 1:00 Uhr in der Auswertung nach 2 Tagen operiert wurde, während eine Aufnahme um 1:00 Uhr und OP um 22:00 Uhr innerhalb eines Tages operiert wurde. Auch eine Schweizer Studie mit 1675 Patienten zwischen 2003 und 2006 sieht eine Zunahme der Perforation bei stationärer Verzögerung bis zur OP von mehr als 12 Stunden (Busch et al., 2011). Ditillo et al. kommen in ihrer Untersuchung 2006 zu dem Schluss, dass bei Erwachsenen eine zeitnahe operative Versorgung zur Verhinderung einer erhöhten Perforationsrate erfolgen sollte. Dabei sehen sie die größere Relevanz jedoch im Intervall vom Symptombeginn bis zur ärztlichen Vorstellung. Kinder, bei denen zuvor eine mittels CT gesicherte nicht-perforierte Appendizitis diagnostiziert wurde, hätten ein sechsfach erhöhtes Risiko für eine Perforation, sofern sie nicht innerhalb von 9 Stunden operiert würden (Bonadio et al., 2015). Meltzer et al. führten eine ähnliche Untersuchung bei 857 Kindern durch und postulierten ein um 2% höheres Perforationsrisiko pro Stunde, die zwischen Aufnahme und OP verstreicht. Demgegenüber stehen ebenso viele Untersuchungen, die keinen Zusammenhang zwischen Perforationsrate und Zeit des stationären Aufenthaltes erkennen. Abou-Nukta et al. konnten beim Vergleich zweier Gruppen, die innerhalb von 12 Stunden und zwischen 12 bis 24 Stunden operiert wurden, keinen Unterschied bezüglich Komplikationsrate, Aufenthaltsdauer und OP-Zeit erkennen. Auch in eine britische Studie fand in der Auswertung von 2510 Patienten keine Zunahme komplizierter Appendizitiden bei 48 Stunden Verzögerung bis zur OP, jedoch einen Anstieg der Wundinfekte bei einem Zuwarten von mehr als 48 Stunden (United Kingdom National Surgical Research Collaborative & Bhangu, 2014). Von einer höheren

Infektionsrate ohne Anstieg der Perforationen berichten auch Teixeira et al. 2012. Ob eine Operation innerhalb von 6, 6 bis 12 oder später als 12 Stunden erfolge, wirke sich laut Ingraham et al. nicht auf das Outcome oder die Mortalität aus. Auf Grund ähnlicher Ergebnisse vermuten Drake et al. 2014 in ihrer multizentrischen Auswertung von 9048 Patienten, dass die Pathophysiologie der Appendizitis komplex und wenig zeitsensitiv sei. Auch pädiatrische Studien sehen keinen Zusammenhang zwischen stationärem Aufenthalt bis zur OP und Perforationsrate. Die Symptomschwere wirke sich ebenso wenig wie die zeitliche Verzögerung auf den Anteil perforierter Appendizitiden und Komplikationen aus (Almström et al., 2017). Dies treffe selbst bei Kindern unter 5 Jahren zu (Almström et al., 2017). Surana et al. und Yardeni et al. verglichen Kinder, die innerhalb von 6 Stunden und 6 bis 18 resp. 24 Stunden operiert wurden und fanden ebenso keine erhöhte Perforationsrate.

Unsere Studie zeigte keinen Zusammenhang zwischen Histologie und Dauer des präoperativen stationären Aufenthaltes für die Positivgruppen. Jedoch ist anzumerken, dass 90% der Kinder innerhalb von 24 Stunden operiert wurden und nur wenige Einzelfälle länger als 36 Stunden bis zur OP stationär waren, so dass eine mögliche Zunahme der Perforationsrate bei längerer Verzögerung nicht untersucht werden konnte. Allerdings waren Kinder der Negativgruppe 0,8 Tage \pm 0,7 bis zur Operation stationär und erst nach 48 Stunden wurde die 90. Perzentile erreicht. Ohne Berücksichtigung der klinischen und paraklinischen Situation geht ein längerer klinischer Aufenthalt demnach vermutlich nicht mit einer erhöhten Rate positiver Befunde einher. Der retrospektive Charakter unserer Analyse erlaubt jedoch keine Beurteilung diesbezüglich, da Kinder, bei denen sich anschließend ein negativer Befund fand, von Beginn an keinen eindeutigen Appendizitis-Verdacht gehabt haben könnten und die Entscheidung zur operativen Versorgung eventuell dadurch verzögert wurde. Kein statistisch relevanter Unterschied, weder prästationär noch stationär, besteht beim Vergleich der Zeiten zwischen den beiden Altersgruppen 0 bis 6 und 7 bis 17 Jahre. Der Versuch, die erhöhte Perforationsrate bei jungen Kindern durch die verlängerten Intervalle bis zur operativen Versorgung auf Grund von erschwerter Diagnostik (Nance et al., 2000; Marzuillo et al., 2015) zu erklären, ist damit zu hinterfragen.

Wie auch in vergleichbaren Studien (Andersson, 2007; Jeon, 2016; Kim et al., 2016), lassen sich in unserer Analyse die vergleichsweise verlängerten präklinischen, aber nicht klinischen Zeitverläufe mit perforierter Appendizitis assoziieren. 2,2 Tage \pm 1,9 vergingen

im Mittel vom Symptombeginn bis zur stationären Aufnahme bei den älteren Kindern mit Perforation. Während bei Patienten mit gangränöser 1,4 Tage \pm 1,3 und mit phlegmonöser Entzündung 1,2 Tagen \pm 1,5 bis zur Aufnahme vergingen und das präklinische Intervall damit sehr ähnlich war. Auch bei Pittman-Waller et al. unterschied sich das Intervall bis zur Aufnahme zwischen Perforation (1,7 Tage) und akuter Appendizitis (0,7 Tage), während Patienten mit Perforation sogar kürzere stationäre Aufenthalte bis zur OP hatten (3,8 vs. 4,7 Stunden). In einer kleineren koreanischen Studie hatten erwachsene Patienten mit unkomplizierter Appendizitis durchschnittlich eine präklinische Symptombdauer von 0,87 Tagen und Patienten mit komplizierter Appendizitis im Schnitt seit 2,1 Tagen Beschwerden (Kim et al., 2016). Dieser Unterschied in der präklinischen Symptombdauer ist einigen Studien gemein, wobei eine differenzierte Betrachtung der gangränösen Appendizitis leider kaum erfolgt und speziell für unsere pädiatrische Population keine Vergleichswerte vorliegen. Hale et al. zeigten bereits in ihrer Untersuchung 1997, dass mindestens 68% aller Perforationen zum Zeitpunkt der Aufnahme bestanden und dieses Intervall damit von besonderer Relevanz sei. Auch die „Appendicitis Patient Pre-Hospital Experience (APPE) Survey“ in Washington fand ein vierfach erhöhtes Risiko bei Kindern und Erwachsenen, die sich mehr als 24 Stunden nach Symptombeginn ärztlich vorstellten. Dabei fanden die Untersucher keinen Unterschied bezüglich sozioökonomischem Status, Ethnie, Vertrauen in die Medizin oder Risikoaversion zwischen Patienten, die innerhalb von 24 Stunden oder mehr als 24 Stunden nach Symptombeginn medizinische Hilfe aufsuchten (CERTAIN-CHOICES 2017). Gründe für die verspätete Aufnahme bei Perforation konnten im Rahmen unserer Studie nicht eruiert werden. Die Beobachtung des gleichen präklinischen und klinischen zeitlichen Verlaufes bei Kindern mit gangränöser und phlegmonöser Inflammation in unserer Studie ist nicht mit der Annahme eines sequenziellen Krankheitsverlaufes kompatibel, sondern vielmehr mit epidemiologischen und immunologischen Erkenntnissen vereinbar, welche phlegmonöse und gangränös/perforierte Appendizitis als verschiedene Entitäten beschreiben. Livingston et al. schlussfolgern dies 2007 auf Grund der unterschiedlichen epidemiologischen Entwicklung beider Befundgruppen über einen Zeitverlauf von 34 Jahren und auch die Studien von Andersson et al. (1994) mit 50.000 Patienten sowie Andersen et al. (2009) mit 28.274 Patienten sehen die perforierende und nicht-perforierende Appendizitis als eigenständige Entitäten an. Kinder ab 7 Jahren, die letztlich einen negativen histopathologischen Befund haben, scheinen bereits stationär Zurückhaltung gegenüber einer operativen Versorgung zu erwecken, da hier signifikant längere Zeiten von der Aufnahme bis zur OP

ersichtlich sind. Für diese Patientengruppe scheinen die derzeit zur Verfügung stehenden diagnostischen Maßnahmen unzureichend zu sein. Anders als bei Kindern und Jugendlichen mit einem Alter ab 7 Jahren wiesen jüngere Kinder mit Negativbefund eine sehr kurze Symptombdauer bis zur OP auf. Dies zeigt in Bezug auf diese Gruppe umso mehr die Notwendigkeit auf, bessere diagnostische „Tools“ zu entwickeln.

Bei Betrachtung der prozentualen Verteilung der histopathologischen Befunde nach Gruppierung in bis 24, 24 bis unter 48, 48 bis unter 72 und über 72 Stunden Symptombdauer zeigt einen rapiden Anstieg der Perforation mit zunehmender Symptombdauer in der jungen Altersgruppe. 85% der Kinder zwischen 0 und 6 Jahren hatten eine Perforation bei Symptombdauer über 3 Tage. Der Anteil der Phlegmone und Negativbefunde war zunehmend rückläufig. Einerseits könnte dies die Theorie einer sequentiellen Entwicklung der Perforation aus der Phlegmone heraus mit wesentlich fulminanteren Verläufen bei jungen Kindern unterstützen. Andererseits könnte der Anstieg an Perforationen in einer statistischen Verzerrung bedingt durch die spontane Rückbildung phlegmonöser Appendizitisformen begründet sein (Andersson et al., 1994). Eine grundsätzliche Möglichkeit wäre z.B. auch ein altersabhängiger pathophysiologischer Mechanismus. So wurde ein Zusammenhang der kindlichen Asthma- und Atopieneigung mit der Entwicklung der akuten Appendizitis im Kindesalter gezeigt (Hasassri et al., 2017). Die Atopieneigung wiederum steigt bis zum Schulalter deutlich an (Wahn, 2000). Es handelt sich zwar nur um eine grundsätzliche Möglichkeit, wäre jedoch vereinbar mit der Vorstellung von der phlegmonösen Appendizitis als Th2-Helferzell abhängige Erkrankung. Interessant ist das Fehlen der Gangrän in dieser Altersgruppe. Da der einzige Unterschied zwischen Perforation und Gangrän der fehlende Wanddefekt bei letzterer ist, sollte durch die unterschiedlichen Symptombdauern der Patienten bis zur OP bei einer sequenziellen Entwicklung sich dieses Stadium der Erkrankung in der histopathologischen Diagnostik finden. Es sei denn, auf Grund eines möglichen fulminanten Verlaufes käme es bereits kurz nach Beginn der Symptomatik zum Übergang von Gangrän zu Perforation. Der wahrscheinliche Grund für die beobachteten Unterschiede liegt vermutlich in der im Mittel tendenziell längeren Dauer von Symptombeginn bis zur operativen Therapie, die insbesondere im prästationären Zeitintervall begründet liegt – auch wenn die Zahlen in unserer Auswertung nicht das Signifikanzniveau erreichen. Die schwierige klinische prästationäre Beurteilung jüngerer Kinder durch Eltern oder Haus- und Kinderärzte ist hier wahrscheinlich ursächlich (Nance et al., 2000).

Dass das Alter des Patienten keinen Einfluss auf den OP Zeitpunkt nach der stationären Aufnahme hat, ist bei Betrachtung der mittleren Symptombdauer bis zur OP über das Lebensalter zu erkennen. Kinder mit Positivbefunden werden in den ersten 6 Lebensjahren tendenziell etwas früher operiert, jedoch lässt sich keine eindeutige Korrelation ableiten. Somit scheint weder ärztlicherseits das junge Alter des Patienten Einfluss auf die OP-Bereitschaft zu haben, noch das kindliche Vermögen, Symptome wahrzunehmen und zu kommunizieren, den OP-Zeitpunkt nach der stationären Aufnahme zu beeinflussen. Einzig in der Negativgruppe ist eine klare positive Tendenz zu erkennen. Je älter das Kind, desto länger die mittlere Symptombdauer bis zur OP ohne relevanten Befund. Unter Berücksichtigung des hohen Anteils weiblicher Patienten in der Negativgruppe bei älteren Kindern unterstützt dies die bereits formulierte Auffassung, dass gerade Mädchen häufig Appendizitis-typische Symptomatik präsentieren, die einer strengen differentialdiagnostischen Untersuchung bedürfen, um unnötige Operationen zu vermeiden (Flum et al., 2001; Ponsky, 2004; Jeon, 2016). Da die verlängerte Gesamtdauer in der Negativgruppe auch durch längere stationäre Aufenthalte bis zur OP bedingt ist, scheint mit zunehmenden Kindesalter ärztlicherseits eine stärkere Zurückhaltung bezüglich einer operativen Therapie zu bestehen. Eine Analyse der klinischen und paraklinischen Parameter, welche zu einer Verzögerung der Operation führten, könnten hilfreich für eine zukünftige präoperative Differenzierung zwischen beiden Gruppen sein.

Bei den Kindern zwischen 7 und 17 Jahren zeigt sich eine eigene Verteilung der histopathologischen Befunde abhängig von zeitlichen Parametern. Kinder, die innerhalb der ersten 24 Stunden nach Symptombeginn operiert werden, haben zu 68% eine Phlegmone, während 21% eine komplizierte Appendizitis haben, davon 43% eine Gangrän. Von den Kindern, die erst nach mehr als 72 Stunden operiert werden, haben 37% eine komplizierte Appendizitis, davon jedoch nur noch 19% eine Gangrän. Die Tatsache, dass sich das Verhältnis zwischen Gangrän und Perforation im Verlauf Richtung Perforation verschiebt, ist mit der gängigen Theorie einer sequenziellen Entwicklung von der Wandnekrose bis zur Perforation vereinbar. Der Anteil phlegmonöser Appendizitiden reduziert sich insgesamt im zeitlichen Verlauf von 60% auf 30%. Innerhalb der Positivgruppe ist ihr Anteil sowohl bei länger als 48 Stunden als auch bei mehr als 72 Stunden bestehender Symptomatik stabil bei ca. 44% und erhöht sich bei seit mehr als 4 Tagen bestehender

Symptomatik sogar auf 48%. Wäre die phlegmonöse Entzündung Teil dieses sequenziellen Verlaufs wäre innerhalb der Positivbefunde eine Reduktion der Phlegmone zu Gunsten der komplizierten Appendizitis zu erwarten. Daneben nimmt ab 2 Tagen Symptombdauer der Anteil komplizierter Appendizitiden wieder ab. Ihr Anteil reduziert sich von 39% auf 37% bis hin zu 33% bei einer Dauer von mehr als 96 Stunden. Dabei muss natürlich von einer gleichbleibenden Zusammensetzung der unterschiedlichen histologischen Formen über den Untersuchungszeitraum und die Altersstufen ausgegangen werden. Ditillo et al. fanden in ihrer Untersuchung einer Erwachsenenpopulation bei einer Symptombdauer unter 24 Stunden ca. 88% akute Appendizitiden und ca. 12% komplizierte Appendizitiden. Nach über 71 Stunden Symptombdauer wurden bei 54% der Patienten eine akute Appendizitis und bei 46% eine komplizierte Appendizitis dokumentiert. Negativappendektomien wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Bei Kim et al. verringerte sich bei den positiven Appendektomiebefunden der Anteil unkomplizierter Appendizitiden von 63,7%, wenn innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn operiert wurde, auf 27,8%, wenn die Symptome länger als 48 Stunden bis zur OP bestanden. Es wurde jedoch keine weitere Differenzierung der Symptombdauer bei mehr als 48 Stunden vorgenommen. So lässt sich keine Aussage dazu treffen, ob eine längere Verzögerung zu einem höheren Anteil komplizierte Befunde führt. In einer amerikanischen Studie mit 142 Kindern machten die komplizierten Appendizitiden nach 48 Stunden Symptombdauer 80% der positiven Befunde aus, jedoch blieb dieser Anteil auch bei längerer Symptombdauer stabil und reduzierte sich sogar leicht (Brender et al., 1985).

Bei unserer Auswertung und den zitierten Studien muss auf ein grundsätzliches Problem hingewiesen werden: Es ist schwierig, Aussagen auf der Basis *relativer* Häufigkeiten im Rahmen der Zusammensetzung der Patientengruppen zu treffen. Insbesondere ältere Kinder und Jugendliche werden in der Regel zufällig kinder-, allgemein- oder visceralchirurgischen Abteilungen zugewiesen werden und stellen somit bei isolierter Auswertung in einer einzelnen Klinik keine zahlenmäßig stabile Gruppe dar. Der Anteil phlegmonöser Appendizitiden hängt von der Großzügigkeit der frühen OP-Indikation ab und von der Tendenz zur spontanen Rückbildung der Inflammation. Es ist möglich, dass Patienten mit dieser Form der Entzündung entweder bei früher OP oder nach Abklingen der Entzündung nach wenigen Tagen nicht mehr erfasst werden. Die relativen Häufigkeiten verschieben sich zudem durch den Zeitpunkt der OP bei komplizierter Appendizitis, der kei-

nen starren Regeln folgt. Relative Zusammensetzungen können je nach Region und Klinik sehr unterschiedlich und durch zufällige Einflüsse über die Jahre instabil sein. Andersson hat auf dieses Problem in einer retrospektiven Studie mit 56.172 Patienten durch die Erfassung *absoluter* Häufigkeiten reagiert. Er konnte eindrucksvoll nachweisen, dass die Inzidenz der komplizierten Appendizitiden über einen längeren Zeitraum stabil blieb, während die der phlegmonösen Appendizitis mit der Inzidenz der Negativappendektomien assoziiert und somit von der Großzügigkeit der Indikationsstellung beeinflusst war (Andersson et al., 1994).

Obwohl die Kinderchirurgie der Charité einen Großteil der Kinder in Berlin und im Berliner Umland behandelt und wir unsere Studie auf ein großes Studienkollektiv stützen können, ist die Stabilität der Gruppengröße unsicher. Dies war einer der Gründe für unseren Ansatz, zeitliche und inflammatorische Parameter im Wesentlichen unabhängig von der Gruppengröße zu bestimmen.

8.6 Entzündungswerte

Bei der Leukozytenzahl gibt es bei diesen jüngeren Kindern weder einen relevanten Unterschied zwischen den histopathologischen Befunden, noch ist eine zeitliche Korrelation zu erkennen. Interessant ist das im Vergleich zu Kindern mit phlegmonöser Appendizitis - schließlich signifikant - erhöhte CRP bei Patienten mit komplizierter Appendizitis in der Gruppe mit jüngeren Kindern. Der inflammatorische Verlauf scheint sich hier ähnlich wie bei älteren Kindern über die Zeit zu differenzieren.

Die Ursache für das erhöhte CRP bei jungen Kindern mit Negativbefund, welches ohne Berücksichtigung von Ausreißern eine hohe Spannweite auf Werte bis 150mg/l aufweist, geht aus unserer Analyse nicht hervor. Bei Kindern über 6 Jahre sind CRP und Leukozyten bei komplizierter Appendizitis wesentlich höher als in den anderen beiden Befundgruppen, was sich mit den Ergebnissen vieler vorangehender Studien deckt (Andersson et al., 2000; Ortega-Deballon et al., 2008; Panagiotopoulou et al., 2013). Die Negativgruppe weist hingegen signifikant niedrigere Entzündungswerte als die Gruppe mit phlegmonöser Entzündung auf. Die Annahme unterschiedlicher Entzündungszustände wird unterstützt durch immunologische Untersuchungen, wonach für die phlegmonöse Appen-

dizitis Th2-abhängige und für die gangränös/perforierte Th1-/Th17-abhängige immunologische Mechanismen relevant sind (Bonadio et al., 2015). Rubér et al. konnten zeigen, dass phlegmonöser und gangränöser Appendizitis unterschiedliche immunoregulatorische Mechanismen zugrunde liegen, womit abermals die These zweier Krankheitsentitäten unterstützt wird.

Auch im zeitlichen Verlauf zeigt sich ein deutlicher Anstieg des CRP mit zunehmender Symptombdauer. Während bei Patienten mit Perforation eine ausgeprägte Dynamik zu erkennen ist, steigt das CRP bei Kindern mit Phlegmone nur leicht, während in der Negativgruppe keine Korrelation zu erkennen ist. Dieser Umstand könnte in der Zukunft helfen, „Cut-offs“ für absolute Werte und relative Veränderung in dieser Altersgruppe zu etablieren, bei denen eine operative Versorgung als nachrangige Therapieoption anzusehen ist. Problematisch sind hierbei statistische Ausreißer, welche in unserer Untersuchung zu Einzelfällen mit CRP-Werten zwischen 100 und 200mg/l führten, ohne dass sich ein histopathologisches Korrelat der Entzündung in der Appendix fand. Der zeitliche Verlauf der Leukozyten ohne Differenzierung im Blutbild, scheint für die Beurteilung auch bei älteren Kindern ungeeignet zu sein, da in allen Befundgruppen eine negative Korrelation zu erkennen ist. Die alleinige Nutzung von CRP-Wert und Leukozytenzahlen ist für eine sichere Diagnose oder den Diagnose-Ausschluss vermutlich unzureichend. Mit keiner Kombination dieser beiden Parameter sei auch unter Berücksichtigung der Symptombdauer ein negativer prädiktiver Wert von über 90% zu erreichen (Atema et al., 2015). Abgesehen von der Konstellation einer Leukozytenzahl von mehr als 20/nl und einer Symptombdauer über 48 Stunden, welche sich nur bei 1% der untersuchten Population fand, ist auch der positive prädiktive Wert bei allen anderen Kombinationen auf 80% limitiert (Atema et al., 2015). Viele Studien postulieren, dass höhere CRP-Werte mit der Wahrscheinlichkeit einer Appendizitis korrelieren (Grönroos et al., 1994; Andersson et al., 1999, 2000; Ortega-Deballon et al., 2008), bei längerem Symptomintervall ansteigen (Andersson et al., 2000; Wu et al., 2006; Beltran et al., 2009) und höhere CRP-Werte mit einer erhöhten Perforationsrate einhergehen (Grönroos et al., 1994; Andersson et al., 2000; Ortega-Deballon et al., 2008). Trotz hoher diagnostischer Sensitivität des CRP für eine Perforation, gelang es Panagiotopoulou et al. nicht, einen „Cut-off“ Wert festzulegen, der eine Unterscheidung zwischen Perforation und unkomplizierter Appendizitis erlaubt, da zwischen beiden Gruppen überlappende Werte bestanden. In einer anderen Untersuchung sei die Appendizitis bei Mädchen im gebärfähigen Alter bei normalem CRP-Wert

und Leukozytenzahlen sicher auszuschließen (Grönroos & Grönroos, 1999). Der sichere Ausschluss einer Appendizitis war in unserer Population auch bei normalen Entzündungswerten nicht möglich, womit wir uns den Ergebnissen von Panagiotopoulou et al. und Vaughan-Shaw et al. anschließen. Unsere Daten stehen damit der These Sengupta et al., wonach Patienten mit normalen Entzündungswerten keine Appendizitis hätten, entgegen. Die Beurteilbarkeit unserer Ergebnisse bezüglich der Entzündungswerte einzelner Befundgruppen und deren zeitliche Entwicklung ist allerdings eingeschränkt, da bei allen Kindern nur der Wert bei Aufnahme und keine Verlaufswerte berücksichtigt wurden.

8.7 Schlussfolgerung

Langfristig sollte es das Ziel sein, bei Kindern mit akuter Appendizitis in der Zusammenschau von klinischem Verlauf, immunologischem Bild und weiterführender Diagnostik die Wahrscheinlichkeit für eine komplizierte Appendizitis und damit zügiger Operation oder phlegmonöser Appendizitis und damit gegebenenfalls möglichem Aufschieben der Operation bis hin zu konservativer Therapie abzuschätzen. Neue vielversprechende Biomarker sind aktuell Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen und könnten helfen, die Aussagekraft der Labordiagnostik zu erhöhen (Shogilev et al., 2014; Chawla et al., 2016).

Unsere Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass es sich bei phlegmonöser und gangränöser/perforierter Appendizitis um verschiedene Entitäten handelt. Vor diesem Hintergrund lassen sich die verschiedenen Sichten auf die Entwicklung komplizierter Appendizitisformen erklären: während die gangränöse Form der Entzündung mit dem Risiko, sich zu einer Perforation zu entwickeln, einhergeht, stellt die phlegmonöse Entzündung möglicherweise ein harmloses Krankheitsbild dar, das sich mit ähnlicher Beschwerdesymptomatik präsentiert. Daher lässt sich die Inkonsistenz der Daten bezüglich der Relevanz von Zeit bei der Entwicklung unterschiedlicher Appendizitisformen mit der Annahme erklären, dass phlegmonöse und gangränöse Appendizitis sich zeitlich unabhängig voneinander entwickeln, während die Perforation sequenziell aus der gangränösen Entzündung hervorgeht.

Unsere Studie unterstützt die Thesen früherer Untersuchungen, dass unabhängige zeitliche Verläufe auf unterschiedliche Appendizitis Entitäten zurückzuführen seien. Die

phlegmonöse und gangränöse Appendizitis können vermutlich als voneinander losgelöste sowie die gangränöse und perforierte als sequenzielle Entzündungen betrachtet werden. Ferner entwickelt sich die Perforation in einer Vielzahl der Fälle bereits vor der Krankenhausaufnahme, womit verzögerte Operationen während des klinischen Aufenthaltes zumindest nicht statistisch nachweisbar zu einer Erhöhung der Perforationsrate beitragen und die operative Versorgung bei nächtlicher Aufnahme demnach erst im Regelbetrieb des nächsten Tages erfolgen kann. Die Diagnostik der Entzündungswerte erlaubt eine Abschätzung des Schweregrades der Appendizitis, jedoch keine sichere Diskrimination zwischen den möglichen Entzündungsformen und keinen sicheren Ausschluss. Mit Blick auf diese klinische Arbeit können daher zwei Schlussfolgerungen getroffen werden: Zum einen können zeitliche Verläufe nicht allein als verlässliche Parameter bei der Diagnose und Differenzierung akuter Appendizitis herangezogen werden. Zum anderen scheint eine korrekte Diagnose wichtiger als eine frühe Diagnose zu sein. Ziel sollte sein, perforierte Appendizitiden richtig zu erkennen sowie zeitnah zu operieren und in anderen Fällen durch Observation und Prüfung alternativer Diagnosen die Anzahl unnötiger Appendektomien zu reduzieren (Andersson et al., 1994).

Unsere Arbeit unterstreicht mit ihren Ergebnissen die Notwendigkeit für die Klärung möglicherweise unterschiedlicher Pathophysiologien bei den unterschiedlichen Formen der akuten Appendizitis auf molekularer Ebene. Weiterführende immunologische Studien könnten zu einem detaillierteren Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen bei der Entwicklung der verschiedenen Krankheitsverläufe beitragen und perspektivisch die Identifikation laborchemischer Marker und Muster zur präoperativen Risikoabschätzung für komplizierte Verläufe erlauben, die aktuell nicht möglich ist. Alternative Konzepte zur operativen Therapie benötigen eine breitere Datenbasis, um ihren Stellenwert in der Versorgung beurteilen zu können. Nur so ist langfristig eine Etablierung diagnostischer Algorithmen und ein differenziertes therapeutisches Vorgehen angepasst an die individuellen Patientenbedürfnisse möglich.

9 LITERATURVERZEICHNIS

- Abou-Nukta, F. (2006) 'Effects of Delaying Appendectomy for Acute Appendicitis for 12 to 24 Hours', *Archives of Surgery*, 141(5):504.
- Al-Omran, M., Mamdani, M. & McLeod, R. S. (2003) 'Epidemiologic features of acute appendicitis in Ontario, Canada.', *Canadian Journal of Surgery*, 46(4):263–8.
- Alloo, J., Gerstle, T., Shilyansky, J. & Ein, S. H. (2004) 'Appendicitis in children less than 3 years of age: a 28-year review', *Pediatric Surgery International*, 19(12):777–779.
- Almaramhy, H. H. (2017) 'Acute appendicitis in young children less than 5 years: review article', *Italian Journal of Pediatrics*, 43(1):15.
- Almström, M., Svensson, J. F., Patkova, B., Svenningsson, A. & Wester, T. (2017) 'In-hospital Surgical Delay Does Not Increase the Risk for Perforated Appendicitis in Children', *Annals of Surgery*, 265(3):616–621.
- Anandalwar, S. P., Callahan, M. J., Bachur, R. G., Feng, C., Sidhwa, F., Karki, M., Taylor, G. A. & Rangel, S. J. (2015) 'Use of white blood cell count and polymorphonuclear leukocyte differential to improve the predictive value of ultrasound for suspected appendicitis in children', *Journal of the American College of Surgeons*, 220(6):1010–1017.
- Andersen, S. B., Paerregaard, A. & Larsen, K. (2009) 'Changes in the epidemiology of acute appendicitis and appendectomy in Danish children 1996-2004', *European Journal of Pediatric Surgery*, 19(5):286–289.
- Anderson, J. E., Bickler, S. W., Chang, D. C. & Talamini, M. A. (2012) 'Examining a common disease with unknown etiology: Trends in epidemiology and surgical management of appendicitis in California, 1995-2009', *World Journal of Surgery*, 36(12):2787–2794.
- Andersson, M. N. & Andersson, R. E. (2011) 'Causes of Short-Term Mortality After Appendectomy', *Annals of Surgery*, 254(1):103–107.
- Andersson, R. E. (2007) 'The Natural History and Traditional Management of Appendicitis Revisited: Spontaneous Resolution and Predominance of Prehospital Perforations Imply That a Correct Diagnosis is More Important Than an Early Diagnosis', *World Journal of Surgery*, 31(1):86–92.

- Andersson, R. E., Hugander, A. P., Ghazi, S. H., Ravn, H., Offenbartl, S. K., Nyström, P. O. & Olaison, G. P. (1999) 'Diagnostic value of disease history, clinical presentation, and inflammatory parameters of appendicitis', *World Journal of Surgery*, 23(2):133–140.
- Andersson, R. E., Hugander, A., Ravn, H., Offenbartl, K., Ghazi, S. H., Nyström, P. O. & Olaison, G. (2000) 'Repeated clinical and laboratory examinations in patients with an equivocal diagnosis of appendicitis', *World Journal of Surgery*, 24(4):479–485.
- Andersson, R., Hugander, A., Thulin, A., Nystrom, P. O. & Olaison, G. (1994) 'Indications for operation in suspected appendicitis and incidence of perforation', *BMJ*, 308(6921):107–110.
- Arnbjörnsson, E. & Bengmark, S. (1983) 'Obstruction of the appendix lumen in relation to pathogenesis of acute appendicitis.', *Acta chirurgica Scandinavica*, 149(8):789–91.
- Atema, J. J., Gans, S. L., Beenen, L. F., Toorenvliet, B. R., Laurell, H., Stoker, J. & Boermeester, M. A. (2015) 'Accuracy of White Blood Cell Count and C-reactive Protein Levels Related to Duration of Symptoms in Patients Suspected of Acute Appendicitis', *Academic Emergency Medicine*. Edited by L. Lewis, 22(9):1015–1024.
- Bachur, R. G., Levy, J. A., Callahan, M. J., Rangel, S. J. & Monuteaux, M. C. (2015) 'Effect of reduction in the use of computed tomography on clinical outcomes of appendicitis', *JAMA Pediatrics*, 169(8):755–760.
- Becker, K. & Höfler, H. (2002) 'Pathologie der Appendizitis', *Chirurg*, 73(8):777–781.
- Beltrán, M. A., Almonacid, J., Vicencio, A., Gutiérrez, J., Cruces, K. S. & Cumsille, M. A. (2007) 'Predictive value of white blood cell count and C-reactive protein in children with appendicitis', *Journal of Pediatric Surgery*, 42(7):1208–1214.
- Beltran, M. A., Mendez, P. E., Barrera, R. E., Contreras, M. A., Wilson, C. S., Cortes, V. J. & Cruces, K. S. (2009) 'Is hyperbilirubinaemia in appendicitis a better predictor of perforation than c-reactive protein? - a prospective study', *Indian Journal of Surgery*, 71(5):265–272.
- Bhangu, A., Søreide, K., Di Saverio, S., Assarsson, J. H. & Drake, F. T. (2015) 'Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management', *The Lancet*, 386(10000):1278–1287.

- Bonadio, W., Brazg, J., Telt, N., Pe, M., Doss, F., Dancy, L. & Alvarado, M. (2015) 'Impact of In-Hospital Timing to Appendectomy on Perforation Rates in Children with Appendicitis', *Journal of Emergency Medicine*, 49(5):597–604.
- Brender, J. D., Marcuse, E. K., Koepsell, T. D. & Hatch, E. I. (1985) 'Childhood appendicitis: factors associated with perforation.', *Pediatrics*, 76(2):301–6.
- Buckius, M. T., McGrath, B., Monk, J., Grim, R., Bell, T. & Ahuja, V. (2012) 'Changing Epidemiology of Acute Appendicitis in the United States: Study Period 1993–2008', *Journal of Surgical Research*, 175(2):185–190.
- Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung (2004) 'Bundesauswertung 6.0 2003, Modul 12/2: Appendektomie', *BQS 2004*, 1–29.
- Bundy, D. G., Byerley, J. S., Liles, E. A., Perrin, E. M., Katznelson, J. & Rice, H. E. (2007) 'Does This Child Have Appendicitis?', *JAMA*, 298(4).
- Busch, M., Gutzwiller, F. S., Aellig, S., Kuettel, R., Metzger, U. & Zingg, U. (2011) 'In-hospital Delay Increases the Risk of Perforation in Adults with Appendicitis', *World Journal of Surgery*, 35(7):1626–1633.
- Carr, N. J. (2000) 'The pathology of acute appendicitis', *Annals of Diagnostic Pathology*, 4(1):46–58.
- Chawla, L. S., Toma, I., Davison, D., Vaziri, K., Lee, J., Lucas, R., Seneff, M. G., Nyhan, A. & McCaffrey, T. A. (2016) 'Acute appendicitis: transcript profiling of blood identifies promising biomarkers and potential underlying processes', *BMC Medical Genomics*, 9(1):40.
- Comparative Effectiveness Research Translation Network's Collaborative for Healthcare Research in Behavioral Economics and Decision Sciences (CERTAIN-CHOICES) (2017) 'Factors influencing delayed hospital presentation in patients with appendicitis: the APPE survey.', *The Journal of Surgical Research*. Elsevier Inc, 207:123–130.
- Deng, Y., Chang, D. C., Zhang, Y., Webb, J., Gabre-Kidan, A. & Abdullah, F. (2010) 'Seasonal and day of the week variations of perforated appendicitis in US children', *Pediatric Surgery International*, 26(7):691–696.
- Detmer, D. E. (1981) 'Regional Results of Acute Appendicitis Care', *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 246(12):1318.

- Ditillo, M. F., Dziura, J. D. & Rabinovici, R. (2006) 'Is It Safe to Delay Appendectomy in Adults With Acute Appendicitis?', *Annals of Surgery*, 244(5):656–660.
- Drake, F. T., Mottey, N. E., Castelli, A. A., Florence, M. G., Johnson, M. G., Steele, S. R., Thirlby, R. C. & Flum, D. R. (2017) 'Time-of-day and appendicitis: Impact on management and outcomes', *Surgery*, 161(2):405–414.
- Drake, F. T., Mottey, N. E., Farrokhi, E. T., Florence, M. G., Johnson, M. G., Mock, C., Steele, S. R., Thirlby, R. C. & Flum, D. R. (2014) 'Time to Appendectomy and Risk of Perforation in Acute Appendicitis', *JAMA Surgery*, 149(8):837.
- Duggan, E. M., Marshall, A. P., Weaver, K. L., St. Peter, S. D., Tice, J., Wang, L., Choi, L. & Blakely, M. L. (2016) 'A systematic review and individual patient data meta-analysis of published randomized clinical trials comparing early versus interval appendectomy for children with perforated appendicitis', *Pediatric Surgery International*, 32(7):649–655.
- Emil, S., Elkady, S., Shbat, L., Youssef, F., Baird, R., Laberge, J. M., Puligandla, P. & Shaw, K. (2014) 'Determinants of postoperative abscess occurrence and percutaneous drainage in children with perforated appendicitis', *Pediatric Surgery International*, 30(12):1265–1271.
- Ergul, E. (2007) 'Heredity and familial tendency of acute appendicitis', *Scandinavian Journal of Surgery*, 96(4):290–292.
- Fallon, S. C., Kim, M. E., Hallmark, C. A., Carpenter, J. L., Eldin, K. W., Lopez, M. E., Wesson, D. E., Brandt, M. L. & Ruben Rodriguez, J. (2015) 'Correlating surgical and pathological diagnoses in pediatric appendicitis', *Journal of Pediatric Surgery*, 50(4):638–641.
- Flum, D. R., Morris, A., Koepsell, T. & Dellinger, E. P. (2001) 'Has Misdiagnosis of Appendicitis Decreased Over Time?', *JAMA*, 286(14):1748.
- Gauderer, M. W. L., Crane, M. M., Green, J. A., DeCou, J. M. & Abrams, R. S. (2001) 'Acute appendicitis in children: The importance of family history', *Journal of Pediatric Surgery*, 36(8):1214–1217.
- Georgiou, R., Eaton, S., Stanton, M. P., Pierro, A. & Hall, N. J. (2017) 'Efficacy and Safety of Nonoperative Treatment for Acute Appendicitis: A Meta-analysis', *Pediatrics*, 139(3):e20163003.

- Gonzalez, D. O., Deans, K. J. & Minneci, P. C. (2016) 'Role of non-operative management in pediatric appendicitis', *Seminars in Pediatric Surgery*, 25(4):204–207.
- Gosemann, J. H., Lange, A., Zeidler, J., Blaser, J., Dingemann, C., Ure, B. M. & Lacher, M. (2016) 'Appendectomy in the pediatric population—a German nationwide cohort analysis', *Langenbeck's Archives of Surgery*, 401(5):651–659.
- Grönroos, J. M., Forsström, J. J., Irljala, K. & Nevalainen, T. J. (1994) 'Phospholipase A2, C-reactive protein, and white blood cell count in the diagnosis of acute appendicitis.', *Clinical Chemistry*, 40(9):1757–60.
- Grönroos, J. M. & Grönroos, P. (1999) 'A fertile-aged woman with right lower abdominal pain but unelevated leukocyte count and C-reactive protein: Acute appendicitis is very unlikely', *Langenbeck's Archives of Surgery*, 384(5):437–440.
- Hale, D. A., Jaques, D. P., Molloy, M., Pearl, R. H., Schutt, D. C. & D'Avis, J. C. (1997) 'Appendectomy. Improving care through quality improvement.', *Archives of Surgery*, 132(2):153–7.
- Hale, D. A., Molloy, M., Pearl, R. H., Schutt, D. C. & Jaques, D. P. (1997) 'Appendectomy: A Contemporary Appraisal', *Annals of Surgery*, 252–261.
- Hall, M. J., DeFrances, C. J., Williams, S. N., Golosinskiy, A. & Schwartzman, A. (2010) 'National Hospital Discharge Survey: 2007 summary.', *National Health Statistics Reports*, (29):1–20, 24.
- Hasassri, M. E., Jackson, E. R., Ghawi, H., Ryoo, E., Wi, C. I., Bartlett, M. G., Volcheck, G. W., Moir, C. R., Ryu, E. & Juhn, Y. J. (2017) 'Asthma and Risk of Appendicitis in Children: A Population-Based Case-Control Study.', *Academic pediatrics*, 17(2):205–211.
- Ingraham, A. M., Cohen, M. E., Bilimoria, K. Y., Ko, C. Y., Hall, B. L., Russell, T. R. & Nathens, A. B. (2010) 'Effect of delay to operation on outcomes in adults with acute appendicitis.', *Archives of Surgery*, 145(9):886–92.
- Jeon, B. G. (2016) 'Predictive factors and outcomes of negative appendectomy', *The American Journal of Surgery*. Elsevier Inc, 213(4):731–738.
- Kim, M., Kim, S. J. & Cho, H. J. (2016) 'Effect of surgical timing and outcomes for appendicitis severity', *Annals of Surgical Treatment and Research*, 91(2):85.

- Körner, H., Söndena, K., Söreide, J. A., Andersen, E., Nysted, A., Lende, T. H. & Kjellevoid, K. H. (1997) 'Incidence of acute nonperforated and perforated appendicitis: age-specific and sex-specific analysis.', *World Journal of Surgery*, 21(3):313–7.
- Lamps, L. W. (2004) 'Appendicitis and infections of the appendix', *Seminars in Diagnostic Pathology*, 21(2):86–97.
- Lamps, L. W. (2010) 'Infectious Causes of Appendicitis', *Infectious Disease Clinics of North America*, 24(4):995–1018.
- Larner, A. J. (1988) 'The aetiology of appendicitis.', *British Journal of Hospital Medicine*, 39(6):540–2.
- Livingston, E. H., Woodward, W. A., Sarosi, G. A. & Haley, R. W. (2007) 'Disconnect between incidence of nonperforated and perforated appendicitis: implications for pathophysiology and management.', *Annals of surgery*, 245(6):886–92.
- López, J. J., Deans, K. J. & Minneci, P. C. (2017) 'Nonoperative management of appendicitis in children', *Current Opinion in Pediatrics*, 29(3):358–362.
- Marzuillo, P., Germani, C., Krauss, B. S. & Barbi, E. (2015) 'Appendicitis in children less than five years old: A challenge for the general practitioner.', *World Journal of Clinical Pediatrics*, 4(2):19–24.
- Mason, R. J., Moazzez, A., Sohn, H. & Katkhouda, N. (2012) 'Meta-Analysis of Randomized Trials Comparing Antibiotic Therapy with Appendectomy for Acute Uncomplicated (No Abscess or Phlegmon) Appendicitis', *Surgical Infections*, 13(2):74–84.
- McCutcheon, B. A., Chang, D. C., Marcus, L. P., Inui, T., Noorbakhsh, A., Schallhorn, C., Parina, R., Salazar, F. R. & Talamini, M. A. (2014) 'Long-Term Outcomes of Patients with Nonsurgically Managed Uncomplicated Appendicitis', *Journal of the American College of Surgeons*, 218(5):905–913.
- Meltzer, J. A., Kunkov, S., Chao, J. H., Tay, E. T., George, J. P., Borukhov, D., Alerhand, S., Harrison, P. A., Hom, J. & Crain, E. F. (2016) 'Association of Delay in Appendectomy With Perforation in Children With Appendicitis.', *Pediatric Emergency Care*, 00(00):1–5.
- Nance, M. L., Adamson, W. T. & Hedrick, H. L. (2000) 'Appendicitis in the young child: a continuing diagnostic challenge.', *Pediatric emergency care*, 16(3):160–162.

- Obayashi, J., Ohyama, K., Manabe, S., Tanaka, K., Nagae, H., Shima, H., Furuta, S., Wakisaka, M., Kawase, H. & Kitagawa, H. (2015) 'Are there reliable indicators predicting post-operative complications in acute appendicitis?', *Pediatric Surgery International*, 31(12):1189–1193.
- Ohle, R., O'Reilly, F., O'Brien, K. K., Fahey, T. & Dimitrov, B. D. (2011) 'The Alvarado score for predicting acute appendicitis: a systematic review', *BMC Medicine*, 9(1):139.
- Ohmann, C., Franke, C., Kraemer, M. & Yang, Q. (2002) 'Status report on epidemiology of acute appendicitis', *Der Chirurg*, 73(8):769–776.
- Okuş, A., Ay, S., Karahan, Ö., Eryılmaz, M. A., Sevinç, B. & Aksoy, N. (2015) 'Monitoring C-reactive protein levels during medical management of acute appendicitis to predict the need for surgery', *Surgery Today*, 45(4):451–456.
- Ortega-Deballon, P., Ruiz De Adana-Belbel, J. C., Hernández-Matías, A., García-Septiem, J. & Moreno-Azcoita, M. (2008) 'Usefulness of laboratory data in the management of right iliac fossa pain in adults', *Diseases of the Colon and Rectum*, 51(7):1093–1099.
- Paajanen, H., Mansikka, A., Laato, M., Kettunen, J. & Kostianen, S. (1997) 'Are serum inflammatory markers age dependent in acute appendicitis?', *Journal of the American College of Surgeons*, 184(3):303–308.
- Panagiotopoulou, I. G., Parashar, D., Lin, R., Antonowicz, S., Wells, A. D., Bajwa, F. M. & Krijgsman, B. (2013) 'The diagnostic value of white cell count, C-reactive protein and bilirubin in acute appendicitis and its complications', *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 95(3):215–221.
- Papandria, D., Goldstein, S. D., Rhee, D., Salazar, J. H., Arlikar, J., Gorgy, A., Ortega, G., Zhang, Y. & Abdullah, F. (2013) 'Risk of perforation increases with delay in recognition and surgery for acute appendicitis', *Journal of Surgical Research*, 184(2):723–729.
- Pearl, R. H., Hale, D. A., Molloy, M., Schutt, D. C. & Jaques, D. P. (1995) 'Pediatric appendectomy', *Journal of Pediatric Surgery*, 30(2):173–181.
- Peiper, C. (2006) 'Appendizitis', *Praxis der Viszeralchirurgie: Gastroenterologische Chirurgie*. Springer-Verlag, 488–495.

- Pittman-Waller, V. A., Myers, J. G., Stewart, R. M., Dent, D. L., Page, C. P., Gray, G. A., Pruitt, B. A. & Root, H. D. (2000) 'Appendicitis: why so complicated? Analysis of 5755 consecutive appendectomies.', *The American Surgeon*, 66(6):548–54.
- Ponsky, T. A. (2004) 'Hospital- and Patient-Level Characteristics and the Risk of Appendiceal Rupture and Negative Appendectomy in Children', *JAMA*, 292(16):1977.
- Rentea, R. M., Peter, S. D. S. & Snyder, C. L. (2017) 'Pediatric appendicitis: state of the art review', *Pediatric Surgery International*, 33(3):269–283.
- Rothrock, S. G. & Pagane, J. (2000) 'Acute appendicitis in children: Emergency department diagnosis and management', *Annals of Emergency Medicine*, 36(1):39–51.
- Rubér, M., Andersson, M., Petersson, B. F., Olaison, G., Andersson, R. E. & Ekerfelt, C. (2010) 'Systemic Th17-like cytokine pattern in gangrenous appendicitis but not in phlegmonous appendicitis.', *Surgery*, 147(3):366–72.
- Rubér, M., Berg, A., Ekerfelt, C., Olaison, G. & Andersson, R. E. (2006) 'Different cytokine profiles in patients with a history of gangrenous or phlegmonous appendicitis.', *Clinical and experimental immunology*, 143(1):117–24.
- Sadr Azodi, O., Andrén-Sandberg, Å. & Larsson, H. (2009) 'Genetic and environmental influences on the risk of acute appendicitis in twins', *British Journal of Surgery*, 96(11):1336–1340.
- Salö, M., Ohlsson, B., Arnbjörnsson, E. & Stenström, P. (2015) 'Appendicitis in children from a gender perspective', *Pediatric Surgery International*, 31(9):845–853.
- Sanders, N. L., Bollinger, R. R., Lee, R., Thomas, S. & Parker, W. (2013) 'Appendectomy and Clostridium difficile colitis: Relationships revealed by clinical observations and immunology', *World Journal of Gastroenterology*, 19(34):5607–5614.
- Di Saverio, S., Sibilio, A., Giorgini, E., Biscardi, A., Villani, S., Coccolini, F., Smerieri, N., Pisano, M., Ansaloni, L., Sartelli, M., Catena, F. & Tugnoli, G. (2014) 'The NOTA study (non operative treatment for acute appendicitis): Prospective study on the efficacy and safety of antibiotics (amoxicillin and clavulanic acid) for treating patients with right lower quadrant abdominal pain and long-term follow-up of conser', *Annals of Surgery*, 260(1):109–117.

- Sengupta, A., Bax, G. & Paterson-Brown, S. (2009) 'White cell count and C-reactive protein measurement in patients with possible appendicitis.', *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 91(2):113–5.
- Shogilev, D., Duus, N., Odom, S. & Shapiro, N. (2014) 'Diagnosing Appendicitis: Evidence-Based Review of the Diagnostic Approach in 2014', *Western Journal of Emergency Medicine*, 15(7):859–871.
- Siddique, K., Baruah, P., Bhandari, S., Mirza, S. & Harinath, G. (2011) 'Diagnostic accuracy of white cell count and C-reactive protein for assessing the severity of paediatric appendicitis', *JRSM Short Reports*, 2(7):1–6.
- Stewart, B., Khanduri, P., McCord, C., Ohene-Yeboah, M., Uranues, S., Vega Rivera, F. & Mock, C. (2014) 'Global disease burden of conditions requiring emergency surgery', *British Journal of Surgery*, e9–e22.
- Styrud, J., Eriksson, S., Nilsson, I., Ahlberg, G., Haapaniemi, S., Neovius, G., Rex, L., Badume, I. & Granström, L. (2006) 'Appendectomy versus antibiotic treatment in acute appendicitis. A prospective multicenter randomized controlled trial', *World Journal of Surgery*, 30(6):1033–1037.
- Surana, R., Quinn, F. & Puri, P. (1993) 'Is it necessary to perform appendectomy in the middle of the night in children?', *BMJ*, 306(6886):1168–1168.
- Svensson, J. F., Patkova, B., Almström, M., Naji, H., Hall, N. J., Eaton, S., Pierro, A. & Wester, T. (2015) 'Nonoperative Treatment With Antibiotics Versus Surgery for Acute Nonperforated Appendicitis in Children', *Annals of Surgery*, 261(1):67–71.
- Teixeira, P. G., Sivrikoz, E., Inaba, K., Talving, P., Lam, L. & Demetriades, D. (2012) 'Appendectomy timing: waiting until the next morning increases the risk of surgical site infections.', *Annals of Surgery*, 256(3):538–43.
- Thompson, G. C., Schuh, S., Gravel, J., Reid, S., Fitzpatrick, E., Turner, T., Bhatt, M., Beer, D., Blair, G., Eccles, R., Jones, S., Kilgar, J., Liston, N., Martin, J., Hagel, B. & Nettel-Aguirre, A. (2015) 'Variation in the Diagnosis and Management of Appendicitis at Canadian Pediatric Hospitals', *Academic Emergency Medicine*. Edited by E. Alpern, 22(7):811–822.

- Tugnoli, G., Giorgini, E., Biscardi, A., Villani, S., Clemente, N., Senatore, G., Filicori, F., Antonacci, N., Baldoni, F., De Werra, C. & Di Saverio, S. (2011) 'The NOTA study: non-operative treatment for acute appendicitis: prospective study on the efficacy and safety of antibiotic treatment (amoxicillin and clavulanic acid) in patients with right sided lower abdominal pain', *BMJ Open*, 1(1):e000006–e000006.
- United Kingdom National Surgical Research Collaborative & Bhangu, A. (2014) 'Safety of short, in-hospital delays before surgery for acute appendicitis: multicentre cohort study, systematic review, and meta-analysis.', *Annals of Surgery*, 259(5):894–903.
- Vaughan-Shaw, P., Rees, J., Bell, E., Hamdan, M. & Platt, T. (2011) 'Normal inflammatory markers in appendicitis: evidence from two independent cohort studies', *JRSM Short Reports*, 2(5):1–8.
- Velanovich, V. & Satava, R. (1992) 'Balancing the normal appendectomy rate with the perforated appendicitis rate: implications for quality assurance.', *The American Surgeon*, 58(4):264–9.
- Wahn, U. (2000) 'What drives the allergic march?', *Allergy*, 55(7):591–599.
- Wang, L., Haberland, C., Thurm, C., Bhattacharya, J. & Park, K. T. (2015) 'Health Outcomes in US Children with Abdominal Pain at Major Emergency Departments Associated with Race and Socioeconomic Status', *PLOS ONE*, 10(8):e0132758.
- Wej, P. L., Chen, C. S., Keller, J. J. & Lin, H. C. (2012) 'Monthly variation in acute appendicitis incidence: A 10-year nationwide population-based study', *Journal of Surgical Research*, 178(2):670–676.
- Wu, H. P., Huang, C. Y., Chang, Y. J., Chou, C. C. & Lin, C. Y. (2006) 'Use of changes over time in serum inflammatory parameters in patients with equivocal appendicitis', *Surgery*, 139(6):789–796.
- Yardeni, D., Hirschl, R. B., Drongowski, R. A., Teitelbaum, D. H., Geiger, J. D., Coran, A. G., Seashore, J., Pearl, R. & Schwartz, M. (2004) 'Delayed Versus Immediate Surgery in Acute Appendicitis: Do We Need to Operate during the Night?', *Journal of Pediatric Surgery*, 39(3):464–469.

Yu, C. W., Juan, L. I., Wu, M. H., Shen, C. J., Wu, J. Y. & Lee, C. C. (2013) 'Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell count for suspected acute appendicitis', *British Journal of Surgery*, 100(3):322–329.

Zwintscher, N. P., Steele, S. R., Martin, M. J. & Newton, C. R. (2014) 'The effect of race on outcomes for appendicitis in children: a nationwide analysis', *The American Journal of Surgery*, 207(5):748–753.

10 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich, Dag Schädlich, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Untersuchung der Abhängigkeit histopathologischer Befunde von zeitlichen Parametern bei der akuten Appendizitis im Kindesalter“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE - www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Dag Schädlich

11 LEBENSLAUF

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

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

12 DANKSAGUNG

Ich möchte allen herzlich danken, die mit ihrer Unterstützung das Gelingen dieser Arbeit erst ermöglicht haben.

Insbesondere danke ich Herrn PD Dr. med. Marc Reismann für sein unermüdliches Engagement, seine wertvollen Anregungen, konstruktiven Kritiken und seine stete Verfügbarkeit.

Frau Prof. Dr. med. Karin Rothe gebührt mein Dank für die Möglichkeit, diese Arbeit in ihrer Klinik durchzuführen.

Vielen Dank auch an Maximiliane Minderjahn für die Einweisung in das Thema und die gute Zusammenarbeit.

Frau Dr. med. Kristin Schmieder danke ich für die stetige Motivation in allen Phasen der Entstehung dieser Arbeit.