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

DISSERTATION

**Sonographische Differenzierung der Appendizitis im Kindesalter-
Korrelationen zwischen Ultraschall- und histopathologischen Befunden**

Sonographic differentiation of complicated from uncomplicated appendicitis in pediatric
patients: Correlations between ultrasound and histological findings

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Von

Tanja Rawolle
aus Burg

Datum der Promotion:
04.06.2021

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	5
Zusammenfassung	6
Abstract.....	7
1 Einleitung.....	8
1.1 Akute Appendizitis	8
1.1.1 Epidemiologie	8
1.1.2 Ätiologie und Pathogenese.....	8
1.1.3 Diagnostik.....	10
1.1.4 Therapie	12
1.2 Hypothese und Fragestellungen	14
2 Methodik	16
2.1 Studienpopulation	16
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	16
2.3 Histopathologische Einordnung	17
2.4 Sonographische Befundung.....	18
2.5 Statistik	19
3 Ergebnisse.....	20
3.1 Patientenalter.....	20
3.2 Geschlechterverteilung	21
3.3 Histopathologischer Befund	21
3.4 Sonographischer Befund	21
4 Diskussion.....	24
5 Limitationen.....	28
6 Ausblick.....	29
7 Fazit.....	31
8 Literaturverzeichnis	32

9 Eidesstattliche Versicherung.....	36
10 Anteilserklärung.....	37
11 Publikation.....	38
11.1 Journal Summary List 2017: Radiology, Nuclear Medicine and Medical Imaging.....	38
11.2 Sonographic differentiation of complicated from uncomplicated appendicitis.....	41
12 Lebenslauf	49
13 Publikationsliste	51
14 Danksagung	52

Abkürzungsverzeichnis

AA	Akute Appendizitis
ACA	Akute komplizierte Appendizitis
AUA	Akute unkomplizierte Appendizitis
CI	Konfidenzintervall
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
et al.	et alii
OR	Odds Ratio, Chancenverhältnis
SD	Standardabweichung

Zusammenfassung

Einführung: Epidemiologische und immunologische Studien deuten darauf hin, dass die histologisch phlegmonöse und die gangränöse Appendizitis zwei unabhängige Entitäten darstellen. Die prätherapeutische Unterscheidung gewinnt durch die Entwicklung konservativer Behandlungsstrategien für die klinisch unkomplizierte phlegmonöse Appendizitis an Relevanz. Die Sonographie gilt als bildgebende Diagnostik der Wahl bei Verdacht auf Appendizitis im Kindesalter. Es wurde die Fragestellung bearbeitet, inwiefern sonographische Parameter für die Unterscheidung der Appendizitisentitäten bei pädiatrischen Patienten genutzt werden können.

Material und Methoden: Im Rahmen einer retrospektiven Studie wurden Daten von insgesamt 1421 Kindern im Alter von 0-17 Jahren ausgewertet, welche zwischen 2006 und 2016 in der Kinderklinik der Charité Universitätsmedizin Berlin appendektomiert worden waren. Neben histopathologischen und sonographischen Befunden wurden auch epidemiologische Parameter analysiert. Zusammenhänge zwischen sonographischen und histopathologischen Befunden wurden mittels logistischer Regressionsanalysen bewertet.

Ergebnisse: Folgende sonographische Parameter waren mit dem Vorliegen einer akuten Appendizitis assoziiert: vergrößerter Appendixdurchmesser, Wandödem der Appendix, eine periappendikuläre Fettgewebsimbibierung, freie abdominelle Flüssigkeit, Appendikolithen und der durch den Kinderradiologen geäußerte Verdacht auf eine Perforation. Für eine komplizierte Appendizitis hingegen sprachen ausschließlich: ein vergrößerter Appendixdurchmesser, eine periappendikuläre Fettgewebsimbibierung, Appendikolithen und der durch den Kinderradiologen geäußerte Verdacht auf eine Perforation. Ein Appendixdurchmesser von > 6 mm zeigte die höchste Sensitivität mit 98% für eine komplizierte Appendizitis, während die Einschätzung des Radiologen für das Vorliegen einer Perforation mit einer Spezifität von 95% assoziiert war.

Schlussfolgerung: Der Wert der Sonographie für die Entscheidungsfindung bei der akuten Appendizitis im Kindesalter liegt insbesondere in der Möglichkeit der Kombination mehrerer Parameter, so dass die Methode als Ganzes sehr gute Sensitivitäten, Spezifitäten und prädiktive Werte bietet.

Abstract

Introduction: Epidemiological and immunological studies indicate that histologically phlegmonous and gangrenous appendicitis are two independent entities. The pre-therapeutic distinction gains in relevance due to the development of conservative treatment strategies for the clinically uncomplicated phlegmonous appendicitis. Sonography is considered the diagnostic imaging method of choice for suspected appendicitis in childhood. The question of how sonographic parameters can be used for differentiating the two forms of acute appendicitis in pediatric patients was addressed.

Materials and Methods: In a retrospective study data from 1421 children aged 0-17 years were analyzed, who underwent appendectomy between 2006 and 2016 at the Children's Hospital of the Charité Universitätsmedizin Berlin. In addition to histopathological and sonographic findings, epidemiological parameters were also analyzed. Correlations between sonographic and histopathological findings were assessed by logistic regression analyzes.

Results: The following sonographic parameters were associated with acute appendicitis: an increased appendiceal diameter, appendiceal wall edema, periappendiceal fat inflammation, free abdominal fluid, appendicoliths and a suspected perforation by the radiologist. However, complicated appendicitis was only indicated by an increased appendiceal diameter, periappendiceal fat inflammation, appendicoliths and a suspected perforation by the radiologist. An appendiceal diameter of > 6 mm showed the highest sensitivity with 98% for complicated appendicitis, while a sonographically suspected perforation was associated with a specificity of 95%.

Conclusion: The value of ultrasonography for decision-making in pediatric acute appendicitis is the possibility of combining several parameters, so that the method offers high sensitivities, specificities and predictive values.

1 Einleitung

1.1 Akute Appendizitis

1.1.1 Epidemiologie

Die Inzidenz der akuten Appendizitis (AA) beträgt in Europa und Nordamerika ca. 100 pro 100.000 Einwohner, wobei 20 - 30% eine perforierte Appendizitis aufweisen (1). Ferner ist die AA eine der Hauptursachen für ein akutes Abdomen und eine notfallmäßige operative Therapie weltweit (1–3). Mit einem Inzidenzgipfel zwischen dem 10. und 19. Lebensjahr stellt eine entzündete Appendix zugleich die häufigste Indikation für einen chirurgischen Eingriff im Kindesalter dar (1–3). Auch jüngere Kinder können an einer AA erkranken, wobei jedoch Patienten unter 6 Jahren nur 5% der Fälle ausmachen (3). Hinsichtlich der Geschlechterverteilung sind Männer allgemein häufiger von einer AA betroffen als Frauen (1–4).

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Obwohl das Krankheitsbild der AA zu den häufigsten chirurgischen Diagnosen zählt, ist die Ätiologie und Pathogenese immer noch weitestgehend ungeklärt. Als ursächliche Faktoren werden unter anderem eine Obstruktion der Appendix durch Faekolithen, Koprostase oder lymphoide Hyperplasie, Umwelteinflüsse wie erhöhte Ozonwerte im Sommer sowie bakterielle als auch virale Infektionen diskutiert (1–3,5). Abgesehen davon werden auch genetische und immunologische Faktoren Einfluss für die Entwicklung einer AA verantwortlich gemacht (2,5,6). Durch epidemiologische und immunologische Untersuchungen, die die bisherigen Vorstellungen über die Entstehungsmechanismen effektiv herausfordern, hat die Diskussion um die pathophysiologischen Vorgänge bei der akuten Appendizitis eine neue Dynamik bekommen.

Die Einteilung der akuten Appendizitis kann nach zwei Modalitäten erfolgen. Zunächst existieren histopathologische Kriterien der Einteilung. Bei der phlegmonösen Appendizitis handelt es sich um eine Infiltration der Appendix mit neutrophilen Granulozyten ohne Gangrän/Nekrose. Bei der gangränösen AA wiederum liegt eine

transmurale Nekrose/ eine Wandgangrän vor. Von einer perforierenden Appendizitis spricht man, wenn ein transmuraler Wanddefekt vorliegt (2,6). In der klinischen Bewertung spricht man von unkomplizierter und komplizierter Appendizitis. Während die unkomplizierte Appendizitis mit einer im Vergleich raschen Rekonvaleszenz einher geht, ist die komplizierte Appendizitis von Begleiterscheinungen wie perityphlitischer/intraabdominaler Abszessbildung oder einer generalisierten Peritonitis mit verzögerter Rekonvaleszenz, verlängerter Antibiotikagabe und möglicherweise weiteren Interventionen gekennzeichnet (2,7–10).

Die Frage, ab welcher histopathologisch gesicherten Entität ein unkomplizierter bzw. komplizierter Verlauf zu erwarten ist, war bisher Gegenstand der Diskussion. Während in einigen Arbeiten die manifeste Perforation oder das Vorliegen eines Abszesses Voraussetzung für die Klassifikation der Entzündungen als klinisch kompliziert ist (7,11–16), spricht einiges für die Einteilung der gangränösen AA in die Gruppe der komplizierten AA, da bei den betroffenen Patienten die Wahrscheinlichkeit für komplizierte Verläufe mit Abszessbildungen deutlich erhöht ist, auch wenn primär noch keine derartigen Probleme vorliegen (4,6,17).

Die derzeit noch vorherrschenden Vorstellungen und grundsätzlichen Therapievorgaben sind ca. 130 Jahre alt und wurden seither kaum hinterfragt (18). Gemäß dieser gegenwärtig noch gängigen pathophysiologischen Vorstellung einer zwangsläufig progredienten Inflammation, entsteht die komplizierte AA immer im Verlauf aus unkomplizierten Stadien.

Entgegen diesem bisherigen Verständnis der Pathogenese deutet die aktuelle Studienlage auf das Vorliegen zweier eigenständiger Appendizitisentitäten ohne progredienten Übergang hin: die histopathologisch phlegmonöse Appendizitis mit Tendenz zur spontanen Regredienz entsprechend einer unkomplizierten AA auf der einen Seite und die histopathologisch gangränöse Appendizitis sowie die bereits perforierte Appendizitis entsprechend einer komplizierten AA auf der anderen Seite (2).

Sowohl epidemiologische, immunologische als auch Studien bezüglich des klinischen Verlaufs der AA stützen die Hypothese der Existenz zweier unabhängiger Entitäten.

Zum einen zeigte die Auswertung epidemiologischer Studien, dass die Inzidenz der perforierten Appendizitis stabil gegenüber den Parametern Beobachtungszeitraum,

geographischer Lage, Patientenalter und Bereitschaft zur explorativen Laparotomie ist, während die Inzidenz der nicht-perforierten Appendizitis je nach Parameter variiert (4).

Des Weiteren scheint die phlegmonöse Appendizitis immunregulatorisch durch Typ 1 T-Helferzellen dominiert zu sein, wohingegen die gangränöse Appendizitis vorwiegend durch Typ 2 als auch Typ 17 T-Helferzellen vermittelt wird (6,17). Hinzukommend zeigte sich bei phlegmonöser Appendizitis eine über die Zeit stabile relative Eosinophilie im Differentialblutbild. Die komplizierte AA hingegen war durch eine relative Neutrophilie und Monozytose charakterisiert (19).

Auch klinische Aspekte sprechen gegen einen progredienten Entzündungsprozess. So weisen zum Beispiel Patienten mit gangränöser oder perforierter Appendix eine identische Symptombdauer auf wie Patienten mit phlegmonöser Appendizitis (6,19).

1.1.3 Diagnostik

Gemäß der gegenwärtig gängigen pathophysiologischen Vorstellung eines fortschreitenden Entzündungsprozesses ist die Appendektomie der Goldstandard zur Unterbrechung des progredienten Inflammationsprozesses. Daher steht in der Diagnostik bisweilen die alleinige Bestätigung bzw. der Ausschluss der Diagnose im Vordergrund (3). Zusätzlich ist die Information über eine bereits stattgehabte Perforation von Interesse, damit sich der Operateur auf den zu erwartenden Situs der Operation einstellen kann. Weiterhin erhält er hieraus ergänzend zu den Laborparametern Hinweise auf die Notwendigkeit einer zusätzlichen antibiotischen Therapie (2,3). Bezugnehmend auf die Einteilung der Appendizitis in zwei pathophysiologisch unabhängige Entitäten, gewinnt die klinische Differenzierung in eine unkomplizierte (phlegmonöse) und komplizierte (gangränöse/perforierte) AA zunehmend an Bedeutung (20–22).

1.1.3.1 Klinische Untersuchung

Die typische Symptomkonstellation einer AA besteht aus vom Epigastrium in den rechtsseitigen Unterbauch migrierende Schmerzen sowie Fieber, Übelkeit, Erbrechen und eventueller Diarrhoe im Verlauf. Bei Auftreten einer freien Perforation kann es nach vorübergehender Schmerzregredienz zu diffuseren Schmerzen kommen (3). In der klinischen Untersuchung liegt der Fokus auf dem Nachweis einer

Abwehrspannung im rechten Unterbauch, eines Blumberg-Zeichens (Loslassschmerz), eines Psoasdehnungsschmerzes bei retroperitonealer Beteiligung und Druckschmerzen am Mc Burney- oder Lanzpunkt (3). Pädiatrische Patienten zeigen in weniger als 50% der Fälle diese klassischen Symptome, was die Diagnosestellung besonders bei sehr jungen Kindern mit verminderten Kommunikationsmöglichkeiten verkompliziert (3). Die Klinische Untersuchung ist insgesamt durch eine große Interobserver-Variabilität gekennzeichnet und lässt sich kaum für eine zuverlässige Diagnostik standardisieren (23). Weiterhin ist bei Frauen eine geringere diagnostische Genauigkeit zu verzeichnen. Dies ist vermutlich auf gynäkologische Differentialdiagnosen, die die Klinik einer AA imitieren, zurückzuführen (1,4).

1.1.3.2 Labordiagnostik

Gegenwärtig werden Laborparameter hauptsächlich als ergänzende Diagnostik bei Verdacht auf eine AA genutzt, da bislang kein inflammatorischer Marker allein mit zufriedenstellender Sensitivität und Spezifität zur Identifizierung einer AA bekannt ist (3). Nichtsdestotrotz werden im klinischen Alltag Leukozytenzahl und CRP regelhaft bei Patienten mit Verdacht auf AA bestimmt und in klinische Scores zur Abschätzung des Schweregrades einer Appendizitis integriert (2,7). So sprechen erhöhte Leukozytenzahlen und ein CRP-Anstieg in Zusammenschau mit weiteren klinischen Befunden wie einer erhöhten Körpertemperatur, periappendikulärer Flüssigkeit im CT oder in der Sonographie für eine Perforation (7). Mit zunehmendem Wissen über die immunologische Genese der phlegmonösen und komplizierten Appendizitis könnte jedoch in Zukunft die Laboranalyse bei der Diagnostik der AA an Bedeutung gewinnen (6).

1.1.3.3 Bildgebung

Die Bildgebung besitzt einen besonderen Stellenwert für die Diagnostik der AA. Die beiden am häufigsten verwendeten bildgebenden Methoden sind die Computertomographie und die Sonographie (2,3,13,24). Erstere kommt vor allem im angloamerikanischen Raum zum Einsatz (2).

In Deutschland wird die Sonographie bei regelhafter, schneller Verfügbarkeit, kurzer Untersuchungsdauer und einer Spezifität von über 90% für die Diagnosestellung einer AA bevorzugt (24). Zugleich ist sie aufgrund der Strahlungsfreiheit und Nicht-

Invasivität auch für die Pädiatrie als diagnostische bildgebende Methode geeignet (7,25). Die normale Appendix stellt sich sonographisch als komprimierbare, blind-endende tubuläre Struktur mit darmähnlichem Wandaufbau und einem Durchmesser < 6 mm dar (24). Basierend darauf dient ein Appendixdurchmesser > 6 mm in der Notfallversorgung häufig als Hauptkriterium für die Diagnosestellung der AA (26). Es kommen jedoch auch Befunde von über 6 mm physiologischer Weise vor, welche beispielsweise durch Stimulation des Immunsystems, Komorbiditäten, Lumeninhalt der Appendix bzw. fäkale Impaktierung oder Patientenalter beeinflusst werden (24,27). Folglich gilt die Empfehlung zur Diagnosestellung weitere sekundäre Veränderungen im Ultraschallbild heranzuziehen. In der Literatur wurde die Differenzierung von unkomplizierter und komplizierter AA anhand von Veränderungen in der Abdomensonographie vielfach untersucht (15,16,20). Hierbei zeigten sich sonographische Zeichen wie der Verlust der echoreichen submukösen Wandschicht der Appendix, eine komplexe periappendikuläre Flüssigkeitsansammlung und das Vorliegen von Appendikolithen als hochspezifische Kriterien, um eine perforierte Appendizitis zu erkennen (12,15,16,25). Wiederum ist der Verlust der typischen Appendixwandschichtung bislang als einziger spezifischer Ultraschallbefund für eine gangränöse Appendizitis bekannt (20). Die Herausforderung liegt demzufolge in der Differenzierung von gangränösen Prozessen als Teil des pathophysiologischen Musters einer komplizierten Appendizitis und einer unkomplizierten phlegmonösen Appendizitis (4,6). Weiterhin ist der Einfluss des Ernährungszustandes des Patienten auf die Aussagekraft der Sonographie Diskussionsthema. Besonders über die Reduktion der Sensitivität der Sonographie mit zunehmendem Body Maß Index (BMI) wird berichtet (24,25). Außerdem sind die Sensitivität und Spezifität des Ultraschallbefundes von der Schulung des Personals abhängig, sodass die Durchführung und Interpretation durch erfahrene Untersucher erfolgen sollte (24).

1.1.4 Therapie

1.1.4.1 Operative Therapie

Die operative Behandlung der AA mittels Appendektomie gilt aktuell als Standardverfahren (2,3,28). Sie soll den Herd der Inflammation möglichst vor der Entstehung von Komplikationen vollständig eliminieren. Dabei ist der optimale Zeitpunkt für eine Operation in der Literatur umstritten. So galt lange Zeit die

Empfehlung zu einer sofortigen Notfalloperation, um eine Perforation zu verhindern (2,3). Die Datenlage zeigt jedoch, dass bezüglich des Auftretens einer Perforation und postoperativen Komplikationen keine Unterschiede zwischen Patienten, die notfallmäßig appendektomiert wurden und Patienten, die innerhalb von 24 Stunden operiert wurden, bestehen (2,3). Aus diesem Grund wird in vielen Kliniken keine nächtliche notfallmäßige Appendektomie mehr durchgeführt, sondern die Operation für den nächsten Morgen geplant (2,3). Hat eine Perforation oder Abszessformierung bereits stattgefunden, bestehen zwei Therapieoptionen (3). So kann entweder eine frühe Appendektomie nach initialer Antibiotika- und Flüssigkeitsgabe erfolgen oder eine alleinige Antibiotikatherapie in der Akutphase mit Option zur Intervallappendektomie nach 6-8 Wochen. Soweit es Ressourcen und Expertise zulassen wird die Appendektomie in der Regel laparoskopisch durchgeführt (2,28). Durch das minimalinvasive Vorgehen konnte im Vergleich zur offenen Operation die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus sowie die postoperative Komplikationsrate insbesondere bei Kindern mit komplizierter AA signifikant verringert werden (11,28,29). Dennoch kommt es in 2,6% (nicht perforierte Appendizitis) bis 18 % (perforierte Appendizitis) der Fälle zu postoperativen Komplikationen, wie beispielsweise Wundheilungsstörungen, Ileus oder Abszessbildung (7,29,30). Weiterhin nachteilig am primär operativen Vorgehen ist die hohe Rate negativer Appendektomien, was die unnötige Entfernung einer nicht entzündlich veränderten Appendix und damit mögliche intra- und postoperative Komplikationen bedeutet (8,29). Die Negativappendektomierate variiert in der Literatur zwischen < 5 - 20% (2-4,11).

1.1.4.2 Konservative Therapie

Die Hypothese der Existenz zweier unabhängiger Appendizitidentitäten stellt das heutige Management der AA in Frage. Bei Vorliegen einer phlegmonösen Appendizitis, welche nicht progredient zu einer komplizierten Appendizitis voranschreitet, scheint eine Operation umgänglich (11). Andersson spricht sich ebenfalls gegen ein vorschnelles operatives Vorgehen aus (8). Er postulierte einerseits, dass es häufig zu einer spontanen Ausheilung einer unkomplizierten AA kommt und andererseits, dass eine Perforation meist bereits vor der Hospitalisierung des Patienten stattfindet. Des Weiteren ist, anders als weithin angenommen, das Mortalitätsrisiko im Vergleich zur Normalbevölkerung bei erfolgter Perforation (6,5 fache Erhöhung) geringer als bei einer negativen Appendektomie (9,1 fache Erhöhung) (8).

In den letzten Jahren wurden vermehrt Studien zur konservativen Behandlung für Kinder mit unkomplizierter AA durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass eine alleinige antibiotische Therapie für Patienten mit akuter unkomplizierter Appendizitis eine sichere Therapieoption mit geringeren Kosten darstellt (11,21,22). Daher liegt der Schwerpunkt aktueller Arbeiten darin, eine sichere Differenzierung der unkomplizierten von der komplizierten AA zu gewährleisten bzw. Ausschlusskriterien für eine alleinige antibiotische Therapie festzulegen (10,11,31). Zur Wahl der zu applizierenden Antibiotika sowie zur Dauer der Gabe herrscht bislang kein Konsens (2,3,11).

1.2 Hypothese und Fragestellungen

Grundlage der bearbeiteten Fragestellungen bildet die Annahme, dass zwei unabhängige Entitäten der AA, die einfache (phlegmonöse) Appendizitis und die komplizierte (gangränöse/perforierte) Appendizitis, existieren. Daraus ergeben sich folgende Hypothesen für die vorliegende Arbeit:

H0: Es existieren keine sonographischen Parameter, die signifikant für das Vorliegen einer komplizierten Appendizitis sprechen, sodass die Sonographie nicht als Indikator zur Differenzierung zwischen phlegmonösen und komplizierten Appendizitiden herangezogen werden kann.

Im Speziellen wurden daraus folgende Fragestellungen im Rahmen der Studie abgeleitet:

- Ist die Sonographie eine geeignete Methode, um die verschiedenen Entitäten der AA bei Kindern zu differenzieren?
 - a. Welche sonographischen Befunde sprechen für eine komplizierte Appendizitis?
 - b. Welche Limitationen hat diese Methode?

Zur Bearbeitung der Fragestellungen wurden retrospektiv Ultraschallbefunde pädiatrischer Patienten (0-17 Jahre) ausgewertet, welche bei Verdacht auf eine AA eine Abdomensonographie erhalten hatten. Die Daten stammten aus der Klinik für Kinderchirurgie der Charité - Universitätsmedizin Berlin und wurden über einen Zeitraum von nahezu 10 Jahren (Dezember 2006 - September 2016) erhoben.

Besonderes Merkmal der Studien ist die ausschließliche Verwendung von Ultraschallbefunden, welche von spezialisierten Kinderradiologen erstellt wurden.

2 Methodik

Die beschriebenen Prozeduren fanden innerhalb des Ethikvotums EA2/169/18 der Charité Ethikkommission, der Deklaration von Helsinki sowie entsprechend der Richtlinien zur Sicherung der guten wissenschaftlichen Praxis statt.

2.1 Studienpopulation

Die Basisstudienpopulation der vorliegenden retrospektiven Arbeit setzte sich aus insgesamt 1421 Patienten im Alter von 0 bis 17 Jahren zusammen, die im Rahmen der ICD-10-Kodierung K35.- (akute Appendizitis) bzw. OPS-Kodierung OPS5-47 (Operationen an der Appendix) in der kinderchirurgischen Klinik der Charité Universitätsmedizin Berlin zwischen Dezember 2006 und September 2016 appendektomiert worden waren. Die Falldaten waren digital im Patientendokumentationssystem SAP der Charité hinterlegt. Folgende Daten wurden im Rahmen der Studie erfasst:

- Patientenalter
- Geschlecht
- Aufnahmedatum
- Operationsdatum
- Histopathologischer Befund
- Präoperativer sonographischer Befund

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Bei insgesamt 1102 (78%) Patienten war präoperativ eine Sonographie durchgeführt worden.

Folgende Kriterien führten zum Ausschluss von Patienten aus der Studie:

- fehlende Basisdaten
- elektive Appendektomie
- sekundäre Appendektomie
- fehlender histopathologischer Befund
- histopathologischer Befund einer Oxyuriasis

- histopathologischer Befund eines Karzinoids

2.3 Histopathologische Einordnung

In der Charité Universitätsmedizin Berlin wird standardmäßig nach Appendektomie eine histopathologische Untersuchung des Präparates durchgeführt. Bei Abweichung des Operationsberichtes vom histopathologischen Ergebnis erfolgt die Kategorisierung immer auf Basis der Histologie. Hierbei traten die nachfolgend definierten Befunde in der untersuchten Studienpopulation auf (5):

Phlegmonöse Appendizitis: Der mikroskopische Befund ist gekennzeichnet durch eine transmurale Infiltration der Appendix durch neutrophile Granulozyten ohne Gangrän oder Perforation.

Gangränöse Appendizitis: Es zeigen sich ischämische Areale in der Appendix mit transmuraler Myonekrose, jedoch ohne erkennbare Perforation.

Perforierte Appendizitis: Es liegt ein transmuraler Defekt der Appendixwand vor.

Appendixkarzinoid: Es zeigt sich tumoröses Gewebe mit einer Positivität für die neuroendokrinen Marker Chromogranin A, Synaptophysin und Serotonin.

Negativgruppe: Es trifft kein Kriterium für die Zuordnung zu einer anderen beschriebenen Gruppe zu und es stellt sich keine anderweitige Veränderung der Appendix dar.

Im klinischen Alltag ist der histopathologische Befund einer phlegmonösen Appendizitis annähernd mit einem unkomplizierten Verlauf gleichzusetzen und wird daher auch als akute unkomplizierte Appendizitis (AUA) bezeichnet. Gangränöse und perforierte Appendizitiden werden parallel dazu als akute komplizierte Appendizitis (ACA) zusammengefasst. Diese Einteilung entspricht neben dem klinischen Verlauf auch der Pathophysiologie beider Gruppen (4,6,10,20).

2.4 Sonographische Befundung

Die sonographischen Untersuchungen wurden ausschließlich von erfahrenen Kinderradiologen durchgeführt oder von diesen supervidiert. Für die Abdomensonographie wurde ein Konvexschallkopf mit einer Frequenzbandbreite von 9 bis 1 MHz verwendet. Die anschließende Appendixdarstellung erfolgte zumeist nach dem Wechsel auf einen Linearschallkopf mit Frequenzen zwischen 12 und 7 MHz; entsprechend an die jeweilige Körperkonstitution des Patienten angepasst. Für beide Studien wurden die schriftlichen sonographischen Befunde, welche in der elektronischen Krankenakte der Patienten hinterlegt sind, genutzt. Bei uneindeutigen Formulierungen standen sowohl die Bildbefunde für eine Überprüfung als auch die Radiologen für eine Rücksprache zur Verfügung. Schließlich wurden die nachfolgenden sonographischen Merkmale analysiert:

Appendixdurchmesser: Gemessen wird der Abstand zwischen den Außenwänden der Appendix.

Wandödem: Die einzelnen Wandschichten der Appendix sind nicht abzugrenzen.

Periappendikuläre

Fettgewebsimbibierung: Es zeigt sich eine erhöhte Echogenität des Fettgewebes in der Appendixumgebung.

Freie abdominelle Flüssigkeit: Es liegt eine einfache oder komplexe Flüssigkeitsansammlung in der Bauchhöhle unabhängig der Lokalisation vor.

Abszess: Es stellt sich eine berandete Flüssigkeitsansammlung in direkter Nachbarschaft zur Appendix dar.

Konglomerat: Die Appendix ist mit weiteren intestinalen Strukturen organisiert bzw. nicht sicher von diesen abzugrenzen.

Appendikolith: Es zeigt sich eine hyperechogene Struktur mit Erzeugung eines Schallschattens im Appendixlumen oder in der Bauchhöhle.

Lymphadenitis: Es sind sonographisch darstellbare intestinale Lymphknoten vorhanden.

2.5 Statistik

Die Daten wurden statistisch mit SPSS (IBM) Version 25 bzw. mit Microsoft® Excel:mac 2011 (Version 14.4.8) ausgewertet. Kategoriale Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten angegeben, während für stetige Variablen der Mittelwert mit Standardabweichung aufgeführt wurde. Altersangaben wiederum wurden mittels Median und Spannweite dargestellt. Darüber hinaus wurden die Sensitivität, die Spezifität, der negative und der positive prädiktive Wert jedes Ultraschallbefundes für den histopathologischen Befund einer ACA berechnet. Während mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests die Unabhängigkeit der kategorialen Variablen bewertet wurde, fand der T-Test diesbezüglich für die stetigen Parameter Anwendung. Das Signifikanzlevel α wurde mit $P \leq 0.05$ definiert. Zur Untersuchung von Korrelationen zwischen Ultraschallbefunden und einer ACA erfolgte sowohl eine uni- als auch eine multivariate Regressionsanalyse. Dabei wurde die univariate Auswertung unter Berücksichtigung aller Ultraschallbefunde umgesetzt. Im Gegensatz dazu wurden in der multivariaten Analyse Variablen mittels rückwärts durchgeführter Elimination basierend auf dem -2-Log-Likelihood Kriterium mit einem Signifikanzniveau von $P \geq 0.1$ ausgeschlossen. Infolgedessen wurden ausschließlich der Appendixdurchmesser, eine periappendikuläre Fettgewebsimbibierung, das Vorliegen eines Konglomerats, das Auftreten eines Appendikolithen sowie der geäußerte Verdacht auf eine Perforation in die multiple Regressionsanalyse eingeschlossen. Die Ergebnisse der logistischen Regressionen wurden als Odds Ratio (OR) mit einem Konfidenzintervall (CI) von 95% aufgeführt.

Als einzige numerisch stetige Variable kommt dem Appendixdurchmesser bei den beschriebenen Untersuchungen eine besondere Bedeutung zu. Zudem kann mit Hilfe dieses Parameters der Einfluss durch die Verwendung von Befunden unterschiedlicher Sonographen beurteilt werden. Hierfür wurden die Unterschiede der gemessenen Appendixdurchmesser in den Appendizitiskategorien Negativappendizitis, AA, AUA, ACA zwischen den verschiedenen Untersuchern mittels T-Test untersucht.

3 Ergebnisse

Im Folgenden wird zunächst die Zusammensetzung der Studienpopulation beschrieben, welche als Grundlage der Arbeit diente.

Insgesamt wurden Daten von 1421 Patienten im Alter von 0 bis 17 Jahren über einen Zeitraum von ca. 10 Jahren (2006-2016) betrachtet, die unter der Diagnose AA oder dem Operationsschlüssel „Operationen an der Appendix“ in der kinderchirurgischen Klinik der Charité Universitätsmedizin Berlin mittels Appendektomie behandelt. Der Altersdurchschnitt lag bei 10.3 (0-17) Jahren und es zeigte sich ein in etwa ausgeglichenes Geschlechterverhältnis (männlich n = 794, 55% vs. weiblich n = 639, 45%). Insgesamt hatten 1100 (77%) Patienten die Diagnose AA erhalten, wobei 636 (44%) Patienten eine AUA und 464 (33%) eine ACA (Gangrän n = 111, 8%; Perforation n = 353, 25%) aufwiesen. Der Anteil der Kinder mit Negativappendizitis betrug 22% (n = 308). Des Weiteren war in sieben Fällen ein Appendixkarzinoid, in vier Fällen eine Oxyuriasis und bei zwei Patienten ein Lymphom histologisch diagnostiziert worden.

Folgende Patienten wurden aufgrund der zuvor festgelegten Kriterien aus der Studie ausgeschlossen:

- fehlende Basisdaten (n=12)
- elektive Appendektomie (n=8)
- sekundäre Appendektomie (n=34)
- fehlender histopathologischer Befund (n=21)
- histopathologischer Befund einer Oxyuriasis (n=4)
- histopathologischer Befund eines Karzinoids (n=6)

Schließlich konnten 1017 Fälle in die Studie eingeschlossen und ausgewertet werden.

3.1 Patientenalter

Das Durchschnittsalter in der Studienpopulation (n = 1017) lag insgesamt bei 10.3 (0-17) Jahren. Patienten mit AA waren signifikant jünger als Patienten mit negativem Befund für eine AA (AA 10.2, 0-17 Jahre vs. Negativappendizitis 12.3, 1-17 Jahre; $P < .001$). Des Weiteren war das Durchschnittsalter von Patienten mit ACA mit 9.4 (0-17) Jahren ebenfalls signifikant niedriger als von Patienten mit AUA (10.9, 1-17 Jahre; $P < .001$).

3.2 Geschlechterverteilung

Jungen waren mit einem Anteil von 56% (n= 566) und Mädchen mit einem Anteil von 44% (n= 451) in der untersuchten Studienpopulation vertreten. Dies entspricht etwa annähernd dem Geschlechterverhältnis der ursprünglichen Stichprobe. Bei Patienten mit histopathologisch bestätigter AA lag der Anteil männlicher Patienten mit 60% (n = 477) dagegen etwas höher. Folglich wurden mehr Mädchen als Jungen der Gruppe der negativen Appendektomien zugeordnet (weiblich n = 135, 61% vs. männlich n= 88, 39%).

3.3 Histopathologischer Befund

Bei 794 (78%) Patienten zeigte sich histopathologisch eine AA. Dabei wurde die AA in 446 (56%) Fällen histopathologisch als phlegmonös (AUA) kategorisiert, während 348 (44%) Präparate als ACA eingeordnet wurden. Hierbei ließ sich die Histopathologie in 270 (78%) Fällen als perforierte und in 78 (22%) Fällen als gangränöse Appendizitis spezifizieren. Die Negativappendektomierate betrug 22% (n=223).

3.4 Sonographischer Befund

Die Darstellung der Appendix per Ultraschall war bei 862 (85%) Patienten möglich. Bei histopathologischer Negativappendizitis (n =223) ließ sich die Appendix in 24% (n = 54) der Kinder nicht sonographisch auffinden, während dies bei entzündlich veränderter Appendix nur in 13% (n = 101) der Fälle vorkam (P < .001).

Folgende sonographische Parameter waren in einem univariaten Regressionsmodell mit dem Vorliegen einer AA unabhängig der Entität assoziiert: vergrößerter Appendixdurchmesser (OR = 2.1; P < .001), Wandödem der Appendix (OR = 3.4; P = .005), eine periappendikuläre Fettgewebsimbibierung (OR = 8.8; P < .001), freie abdominelle Flüssigkeit (OR = 1.7; P = .001), Appendikolithen (OR = 3.6; P < .001) und der durch den Kinderradiologen geäußerte Verdacht auf eine Perforation (OR = 9.3; P < .001).

In 32% (n = 325) der Untersuchungen äußerten die Radiologen eine Verdachtsdiagnose hinsichtlich der histopathologischen Appendizitisentität. Sie erwarteten bei 180 (18%) Patienten eine phlegmonöse Appendizitis, wobei sich die Diagnose in 48% (n = 81) der Fälle nach der histologischen Aufarbeitung bestätigte.

Darüber hinaus vermuteten die Radiologen bei 145 (14%) Patienten eine Perforation. Dies wiederum stimmte zu 67% ($n = 97$) mit der Histologie überein. Allerdings waren 692 (68%) radiologischen Befunden keine Differenzierung zwischen AUA und ACA zu entnehmen.

Der Appendixdurchmesser betrug bei Patienten mit AA 9.8 ± 2.5 mm, während bei Kindern mit histopathologisch negativem Befund ein signifikant kleinerer Appendixdurchmesser mit 7.2 ± 1.6 mm ($P < .001$) vorlag. Die Gruppe der Fälle mit AA ließ sich weiter differenzieren. Es zeigte sich bei Patienten mit ACA ein größerer Appendixdurchmesser als bei Kindern mit AUA (ACA 10.5 ± 2.6 mm vs. AUA 9.3 ± 2.2 mm; $P < .001$).

Bezüglich der Untersucherunabhängigkeit des Parameters zeigte sich ausschließlich in der Gruppe der Negativappendizitiden ($n=169$) eine signifikante Differenz in den Durchschnittswerten für den Appendixdurchmesser zwischen den Angaben eines Radiologen ($n=19$) und den generell supervidierten Befunden ($n=42$) (8.0 ± 1.3 mm vs. 6.6 ± 1.3 mm; $P = 0.02$). Gleichzeitig liegen jedoch beide Werte innerhalb der Standardabweichung vom Gesamtdurchschnitt der Negativappendizitiden (7.2 ± 1.6 mm). In den anderen Gruppen (AA, AUA, ACA) konnten signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchern ausgeschlossen werden. Insgesamt kann somit eine Vergleichbarkeit der Befunde der verschiedenen Sonographen angenommen werden.

Weiterhin wurde für folgende Ultraschallbefunde eine signifikante Assoziation mit einer ACA mittels univariater Regression nachgewiesen: ein vergrößerter Appendixdurchmesser (OR = 1.3; $P < .001$), eine periappendikuläre Fettgewebsimbibierung (OR = 2.3; $P < .001$), freie abdominelle Flüssigkeit (OR = 1.4; $P = 0.02$), ein Abszess (OR = 14.0; $P < .001$), ein Konglomerat (OR = 17.7; $P < .001$), Appendikolithen (OR = 2.3; $P < .001$) und der Verdacht auf eine Perforation als Gesamteindruck des Radiologen (OR = 8.8; $P < .001$).

Im Vergleich dazu zeigte das Ergebnis der multivariaten Analyse nur für vier der untersuchten sonographischen Variablen eine signifikante Assoziation mit einer ACA: ein vergrößerter Appendixdurchmesser (OR = 1.3; $P < .001$), eine periappendikuläre Fettgewebsimbibierung (OR = 1.5; $P = 0.02$), Appendikolithen (OR = 1.7; $P = 0.01$) und der Verdacht auf eine Perforation vermutet durch den Radiologen (OR = 6.0; $P < .001$).

Von allen statistisch signifikanten Parametern, die mit einer ACA assoziiert waren, hatte ein Appendixdurchmesser von über 6 mm die höchste Sensitivität (98%) unabhängig vom untersuchenden Sonographen. Die Spezifität war mit 11% weniger zufriedenstellend. Es ließ sich jedoch beobachten, dass sich diese bei größerem Appendixdurchmesser auf Kosten der Sensitivität steigert. So betrug die Spezifität für einen Appendixdurchmesser > 9 mm bereits 58%, gleichzeitig fiel die Sensitivität mit 68% deutlicher geringer aus. Darüber hinaus erwies sich der Verdacht auf eine Perforation geäußert durch den Radiologen als spezifischster (94%) sonographischer Befund für eine ACA. Es zeigte sich eine Übereinstimmung in 67% (n = 97) der Fälle von histopathologischem Ergebnis und sonographischer Verdachtsdiagnose. Wiederum wurden die übrigen 33% wie folgt histopathologisch befundet: 20% (n = 29) phlegmonöse Appendizitis, 10% (n = 14) gangränöse Appendizitis und 3% (n = 5) Negativappendizitis.

Zusammenfassend kann also die Hypothese (H₀), dass keine sonographischen Parameter existieren, welche signifikant für das Vorliegen einer komplizierten Appendizitis sprechen, verworfen werden. Ein vergrößerter Appendixdurchmesser, eine periappendikuläre Fettgewebsimbibierung, das Vorliegen von Appendikolithen sowie eine vom Radiologen vermutete Perforation sprechen signifikant für eine komplizierte Appendizitis. Mit dem festgelegten Signifikanzniveau von $P < 0.05$ liegt der Fehler erster Art und damit die fälschliche Ablehnung der Nullhypothese bei unter 5%.

4 Diskussion

Die Differenzierung zwischen verschiedenen Appendizitisentitäten wird künftig im klinischen Alltag an Bedeutung gewinnen. Hinweis hierfür geben aktuelle Studien, die postulieren, dass eine alleinige antibiotische Behandlung bei AUA eine sichere Alternative zur operativen Therapie darstellt, während die Appendektomie weiterhin das Standardverfahren bei einer ACA bleibt (11,21,22,31). Somit wird die Aufgabe der Kliniker darin bestehen, Parameter auszumachen, mit deren Hilfe sich die Formen der Appendizitis sicher voneinander unterscheiden lassen, um die entsprechende therapeutische Konsequenz abzuleiten. Erste Ansätze liefern die Ergebnisse epidemiologischer, immunologischer und klinischer Studien, die die Hypothese stützen, dass die histopathologisch phlegmonöse Appendizitis (klinisch AUA) und die histopathologisch gangränöse Appendizitis, die bis zur Perforation voranschreiten kann (klinisch ACA), unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen unterliegen (4,6,17,19). Dies lässt vermuten, dass es konstitutive und klinisch greifbare Unterschiede zwischen den beiden Appendizitisentitäten gibt, die es zu identifizieren gilt.

Positiv hervorzuheben am differenzierten Behandlungsmanagement ist der Wegfall des Risikos postoperativer und anästhesiologischer Komplikationen bei unkomplizierten Appendizitiden (29,30,32). Auf der anderen Seite bestehen jedoch auch Bedenken, durch ein konservatives Vorgehen die Diagnosestellung von NET der Appendix zu verzögern (33).

Aktuell basiert die Diagnostik der AA primär auf der klinischen Untersuchung, dem laborchemischen Nachweis einer systemischen Entzündung und der Bildgebung (2,3). Dabei besitzen die bildgebenden Methoden nicht nur einen hohen Stellenwert in der Diagnosestellung der AA, sondern liefern darüber hinaus auch wertvolle Informationen über das Vorliegen einer Perforation (12–16,20). Bei einem Inzidenzgipfel der AA im Kindesalter ist die Sonographie in Deutschland die Bildgebung der Wahl (1). Sie ist als strahlungsfreie Methode und ohne Notwendigkeit einer Sedierung oder Kontrastmittelgabe besonders für das pädiatrische Patientenkollektiv geeignet (24). Daraus resultierend untersuchte die Arbeit sonographische Befunde bei verschiedenen Formen der AA in einer großen pädiatrischen Studienpopulation. Hervorzuheben ist die Zuordnung von gangränösen Veränderungen der Appendix zu

den komplizierten Appendizitiden und die Erstellung der Ultraschallbefunde durch professionelle Kinderradiologen.

In Übereinstimmung mit vorangegangenen Studien konnten wir in der multivariaten Regressionsanalyse zeigen, dass ein vergrößerter Appendixdurchmesser und der Nachweis von Appendikolithen spezifische sonographische Zeichen für einen komplizierten Verlauf der AA sind (15,16,20). Allerdings konnten wir zusätzlich, im Gegensatz zu Arbeiten mit kleineren Studienpopulationen, eine signifikante Assoziation von entzündlich verändertem periappendikulärem Fettgewebe mit einer ACA nachweisen (15,16). Darüber hinaus stellte sich auch eine präoperative histopathologische Einschätzung (Perforation) der AA durch die Radiologen als hoch spezifisch für die Diagnosestellung einer ACA heraus.

Der erhobene Parameter des Appendixdurchmessers kann unter der ausschließlichen Verwendung von Angaben spezialisierter Kinderradiologen in dieser Studie als untersucherunabhängig angenommen werden. So erreichte die höchste Sensitivität (98%) für das Vorliegen einer ACA in unserer Studie eine auf über 6 mm verdickte Appendix, während die Spezifität (11%) dieses Ultraschallbefundes als unzureichend zu bewerten ist. Zugleich variierten die Werte des Appendixdurchmessers von Patienten mit Negativappendizitis zwischen 2 und 13 cm. Dies legt nahe, dass das Betrachten des Durchmessers allein zu einer erhöhten Rate von Negativappendektomien führt und auch nicht für die Differenzierung von unkomplizierten und komplizierten Appendizitiden geeignet ist. Park et al. stützen diese Annahme mit der Beobachtung, dass auch andere Faktoren, wie eine fäkale Impaktierung der Appendix ohne begleitende Entzündung, zu einer Zunahme des Appendixdurchmessers führen können (27). Obwohl also oftmals ein Cut-off-Wert von 6 mm für die Bestätigung der Diagnose einer AA in der Literatur beschrieben wird, spricht die Zusammenschau der Daten gegen einen sonographisch gemessenen kritischen Wert (24).

Anders als vorherige Studien konnten wir nicht nur eine positive Assoziation zwischen einem entzündlich veränderten periappendikulären Fettgewebe und einer ACA zeigen, sondern auch eine starke Signifikanz für diesen Zusammenhang nachweisen (15,16). Zurückzuführen ist dies wahrscheinlich einerseits auf das im Vergleich große Patientenkollektiv dieser Studie und andererseits auf die Einordnung gangränöser Appendizitiden in die Gruppe der ACA (versus nur Perforation als ACA). Diese

Annahme wäre konform mit den Ergebnissen einer kleineren Studie von Xu et al., die eine Korrelation von entzündetem periappendikulärem Fettgewebe und Gangrän zeigten, jedoch keine Signifikanz nachweisen konnten (20).

Der Nachweis von Appendikolithen erwies sich als hoch spezifischer (90%) sonographischer Parameter für eine ACA. Dieses Ergebnis ist gut vereinbar mit einer Studie von Mahida et al., welche über ein Therapieversagen in 60% der Fälle bei konservativer Behandlung von Patienten mit Appendikolithnachweis in der Bildgebung berichtete (20). Darüber hinaus betonte auch die Arbeitsgruppe von Gonzalez et al. die Reliabilität der Ultraschalluntersuchung (Sensitivität: 58%, Spezifität: 78%) für die Identifikation von Patienten mit Appendikolithen und ACA, um sie anschließend für eine konservative Therapie auszuschließen (34). Zusätzlich stellte sich heraus, dass Kinder mit Appendikolithen zum Zeitpunkt der Appendektomie signifikant jünger waren als Kinder ohne Appendikolith (Appendikolith 9.6, 1-17 Jahre vs. kein Appendikolith 10.8, 0-17 Jahre; $P < .001$). Interessanterweise deckt sich dies mit der Altersverteilung von Kindern mit ACA und AUA (ACA 9.4, 0-17 Jahre vs. AUA 10.9, 1-17 Jahre; $P < .001$). Insgesamt scheint die Detektion eines Appendikolithen also ein Kriterium für die Differenzierung zwischen komplizierter und unkomplizierter AA zu sein.

Mit dem Ziel die Reliabilität der Einschätzung professioneller Kinderradiologen zu bewerten untersuchten wir erstmals in dieser Form den prädiktiven Wert einer von den Radiologen schriftlich vermuteten Perforation. Dabei gelang es uns nachzuweisen, dass eine positive Einschätzung bezüglich einer Perforation signifikant mit einer ACA vergesellschaftet war (Sensitivität: 32%, Spezifität: 94%). Die tatsächliche Übereinstimmungsrate betrug 67%. Demgegenüber stehen jedoch 33% unbestätigte Befunde, bei welchen sich in 29 (60%) Fällen eine phlegmonöse Appendizitis, in 14 (29%) Fällen eine gangränöse Entzündung und bei 5 (11%) Patienten eine Negativappendizitis zeigte. Da jedoch nur 32% aller Ultraschallbefunde eine Verdachtsdiagnose der Radiologen enthielten, ist die tatsächliche Signifikanz dieses Parameters nicht abzuschätzen und sollte in weiteren Studien geprüft werden.

Der Verlust der echoreichen submukösen Wandschicht der Appendix in der Sonographie sprach reproduzierbar in mehreren Studien für das Vorliegen einer Perforation (15,20). Xu et al. demonstrierten sogar, dass dieser Ultraschallbefund nicht nur charakteristisch für eine Perforation, sondern allgemein ein Zeichen für eine ACA inklusive gangränöser Entzündungen ist (20). In der vorliegenden Studie wurde dieser

Parameter unter dem Begriff des „Wandödems“ untersucht. Eine signifikante Korrelation mit einer ACA konnten wir nicht bestätigen.

Die erstaunlich hohe Rate an Negativappendektomien (22%) in unserer Studie kann auf eine Änderung der diagnostischen Strategie zurückgeführt werden. Während ab 2015 vorwiegend die Ultraschalldiagnostik ausschlaggebend für die Indikationsstellung zur Appendektomie war, stützte man sich zuvor vor allem auf die klinische Präsentation der Patienten. Der beschriebene Paradigmenwechsel führte im Verlauf zu einer wesentlichen Reduktion der Negativappendektomien von einem Maximum von 28.5% im Jahr 2009 auf nur noch 11% im Jahr 2015. Diese Feststellung betont zusätzlich den Stellenwert der Sonographie in der Appendizitisdiagnostik.

5 Limitationen

Die bedeutendste Limitation der Studie liegt in ihrem retrospektiven Design, wodurch wahrscheinlich nicht allen schriftlichen Befunden die untersuchten Ultraschallparameter in vollem Umfang zu entnehmen waren. Weiterhin wurde die Dokumentation der Sonographie bei Verdacht auf AA nicht standardisiert durchgeführt. Letztlich ist die Arbeit auch dadurch limitiert, dass die Untersuchung einzig mit dem Hintergrund eine AA zu diagnostizieren erfolgte und nicht vor der Prämisse verschiedene Entitäten zu differenzieren. Weiterhin wird der Einfluss des Ernährungszustandes des Patienten auf die Aussagekraft der Sonographie in der Literatur diskutiert. Besonders über die Reduktion der Sensitivität der Sonographie mit zunehmendem Body Mass Index (BMI) wird berichtet (25). Hinsichtlich einer Prävalenz von 23% mit steigender Tendenz von Übergewicht im Kindesalter in den Industrienationen ist dieser Punkt nicht zu vernachlässigen und als Einflussfaktor auf die Differenzierung der Appendizitisentitäten mittels Ultraschalles zu untersuchen (35).

6 Ausblick

Aufgrund der vorher beschriebenen Limitationen der retrospektiven Arbeit wurde bereits eine prospektive Studie initiiert. Die Datenerhebung lief im Oktober 2019 an. Das Design wurde in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Kinderradiologie konzipiert, um die praktische Umsetzbarkeit zu gewährleisten. So wurde ein standardisierter Erhebungsbogen erarbeitet, um die sonographischen Parameter strukturiert zu dokumentieren. Dieser kann neben der Erfassung der Studiendaten auch dazu dienen, die diagnostische Genauigkeit in unserer Klinik zu erhöhen, da nun primäre und sekundäre Appendizitiszeichen übersichtlich erfasst und unkompliziert an andere Abteilungen übermittelt werden können (16,24). Darüber hinaus gilt es zu prüfen, ob noch weitere sonographische Zeichen Einfluss auf die Einschätzung der Radiologen hinsichtlich einer Perforation nehmen. Zusätzlich kann untersucht werden, ob die Kinderradiologen sogar in der Lage sind, eine Differenzierung zwischen gangränösen und phlegmonösen Appendizitiden vorzunehmen. Außerdem erhoffen wir uns, Informationen über weitere sonographische Parameter zu gewinnen, etwa beispielsweise über eine intraluminale Flüssigkeitsansammlung, welche in anderen Studien als bedeutsam für die Differenzierung der Appendizitisentitäten erachtet wurde (36). Zusätzlich wird nun auch bei Vorliegen von freier Flüssigkeit dokumentiert, ob sich diese einfach oder komplex darstellt (7,12,24). Darüber hinaus nutzen wir die Gelegenheit den Einfluss weiterer Faktoren auf die Reliabilität der Sonographie zu untersuchen. So wird zusätzlich zu Alter und Geschlecht der Patienten nun auch der BMI erhoben. Letztendlich besteht das Ziel darin, die Ergebnisse der retrospektiven Studie zu verifizieren und zu erweitern, um danach gegebenenfalls konkrete Empfehlungen für den klinischen Alltag ableiten zu können.

Die Durchführung und die Befundung der Sonographie gelten als sehr untersucherabhängig (24,34). Auch deshalb ist die Übertragung der Ergebnisse auf den klinischen Alltag eingeschränkt. Dies bezieht sich besonders auf Kliniken ohne speziell kinderradiologische Abteilung. Unter dem Aspekt, die Auswertung von radiologischen Bildern in Zukunft zu objektivieren, könnten künftig auch Methoden der künstlichen Intelligenz unterstützend wirken (37).

Weiterhin ist die Rolle anderer bildgebender Methoden in Zukunft neu zu evaluieren. So wäre eine vermehrte Durchführung von MRT-Untersuchungen bei hoher Sensitivität (85-100%) und Spezifität (96-100%) der Methode denkbar (14). Momentan

ist der Einsatz jedoch aufgrund des zeitlichen Aufwands von bis zu 40 min im Durchschnitt, der begrenzten Verfügbarkeit, der regelmäßigen Notwendigkeit von Sedierungsmaßnahmen und Narkosen sowie hoher Kosten eingeschränkt (14). Bei Verbesserung der Technologie und daraus folgender Reduzierung der bisher nachteiligen Faktoren, könnte die MRT-Bildgebung künftig jedoch attraktiver werden (3).

Zudem weisen vorliegende Studien, die für eine konservative Therapie der unkomplizierten Appendizitis sprechen, eine große Diversität und einige qualitative Mängel wie geringe Studienteilnehmerzahlen auf (11,21). Aus diesem Grund werden noch weitere prospektive Arbeiten mit größeren Studienpopulationen benötigt, die eine konservative Therapie der unkomplizierten Appendizitis stützen und gleichzeitig die Erfassung seltenerer Komplikationen, wie allergische Reaktionen auf applizierte Antibiotika, Wundinfektionsraten, das Auftreten von Karzinoiden, Abszessen oder einer Obstruktion zu ermöglichen (11,21).

Darüber hinaus ist die Fragestellung nach der Differenzierung der Entitäten zur Stratifizierung des Therapiekonzepts noch sehr neu, sodass es noch einige Zeit in Anspruch nehmen wird, diese zu etablieren und das Personal dafür zu sensibilisieren. Außerdem demonstrieren die Ergebnisse, dass es zwar spezifische, jedoch nur gering sensible Parameter für das Vorliegen einer ACA gibt. Um eine ausreichende Patientensicherheit zu gewährleisten, sollte daher die bisherige Kombination aus Symptomatik, Laborwerten und Bildgebung für die Diagnosestellung und Differenzierung der Appendizitisentitäten im klinischen Setting vorerst beibehalten werden. Für eine schnelle, unkomplizierte Umsetzung und Entscheidungsfindung durch ein solches Vorgehen könnte die Implementierung der Angaben in Scores und in web-basierte Score-Rechner vorteilhaft sein (7,9).

7 Fazit

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse, dass eine sonographische Untersuchung mit hoher Spezifität und hohem negativen prädiktivem Wert eine ACA identifizieren bzw. ausschließen kann. Ultraschall spielt nicht nur bei der Unterscheidung zwischen nicht perforierter und perforierter AA eine Rolle, sondern auch bei der Vorhersage von komplizierten Appendizitiden einschließlich Gangrän und Perforation. Neben Parametern wie einem vergrößerten Appendixdurchmesser, einer periappendikulären Fettgewebsimbibierung und dem Vorhandensein eines Appendikolithen ist auch eine vom Kinderradiologen anhand des sonographischen Gesamtbildes vermutete Perforation signifikant mit einer ACA assoziiert. Aus diesem Grund können alle oben genannten Ultraschallbefunde als wichtige Leitmerkmale für den behandelnden Arzt bei der Planung einer adäquaten Therapie der AA dienen.

8 Literaturverzeichnis

1. Ohmann C, Franke C, Kraemer M, Yang Q. Neues zur Epidemiologie der akuten Appendizitis. *Chirurg*. 2002;73(8):769–776.
2. Bhangu A, Søreide K, Di Saverio S, Hansson Assarsson J, Thurston Drake F. Acute appendicitis: Modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet*. 2015;386(10000):1278–1287.
3. Rentea RM, St. Peter SD, Snyder CL. Pediatric appendicitis: state of the art review. *Pediatr Surg Int*. 2017;33(3):269–283.
4. Andersson R, Hugander A, Thulin A, Nyström PO, Olaison G. Indications for operation in suspected appendicitis and incidence of perforation. *Bmj*. 1994;308(6921):107–110.
5. Carr NJ. The pathology of acute appendicitis. *Ann Diagn Pathol*. 2000;4(1):46–58.
6. Rubér M, Andersson M, Petersson BF, Olaison G, Andersson RE, Ekerfelt C. Systemic Th17-like cytokine pattern in gangrenous appendicitis but not in phlegmonous appendicitis. *Surgery*. 2009 147(3):366–372.
7. Blumfield E, Yang D, Grossman J. Scoring system for differentiating perforated and non-perforated pediatric appendicitis. *Emerg Radiol*. 2017;24(5):547–554.
8. Andersson RE. 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 J Surg*. 2007;31(1):86–92.
9. Atema JJ, Van Rossem CC, Leeuwenburgh MM, Stoker J, Boermeester MA. Scoring system to distinguish uncomplicated from complicated acute appendicitis. *Br J Surg*. 2015;102(8):979–990.
10. Imaoka Y, Itamoto T, Takakura Y, Suzuki T, Ikeda S, Urushihara T. Validity of predictive factors of acute complicated appendicitis. *World J Emerg Surg*. 2016;11(1):1–5.
11. Xu J, Adams S, Liu YC, Karpelowsky J. Nonoperative management in children

- with early acute appendicitis: A systematic review. *J Pediatr Surg.* 2017;52(9):1409–1415.
12. Tulin-Silver S, Babb J, Pinkney L, Strubel N, Lala S, Milla SS, Tomita S, Fefferman NR. The challenging ultrasound diagnosis of perforated appendicitis in children: constellations of sonographic findings improve specificity. *Pediatr Radiol.* 2015;45(6):820–830.
 13. Yeung K, Chang M, Hsiao C. Evaluation of perforated and nonperforated appendicitis with CT. *Clin Imaging.* 2004;28:422–427.
 14. Rosenbaum DG, Askin G, Beneck DM, Kovanlikaya A. Differentiating perforated from non-perforated appendicitis on contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Pediatr Radiol.* 2017;47(11):1483–1490.
 15. Blumfield E, Nayak G, Srinivasan R, Muranaka MT, Blitman NM, Blumfield A, Levin TL. Ultrasound for differentiation between perforated and nonperforated appendicitis in pediatric patients. *Am J Roentgenol.* 2013;200(5):957–962.
 16. Carpenter JL, Orth RC, Zhang W, Lopez ME, Mangona KL, Guillerman RP. Diagnostic Performance of US for Differentiating Perforated from Nonperforated Pediatric Appendicitis: A Prospective Cohort Study. *Radiology.* 2017;282(3):835–841.
 17. Rubér M, Berg A, Ekerfelt C, Olaison G, Andersson RE. Different cytokine profiles in patients with a history of gangrenous or phlegmonous appendicitis. *Clin Exp Immunol.* 2006;143(1):117–124.
 18. Fitz R. On Perforating Inflammation of the Veriform Appendix with Special Reference to Its Early Diagnosis and Treatment. *N Engl J Med.* 1935;213(6):245–248.
 19. Reismann J, Schädlich D, Minderjahn MI, Rothe K, Reismann M. Eosinophilia in pediatric uncomplicated appendicitis is a time stable pattern. *Pediatr Surg Int.* 2019;35(3):335-340.
 20. Xu Y, Jeffrey RB, Chang ST, DiMaio MA, Olcott EW. Sonographic Differentiation of Complicated from Uncomplicated Appendicitis: Implications for Antibiotics-First Therapy. *J Ultrasound Med.* 2017;36(2):269–277.
 21. Hartwich J, Luks FI, Watson-Smith D, Kurkchubasche AG, Muratore CS, Wills

- HE, Tracy TF. Nonoperative treatment of acute appendicitis in children: A feasibility study. *J Pediatr Surg.* 2016;51(1):111–116.
22. Steiner Z, Buklan G, Gutermacher M, Litmanovitz I, Landa T, Arnon S. Conservative antibiotic treatment for acute uncomplicated appendicitis is feasible. *Pediatr Surg Int.* 2018;34(3):283–288.
23. Benabbas R, Hanna M, Shah J, Sinert R. Diagnostic Accuracy of History, Physical Examination, Laboratory Tests, and Point-of-care Ultrasound for Pediatric Acute Appendicitis in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Emerg Med.* 2017;24(5):523–551.
24. Gongidi P, Bellah RD. Ultrasound of the pediatric appendix. *Pediatr Radiol.* 2017;47(9):1091–1100.
25. Keller C, Wang NE, Imler DL, Vasanaawala SS, Bruzoni M, Quinn J V. Predictors of Nondiagnostic Ultrasound for Appendicitis. *J Emerg Med.* 2017;52(3):318–323.
26. Nicole M, Desjardins MP, Gravel J. Bedside Sonography Performed by Emergency Physicians to Detect Appendicitis in Children. *Acad Emerg Med.* 2018;25(9):1035–1041.
27. Park NH, Park CS, Lee EJ, Kim MS, Ryu JA, Bae JM, Song JS. Ultrasonographic findings identifying the faecal-impacted appendix : differential findings with acute appendicitis. *Br J Radiol.* 2007;80(959):872-877.
28. Gosemann J, Lange A, Zeidler J, Blaser J, Dingemann C, Ure BM, Lacher M. Appendectomy in the pediatric population — a German nationwide cohort analysis. *Langenbeck's Arch Surg.* 2016;401(5):651-659.
29. Yu G, Han A, Wang W. Comparison of laparoscopic appendectomy with open appendectomy in treating children with appendicitis. *Pakistan J Med Sci.* 2016;32(2):299–304.
30. Masoomi H, Mills S, Dolich MO, Ketana N, Carmichael JC, Nguyen NT, Stamos MJ. Comparison of outcomes of laparoscopic versus open appendectomy in children: Data from the Nationwide Inpatient Sample (NIS), 2006-2008. *World J Surg.* 2012;36(3):573–8.
31. Mahida JB, Lodwick DL, Nacion KM, Sulkowski JP, Leonhart KL, Cooper JN,

- Ambeba EJ, Deans KJ, Minneci PC. High failure rate of nonoperative management of acute appendicitis with an appendicolith in children. *J Pediatr Surg.* 2016;51(6):908–911.
32. De Graaff JC, Sarfo M, van Wolfswinkel L, van der Werff DBM, Schouten ANJ. Anesthesia-related critical incidents in the perioperative period in children ; a proposal for an anesthesia-related reporting system for critical incidents in children. *Paediatr Anaesth.* 2015;25(6):621-629.
33. Watanabe HA, Fujimoto T, Kato Y, Sasaki M, Toshikazu I. Acute appendicitis with a neuroendocrine tumor G1 (carcinoid): pitfalls of conservative treatment. *Clin J Gastroenterol.* 2016; 9(4):203-207.
34. Gonzalez DO, Lawrence AE, Cooper JN, Sola R, Garvey E, Weber BC, St. Peter SD, Ostlie DJ, Kohler JE, Leys CM, Deans KJ, Minneci PC. Can ultrasound reliably identify complicated appendicitis in children ? *J Surg Res.* 2018;229:76–81.
35. Morales Camacho WJ, Molina Díaz JM, Plata Ortiz S, Plata Ortiz JE, Morales Camacho MA, Calderón BP. Childhood obesity: Aetiology, comorbidities, and treatment. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35(8):e3203
36. Steiner Z, Buklan G, Stackiewicz R, Gutermacher M, Litmanovitz I, Golani G, Arnon S. Conservative treatment in uncomplicated acute appendicitis : reassessment of practice safety. *Eur J Pediatr.* 2017;176(4):521-527.
37. Reismann J, Romualdi A, Kiss N, Minderjahn MI, Kallarackal J, Schad M, Reismann M. Diagnosis and classification of pediatric acute appendicitis by artificial intelligence methods: An investigator-independent approach. *PLoS One.* 2019;14(9):1–11.

9 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Tanja Rawolle, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Sonographische Differenzierung der Appendizitis im Kindesalter - Korrelationen zwischen Ultraschall- und histopathologischen Befunden/ Sonographic differentiation of complicated from uncomplicated appendicitis in pediatric patients: Correlations between ultrasound and histological findings“ 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 kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer/i, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

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

09.04.2020

Datum

Unterschrift

10 Anteilserklärung

Tanja Rawolle hatte folgenden Anteil an der Publikation:

Rawolle T, Reismann M, Minderjahn MI, Bassir C, Hauptmann K, Rothe K, Reismann J. „Sonographic differentiation of complicated from uncomplicated appendicitis.” Br J Radiol. 2019 May 29. pii: 92(1099):20190102.

- Konzeption der Hypothese und Formulierung der Fragestellungen
- Literaturrecherche
- Entwicklung des Studiendesigns: Erarbeitung und Auswahl der untersuchten sonographischen Parameter, Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien, Erarbeitung der statistischen Auswertungsformate
- Ergebnisdarstellung in schriftlicher Form sowie Erstellung aller Grafiken
- Datenerhebung: Erfassung von allgemeinen Patientendaten, histologischen Befunden und sonographischen Parametern aus der elektronischen Patientenakte, Einholen fehlender Angaben
- Aufarbeitung und die gesamte statistische Auswertung der Daten: deskriptive Auswertung, Testungen, logistische Regressionen
- Dateninterpretation und Diskussion
- Erstellung und Überarbeitung des Manuskripts inkl. Revision nach Review

Die Konzeption der Hypothese und die Entwicklung des Studiendesigns wurden durch die Autoren Dr. med. Josephine Reismann und PD Dr. med. Marc Reismann unterstützt. Maximiliane Minderjahn trug zur Erfassung der Stichprobe sowie zur Datenerhebung bei. Herr Dr. med. Christian Bassir lieferte Informationen zu sonographischen Befunden und zur technischen Durchführung der Sonographie. Zudem stellte er die sonographischen Bilder bereit. Die histologischen Schnitte wurden von Frau PD Dr. med. Kathrin Hauptmann erstellt. Eine statistische Prüfung und Beratung in komplexen Fragen erfolgten durch Herrn Dr. rer. nat. Konrad Neumann. Die Erstellung und Revision des Manuskriptes nach Review unterstützte insbesondere Dr. Josephine Reismann. Dr. med. Marc Reismann und Prof. Dr. med. Karin Rothe trugen intellektuell und kritisch zur Überarbeitung des Manuskriptes bei.

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

11 Publikation

11.1 Journal Summary List 2017: Radiology, Nuclear Medicine and Medical Imaging

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: "RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE and MEDICAL IMAGING" Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 128 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	JACC-Cardiovascular Imaging	8,104	10.247	0.026360
2	European Heart Journal- Cardiovascular Imaging	4,630	8.336	0.020640
3	EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING	14,983	7.704	0.024870
4	RADIOLOGY	54,109	7.469	0.063710
5	JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE	27,101	7.439	0.037560
6	CLINICAL NUCLEAR MEDICINE	4,756	6.281	0.006950
7	INVESTIGATIVE RADIOLOGY	6,486	6.224	0.012410
8	Circulation-Cardiovascular Imaging	5,438	6.221	0.020160
9	IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING	17,837	6.131	0.024200
10	ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY	12,420	5.654	0.018820
11	INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS	46,595	5.554	0.055060
12	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE	4,918	5.457	0.013530
13	NEUROIMAGE	92,719	5.426	0.152610
14	MEDICAL IMAGE ANALYSIS	6,383	5.356	0.011900
15	RADIOTHERAPY AND ONCOLOGY	17,184	4.942	0.027840
16	HUMAN BRAIN MAPPING	20,334	4.927	0.042810
17	SEMINARS IN NUCLEAR MEDICINE	2,285	4.558	0.002990
18	ULTRASCHALL IN DER MEDIZIN	2,201	4.389	0.004310
19	MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE	31,440	4.082	0.034130
20	EUROPEAN RADIOLOGY	18,615	4.027	0.034120
20	SEMINARS IN RADIATION ONCOLOGY	2,480	4.027	0.003620
22	JOURNAL OF NUCLEAR CARDIOLOGY	3,508	3.847	0.004120
23	AMERICAN JOURNAL OF NEURORADIOLOGY	22,667	3.653	0.029840
24	JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING	16,398	3.612	0.027440
25	MOLECULAR IMAGING AND BIOLOGY	2,415	3.608	0.005480

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
26	Biomedical Optics Express	8,120	3.482	0.022750
27	INTERNATIONAL JOURNAL OF HYPERTHERMIA	3,350	3.440	0.004040
28	Journal of the American College of Radiology	3,228	3.383	0.007340
29	RADIOGRAPHICS	11,207	3.249	0.008990
30	AMERICAN JOURNAL OF ROENTGENOLOGY	33,453	3.125	0.031050
31	Journal of Cardiovascular Computed Tomography	1,608	3.095	0.004280
32	KOREAN JOURNAL OF RADIOLOGY	2,331	3.072	0.004670
33	NMR IN BIOMEDICINE	7,537	3.031	0.014150
34	CANCER IMAGING	1,150	3.016	0.002250
35	Contrast Media & Molecular Imaging	1,215	2.934	0.002490
36	MEDICAL PHYSICS	25,701	2.884	0.035220
37	Radiation Oncology	5,157	2.862	0.013540
38	EUROPEAN JOURNAL OF RADIOLOGY	12,571	2.843	0.025400
39	Clinical Neuroradiology	630	2.790	0.002090
40	JOURNAL OF VASCULAR AND INTERVENTIONAL RADIOLOGY	9,021	2.758	0.012460
41	JOURNAL OF NEURORADIOLOGY	949	2.706	0.001620
42	PHYSICS IN MEDICINE AND BIOLOGY	24,912	2.665	0.032160
43	ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY	10,316	2.645	0.013450
44	EJNMMI Research	1,110	2.630	0.004030
45	MAGNETIC RESONANCE IMAGING	7,194	2.564	0.011680
46	RADIATION RESEARCH	8,468	2.530	0.006760
47	STRAHLENTHERAPIE UND ONKOLOGIE	2,820	2.459	0.004600
48	ABDOMINAL IMAGING	3,203	2.443	0.005940
49	COMPUTERIZED MEDICAL IMAGING AND GRAPHICS	2,190	2.435	0.002730
49	Dose-Response	824	2.435	0.001320
51	ULTRASONICS	6,518	2.377	0.009140
52	QUARTERLY JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING	1,032	2.368	0.001450
53	JOURNAL OF BIOMEDICAL OPTICS	13,503	2.367	0.019540
54	NEURORADIOLOGY	5,420	2.346	0.007640
55	ULTRASONIC IMAGING	1,076	2.300	0.000690
56	CLINICAL RADIOLOGY	6,234	2.282	0.008470

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
57	Physica Medica-European Journal of Medical Physics	1,915	2.240	0.005110
58	QUANTITATIVE IMAGING IN MEDICINE AND SURGERY	861	2.231	0.002490
59	Brachytherapy	1,991	2.227	0.004240
60	CARDIOVASCULAR AND INTERVENTIONAL RADIOLOGY	5,429	2.210	0.009530
61	NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY	3,880	2.203	0.004770
62	Journal of Contemporary Brachytherapy	556	2.146	0.001210
63	Diagnostic and Interventional Imaging	1,127	2.115	0.003010
64	ACADEMIC RADIOLOGY	5,399	2.110	0.009190
65	INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOVASCULAR IMAGING	2,951	2.036	0.008210
66	JOURNAL OF RADIATION RESEARCH	2,439	2.031	0.004140
67	INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION BIOLOGY	4,307	1.970	0.003240
68	International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery	2,099	1.961	0.004320
69	JOURNAL OF NEUROIMAGING	1,952	1.953	0.004640
70	Zeitschrift für Medizinische Physik	519	1.891	0.001450
71	DENTOMAXILLOFACIAL RADIOLOGY	2,617	1.848	0.003500
72	MAGNETIC RESONANCE MATERIALS IN PHYSICS BIOLOGY AND MEDICINE	1,473	1.832	0.003150
73	PEDIATRIC RADIOLOGY	6,350	1.826	0.008180
74	ACTA RADIOLOGICA	4,304	1.823	0.006360
75	Radiologia Medica	2,001	1.819	0.003590
76	BRITISH JOURNAL OF RADIOLOGY	8,804	1.814	0.013010
77	Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America	931	1.740	0.001780
78	Radiology and Oncology	706	1.722	0.001390
79	RADIOLOGIC CLINICS OF NORTH AMERICA	2,441	1.695	0.002180
80	CANCER BIOTHERAPY AND RADIOPHARMACEUTICALS	1,619	1.682	0.001850
81	ANNALS OF NUCLEAR MEDICINE	2,133	1.656	0.003120

11.2 Sonographic differentiation of complicated from uncomplicated appendicitis

Rawolle T, Reismann M, Minderjahn MI, Bassir C, Hauptmann K, Rothe K, Reismann J. Sonographic differentiation of complicated from uncomplicated appendicitis. Br J Radiol. 2019 Jul;92(1099):20190102. doi: 10.1259/bjr.20190102. Epub 2019 May 29. PMID: 31112397; PMCID: PMC6636276.

<https://doi.org/10.1259/bjr.20190102>

12 Lebenslauf

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

13 Publikationsliste

Journal-Publikationen:

- ❖ Rawolle T, Reismann M, Minderjahn MI, Bassir C, Hauptmann K, Rothe K, Reismann J. „Sonographic differentiation of complicated from uncomplicated pediatric appendicitis: Correlations between ultrasound findings and histological results“ Br J Radiol. 2019. doi: 10.1259/bjr.20190102.

Poster:

- ❖ Tanja Rawolle, Marc Reismann, Maximiliane I. Minderjahn, Christian Bassir, Karin Rothe, Josephine Reismann „Sonographic differentiation of complicated from uncomplicated pediatric appendicitis: Correlations between ultrasound findings and histological results“

Vorträge:

- ❖ J. Reismann, T. Rawolle, M. Minderjahn, N. Kiss, K. Rothe, M. Reismann: „Der Wert von Labor- und sonographischer Diagnostik bei der Differenzierung von unkomplizierter und komplizierter Appendizitis“ Kongress für Kinder- und Jugendmedizin 2019
- ❖ J. Reismann, T. Rawolle, M. Minderjahn, N. Kiss, K. Rothe, M. Reismann: „Methoden der künstlichen Intelligenz bei der akuten Appendizitis im Kindesalter: ein untersucherunabhängiger Ansatz“ Kongress für Kinder- und Jugendmedizin 2019

14 Danksagung

Frau Prof. Dr. med. Karin Rothe danke ich für die Möglichkeit, wissenschaftlich an ihrer Klinik arbeiten zu dürfen.

Ich bedanke mich außerordentlich bei Herrn PD Dr. med. Marc Reismann für die Zurverfügungstellung des Themas, seine fachliche Expertise und die wertvollen Anregungen. Seine Unterstützung und Kritiken trugen ganz wesentlich zur Verbesserung der Qualität dieser Arbeit bei.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr.med. Josephine Reismann für die umfassende Betreuung und stete Verfügbarkeit. Ihre sowohl fachliche als auch wissenschaftliche Einarbeitung und Expertise haben mich und diese Arbeit in allen Phasen geleitet und geformt. Die Zusammenarbeit, ihre Anmerkungen und ihr unermüdliches Engagement haben die Arbeit in der vorliegenden Form erst ermöglicht. Vielen Dank!