

Aus der
Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und
Transplantationschirurgie Tübingen

**Bestimmung der Expressionsmuster von α - und β -
Defensinen bei der Appendicitis acuta**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Girnstein, Carolina

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Kirschniak

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. Dr. S. Aufderklamm

Tag der Disputation: 03.05.2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 <i>Appendix vermiformis</i>.....	1
1.1.1 Embryologie.....	2
1.1.2 Topographie.....	2
1.1.3 Histologie.....	2
1.1.4 Physiologie	3
1.2 <i>Appendicitis acuta</i>.....	4
1.2.1 Epidemiologie	4
1.2.2 Ätiopathogenese.....	5
1.2.3 Histopathologie	5
1.2.4 Diagnostik	7
1.2.5 Differentialdiagnosen	9
1.2.6 Therapie.....	9
1.3 Immunsystem.....	11
1.3.1 Angeborenes und erworbenes Immunsystem	11
1.3.2 Mikrobiota des Gastrointestinaltraktes.....	12
1.3.3 Epitheliale Barriere	13
1.3.4 Antimikrobielle Peptide	15
1.3.5 Defensine.....	16
1.4 Komplexe Barrierestörungen des Gastrointestinaltraktes: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen.....	19
1.5 Fragestellung und Ziel der Arbeit	22
2 Material und Methoden.....	23
2.1 Material	23
2.1.1 Equipment.....	23
2.1.2 Verbrauchsgüter	23
2.1.3 Chemikalien, Enzyme, Primer und Plasmide.....	23
2.1.4 Software.....	25
2.2 Methoden.....	25
2.2.1 Probengewinnung.....	25
2.2.2 Probenaufarbeitung	26

2.3	Studienkollektiv	30
2.4	Ethik und Biomaterialverordnung.....	32
2.5	Studiendesign	32
2.6	Statistische Auswertung.....	32
3	Ergebnisse	34
3.1	Deskriptive Analyse.....	34
3.1.1	Appendektomie.....	34
3.1.2	Histopathologie und Schweregrade.....	35
3.1.3	Begleiterkrankungen.....	36
3.2	Ätiopathogenese der <i>Appendicitis acuta</i>	37
3.2.1	Lumenerverlegung der <i>Appendix vermiformis</i> durch Appendikolithe.....	37
3.2.2	Expression des α -Defensins HD-5.....	39
3.2.3	Expression des α -Defensins HD-6.....	42
3.2.4	Expression des β -Defensins hBD-1.....	45
3.2.5	Expression des β -Defensins hBD-2.....	48
3.2.6	Expression des β -Defensins hBD-3.....	51
3.2.7	Expression von Interleukin-8	54
3.2.8	Korrelation der Expression von α - und β -Defensinen mit Interleukin-8	57
3.3	Laborparameter bei <i>V.a. Appendicitis acuta</i>	58
3.3.1	Leukozytenzahl.....	58
3.3.2	C-reaktives Protein	60
3.3.3	Gesamtbilirubin.....	62
3.3.4	Korrelation der Schweregrade der <i>Appendicitis acuta</i> mit Entzündungsparametern, Gesamtbilirubin und Interleukin-8.....	64
4	Diskussion.....	65
4.1	Schlussfolgerungen und Ausblick.....	79
5	Zusammenfassung	81
6	Literaturverzeichnis.....	83
7	Erklärung zum Eigenanteil.....	101
8	Abbildungsverzeichnis	102
9	Tabellenverzeichnis.....	102
10	Danksagung	103

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AA	<i>Appendicitis acuta</i>
Abb.	Abbildung
AMPs	Antimikrobielle Peptide
cDNA	<i>Complementary DNA</i>
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CU	<i>Colitis ulcerosa</i>
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DRG	<i>Diagnosis related groups</i>
EQ-5D	<i>European Quality of Life-5 Dimensions</i>
GALT	<i>Gut-associated lymphatic tissue</i>
hBD 1–3	Humane β -Defensine 1–3
HD 5–6	Humane α -Defensine 5–6
HDPs	<i>Host defense peptides</i>
HNP 1–4	Humanes neutrophiles Peptid 1–4
IFN- γ	Interferon- γ
IL-8	Interleukin-8
KI	Konfidenzintervall
LPS	Lipopolysaccharid
MALT	<i>Mucosa-associated lymphatic tissue</i>
MAMPs	<i>Microbe-associated molecular patterns</i>
MC	Morbus Crohn
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NSQIP	<i>National Surgical Quality Improvement Program</i>

Abkürzung	Bedeutung
NF- κ B	<i>Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells</i>
NLRs	NOD-like-Rezeptoren
NOD	<i>Nucleotide-binding and oligomerization domain</i>
OR	Odds ratio
PAMPs	<i>Pathogen-associated molecular patterns</i>
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PRRs	<i>Pattern recognition receptors</i>
qRT-PCR	Quantitative <i>Real-Time-PCR</i>
RDS	Reizdarmsyndrom
RNA	Ribonukleinsäure
SD	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
TLRs	<i>Toll-like-Rezeptoren</i>
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
V.a.	Verdacht auf
WSES	<i>World Society of Emergency Surgery</i>

1 Einleitung

1.1 *Appendix vermiformis*

Der Gastrointestinaltrakt ist ein für Gesundheit und Krankheit vielfach untersuchtes Organsystem des Körpers, das in ständigem Austausch mit Umwelt, Mikrobiom und auch Psyche steht (Cryan et al., 2019). Er beginnt in der Mundhöhle und mündet im Analkanal. Es handelt sich um einen muskulären Hohl Schlauch, der in seiner Gesamtheit einen analogen histologischen Aufbau zeigt. Die unterschiedlichen Epithelauskleidungen der verschiedenen Abschnitte ermöglichen die vielfältigen Funktionen, die der Gastrointestinaltrakt erfüllt (Schünke et al., 2018; Lüllmann-Rauch & Asan, 2019).

Die Hauptaufgabe des Gastrointestinaltraktes und der Verdauungsdrüsen ist die Zersetzung und Resorption von Flüssigkeit und Nahrungsbestandteilen. Zusätzlich fungiert die gastrointestinale Schleimhaut als Barriere zur Umwelt, sodass ihr auch eine wichtige immunologische Funktion zukommt (Mukherjee & Hooper, 2015). Die aufgenommene Nahrung gelangt durch den Mund über den Oropharynx in den Ösophagus zum Magen, wo die chemische Aufspaltung, Zerkleinerung und Durchmischung stattfinden. Anschließend erfolgt eine portionierte Abgabe des Speisebreis an den Dünndarm (*Intestinum tenue*), der sich aus Duodenum, Jejunum und Ileum zusammensetzt. Dem Speisebrei werden im Duodenum Verdauungssekrete aus Leber und Pankreas zugesetzt und die weitere Verdauung und Resorption der Nahrungsbestandteile erfolgt dann in Jejunum und Ileum. Nach der Passage durch den Dünndarm mündet der Bolus über die Ileozökalklappe in den Dickdarm (*Intestinum crassum*), welcher vor allem für die Wasser- und Elektrolytresorption zuständig ist und gleichzeitig die bakterienreichste Besiedelung des Gastrointestinaltraktes aufweist (Ostaf et al., 2013). Das Zökum setzt sich in den Kolonrahmen fort, der aus *Colon ascendens*, *Colon transversum*, *Colon descendens* und *Colon sigmoideum* besteht. Ihm schließt sich das Rektum mit dem Analkanal an. Das Zökum weist eine Ausstülpung auf, die *Appendix vermiformis* (Schünke et al., 2018).

1.1.1 Embryologie

Das Zökum mit der *Appendix vermiformis* entwickelt sich aus dem embryonalen Mitteldarm als Blinddarmdivertikel in der sechsten Entwicklungswoche. Im Verlauf der Entwicklung eines Fötus kommt es zur Verlängerung des Kolons und Rotation des Zökums, welches schließlich in den rechten Unterbauch wandert. Aufgrund der anatomischen Lage der *Appendix vermiformis* an der zökalen Spitze kommt es zu deren variablen Lokalisationen im rechten Unterbauch (Hodge et al., 2021). Die Entwicklung des lymphatischen Gewebes in der *Appendix vermiformis* beginnt in der 14. Entwicklungswoche und entwickelt sich postpartal bis zur Pubertät fort (Barlow et al., 2013).

1.1.2 Topographie

Die *Appendix vermiformis* befindet sich in der Regel intraperitoneal in der rechten *Fossa iliaca* des Abdomens in unmittelbarer Nähe zur Ileozökalklappe. Sie ist nahe der Konvergenz der *Taenia coli* an der Spitze des Zökums lokalisiert und durch eine Mesenterialfalte mit dem terminalen *Ileum* verbunden. Diese sogenannte Mesoappendix beinhaltet die *A. appendicularis*, die der *A. ilicolica* entspringt und der Versorgung der *Appendix vermiformis* dient. Die Lokalisation der Spitze der *Appendix vermiformis* variiert und befindet sich in rund 65 % der Fälle para- oder retrozökal, bei weiteren 30 % liegt sie frei im Abdomen. Verlagerungen der *Appendix vermiformis* nach medial (2 %) oder nach lateral (< 2 %) kommen nur selten vor (Barlow et al., 2013; Gehring et al., 2014).

1.1.3 Histologie

Der mikroskopische Aufbau der *Appendix vermiformis* entspricht im Allgemeinen der Systematik des Gastrointestinaltraktes. Die innerste Schicht bildet die *Tunica mucosa* mit ihren Zotten: Insbesondere im Bereich von Magen, Dünn- und Dickdarm bildet die *Lamina epithelialis mucosae* eine Oberfläche aus Zotten mit spezialisiertem Zylinderepithel, eingestreuten Becherzellen und enteroendokrinen Zellen, die der Aufbereitung und Verdauung von Nahrungsbestandteilen dienen. Unmittelbar darunter befindet sich die bindegewebige *Lamina propria* mit integrierter *Lamina muscularis mucosae*, die eine Eigenmotilität der mukosalen Zotten ermöglicht. Die *Tunica submucosa* ist

ein mesenchymales Geflecht mit eingebetteten Blut- und Lymphgefäßen sowie einer großen Zellpopulation von Leukozyten und antigenpräsentierenden Zellen. Innerviert wird die *Tunica submucosa* durch den *Plexus submucosus* des enterischen Nervensystems. Für die Motilität und Peristaltik des Gastrointestinaltraktes ist die *Tunica muscularis* mit Ring- und Längsmuskulatur verantwortlich. Die Innervation erfolgt durch den *Plexus myentericus*, einem weiteren Anteil des enterischen Nervensystems. Die *Tunica adventitia* ist die äußerste, den Gastrointestinaltrakt umgebende Schicht und wird bei intraperitonealen Darmabschnitten als *Tunica serosa* bezeichnet (Aumüller, 2010; Thompson et al., 2018; Lüllmann-Rauch & Asan, 2019).

Histologisch zeichnet sich die *Appendix vermiformis* insbesondere in der *Tunica submucosa* durch eine Vielzahl von Lymphfollikeln aus, die sich bis in die *Lamina propria mucosae* erstrecken. Sie entsprechen in Struktur und Funktion am ehesten den Peyer-Plaques im Dünndarm (Kooij et al., 2016). In der *Tunica mucosa* der *Appendix vermiformis* lassen sich zudem intraepitheliale Lymphozyten nachweisen, die Antigene im Appendixlumen detektieren und anschließend im Parenchym präsentieren. Die Anwesenheit dieser Zellen weist auf eine Funktion der *Appendix*-Schleimhaut als Ort der Immunstimulation hin (Spencer et al., 1985; Mörbe et al., 2021).

1.1.4 Physiologie

Lange Zeit wurde die *Appendix vermiformis* lediglich als evolutionärer Überrest beschrieben. Aktuelle Studien deuten jedoch auf eine immunologische Funktion hin, beispielsweise als immunregulatorischer Einflussfaktor bei Entzündungen des unteren Gastrointestinaltraktes (Bolin et al., 2009; Kooij et al., 2016; Sahami et al., 2019). Die Lokalisation der *Appendix vermiformis* unweit des Ileozökals sowie ihr schmales Lumen bieten optimale Lebensbedingungen für die Darm-Mikrobiota. Im proximalen Dickdarm ist die wirtsgeförderte Biofilm-Bildung am höchsten ausgeprägt. Hier profitieren Mikrobiota auch von agonistischen metabolischen Beziehungen und weisen eine besonders hohe Diversität auf (Bradshaw et al., 1997; Randal Bollinger et al., 2007; Kooij et al., 2016). Obwohl die *Appendix vermiformis* ein Teil des Dickdarms ist, hat sie keinen unmittelbaren

Kontakt zur Stuhlpassage. Durch die isolierte Position am unteren Zökopol und das schmale Appendixlumen kann eine Kontamination der Mikrobiota in der *Appendix vermiformis* durch pathogene Keime im Stuhlstrom des Dickdarms reduziert werden (Randal Bollinger et al., 2007). Die *Appendix vermiformis* bildet somit ein Reservoir für physiologische Mikrobiota des Darms. Ihr wird beispielsweise die Aufgabe zugesprochen, nach *Diarrhoen* eine Neubesiedelung des Darmes mit kommensalen Bakterien zu ermöglichen (Randal Bollinger et al., 2007; Tytgat et al., 2019; Mörbe et al., 2021). Die intestinale Barriere aus Mukus und kommensalen Mikroorganismen ist an der Verhinderung einer Invasion potenziell pathogener Mikrobiota in der gesunden *Appendix vermiformis* beteiligt. Unmittelbar auf der Oberfläche der Enterozyten ist die Muzin-Schicht unlöslich, sodass Mikroorganismen an der direkten Interaktion mit der *Appendix*-Oberfläche gehindert werden (Johansson et al., 2013). Zusätzlich zur physischen Mukus-Barriere agieren biochemische Mechanismen des angeborenen unspezifischen Immunsystems gegen eine intestinale Invasion von Pathogenen, sogenannte antimikrobielle Peptide (Vgl. Kap.1.3.4) (Zasloff, 2002; Ganz, 2003; Bevins & Salzman, 2011; Ostaff et al., 2013).

1.2 *Appendicitis acuta*

1.2.1 Epidemiologie

Die *Appendicitis acuta* (AA) ist die akute Entzündung der *Appendix vermiformis*. Sie stellt mit einer Lebenszeitprävalenz von 7–16 % vor allem in der zweiten und dritten Lebensdekade die häufigste viszeralchirurgische Operationsindikation dar (Addiss et al., 1990; Lee et al., 2010; Stewart et al., 2014; Ferris et al., 2017). Im Jahr 2016 machte die AA etwa 111.000 der stationären Aufnahmen in deutschen Krankenhäusern aus (Statistisches Bundesamt, 2017). Trotz dieser Häufigkeit des Auftretens sind die genaue Ätiopathogenese der Erkrankung sowie die Einschätzung der Krankheitsschwere anhand klinischer Parameter bisher nur unzureichend erforscht.

1.2.2 Ätiopathogenese

Bei der AA werden verschiedene Theorien zur Ätiopathogenese beschrieben. Die Lumen-Obstruktions-Hypothese ist eine vielfach diskutierte Annahme zur Entstehung der AA. Sie geht davon aus, dass eine Verlegung des Lumens durch Konkremente, sogenannte Appendikolithen, eine luminaler Druckerhöhung begünstigen. Dabei können die Appendikolithen aus Kotsteinen, Fremdkörpern, Tumoren oder hyperplastischem Lymphgewebe bestehen (Marudanayagam et al., 2006; Dzabic et al., 2008; Lamps, 2010). Die aus der Lumen-Obstruktion resultierende Stase und Ischämie der Appendixwand könnte das Eindringen pathogener Mikroorganismen ermöglichen und damit zur Manifestation einer AA führen (Marudanayagam et al., 2006; D'Souza & Nugent, 2016).

Die mikrobiologische Untersuchung zeigt hierbei ein breites Spektrum an infektiösen und nicht-infektiösen Entitäten der AA (Lamps, 2010). Der Einfluss mikrobieller Dysbiosen und Infektionen auf die Ätiopathogenese der AA sind Gegenstand aktueller Forschung (Swidsinski, Dorffel et al. 2011, Arlt, Bharti et al. 2015). Epidemiologischen Studien legen auch einen Zusammenhang der akuten Appendizitis mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) wie beispielsweise der *Colitis ulcerosa* (CU) nahe (Kaplan, Jackson et al. 2008, Frisch, Pedersen et al. 2009).

Die Progression des Entzündungsprozesses einer AA kann unbehandelt zu Abszessen, Perforation und Peritonitis mit septischem Verlauf und letalem Ausgang führen (Moris et al., 2021).

1.2.3 Histopathologie

Die AA lässt sich in verschiedene histopathologische Stadien einteilen, die teilweise fließend ineinander übergehen (Abb. 1). Zusätzlich kann die AA in die Schweregrade unkomplizierte und komplizierte AA eingeteilt werden, die sich an den histopathologischen Stadien orientieren. Dabei kann die unkomplizierte AA selbstlimitierend verlaufen, während eine komplizierte AA bereits präklinisch zur Perforation führen kann (Carr, 2000; Bhangu et al., 2015; Gorter et al., 2016; Andric et al., 2020).

Die katarrhalische, erosive AA ist histopathologisch durch granulozytäre Infiltrate in der Mukosa der *Appendix vermiformis* mit Vasodilatation, mukosalen Erosionen und Fibrinbelägen charakterisiert (Böcker et al., 2012; Carr, 2000). Sie entspricht dem Stadium einer unkomplizierten AA (Gorter et al., 2016; Andric et al., 2020). Eine phlegmonöse oder ulzerophlegmonöse AA kennzeichnet sich durch granulozytäre Infiltraten in allen Wandschichten der *Appendix vermiformis*. Im Appendixlumen zeigen sich eitriges Exsudate sowie eine ödematös bedingte Minderperfusion der Appendixwand. Lumenseitig können Ulzerationen der Mukosa imponieren, die Serosa kann fibrinös belegt sein. Bei weiterer Progression der AA kann es zu einem gangränösen Stadium kommen, bei dem sich Abszesse aufgrund einer bakteriellen Durchwanderung der Appendixwand mit Perforation und Periappendizitis manifestieren können. (Böcker et al., 2012; Carr, 2000). Die Stadien „phlegmonöse/ulzerophlegmonöse Appendizitis“ und „gangränöse/abszedierende Appendizitis“ entsprechen dem Schweregrad einer komplizierten AA (Gorter et al., 2016; Andric et al., 2020).

Histopathologische Stadien der akuten Appendizitis		Schweregrad der akuten Appendizitis
Stadium	Merkmale	
Katarrhalische, erosive Appendizitis	<ul style="list-style-type: none"> Granulozytäre Infiltrate der Mukosa Erosionen Fibrinexsudation Vermehrte Gefäßzeichnung 	Unkomplizierte Appendizitis
↓		
Phlegmonöse/ulzerophlegmonöse Appendizitis	<ul style="list-style-type: none"> Granulozytäre Infiltrate aller Wandschichten Lumenseitig eitriges Exsudat Ödem mit Hyperämie Serosa evtl. fibrinös belegt Ggf. Ulzerationen der Mukosa 	Komplizierte Appendizitis
↓		
Gangränöse/abszedierende/perforierte Appendizitis	<ul style="list-style-type: none"> Nekrosen und Abszesse in allen Wandschichten Ggf. Perforation mit Periappendizitis 	

Abbildung 1: Histopathologische Stadien und Schweregrade der akuten Appendizitis. Modifiziert nach Böcker et al., 2012 und der *European association of endoscopic surgery* (EAES), Gorter et al., 2016

1.2.4 Diagnostik

Die Diagnose der akuten Appendizitis wird vor allem klinisch gestellt. Bei der Anamnese werden von den Patient:innen initial häufig epigastrische Beschwerden beschrieben, die sich nach einer Wanderung in den rechten Unterbauch als lokalisierter Dauerschmerz präsentieren (Humes & Simpson, 2006). Häufig wird das klinische Erscheinungsbild von Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit begleitet (Humes & Simpson, 2006; Krzyzak & Mulrooney, 2020). Bei komplizierten oder protrahierten Verläufen kann es zu systemischen Entzündungsreaktionen kommen, die mit Fieber und Schüttelfrost einhergehen und auf eine potentielle Perforation der *Appendix vermiformis* hinweisen können (Ambe et al., 2016). Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf sind Schwangerschaft, Alter > 65 Jahre, Adipositas sowie Immunsuppression und Immundefizite (Andric et al., 2020).

Bei der körperlichen Untersuchung sind vor allem die klinischen Zeichen einer Appendizitis führend. Dazu gehören beispielsweise die schmerzhaften Druckpunkte im rechten Unterbauch (McBurney-Punkt, Lanz-Punkt), der kontralaterale Loslass-Schmerz (Blumberg-Zeichen) oder auch das Psoas-Zeichen (Andric et al., 2020; Humes & Simpson, 2006; Moris et al., 2021). Bei der AA handelt es sich um einen viszeralchirurgischen Notfall, der eine rechtzeitige Diagnosestellung erfordert, sodass den Appendizitiszeichen eine besondere Gewichtung in der klinischen Einschätzung der Patient:innen zukommt. Bei Vorliegen eines akuten Abdomens können die Appendizitiszeichen und eine Entzündungskonstellation in der Blutuntersuchung ohne weitere Diagnostik bereits die Indikationsstellung einer Appendektomie rechtfertigen (Gorter et al., 2016; Andric et al., 2020).

In der Blutuntersuchung kann sich eine AA mit erhöhter Leukozytenzahl und einem Konzentrationsanstieg des C-reaktiven Proteins (CRP) darstellen. Dem Procalcitonin im Sinne eines Infektionsparameters bakterieller Genese kommt aktuell nur eine untergeordnete Bedeutung zu (Andric et al., 2020; Di Saverio et al., 2020). Studien zeigen insbesondere bei der fortgeschrittenen AA eine erhöhte Gesamtbilirubin-Konzentration im Serum (Sand et al., 2009; Muller et al., 2015; Bakshi & Mandal, 2021).

Bildgebende Verfahren können die Diagnostik komplettieren. Hierbei erfolgt die Sonografie des Abdomens mit einer Spezifität von 71–94 % und einer Sensitivität von 81–98 % bei ca. 43 % der Patient:innen als einzige Bildgebung (Sartelli et al., 2018). Bei Darstellung der *Appendix vermiformis* kann bei einem nicht-komprimierbaren Lumen und einem Durchmesser > 6 mm mit einer Sensitivität von 98 % von einer AA ausgegangen werden (Di Saverio et al., 2016). Auch das Vorliegen eines sogenannten Kokarden-Phänomens, bei dem sich die Wandschichten durch ödematöse Schwellung echogen differenziert darstellen, weist auf eine AA hin (Lee et al., 2010; Ilyas et al., 2019). Weiterhin können intraabdominelle Flüssigkeitsansammlungen bei der Sonografie auf eine Abszedierung oder in Kombination mit klinischer Exazerbation auf eine Perforation der *Appendix vermiformis* hinweisen (Birnbaum & Wilson, 2000; Di Saverio et al., 2016).

Zusätzlich kann bei unklaren Befunden oder schlechten Untersuchungsbedingungen im Rahmen der Bildgebung noch auf die Computertomographie (CT) zurückgegriffen werden. Sie weist eine Spezifität von 83–100 % und eine Sensitivität von 76–100 % auf und kann bei Anwendung die Negativ-Appendektomie auf < 5 % senken (Andric et al., 2020; Moris et al., 2021). Die CT ist zudem laut aktueller Studien in der Lage, präoperativ Hinweise auf den Schweregrad der AA zu geben, beispielsweise anhand des *Appendix*-Durchmessers, dem Vorhandensein eines Appendikolithen oder Zeichen einer Perforation (Moris et al., 2021). Der Nachteil der CT ist die Belastung durch ionisierende Strahlung für Patient:innen, weswegen die Anwendung nur eingeschränkt empfohlen wird (Ramarajan et al., 2009; Di Saverio et al., 2016). Die Magnetresonanztomographie (MRT) spielt bei der Diagnostik der AA eine untergeordnete Rolle. Bei Kindern und Schwangeren bietet die MRT jedoch eine im Gegensatz zur CT strahlenfreie Alternative bei vergleichbarer Spezifität von 95 % und Sensitivität von 97 % (Gorter et al., 2016; Sugiura et al., 2020; Andric et al., 2020).

1.2.5 Differentialdiagnosen

Die Diagnosestellung einer AA kann sich aufgrund der heterogenen klinischen Präsentation als Herausforderung darstellen und erfordert den Ausschluss von Differentialdiagnosen, die sich ebenfalls im rechten Unterbauch manifestieren können. Zu den Differentialdiagnosen gehören unter anderem gastrointestinale Krankheitsbilder, wie beispielsweise die Entzündung eines Meckel-Divertikels oder Gastroenteritiden, die klinisch als Pseudoappendizitis imponieren können. Auch Morbus Crohn (MC), der sich in 75 % der Fälle als *Ileitis terminalis* mit krampfhaften rechtsseitigen Unterbauchschmerzen präsentiert, kann die Klinik einer AA imitieren (Müller, 2018). Bei Patientinnen beinhaltet die differentialdiagnostische Abklärung gynäkologische Ursachen wie eine Adnexitis, Extrauterin gravidität, eine Ovarialtorsion oder stielgedrehte Ovarialzysten sowie die Endometriose. Auch urologische Erkrankungen können eine Schmerzsymptomatik im Unterbauch erzeugen. Dazu gehören Infektionen der ableitenden Harnwege, die Urolithiasis oder eine Hodentorsion (Gehring et al., 2014; Müller, 2018).

1.2.6 Therapie

Die allgemeine Behandlungsstrategie bei Verdacht auf AA ist die Appendektomie, obwohl sich bei der unkomplizierten AA zunehmend auch ein konservatives Vorgehen etabliert (Sallinen et al., 2016; Sartelli et al., 2018; Becker et al., 2018; Téoule et al., 2020; CODA Collaborative, 2020).

Bei der Appendektomie sind die Optionen des operativen Zugangsweges die konventionell-offene Technik als Laparotomie und die minimalinvasive Technik mittels Laparoskopie.

Die Laparotomie erfolgt durch einen rechtsseitigen Wechselschnitt nach McBurney. Nach Auffinden, Mobilisation und Präparation der *Appendix vermiformis* erfolgt die Absetzung durch Ligatur und Naht mit anschließendem schichtweisen Wundverschluss (Müller, 2018).

Die laparoskopische Vorgehensweise ist der derzeitige Goldstandard. Hierbei wird unter Anlage eines Kapnoperitoneums die *Appendix vermiformis* präpariert, von der Mesoappendix getrennt und unter Zuhilfenahme einer Röder-Schlinge

oder eines Endostaplers vom Zökum reseziert (Veziat & Slim, 2014; Müller, 2018). Die Laparoskopie geht gegenüber der Laparotomie mit einer verringerten Schmerzwahrnehmung, niedrigerer iatrogenen Wundinfektionsrate, kürzerer Krankenhausverweildauer, schnellerer Wiedererlangung der Alltagsaktivität, niedrigeren Kosten und besserer Lebensqualität einher (Di Saverio et al., 2020). Zusätzlich ermöglicht die Laparoskopie eine gute intraabdominelle Übersicht, sodass bei intraoperativ unauffälliger *Appendix vermiformis* unmittelbar weitere Differentialdiagnosen abgeklärt werden können (Lin et al., 2009; Stöß et al., 2021).

Obwohl die Appendektomie bei der komplizierten AA noch immer den Goldstandard der Behandlung darstellt (Bhangu et al., 2015; Gorter et al., 2016; Andric et al., 2020), wird das invasive Vorgehen bei unkomplizierter AA zusehends in Frage gestellt und eine konservative Behandlung mit Antibiotika diskutiert (Prechal et al., 2019; CODA Collaborative, 2020; Andric et al., 2020; Köhler et al., 2021; Lotfallah et al., 2021; Talan & Saverio, 2021; Moris et al., 2021).

Aktuelle Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zeigen, dass bei Patient:innen mit unkomplizierter AA eine systemische Therapie mit Antibiotika der Appendektomie zunächst nicht unterlegen ist (Sallinen et al., 2016; CODA Collaborative, 2020; Talan & Saverio, 2021; Moris et al., 2021). Eine unkomplizierte AA wird dabei präoperativ als eine Entzündung der *Appendix vermiformis* „ohne Hinweis auf Gangrän, Umgebungspneumone, freie purulente Flüssigkeit oder Abszess“ charakterisiert (Gorter et al., 2016; Andric et al., 2020). Über die Rezidiv- und Hospitalisierungsrate nach konservativer Therapie wird kontrovers diskutiert. Sallinen et al. berichten von einer Rehospitalisierung mit Appendektomie bei rund 26 % der Patient:innen innerhalb eines Jahres (Sallinen et al., 2016). Auch Podda et al. zeigten in einer Metaanalyse ein Therapieversagen nach konservativer Therapie bei ca. 27,7 % der Patient:innen nach einem Jahr (Podda et al., 2019). Bislang existiert kein klinischer Marker, kein risikoarmes bildgebendes Verfahren und kein etabliertes *Scoring*-System, um präoperativ die komplizierte von der unkomplizierten akuten Appendizitis sicher differenzieren zu können.

1.3 Immunsystem

Das Immunsystem dient der Abwehr von Krankheitserregern, Fremdsubstanzen sowie der Beseitigung gestörter körpereigener Zellen und kann in zwei universale, miteinander interagierende Systeme eingeteilt werden: das angeborene und das erworbene Immunsystem. Beide Systeme agieren sowohl durch spezielle Immunzellen als auch durch Proteinstrukturen, die man in ihrer Gesamtheit als zelluläre und humorale Immunabwehr bezeichnet (Fearon & Locksley, 1996; Parkin & Cohen, 2001; Chairatana & Nolan, 2017).

1.3.1 Angeborenes und erworbenes Immunsystem

Das angeborene Immunsystem ermöglicht eine schnelle unspezifische Immunantwort innerhalb weniger Minuten. Zelluläre Abwehrmechanismen, bestehend aus neutrophilen Granulozyten, Monozyten und Makrophagen, erkennen über spezielle Rezeptoren, sogenannte *Pattern recognition receptors* (PRRs), konservierte Strukturen von Mikroorganismen. Diese Strukturen bezeichnet man als *Pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) oder als *Microbe-associated molecular patterns* (MAMPs) (Ostaff et al., 2013; Mukherjee & Hooper, 2015). Die Gruppe der MAMPs bildet zusätzlich zu den PAMPs auch die konservierten Strukturen nicht-pathogener Mikroorganismen ab, die ebenfalls durch PRRs detektiert werden können (Didierlaurent et al., 2002). Durch die Erkennung dieser konservierten Strukturen kann die Phagozytose und die Ausschüttung antimikrobieller Peptide (AMPs) eingeleitet werden und damit die Aufrechterhaltung der intestinalen Homöostase gewährleistet werden (Kumar et al., 2011). PRRs befinden sich in Form von *Toll-like-Rezeptoren* (TLRs) auf der Zellmembran und kommen in Form von *NOD-like-Rezeptoren* (*Nucleotide binding oligomerization domain*, NLRs) auch intrazellulär vor (Aderem & Ulevitch, 2000). NOD-like-Rezeptoren erkennen Oberflächenmoleküle von grampositiven und gramnegativen Bakterien. Bei Kontakt aktivieren sie die Synthese und Sekretion von Effektormolekülen wie beispielsweise die humanen Defensine (HD) 5 und 6 (Wehkamp, Schmid, et al., 2005; Moreira & Zamboni, 2012). Die Stimulation von TLRs durch MAMPs aktiviert den *Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells*- (NF- κ B-) Signalweg, der für die Regulation

immunrelevanter Effektormoleküle wie antimikrobieller Peptide, Zytokine und Chemokine verantwortlich ist (Didierlaurent et al., 2002; Kumar et al., 2011).

Hier zeigt sich die Verbindung des angeborenen zum erworbenen Immunsystem: Durch die Stimulation von TLRs werden chemotaktische Effektormoleküle synthetisiert, die antigenpräsentierende Zellen der erworbenen Immunabwehr rekrutieren und in der Folge naive T-Lymphozyten aktivieren (Didierlaurent et al., 2002).

Beim erworbenen Immunsystem handelt es sich um eine regulierte Interaktion zwischen antigenpräsentierenden Zellen des angeborenen Immunsystems und B- sowie T-Lymphozyten, die Krankheitserreger spezifisch bekämpfen können. Bei Erstkontakt mit einem Erreger reagiert das erworbene Immunsystem verzögert und benötigt Tage bis Wochen bis zur vollständigen Ausbildung spezifischer Abwehrmechanismen. Ausschlaggebend hierfür ist die Aktivierungsdauer der Lymphozyten, die zunächst durch Effektormoleküle antigenpräsentierender Zellen stimuliert werden müssen. Bei erneuter Exposition mit dem gleichen Erreger kommt es durch B-Gedächtniszellen des erworbenen Immunsystems wesentlich schneller und effizienter zur Wirtsverteidigung. Für die erfolgreiche Abwehr von Pathogenen ist das perfekte Zusammenspiel beider Systeme notwendig (Fearon & Locksley, 1996; Medzhitov & Janeway, 2000; Parkin & Cohen, 2001; Bonilla & Oettgen, 2010).

1.3.2 Mikrobiota des Gastrointestinaltraktes

Der menschliche Organismus lebt in einer Gemeinschaft mit einer Vielzahl von Bakterien, Pilzen, Archaeen und Parasiten, die in ihrer Gesamtheit als Mikrobiota bezeichnet werden (Turnbaugh et al., 2007). Der Gastrointestinaltrakt beherbergt dabei die meisten Mikrobiota des Körpers (Martins dos Santos et al., 2010; Sender et al., 2016). Die Besiedelung des Gastrointestinaltraktes beginnt mit der Geburt und entwickelt sich nach etwa drei Lebensjahren zum komplexen adulten intestinalen Mikrobiom (Hollister et al., 2015; Knight et al., 2017; Manor et al., 2020; Rackaityte & Lynch, 2020).

Die Zusammensetzung der Mikroorganismen variiert in Abhängigkeit von Alter, Gesundheitszustand, Umweltfaktoren, ethnischer Zugehörigkeit und Ernährungsgewohnheiten (Martins dos Santos et al., 2010; Ostaff et al., 2013; Manor et al., 2020). Dabei wird allgemein angenommen, dass die Zusammensetzung des Mikrobioms an der Pathogenese sowohl von gastrointestinalen als auch extraintestinalen Erkrankungen beteiligt sein kann (Ley et al., 2006; Cani, 2018; Ehmann et al., 2019; Manor et al., 2020).

1.3.3 Epitheliale Barriere

Der Gastrointestinaltrakt beherbergt zwischen 10^{12} und 10^{13} Mikroorganismen und weist damit die höchste Anzahl und Diversität von Mikrobiota des menschlichen Körpers auf (Martins dos Santos et al., 2010; Sender et al., 2016; Cani, 2018). Die Zusammensetzung des intestinalen Lumeninhaltes aus Verdauungssekreten, kommensalen und potenziell pathogenen Mikroorganismen bedarf folglich einer Feinkoordination des intestinalen Immunsystems.

Im Gastrointestinaltrakt bezeichnet man die Gesamtheit der humoralen und zellulären Abwehrmechanismen sowie der organisierten intestinalen Lymphfollikel als *gut-associated lymphoid tissue* (GALT) (Mowat, 2003; Brandtzaeg et al., 2008). Unter humoralen Abwehrmechanismen wird die Produktion von Antikörpern durch B-Zellen verstanden, zu den zellulären Abwehrmechanismen gehören aktivierte T-Zellen, die direkt zytotoxisch wirken (Selsted & Ouellette, 2005; Bonilla & Oettgen, 2010). Um das Eindringen von Mikroorganismen zu verhindern, grenzt die epitheliale Barriere das Darmlumen vom Körpergewebe ab. Sie setzt sich aus physischen und biochemischen Komponenten bestehend aus einer Mukusschicht mit antibakteriellen Effektormolekülen, dem Oberflächenepithel und den intestinalen Immunzellen wie Makrophagen, dendritischen Zellen, Granulozyten und Lymphozyten zusammen (Wehkamp, Frick, et al., 2016).

1.3.3.1 Physische Barriere

Zu den physischen Abwehrstrategien des Darms gehört zum einen die kontinuierliche Propulsion des Darms. Sie bewirkt eine transiente Stuhlpassage, ohne die sich Mikroorganismen lokal ungehindert vermehren könnten. Weiterhin bilden Enterozyten und die angrenzende Mukusschicht eine epitheliale Diffusionsbarriere, die das Eindringen von Mikroorganismen in die Darmwand verhindern soll. Die Mukusschicht besteht aus Wasser-bindenden Muzinen, insbesondere aus Muzin-2, welche von intestinalen Becherzellen synthetisiert werden. Während die Mukusschicht im Dünndarm diskontinuierlich ist, setzt sie sich im Dickdarm aus zwei kontinuierlichen Schichten zusammen. Die innere Schicht (ca. 200 µm) befindet sich stationär auf dem Dickdarmepithel und wird stetig erneuert. Die Muzine bilden hier ein molekulares Netz aus Poren, welches für gastrointestinale Bakterien nahezu undurchlässig ist. Hier findet sich vor allem das immunologisch aktive Immunglobulin A und AMPs. Die wesentlich dickere, äußere Schicht (ca. 600 µm) ist durchlässiger für Bakterien und bildet so die Grundlage für die Besiedelung der Schleimhaut durch kommensale Mikroorganismen (Johansson et al., 2011; Johansson & Hansson, 2016). Eine pathologisch gesteigerte Durchlässigkeit der Mukusschicht in Kombination mit einem veränderten Mikrobiom ist ein aktuelles pathophysiologisches Modell für die Entstehung von entzündlichen Darmerkrankungen (Jakobsson et al., 2015; Johansson & Hansson, 2016; Wehkamp & Frick, 2017; Paone & Cani, 2020).

1.3.3.2 Biochemische Barriere

Die mukosale Verteidigung des Gastrointestinaltraktes erfordert neben der physischen auch eine biochemische Abwehrkomponente, zu der zelluläre und humorale Mechanismen der angeborenen und erworbenen Immunabwehr gehören. Im Gastrointestinaltrakt findet sich ubiquitär lymphatisches Gewebe des GALT, zu denen die Peyer-Plaques des Dünndarms, isolierte intestinale Lymphfollikel und auch die *Appendix vermiformis* gehören (Brandtzaeg & Pabst, 2004). Das GALT besteht aus immun-induktiven Strukturen, wie beispielsweise den M-Zellen der Peyer-Plaques, die intestinale Antigene erkennen. Zudem gehören immun-effektorische Strukturen zum GALT, welche das angeborene

und das erworbene Immunsystem aktivieren und damit eine Immunreaktion auslösen (Neutra et al., 2001; Brandtzaeg & Pabst, 2004). Die Induktion des angeborenen Immunsystems durch die Erkennung von MAMPs mittels PRPs hat eine Expression und Sekretion von Verteidigungsmolekülen zur Folge. Dazu gehören Immunglobuline, Komplementfaktoren und AMPs, die eine Invasion von Mikroorganismen in die Darmwand verhindern sollen. Die Induktion der erworbenen Immunabwehr bewirkt die Aktivierung von B- und T-Zellen sowie die Ausbildung eines immunologischen Gedächtnisses (White et al., 1995; Neutra et al., 2001; Brandtzaeg & Pabst, 2004; Sina et al., 2018).

1.3.4 Antimikrobielle Peptide

Antimikrobielle Peptide (AMPs) gehören zu den *Host defense peptides* (HDPs). Sie fungieren als direkte Bekämpfer von Infektionen und modulieren zusätzlich indirekt das angeborene Immunsystem. Es handelt sich bei AMPs um eine diverse Gruppe von Abwehrmolekülen der angeborenen Immunabwehr, die in allen Lebewesen vorkommen (Zasloff, 2002; Mookherjee et al., 2020). Neben der Wirkung auf Bakterien, Pilze und Viren zeigen AMPs auch zytotoxische Aktivität gegenüber Krebszellen. Aktuell sind mehr als 3000 verschiedene AMPs bekannt (Zasloff, 2002; Wang et al., 2016; Huan et al., 2020). Die meist kationischen Peptide unterscheiden sich in Konformation, Ladung, Hydrophobieizität und Sekundärstruktur. Sie weisen auch gemeinsame Merkmale, wie die geringe Größe und eine lineare oder zyklische Struktur auf (Otte et al., 2003; Wilson et al., 2013; Kang et al., 2017; Buda De Cesare et al., 2020; Lazzaro et al., 2020). Ihre Hauptfunktion ist der Schutz der Integrität des Darms gegenüber der kontinuierlichen Exposition von Mikroorganismen der Umwelt sowie die Aufrechterhaltung der Homöostase der Mikrobiota. Viele AMPs sind zudem an immunmodulatorischen Prozessen wie der Apoptose oder der Wundheilung beteiligt (Wang, 2014; Hancock et al., 2016; Koeninger et al., 2020). Die zentrale Gruppe der AMPs im Gastrointestinaltrakt stellen die Defensine dar (Ganz, 2003; Bevins & Salzman, 2011; Ostaff et al., 2013; Mukherjee & Hooper, 2015).

1.3.5 Defensine

Defensine sind endogene Peptide, die von Leukozyten und Epithelzellen gebildet und sezerniert werden (Ganz et al., 1985; Harder et al., 2001; Wehkamp, Fellermann, et al., 2005; Fruitwala et al., 2019). Sie sind kationisch geladen, bestehen aus 18–45 Aminosäuren und besitzen ein Molekulargewicht von 3–4 kDa (Lehrer & Lu, 2012; Ostaff et al., 2013). Neben ihrer direkten antimikrobiellen Aktivität erfüllen Defensine regulatorische Aufgaben der intestinalen Immunabwehr. Sie fördern unter anderem die Degranulation von Mastzellen, wirken anti-fibrinolytisch und chemotaktisch.

Anhand ihrer charakteristischen Cystein-Disulfid-Konfiguration lassen sich Defensine in zwei Hauptgruppen unterteilen: α - und β -Defensine (Ganz, 2003; Otte et al., 2003; Selsted & Ouellette, 2005; Hancock et al., 2016; Fruitwala et al., 2019).

1.3.5.1 α -Defensine

Derzeit sind sechs humane α -Defensine bekannt. Vier davon, die humanen neutrophilen Peptide 1–4 (HNPs) werden von Immunzellen wie neutrophilen Granulozyten, Monozyten und natürlichen Killerzellen exprimiert (Ganz et al., 1985; Selsted & Ouellette, 2005). Die verbleibenden zwei α -Defensine, die humanen Defensine 5 und 6 (HD-5 und HD-6), werden von Paneth-Zellen im Dünndarm produziert (Selsted & Ouellette, 2005; Lehrer & Lu, 2012).

Namensgebend für die humanen neutrophilen Peptide war die Erstbeschreibung in neutrophilen Granulozyten. HNPs besitzen ein breites antimikrobielles Wirkspektrum gegenüber Bakterien, Pilzen und behüllten Viren (Ganz et al., 1985; Holly et al., 2017). Zusätzlich besitzen sie immunmodulatorische Eigenschaften (Mookherjee & Hancock, 2007; Fruitwala et al., 2019).

Die beiden α -Defensine HD-5 und HD-6 sind maßgeblich an der biochemischen Barriere des Dünndarms beteiligt und werden in den Lieberkühn-Krypten von Paneth-Zellen exprimiert (Ganz, 2003; Fruitwala et al., 2019). Die Paneth-Zellen speichern HD-5 und HD-6 als Propeptide in intrazellulären Vesikeln, die durch einen bakteriellen Stimulus nach apikal sekretiert werden. Die Propeptide werden anschließend im Darmlumen durch proteolytische Prozesse, beispielsweise

durch Trypsin, in ihre aktive, antibiotische Form metabolisiert (Otte et al., 2003; Ouellette, 2011). Die antimikrobielle Wirksamkeit von α -Defensinen ergibt sich aus ihren strukturellen Komponenten, nämlich den kationischen und hydrophoben Abschnitten, mit denen sie hervorragend an mikrobielle Oberflächen, insbesondere an negativ geladene Bakterien binden können.

HD-5 entfaltet seine bakterizide Wirkung durch die Bildung dimerer Poren in der Zellmembran der Mikrobiota, was zum Absterben der Erreger führt (Ganz, 2003; Ouellette, 2011; Mukherjee & Hooper, 2015). Das antimikrobielle Wirksamkeitsspektrum von HD-5 erstreckt sich über Bakterien wie *Escherichia coli* oder *Staphylococcus aureus* über Pilze bis hin zu einigen Viren (Ericksen et al., 2005; Salzman et al., 2003; Zins et al., 2014).

HD-6 zeigt zwei antimikrobielle Wirkmechanismen. Sein direkt bakterizides Potential entfaltet HD-6 nur unter reduzierenden Bedingungen, wie sie im Darm herrschen. Dort zeigt es vor allem Wirkung gegen anaerobe Darmbakterien (Schroeder et al., 2015). Indirekt bakterizid wirkt HD-6 auf dem Grund der Kolonkrypten, wo ein aerobes Milieu herrscht und keine reduzierenden Bedingungen vorliegen. HD-6 kann hier die Bakterienbewegung durch die Ausbildung von Nanonetzen hemmen und damit eine Invasion der Schleimhaut durch Mikrobiota verhindern (Chu et al., 2012; Schroeder et al., 2015; Wehkamp & Stange, 2020).

1.3.5.2 β -Defensine

β -Defensine bilden die zweite Gruppe humaner Defensine und kommen ubiquitär in Wirbeltieren vor (Zasloff, 2002; Zhao & Lu, 2014). Die humanen β -Defensine (hBDs) werden hauptsächlich von Epithelzellen der Haut, des Atemtraktes, des Urogenitaltraktes und des Gastrointestinaltraktes exprimiert (McCray & Bentley, 1997; Bals et al., 1998; Dunsche et al., 2002; Ganz, 2003; Stange et al., 2005; Hazlett & Wu, 2011; Fruitwala et al., 2019). Auch Immunzellen wie Monozyten, Makrophagen und dendritische Zellen sind in der Lage, β -Defensine zu exprimieren (Duits et al., 2002; Ryan et al., 2011). Die endogenen Peptide fungieren ebenso als Bindeglied zwischen angeborenem und erworbenem Immunsystem, da sie neben ihrer antimikrobiellen Aktivität zusätzlich

chemotaktisch auf dendritische Zellen, T-Zellen und Makrophagen wirken (Otte et al., 2003; Semple & Dorin, 2012; Hancock et al., 2016; Koeninger et al., 2020). Aktuell sind vier Subgruppen der humanen β -Defensine näher beschrieben: die humanen β -Defensine 1–4 (García et al., 2001; Pazgier et al., 2006; Huan et al., 2020). Diese unterscheiden sich zum einen in ihrer antimikrobiellen Aktivität und zum anderen in ihrer Induzierbarkeit durch proinflammatorische sowie bakterielle Stimuli (Harder et al., 2001; O’Neil et al., 1999; Sørensen et al., 2005). Alle β -Defensine weisen bereits bei niedrigen Peptid-Konzentrationen eine Subgruppen-spezifische, breite antimikrobielle Aktivität gegen Mikroorganismen wie grampositive und gramnegative Bakterien, Pilze und Viren auf (Schneider et al., 2005). Im Wesentlichen agieren humane β -Defensine bakterizid, indem sie negative Ladungen auf mikrobiellen Membranen reduzieren und somit membranolytisch wirken (Gao et al., 2021). Für diese Wirkung sind vor allem die Umgebungsbedingungen ein entscheidender Faktor. Eine hohe lokale Salzkonzentration inhibiert zum Beispiel die antimikrobielle Aktivität von hBD-1 und hBD-2, während hBD-3 Salz-resistent ist (Goldman et al., 1997; Bals et al., 1998; Harder et al., 2001; Ageitos et al., 2017).

Die Expression von hBD-1 erfolgt konstitutiv und ubiquitär in allen Epithelien. Zusätzlich kann die Expression von hBD-1 durch bakterielle Antigene und proinflammatorische Zytokine wie Interleukin-1 β , TNF- α und IFN- γ gesteigert werden (Ganz, 2003; Pero et al., 2017). Die antimikrobielle Aktivität von hBD-1 hängt besonders von den Umgebungsbedingungen ab: hBD-1 in oxidierter Konformation zeigt nur eine geringe Wirksamkeit, beispielsweise gegen gramnegative Bakterien wie *Escherichia coli*. Die reduzierte Konformation von hBD-1 zeichnet sich ähnlich wie HD-6 durch die Ausbildung einer netzartigen, bakteriziden Struktur aus und erreicht dadurch eine breite antimikrobielle Aktivität gegen grampositive Bakterien und Pilze (Schroeder et al., 2011; Pero et al., 2017; Raschig et al., 2017).

Die β -Defensine hBD-2, hBD-3 und hBD-4 sind durch bakterielle Antigene und proinflammatorische Zytokine induzierbar. Sie wirken membranolytisch und bilden Poren in den Zellmembranen von Mikroben. Während hBD-1 vor allem

gegen gramnegative Bakterien wirksam ist, zeigen hBD-2, hBD-3 und hBD-4 auch gegen grampositive Erreger eine direkte bakterizide Wirkung (Hazlett & Wu, 2011; Jarczak et al., 2013; Zhao & Lu, 2014).

Zu den im Gastrointestinaltrakt vorkommenden β -Defensinen gehören hBD-1, hBD-2 und hBD-3, die von Epithelzellen im Rahmen der angeborenen Immunabwehr exprimiert werden (Otte et al., 2003; Wehkamp, Fellermann, et al., 2005). HBD-4 spielt im Darm eine allenfalls untergeordnete Rolle (García et al., 2001; Otte et al., 2009).

1.4 Komplexe Barrierestörungen des Gastrointestinaltraktes:

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CEDs) sind durch chronisch-progrediente oder schubförmig verlaufende Entzündungen der Schleimhaut des Gastrointestinaltraktes charakterisiert und treten mit einer Prävalenz von 0,3 % in der westlichen Hemisphäre auf (Ng et al., 2018). Es handelt sich bei den CEDs um komplexe Barrierestörungen der gastrointestinalen Schleimhaut, bei denen es zu einer defekten Interaktion zwischen angeborenem Immunsystem, Schleimhautbarriere und Mikrobiota kommt. Der Verlauf und der Progress von CEDs ist abhängig vom multidimensionalen Zusammenspiel CED-assoziiierter genetischer Polymorphismen (Khor et al., 2011; Ogura et al., 2001; Podolsky, 2002; Ellinghaus et al., 2015; Stange & Wehkamp, 2016), der Schleimhautentzündung und dem Darmmikrobiom (de Souza et al., 2017; Fritsch & Abreu, 2019; Manichanh et al., 2012; Ni et al., 2017; Wehkamp & Frick, 2017). Die häufigsten Entitäten sind Morbus Crohn (MC) und *Colitis ulcerosa* (CU).

MC kann klinisch anhand der Montreal-Klassifikation in einen ilealen, eine ileokolonischen, einen kolonischen sowie einen den oberen und/oder unteren Gastrointestinaltrakt betreffenden Subtyp eingeteilt werden (Silverberg et al., 2005). Die meist diskontinuierliche Entzündung der Schleimhaut manifestiert sich transmural. Hierdurch kann es zum Auftreten von Abszessen, Fisteln und Strikturen kommen (Abraham & Cho, 2009; Khor et al., 2011; Warren, 2004). Bei MC mit Beteiligung des Dünndarms kommt es zu einer Minderexpression von AMPs, speziell der von Paneth-Zellen exprimierten α -Defensine, die in etwa 50 %

der Fälle auf eine Mutation im NOD-2-Gen zurückzuführen ist (Simms et al., 2008; Wehkamp & Stange, 2010; Ouellette, 2011; G. Tan et al., 2015; Wehkamp & Stange, 2020). Bei MC mit Beteiligung des Dickdarms ist das sonst konstitutiv exprimierte β -Defensin hBD-1 erniedrigt und die Induktion der β -Defensine hBD-2 und hBD-3 beeinträchtigt (O'Neil et al., 1999). Aufgrund des Inflammationsgeschehens bei kolonischem MC kommt es zur vermehrten Bildung metaplastischer Paneth-Zellen, die nun α -Defensine auch im Kolon sekretieren (Tanaka et al., 2001). Die insuffiziente Expression der AMPs begünstigt eine Invasion intestinaler Mikrobiota und damit die Entstehung von MC (Wehkamp, Götz, et al., 2016).

CU tritt präferiert im Rektum auf und kann sich kontinuierlich über den Dickdarm im Sinne einer Pankolitis ausbreiten (Khor et al., 2011). Die Schleimhautentzündung beschränkt sich meist auf Mukosa und Submukosa und geht mit Entzündungen und Abszessen der Darmkrypten einher (Warren, 2004; Abraham & Cho, 2009; Khor et al., 2011; Stange & Schroeder, 2019). Der Barrieredefekt der CU begründet sich auf einer insuffizienten Struktur und Funktion der Mukusschicht als Teil der intestinalen Schleimhautbarriere bei suffizienter oder gesteigerter Expression antimikrobieller Peptide (Fahlgren et al., 2004; Klag et al., 2013; Post et al., 2019). Insbesondere das Muzin-2 als Strukturkomponente zeigt sich bei CU sowohl in entzündeten als auch in gesunden Dickdarmarealen reduziert (Post et al., 2019). Muzine sind mit ihrer negativ geladenen Oberflächenstruktur Andockpunkte für die positiv geladenen AMPs und bilden somit die Grundlage einer potenten Abwehr der intestinalen Schleimhaut (Stange & Schroeder, 2019). Weiterhin geht eine CU mit einer erniedrigten Anzahl von *Sentinel*-Becherzellen einher. Diese spezialisierten Becherzellen sitzen nahe der Krypta-Öffnung und können im Sinne der Abwehr nach Kontakt mit bakteriellen Antigenen vermehrt Schleim sekretieren und die benachbarten Zellen mittels Signaltransduktion alarmieren (Birchenough et al., 2016; Post et al., 2019).

MC und CU unterscheiden sich auch genetisch: Die etwa 160 bekannten Risikogene für CED wiegen bei der Entwicklung eines MC höher gegenüber der Entwicklung einer CU auf (Rosenstiel et al., 2009). Bei MC ist beispielsweise die

zuvor beschriebene Mutation im NOD-2 Gen zu erwähnen, die eine reduzierte Expression von α -Defensinen zur Folge hat (Ogura et al., 2001; Simms et al., 2008; Ouellette, 2011; G. Tan et al., 2015; Wehkamp & Stange, 2010, 2020; Mörbe et al., 2021). Weiterhin wirken sich Umweltfaktoren wie die Applikation von Antibiotika vor dem Erwachsenenalter, hohe Hygienestandards, Ernährung und auch der Nikotinabusus auf Verlauf und Progress einer CED aus (Rosenstiel et al., 2009; Frolkis et al., 2013).

Sowohl bei MC als auch bei CU kommt es durch den Barrieredefekt zur Dysbiose kommensaler Mikrobiota mit konsekutiver Invasion in die Mukosa, wie in Abbildung 2 dargestellt ist. Auch jene Mikrobiota, die normalerweise im Lumen des Darms eine immunologische Toleranz genießen, lösen nun in der Schleimhaut eine Aktivierung des Immunsystems aus, befeuern eine lokale Inflammation und manifestieren damit die chronisch entzündliche Darmerkrankung (Abraham & Cho, 2009; Klag et al., 2013; Wehkamp et al., 2009, S. 2009).

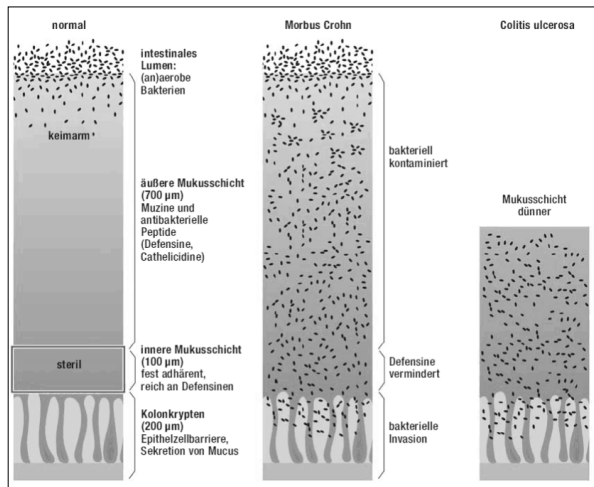


Abbildung 2: Schleimhautbarriere bei Gesunden, Morbus Crohn und *Colitis ulcerosa*. Mit freundlicher Genehmigung des Deutschen Ärzteblatts, „Chronisch entzündliche Darmerkrankungen“ (Wehkamp, Götz, et al., 2016)

1.5 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Die Ätiologie und Pathophysiologie der *Appendicitis acuta* sind trotz des hohen Lebenszeitriskos des Auftretens und ihrer medizinischen, sozialen und volkswirtschaftlichen Relevanz bis heute kaum verstanden. In dieser Arbeit soll das pathophysiologische Konzept einer komplexen Barrierestörung, wie es in den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen nachgewiesen wurde, am Beispiel der akuten Appendizitis untersucht werden.

Ziel dieser Arbeit ist die Beantwortung des folgenden primären und der sekundären Endpunkte:

Primärer Endpunkt

- Bestimmung der Expressionsmuster antimikrobieller Peptide (α -Defensine, β -Defensine) bei der *Appendicitis acuta*

Sekundäre Endpunkte

- Bestimmung des Schweregrades der *Appendicitis acuta* anhand der histopathologischen Stadien
- Zuordnung der Defensin-Expressionsmuster zu Schweregraden und histopathologischen Stadien der *Appendicitis acuta*
- Bestimmung der Art einer Barrierestörung bei der *Appendicitis acuta* aufgrund des vorliegenden Expressionsmusters der Defensine
- Korrelation der allgemeinen systemischen Entzündungsreaktion mit dem lokalen Expressionsmuster der Defensine

2 Material und Methoden

2.1 Material

Im Folgenden werden die verwendeten Materialien aufgelistet. Alle Chemikalien, Geräte und Verbrauchsgüter, die nicht aufgelistet sind, entsprechen der Standardlaborausstattung.

2.1.1 Equipment

Tabelle 1: Verwendete Geräte mit Hersteller-Angabe

Geräte	Hersteller
16R Megafuge	Thermo Scientific, USA
LightCycler® 480	Roche, Deutschland
Mastercycler gradient	Eppendorf, Deutschland
Nanodrop 1000	PEQLAB Biotechnologie, Deutschland
Tischzentrifuge	Eppendorf, Deutschland

2.1.2 Verbrauchsgüter

Tabelle 2: Verwendete Verbrauchsmaterialien mit Hersteller-Angabe

Produkt	Hersteller
Collection Tubes	Qiagen, Deutschland
Multiwell Plate 96, für Light Cycler® 480	Sarstedt, Deutschland
Light Cycler® 480 Sealing Foil	Roche, Deutschland

2.1.3 Chemikalien, Enzyme, Primer und Plasmide

2.1.3.1 Chemikalien

Tabelle 3: Verwendete Chemikalien mit Hersteller-Angaben

Chemikalien & Reagenzien	Hersteller
Ethanol 96 %	VWR, USA
Nuklease-freies Wasser	Qiagen, Deutschland
RNAse-freies Wasser	Qiagen, Deutschland
RNAlater RNA Stabilization Reagent	Qiagen, Deutschland
TRIzol® Reagenz	Thermo Fischer Scientific, USA

2.1.3.2 Enzyme und Kits

Tabelle 4: Verwendete Enzyme und Kits mit Hersteller-Angabe

Enzyme und Kits	Hersteller
Direct-zol™ RNA Miniprep	Zymo-Research Corp, Deutschland
iScript™ cDNA Synthesis Kit	Bio-Rad, USA
LightCycler® 480 SYBR Green I Master	Roche, Deutschland

2.1.3.3 Sequenzen, Primer und Plasmide

Alle Sequenzen der verwendeten humanen mRNA zur quantitativen *Real-Time*-Polymerase-Kettenreaktion (qRT-PCR) wurden aus der „*Nucleotide*“-Datenbank des *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) bezogen (Tab. 5). Die Herstellung der Primer erfolgte durch die Firmen Biomers, MWG-Biotech und Eurofins in Deutschland. Die jeweiligen Primer wurden mittels HPSF (*High Purity Salt Free*)-Verfahren aufgereinigt und bei -20 °C in Nuklease-freiem Wasser gelagert.

Tabelle 5: Verwendete Primer mit Angaben zu den Primer-Sequenzen für die qRT-PCR

Zielgen	Sense (5'-3')	Antisense (3'-5')	Hersteller
HD-5	GCCATCCTTGCTGCCATTC	AGATTTACACACCCCGGAGA	MWG-Biotech
HD-6	CCTCACCATCCTCACTGCTGTTC	CCATGACAGTGACAGTCCCATA	MWG-Biotech
hBD-1	GGCCTCAGGTGGTAACCTTCT	TTCTTCTGGTCACTCCCAGC	Eurofins
hBD-2	ATCAGCCATCAGGGTCTTGT	GAGACCACAGGTGCCAATTT	Eurofins
hBD-3	TGAAGCCTAGCAGCTATGAGGATC	CCGCCTCTGACTCTGCAATAA	Eurofins
IL-8	ATGACTTCCAAGCTGGCCGTGGC	TCTCAGCCCTCTTCAAAAACCTTC	MWG-Biotech

Die Plasmide, welche der qRT-PCR als externe Standardreferenz der zu detektierenden DNA-Abschnitte dienten, wurden durch die Mitarbeiter:innen der AG Wehkamp (Innere Medizin I, Universitätsklinikum Tübingen) synthetisiert.

2.1.4 Software

Tabelle 6: Verwendete Software

Programm	Hersteller
Light Cycler Software release 1.5.0	Roche, Deutschland
NanoDrop 1000 Operating Software, Version 3.8.1	Thermo Fischer, USA
SPSS Statistics, Version 25	IBM; Armonk, New York, USA

2.2 Methoden

2.2.1 Probengewinnung

Das Screening zur Rekrutierung von Patient:innen, bei denen aus der Gesamtschau der klinischen, laborchemischen und bildgebenden Befunde die Verdachtsdiagnose einer AA gestellt wurde, erfolgte in der chirurgischen Poliklinik der Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Tübingen. Als therapeutische Konsequenz ergab sich die Indikation zur Appendektomie und damit die mögliche Rekrutierung. Die Patient:innen wurden durch das ärztliche Personal für die vorliegende Studie rekrutiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis hierfür.

Die Appendektomie wurde primär in laparoskopischer Technik durchgeführt (vgl. Kapitel 1.2.6). Alle Patient:innen erhielten prä-operativ eine *Single shot*-Antibiose zur *Surgical Site infection* Prophylaxe, die das grampositive, gramnegative und anaerobe Erregerspektrum abdeckte. Die Absetzung der *Appendix vermiformis* erfolgte entweder durch eine Röder-Schlinge oder mittels eines linearen Klammernahtinstrumentes, dem sogenannten Endostapler (ENDOPATH™ ETS *Articulating Linear Cutter*, 45 mm, Firma Ethicon).

Die Probengewinnung aus der *Appendix vermiformis* erfolgte unmittelbar nach Resektion unter sterilen Kautelen durch das Operationsteam. Die Proben aus der vollständigen Appendix-Wand (ca. 5 x 5 mm) wurden im Bereich des *Corpus appendicis* mittels Skalpells entnommen, unmittelbar in einer RNA-Stabilisierungslösung (RNA_{later}) konserviert und bis zur Aufbereitung bei -20 °C gelagert. Die Planung der Entnahmestelle im Bereich des *Corpus appendicis* erfolgte nach Rücksprache mit dem Institut für Pathologie und

Neuropathologie des Universitätsklinikums Tübingen. Hierdurch war die uneingeschränkte histopathologische Aufarbeitung der Resektate durch die Pathologie gesichert, sodass den Patient:innen durch die Teilnahme an dieser Studie keine Nachteile in der histopathologischen Diagnostik und der Behandlung ihrer Erkrankung entstanden. Der weitere Transport der Proben erfolgte unter Einhaltung der Kühlkette. Die Proben wurden mittels fortlaufender Nummer auf den Probengefäßen und einem entsprechenden Vermerk im jeweiligen Operationsbericht dokumentiert, sodass eine postoperative Identifikation der Proben möglich war.

2.2.2 Probenaufarbeitung

Die weitere Aufarbeitung der Proben zur Bestimmung der Expressionsmuster antimikrobieller Peptide, genauer der α -Defensine HD-5 und HD-6 und der β -Defensine hBD-1, hBD-2 und hBD-3, erfolgte im Labor. Weiterhin wurde die Expression von Interleukin-8 untersucht.

Zur Aufarbeitung der Vollwandresektate wurde die jeweilige Probe aus der flüssigen RNA-Stabilisierungslösung entnommen und unmittelbar in einen Mörser auf Trockeneis (ca. $-78,5\text{ }^{\circ}\text{C}$) überführt. Anschließend erfolgte eine sofortige Einfrierung mittels flüssigen Stickstoffs. Die Vollwandprobe wurde mit einem Stößel gemörsert und zu einem Pulver homogenisiert. Bis zur Weiterverarbeitung der Probe lagerte sie in einem Reaktionsgefäß bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

2.2.2.1 RNA-Isolation aus Gewebeproben

Die RNA-Isolation erfolgte anschließend mithilfe des *Direct-zol™ RNA Miniprep*-Protokolls. Die pulverisierte Probe wurde mittels *TRIZOL® Reagenz* (Trizol) und 99 %igem Ethanol homogenisiert und anschließend in eine *RNAse-freie Zymo-Spin® IIC-Säule* überführt. Anhand des Hersteller-Protokolls wurde die Probe mittels *Direct-zol™ RNA-PreWash* und *RNA Wash Buffer* gewaschen und nachfolgend durch *DNase-/RNase-Free Water* aus der Silikamembran der Säule eluiert. Die weitere Lagerung erfolgte bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

2.2.2.2 Quantitative Analyse und Qualitätskontrolle der RNA

Nach der Isolation der RNA aus den Proben wurde sowohl die Quantität als auch die Qualität der RNA mithilfe des Nanodrop-Spektrophotometers bestimmt.

Bei der quantitativen, spektrophotometrischen Konzentrationsbestimmung projiziert eine Xenon-Quelle Licht durch die Probe und ein gegenüberliegender Detektor analysiert anhand des ankommenden Lichtes die Absorption. Diese Messung der RNA-Konzentration basiert auf dem Absorptionskoeffizienten bei 260 nm auf 10 mm Schichtdicke, welches dem Absorptionsmaximum von DNA und RNA entspricht.

Die Qualität bzw. der Reinheitsgrad einer RNA-Probe kann durch das Verhältnis des Absorptionskoeffizienten bei 260 nm zu 280 nm ermittelt werden, da sich Proteine bei einem Absorptionskoeffizienten von 280 nm detektieren lassen. Für RNA wird ein Quotient aus den Absorptionskoeffizienten von 260 nm zu 280 nm von $\sim 2,0$ als rein angenommen (Mülhardt, 2009). Bei deutlich niedrigeren Werten ist mit einer Verunreinigung durch Proteine, Phenole u. Ä. zu rechnen (Scientific 2010).

2.2.2.3 cDNA-Synthese

Die quantitative *Real-Time*-Polymerasekettenreaktion (qRT-PCR) erfordert eine DNA als Vorlage. Dafür musste die isolierte RNA durch die reverse Transkriptase des *iScript™ cDNA Synthese Kit* zunächst in DNA umgeschrieben werden. Die Inkubation erfolgte im Mastercycler gradient nach standardisiertem Verfahren (Tab. 7). Die Probenkonzentration betrug nach Umschreiben von RNA in cDNA 10 ng/µl. Die Lagerung der cDNA erfolgte bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Tabelle 7: Reaktionsprotokoll Mastercycler gradient zur cDNA-Synthese

Temperatur (°C)	Inkubationszeit (min)
25	5
42	30
85	5
4	∞

2.2.2.4 Quantitative *Real-Time* Polymerasekettenreaktion

Zur Bestimmung der Expressionsmuster von α - und β -Defensinen sowie IL-8 wurde eine quantitative Real-Time Polymerasekettenreaktion (qRT-PCR) durchgeführt, welche die absoluten Kopienzahl eines Genproduktes in einer 10 ng-cDNA-Probe ermittelt.

Im Rahmen einer Polymerasekettenreaktion (PCR) kommt es typischerweise zur Vervielfältigung bestimmter doppelsträngiger DNA-Abschnitte mittels spezifischer Primer, einzelner Nucleosidtriphosphate und einer hitzestabilen Polymerase. Die Amplifikation der DNA erfolgt in mehreren temperaturabhängigen Schritten. Zunächst kommt es zu einer Denaturierung und Spaltung der Wasserstoffbrücken, sodass die DNA einzelsträngig vorliegt. Anschließend erfolgt eine Primerhybridisierung (*Annealing*) und Bindung an die DNA, in dessen Folge die Polymerase binden und einen komplementären DNA-Strang synthetisieren kann (*Elongation*). Die *Annealing*-Temperatur ist in den Assays zum Teil unterschiedlich und wird in Tabelle 8 aufgeführt. Bei der qRT-PCR interkaliert zusätzlich ein fluoreszierender Farbstoff, in der durchgeführten Studie SYBR® Green, mit der zu amplifizierenden DNA. Zwischen dem ersten und dritten Amplifikationszyklus kommt es zu einer exponentiellen Vermehrung der DNA, die durch eine zur DNA proportionalen Fluoreszenz des Farbstoffes in Echtzeit am Monitor sichtbar gemacht werden kann.

Zur quantitativen Analyse dienen die in Kapitel 2.1.3.3 beschriebenen Plasmide als *Templates* für die qRT-PCR. Aus den Plasmiden mit bekannter Konzentration wurde eine Verdünnungsreihe als interne Standardkurve erstellt. So konnte die DNA-Konzentration anhand der fluoreszierenden Amplifikationsprodukte mittels *Cycling points* (Cp) festgestellt werden. Der *Cycling point* markiert den Beginn der exponentiellen Phase der qRT-PCR und somit jenen Messpunkt, bei dem die emittierte Proben-Fluoreszenz erstmalig signifikant stärker ist als die Hintergrund-Fluoreszenz.

Zur Durchführung der qRT-PCR wurden je nach gewünschtem Amplifikationsprodukt die zugehörigen Primer aus Tabelle 5 sowie ein Mastermix aus SYBR® Green, PCR-Pufferlösung und cDNA pipettiert.

Zusätzlich wurde die Schmelzkurve ermittelt um die Spezifität der qRT-PCR zu sichern. Die DNA spezifischer PCR-Produkte hat jeweils einen individuellen Schmelzpunkt, dessen Detektion die Unterscheidung zu unspezifischen Amplifikaten der qRT-PCR ermöglicht und in der Schmelzkurve abgebildet wird (Mülhardt, 2009). Die Etablierung der spezifischen Schmelzkurven erfolgte durch die AG Wehkamp (Innere Medizin I, Universitätsklinikum Tübingen). Die Analyse und Qualitätskontrolle erfolgten mittels Light Cycler Software.

Tabelle 8: Liste der verwendeten qRT-PCR Programme für die jeweiligen Gene

Gen	Denaturierung	Amplifikation	Schmelzkurve
HD-5,	95 °C,	96°C – 10 s	95°C – 1 s
HD-6	5 min	62°C – 5 s 72°C – 10 s	65°C – 15 s 95°C – ∞
IL-8,	96 °C,	96°C – 10 s	95°C – 1 s
hBD-1,	5 min	62°C – 5 s 72°C – 10 s	60°C – 15 s 95°C – ∞
hBD-3			
hBD-2	96 °C,	95°C – 10 s	95°C – 1 s
	5 min	60°C – 5 s 72°C – 10 s	58°C – 15 s 95°C – ∞

2.3 Studienkollektiv

Die Datenerhebung der vorliegenden Studie erfolgte im Zeitraum vom 16.07.2019–09.08.2020 in der Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Tübingen.

In die Studie konnten unter Berücksichtigung des Ethikvotums und der Ausschlusskriterien 147 Patient:innen eingeschlossen werden, von denen 69 (46,9 %) männlich und 78 (53,1 %) weiblich waren. Das durchschnittliche Alter betrug 36,1 Jahre (17–84 Jahre, SD 16,3).

Das Einschlusskriterium war die Appendektomie bei klinischem, laborchemischem und/oder bildmorphologischem Verdacht auf eine AA.

Ausschlusskriterien waren Minderjährigkeit, fehlende Einwilligungsfähigkeit, eine aktive Hepatitis-C- oder HIV-Infektion sowie Malignität der Appendixresektate.

Tabelle 9: Geschlechterverteilung und Durchschnittsalter

	[n (%)]	Alter in Jahren MW (SD)
Gesamt	147 (100)	36,1 (16,13)
Männlich	69 (46,9)	34,39 (14,98)
Weiblich	78 (53,1)	37,6 (17,03)

Kardiopulmonale Begleiterkrankungen des Studienkollektivs bilden die Diagnosen arterielle Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Asthma bronchiale, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und Adipositas ab. Die Gruppe der gastrointestinalen Begleiterkrankungen beinhaltet die Diagnosen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und *Colitis ulcerosa* sowie das Reizdarmsyndrom.

Der physische Zustand der Patient:innen wurde nach der Klassifikation der *American Society of Anesthesiologists* (ASA) eingeteilt. ASA-I klassifiziert gesunde Patient:innen ohne Vorerkrankungen. Patient:innen mit milden systemischen Erkrankungen wurden als ASA-II eingestuft. Dies beinhaltet Erkrankungen ohne wesentliche substanzielle Einschränkungen, wie zum Beispiel Nikotinabusus, regelmäßiger Alkoholkonsum, Schwangerschaft,

Adipositas (30–40 kg/m²), milde arterielle Hypertonie, milder Diabetes mellitus und leichte Lungenerkrankungen. Patient:innen, die einem ASA-III zugeordnet wurden, wiesen schwere systemische Erkrankungen auf, die eine konstante Bedrohung für das Leben darstellten und damit substanzielle Einschränkungen bedeuteten. Dazu zählten u.a. ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus oder arterielle Hypertonie, Adipositas mit einem BMI \geq 40 kg/m², Alkoholabhängigkeit, Hepatitis, terminale Niereninsuffizienz und schwere kardiale Erkrankungen (American Society of Anesthesiologists, 2020). ASA-Klassifizierungen > III sind im Studienkollektiv nicht aufgetreten.

Tabelle 10: ASA-Risikoklassifikation des Studienkollektivs

ASA	[n (%)]
I	93 (63,3)
II	49 (33,3)
III	5 (3,4)

Die histopathologische Untersuchung der Appendektomieproben erfolgte durch die Abteilung für Pathologie und Neuropathologie des Universitätsklinikums Tübingen.

Die Befunde „keine Appendizitis“ (Gruppe 1) und „chronische bzw. Zustand nach abgelaufener Appendizitis“ (Gruppe 2) wurden zur Gruppe „keine AA“ zusammengefasst. Die histopathologischen Diagnosen „katarrhalische AA“ und „erosive AA“ (Gruppe 3) wurden gemeinsam erfasst und bildeten die Gruppe der „unkomplizierten Appendizitis“. Die histopathologischen Befunde einer „(ulzero-)phlegmonösen AA“ (Gruppe 4) sowie der „gangränösen, abszedierenden oder perforierten AA“ (Gruppe 5) bildeten die Gruppe „komplizierte Appendizitis“.

Zusätzlich wurde erfasst, ob bei der histopathologischen Befundung ein Appendikolith im Appendixlumen beschrieben wurde.

2.4 Ethik und Biomaterialverordnung

Die Studie wurde unter Einhaltung der ethischen Grundlagen unter der Berücksichtigung des Schutzes der Rechte und des Wohlbefindens der an der medizinischen Forschung teilnehmender Personen durchgeführt. Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen und des Universitätsklinikums Tübingen gab am 23.02.2018 ein positives Votum zur Durchführung dieser Studie ab (077/2018BO2). Die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis wurden bei der Erstellung und Durchführung der Studie eingehalten.

Die Studie wurde im deutschen Register für klinische Studien unter der Nummer DRKS00024704 registriert.

Alle Patient:innen wurden präoperativ über die Verwendung des entnommenen Gewebes zu Forschungszwecken aufgeklärt und gaben ihr informiertes, schriftliches Einverständnis. Durch die Teilnahme an dieser Studie ist den Patient:innen kein Nachteil hinsichtlich ihrer medizinischen Versorgung entstanden.

2.5 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive, nicht randomisierte, experimentelle Querschnittsstudie.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung und grafische Darstellung erfolgte unter Verwendung von IBM SPSS Statistics 25 (International Business Machines Corporations, Armonk, New York, USA).

Die Darstellung der gewonnenen Daten erfolgt mittels deskriptiver Statistik, welche die Anzahl (n), Median, Mittelwert (MW), Minimum und Maximum, Interquartilbereich (IQR) und Standardabweichung (SD) abbildet. Aufgrund der höheren Unempfindlichkeit gegenüber Ausreißern und der größeren Robustheit bei schiefen Verteilungen wird im Ergebnisteil bevorzugt der Median angegeben, um eine realistischere Einschätzung der Datenverteilung zu gewährleisten.

Der Exploration und Deskription der Daten folgte eine Testung auf Normalverteilung nach Kolmogorow-Smirnow. Unabhängige Stichproben bei nominalem Skalenniveau wurden anhand des Chi-Quadrat-Tests auf Signifikanz getestet. Bei Vorhandensein einer Ordinalskala und/oder Ratioskala mit fehlender Normalverteilung wurde bei zwei unabhängigen Stichproben ein Mann-Whitney U-Test, bei mehr als zwei unabhängigen Stichproben ein Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Bei signifikantem Unterschied nach Kruskal-Wallis erfolgte im Anschluss eine post-hoc Testung nach Dunn-Bonferroni.

Lagen Daten mit einer Ratioskala und Normalverteilung vor, wurde bei zwei unabhängigen Stichproben der t-Test durchgeführt. Bei mehr als zwei unabhängigen Stichproben kam eine einfaktorielle Varianzanalyse zur Anwendung.

Um den Zusammenhang von zwei Merkmalen zu analysieren, wurde das Chancenverhältnis (Odds Ratio, OR) bei einem Konfidenzintervall (KI) von 95 % errechnet. Dabei bedeutet eine $OR = 1$, dass kein Unterschied zwischen den Gruppen besteht, eine $OR > 1$, dass für eine Gruppe eine höhere Chance zu erkranken besteht und eine $OR < 1$, dass eine Gruppe eine geringere Chance hat, zu erkranken.

Die Korrelation berechnete sich in dieser Arbeit aufgrund vorliegender ordinalskalierten Daten und fehlender Normalverteilung der metrischen Daten mittels Spearman-Korrelationskoeffizienten (r_s). Die Effektstärke der Korrelation wurde nach Cohen in einen milden ($r_s < 0,3$), einen moderaten ($r_s \geq 0,3 - r_s < 0,5$) und einen starken Zusammenhang ($r_s \geq 0,5$) eingeteilt.

3 Ergebnisse

In dieser Arbeit wurden im Zeitraum vom 16.07.2019–09.08.2020 147 Gewebeproben von Appendektomien bei V.a. *Appendicitis acuta* (AA) analysiert. Die Untersuchungen zur Ätiopathogenese der AA mit der Fragestellung einer intestinalen Barrierestörung erfolgte durch die Expressionsanalyse antimikrobieller Peptide (AMPs) mittels qRT-PCR. Die Expressionslevel der AMPs des Studienkollektivs wurden im Hinblick auf den Entzündungsstatus der Appendixresektate, den Schweregrad der AA und das histopathologische Stadium der AA analysiert. Zudem erfolgte einer Untersuchung von Laborparametern und Interleukin-8 hinsichtlich ihrer Prädiktion zur Einschätzung des Schweregrades einer AA.

3.1 Deskriptive Analyse

3.1.1 Appendektomie

Das gesamte Studienkollektiv mit V.a. *Appendicitis acuta* (n = 147) wurde primär in laparoskopischer Technik operiert. Intraoperative Konversionen von Laparoskopie zu Laparotomie wurden in zwei (1,4 %) Fällen vorgenommen. Die Absetzung der *Appendix vermiformis* erfolgte in 142 (96,6 %) der Fälle mit Hilfe eines Endostaplers. Bei vier (2,7 %) Appendektomien wurde die Klammernahetreihe des Endostaplers zusätzlich laparoskopisch übernäht. In einem Fall (0,7 %) erfolgte die Absetzung der *Appendix vermiformis* mittels Röder-Schlinge.

In 130 (88,4 %) Fällen wurde die *Appendix vermiformis* an der Appendixbasis abgesetzt. Bei 14 (9,5 %) Patient:innen erfolgte eine Zökopolresektion, bei drei (2 %) Patient:innen eine Ileozökalsektion.

3.1.2 Histopathologie und Schweregrade

Die histopathologische Analyse der Appendixresektate (Tab. 11) ergab bei sechs (4,1 %) Proben eine unauffällige *Appendix vermiformis* (Gruppe 1). Bei 14 (9,5 %) Proben wurde eine chronische bzw. abgelaufene AA diagnostiziert (Gruppe 2). Diese histopathologischen Befunde ergaben den Schweregrad „keine AA“ mit insgesamt 20 (13,6 %) Proben.

Die Diagnose einer katarrhalischen, erosiven AA wurde bei 20 (13,6 %) Proben befundet und dem Schweregrad einer „unkomplizierten AA“ zugeordnet.

Weitere 62 (42,2 %) Proben ergaben eine (ulzero-)phlegmonöse AA (Gruppe 4) und bei 45 (30,6 %) Proben wurde die Diagnose einer gangränösen, abszedierenden oder perforierten AA (Gruppe 5) gestellt. Insgesamt bildeten diese 107 (72,8 %) Proben den Schweregrad einer komplizierten AA ab.

Tabelle 11: Histopathologische Befunde der Appendixresektate und Schweregrade der *Appendicitis acuta*

Histopathologischer Befund [n (%)]				
Unauffällige <i>Appendix vermiformis</i> (Gruppe 1)	Chronische/ abgelaufene AA (Gruppe 2)	Katarrhalische, erosive AA (Gruppe 3)	(Ulzero-) phlegmonöse AA (Gruppe 4)	Gangränöse/ abszedierende/ perforierte AA (Gruppe 5)
6 (4,1)	14 (9,5)	20 (13,6)	62 (42,2)	45 (30,6)
Schweregrade [n (%)]				
Keine AA	Unkomplizierte AA	Komplizierte AA		
20 (13,6)	20 (13,6)	107 (72,8)		

3.1.3 Begleiterkrankungen

Die Begleiterkrankungen des Studienkollektivs sind in Tabelle 12 dargestellt. Es erfolgte eine Einteilung in kardiopulmonale und gastrointestinale Begleiterkrankungen.

Die Mehrheit der Patient:innen wies keine kardiopulmonalen Begleiterkrankungen auf. In der Gruppe, in der keine AA vorlag, litten drei (15 %) der Patient:innen an kardiopulmonalen Begleiterkrankungen, während 17 (85 %) keine kardiopulmonalen Begleiterkrankungen vorwiesen. In der Gruppe mit AA hatten 37 (29,1 %) der Patient:innen kardiopulmonale Begleiterkrankungen, 90 (70,9 %) gaben keine kardiopulmonalen Begleiterkrankungen an.

Auch gastrointestinale Begleiterkrankungen lagen im Studienkollektiv nur selten vor. In der Gruppe ohne AA litt ein (5 %) Patient an gastrointestinalen Begleiterkrankungen, während 19 (95 %) keine gastrointestinalen Vorerkrankung angaben. In der Gruppe mit AA wiesen 11 (8,7 %) Patient:innen gastrointestinale Begleiterkrankungen auf, 116 (91,3 %) gaben keine gastrointestinalen Begleiterkrankungen an.

Im gesamten Kollektiv waren keine CEDs bekannt oder vordiagnostiziert.

Tabelle 12: Begleiterkrankungen

	Begleiterkrankungen			
	kardiopulmonal		gastrointestinal	
	[n (%)]		[n (%)]	
	ja	nein	ja	nein
Keine <i>Appendicitis acuta</i>	3 (15)	17 (85)	1 (5)	19 (95)
<i>Appendicitis acuta</i>	37 (29,1)	90 (70,9)	11 (8,7)	116 (91,3)
Gesamt	40	107	12	125

3.2 Ätiopathogenese der *Appendicitis acuta*

3.2.1 Lumenverlegung der *Appendix vermiformis* durch Appendikolith

Im Rahmen der histopathologischen Untersuchung wurde neben den Entzündungsstatus und dem Stadium der AA auch das Vorkommen eines Appendikoliths überprüft (Tab. 13, Abb. 3).

Insgesamt konnte bei 22 (15 %) Fällen des gesamten Studienkollektivs ein Appendikolith im Appendixlumen nachgewiesen werden.

Die Prävalenz des Vorkommens eines Appendikoliths lag sowohl in der Gruppe mit AA als auch in der Gruppe ohne Inflammation bei 15 %. Hier konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens eines Appendikolithen nachgewiesen werden ($p=,996$). Das Chancenverhältnis (OR, Tab. 14) betrug etwa 1, sodass weder für die Gruppe mit AA noch für die Gruppe ohne AA durch das Vorkommen eines Appendikoliths eine höhere Chance zu erkranken bestand (OR 0,997; 95 %-KI 0,266–3,734).

Bei der Subgruppenanalyse der Schweregrade unter Ausschluss der Gruppe ohne Inflammation zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit unkomplizierter AA und der Gruppe mit komplizierten AA ($p<,001$). Die Prävalenz eines Appendikoliths betrug in der Gruppe mit unkomplizierter AA 45 % und in der Gruppe mit komplizierter AA nur 9,3 %. Das Chancenverhältnis für das Auftreten einer unkomplizierten versus eines komplizierten Verlaufs bei Vorliegen eines Appendikoliths lag bei < 1 (OR 0,126; 95 %-Konfidenzintervall 0,042–0,377, Tab. 14). Folglich bestand bei Vorliegen eines Appendikoliths ein vermindertes Risiko, eine komplizierte AA zu entwickeln.

Statistische Unterschiede wurden anhand des Chi-Quadrat-Test ermittelt.

Tabelle 13: Vorkommen eines Appendikoliths nach Schweregraden einer *Appendicitis acuta*

Entzündungsstatus Schweregrad	Appendikolith	
	Nein [n (%)]	Ja [n (%)]
Keine <i>Appendicitis acuta</i>	17 (85 %)	3 (15 %)
<i>Appendicitis acuta</i>	108 (85 %)	19 (15 %)
Unkomplizierte AA	11 (55 %)	9 (45 %)
Komplizierte AA	97 (90,7 %)	10 (9,3 %)
Gesamt	125 (85 %)	22 (15 %)

Tabelle 14: Odds Ratio bei Vorkommen eines Appendikoliths

Entzündungsstatus	Odds ratio	95 %-Konfidenzintervall	p-Wert
Keine AA vs. AA	0,997	0,266-3,734	.996
Schweregrad			
Unkomplizierte vs. komplizierte AA	0,126	0,42-0,377	<.001

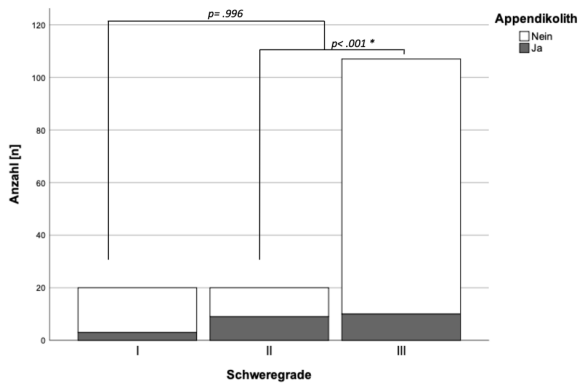


Abbildung 3: Vorkommen eines Appendikoliths bei V.a. *Appendicitis acuta* nach Schweregraden, I: keine Appendizitis; II: unkomplizierte AA, III: komplizierte AA

3.2.2 Expression des α -Defensins HD-5

Die Expression von HD-5 wurde in 147 Proben gemessen und ist in Tabelle 15 und Abbildung 4 dargestellt.

Die Zahl der HD-5 Transkripte zeigte sich in der Gruppe, in der eine AA vorlag gegenüber der Gruppe ohne AA signifikant reduziert ($p=.002$).

Bei der differenzierten Analyse nach Schweregraden der AA nahm die HD-5 Expression bei zunehmendem Schweregrad ab. Während die HD-5 Expression in der Gruppe ohne AA bei $8,59 \cdot 10^2$ Transkripten/10 ng mRNA lag, betrug sie in der Gruppe mit unkomplizierter AA noch $3,06 \cdot 10^2$ Transkripte/10 ng mRNA und in der Gruppe mit komplizierter AA nur noch $4,41 \cdot 10^1$ Transkripte/10 ng mRNA. Die Tendenz der verminderten HD-5 Expression ist zwischen der Gruppe ohne AA und mit unkomplizierter AA nicht signifikant ($p= 1.0$). Zwischen der Gruppe ohne AA und mit komplizierter AA ($p=.002$), sowie zwischen der Gruppe mit unkomplizierter AA und komplizierter AA ($p=.013$) unterscheidet sich die HD-5 Expression signifikant.

Obwohl sich auf histopathologischer Basis ein genereller Unterschied der Stadien zeigte ($p=.002$), konnte sich dieser Unterschied im paarweisen Vergleich nicht bestätigen. Die post-hoc Testungen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den histopathologischen Gruppen identifizieren.

Statistische Unterschiede wurden mittels Mann-Whitney U-Test, Kruskal-Wallis-Test und Dunn-Bonferroni-Testungen ermittelt.

Tabelle 15: Expressionsanalyse von HD-5 in Appendixresektaten

	Gruppe	[n]	HD-5 Transkripte/10 ng mRNA
Keine <i>Appendicitis acuta</i>	I	20	8,59*10² [1,22*10 ¹ -1,89*10 ⁵ ; IQR: 4,72*10 ³]
Histopathologisch unauffällige <i>Appendix vermiformis</i>	1	6	1,04*10³ [3,00*10 ¹ -1,89*10 ⁵ ; IQR: 1,89*10 ⁵]
Chronische/abgelaufene AA	2	14	6,00*10² [1,22*10 ¹ -3,85*10 ⁴ ; IQR: 5,79*10 ³]
<i>Appendicitis acuta</i>		127	5,70*10¹ [0-3,96*10 ⁴ ; IQR: 4,97*10 ²]
Unkomplizierte AA	II	20	3,06*10²
= Katarrhalische, erosive AA	3		[0-3,96*10 ⁴ ; IQR: 5,31*10 ³]
Komplizierte AA	III	107	4,41*10¹ [0-2,80*10 ⁴ ; IQR: 4,13*10 ²]
(Ulzero-) phlegmonöse AA	4	62	2,97*10¹ [0-2,80*10 ⁴ ; IQR: 5,13*10 ²]
Gangränöse/abszedierende/perforierte AA	5	45	5,34*10¹ [0-2,59*10 ⁴ ; IQR: 2,37*10 ²]

Anzahl [n], mediane Transkriptzahl/10 ng mRNA, Minimum-Maximum, Interquartilbereich (IQR)

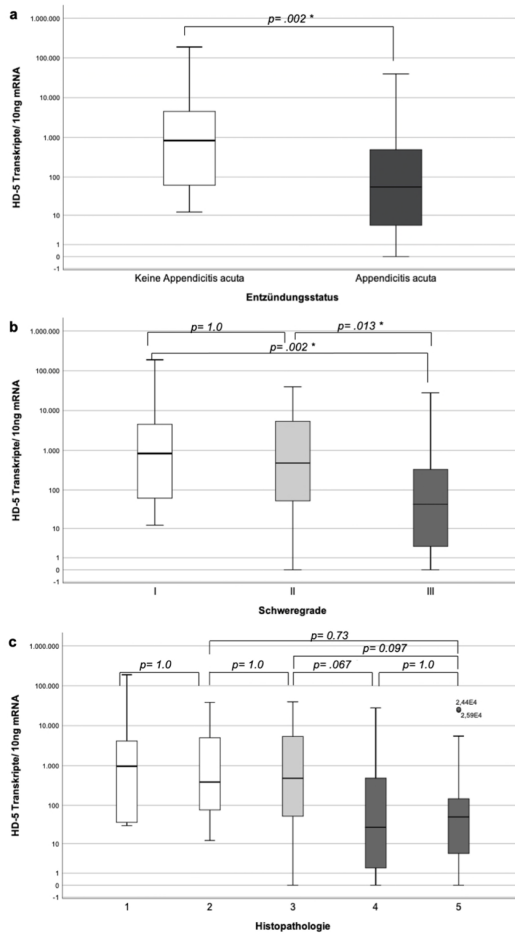


Abbildung 4: Expressionsanalyse von HD-5 in Bezug auf

- a) Entzündungsstatus: Keine AA (n = 20), AA (n = 127).
- b) Schweregrade: Gruppe I (n = 20) ohne AA, Gruppe II (n = 20) mit unkomplizierter AA, Gruppe III (n = 107) mit komplizierter AA.
- c) Histopathologie: Gruppe 1 mit unauffälliger *Appendix vermiformis* (n = 6), Gruppe 2 mit chronischer/abgelaufener Appendizitis (n = 14), Gruppe 3 mit katarrhalischer/erosiver AA (n = 20), Gruppe 4 mit (ulzero-)phlegmonöser AA (n = 62), Gruppe 5 mit gangränöser/abszedierender/perforierter AA (n = 45).

3.2.3 Expression des α -Defensins HD-6

Die Expression von HD-6 wurde in 147 Proben gemessen und ist in Tabelle 16 und Abbildung 5 dargestellt. HD-6 zeigte sich in Appendixresektaten mit AA gegenüber Proben ohne AA signifikant reduziert. Die HD-6 Transkriptzahl war in Proben mit AA etwa um den Faktor 5,7 vermindert (31,2 versus 5,4 Transkripte/10 ng mRNA; $p=.006$).

Die Analyse der HD-6 Expression im Hinblick auf die Schweregrade der AA zeigte eine signifikant verringerte Expression bei Proben mit komplizierter AA gegenüber Proben ohne Inflammation ($p=.011$). Zwischen Proben ohne Entzündung und mit unkompliziert AA konnte kein signifikanter Unterschied in der HD-6 Expression festgestellt werden ($p=.424$). Auch die Transkriptzahlen zwischen unkomplizierter AA und komplizierter AA zeigten keinen signifikanten Unterschied ($p=.972$).

Die Subgruppenanalyse nach histopathologischen Stadien zeigte eine tendenziell abnehmende HD-6 Expression bei zunehmendem Stadium der AA. Diese Tendenz hinsichtlich der histopathologischen Stadien war nur marginal signifikant, sodass eine statistische post-hoc Testung der Gruppen untereinander nicht durchgeführt werden konnte ($p=.062$).

Statistische Unterschiede wurden mittels Mann-Whitney U-Test, Kruskal-Wallis-Test und Dunn-Bonferroni-Testungen ermittelt.

Tabelle 16: Expressionsanalyse von HD-6 in Appendixresektaten

	Gruppe	[n]	HD-6 Transkripte/10 ng mRNA
Keine <i>Appendicitis acuta</i>	I	20	3,12*10¹ [0-3,72*10 ⁴ ; IQR: 3,15*10 ²]
Histopathologisch	1	6	2,91*10¹ [3,54-3,72*10 ⁴ ; IQR: 9,56*10 ³]
unauffällige <i>Appendix vermiformis</i>			
Chronische/abgelaufene AA	2	14	3,12*10¹ [0-1,35*10 ⁴ ; IQR: 2,86*10 ²]
<i>Appendicitis acuta</i>		127	5,40 [0-4,00*10 ³ ; IQR: 3,39*10 ¹]
Unkomplizierte AA	II	20	3,54 [0-2,90*10 ³ ; IQR: 2,72*10 ²]
= Katarrhalische, erosive AA	3		
Komplizierte AA	III	107	6,49 [0-4,00*10 ³ ; IQR: 2,55*10 ¹]
(Ulzero-) phlegmonöse AA	4	62	1,07*10¹ [0-4,00*10 ³ ; IQR: 2,78*10 ¹]
Gangränöse/abszedierende/ perforierte AA	5	45	4,01 [0-3,11*10 ³ ; IQR: 2,39*10 ¹]

Anzahl [n], mediane Transkriptzahl/10 ng mRNA, Minimum-Maximum, Interquartilbereich (IQR)

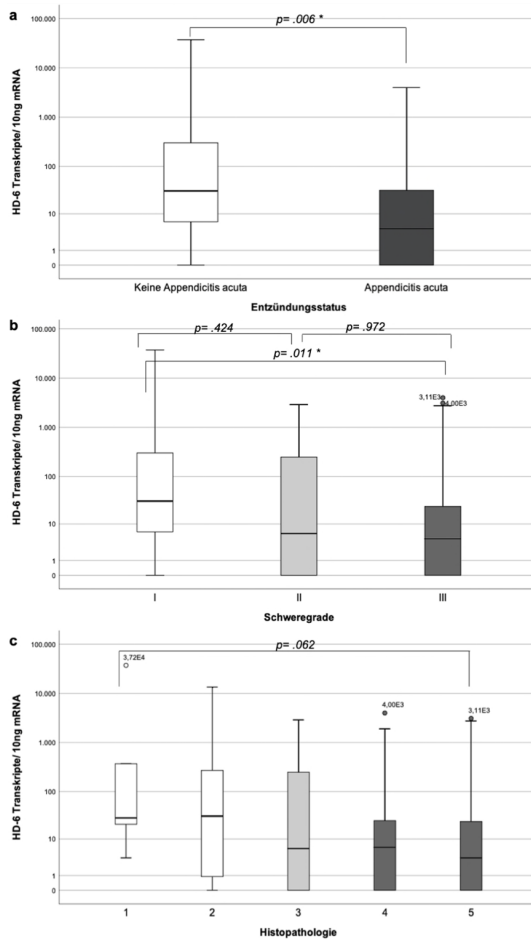


Abbildung 5: Expressionsanalyse von HD-6 in Bezug auf

- Entzündungsstatus: Keine AA (n = 20), AA (n = 127).
- Schweregrade: Gruppe I (n = 20) ohne AA, Gruppe II (n = 20) mit unkomplizierter AA, Gruppe III (n = 107) mit komplizierter AA.
- Histopathologie: Gruppe 1 mit unauffälliger *Appendix vermiformis* (n = 6), Gruppe 2 mit chronischer/abgelaufener Appendizitis (n = 14), Gruppe 3 mit katarrhalischer/erosiver AA (n = 20), Gruppe 4 mit (ulzero-)phlegmonöser AA (n = 62), Gruppe 5 mit gangränöser/abszedierender/perforierter AA (n = 45).

3.2.4 Expression des β -Defensins hBD-1

Die Expression von hBD-1 wurde in 147 Proben gemessen und ist in Tabelle 17 und Abbildung 6 dargestellt. Die Expression von hBD-1 zeigte keine signifikanten Unterschiede in der Expression im Hinblick auf Entzündungsstatus, den Schweregrad und die histopathologischen Stadien.

Eine Abnahme zeigte sich zwischen Proben ohne AA und mit AA von $1,93 \cdot 10^2$ auf $1,65 \cdot 10^{-3}$ Transkripte/10 ng mRNA, die sich marginal nicht signifikant darstellte ($p=.053$).

Insgesamt war eine Tendenz in Richtung Reduktion der hBD-1 Expression auch in Bezug auf die Schweregrade zu erkennen. Die hBD-1 Expression sank zwischen der Gruppe ohne AA mit 193 Transkripten/10 ng mRNA auf 7,60 Transkripte/10 ng mRNA in der Gruppe mit unkomplizierter AA. In der Gruppe mit komplizierter AA war nahezu keine hBD-1 Expression ($5,26 \cdot 10^{-4}$ Transkripte/10 ng mRNA) mehr zu detektieren. Die Tendenz der hBD-1 Abnahme war marginal nicht signifikant ($p=.055$).

Die differenzierte Analyse der hBD-1 Expression nach histopathologischen Stadien zeigte ebenfalls einen Trend zur hBD-1 Reduktion bei Progression der AA. Innerhalb des Kollektivs mit akuter Appendizitis nahm die Expression von hBD-1 kontinuierlich ab: Betrug die Transkriptzahl bei der Gruppe 3 noch 7,60/10 ng mRNA, so sank die Transkriptzahl bei Gruppe 4 auf $8,49 \cdot 10^{-3}$ /10 ng mRNA und bei Gruppe 5 weiter auf $2,73 \cdot 10^{-5}$ /10 ng mRNA. Die Tendenz zwischen den histopathologischen Stadien des Studienkollektivs war ohne statistische Signifikanz ($p=.185$).

Statistische Unterschiede wurden mittels Mann-Whitney U-Test und Kruskal-Wallis-Test ermittelt.

Tabelle 17: Expressionsanalyse von hBD-1 in Appendixresektaten

	Gruppe	[n]	hBD-1 Transkripte/10 ng mRNA
Keine <i>Appendicitis acuta</i>	I	20	1,93*10² [0-2,21*10 ⁴ ; IQR: 4,77*10 ³]
Histopathologisch unauffällige <i>Appendix</i> <i>vermiformis</i>	1	6	1,83*10² [0-1,47*10 ⁴ ; IQR: 1,40*10 ⁴]
Chronische/abgelaufene AA	2	14	3,16*10² [0-2,21*10 ⁴ ; IQR: 3,34*10 ³]
<i>Appendicitis acuta</i>		127	1,65*10⁻³ [0-4,69*10 ⁴ ; IQR: 2,66*10 ²]
Unkomplizierte AA	II	20	7,60 [0-1,16*10 ⁴ ; IQR: 3,28*10 ³]
= Katarrhalische, erosive AA	3		
Komplizierte AA	III	107	5,26*10⁻⁴ [0-4,69*10 ⁴ ; IQR: 1,89*10 ²]
(Ulzero-) phlegmonöse AA	4	62	8,49*10⁻³ [0-4,69*10 ⁴ ; IQR: 2,12*10 ²]
Gangränöse/abszedierende/ perforierte AA	5	45	2,73*10⁻⁵ [0-1,92*10 ⁴ ; IQR: 4,71*10 ¹]

Anzahl [n], mediane Transkriptzahl/10 ng mRNA, Minimum-Maximum, Interquartilbereich (IQR)

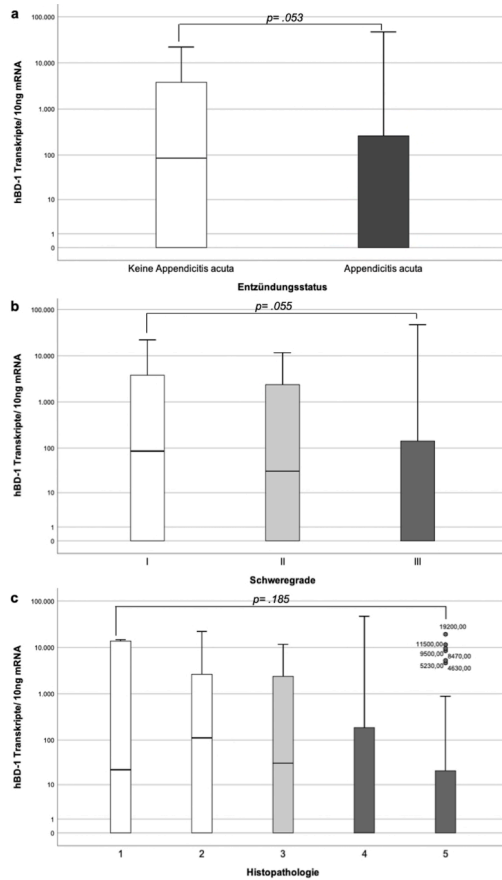


Abbildung 6: Expressionsanalyse von hBD-1 in Bezug auf

- Entzündungsstatus: Keine AA (n = 20), AA (n = 127).
- Schweregrade: Gruppe I (n = 20) ohne AA, Gruppe II (n = 20) mit unkomplizierter AA, Gruppe III (n = 107) mit komplizierter AA.
- Histopathologie: Gruppe 1 mit unauffälliger *Appendix vermiformis* (n = 6), Gruppe 2 mit chronischer/abgelaufener Appendizitis (n = 14), Gruppe 3 mit katarrhalischer/erosiver AA (n = 20), Gruppe 4 mit (ulzero-)phlegmonöser AA (n = 62), Gruppe 5 mit gangränöser/abszedierender/perforierter AA (n = 45).

3.2.5 Expression des β -Defensins hBD-2

Die Expression von hBD-2 wurde in 147 Proben gemessen und ist in Tabelle 18 und Abbildung 7 dargestellt.

Die Expression von hBD-2 zeigte keinen Unterschied zwischen Proben ohne AA und mit AA ($p=.934$). Bei der Analyse der hBD-2 Expression nach Schweregraden der AA konnte zwischen der Gruppe, in der keine AA vorlag, sowie der Gruppe mit unkomplizierter AA ebenfalls keine unterschiedliche hBD-2 Expression festgestellt werden. Jedoch zeigte sich die Expression in der Gruppe mit komplizierter AA gegenüber Proben ohne Inflammation und Proben mit unkomplizierter AA etwa um den Faktor 24 erhöht und stieg auf 24,7 Transkripte/ng mRNA an. Dieser Trend war marginal nicht signifikant ($p=.055$).

Bei der Untersuchung der Appendixresektate entsprechend der histopathologischen Stadien ließ sich insgesamt ein Trend zum Anstieg der hBD-2 Expression beobachten. Während in der Gruppe 1 ohne Appendizitis nur etwa 0,5 Transkripte/10 ng mRNA nachweisbar waren, stieg die Transkriptzahl bei Gruppe 4 mit (ulzero-)phlegmonöser AA auf 37,38/10 ng mRNA an. In der Gruppe mit gangränöser/abszedierender/perforierter AA fiel die mediane Transkriptzahl auf 24,7/10 ng mRNA ab. Insgesamt blieb der Trend der Expressionszunahme von hBD-2 zwischen den histopathologischen Stadien jedoch ohne statistische Signifikanz ($p=.580$), sodass eine post-hoc Testung der Subgruppen untereinander statistisch nicht durchgeführt werden konnte.

Statistische Unterschiede wurden mittels Mann-Whitney U-Test und Kruskal-Wallis-Test ermittelt.

Tabelle 18: Expressionsanalyse von hBD-2 in Appendixresektaten

	Gruppe	[n]	hBD-2 Transkripte/10 ng mRNA
Keine <i>Appendicitis acuta</i>	I	20	8,42*10⁻¹ [0-4,43*10 ² ; IQR: 8,37*10 ¹]
Histopathologisch unauffällige <i>Appendix vermiformis</i>	1	6	5,00*10⁻¹ [0-3,00*10 ² ; IQR: 1,38*10 ²]
Chronische/abgelaufene AA	2	14	1,28*10¹ [1,58*10 ⁻¹ -4,43*10 ² ; IQR: 1,08*10 ²]
<i>Appendicitis acuta</i>		127	2,47*10¹ [0-2,51*10 ³ ; IQR: 8,37*10 ¹]
Unkomplizierte AA	II	20	8,42*10⁻¹
= Katarrhalische, erosive AA	3		[0-2,51*10 ³ ; IQR: 9,60*10 ¹]
Komplizierte AA	III	107	2,47*10¹ [0-1,86*10 ³ ; IQR: 8,37*10 ¹]
(Ulzero-) phlegmonöse AA	4	62	3,74*10¹ [0-1,86*10 ³ ; IQR: 8,30*10 ¹]
Gangränöse/abszedierende/perforierte AA	5	45	2,47*10¹ [0-7,51*10 ² ; IQR: 8,37*10 ¹]

Anzahl [n], mediane Transkriptzahl/10 ng mRNA, Minimum-Maximum, Interquartilbereich (IQR)

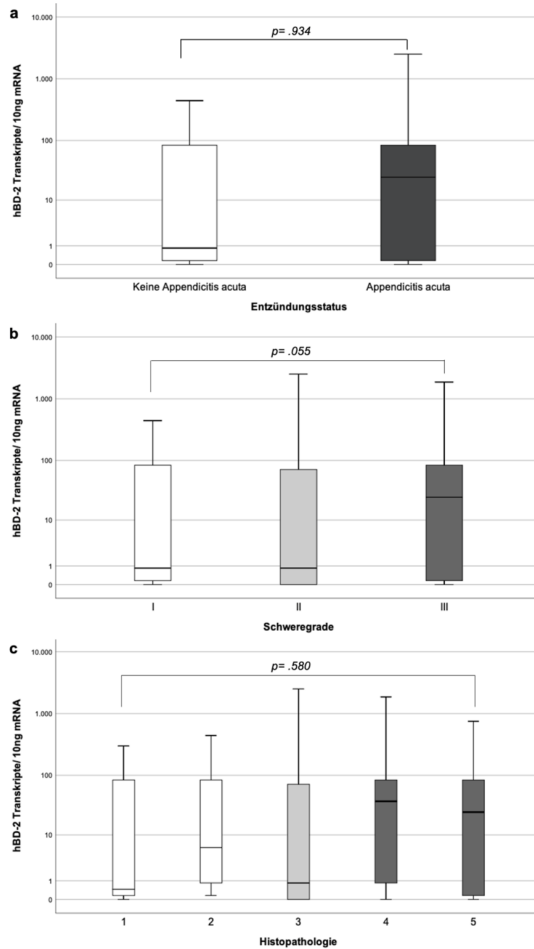


Abbildung 7: Expressionsanalyse von hBD-2 in Bezug auf

- a) Entzündungsstatus: Keine AA (n = 20), AA (n = 127).
- b) Schweregrade: Gruppe I (n = 20) ohne AA, Gruppe II (n = 20) mit unkomplizierter AA, Gruppe III (n = 107) mit komplizierter AA.
- c) Histopathologie: Gruppe 1 mit unauffälliger *Appendix vermiformis* (n = 6), Gruppe 2 mit chronischer/abgelaufener Appendizitis (n = 14), Gruppe 3 mit katarrhalischer/erosiver AA (n = 20), Gruppe 4 mit (ulzero-)phlegmonöser AA (n = 62), Gruppe 5 mit gangränöser/abszedierender/perforierter AA (n = 45).

3.2.6 Expression des β -Defensins hBD-3

Die Expression von hBD-3 wurde in 145 Proben gemessen und ist in Tabelle 19 und Abbildung 8 dargestellt. Im Hinblick auf den Entzündungsstatus der Appendixresektate zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der hBD-3 Expression ($p=.304$).

Die Analyse der hBD-3 Expression nach Schweregraden der AA zeigte signifikante Unterschiede der Transkriptzahlen zwischen den Gruppen ($p=.017$). Während die Transkriptzahl bei den Gruppen ohne AA und mit unkomplizierter AA zwischen 2,31 und 0,91/10 ng mRNA lag ($p=.969$), kam es bei der Gruppe mit komplizierter AA zu einem Anstieg der Transkriptzahl von hBD-3 auf 5,03/10 ng mRNA. Diese Zunahme der Expression war gegenüber unkomplizierten AA signifikant ($p=.023$).

Die Untersuchung der Appendektomieproben nach histopathologischen Stadien zeigte eine signifikant unterschiedliche hBD-3 Expression zwischen den Subgruppen ($p=.040$). Die Gruppe 1 mit unauffälliger *Appendix vermiformis* und Gruppe 2 mit chronischer/abgelaufener Appendizitis unterschieden sich nicht in ihrer hBD-3 Expression ($p=1.0$). Auch zwischen Gruppe 2 mit chronischer/abgelaufener Appendizitis und Gruppe 3 mit katarrhalischer/erosiver AA konnte kein Unterschied hinsichtlich der hBD-3 Expression ermittelt werden ($p=1.0$). Die hBD-3 Expression zeigte jedoch einen signifikanten Anstieg zwischen Gruppe 3 mit katarrhalischer/erosiver AA und Gruppe 4 mit (ulzero-)phlegmonöser AA um den Faktor 5, nämlich von 0,916 auf 5,42 Transkripte/10 ng mRNA ($p=.031$). Zwischen Gruppe 4 mit (ulzero-)phlegmonöser AA und Gruppe 5 mit gangränöser/abszedierender bzw. perforierter AA konnte wiederum kein Unterschied bei der hBD-3 Expression identifiziert werden ($p=1.0$).

Statistische Unterschiede wurden mittels Mann-Whitney U-Test, Kruskal-Wallis-Test und Dunn-Bonferroni-Testungen ermittelt.

Tabelle 19: Expressionsanalyse von hBD-3 in Appendixresektaten

	Gruppe	[n]	hBD-3 Transkripte/10 ng mRNA
Keine <i>Appendicitis acuta</i>	I	20	2,31 [0-4,17*10 ² ; IQR: 1,12*10 ²]
Histopathologisch unauffällige <i>Appendix vermiformis</i>	1	6	2,92 [0-4,17*10 ² ; IQR: 1,12*10 ²]
Chronische/abgelaufene AA	2	14	2,31 [3,24*10 ⁻² -2,64*10 ¹ ; IQR: 5,19]
<i>Appendicitis acuta</i>		125	3,74 [0-5,35*10 ³ ; IQR: 1,98*10 ¹]
Unkomplizierte AA	II	19	9,16*10⁻¹
= Katarrhalische, erosive AA	3		[0-2,29*10 ¹ ; IQR: 6,41]
Komplizierte AA	III	106	5,03 [0-5,35*10 ³ ; IQR: 2,10*10 ¹]
(Ulzero-) phlegmonöse AA	4	62	5,42 [0-5,35*10 ³ ; IQR: 2,05*10 ¹]
Gangränöse/abszedierende/perforierte AA	5	44	4,88 [0-3,84*10 ¹ ; IQR: 1,54*10 ¹]

Anzahl [n], mediane Transkriptzahl/10 ng mRNA, Minimum-Maximum, Interquartilbereich (IQR)

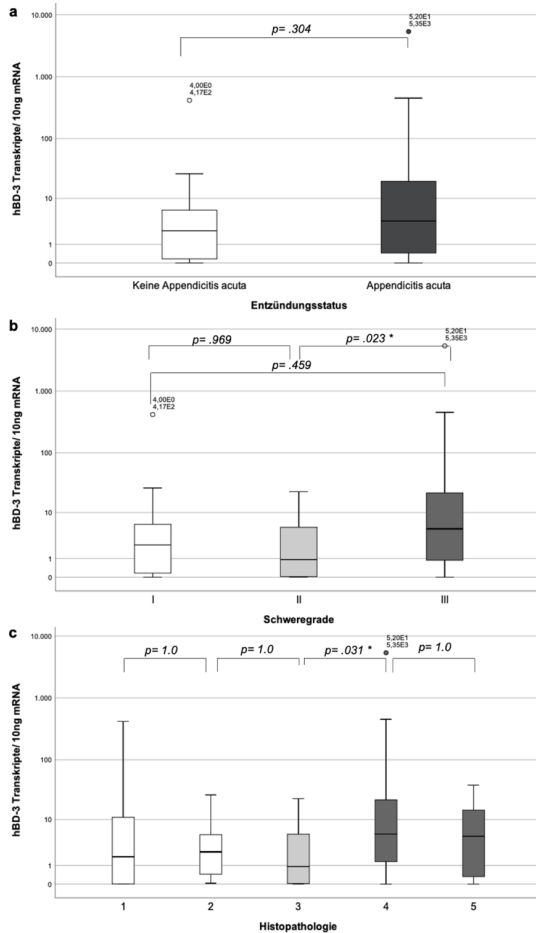


Abbildung 8: Expressionsanalyse von hBD-3 in Bezug auf

- a) Entzündungsstatus: Keine AA (n = 20), AA (n = 125).
- b) Schweregrade: Gruppe I (n = 20) ohne AA, Gruppe II (n = 19) mit unkomplizierter AA, Gruppe III (n = 105) mit komplizierter AA.
- c) Histopathologie: Gruppe 1 (n = 6) mit unauffälliger *Appendix vermiformis*, Gruppe 2 mit chronischer/abgelaufener Appendizitis (n = 14), Gruppe 3 mit katarrhalischer/erosiver AA (n = 19), Gruppe 4 mit (ulzero-)phlegmonöser AA (n = 62) und Gruppe 5 mit gangränöser/abszedierender/perforierter AA (n = 44).

3.2.7 Expression von Interleukin-8

Die Interleukin-8 mRNA Expression wurde bei 147 Appendektomieproben gemessen ist in Tabelle 20 und Abbildung 9 dargestellt.

Bei der Untersuchung der IL-8 Expression nach dem Entzündungsstatus der Appendektomieproben konnte eine tendenziell verminderte IL-8 Expression in Proben mit AA gegenüber Proben ohne AA festgestellt werden, die statistisch nicht signifikant war ($p=.357$).

Bei Betrachtung der Schweregrade der AA zeigte sich ein signifikanter Anstieg der IL-8 Transkripte zwischen Proben mit unkomplizierter AA gegenüber komplizierter AA von etwa 19 auf über 3500 Kopien/10 ng mRNA ($p<.001$).

Der Anstieg der IL-8 Transkripte bestätigte sich weiter bei der histopathologischen Differenzierung der Ergebnisse. Die Transkriptzahl stieg von der unkomplizierten AA, die dem histopathologischen Stadium der Gruppe 3 (katarrhalische/erosive AA) entspricht, von 19 Kopien/10 ng mRNA auf rund 5200 Kopien/ng mRNA bei Gruppe 4 mit (ulzero-)phlegmonöser AA an ($p=.002$). Auch im Vergleich der Gruppe 3 mit katarrhalischer/erosiver AA gegenüber der Gruppe 5 mit gangränöser/abszedierender/perforierter AA konnte ein signifikanter Anstieg der IL-8 Expression auf etwa 2700 Kopien/10 ng mRNA beobachtet werden ($p=.005$). Die IL-8 Expression sank tendenziell bei der Gruppe 5 mit gangränöser/abszedierender/perforierter AA gegenüber Gruppe 4 mit (ulzero-) phlegmonöser AA auf etwa 2740 Kopien/10 ng mRNA ab, dieser Unterschied war ohne statistische Signifikanz ($p=1.0$).

Insgesamt präsentierte sich eine Zunahme der IL-8 Expression bei progredienter Entzündung der *Appendix vermiformis*.

Statistische Unterschiede wurden mittels Mann-Whitney U-Test, Kruskal-Wallis-Test und Dunn-Bonferroni-Testungen ermittelt.

Tabelle 20: Expressionsanalyse von IL-8 in Appendixresektaten

	Gruppe	[n]	IL-8 Transkripte/10 ng mRNA
Keine <i>Appendicitis acuta</i>	I	20	2,11*10³ [2,29-1,69*10 ⁵ ; IQR: 6,99*10 ³]
Histopathologisch unauffällige <i>Appendix vermiformis</i>	1	6	2,96*10³ [2,29-1,79*10 ⁴ ; IQR: 1,67*10 ⁴]
Chronische/abgelaufene AA	2	14	1,87*10³ [4,11-1,69*10 ⁵ ; IQR: 6,11*10 ³]
<i>Appendicitis acuta</i>		127	9,31*10² [0-8,64*10 ⁶ ; IQR: 1,47*10 ⁵]
Unkomplizierte AA	II	20	1,91*10¹
= Katarrhalische, erosive AA	3		[2,78*10 ⁻² - 1,24*10 ⁵ ; IQR: 9,07*10 ²]
Komplizierte AA	III	107	3,68*10³ [0-8,64*10 ⁶ ; IQR: 2,76*10 ⁵]
(Ulzero-) phlegmonöse AA	4	62	5,20*10³ [0-8,64*10 ⁶ ; IQR: 2,90*10 ⁵]
Gangränöse/abszedierende/perforierte AA	5	45	2,74*10³ [0-8,64*10 ⁶ ; IQR: 2,84*10 ⁵]

Anzahl [n], mediane Transkriptzahl/10 ng mRNA, Minimum-Maximum, Interquartilbereich (IQR)

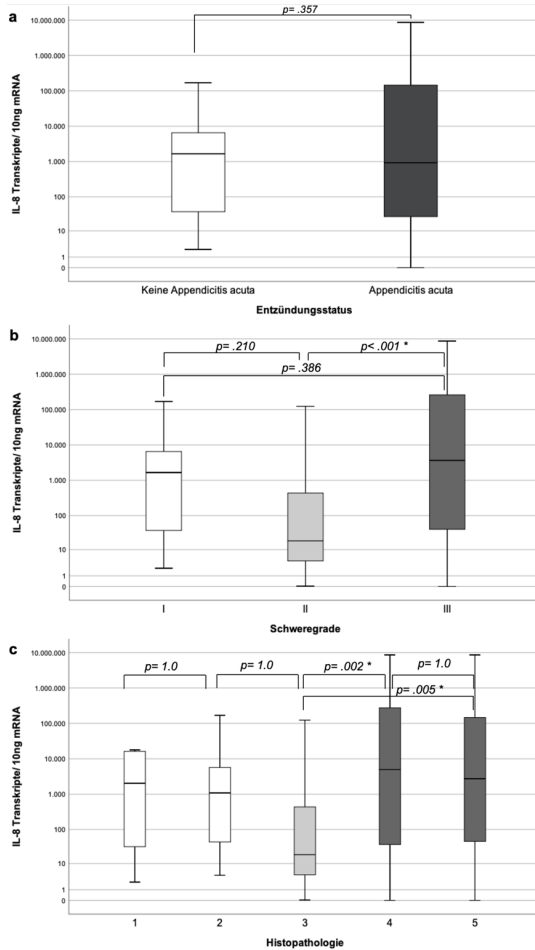


Abbildung 9: Expressionsanalyse von Interleukin-8 in Bezug auf

- a) Entzündungsstatus: Keine AA (n = 20), AA (n = 127).
- b) Schweregrade: Gruppe I (n = 20) ohne AA, Gruppe II (n = 20) mit unkomplizierter AA, Gruppe III (n = 107) mit komplizierter AA.
- c) Histopathologie: Gruppe 1 mit unauffälliger *Appendix vermiformis* (n = 6), Gruppe 2 mit chronischer/abgelaufener Appendizitis (n = 14), Gruppe 3 mit katarrhalischer/erosiver AA (n = 20), Gruppe 4 mit (ulzero-)phlegmonöser AA (n = 62), Gruppe 5 mit gangränöser/abszedierender/perforierter AA (n = 45).

3.2.8 Korrelation der Expression von α - und β -Defensinen mit Interleukin-8

Die Korrelationsanalyse der Defensine HD-5, HD-6, hBD-1, hBD-2 und hBD-3 mit Interleukin-8 ist in Tabelle 21 dargestellt.

Die Expression von IL-8 war in allen Appendektomieproben nachweisbar und nahm bei progredienter Entzündung der *Appendix vermiformis* zu (vgl. Kapitel 3.2.7). Die Korrelationsanalyse zeigte, dass mit der Entzündungsaktivität und damit der Zunahme der IL-8 Kopienzahl auch die Expressionslevel der AMPs anstiegen. Die Expression der α -Defensine korrelierte positiv mit der Interleukin-8 Expression. HD-5 korrelierte mild positiv ($p=.021$) mit IL-8, HD-6 korrelierte moderat positiv mit IL-8 ($p<.001$). Auch die Expression der β -Defensine korrelierte positiv mit IL-8: hBD-1 korrelierte moderat positiv ($p<.001$), hBD-2 korrelierte mild positiv ($p=.001$) und hBD-3 zeigte eine starke Korrelation mit IL-8 ($p<.001$).

Tabelle 21: Korrelationsanalyse antimikrobieller Peptide mit Interleukin-8

	<i>Spearman- Korrelationskoeffizient</i>	Interleukin-8
HD-5	r_s	0,190
	Signifikanz	.021
HD-6	r_s	0,410
	Signifikanz	<.001
hBD-1	r_s	0,483
	Signifikanz	<.001
hBD-2	r_s	0,265
	Signifikanz	.001
hBD-3	r_s	0,572
	Signifikanz	<.001

3.3 Laborparameter bei V.a. *Appendicitis acuta*

3.3.1 Leukozytenzahl

Im Rahmen der präoperativen Routinediagnostik wurde die Leukozytenzahl/ μl im Blut von 147 Patient:innen ermittelt (Tab. 22, Abb. 10). Als allgemeiner Referenzbereich bei gesunden Erwachsenen gilt eine Leukozytenzahl zwischen 4.000–10.000 Leukozyten/ μl Blut.

Die Leukozytenzahl betrug in der Gruppe ohne AA 8990/ μl und stieg signifikant in der Gruppe mit AA auf 13600/ μl an ($p < .001$). Bei Betrachtung der Schweregrade der AA konnte ebenfalls ein signifikanter Anstieg um 2460 Leukozyten/ μl bei Patient:innen mit komplizierter AA im Vergleich zu unkomplizierter AA ($p = .029$) beobachtet werden.

Statistische Unterschiede wurden mittels Mann-Whitney U-Test, Kruskal-Wallis Test und Dunn-Bonferroni-Test ermittelt.

Tabelle 22: Präoperative Leukozytenzahl

	Anzahl [n (%)]	Leukozytenzahl/ μl
Keine <i>Appendicitis acuta</i>	20	8990 [4010-18790; IQR: 5252,5]
<i>Appendicitis acuta</i>	127	13600 [3860-25380; IQR: 6950]
Unkomplizierte AA	20	11510 [3860-19250; IQR: 4892,5]
Komplizierte AA	107	13970 [4750-25380; IQR: 6750]

Anzahl [n], Median, Minimum-Maximum, Interquartilbereich (IQR)

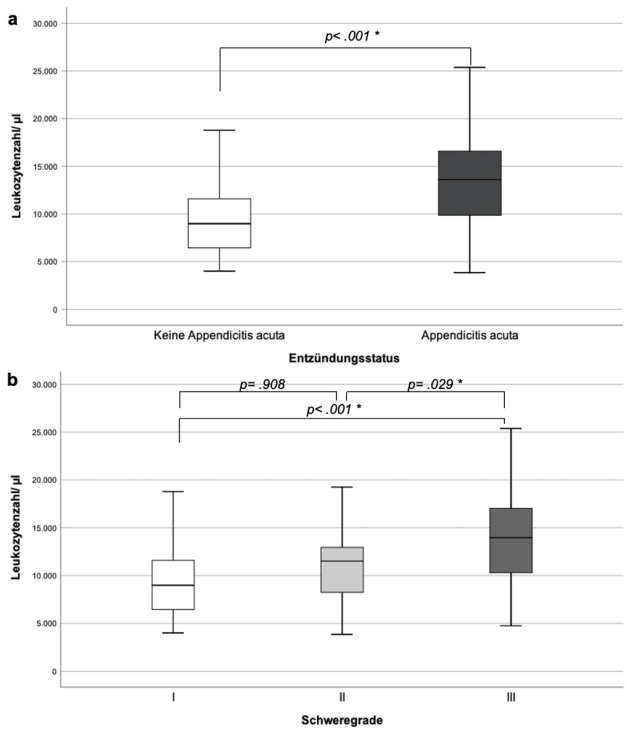


Abbildung 10: Präoperative Leukozytenzahl in Bezug auf
 a) Entzündungsstatus: Keine AA (n = 20), AA (n = 127)
 b) Schweregrade: Gruppe I (n = 20) ohne AA, Gruppe II (n = 20) mit unkomplizierter AA und Gruppe III (n = 107) mit komplizierter AA.

3.3.2 C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein wurde präoperativ im Blut von 147 Patient:innen gemessen (Tab. 23, Abb. 11). Als allgemeiner oberer Grenzwert gilt bei gesunden Erwachsenen eine CRP-Konzentration von $<0,5$ mg/dl.

Die Konzentration des CRP stieg signifikant zwischen den Gruppen ohne AA und mit AA um das 2,9-fache von medianen 0,92 mg/dl auf 2,66 mg/dl an ($p=.003$).

Bei Betrachtung der Schweregrade der AA konnte ebenfalls ein signifikanter Anstieg der CRP-Konzentration zwischen der Gruppe ohne AA und der Gruppe mit komplizierter AA beobachtet werden ($p=.007$). Zwischen unkomplizierten und komplizierten Appendizitiden zeigte sich kein Unterschied in der Konzentration des CRP ($p=1.0$).

Statistische Unterschiede wurden mittels Mann-Whitney U-Test, Kruskal-Wallis Test und Dunn-Bonferroni-Test ermittelt.

Tabelle 23: Präoperative CRP-Konzentration

	Anzahl [n (%)]	CRP [mg/dl]
Keine Appendicitis acuta	20	0,92 [0,01-20,68; IQR: 2,58]
Appendicitis acuta	127	2,66 [0,01-44,57; IQR: 5,54]
Unkomplizierte AA	20	2,83 [0,01-15,49; IQR: 5,61]
Komplizierte AA	107	2,63 [0,01-44,57; IQR: 5,55]

Anzahl [n], Median, Minimum-Maximum, Interquartilbereich (IQR)

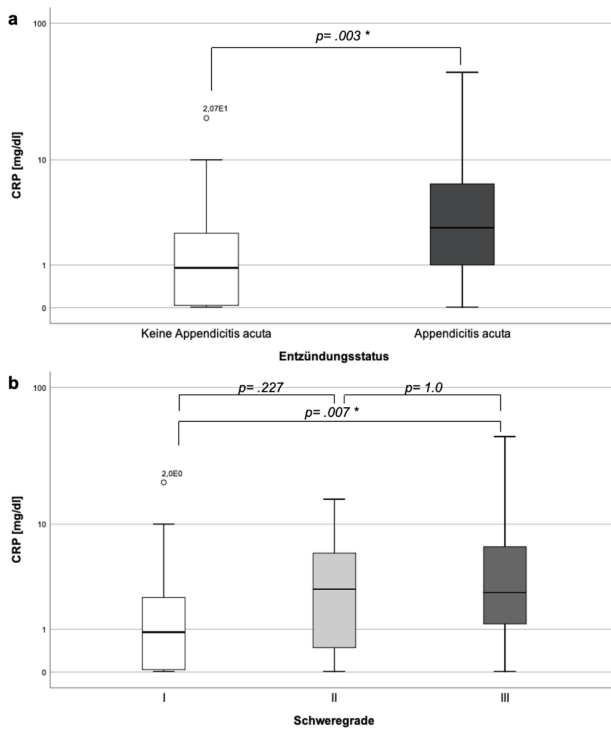


Abbildung 11: Präoperative CRP-Konzentration in Bezug auf

a) Entzündungsstatus: Keine AA (n = 20); AA (n = 127)

b) Schweregrade: Gruppe I (n = 20) ohne AA, Gruppe II (n = 20) mit unkomplizierter AA und Gruppe III (n = 107) mit komplizierter AA.

3.3.3 Gesamtbilirubin

Das Gesamtbilirubin wurde präoperativ in der Blutuntersuchung bei 141 Patient:innen bestimmt und ist in Tabelle 24 und Abbildung 12 dargestellt. Als allgemeiner oberer Grenzwert für gesunde Erwachsene wird eine Konzentration von $<1,1$ mg/dl im Blut angenommen.

Die Konzentration des Gesamtbilirubins zeigte zwischen den Gruppen ohne AA und mit AA einen tendenziellen Anstieg um etwa 50 %, der marginal nicht signifikant war ($p=.070$).

Im Hinblick auf die Schweregrade der AA zeigte sich eine homogene Verteilung der Gesamtbilirubin-Konzentration zwischen der Gruppe ohne AA und unkomplizierter AA. Hier war die Gesamtbilirubin-Konzentration in etwa gleich und lag bei 0,6 mg/dl. Im Gegensatz dazu ließ sich bei der Gesamtbilirubin-Konzentration der Gruppe mit unkomplizierter AA gegenüber der Gruppe mit komplizierter AA ein signifikanter Anstieg um 0,3 mg/dl beobachten ($p=.028$). Diese Tendenz zeigte sich gleichfalls gegenüber der Gruppe ohne AA mit einem Anstieg um 0,3 mg/dl der Gesamtbilirubin-Konzentration, der marginal nicht signifikant war ($p=.085$).

Statistische Unterschiede wurden mittels Mann-Whitney U-Test, Kruskal-Wallis Test und Dunn-Bonferroni-Test ermittelt.

Tabelle 24: Präoperative Gesamtbilirubin-Konzentration

	Anzahl [n (%)]	Gesamtbilirubin [mg/dl]
Keine <i>Appendicitis acuta</i>	20	0,60 [0,30-2,7; IQR: 0,78]
<i>Appendicitis acuta</i>	121	0,90 [0,20-8,00; IQR: 5,54]
Unkomplizierte AA	18	0,60 [0,30-1,40; IQR:0,53]
Komplizierte AA	103	0,90 [0,20-8,00; IQR: 0,50]

Anzahl [n], Median, Minimum-Maximum, Interquartilbereich (IQR)

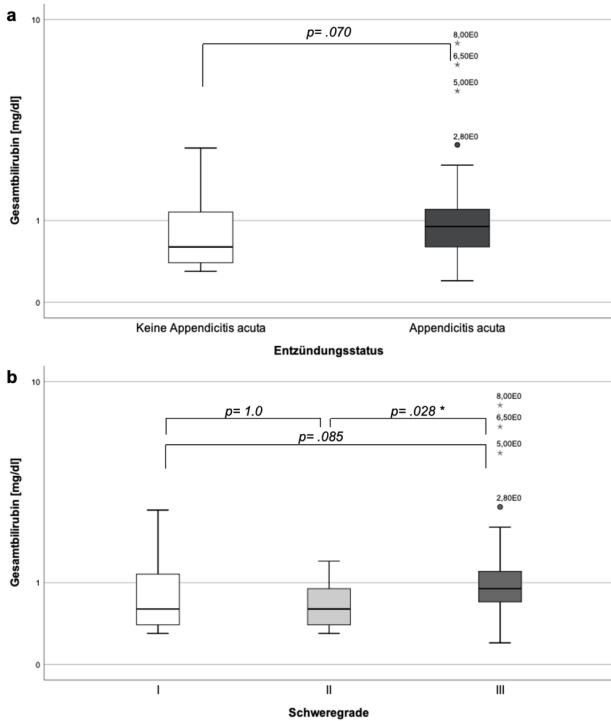


Abbildung 12: Präoperative Gesamtbilirubin-Konzentration in Bezug auf

a) Entzündungsstatus: keine AA (n = 20), AA (n = 121)

b) Schweregrade: Gruppe I (n = 20) ohne AA, Gruppe II (n = 18) mit unkomplizierter AA und Gruppe III (n = 103) mit komplizierter AA.

3.3.4 Korrelation der Schweregrade der *Appendicitis acuta* mit Entzündungsparametern, Gesamtbilirubin und Interleukin-8

In der präoperativen Diagnostik wurden standardisiert die Leukozytenzahl sowie die Konzentration des CRP und des Gesamtbilirubins erhoben. Postoperativ wurde die mRNA-Expression von IL-8 ermittelt. Diese Parameter wurden anschließend mit dem Schweregrad der AA korreliert (Tab. 25).

Insgesamt zeigte sich eine positive Korrelation der Parameter mit den Schweregraden. Die Leukozytenzahl korreliert moderat positiv mit dem Schweregrad der AA ($p < .001$), die Konzentration des CRP korreliert ebenfalls mild positiv mit dem Schweregrad der AA ($p = .005$). Die Gesamtbilirubin-Konzentration im Serum zeigt ebenfalls eine milde positive Korrelation mit dem Schweregrad der AA ($p = .002$) und auch die IL-8-Expression im Gewebe korreliert mild positiv mit dem Schweregrad der AA ($p = .001$).

Tabelle 25: Korrelation des Schweregrade der AA mit Entzündungsparametern, Gesamtbilirubin und Interleukin-8

	<i>Spearman-Korrelationskoeffizient</i>	Schweregrad der <i>Appendicitis acuta</i>
Leukozytenzahl	r_s	0,363
	Signifikanz p	<.001
CRP	r_s	0,228
	Signifikanz p	.005
Gesamtbilirubin	r_s	0,257
	Signifikanz p	.002
IL-8	r_s	0,266
	Signifikanz p	.001

4 Diskussion

Antimikrobielle Peptide sind Effektoren des erworbenen Immunsystems und gelten im Gastrointestinaltrakt als Bestandteil des *gut-associated lymphoid tissue*. In Kombination mit physischen Komponenten, wie z.B. der epithelialen Mukusschicht, bilden sie eine intestinale Barriere zur Verteidigung gegen potenziell pathogene Mikrobiota (Zasloff, 2002; Hazlett & Wu, 2011; Ostaff et al., 2013; Mukherjee & Hooper, 2015; Hancock et al., 2016). Zu den AMPs gehören die Defensine, welche ubiquitär an epithelialen Oberflächen exprimiert werden. Sie bilden die zentrale Gruppe der AMP im Gastrointestinaltrakt (Ganz, 2003; Mukherjee & Hooper, 2015; Ostaff et al., 2013). Störungen der Expression von Defensinen gehen mit einer verminderten Funktion der epithelialen Barriere einher und sind an der Pathogenese vieler Erkrankungen wie beispielsweise an Morbus Crohn oder *Asthma bronchiale* beteiligt (Pero et al., 2017; Ling et al., 2017; Hendrikx & Schnabl, 2019; Stange & Schroeder, 2019; Puértolas-Balint & Schroeder, 2020; Wehkamp & Stange, 2020; Borchers et al., 2021).

Der primäre Endpunkt dieser Studie bestand in der Untersuchung der Expressionsmuster antimikrobieller Peptide, genauer gesagt der α - und β -Defensine bei der AA.

Weiterhin adressiert die vorliegende Studie als sekundäre Endpunkte die Zuordnung der Defensin-Expressionsmuster zu Schweregraden und histopathologischen Stadien der AA. Im Kontext dieser Schweregrade und Stadien wurde die Integrität der intestinalen Mukosa auf einen möglichen Barrieredefekt hinsichtlich einer gestörten Expression von α - und β -Defensinen bei der AA untersucht.

Die α -Defensine HD-5 und HD-6 werden von Paneth-Zellen des Dünndarms synthetisiert und dienen der Aufrechterhaltung der intestinalen Homöostase (Fruitwala et al., 2019; Ganz et al., 1985; Hazlett & Wu, 2011; Ouellette, 2011). Eine Reduktion der α -Defensine schwächt die intestinale Schleimhautbarriere und kann ebenfalls zu fortschreitenden Veränderungen in der Zusammensetzung des Mikrobioms führen, die schlussendlich in einer Invasion der Darmwand mit

akuter und/oder chronischer Entzündung münden können (Wehkamp, Salzman, et al., 2005).

Das Vorkommen von α -Defensinen ist auch außerhalb des Dünndarms beschrieben: Metaplastische Paneth-Zellen sind sowohl im Zökum von Gesunden als auch im Zökum von Patient:innen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen nachweisbar (Tanaka et al., 2001; Ouellette, 2011; Wehkamp & Stange, 2020; Singh et al., 2020). In dieser Arbeit konnte der Nachweis der Paneth-Zell-Defensine HD-5 und HD-6 auch in der *Appendix vermiformis* erfolgen.

Die Untersuchungen hinsichtlich der mukosalen Barrierefunktion bei AA zeigten eine reduzierte Expression der α -Defensine bei AA gegenüber Proben, in denen keine AA vorlag. Insbesondere die Expression von HD-5 war bei zunehmendem Schweregrad der AA vermindert. In Proben ohne Inflammation konnte also eine signifikant höhere HD-5 Expression gegenüber Proben mit AA ($p=.002$) sowie gegenüber Proben mit komplizierter AA ($p=.002$) detektiert werden. Auch zwischen Proben mit unkomplizierter und komplizierter AA zeigte sich eine signifikante Abnahme der HD-5 Expression ($p=.013$).

Bei HD-6 konnte ebenfalls eine verringerte Expression in allen Proben mit AA festgestellt werden, wobei sich Proben ohne Inflammation gegenüber Proben mit Inflammation ($p=.006$) und auch gegenüber Proben mit komplizierter AA ($p=.011$) signifikant unterschieden.

Arlt et al. zeigten zuletzt in entzündeten Mukosa-Proben der *Appendix vermiformis* einen Anstieg der α -Defensine gegenüber gesunden Proben (Arlt et al., 2015). Die Resultate der vorliegenden Studie können diese Ergebnisse nicht bestätigen. Im Unterschied zur Methode von Arlt et al., bei der man ausschließlich endoskopisch gewonnene Mukosa-Proben analysierte, wurden in dieser Arbeit Vollwand-Proben von Appendixresektaten untersucht, um einer möglichen Ungenauigkeit bezüglich der Probenentnahmestelle vorzubeugen. Die Expression von Defensinen erfolgt jedoch an epithelialen Oberflächen, sodass bei dem methodischen Vorgehen in dieser Studie möglicherweise eine Verzerrung der Defensin-Expression zu niedrigeren Leveln möglich wäre. Da in

der vorliegenden Studie jedoch sowohl die Appendixresektate ohne Inflammation als auch jene mit Inflammation als Vollwandprobe untersucht wurden, ist hier ein Abweichen der absoluten Kopienzahl von den Ergebnissen von Arlt et al. zu erwarten. Vielmehr zeigten die hier dargestellten Ergebnisse in Relation zu den Befunden von Arlt et al. einen entgegengesetzten Trend im Sinne einer signifikanten Reduktion der Expressionslevel von α -Defensinen bei AA gegenüber Proben ohne Inflammation. Bei der Studie von Arlt et al. handelt es sich darüber hinaus um eine kleine Stichprobe ($n = 24$) mit geringerer statistischer Power gegenüber dieser Studie, bei der insgesamt 147 Appendixproben untersucht wurden.

Derzeit existieren nach ausführlicher Literaturrecherche keine weiteren Untersuchungen zur dieser Fragestellung. In zukünftigen Studien sollte als weiterer Aspekt untersucht werden, ob die Detektion der α -Defensine bei zunehmender Zerstörung der Schleimhaut bei AA möglicherweise erschwert wird und dadurch die quantitative Expression von HD-5 und HD-6 artifizial vermindert sein kann, ohne dass ein Defekt vorliegt. Darüber hinaus sollten sich künftige Studien mit einer standardisierten Probengewinnung und deren Evaluation befassen.

Die Expression der α -Defensine HD-5 und HD-6 ist ebenfalls bei MC reduziert und trägt zur Pathogenese der komplexen Barrierestörung bei (Wehkamp & Stange, 2010, 2020). Die Manifestation von MC wird klinisch anhand der Montreal-Klassifikation in eine ileale, ileokolonische, kolonische Lokalisation und nach Lokalisation im oberen bzw. unteren Gastrointestinaltrakt eingeteilt (Silverberg et al., 2005). Die molekulargenetische Untersuchung verschiedener Lokalisationen von MC zeigte Unterschiede im Genotyp der Erkrankung (Cleynen et al., 2016). Bei iliealem MC liegt beispielsweise in etwa 50 % der Fälle eine Mutation im NOD-2 Gen vor (Simms et al., 2008; Ouellette, 2011; G. Tan et al., 2015; Wehkamp & Stange, 2020, 2010; Mörbe et al., 2021). Dies hat zur Folge, dass die Regulation von α -Defensinen durch den PRR NOD-2, der durch den NF- κ B-Signalweg die Expression von α -Defensinen induziert wird, gestört ist (Gong et al., 2021; Yang & Shen, 2021).

Mutationen im NOD-2 Gen gelten somit als wichtiger Risikofaktor zur Entstehung eines ilealen MC. Mutationen in beiden Allelen steigern das Risiko der Erkrankung auf das bis zu 17-fache im Vergleich zur Normalbevölkerung (Hugot et al., 2001; Ogura et al., 2001; Yang & Shen, 2021).

Arlt et al. zeigten einen signifikanten Anstieg von NOD-2 bei der AA, welcher mit einer erhöhten Expression der α -Defensine einherging und keinen Hinweis auf eine Barrierestörung bei der AA ergab (Arlt et al., 2015). Zukünftige Untersuchungen müssen zeigen, ob die verminderte Expression von α -Defensinen Ursache oder Folge der AA ist. Im Zuge dessen sollte anhand einer angemessenen Probenzahl mit entsprechender statistischer Power überprüft werden, ob bei der AA eine Mutation des NOD-2 Gens vorliegt, welche die Verminderung der α -Defensine erklären könnte.

Darüber hinaus wird der Zusammensetzung des Mikrobioms eine besondere Rolle für die Ätiopathogenese von entzündlichen Erkrankungen, insbesondere im Gastrointestinaltrakt, zugesprochen (Cani, 2018; Manor et al., 2020). Studien zur Zusammensetzung der Mikrobiota bei der AA zeigten eine Verringerung des Artenreichtums der Bakterien (Swidsinski et al., 2011; Arlt et al., 2015). Bei der entzündeten *Appendix vermiformis* zeigte sich eine Abnahme selten vorkommender Bakterien sowie eine Zunahme von Fusobakterien (Swidsinski et al., 2011; Arlt et al., 2015). Es ist anzunehmen, dass die daraus resultierende intestinale Dysbiose zu einer lokalen Entzündungsreaktion führt und damit potenziell eine AA auslösen könnte. Die Wechselwirkungen zwischen α -Defensinen und intestinalem Mikrobiom sind bisher nur unzureichend untersucht und sollten Gegenstand künftiger Studien sein.

Für das symbiontische Zusammenspiel von Mikrobiota und intestinaler Schleimhaut spielt ebenfalls die Funktionalität der β -Defensine, einer weiteren Untergruppe der AMPs, eine entscheidende Rolle (Ganz, 2003; Ostaff et al., 2013; Otte et al., 2003). Im Gastrointestinaltrakt werden die humanen β -Defensine hBD 1–3 von Epithelzellen als Effektoren der angeborenen Immunabwehr exprimiert. Sie dienen als Verbindung zwischen dem angeborenen und erworbenen Immunsystem und besitzen eine breite

antimikrobielle Aktivität sowie immunmodulatorische Eigenschaften (Otte et al., 2003; Schneider et al., 2005; Semple & Dorin, 2012; Hancock et al., 2016; Koeninger et al., 2020).

In dieser Arbeit konnte die Expression der β -Defensine hBD-1, hBD-2 und hBD-3 in der *Appendix vermiformis* nachgewiesen werden.

Bei der Expression von hBD-1 konnten bei Proben ohne Inflammation im Vergleich zu hBD-2 und -3 erhöhte Kopienzahlen nachgewiesen werden, was die bereits beschriebene konstitutive Expression dieses β -Defensins bestätigt (Ganz, 2003; Arlt et al., 2015; Pero et al., 2017).

Weiterhin zeigte die Untersuchung von hBD-1 eine verminderte Expression in Proben mit AA gegenüber solchen, in denen keine AA vorlag ($p=.053$). Hier konnten die Ergebnisse von Arlt et al. bestätigt werden, die ebenfalls eine verminderte hBD-1 Expression bei der akuten Appendizitis nachwiesen (Arlt et al., 2015). Bei MC gilt die Verminderung der hBD-1 Expression als maßgeblicher Faktor in der Ätiopathogenese der Erkrankung (O'Neil et al., 1999; Stange & Schroeder, 2019). Weiterhin wurde eine reduzierte Expression von hBD-1 in malignen Erkrankungen, wie beispielsweise dem kolorektalen Karzinom oder dem hepatozellulären Karzinom gezeigt (Semlali et al., 2015). Dies führt zur Annahme, dass hBD-1 neben seiner Rolle in der Aufrechterhaltung der intestinalen Homöostase einen Stellenwert als Tumorsuppressor innehaben könnte (Ling et al., 2017).

Zudem zeigten Jalanka et al., dass eine Abnahme der hBD-1 Expression bei pädiatrischen Patient:innen mit CU mit einem erhöhten Vorkommen von *Enterobacteriaceae* im Darm einherging (Jalanka et al., 2020). Diese gehören zur Abteilung der Proteobakterien und sind gramnegative, anaerobe Bakterien, die durch die Produktion von Lipopolysacchariden (LPS) verstärkt proinflammatorisch wirken (Jalanka et al., 2020). Auch bei der AA konnte eine Veränderung der mikrobiellen Zusammensetzung bei reduzierter hBD-1 Expression nachgewiesen werden, jedoch zugunsten von Fusobakterien (Swidsinski et al., 2011; Arlt et al., 2015).

Das Vorkommen der *Enterobacteriaceae* zeigte sich hingegen in vorherigen Studien bei der AA nicht verändert, sodass hier kein direkter Zusammenhang mit der mikrobiellen Besiedelung bei CU hergestellt werden kann (Arlt et al., 2015; Oh et al., 2020). Das Zusammenspiel von Schleimhautbarriere, AMPs und Mikrobiota ist komplex und multifaktoriell. In Zukunft sollte vor allem die Interaktion dieser Komponenten in Bezug auf den Erhalt einer Symbiose und die Entstehung einer Dysbiose untersucht werden, beispielsweise durch eine Sequenzanalyse der Mikrobiota bei der AA.

In dieser Arbeit stellte sich die Expression von hBD-2 und hBD-3 bei der AA erhöht dar. Die Expression von hBD-2 zeigte einen Anstieg zwischen den Schweregraden einer AA ($p=.055$). Auch die Expression von hBD-3 stieg zwischen Proben mit unkomplizierter und komplizierter AA signifikant an ($p=.023$). Die Interleukin-8 (IL-8) Expression bei AA korrelierte zudem positiv mit dem Vorkommen von AMPs, was auf die Induktion von hBD-2 und -3 durch Zytokine hinweisen kann. In vorangegangenen Studien ist beschrieben, dass bei MC die Expression von IL-8 und damit einhergehend auch die Induktion von hBD-2 und -3 gestört ist (Wehkamp et al., 2003, 2009). Im Gegensatz dazu zeigen neuere Studien eine gesteigerte hBD-3 Expression bei MC (Meisch et al., 2013; Wehkamp & Stange, 2020). Die gegenüber Proben ohne Inflammation gesteigerte Expression von hBD-2 und hBD-3 bei der AA schließt eine Barrierestörung, wie sie bei MC vorliegt, demnach vorerst nicht aus.

Ein weiterer Aspekt, der Einfluss auf die Expression von Defensinen und damit auf die Entstehung und die Progression einer AA nehmen könnte, ist psychischer Stress. Aktuelle Studien zeigten im Mausmodell anhand von Stuhlmetaboliten eine reduzierte Expression von α -Defensinen durch Exposition von chronischem sozialen Stress (Suzuki et al., 2021). Die daraus resultierende Dysbiose intestinaler Mikrobiota kann zu einer Entzündungsreaktion führen und zur Ätiopathogenese einer AA beitragen.

Im Gegensatz dazu konnte in Stuhlproben von Patient:innen mit Reizdarmsyndrom (RDS) eine erhöhte Expression des β -Defensins hBD-2 und damit eine Aktivierung der angeborenen Immunabwehr beobachtet werden (Langhorst et al., 2009; Mujagic et al., 2016; Shulman et al., 2021). Das RDS tritt in Deutschland mit einer Prävalenz von 3,5 % auf und zeichnet sich in der Ätiopathogenese neben organischen Befunden insbesondere durch psychosoziale Stressoren als Auslöser aus (Häuser et al., 2019; Schauer et al., 2019). Zusätzlich kommt es beim RDS auch zu einer Dysbiose der intestinalen Mikrobiota, die zur Inflammation und in der Folge zu der typischen Bauchschmerz-Symptomatik führt (Chen et al., 2022).

Anhand dieser Studien zeigt sich eine Interaktion von Psyche, angeborenem Immunsystem und der Zusammensetzung des Mikrobioms, was schlussendlich zu einer entzündlichen Aktivität des Darms beitragen kann.

Die gewonnenen Ergebnisse dieser Arbeit zeigen auf, dass die Expression von Defensinen im Hinblick auf die Integrität und Funktionalität der Schleimhautbarriere einen Einfluss auf die Ätiopathogenese der AA nehmen könnte. Bei zukünftigen Studien sollten zur weiteren Erforschung der Ätiopathogenese der AA bio-psycho-soziale Aspekte der Patient:innen als Einflussfaktoren auf die Expression von AMPs untersucht werden. In diesem Zusammenhang sollte der Einfluss von Stress auf das angeborene Immunsystem und damit auf die Ätiopathogenese von Entzündungen im Allgemeinen und der AA im Speziellen untersucht werden.

In dieser Studie wurden als sekundäre Endpunkte Appendixresektate anhand ihres histopathologischen Befundes einem Schweregrad zugeordnet. Systemische und lokale Entzündungsparameter wurden in den Kontext dieser Schweregrade gesetzt und analysiert. Dabei wurden die Leukozytenzahl und die Konzentration des C-reaktiven Proteins als unspezifische Entzündungsparameter untersucht (R. E. B. Andersson, 2004; Shogilev et al., 2014). Weiterhin wurde die Konzentration des Gesamtbilirubins als potentiell prädiktiven Parameter zur Einschätzung des Schweregrades der AA analysiert (Sand et al., 2009; Muller et al., 2015). Die Expression von IL-8 wurde als lokaler Entzündungsparameter in Appendixproben gemessen.

Besonders hervorzuheben ist, dass die gewonnenen Daten anhand des histopathologischen Befundes der Appendixresektate und nicht anhand der DRG-Statistik der Appendizitis-Diagnosen analysiert wurden, die einem potenziellen Bias unterliegen.

Die sichere Unterscheidung der Schweregrade einer AA in eine unkomplizierte und komplizierte AA ist im Hinblick auf die mögliche therapeutische Konsequenz von besonderem Interesse (Andric et al., 2020; Talan & Saverio, 2021). Eine zuverlässige Einschätzung des Schweregrades einer AA, beispielsweise anhand von Entzündungsparametern wie der Leukozytenzahl, dem C-reaktiven Protein oder der Konzentration des Gesamtbilirubins, könnte zukünftig die Diagnosestellung einer AA komplettieren und dadurch Ansätze wie die konservative Therapie der AA bei unkomplizierter Appendizitis etablieren.

Die Leukozytenzahl zeigte bei Progression einer AA im Hinblick auf die Schweregrade eine signifikante Erhöhung. Dabei stieg die Leukozytenzahl in der Gruppe mit unkomplizierter AA gegenüber der Gruppe ohne Inflammation signifikant an ($p=.029$). In der Gruppe mit komplizierter AA zeigte sich gegenüber der Gruppe ohne Inflammation ebenfalls ein signifikanter Anstieg der Leukozytenzahl ($p<.001$).

Die Leukozytenzahl hat aktuell bei der Einschätzung des Schweregrades einer AA eine hohe Relevanz und dient als am häufigsten verwendete Variable in klinischen *Scoring*-Systemen zur Diagnostik einer AA (Kularatna et al., 2017).

Peeters et al. konnten ebenfalls einen signifikanten Anstieg der Serum-Leukozytenzahl zwischen unkomplizierter und komplizierter AA nachweisen (Peeters et al., 2020). Die Einschätzung des Schweregrades erfolgte bei Peeters et al. allerdings anhand der ICD-10 Kodierung der Diagnose, sodass die Ergebnisse einer potenziellen *Interrater*-Reliabilität unterlagen. In der vorliegenden Studie wurde der Schweregrad der AA anhand des postoperativen histopathologischen Befundes bestimmt und kann die Ergebnisse von Peeters et al. stützen.

Die Konzentration des Biomarkers C-reaktives Protein findet neben der laborchemischen Einschätzung des Inflammationsgeschehens auch Anwendung in der Entwicklung klinischer Bewertungssysteme für den Ausprägungsgrad einer akuten Appendizitis (M. Andersson & Andersson, 2008; Krzyzak & Mulrooney, 2020; Ribeiro et al., 2022). In dieser Arbeit konnte ein signifikanter Anstieg der CRP-Konzentration zwischen den Gruppen ohne AA und mit AA aufgezeigt werden ($p=0.003$). Eine Zunahme der CRP-Konzentration ließ sich sowohl bei unkomplizierten als auch bei komplizierten Appendizitiden feststellen. Die CRP-Konzentration der Gruppe mit unkomplizierter AA unterschied sich jedoch nicht signifikant von der Gruppe mit komplizierter AA ($p=1.0$), sodass sich die Bestimmung der CRP-Konzentration nicht zur Differenzierung zwischen einer unkomplizierten und komplizierten AA eignet. Die gemessene CRP-Konzentration besitzt ihren Stellenwert eher in der Einschätzung, ob überhaupt eine AA vorliegt und findet beispielsweise im *AIR-Score (Appendicitis Inflammatory Response-Score)* Anwendung (M. Andersson & Andersson, 2008). Zusätzlich kann eine steigende CRP-Konzentration als postoperativer Verlaufsparemeter nach Appendektomie Hinweise auf eine Appendixstumpf-Insuffizienz oder ein septisches Geschehen geben (M. Tan et al., 2019; Ho et al., 2020; El Zaher et al., 2022).

Die Konzentration des Gesamtbilirubins im Blutserum wurde bereits in vorherigen Studien als prädiktiver Marker für die Diagnose einer AA beschrieben (Estrada et al., 2007; Sand et al., 2009; Atahan et al., 2011; Muller et al., 2015; Bakshi & Mandal, 2021). In dieser Studie wurde bei der Diagnostik standardisiert das Gesamtbilirubin in der Blutuntersuchung bestimmt.

Im Hinblick auf die sichere Diagnosestellung einer unkomplizierten oder komplizierten AA und damit einer möglichen Verbesserung der klinischen Einschätzung der AA wurde die Gesamtbilirubin-Konzentration nach histopathologisch gesicherten Schweregraden der AA untersucht. Es konnte ein marginal signifikanter Anstieg der Gesamtbilirubin-Konzentration im Serum um 0,3 mg/dl zwischen Proben ohne Inflammation und Proben mit AA nachgewiesen werden ($p=.07$).

Es zeigte sich jedoch eine signifikante Gesamtbilirubin-Erhöhung der Gruppe mit komplizierter AA gegenüber der Gruppe mit unkomplizierter AA. Die Gesamtbilirubin-Konzentration bei komplizierter AA lag bei 0,9 mg/dl und damit signifikant höher als bei der unkomplizierten AA (0,6 mg/dl; $p<.028$). Dies zeigten auch die Studien von Muller et al. (2015) und Bakshi et al. (2021), in welchen die Konzentration des Gesamtbilirubins bei komplizierten Appendizitiden höher als bei unkomplizierten Appendizitiden oder in der gesunden *Appendix vermiformis* war (Bakshi & Mandal, 2021; Muller et al., 2015). Das Gesamtbilirubin im Serum stellt somit einen einfach verfügbaren Parameter dar, der zur Unterscheidung von unkomplizierten und komplizierten Verläufen der AA herangezogen werden kann. Das Gesamtbilirubin kann damit als weitere Entscheidungshilfe bei der Weichenstellung der Therapie einer AA dienen.

IL-8 ist ein proinflammatorisches Zytokin und steigt unspezifisch bei Entzündungsreaktionen an (Harada et al., 1994; Reis Machado et al., 2014). Die Expression von IL-8 zeigte auch in dieser Studie zwischen Proben mit unkomplizierter und Proben mit komplizierter AA einen signifikanten Anstieg ($p<.001$). Da es sich bei IL-8 um ein proinflammatorisches Polypeptid handelt, war ein Anstieg in entzündetem Gewebe zu erwarten und wurde bei der AA bereits beschrieben (Murphy et al., 2008). Eine erhöhte Expression von IL-8 wurde auch in der Darmschleimhaut von Patient:innen mit CED beobachtet (Grimm et al., 1996; Murphy et al., 2008). Peeters et al. stellten in ihrer Studie ebenfalls einen signifikanten Anstieg der IL-8 Konzentration im Serum zwischen unkomplizierter und komplizierter AA fest (Peeters et al., 2020).

Die beschriebene Zunahme von IL-8 im Blutserum konnte in dieser Arbeit zusätzlich durch den Anstieg der IL-8 mRNA-Expression im lokalen Milieu der AA bestätigt werden. IL-8 kann in Zukunft ein weiterer Entzündungsparameter sein, um die Diagnostik der Schweregrade von akuten Appendizitiden zu spezifizieren und zu komplettieren.

Murphy *et al.* beschrieben, dass bei der AA ein hochselektives Muster entzündlicher Genexpressionen auftritt (Murphy *et al.*, 2008). Um in Zukunft Entzündungsparameter gezielt zur Einschätzung des Schweregrades einer AA einsetzen zu können, wurden in dieser Studie die untersuchten Entzündungsmarker Leukozytenzahl, CRP- und die Gesamtbilirubin-Konzentration sowie die IL-8 Expression mit den histologisch gesicherten Schweregraden der AA korreliert. Es konnten bei den systemischen Entzündungsmarkern Leukozytenzahl ($p < .001$) und CRP ($p = .005$), dem Gesamtbilirubin ($p = .002$) und auch bei dem lokalen Entzündungsmarker IL-8 ($p = .001$) in den Appendixresektaten signifikant positive Korrelationen mit dem Schweregrad der AA beobachtet werden. Die Erhöhung der Entzündungsmarker stellen somit einen validen Hinweis auf den Schweregrad einer AA dar und können zur klinischen Einschätzung des Schweregrade einer akuten Appendizitis herangezogen werden und damit Einfluss auf das Behandlungskonzept nehmen.

Aktuelle Studien stellen das etablierte operative Behandlungskonzept bei unkomplizierten Appendizitiden zunehmend in Frage und der konservativen Therapie mittels Antibiotika gegenüber (Prechal *et al.*, 2019; CODA Collaborative, 2020; Köhler *et al.*, 2021; Lotfallah *et al.*, 2021; Mowbray *et al.*, 2021). Die Antibiotika-Therapie soll den invasiven Eingriff einer Appendektomie vermeiden, der mit Komplikationen wie beispielsweise Verletzungen anderer Darmabschnitte oder postoperativen Wundheilungsstörungen einhergehen kann (Bhangu *et al.*, 2015; Sallinen *et al.*, 2016; CODA Collaborative, 2020; Poprom *et al.*, 2020). Die aktuelle wissenschaftliche Debatte zur Durchführbarkeit einer Antibiotika-Therapie bei AA ist jedoch kontrovers und Langzeitergebnisse über das Outcome hinsichtlich der Morbidität und Lebensqualität nach konservativer Therapie einer unkomplizierten AA stehen noch aus.

Die CODA-Kollaborative untersuchte das Outcome von Patient:innen nach einer konservativen Therapie bei akuter Appendizitis und publizierte 2020 eine Vergleichsstudie mit 1552 Proband:innen. Zu den Ausschlusskriterien der randomisiert kontrollierten Studie zählten unter anderem septischer Schock, Peritonitis, Rezidiv einer Appendizitis, Hinweis auf eine schwere Phlegmone in der Bildgebung, Abszess, freie Luft oder freie Flüssigkeit sowie der V.a. eine Neoplasie. Die Ergebnisse nach 30 Tagen zeigten, dass die Antibiotika-Therapie der operativen Therapie anhand des *European Quality of Life-5 Dimensions* Fragebogens (EQ-5D) kurzfristig nicht unterlegen war. Innerhalb von 90 Tagen kam es jedoch bei rund 30 % der Patient:innen, die mit Antibiotika behandelt wurden, zu einem Therapieversagen und schließlich zu einer Appendektomie (CODA Collaborative, 2020). Zusätzlich zeigte die Studie, dass vermehrt Komplikationen nach Definition des US-amerikanischen *National Surgical Quality Improvement* Programmes (NSQIP) auftraten, zu denen Infektionen, die Perforation der *Appendix vermiformis* oder auch die Appendektomie in der Antibiotika-Gruppe gehörten (CODA Collaborative, 2020). NSQIP-Komplikationen traten bei konservativer Therapie bei 8,1 % der Patient:innen in der Antibiotika-Gruppe gegenüber 3,5 % bei Patient:innen der Appendektomie-Gruppe auf (CODA Collaborative, 2020).

Eine Metaanalyse, die fünf randomisiert-kontrollierte Studien mit insgesamt 1116 Patient:innen einschloss, untersuchte unter anderem das Outcome nach Antibiotika-Therapie speziell bei unkomplizierter AA (Sallinen et al., 2016). Die eingeschlossenen Studien identifizierten ihr Patientenkollektiv anhand der klinischen Diagnose einer AA und ggf. zusätzlicher Bildgebung wie Sonografie oder CT. Die Ergebnisse zeigten, dass sich innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung 26 % der Patient:innen der Antibiotika-Gruppe einer Appendektomie unterziehen mussten. Demgegenüber stand hier eine niedrigere Rate schwerwiegender Komplikationen wie beispielsweise Perforation oder Tod in der Gruppe mit Antibiotika-Therapie (4,9 %) gegenüber der Gruppe mit Appendektomie (8,4 %) (Sallinen et al., 2016). Im Hinblick auf die Erkenntnisse dieser Metaanalyse ist eine eindeutige und sichere Diagnose der unkomplizierten AA notwendig, um eine konservative Therapie erfolgsversprechend

durchzuführen und eine Appendektomie zu vermeiden. Die Daten dieser Studie können hierzu einen Beitrag leisten.

Betrachtet man die Untersuchungen zur Ätiologie der AA, so wird in der medizinischen Fachliteratur die Lumen-Obstruktions-Hypothese durch einen Appendikolith als häufigster Auslöser einer AA beschrieben (Marudanayagam et al., 2006; Henne-Bruns, 2012; D'Souza & Nugent, 2016). Die meisten Studien schließen Patient:innen mit dem klinischen V.a. AA und dem radiologischen Nachweis eines Appendikoliths von dem konservativen Therapieregime mittels Antibiotika-Therapie aus, da bei diesem Befund von einem komplikationsreicheren Verlauf ausgegangen wird und die Patient:innen von der Behandlung mit Antibiotika weniger profitieren (Salminen et al., 2018; Sippola et al., 2020; Andric et al., 2020; Moris et al., 2021). Appendikolithen werden in der Bildgebung in 4 % der Fälle bei asymptomatischen Patient:innen nachgewiesen, während die Prävalenz bei Patient:innen mit AA in der Literatur bei etwa 40 % liegt (Moris et al., 2021; Ranieri et al., 2021). Die Hypothese der Lumen-Obstruktion durch einen Appendikolith kann durch die Erkenntnisse dieser Untersuchungen, bei denen die gesamte *Appendix vermiformis* histologisch auf das Vorliegen von intraluminalen Konkrementen untersucht wurde, nur in Teilen bestätigt werden. In der Gruppe mit AA wurde in rund 15 % der Fälle histopathologisch eine Lumenobstruktion durch Appendikolith dokumentiert. Interessant ist die Untersuchung der Proben auf intraluminale Konkreme nach Schweregrad der Appendizitis: Während in der Gruppe mit unkomplizierter AA in 45 % der Fälle ein Appendikolith nachweisbar war, sank die Zahl der histopathologisch nachweisbaren Appendikolithen in der komplizierten AA auf nur 9,3 %. Insgesamt war die Chance, einen komplizierten Verlauf bei Vorliegen eines Appendikoliths zu erleiden, vermindert (OR 0,126, 95 %-Konfidenzintervall 0,042–0,377). Folglich war in der vorliegende Studie eine Lumenobstruktion durch Appendikolith eher mit einer unkomplizierten Appendizitis assoziiert. Künftige Studien sollten untersuchen, inwieweit das Vorliegen eines Appendikoliths Einfluss auf die Progression einer AA nehmen kann und entsprechende Handlungsempfehlungen zum Therapieregime gegebenenfalls anpassen.

Um den Patient:innen mit dem klinischen Verdacht auf eine akute Appendizitis ein bestmögliches Behandlungskonzept (konservativ versus operativ) anbieten zu können, ist es schließlich notwendig, den klinischen Schweregrad einer AA nicht nur subjektiv-klinisch, sondern auch objektiv bewerten zu können. Neben der Beurteilung des Schweregrades einer AA mittels CT werden in der Literatur verschiedene *Scoring*-Systeme zur Einschätzung des Schweregrades diskutiert, von denen sich bisher keines international als Standard etabliert hat (M. Andersson & Andersson, 2008; Atema et al., 2015; Kularatna et al., 2017; Di Saverio et al., 2020; O'Leary et al., 2021; Moris et al., 2021).

Die Ergebnisse dieser Studie konnten zeigen, dass sich die Level der Entzündungsparameter und Biomarker zwischen unkomplizierter und komplizierter AA signifikant unterscheiden. Im Hinblick auf die Einschätzung des Schweregrades einer AA sollte neben dem etablierten Parameter der Leukozytenzahl zukünftig auch die Konzentration des Gesamtbilirubins und das Serum-IL-8 Berücksichtigung bei der Entwicklung eines neuen *Scoring*-Systems zur Einschätzung einer AA finden.

4.1 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die akute Appendizitis gehört zu den häufigsten chirurgischen Krankheitsbildern weltweit. Trotz ihrer hohen medizinischen, sozialen und ökonomischen Relevanz sind Ätiologie und Pathogenese der *Appendicitis acuta* bis heute nur unzureichend erforscht.

Im Fokus dieser Studie lag die Untersuchung von Appendixresektaten auf eine komplexe Barrierestörung der intestinalen Schleimhaut, wie sie in der Ätiologie von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen vielfach nachgewiesen wurde. Als Effektoren des angeborenen Immunsystems wurden die Expressionsmuster antimikrobieller Peptide untersucht, im Speziellen die der α - und β -Defensine. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Expressionslevel von Patient:innen mit bzw. ohne *Appendicitis acuta* unterschieden. Insbesondere die Expression von α -Defensinen (HD-5 und HD-6) war im Vergleich zu Proben, in denen keine Inflammation vorlag, erniedrigt. Vergleichbare Studien, die Mukosa-Proben von ilealem Morbus Crohn untersuchten, zeigten ebenfalls eine Reduktion der α -Defensine. Die veränderte Expression der α -Defensine weist auf eine Barrierestörung hin. Ob bei der *Appendicitis acuta* analog zu Morbus Crohn eine genetische Mutation und damit eine Erhöhung des Risikos zu erkranken vorliegt, müssen zukünftige Studien untersuchen.

Die Analyse der β -Defensine bei der *Appendicitis acuta* zeigte aufgrund der verminderten Expression von hBD-1 ebenfalls Parallelen zur Pathogenese von Morbus Crohn. Insgesamt konnte hier jedoch bei intakter hBD-2 und -3 Expression keine Barrierestörung nachgewiesen werden.

Zukünftige Untersuchungen sollten sich vor allem mit dem Zusammenspiel von antimikrobiellen Peptiden und den intestinalen Mikrobiota befassen. Dabei sollten die Wechselwirkungen von bio-psycho-sozialen Aspekten und auch der Einfluss der *Brain-Gut*-Achse auf die *Appendicitis acuta* genauer untersucht werden. Mit dem Verständnis der komplexen Ätiopathogenese der akuten Appendizitis könnten künftig die Therapiestrategien optimiert und möglicherweise Maßnahmen für die Prävention der Entstehung einer akuten Appendizitis identifiziert und angewandt werden.

Diese Studie liefert weiterhin neue Ansatzpunkte zur Diagnostik und dem Therapie-Management der akuten Appendizitis. Aktuelle nationale und internationale Guidelines empfehlen zunehmend, eine unkomplizierte akute Appendizitis konservativ zu behandeln. Problematisch hierbei ist die sichere Einschätzung des Schweregrades der *Appendicitis acuta*. Bisher wird diese wichtige Differenzierung zwischen unkomplizierter und komplizierter *Appendicitis acuta* vor allem durch die klinische Einschätzung getroffen. Zusätzlich können bildgebende Verfahren, wie beispielsweise die Computertomographie, Hinweise auf den Schweregrad der *Appendicitis acuta* liefern. Bisher existiert jedoch kein etabliertes *Scoring*-System und keine strahlungsfreie und ubiquitär verfügbare Bildgebung, um den Schweregrad der akuten Appendizitis sicher diagnostizieren zu können.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen einen signifikanten Unterschied in der Leukozytenzahl und der Konzentration des Gesamtbilirubin zwischen unkomplizierter und komplizierter *Appendicitis acuta*. Zusätzlich wurde bei Appendixproben mit akuter Inflammation die Expression von Interleukin-8 nachgewiesen, die sich zwischen unkomplizierten und komplizierten Schweregraden signifikant unterschied. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit dem in der Literatur beschriebenen Interleukin-8 Anstieg im Serum von Patient:innen mit akuter Appendizitis, der sich zwischen unkomplizierter und komplizierter *Appendicitis acuta* unterschied. Die Resultate dieser Studie zeigen damit neue Perspektiven zur Unterscheidung der Schweregrade einer akuten Appendizitis auf. Anhand der Parameter Leukozytenzahl, Gesamtbilirubin und Interleukin-8 könnte künftig ein sicheres *Scoring*-System zur Einschätzung des Schweregrades einer Appendizitis entwickelt werden, um für Patient:innen eine optimale Behandlungsstrategie mit bestmöglichem Outcome zu erzielen.

5 Zusammenfassung

Die *Appendicitis acuta* ist eine der häufigsten Ursachen für viszeralchirurgische Notoperationen und wird in Deutschland jährlich etwa 150.000-mal diagnostiziert. Trotz dieser hohen Prävalenz sind die Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung bisher nur unzureichend verstanden.

In dieser Studie wurde die Ätiopathogenese der *Appendicitis acuta* auf eine intestinale Barrierestörung hin untersucht, wie sie beispielsweise bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn vorliegt. Im Fokus der Untersuchungen lag die quantitative Analyse antimikrobieller Peptide, im Speziellen der Defensine HD-5, HD-6, hBD-1, hBD-2 und hBD-3. Diese endogenen Abwehrmoleküle, welche im Darm sezerniert werden, wirken antimikrobiell und dienen als Bestandteil der angeborenen Immunabwehr der Aufrechterhaltung der intestinalen mikrobiellen Homöostase. Eine Reduktion der Defensine verursacht eine Schwächung der intestinalen Schleimhautbarriere mit Veränderung der Zusammensetzung des Mikrobioms. Die verminderte Expression von Defensinen begünstigt somit eine Invasion von Mikroben in die Darmwand und kann eine akute und/oder chronische Entzündung auslösen.

In dieser Studie konnte eine signifikante Reduktion der α -Defensine HD-5 und HD-6 bei Patient:innen mit akuter Appendizitis beobachtet werden, was auf eine Barrierestörung hinweist. Ob die Reduktion der α -Defensine bei der *Appendicitis acuta* analog zu bestimmten Formen des Morbus Crohns, beispielsweise durch eine Mutation des NOD-2 Gens ausgelöst wird, müssen künftige Untersuchungen klären.

Weiterhin konnte in dieser Studie eine tendenzielle Reduktion der Expression des β -Defensins hBD-1 in Proben mit *Appendicitis acuta* gezeigt werden, welche ebenfalls auf eine Störung der intestinalen Barrierefunktion hinweist. Die Expression der β -Defensine hBD-2 und hBD-3 zeigte sich bei der akuten Appendizitis unauffällig, sodass hier kein Barrieredefekt nachgewiesen werden konnte.

Darüber hinaus beschäftigte sich diese Studie mit aktuellen Konzepten zur Behandlung der *Appendicitis acuta*. Neben dem Goldstandard, der Appendektomie, etabliert sich zunehmend eine konservative Therapie mit Antibiotika bei unkomplizierter *Appendicitis acuta*. Derzeit existiert kein sicheres und risikoarmes Diagnose-*Tool*, *Scoring*-System und auch kein Parameter, um den Schweregrad einer akuten Appendizitis präoperativ objektiv einzuschätzen zu können, um entsprechende therapeutische Konsequenzen daraus abzuleiten. In dieser Studie wurden Appendektomiepräparate anhand ihres histopathologischen Befundes entsprechend der etablierten EAES-Klassifikation in eine unkomplizierte und komplizierte Appendizitis eingeteilt. Mittels dieser Gruppen wurden die Entzündungsparameter Leukozytenzahl und C-reaktives Protein, das Gesamtbilirubin und die lokale Expression von Interleukin-8 analysiert. Die im Serum ermittelte Leukozytenzahl, das Gesamtbilirubin und auch die Interleukin-8 Expression zeigten signifikante Unterschiede zwischen unkomplizierter und komplizierter akuter Appendizitis.

Diese Parameter können künftig Orientierung bei der Einschätzung des Schweregrade einer akuten Appendizitis bieten und sollten Einzug in Diagnose-Algorithmen finden, um das Therapieregime der *Appendicitis acuta* zu novellieren.

6 Literaturverzeichnis

- Abraham, C., & Cho, J. H. (2009). Inflammatory Bowel Disease. *New England Journal of Medicine*, 361(21), 2066–2078. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804647>
- Addiss, D. G., Shaffer, N., Fowler, B. S., & Tauxe, R. V. (1990). The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. *American Journal of Epidemiology*, 132(5), 910–925. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a115734>
- Aderem, A., & Ulevitch, R. J. (2000). Toll-like receptors in the induction of the innate immune response. *Nature*, 406(6797), 782–787. <https://doi.org/10.1038/35021228>
- Ageitos, J. M., Sánchez-Pérez, A., Calo-Mata, P., & Villa, T. G. (2017). Antimicrobial peptides (AMPs): Ancient compounds that represent novel weapons in the fight against bacteria. *Biochemical Pharmacology*, 133, 117–138. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.09.018>
- Ambe, P. C., Orth, V., Gödde, D., & Zirngibl, H. (2016). Improving the Preoperative Diagnostic Accuracy of Acute Appendicitis. Can Fecal Calprotectin Be Helpful? *PLoS One*, 11(12), e0168769. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168769>
- American Society of Anesthesiologists. (2020). *ASA Physical Status Classification System*. <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>
- Andersson, M., & Andersson, R. E. (2008). The Appendicitis Inflammatory Response Score: A Tool for the Diagnosis of Acute Appendicitis that Outperforms the Alvarado Score. *World Journal of Surgery*, 32(8), 1843–1849. <https://doi.org/10.1007/s00268-008-9649-y>
- Andersson, R. E. B. (2004). Meta-analysis of the clinical and laboratory diagnosis of appendicitis. *The British Journal of Surgery*, 91(1), 28–37. <https://doi.org/10.1002/bjs.4464>
- Andric, M., Kalf, J. C., Schwenk, W., Farkas, S., Hartwig, W., Türler, A., & Croner, R. (2020). Empfehlungen zur Therapie der akuten Appendizitis: Empfehlungen einer Expertengruppe vor dem Hintergrund der aktuellen Literatur. *Der Chirurg*, 91(9), 700–711. <https://doi.org/10.1007/s00104-020-01237-0>
- Arlt, A., Bharti, R., Ilves, I., Häsler, R., Miettinen, P., Paajanen, H., Brunke, G., Ellrichmann, M., Rehman, A., Hauser, C., Egberts, J.-H., Ott, S. J., Schreiber, S., Rosenstiel, P., & Herzig, K.-H. (2015). Characteristic changes in microbial community composition and expression of innate immune genes in acute appendicitis. *Innate Immunity*, 21(1), 30–41. <https://doi.org/10.1177/1753425913515033>
- Atahan, K., Üreyen, O., Aslan, E., Deniz, M., Çökmez, A., Gür, S., Avci, A., & Tarcan, E. (2011). Preoperative Diagnostic Role of Hyperbilirubinaemia as a Marker of Appendix Perforation. *Journal of International Medical Research*, 39(2), 609–618. <https://doi.org/10.1177/147323001103900230>
- Atema, J. J., van Rossem, C. C., Leeuwenburgh, M. M., Stoker, J., & Boermeester, M. A. (2015). Scoring system to distinguish uncomplicated from complicated acute appendicitis. *British Journal of Surgery*, 102(8), 979–990. <https://doi.org/10.1002/bjs.9835>
- Aumüller, G. (2010). *Anatomie* (2. Aufl.). Thieme.

- Bakshi, S., & Mandal, N. (2021). Evaluation of role of hyperbilirubinemia as a new diagnostic marker of complicated appendicitis. *BMC Gastroenterology*, 21. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01614-x>
- Bals, R., Wang, X., Wu, Z., Freeman, T., Bafna, V., Zasloff, M., & Wilson, J. M. (1998). Human beta-defensin 2 is a salt-sensitive peptide antibiotic expressed in human lung. *The Journal of Clinical Investigation*, 102(5), 874–880. <https://doi.org/10.1172/JCI2410>
- Barlow, A., Muhleman, M., Gielecki, J., Matusz, P., Tubbs, R. S., & Loukas, M. (2013). The vermiform appendix: A review. *Clinical Anatomy*, 26(7), 833–842. <https://doi.org/10.1002/ca.22269>
- Becker, P., Fichtner-Feigl, S., & Schilling, D. (2018). Clinical Management of Appendicitis. *Visceral Medicine*, 34(6), 453–458. <https://doi.org/10.1159/000494883>
- Bevins, C. L., & Salzman, N. H. (2011). Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nature Reviews Microbiology*, 9(5), 356–368. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2546>
- 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00275-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00275-5)
- Birchenough, G. M. H., Nyström, E. E. L., Johansson, M. E. V., & Hansson, G. C. (2016). A sentinel goblet cell guards the colonic crypt by triggering Nlrp6-dependent Muc2 secretion. *Science*, 352(6293), 1535–1542. <https://doi.org/10.1126/science.aaf7419>
- Birnbaum, B. A., & Wilson, S. R. (2000). Appendicitis at the millennium. *Radiology*, 215(2), 337–348. <https://doi.org/10.1148/radiology.215.2.r00ma24337>
- Böcker, W., Denk, H., Heitz, P. U., Höfler, G., Kreipe, H. H., & Moch, H. (Hrsg.). (2012). *Pathologie* (5., vollständig überarbeitete Auflage). Elsevier, Urban & Fischer.
- Bolin, T. D., Wong, S., Crouch, R., Engelman, J. L., & Riordan, S. M. (2009). Appendectomy as a therapy for ulcerative proctitis. *The American Journal of Gastroenterology*, 104(10), 2476–2482. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.388>
- Bonilla, F. A., & Oettgen, H. C. (2010). Adaptive immunity. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2 Suppl 2), S33-40. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.09.017>
- Borchers, N. S., Santos-Valente, E., Toncheva, A. A., Wehkamp, J., Franke, A., Gaertner, V. D., Nordkild, P., Genuneit, J., Jensen, B. A. H., & Kabesch, M. (2021). Human β -Defensin 2 Mutations Are Associated With Asthma and Atopy in Children and Its Application Prevents Atopic Asthma in a Mouse Model. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2021.636061>
- Bradshaw, D. J., Marsh, P. D., Watson, G. K., & Allison, C. (1997). Oral anaerobes cannot survive oxygen stress without interacting with facultative/aerobic species as a microbial community. *Letters in Applied Microbiology*, 25(6), 385–387. <https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.1997.tb00001.x>

- Brandtzaeg, P., Kiyono, H., Pabst, R., & Russell, M. W. (2008). Terminology: Nomenclature of mucosa-associated lymphoid tissue. *Mucosal Immunology*, *1*(1), 31–37. <https://doi.org/10.1038/mi.2007.9>
- Brandtzaeg, P., & Pabst, R. (2004). Let's go mucosal: Communication on slippery ground. *Trends in Immunology*, *25*(11), 570–577. <https://doi.org/10.1016/j.it.2004.09.005>
- Buda De Cesare, G., Cristy, S. A., Garsin, D. A., & Lorenz, M. C. (2020). Antimicrobial Peptides: A New Frontier in Antifungal Therapy. *MBio*, *11*(6). <https://doi.org/10.1128/mBio.02123-20>
- Cani, P. D. (2018). Human gut microbiome: Hopes, threats and promises. *Gut*, *67*(9), 1716–1725. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316723>
- Carr, N. J. (2000). The pathology of acute appendicitis. *Annals of Diagnostic Pathology*, *4*(1), 46–58. [https://doi.org/10.1016/s1092-9134\(00\)90011-x](https://doi.org/10.1016/s1092-9134(00)90011-x)
- Chairatana, P., & Nolan, E. M. (2017). Defensins, lectins, mucins, and secretory immunoglobulin A: Microbe-binding biomolecules that contribute to mucosal immunity in the human gut. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, *52*(1), 45–56. <https://doi.org/10.1080/10409238.2016.1243654>
- Chen, M., Ruan, G., Chen, L., Ying, S., Li, G., Xu, F., Xiao, Z., Tian, Y., Lv, L., Ping, Y., Cheng, Y., & Wei, Y. (2022). Neurotransmitter and Intestinal Interactions: Focus on the Microbiota-Gut-Brain Axis in Irritable Bowel Syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, *13*. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2022.817100>
- Chu, H., Pazgier, M., Jung, G., Nuccio, S.-P., Castillo, P. A., de Jong, M. F., Winter, M. G., Winter, S. E., Wehkamp, J., Shen, B., Salzman, N. H., Underwood, M. A., Tsolis, R. M., Young, G. M., Lu, W., Lehrer, R. I., Bäuml, A. J., & Bevins, C. L. (2012). Human α -defensin 6 promotes mucosal innate immunity through self-assembled peptide nanonets. *Science (New York, N.Y.)*, *337*(6093), 477–481. <https://doi.org/10.1126/science.1218831>
- Cleynen, I., Boucher, G., Jostins, L., Schumm, L. P., Zeissig, S., Ahmad, T., Andersen, V., Andrews, J. M., Annesse, V., Brand, S., Brant, S. R., Cho, J. H., Daly, M. J., Dubinsky, M., Duerr, R. H., Ferguson, L. R., Franke, A., Gearry, R. B., Goyette, P., ... Lees, C. W. (2016). Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: A genetic association study. *The Lancet*, *387*(10014), 156–167. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00465-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00465-1)
- CODA Collaborative. (2020). A Randomized Trial Comparing Antibiotics with Appendectomy for Appendicitis. *New England Journal of Medicine*, *383*(20), 1907–1919. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2014320>
- Cryan, J. F., O'Riordan, K. J., Cowan, C. S. M., Sandhu, K. V., Bastiaanssen, T. F. S., Boehme, M., Codagnone, M. G., Cusotto, S., Fulling, C., Golubeva, A. V., Guzzetta, K. E., Jaggard, M., Long-Smith, C. M., Lyte, J. M., Martin, J. A., Molinero-Perez, A., Moloney, G., Morelli, E., Morillas, E., ... Dinan, T. G. (2019). The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological Reviews*, *99*(4), 1877–2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
- de Souza, H. S. P., Fiocchi, C., & Iliopoulos, D. (2017). The IBD interactome: An integrated view of aetiology, pathogenesis and therapy. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, *14*(12), 739–749. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.110>

Di Saverio, S., Birindelli, A., Kelly, M. D., Catena, F., Weber, D. G., Sartelli, M., Sugrue, M., De Moya, M., Gomes, C. A., Bhangu, A., Agresta, F., Moore, E. E., Soreide, K., Griffiths, E., De Castro, S., Kashuk, J., Kluger, Y., Leppaniemi, A., Ansaloni, L., ... Andersson, R. (2016). WSES Jerusalem guidelines for diagnosis and treatment of acute appendicitis. *World Journal of Emergency Surgery*, 11(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s13017-016-0090-5>

Di Saverio, S., Podda, M., De Simone, B., Ceresoli, M., Augustin, G., Gori, A., Boormeester, M., Sartelli, M., Cocolini, F., Tarasconi, A., De' Angelis, N., Weber, D. G., Tolonen, M., Birindelli, A., Biffi, W., Moore, E. E., Kelly, M., Soreide, K., Kashuk, J., ... Catena, F. (2020). Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. *World Journal of Emergency Surgery: WJES*, 15(1), 27. <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00306-3>

Didierlaurent, A., Sirard, J.-C., Kraehenbuhl, J.-P., & Neutra, M. R. (2002). How the gut senses its content. *Cellular Microbiology*, 4(2), 61–72. <https://doi.org/10.1046/j.1462-5822.2002.00177.x>

D'Souza, N., & Nugent, K. (2016). Appendicitis. *American Family Physician*, 93(2), 142–143.

Duits, L. A., Ravensbergen, B., Rademaker, M., Hiemstra, P. S., & Nibbering, P. H. (2002). Expression of β -defensin 1 and 2 mRNA by human monocytes, macrophages and dendritic cells. *Immunology*, 106(4), 517–525. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.2002.01430.x>

Dunsche, A., Açil, Y., Dommisch, H., Siebert, R., Schröder, J.-M., & Jepsen, S. (2002). The novel human beta-defensin-3 is widely expressed in oral tissues. *European Journal of Oral Sciences*, 110(2), 121–124. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0722.2002.11186.x>

Dzabic, M., Boström, L., & Rahbar, A. (2008). High prevalence of an active cytomegalovirus infection in the appendix of immunocompetent patients with acute appendicitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 14(2), 236–241. <https://doi.org/10.1002/ibd.20299>

Ehmann, D., Wendler, J., Koeningler, L., Larsen, I. S., Klag, T., Berger, J., Murette, A., Schaller, M., Stange, E. F., Malek, N. P., Jensen, B. a. H., & Wehkamp, J. (2019). Paneth cell α -defensins HD-5 and HD-6 display differential degradation into active antimicrobial fragments. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(9), 3746–3751. <https://doi.org/10.1073/pnas.1817376116>

El Zaher, H. A., Ghareeb, W. M., Fouad, A. M., Madbouly, K., Fathy, H., Vedin, T., Edelhamre, M., Emile, S. H., & Faisal, M. (2022). Role of the triad of procalcitonin, C-reactive protein, and white blood cell count in the prediction of anastomotic leak following colorectal resections. *World Journal of Surgical Oncology*, 20, 33. <https://doi.org/10.1186/s12957-022-02506-4>

Ellinghaus, D., Bethune, J., Petersen, B.-S., & Franke, A. (2015). The genetics of Crohn's disease and ulcerative colitis – status quo and beyond. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 50(1), 13–23. <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.990507>

Eriksen, B., Wu, Z., Lu, W., & Lehrer, R. I. (2005). Antibacterial activity and specificity of the six human α -defensins. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(1), 269–275. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.1.269-275.2005>

- Estrada, J. J., Petrosyan, M., Barnhart, J., Tao, M., Sohn, H., Towfigh, S., & Mason, R. J. (2007). Hyperbilirubinemia in appendicitis: A new predictor of perforation. *Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 11(6), 714–718. <https://doi.org/10.1007/s11605-007-0156-5>
- Fahlgren, A., Hammarstrom, S., Danielsson, A., & Hammarstrom, M.-L. (2004). Beta-Defensin-3 and -4 in intestinal epithelial cells display increased mRNA expression in ulcerative colitis. *Clinical and Experimental Immunology*, 137(2), 379–385. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02543.x>
- Fearon, D. T., & Locksley, R. M. (1996). The instructive role of innate immunity in the acquired immune response. *Science (New York, N.Y.)*, 272(5258), 50–53. <https://doi.org/10.1126/science.272.5258.50>
- Ferris, M., Quan, S., Kaplan, B. S., Molodecky, N., Ball, C. G., Chernoff, G. W., Bhala, N., Ghosh, S., Dixon, E., Ng, S., & Kaplan, G. G. (2017). The Global Incidence of Appendicitis: A Systematic Review of Population-based Studies. *Annals of Surgery*, 266(2), 237–241. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002188>
- Fritsch, J., & Abreu, M. T. (2019). The Microbiota and the Immune Response: What Is the Chicken and What Is the Egg? *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, 29(3), 381–393. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2019.02.005>
- Frolkis, A., Dieleman, L. A., Barkema, H. W., Panaccione, R., Ghosh, S., Fedorak, R. N., Madsen, K., & Kaplan, G. G. (2013). Environment and the inflammatory bowel diseases. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 27(3), e18–e24.
- Fruitwala, S., El-Naccache, D. W., & Chang, T. L. (2019). Multifaceted immune functions of human defensins and underlying mechanisms. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 88, 163–172. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2018.02.023>
- Ganz, T. (2003). Defensins: Antimicrobial peptides of innate immunity. *Nature Reviews Immunology*, 3(9), 710–720. <https://doi.org/10.1038/nri1180>
- Ganz, T., Selsted, M. E., Szklarek, D., Harwig, S. S., Daher, K., Bainton, D. F., & Lehrer, R. I. (1985). Defensins. Natural peptide antibiotics of human neutrophils. *The Journal of Clinical Investigation*, 76(4), 1427–1435. <https://doi.org/10.1172/JCI112120>
- Gao, X., Ding, J., Liao, C., Xu, J., Liu, X., & Lu, W. (2021). Defensins: The natural peptide antibiotic. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 179, 114008. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.114008>
- García, J.-R. C., Krause, A., Schulz, S., Rodríguez-Jiménez, F.-J., Klüver, E., Adermann, K., Forssmann, U., Frimpong-Boateng, A., Bals, R., & Forssmann, W.-G. (2001). Human β -defensin 4: A novel inducible peptide with a specific salt-sensitive spectrum of antimicrobial activity. *The FASEB Journal*, 15(10), 1819–1821. <https://doi.org/10.1096/fj.00-0865fje>
- Gehring, A., Schneider-Koriath, S., Förster, S., & Ludwig, K. (2014). Akute Appendizitis. *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date*, 8(5), 343–354. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1358006>

- Goldman, M. J., Anderson, G. M., Stolzenberg, E. D., Kari, U. P., Zasloff, M., & Wilson, J. M. (1997). Human beta-defensin-1 is a salt-sensitive antibiotic in lung that is inactivated in cystic fibrosis. *Cell*, *88*(4), 553–560. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81895-4](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81895-4)
- Gong, T., Fu, J., Shi, L., Chen, X., & Zong, X. (2021). Antimicrobial Peptides in Gut Health: A Review. *Frontiers in Nutrition*, *8*, 711. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.751010>
- Gorter, R. R., Eker, H. H., Gorter-Stam, M. A. W., Abis, G. S. A., Acharya, A., Ankersmit, M., Antoniou, S. A., Arolfo, S., Babic, B., Boni, L., Bruntink, M., van Dam, D. A., Defoort, B., Deijen, C. L., DeLacy, F. B., Go, P. M., Harmsen, A. M. K., van den Helder, R. S., Iordache, F., ... Bonjer, J. (2016). Diagnosis and management of acute appendicitis. EAES consensus development conference 2015. *Surgical Endoscopy*, *30*(11), 4668–4690. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5245-7>
- Grimm, M. C., Elsbury, S. K., Pavli, P., & Doe, W. F. (1996). Interleukin 8: Cells of origin in inflammatory bowel disease. *Gut*, *38*(1), 90–98.
- Hancock, R. E. W., Haney, E. F., & Gill, E. E. (2016). The immunology of host defence peptides: Beyond antimicrobial activity. *Nature Reviews Immunology*, *16*(5), 321–334. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.29>
- Harada, A., Sekido, N., Akahoshi, T., Wada, T., Mukaida, N., & Matsushima, K. (1994). Essential involvement of interleukin-8 (IL-8) in acute inflammation. *Journal of Leukocyte Biology*, *56*(5), 559–564. <https://doi.org/10.1002/jlb.56.5.559>
- Harder, J., Bartels, J., Christophers, E., & Schroder, J. M. (2001). Isolation and characterization of human beta -defensin-3, a novel human inducible peptide antibiotic. *The Journal of Biological Chemistry*, *276*(8), 5707–5713. <https://doi.org/10.1074/jbc.M008557200>
- Häuser, W., Marschall, U., Layer, P., & Grobe, T. (2019). The Prevalence, Comorbidity, Management and Costs of Irritable Bowel Syndrome. *Deutsches Arzteblatt International*, *116*(27–28), 463–470. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0463>
- Hazlett, L., & Wu, M. (2011). Defensins in innate immunity. *Cell and Tissue Research*, *343*(1), 175–188. <https://doi.org/10.1007/s00441-010-1022-4>
- Hendriks, T., & Schnabl, B. (2019). Antimicrobial proteins: Intestinal guards to protect against liver disease. *Journal of Gastroenterology*, *54*(3), 209–217. <https://doi.org/10.1007/s00535-018-1521-8>
- Henne-Bruns, D. (Hrsg.). (2012). Chirurgie. In *Duale Reihe Chirurgie* (4., aktualisierte Auflage). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-002-89583>
- Ho, Y. M., Laycock, J., Kirubakaran, A., Hussain, L., & Clark, J. (2020). Systematic use of the serum C-reactive protein concentration and computed tomography for the detection of intestinal anastomotic leaks. *ANZ Journal of Surgery*, *90*(1–2), 109–112. <https://doi.org/10.1111/ans.15568>
- Hodge, B. D., Kashyap, S., & Khorasani-Zadeh, A. (2021). Anatomy, Abdomen and Pelvis, Appendix. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459205/>

- Hollister, E. B., Riehle, K., Luna, R. A., Weidler, E. M., Rubio-Gonzales, M., Mistretta, T.-A., Raza, S., Doddapaneni, H. V., Metcalf, G. A., Muzny, D. M., Gibbs, R. A., Petrosino, J. F., Shulman, R. J., & Versalovic, J. (2015). Structure and function of the healthy pre-adolescent pediatric gut microbiome. *Microbiome*, 3. <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0101-x>
- Holly, M. K., Diaz, K., & Smith, J. G. (2017). Defensins in Viral Infection and Pathogenesis. *Annual Review of Virology*, 4(1), 369–391. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-101416-041734>
- Huan, Y., Kong, Q., Mou, H., & Yi, H. (2020). Antimicrobial Peptides: Classification, Design, Application and Research Progress in Multiple Fields. *Frontiers in Microbiology*, 11, 582779. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.582779>
- Hugot, J. P., Chamaillard, M., Zouali, H., Lesage, S., Cézard, J. P., Belaiche, J., Almer, S., Tysk, C., O'Morain, C. A., Gassull, M., Binder, V., Finkel, Y., Cortot, A., Modigliani, R., Laurent-Puig, P., Gower-Rousseau, C., Macry, J., Colombel, J. F., Sahbatou, M., & Thomas, G. (2001). Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 411(6837), 599–603. <https://doi.org/10.1038/35079107>
- Humes, D. J., & Simpson, J. (2006). Acute appendicitis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 333(7567), 530–534. <https://doi.org/10.1136/bmj.38940.664363.AE>
- Ilyas, M., Ahmad, Z., & Parry, A. H. (2019). Target sign: Appendicitis. *Abdominal Radiology (New York)*, 44(1), 379–380. <https://doi.org/10.1007/s00261-018-1698-6>
- Jakobsson, H. E., Rodríguez-Piñeiro, A. M., Schütte, A., Ermund, A., Boysen, P., Bemark, M., Sommer, F., Bäckhed, F., Hansson, G. C., & Johansson, M. E. V. (2015). The composition of the gut microbiota shapes the colon mucus barrier. *EMBO Reports*, 16(2), 164–177. <https://doi.org/10.15252/embr.201439263>
- Jalanka, J., Cheng, J., Hiippala, K., Ritari, J., Salojärvi, J., Ruuska, T., Kalliomäki, M., & Satokari, R. (2020). Colonic Mucosal Microbiota and Association of Bacterial Taxa with the Expression of Host Antimicrobial Peptides in Pediatric Ulcerative Colitis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6044. <https://doi.org/10.3390/ijms21176044>
- Jarczak, J., Kościuczuk, E. M., Lisowski, P., Strzałkowska, N., Józwiak, A., Horbańczuk, J., Krzyżewski, J., Zwierzchowski, L., & Bagnicka, E. (2013). Defensins: Natural component of human innate immunity. *Human Immunology*, 74(9), 1069–1079. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2013.05.008>
- Johansson, M. E. V., Ambort, D., Pelaseyed, T., Schütte, A., Gustafsson, J. K., Ermund, A., Subramani, D. B., Holmén-Larsson, J. M., Thomsson, K. A., Bergström, J. H., van der Post, S., Rodríguez-Piñeiro, A. M., Sjövall, H., Bäckström, M., & Hansson, G. C. (2011). Composition and functional role of the mucus layers in the intestine. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 68(22), 3635–3641. <https://doi.org/10.1007/s00018-011-0822-3>
- Johansson, M. E. V., & Hansson, G. C. (2016). Immunological aspects of intestinal mucus and mucins. *Nature Reviews Immunology*, 16(10), 639–649. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.88>

- Johansson, M. E. V., Sjövall, H., & Hansson, G. C. (2013). The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 10(6), 352–361. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.35>
- Kang, H.-K., Kim, C., Seo, C. H., & Park, Y. (2017). The therapeutic applications of antimicrobial peptides (AMPs): A patent review. *Journal of Microbiology (Seoul, Korea)*, 55(1), 1–12. <https://doi.org/10.1007/s12275-017-6452-1>
- Khor, B., Gardet, A., & Xavier, R. J. (2011). Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 474(7351), 307–317. <https://doi.org/10.1038/nature10209>
- Klag, T., Stange, E. F., & Wehkamp, J. (2013). Defective antibacterial barrier in inflammatory bowel disease. *Digestive Diseases (Basel, Switzerland)*, 31(3–4), 310–316. <https://doi.org/10.1159/000354858>
- Knight, R., Callewaert, C., Marotz, C., Hyde, E. R., Debelius, J. W., McDonald, D., & Sogin, M. L. (2017). The Microbiome and Human Biology. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 18(1), 65–86. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-083115-022438>
- Koeninger, L., Armbruster, N. S., Brinch, K. S., Kjaerulf, S., Andersen, B., Langnau, C., Autenrieth, S. E., Schneidawind, D., Stange, E. F., Malek, N. P., Nordkild, P., Jensen, B. A. H., & Wehkamp, J. (2020). Human β -Defensin 2 Mediated Immune Modulation as Treatment for Experimental Colitis. *Frontiers in Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00093>
- Köhler, F., Hendricks, A., Kastner, C., Müller, S., Boerner, K., Wagner, J. C., Lock, J. F., & Wiegering, A. (2021). Laparoscopic appendectomy versus antibiotic treatment for acute appendicitis—a systematic review. *International Journal of Colorectal Disease*. <https://doi.org/10.1007/s00384-021-03927-5>
- Kooij, I. A., Sahami, S., Meijer, S. L., Buskens, C. J., & te Velde, A. A. (2016). The immunology of the vermiform appendix: A review of the literature. *Clinical and Experimental Immunology*, 186(1), 1–9. <https://doi.org/10.1111/cei.12821>
- Krzyzak, M., & Mulrooney, S. M. (2020). Acute Appendicitis Review: Background, Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Cureus*, 12(6), e8562. <https://doi.org/10.7759/cureus.8562>
- Kularatna, M., Lauti, M., Haran, C., MacFater, W., Sheikh, L., Huang, Y., McCall, J., & MacCormick, A. D. (2017). Clinical Prediction Rules for Appendicitis in Adults: Which Is Best? *World Journal of Surgery*, 41(7), 1769–1781. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-3926-6>
- Kumar, H., Kawai, T., & Akira, S. (2011). Pathogen Recognition by the Innate Immune System. *International Reviews of Immunology*, 30(1), 16–34. <https://doi.org/10.3109/08830185.2010.529976>
- Lamps, L. W. (2010). Infectious causes of appendicitis. *Infectious Disease Clinics of North America*, 24(4), 995–1018, ix–x. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2010.07.012>

- Langhorst, J., Junge, A., Rueffer, A., Wehkamp, J., Foell, D., Michalsen, A., Musial, F., & Dobos, G. J. (2009). Elevated human beta-defensin-2 levels indicate an activation of the innate immune system in patients with irritable bowel syndrome. *The American Journal of Gastroenterology*, *104*(2), 404–410. <https://doi.org/10.1038/ajg.2008.86>
- Lazzaro, B. P., Zasloff, M., & Roff, J. (2020). Antimicrobial peptides: Application informed by evolution. *Science*, *368*(6490). <https://doi.org/10.1126/science.aau5480>
- Lee, J. H., Park, Y. S., & Choi, J. S. (2010). The epidemiology of appendicitis and appendectomy in South Korea: National registry data. *Journal of Epidemiology*, *20*(2), 97–105. <https://doi.org/10.2188/jea.je20090011>
- Lehrer, R. I., & Lu, W. (2012). α -Defensins in human innate immunity. *Immunological Reviews*, *245*(1), 84–112. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01082.x>
- Ley, R. E., Turnbaugh, P. J., Klein, S., & Gordon, J. I. (2006). Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature*, *444*(7122), 1022–1023. <https://doi.org/10.1038/4441022a>
- Lin, Y. Y., Shabbir, A., & So, J. B. Y. (2009). Laparoscopic appendectomy by residents: Evaluating outcomes and learning curve. *Surgical Endoscopy*, *24*(1), 125. <https://doi.org/10.1007/s00464-009-0691-0>
- Ling, Y.-M., Chen, J.-Y., Guo, L., Wang, C.-Y., Tan, W.-T., Wen, Q., Zhang, S.-D., Deng, G.-H., Lin, Y., & Kwok, H. F. (2017). β -defensin 1 expression in HCV infected liver/liver cancer: An important role in protecting HCV progression and liver cancer development. *Scientific Reports*, *7*(1), 13404. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13332-0>
- Lotfallah, A., Aamery, A., Moussa, G., & Manu, M. (2021). Surgical Versus Conservative Management of Acute Appendicitis During the COVID-19 Pandemic: A Single-Centre Retrospective Study. *Cureus*, *13*(3), e14095. <https://doi.org/10.7759/cureus.14095>
- Lüllmann-Rauch, R., & Asan, E. (Hrsg.). (2019). *Taschenlehrbuch Histologie* (5. Aufl.). Thieme. https://eref.thieme.de/ebooks/2100626?fromSearch=true&context=search/ebook_2100626_SL82690400#ebook_2100626_SL82690444
- Manichanh, C., Borruel, N., Casellas, F., & Guarner, F. (2012). The gut microbiota in IBD. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, *9*(10), 599–608. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.152>
- Manor, O., Dai, C. L., Kornilov, S. A., Smith, B., Price, N. D., Lovejoy, J. C., Gibbons, S. M., & Magis, A. T. (2020). Health and disease markers correlate with gut microbiome composition across thousands of people. *Nature Communications*, *11*(1), 5206. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18871-1>
- Martins dos Santos, V., Müller, M., & de Vos, W. M. (2010). Systems biology of the gut: The interplay of food, microbiota and host at the mucosal interface. *Current Opinion in Biotechnology*, *21*(4), 539–550. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2010.08.003>
- Marudanayagam, R., Williams, G. T., & Rees, B. I. (2006). Review of the pathological results of 2660 appendectomy specimens. *Journal of Gastroenterology*, *41*(8), 745–749. <https://doi.org/10.1007/s00535-006-1855-5>

- McCray, P. B., & Bentley, L. (1997). Human airway epithelia express a beta-defensin. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 16(3), 343–349. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.16.3.9070620>
- Medzhitov, R., & Janeway, C. (2000). Innate immunity. *The New England Journal of Medicine*, 343(5), 338–344. <https://doi.org/10.1056/NEJM200008033430506>
- Meisch, J. P., Nishimura, M., Vogel, R. M., Sung, H. C., Bednarchik, B. A., Ghosh, S. K., Fu, P., McCormick, T., Weinberg, A., & Levine, A. D. (2013). Human β -Defensin 3 Peptide Is Increased and Redistributed in Crohn's Ileitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 19(5), 942–953. <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e318280b11a>
- Mookherjee, N., Anderson, M. A., Haagsman, H. P., & Davidson, D. J. (2020). Antimicrobial host defence peptides: Functions and clinical potential. *Nature Reviews Drug Discovery*, 19(5), 311–332. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0058-8>
- Mookherjee, N., & Hancock, R. E. W. (2007). Cationic host defence peptides: Innate immune regulatory peptides as a novel approach for treating infections. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 64(7–8), 922–933. <https://doi.org/10.1007/s00018-007-6475-6>
- Mörbe, U. M., Jørgensen, P. B., Fenton, T. M., von Burg, N., Riis, L. B., Spencer, J., & Agace, W. W. (2021). Human gut-associated lymphoid tissues (GALT); diversity, structure, and function. *Mucosal Immunology*, 14(4), 793–802. <https://doi.org/10.1038/s41385-021-00389-4>
- Moreira, L., & Zamboni, D. S. (2012). NOD1 and NOD2 Signaling in Infection and Inflammation. *Frontiers in Immunology*, 3. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00328>
- Moris, D., Paulson, E. K., & Pappas, T. N. (2021). Diagnosis and Management of Acute Appendicitis in Adults: A Review. *JAMA*, 326(22), 2299–2311. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.20502>
- Mowat, A. M. (2003). Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nature Reviews. Immunology*, 3(4), 331–341. <https://doi.org/10.1038/nri1057>
- Mowbray, N. G., Hurt, L., Powell-Chandler, A., Reeves, N., Chandler, S., Walters, E., & Cornish, J. (2021). Where have all the appendicectomies gone? *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 103(4), 250–254. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2020.7128>
- Mujagic, Z., Tigchelaar, E. F., Zhernakova, A., Ludwig, T., Ramiro-Garcia, J., Baranska, A., Swertz, M. A., Masclee, A. A. M., Wijmenga, C., van Schooten, F. J., Smolinska, A., & Jonkers, D. M. A. E. (2016). A novel biomarker panel for irritable bowel syndrome and the application in the general population. *Scientific Reports*, 6(1), 26420. <https://doi.org/10.1038/srep26420>
- Mukherjee, S., & Hooper, L. V. (2015). Antimicrobial Defense of the Intestine. *Immunity*, 42(1), 28–39. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.12.028>
- Mülhardt. (2009). *Der Experimentator: Molekularbiologie, Genomics*. (Vol.5). Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Müller, M. (2018). *Chirurgie* (14. Aufl.).

- Muller, S., Falch, C., Axt, S., Wilhelm, P., Hein, D., Königsrainer, A., & Kirschniak, A. (2015). Diagnostic accuracy of hyperbilirubinaemia in anticipating appendicitis and its severity. *Emergency Medicine Journal*, 32(9), 698–702. <https://doi.org/10.1136/emmermed-2013-203349>
- Murphy, C., Glickman, J., Tomczak, K., Wang, Y., Beggs, A., Shannon, M., & Horwitz, B. (2008). Acute appendicitis is characterized by a uniform and highly selective pattern of inflammatory gene expression. *Mucosal Immunology*, 1(4), 297–308. <https://doi.org/10.1038/mi.2008.13>
- Neutra, M. R., Mantis, N. J., & Kraehenbuhl, J. P. (2001). Collaboration of epithelial cells with organized mucosal lymphoid tissues. *Nature Immunology*, 2(11), 1004–1009. <https://doi.org/10.1038/ni1101-1004>
- Ng, S. C., Shi, H. Y., Hamidi, N., Underwood, F. E., Tang, W., Benchimol, E. I., Panaccione, R., Ghosh, S., Wu, J. C. Y., Chan, F. K. L., Sung, J. J. Y., & Kaplan, G. G. (2018). Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies. *Lancet (London, England)*, 390(10114), 2769–2778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0)
- Ni, J., Wu, G. D., Albenberg, L., & Tomov, V. T. (2017). Gut microbiota and IBD: Causation or correlation? *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 14(10), 573–584. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.88>
- Ogura, Y., Bonen, D. K., Inohara, N., Nicolae, D. L., Chen, F. F., Ramos, R., Britton, H., Moran, T., Karaliuskas, R., Duerr, R. H., Achkar, J. P., Brant, S. R., Bayless, T. M., Kirschner, B. S., Hanauer, S. B., Nuñez, G., & Cho, J. H. (2001). A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 411(6837), 603–606. <https://doi.org/10.1038/35079114>
- Oh, S. J., Pimentel, M., Leite, G. G. S., Celly, S., Villanueva-Millan, M. J., Lacsina, I., Chuang, B., Parodi, G., Morales, W., Weitsman, S., Singer-Englar, T., Barlow, G. M., Zhai, J., Pichestshote, N., Rezaie, A., Mathur, R., & Pimentel, M. (2020). Acute appendicitis is associated with appendiceal microbiome changes including elevated *Campylobacter jejuni* levels. *BMJ Open Gastroenterology*, 7(1), e000412. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2020-000412>
- O'Leary, D. P., Walsh, S. M., Bolger, J., Baban, C., Humphreys, H., O'Grady, S., Hegarty, A., Lee, A. M., Sheehan, M., Alderson, J., Dunne, R., Morrin, M. M., Lee, M. J., Power, C., McNamara, D., McCawley, N., Robb, W., Burke, J., Sorensen, J., & Hill, A. D. (2021). A Randomized Clinical Trial Evaluating the Efficacy and Quality of Life of Antibiotic-only Treatment of Acute Uncomplicated Appendicitis: Results of the COMMA Trial. *Annals of Surgery*, 274(2), 240–247. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004785>
- O'Neil, D. A., Porter, E. M., Elewaut, D., Anderson, G. M., Eckmann, L., Ganz, T., & Kagnoff, M. F. (1999). Expression and regulation of the human beta-defensins hBD-1 and hBD-2 in intestinal epithelium. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 163(12), 6718–6724.
- Ostaff, M. J., Stange, E. F., & Wehkamp, J. (2013). Antimicrobial peptides and gut microbiota in homeostasis and pathology. *EMBO Molecular Medicine*, 5(10), 1465–1483. <https://doi.org/10.1002/emmm.201201773>

- Otte, J.-M., Kiehne, K., & Herzig, K.-H. (2003). Antimicrobial peptides in innate immunity of the human intestine. *Journal of Gastroenterology*, *38*(8), 717–726. <https://doi.org/10.1007/s00535-003-1136-5>
- Otte, J.-M., Neumann, H. M., Brand, S., Schrader, H., Schmidt, W. E., & Schmitz, F. (2009). Expression of beta-defensin 4 is increased in human gastritis. *European Journal of Clinical Investigation*, *39*(2), 126–138. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2008.02071.x>
- Ouellette, A. J. (2011). Paneth cell α -defensins in enteric innate immunity. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *68*(13), 2215–2229. <https://doi.org/10.1007/s00018-011-0714-6>
- Paone, P., & Cani, P. D. (2020). Mucus barrier, mucins and gut microbiota: The expected slimy partners? *Gut*, *69*(12), 2232–2243. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322260>
- Parkin, J., & Cohen, B. (2001). An overview of the immune system. *Lancet (London, England)*, *357*(9270), 1777–1789. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04904-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04904-7)
- Pazgier, M., Hoover, D. M., Yang, D., Lu, W., & Lubkowski, J. (2006). Human beta-defensins. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, *63*(11), 1294–1313. <https://doi.org/10.1007/s00018-005-5540-2>
- Peeters, T., Martens, S., D'Onofrio, V., Stappers, M. H. T., van der Hilst, J. C. H., Houben, B., Achten, R., Joosten, L. A. B., & Gyssens, I. C. (2020). An observational study of innate immune responses in patients with acute appendicitis. *Scientific Reports*, *10*(1), 17352. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73798-3>
- Pero, R., Coretti, L., Nigro, E., Lembo, F., Laneri, S., Lombardo, B., Daniele, A., & Scudiero, O. (2017). β -Defensins in the Fight against *Helicobacter pylori*. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *22*(3). <https://doi.org/10.3390/molecules22030424>
- Podda, M., Gerardi, C., Cillara, N., Fearnhead, N., Gomes, C. A., Birindelli, A., Mulliri, A., Davies, R. J., & Di Saverio, S. (2019). Antibiotic Treatment and Appendectomy for Uncomplicated Acute Appendicitis in Adults and Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Surgery*, *270*(6), 1028–1040. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003225>
- Podolsky, D. K. (2002). Inflammatory bowel disease. *The New England Journal of Medicine*, *347*(6), 417–429. <https://doi.org/10.1056/NEJMra020831>
- Poprom, N., Wilasrusmee, C., Attia, J., McEvoy, M., Thakkinstian, A., & Rattanasiri, S. (2020). Comparison of postoperative complications between open and laparoscopic appendectomy: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, *89*(4), 813–820. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002878>
- Post, S. van der, Jabbar, K. S., Birchenough, G., Arike, L., Akhtar, N., Sjoval, H., Johansson, M. E. V., & Hansson, G. C. (2019). Structural weakening of the colonic mucus barrier is an early event in ulcerative colitis pathogenesis. *Gut*, *68*(12), 2142–2151. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317571>
- Prechal, D., Damirov, F., Grilli, M., & Ronellenfitsch, U. (2019). Antibiotic therapy for acute uncomplicated appendicitis: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Colorectal Disease*, *34*(6), 963–971. <https://doi.org/10.1007/s00384-019-03296-0>

- Puértolas-Balint, F., & Schroeder, B. O. (2020). Does an Apple a Day Also Keep the Microbes Away? The Interplay Between Diet, Microbiota, and Host Defense Peptides at the Intestinal Mucosal Barrier. *Frontiers in Immunology*, *11*.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01164>
- Rackaityte, E., & Lynch, S. V. (2020). The human microbiome in the 21st century. *Nature Communications*, *11*(1), 5256. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18983-8>
- Ramarajan, N., Krishnamoorthi, R., Barth, R., Ghanouni, P., Mueller, C., Dannenburg, B., & Ewen Wang, N. (2009). An Interdisciplinary Initiative to Reduce Radiation Exposure: Evaluation of Appendicitis in a Pediatric Emergency Department With Clinical Assessment Supported by a Staged Ultrasound and Computed Tomography Pathway. *Academic Emergency Medicine*, *16*(11), 1258–1265. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2009.00511.x>
- Randal Bollinger, R., Barbas, A. S., Bush, E. L., Lin, S. S., & Parker, W. (2007). Biofilms in the large bowel suggest an apparent function of the human vermiform appendix. *Journal of Theoretical Biology*, *249*(4), 826–831. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2007.08.032>
- Ranieri, D. M., Enzerra, M. D., & Pickhardt, P. J. (2021). Prevalence of Appendicoliths Detected at CT in Adults With Suspected Appendicitis. *AJR. American Journal of Roentgenology*, *216*(3), 677–682. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23149>
- Raschig, J., Mailänder-Sánchez, D., Berscheid, A., Berger, J., Strömstedt, A. A., Courth, L. F., Malek, N. P., Brötz-Oesterhelt, H., & Wehkamp, J. (2017). Ubiquitously expressed Human Beta Defensin 1 (hBD1) forms bacteria-entrapping nets in a redox dependent mode of action. *PLoS Pathogens*, *13*(3), e1006261. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006261>
- Reis Machado, J., Soave, D. F., da Silva, M. V., de Menezes, L. B., Etchebehere, R. M., Monteiro, M. L. G. dos R., Antônia dos Reis, M., Corrêa, R. R. M., & Celes, M. R. N. (2014). Neonatal Sepsis and Inflammatory Mediators. *Mediators of Inflammation*, *2014*, e269681. <https://doi.org/10.1155/2014/269681>
- Ribeiro, A. M., Romero, I., Pereira, C. C., Soares, F., Gonçalves, Á., Costa, S., & da Silva, J. B. (2022). Inflammatory parameters as predictive factors for complicated appendicitis: A retrospective cohort study. *Annals of Medicine and Surgery*, *74*, 103266. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103266>
- Rosenstiel, P., Sina, C., Franke, A., & Schreiber, S. (2009). Towards a molecular risk map—Recent advances on the etiology of inflammatory bowel disease. *Seminars in Immunology*, *21*(6), 334–345. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2009.10.001>
- Ryan, L. K., Dai, J., Yin, Z., Megjugorac, N., Uhlhorn, V., Yim, S., Schwartz, K. D., Abrahams, J. M., Diamond, G., & Fitzgerald-Bocarsly, P. (2011). Modulation of human beta-defensin-1 (hBD-1) in plasmacytoid dendritic cells (PDC), monocytes, and epithelial cells by influenza virus, Herpes simplex virus, and Sendai virus and its possible role in innate immunity. *Journal of Leukocyte Biology*, *90*(2), 343–356. <https://doi.org/10.1189/jlb.0209079>
- Sahami, S., Wildenberg, M. E., Koens, L., Doherty, G., Martin, S., D'Haens, G. R. A. M., Cullen, G., Bemelman, W. A., Winter, D., & Buskens, C. J. (2019). Appendectomy for Therapy-Refractory Ulcerative Colitis Results in Pathological Improvement of Colonic

Inflammation: Short-Term Results of the PASSION Study. *Journal of Crohn's and Colitis*, 13(2), 165–171. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/ijy127>

Sallinen, V., Aki, E. A., You, J. J., Agarwal, A., Shoucair, S., Vandvik, P. O., Agoritsas, T., Heels-Ansdell, D., Guyatt, G. H., & Tikkinen, K. A. O. (2016). Meta-analysis of antibiotics versus appendectomy for non-perforated acute appendicitis. *British Journal of Surgery*, 103(6), 656–667. <https://doi.org/10.1002/bjs.10147>

Salminen, P., Tuominen, R., Paajanen, H., Rautio, T., Nordström, P., Aarnio, M., Rantanen, T., Hurme, S., Mecklin, J.-P., Sand, J., Virtanen, J., Jartti, A., & Grönroos, J. M. (2018). Five-Year Follow-up of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Acute Appendicitis in the APPAC Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 320(12), 1259–1265. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13201>

Salzman, N. H., Ghosh, D., Huttner, K. M., Paterson, Y., & Bevins, C. L. (2003). Protection against enteric salmonellosis in transgenic mice expressing a human intestinal defensin. *Nature*, 422(6931), 522–526. <https://doi.org/10.1038/nature01520>

Sand, M., Bechara, F. G., Holland-Letz, T., Sand, D., Mehnert, G., & Mann, B. (2009). Diagnostic value of hyperbilirubinemia as a predictive factor for appendiceal perforation in acute appendicitis. *American Journal of Surgery*, 198(2), 193–198. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2008.08.026>

Sartelli, M., Baiocchi, G. L., Di Saverio, S., Ferrara, F., Labricciosa, F. M., Ansaloni, L., Coccolini, F., Vijayan, D., Abbas, A., Abongwa, H. K., Agboola, J., Ahmed, A., Akhmeteli, L., Akkapulu, N., Akkucuk, S., Altintoprak, F., Andreiev, A. L., Anyfantakis, D., Atanasov, B., ... Catena, F. (2018). Prospective Observational Study on acute Appendicitis Worldwide (POSAW). *World Journal of Emergency Surgery: WJES*, 13, 19. <https://doi.org/10.1186/s13017-018-0179-0>

Schauer, B., Grabe, H. J., Ittermann, T., Lerch, M. M., Weiss, F. U., Mönnikes, H., Völzke, H., Enck, P., & Schwillke-Kiuntke, J. (2019). Irritable bowel syndrome, mental health, and quality of life: Data from a population-based survey in Germany (SHIP-Trend-0). *Neurogastroenterology & Motility*, 31(3), e13511. <https://doi.org/10.1111/nmo.13511>

Schneider, J. J., Unholzer, A., Schaller, M., Schäfer-Korting, M., & Korting, H. C. (2005). Human defensins. *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)*, 83(8), 587–595. <https://doi.org/10.1007/s00109-005-0657-1>

Schroeder, B. O., Ehmann, D., Precht, J. C., Castillo, P. A., Küchler, R., Berger, J., Schaller, M., Stange, E. F., & Wehkamp, J. (2015). Paneth cell α -defensin 6 (HD-6) is an antimicrobial peptide. *Mucosal Immunology*, 8(3), 661–671. <https://doi.org/10.1038/mi.2014.100>

Schroeder, B. O., Wu, Z., Nuding, S., Groscurth, S., Marciniowski, M., Beisner, J., Buchner, J., Schaller, M., Stange, E. F., & Wehkamp, J. (2011). Reduction of disulphide bonds unmasks potent antimicrobial activity of human β -defensin 1. *Nature*, 469(7330), 419–423. <https://doi.org/10.1038/nature09674>

- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M., & Wesker, K. H. (Hrsg.). (2018). *Prometheus LernAtlas—Innere Organe* (5. Aufl.). Thieme.
https://eref.thieme.de/ebooks/2310567?fromSearch=true&context=search/ebook_2310567_SL86684631#ebook_2310567_SL86684631
- Selsted, M. E., & Ouellette, A. J. (2005). Mammalian defensins in the antimicrobial immune response. *Nature Immunology*, 6(6), 551–557. <https://doi.org/10.1038/ni1206>
- Semlali, A., Amri, A. A., Azzi, A., Shahrani, O. A., Arafah, M., Kohailan, M., Aljebreen, A. M., Alharbi, O., Almadi, M. A., Azzam, N. A., Parine, N. R., Rouabhia, M., & Alanazi, M. S. (2015). Expression and New Exon Mutations of the Human Beta Defensins and Their Association on Colon Cancer Development. *PLOS ONE*, 10(6), e0126868.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126868>
- Semple, F., & Dorin, J. R. (2012). β -Defensins: Multifunctional Modulators of Infection, Inflammation and More? *Journal of Innate Immunity*, 4(4), 337–348.
<https://doi.org/10.1159/000336619>
- Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell*, 164(3), 337–340.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.01.013>
- Shogilev, D. J., Duus, N., Odom, S. R., & Shapiro, N. I. (2014). Diagnosing Appendicitis: Evidence-Based Review of the Diagnostic Approach in 2014. *Western Journal of Emergency Medicine*, 15(7), 859–871. <https://doi.org/10.5811/westjem.2014.9.21568>
- Shulman, R. J., Devaraj, S., & Heitkemper, M. (2021). Activation of the Innate Immune System in Children With Irritable Bowel Syndrome Evidenced by Increased Fecal Human β -Defensin-2. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 19(10), 2121–2127.
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.09.034>
- Silverberg, M. S., Satsangi, J., Ahmad, T., Arnott, I. D. R., Bernstein, C. N., Brant, S. R., Caprilli, R., Colombel, J.-F., Gasche, C., Geboes, K., Jewell, D. P., Karban, A., Loftus, E. V., Peña, A. S., Riddell, R. H., Sachar, D. B., Schreiber, S., Steinhart, A. H., Targan, S. R., ... Warren, B. F. (2005). Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian Journal of Gastroenterology = Journal Canadien De Gastroenterologie*, 19 Suppl A, 5A-36A.
<https://doi.org/10.1155/2005/269076>
- Simms, L. A., Doecke, J. D., Walsh, M. D., Huang, N., Fowler, E. V., & Radford-Smith, G. L. (2008). Reduced α -defensin expression is associated with inflammation and not NOD2 mutation status in ileal Crohn's disease. *Gut*, 57(7), 903–910.
<https://doi.org/10.1136/gut.2007.142588>
- Sina, C., Kemper, C., & Derer, S. (2018). The intestinal complement system in inflammatory bowel disease: Shaping intestinal barrier function. *Seminars in Immunology*, 37, 66–73. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2018.02.008>
- Singh, R., Balasubramanian, I., Zhang, L., & Gao, N. (2020). Metaplastic Paneth Cells in Extra-Intestinal Mucosal Niche Indicate a Link to Microbiome and Inflammation. *Frontiers in Physiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00280>

- Sippola, S., Haijanen, J., Viinikainen, L., Grönroos, J., Paajanen, H., Rautio, T., Nordström, P., Aarnio, M., Rantanen, T., Hurme, S., Mecklin, J.-P., Sand, J., Jartti, A., & Salminen, P. (2020). Quality of Life and Patient Satisfaction at 7-Year Follow-up of Antibiotic Therapy vs Appendectomy for Uncomplicated Acute Appendicitis: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Surgery*, *155*(4), 283–289. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.6028>
- Sørensen, O. E., Thapa, D. R., Rosenthal, A., Liu, L., Roberts, A. A., & Ganz, T. (2005). Differential regulation of beta-defensin expression in human skin by microbial stimuli. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *174*(8), 4870–4879. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.8.4870>
- Spencer, J., Finn, T., & Isaacson, P. G. (1985). Gut associated lymphoid tissue: A morphological and immunocytochemical study of the human appendix. *Gut*, *26*(7), 672–679. <https://doi.org/10.1136/gut.26.7.672>
- Stange, E. F., & Schroeder, B. O. (2019). Microbiota and mucosal defense in IBD: An update. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, *13*(10), 963–976. <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1671822>
- Stange, E. F., & Wehkamp, J. (2016). Recent advances in understanding and managing Crohn's disease. *F1000Research*, *5*, 2896. <https://doi.org/10.12688/f1000research.9890.1>
- Stange, Schmid, Fellermann, & Wehkamp. (2005). Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED): Neue pathophysiologische Erkenntnisse – Folgerungen für die Klinik. *Praxis*, *94*(37), 1429–1432. <https://doi.org/10.1024/0369-8394.94.37.1429>
- Statistisches Bundesamt, D. (2017). *Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle)*.
- 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. *The British Journal of Surgery*, *101*(1), e9-22. <https://doi.org/10.1002/bjs.9329>
- Stöß, C., Nitsche, U., Neumann, P.-A., Kehl, V., Wilhelm, D., Busse, R., Friess, H., & Nimptsch, U. (2021). Acute Appendicitis: Trends in Surgical Treatment—A Population-Based Study of Over 800 000 Patients. *Deutsches Arzteblatt International*, *118*(Forthcoming). <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0118>
- Sugiura, K., Miyake, H., Nagai, H., Yoshioka, Y., Shibata, K., Asai, S., Yuasa, N., & Fujino, M. (2020). Chronological Changes in Appendiceal Pathology Among Patients Who Underwent Appendectomy for Suspected Acute Appendicitis. *World Journal of Surgery*, *44*(9), 2965–2973. <https://doi.org/10.1007/s00268-020-05509-y>
- Suzuki, K., Nakamura, K., Shimizu, Y., Yokoi, Y., Ohira, S., Hagiwara, M., Wang, Y., Song, Y., Aizawa, T., & Ayabe, T. (2021). Decrease of α -defensin impairs intestinal metabolite homeostasis via dysbiosis in mouse chronic social defeat stress model. *Scientific Reports*, *11*(1), 9915. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89308-y>
- Swidsinski, A., Dörffel, Y., Loening-Baucke, V., Theissig, F., Rückert, J. C., Ismail, M., Rau, W. A., Gaschler, D., Weizenegger, M., Kühn, S., Schilling, J., & Dörffel, W. V. (2011). Acute appendicitis is characterised by local invasion with *Fusobacterium nucleatum/necrophorum*. *Gut*, *60*(1), 34–40. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.191320>

- Talan, D. A., & Saverio, S. D. (2021). Treatment of Acute Uncomplicated Appendicitis. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp2107675>
- Tan, G., Zeng, B., & Zhi, F.-C. (2015). Regulation of human enteric α -defensins by NOD2 in the Paneth cell lineage. *European Journal of Cell Biology*, *94*(1), 60–66. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2014.10.007>
- Tan, M., Lu, Y., Jiang, H., & Zhang, L. (2019). The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cellular Biochemistry*, *120*(4), 5852–5859. <https://doi.org/10.1002/jcb.27870>
- Tanaka, M., Saito, H., Kusumi, T., Fukuda, S., Shimoyama, T., Sasaki, Y., Suto, K., Munakata, A., & Kudo, H. (2001). Spatial distribution and histogenesis of colorectal Paneth cell metaplasia in idiopathic inflammatory bowel disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, *16*(12), 1353–1359. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2001.02629.x>
- Téoule, P., Laffolie, J. de, Rolle, U., & Reissfelder, C. (2020). Acute Appendicitis in Childhood and Adulthood. *Deutsches Arzteblatt International*, *117*(45), 764–774. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0764>
- Thompson, C. A., DeLaForest, A., & Battle, M. A. (2018). Patterning the gastrointestinal epithelium to confer regional-specific functions. *Developmental Biology*, *435*(2), 97–108. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2018.01.006>
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Hamady, M., Fraser-Liggett, C. M., Knight, R., & Gordon, J. I. (2007). The Human Microbiome Project. *Nature*, *449*(7164), 804–810. <https://doi.org/10.1038/nature06244>
- Tytgat, H. L. P., Nobrega, F. L., van der Oost, J., & de Vos, W. M. (2019). Bowel Biofilms: Tipping Points between a Healthy and Compromised Gut? *Trends in Microbiology*, *27*(1), 17–25. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.08.009>
- Veziat, J., & Slim, K. (2014). Laparoscopic appendectomy. *Journal of Visceral Surgery*, *151*(3), 223–228. <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2014.03.011>
- Wang, G. (2014). Human antimicrobial peptides and proteins. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, *7*(5), 545–594. <https://doi.org/10.3390/ph7050545>
- Wang, G., Li, X., & Wang, Z. (2016). APD3: The antimicrobial peptide database as a tool for research and education. *Nucleic Acids Research*, *44*(D1), D1087–D1093. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1278>
- Warren, B. F. (2004). Classic Pathology of Ulcerative and Crohn's Colitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, *38*, S33. <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000123992.13937.a5>
- Wehkamp, J., Fellermann, K., Herrlinger, K. R., Bevins, C. L., & Stange, E. F. (2005). Mechanisms of disease: Defensins in gastrointestinal diseases. *Nature Clinical Practice. Gastroenterology & Hepatology*, *2*(9), 406–415. <https://doi.org/10.1038/ncpgasthep0265>
- Wehkamp, J., & Frick, J.-S. (2017). Microbiome and chronic inflammatory bowel diseases. *Journal of Molecular Medicine*, *95*(1), 21–28. <https://doi.org/10.1007/s00109-016-1495-z>

- Wehkamp, J., Frick, J.-S., & Stange, E. F. (2016). Rolle des Mikrobioms und die gastrointestinale Barrierefunktion – klinische Implikationen. *Gastroenterologie up2date*, 12(4), 289–301. <https://doi.org/10.1055/s-0042-117562>
- Wehkamp, J., Götz, M., Herrlinger, K., Steurer, W., & Stange, E. F. (2016). Inflammatory Bowel Disease. *Deutsches Arzteblatt International*, 113(5), 72–82. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0072>
- Wehkamp, J., Harder, J., Weichenthal, M., Mueller, O., Herrlinger, K. R., Fellermann, K., Schroeder, J. M., & Stange, E. F. (2003). Inducible and Constitutive β -Defensins Are Differentially Expressed in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 9(4), 215–223. <https://doi.org/10.1097/00054725-200307000-00001>
- Wehkamp, J., Salzman, N. H., Porter, E., Nuding, S., Weichenthal, M., Petras, R. E., Shen, B., Schaeffeler, E., Schwab, M., Linzmeier, R., Feathers, R. W., Chu, H., Lima, H., Fellermann, K., Ganz, T., Stange, E. F., & Bevins, C. L. (2005). Reduced Paneth cell α -defensins in ileal Crohn's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(50), 18129–18134. <https://doi.org/10.1073/pnas.0505256102>
- Wehkamp, J., Schmid, M., Fellermann, K., & Stange, E. F. (2005). Defensin deficiency, intestinal microbes, and the clinical phenotypes of Crohn's disease. *Journal of Leukocyte Biology*, 77(4), 460–465. <https://doi.org/10.1189/jlb.0904543>
- Wehkamp, J., & Stange, E. F. (2010). Paneth's disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 4(5), 523–531. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2010.05.010>
- Wehkamp, J., & Stange, E. F. (2020). An Update Review on the Paneth Cell as Key to Ileal Crohn's Disease. *Frontiers in Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00646>
- Wehkamp, J., Stange, E. F., & Fellermann, K. (2009). Defensin-immunology in inflammatory bowel disease. *Gastroenterologie Clinique Et Biologique*, 33 Suppl 3, S137-144. [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(09\)73149-5](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(09)73149-5)
- White, S. H., Wimley, W. C., & Selsted, M. E. (1995). Structure, function, and membrane integration of defensins. *Current Opinion in Structural Biology*, 5(4), 521–527. [https://doi.org/10.1016/0959-440x\(95\)80038-7](https://doi.org/10.1016/0959-440x(95)80038-7)
- Wilson, S. S., Wiens, M. E., & Smith, J. G. (2013). Antiviral Mechanisms of Human Defensins. *Journal of Molecular Biology*, 425(24), 4965–4980. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2013.09.038>
- Yang, E., & Shen, J. (2021). The roles and functions of Paneth cells in Crohn's disease: A critical review. *Cell Proliferation*, 54(1), e12958. <https://doi.org/10.1111/cpr.12958>
- Zasloff, M. (2002). Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature*, 415(6870), 389–395. <https://doi.org/10.1038/415389a>
- Zhao, L., & Lu, W. (2014). Defensins in innate immunity. *Current Opinion in Hematology*, 21(1), 37–42. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000005>
- Zins, S. R., Nelson, C. D. S., Maginnis, M. S., Banerjee, R., O'Hara, B. A., & Atwood, W. J. (2014). The human alpha defensin HD5 neutralizes JC polyomavirus infection by reducing endoplasmic reticulum traffic and stabilizing the viral capsid. *Journal of Virology*, 88(2), 948–960. <https://doi.org/10.1128/JVI.02766-13>

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Dissertation wurde in der Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Tübingen unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Andreas Kirschniak und Herrn PD Dr. med. Cihan Gani angefertigt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. med. Steffen Axt sowie mit Hilfe von Herrn Prof. Dr. med. Jan Wehkamp und Herrn PD Dr. med. Thomas Klag.

Sämtliche Versuche wurden nach Einarbeitung durch Frau Jutta Bader von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie eigenständig durch mich.

Die Abbildung 2 wurde nach Erhalt der Urheberrechte durch die o.g. Quellen in das Manuskript einbezogen. Alle weiteren Abbildungen wurden eigenständig durch mich erstellt.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Die Dissertationsschrift wurde durch Herrn Dr. rer.nat. Louis Koeninger und Herrn Dr. med. Steffen Axt korrigiert.

Stuttgart, den 25.05.2022

Carolina Girnstein

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Histopathologische Stadien und Schweregrade der akuten Appendizitis.....	6
Abbildung 2: Schleimhautbarriere bei Gesunden, Morbus Crohn und <i>Colitis ulcerosa</i>	21
Abbildung 3: Vorkommen eines Appendikoliths bei V.a. <i>Appendicitis acuta</i> nach Schweregraden.....	38
Abbildung 4: Expressionsanalyse von HD-5.....	41
Abbildung 5: Expressionsanalyse von HD-6.....	44
Abbildung 6: Expressionsanalyse von hBD-1.....	47
Abbildung 7: Expressionsanalyse von hBD-2.....	50
Abbildung 8: Expressionsanalyse von hBD-3.....	53
Abbildung 9: Expressionsanalyse von Interleukin-8.....	56
Abbildung 10: Präoperative Leukozytenzahl.....	59
Abbildung 11: Präoperative CRP-Konzentration.....	61
Abbildung 12: Präoperative Gesamtbilirubin-Konzentration.....	63

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verwendete Geräte mit Hersteller-Angabe.....	23
Tabelle 2: Verwendete Verbrauchsmaterialien mit Hersteller-Angabe.....	23
Tabelle 3: Verwendete Chemikalien mit Hersteller-Angaben.....	23
Tabelle 4: Verwendete Enzyme und Kits mit Hersteller-Angabe.....	24
Tabelle 5: Verwendete Primer mit Angaben zu den Primer-Sequenzen für die qRT-PCR.....	24
Tabelle 6: Verwendete Software.....	25
Tabelle 7: Reaktionsprotokoll Mastercycler gradient zur cDNA-Synthese.....	27
Tabelle 8: Liste der verwendeten qRT-PCR Programme für die jeweiligen Gene.....	29
Tabelle 9: Geschlechterverteilung und Durchschnittsalter.....	30
Tabelle 10: ASA-Risikoklassifikation des Studienkollektivs.....	31
Tabelle 11: Histopathologische Befunde der Appendixresektate und Schweregrade der <i>Appendicitis acuta</i>	35
Tabelle 12: Begleiterkrankungen.....	36
Tabelle 13: Vorkommen eines Appendikoliths nach Schweregraden einer <i>Appendicitis acuta</i>	38
Tabelle 14: Odds Ratio bei Vorkommen eines Appendikoliths.....	38
Tabelle 15: Expressionsanalyse von HD-5 in Appendixresektaten.....	40
Tabelle 16: Expressionsanalyse von HD-6 in Appendixresektaten.....	43
Tabelle 17: Expressionsanalyse von hBD-1 in Appendixresektaten.....	46
Tabelle 18: Expressionsanalyse von hBD-2 in Appendixresektaten.....	49
Tabelle 19: Expressionsanalyse von hBD-3 in Appendixresektaten.....	52
Tabelle 20: Expressionsanalyse von IL-8 in Appendixresektaten.....	55
Tabelle 21: Korrelationsanalyse antimikrobieller Peptide mit Interleukin-8.....	57
Tabelle 22: Präoperative Leukozytenzahl.....	58
Tabelle 23: Präoperative CRP-Konzentration.....	60
Tabelle 24: Präoperative Gesamtbilirubin-Konzentration.....	62
Tabelle 25: Korrelation des Schweregrade der <i>Appendicitis acuta</i> mit Entzündungsparametern.....	64

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen meiner Dissertation beigetragen haben.

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Andreas Kirschniak für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas bedanken. Weiterhin gilt mein Dank Herrn Dr. med. Steffen Axt für die Übernahme der Betreuung der Dissertation. Herrn PD Dr. med. Cihan Gani danke ich für die Übernahme der Funktion des Zweitbetreuers.

Danken möchte ich außerdem dem Team der Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Tübingen unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Alfred Königsrainer, durch deren Engagement die Sammlung der Proben und damit diese Arbeit erst möglich war.

Mein besonderer und herzlicher Dank gilt Herrn Dr. rer.nat. Louis Koeninger, mit dessen stetiger und konstruktiver Unterstützung die Anfertigung dieser Arbeit erst gelingen konnte. Frau Jutta Bader danke ich für die kompetente Einarbeitung in die Labortätigkeit.

Meiner Familie und ganz besonders Birgit Albers möchte ich für die fortwährende und unermüdliche Unterstützung während meines Studiums und dem Anfertigen der Dissertation danken. Auch meinen Freunden danke ich für die Begleitung und die mentale Unterstützung bei Höhen und Tiefen des wissenschaftlichen Prozesses.

Mein herzlichster Dank gilt Simon Vogel, der mir als Freund und Partner stets zur Seite stand.