

**Aus der Universitätsklinik  
für Allgemeine-, Viszeral- und  
Transplantationschirurgie Tübingen**

**Bilirubin als diagnostischer Marker der akuten  
perforierten Appendizitis**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Hein, Dirk Phillip.**

**2017**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. Andreas Kirschniak

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. Berthold Drexler

Disputation am: 30.03.2017

Ich widme diese Arbeit meinen Eltern

Prof. Dr. Ing. Klaus R.G. Hein

und

Hermey Hein-Bekke

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>4</b>
1.1	Die Chirurgie der Appendix vermiformis	4
1.1.1	Pathologien der Appendix vermiformis	4
1.1.2	Die Appendektomie heute	7
1.2	Diagnostische Methoden zur Erkennung einer Appendizitis	12
1.2.1	Klinische Diagnostik und Untersuchungsmethoden	12
1.2.2	Bildgebende Verfahren	15
1.2.3	Labordiagnostik	17
1.3	Aufgabenstellung dieser Arbeit	20
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>21</b>
2.1	Studiendesign	21
2.1.1	Art der Studie	21
2.1.2	Auswahlkriterien der Studienpopulation	22
2.2	Analyseparameter	23
2.2.1	Deskriptive Daten	24
2.2.2	Klinischer und Radiologischer Untersuchungsbefund	24
2.2.3	Labordiagnostik	26
2.2.4	Histologischer Untersuchungsbefund	26
2.3	Statistische Auswertung	28
2.3.1	Auswahl des statistischen Verfahrens	28
2.3.2	Varianzanalyse	29
2.3.3	Kruskal–Wallis–Test	30
2.3.4	Mann–Whitney–U–Test	31
2.3.5	Beurteilungskriterien diagnostischer Testverfahren	32
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>36</b>
3.1	Auswertung der Datenbank	36
3.1.1	Einteilung der Gruppen	36
3.2	Vergleich von Serum-Bilirubin, WBC und CRP	42

3.3	Aussagekraft des Serum-Bilirubins als diagnostischer Test.....	45
3.3.1	Vergleich „perforierte Appendizitis“ mit „nicht-perforierter Appendizitis“.....	45
3.3.2	Vergleich Appendizitis („perforiert“/„nicht-perforiert“) mit keine Appendizitis .....	46
3.4	Sensitivität/Spezifität des Serum-Bilirubin bei einer Perforation .....	47
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>49</b>
4.1	Zentrale Fragestellung.....	49
4.2	Sekundäre Fragestellung.....	54
4.3	Bewertung.....	55
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>59</b>
<b>6</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>61</b>
<b>7</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>62</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>62</b>
<b>9</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>74</b>

## Abkürzungsverzeichnis:

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
V.	Vena
Vv.	Venae
N.	Nervus
Nn.	Nervi
M.	Musculus
Mm.	Musculi
US	Ultraschall
CT	Computertomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
WBC	Leukozytenzahl
CRP	C – Reaktives Protein
Il – 6	Interleukin 6
Il – 8	Interleukin 8
Il – $\beta$	Interleukin $\beta$
RES	Retikuloendotheliales System
TNF – $\alpha$	Tumornekrosefaktor $\alpha$
ASA	American Society of Anesthesiologists
CI 95	95 % Konfidenzintervall
PPV	Positiv Prädiktiver Wert
NPV	Negativ Prädiktiver Wert
LR +	positive Likelihood Ratio
LR -	negative Likelihood Ratio
ROC	Receiver Operating Characteristic

# 1 Einleitung

## 1.1 Die Chirurgie der Appendix vermiformis

### 1.1.1 Pathologien der Appendix vermiformis

#### 1.1.1.1 Die Appendizitis

Die Entzündung der Appendix gehört mit einem Life-Time-Risk von 7% zu den häufigsten chirurgischen Krankheitsbildern [1-4]. Der Altersdurchschnitt von Patienten mit einer Appendizitis findet sich zwischen 10-19 Jahre [4]. Älteren Patienten sind mit 5-10% nur zu einem geringen Anteil von Appendizitiden betroffen, besitzen jedoch im Vergleich ein erhöhtes Risiko auf eine Perforation [1]. Bei frühzeitiger Intervention ist die Prognose in allen Altersklassen gleichsam günstig [1, 2].

Die geschlechtliche Verteilung ist ausgeglichen, wobei eine Perforation der Appendix vornehmlich bei männlichen Patienten auftritt [2, 3].

Die häufigste Ursache für eine Entzündung der Appendix ist die Ausbildung von Koprolithen [5]. Fäkale Stase durch Pflanzensamen im Verdauungstrakt, obstruktive Tumoren im Bereich des Caecum / der Appendix oder auch Wurmerkrankungen können zu einer Verengung des Appendixlumens mit einer intraluminalen Druckerhöhung führen [5-7]. Ein Anstauen von Muzinen führt zu einer Reduzierung des venösen Abflusses, was eine Erhöhung der Wandspannung der Mukosa nach sich zieht [8]. Im weiteren Verlauf überwinden Darmbakterien die geschädigte epitheliale Barriere mit einer daraus resultierenden Entzündungsreaktion mit Migration von T- und B-Lymphozyten, natürlichen Killerzellen, Granulozyten und Monozyten in das Appendixlumen [5, 9]. Die Immunantwort und eine Thrombosierung der Gefäße der Appendix verschlechtern die bereits bestehende Gewebshypoxie, was eine zusätzliche Schädigungen bedeutet. [8, 10].

Die Einteilung des Schweregrades der Appendizitis erfolgt nach histologischen Kriterien sowie der Ausprägung der Gewebsschädigung [9, 11]:

<b>Appendicitis simplex</b>	
• Appendicitis superficialis	- fokale Entzündung
• Erosive Appendicitis simplex	- Epitheldefekte - Hyperämie
<b>Appendicitis destructiva</b>	
• Ulcerophlegmonöse Appendizitis	- Schleimhautnekrosen - Ausweitung auf Nachbarorgane
• Gangränöse Appendizitis	- Fortschreitende Wandnekrose - Periappendizitis
• Nekrotisierende Appendizitis	- Ausgedehnte Wandnekrosen - Periappendizitis

**Tabelle 1:** *histologische Einteilung der Appendizitis*

#### 1.1.1.2 Andere Pathologien der Appendix vermiformis

##### **Tumoren der Appendix vermiformis**

Primäre Neoplasien der Appendix sind selten und werden in etwa <2% der Präparate nach Appendektomie gefunden [12, 13]. Da die klinische Präsentation der Appendizitis ähnlich ist, handelt es sich zumeist um Zufallsbefunde [13].

Zu den häufigsten Neoplasien der Appendix zählen mit 35-85% die Neuroendokrinen Tumoren (NET) [14, 15]. Die Tumoren sind meist in der Spitze der Appendix lokalisiert. Bei einer Größe von <1cm kommt es nur sehr selten zu einer Metastasierung, Tumoren >2cm sollten mit einer rechtsseitigen Hemikolektomie therapiert werden [14, 15]. Die Prognose ist bei frühzeitiger Intervention sehr günstig [15].

Ein primäres Adenokarzinom der Appendix ist mit <0,5% der gastrointestinalen Neoplasien sehr selten und ist dem Colonkarzinom hinsichtlich Therapie und Prognose gleichzusetzten [16].

Nur etwa <0,2% der Appendixpräparate bringen den Nachweis einer muzinösen Appendixtumors [13]. Sie gehören zu den gutartigen Tumoren, können jedoch bei Ruptur der schleimgefüllten Appendix zu einem Pseudomyxoma peritonei führen [13, 17]. Bei peritonealer Ausbreitung steigt die Mortalität bis auf 50% an [18]. Bei vollständiger Resektion haben die muzinösen Neoplasie eine gute Prognose [13].

### **Divertikel der Appendix vermiformis**

Mit nur ca. 1% der Appendektomien nimmt das Divertikel der Appendix einen untergeordneten Stellenwert ein [19]. Es handelt sich um ein Pseudodivertikel, dass bei Entzündung vergleichbare Symptome wie eine Appendizitis auslösen kann und somit erst postoperativ als ein solches erkannt wird [19, 20].

### **Neurogene Appendikopathie**

Ursächlich für die neurogene Appendikopathie ist eine Proliferation von Nervenfasern an der Appendix [21]. Sie betrifft vor allem Kinder und sollte als Differentialdiagnose zur Appendizitis bei chronisch rezidivierenden Beschwerden im rechten Unterbauch beachtet werden [22].

### **Enterobiasis**

Bei der Enterobiasis handelt es sich um eine parasitäre Infektion mit *Enterobius vermicularis* [23]. Durch die parasitäre Besiedlung entstehen der Appendizitis vergleichbare Symptome [24]. Zusätzlich ist häufig ein starker analer Juckreiz zu finden [24]. Die Entzündungsreaktion im Bereich der Appendix führt häufig zu einer manifesten Appendizitis [23]. In ca. 1-4% der Appendixpräparate kann eine Infektion mit Parasiten nachgewiesen werden [23]. Therapie der Wahl ist in einem frühen Stadium der Enterobiasis die mehrtägige Gabe von Pyrantel oder Mebendazol [24].

### **1.1.2 Die Appendektomie heute**

Bei der Appendektomie wird zwischen einer offenen und einer minimalinvasiven Vorgehensweise unterschieden. Die offene chirurgische Appendektomie hat sich in ihrer Grundtechnik seit McBurneys Einführung der Wechselschnitttechnik nicht verändert. Nach Inzision des rechten Unterbauches wird die Appendix freipräpariert und auf der Bauchdecke abgesetzt.

Als Goldstandard wird jedoch heutzutage eine minimalinvasive laparoskopische Operationstechnik angesehen [25]. Im Weiteren wird das vorgehen der laparoskopischen Appendektomie unter anderem anhand von Auszügen und Illustrationen des Fachbuches „Laparoskopie in der chirurgischen Weiterbildung“ genauer beschrieben [26].

#### **Vor der Operation:**

Zur Durchführung der laparoskopischen Appendektomie wird der Patient in Rückenlage, ca. 10° - 30° Kopf-tief und 10° - 30° Linksseitenlage gelagert. Sowohl der Operateur als auch der Assistent stehen auf der linken Seite des Patienten.

#### **Trokarpositionen:**

Für die laparoskopische Appendektomie gibt es verschiedene Möglichkeiten der Trokarpositionierung. Sie alle basieren auf dem Prinzip der Bildung eines Dreieckes zwischen den Instrumenten und der Appendix [27].

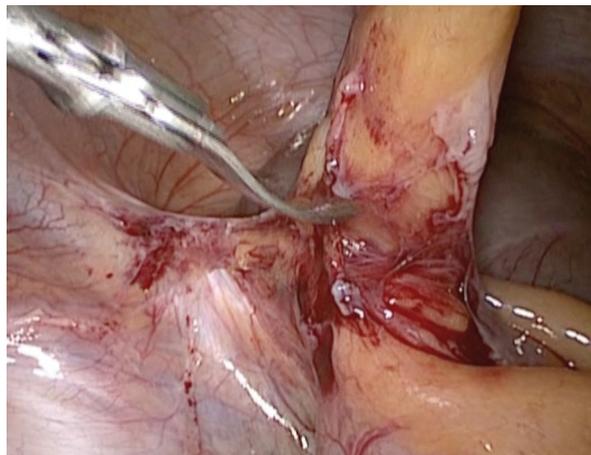
Nun wird mittels Mini-Laparotomie, Veres-Nadel oder Sicherheitstrokar der Kameratrokar eingeführt. Das Pneumoperitoneum wird bis zu einem Druck von 12-15 mmHg über den umbilikalen Zugang aufgebaut. Sobald ausreichend Platz hergestellt ist, können die Arbeitstrokare unter Sicht eingeführt werden. Die beiden weiteren Zugänge zur Instrumentenplatzierung werden unter Sicht im linken unteren Quadranten des Abdomens sowie im Bereich der Mittellinie auf suprapubischer Höhe gesetzt.

### **Exploration der Bauchhöhle und der Appendix vermiformis:**

Die Appendix wird behutsam aus dem entzündeten Areal herausgehoben. Danach erfolgt eine Exploration des Beckens, bei Frauen insbesondere der Ovarien und Tuben. Im Falle einer retrocoecalen Lage der Appendix kann mitunter der rechte Ureter in den Entzündungsherd miteinziehen und sollte daher zunächst identifiziert werden. Zum Ausschluss eines entzündeten Meckel-Divertikels wird der Dünndarm zur Inspektion vorsichtig entlang der Kamera mobilisiert.

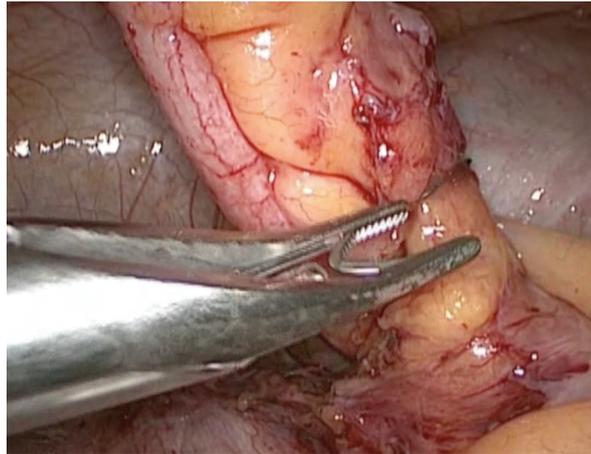
### **Mobilisation und Resektion der Appendix:**

Nach Lokalisierung der Appendix können mögliche Adhäsionen mittels stumpfer oder scharfer Präparation gelöst werden. Ziel ist eine Skelettierung der Appendixbasis.

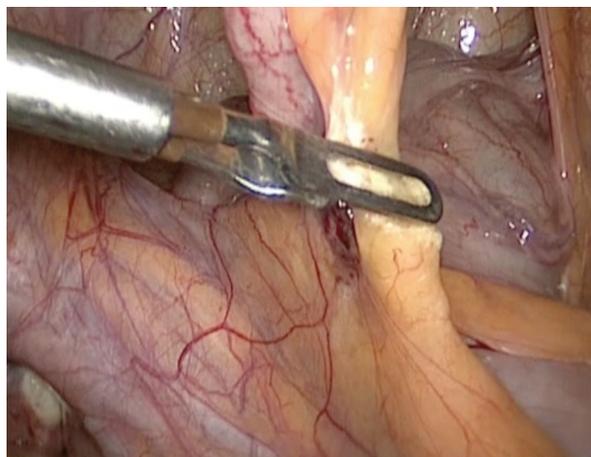


**Abbildung 1:** *Präparation der Mesoappendix [26]*

Nach vorsichtiger Fixierung der Appendix oder Mesoappendix kann diese zur weiteren Präparation nach anterior gezogen werden. Nach Identifizierung der A. appendicularis kann diese mittels Titanclips (zwei proximal, einer distal), bipolare Faszange, Stapler oder einfacher Ligatur unterbunden und durchtrennt werden.

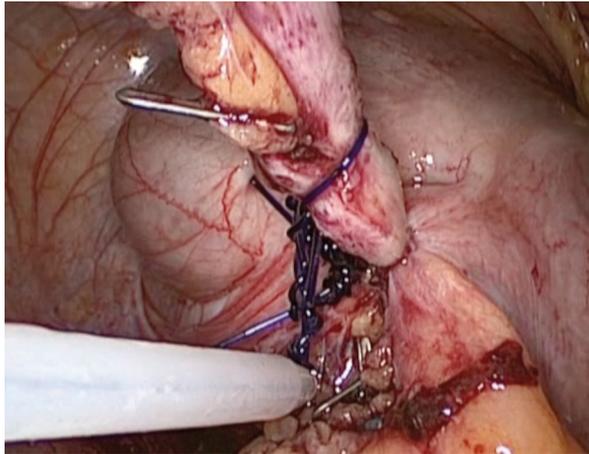


**Abbildung 2:** *Clipping der A. appendicularis [26]*



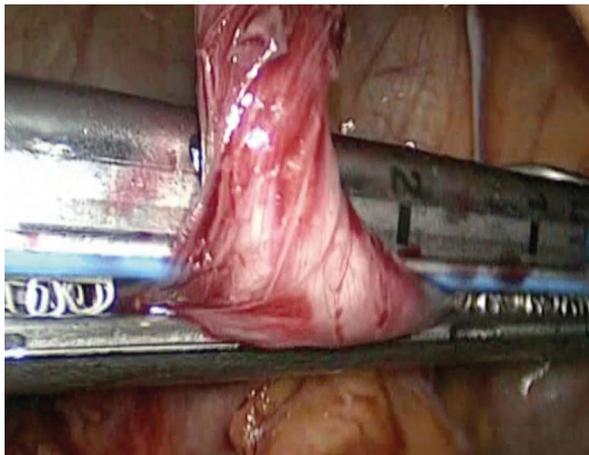
**Abbildung 3:** *Versiegelung der A. appendicularis mittels bipolarer Faszange [26]*

Ist die Appendix von den umgebenen Strukturen befreit, wird diese mittels Stapler oder Schlingenligatur (Röderschlinge) abgesetzt. Hierbei ist darauf zu achten zwei Schlingen zu verwenden um ein Austreten von Sekret aus Appendix zu vermeiden. Es ist darauf zu achten die erste Schlinge an der Appendixbasis anzubringen.



**Abbildung 4:** Absetzen der Appendix mit Röderschlingen [26]

Alternativ kann das Absetzen auch unter Zuhilfenahme eines Klammernahtgerätes (Stapler) erfolgen.



**Abbildung 5:** Absetzen der Appendix mit dem Stapler [26]

Mitunter kann es bei ausgeprägten Entzündungen notwendig sein einen Teil des Caecums mit zu entfernen [27].

Nun kann die Appendix mittels Beugebeutel fixiert und durch den Arbeitstrokar entfernt werden.

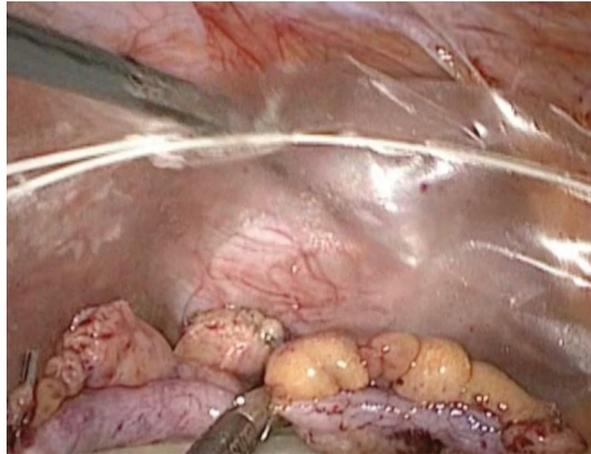


Abbildung 6: Bergen der Appendix [26]

Nach ausführlicher Spülung des Abdomens und Inspektion nach möglichen Blutungsquellen können die Faszien und Haut wieder verschlossen werden [27].

### **Laparoskopisch-chirurgisch versus Offen-chirurgische Vorgehensweise**

Durch Innovationen auf dem Gebiet der minimal invasiven Chirurgie, sowie Verbesserung der Operationstechniken hat sich das laparoskopische Vorgehen als Goldstandard bei der Appendektomie etabliert [25].

Der Vorteil des laparoskopischen Vorgehens gegenüber der offenen Appendektomie wurde in mehreren Studien belegt [28, 29]. Aufgrund der verkleinerten Wundflächen, ist mit weniger postoperativen Komplikationen zu rechnen [28, 30]. Auch hinsichtlich des Risikos einer erneuten operativen Intervention ist die Laparoskopie dem offen-chirurgischen Vorgehen überlegen, obgleich einer erhöhten Assoziation mit intraabdomineller Abszessbildung [31, 32]. Patienten, die minimalinvasiv appendektomiert wurden, haben weniger Schmerzen und sind schneller mobilisierbar, was eine kürzere Hospitalisierung mit Senkung der Morbidität und Mortalität ermöglicht [25, 28-30, 33, 34]. Ein weiterer Vorteil bietet eine bessere Beurteilung anderer Organe, was vor allem bei weiblichen Patienten eine Senkung der Anzahl negativer Appendektomien bedeutet [35].

## **Antibiotikatherapie versus Chirurgische Intervention**

Als alternative der frühen chirurgischen Intervention gilt die frühe kalkulierte Antibiotikatherapie [36]. Vor allem zur Behandlung der unkomplizierten Appendizitis bietet sie Vorteile hinsichtlich möglicher Komplikationsraten wie postoperative Wundinfektionen aber auch geringeren Zeitaufwand und somit niedrigere Kosten [37, 38]. Eine frühzeitige antibiotische Therapie kann außerdem Schmerzen und vegetative Symptome der akuten Appendizitis sowie das Risiko einer Peritonitis und den intraoperativen Anästhetikaverbrauch reduzieren [39-42]. Ob eine Antibiotikatherapie hinsichtlich der Ausbildung größerer Komplikationen wie einer Perforation überlegen ist, wird zuweilen in Frage gestellt [43]. Auch spielt die Ausbildung von Resistenzen bei verlängerter Antibiotikagabe eine Rolle [38]. Zudem liegt das Risiko für eine erneute Entzündung der Appendix bei konservativ behandelten Patienten bei bis zu 15-25% [39]. Eine Verzögerung einer chirurgischen Intervention zugunsten einer initialen Antibiotikatherapie kann jedoch durchaus als Alternative bei der Behandlung der akuten Appendizitis angesehen werden [36-38].

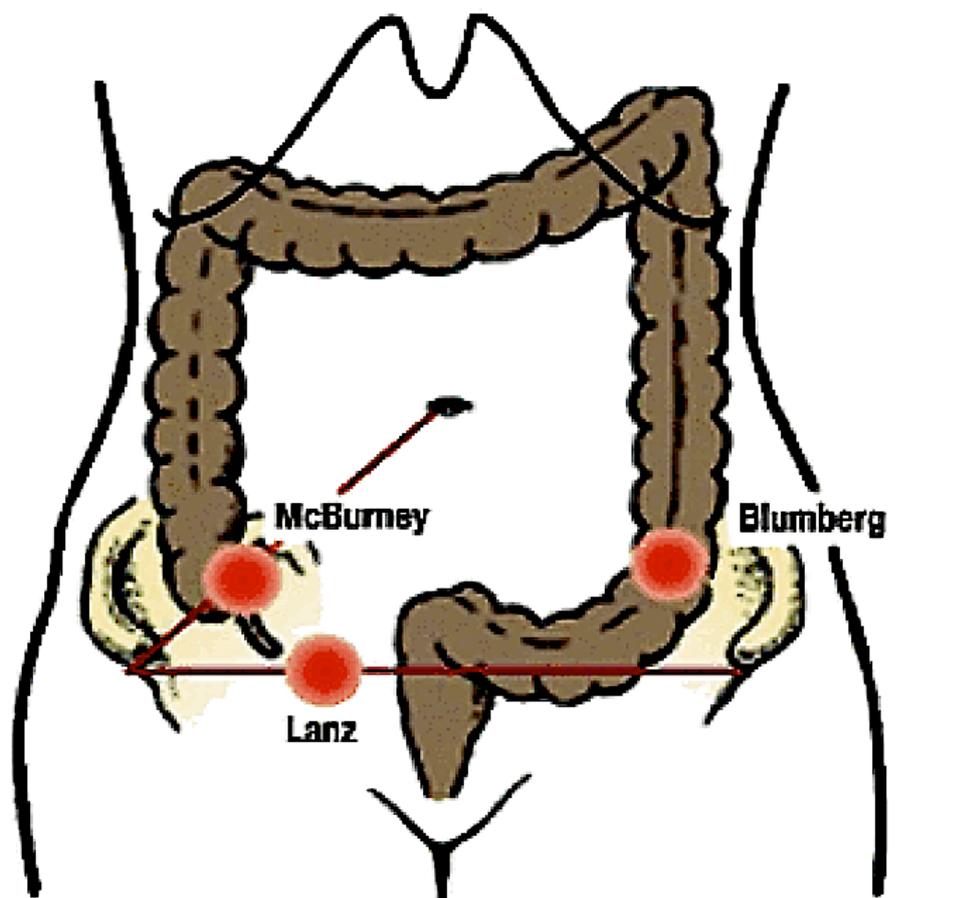
## **1.2 Diagnostische Methoden zur Erkennung einer Appendizitis**

### **1.2.1 Klinische Diagnostik und Untersuchungsmethoden**

Die sichere Diagnosestellung einer akuten Appendizitis kann schwierig sein, da die Präsentation der Symptome mitunter vielfältig ist [44-46]. Insbesondere bei Patienten mit abdominellen Vorerkrankungen ist ein zeitnahes Erstellen der korrekten Diagnose schwierig und erfordert ein hohes Maß an klinischer Erfahrung [44-48].

Die Patienten klagen häufig über Schmerzen im Bereich des Epigastriums, die sich innerhalb weniger Stunden in den rechten Unterbauch verlagern können (Schmerzwanderung) [11, 45, 49]. Oftmals sind auch vegetative Beschwerden wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Stuhlverhalt und subfebrile bis febrile Temperaturen zu finden [11, 50].

[51]Die Palpation des Abdomens, v. a. des rechten Unterbauches, wird vom Patienten zumeist als schmerzhaft empfunden [52]. Bei einer fortgeschrittenen Entzündung kommt es zu Abwehrspannungen, die sich im Falle einer beginnenden Peritonitis auch auf andere Bereiche des Abdomens projizieren [11, 50]. Zur besseren Bestimmung der Schmerzlokalisierung und zur Eingrenzung der organischen Ursache wurde eine Vielzahl von Untersuchungsmethoden entwickelt [11, 52].



**Abbildung 7:** Untersuchungspunkte des rechtseitigen Unterbauches [53]

Zur Untersuchung der Schmerzempfindlichkeit des rechten Unterbauches wird ein direkter Druck auf die anatomische Lage des Caecum (McBurney) oder der Appendix (Lanz) ausgeübt, wodurch ein stechender Schmerz ausgelöst wird [52]. Ein positives Testergebnis besteht durch die höchste Sensitivität und Spezifität der verwendeten Untersuchungsmethoden [52, 54]. Auch eine

Druckempfindlichkeit des linken Unterbauches (Blumberg–Zeichen) mit resultierendem Loslassschmerz oder das Ausstreichen des Kolons von aboral nach oral (Rovsing-Zeichen) ist für die Diagnostik geeignet [52].

Dennoch ist eine präzise Beurteilung des Schmerzes bei der Untersuchung häufig diffizil [4, 50, 55].

#### 1.2.1.1 Stellenwert der klinischen Diagnostik

Der Stellenwert einer ausführlichen klinischen Untersuchung des Patienten ist unumstritten [2, 11, 44]. Insbesondere sollte eine genaue Evaluation der Symptome sowie einer möglichen Veränderung des Schmerzcharakters und der Lokalisation erfolgen [56-58].

Als sicherste klinische Zeichen konnten der rechtsseitige Unterbauchschmerz, die Schmerzwanderungen vom Oberbauch in den rechten Unterbauch sowie im fortgeschrittenen Stadium der Appendizitis das Auftreten von Abwehrspannungen im Bereich des Abdomens identifiziert werden [44, 48, 59]. Durch variable Lagen der Appendix präsentieren sich ein Teil der akuten Appendizitiden mit atypischer Klinik, was die diagnostische Genauigkeit einer klinischen Untersuchung stark einschränkt [44, 48, 57, 60].

Als weiteres Kriterium gilt der zeitliche Verlauf der Symptome [44, 57]. Ein Großteil der Patienten berichtet von einer Beschwerdedauer unter zwei Tagen [44]. Bei Persistenz der Schmerzen länger als 72 Stunden und der Abwesenheit von vegetativen Zeichen wie Appetitlosigkeit, Übelkeit/Erbrechen sowie fehlender Hinweise auf eine mögliche Perforation sollten andere Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden [59].

Eine besondere Herausforderung ist die Diagnostik bei speziellen Altersgruppen. Insbesondere bei Kindern kann sich die Appendizitis auf unterschiedlichste Weise präsentieren [50, 61]. Die Symptome und die Anamnese können hier eine Entscheidungshilfe zu Gunsten eines weiteren diagnostischen Vorgehens sein [50, 56, 62].

## 1.2.2 Bildgebende Verfahren

### 1.2.2.1 Sonographie (US)

Zur schnellen Einschätzung eines akuten Abdomens ist eine Beurteilung unter Zuhilfenahme eines Ultraschallgerätes obligat [63, 64]. Von großem Vorteil sind eine schnelle Verfügbarkeit, fehlende Strahlenbelastung sowie geringe Kosten [2, 56].

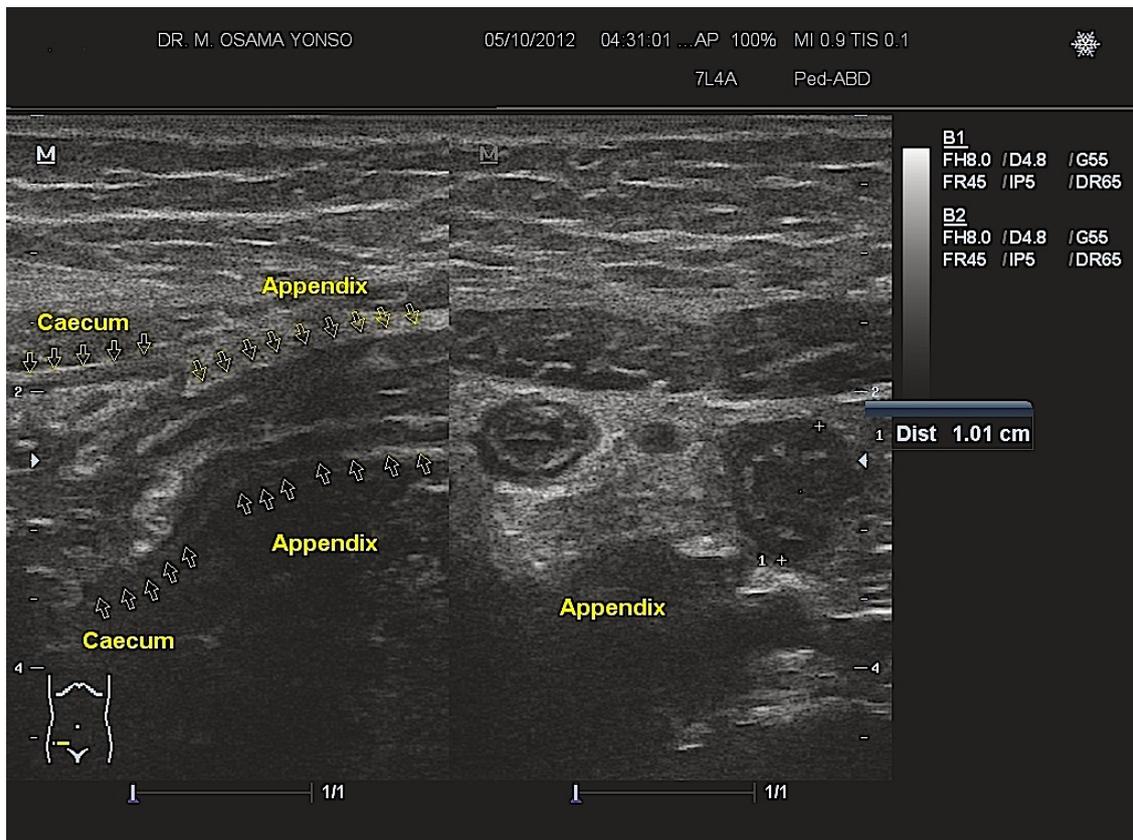


Abbildung 8: Appendizitis im US mit Lumendurchmesser >6mm [65]

### 1.2.2.2 Computertomographie / Magnetresonanztomographie (CT / MRT)

Vor allem bei unklaren sonographischen Befunden hat sich eine zusätzliche Bildgebung mittels CT/MRT, dank der erhöhten Auflösung, als nützlich erwiesen [2, 63, 66, 67].

Bei Patientengruppen wie Kinder und jungen Frauen ist der Nutzen eines CT aufgrund der hohen Strahlenbelastung während einer Untersuchung sehr genau abzuwägen [66, 67]. Insbesondere bei genannten Risikogruppen und Schwangeren bietet die MRT eine sehr gute Alternative [66, 68, 69].

### 1.2.2.3 Stellenwert bildgebender Verfahren

#### **Sonographie (US)**

Beim Erwachsenen Patienten besteht das US durch eine vergleichsweise niedrigere Sensitivität von 74-83% sowie eine Spezifität von 83-94% [56, 70-72]. Bei Kindern beträgt die Sensitivität aufgrund der guten Schallbedingungen bis zu 88% bei einer dem Erwachsenen vergleichbaren Spezifität von 94% [73, 74]. Die schlechteste Sensitivität war bei Schwangeren zwischen der 4. und 37. Gestationswoche mit nur 36% zu finden. Die Spezifität betrug hier 99% [75].

#### **Computertomographie (CT) / Magnetresonanztomographie (MRT)**

In allen Untersuchungen besteht sowohl die CT als auch MRT Diagnostik bei der akuten Appendizitis durch die höchste Sensitivität wie auch Spezifität: Bei allen Patientengruppen beträgt die Sensitivität 91-100% bei einer Spezifität von 90-100% [56, 70-75].

Das Erkennen einer Appendizitis im US stellt hohe Anforderungen an den Untersucher [63, 76]. Bei negativem oder unklarem Befund im US und bestehenden klinischen Zeichen einer Appendizitis sollte eine erweiterte Bildgebung mittels CT/MRT in Betracht gezogen werden [56, 63, 66]. Die sinnvolle Kombination bildgebender Verfahren wie US und CT/MRT ermöglicht eine zusätzliche Reduktion der Rate falsch positiver Appendektomien [50, 56,

64, 66, 77]. Dies betrifft vor allem Patienten, bei denen z. B. aufgrund von Adipositas oder Schwangerschaft erschwerte Schallbedingungen vorherrschen [56, 66, 67, 77].

<b>Charakteristik</b>	<b>US</b>	<b>CT</b>	<b>MRT</b>
Strahlenbelastung	Nein	Ja	Nein
KM-Gabe	Nein	Ja	Nein
Sedierung/Anästhesie	Nein	Ja (Kinder)	Ja (Kinder/Klaustrophobie)
Verfügbarkeit	Hoch	Mittel	Gering
Kosten	Gering	Mittel	Hoch
Geschwindigkeit	Hoch	Mittel	Mittel
Abhängigkeit Untersucher	Hoch	Mittel	Mittel
Sensitivität	Mittel	Hoch	Hoch
Spezifität	Hoch	Hoch	Hoch

**Tabelle 2:** Vergleich radiologischer Verfahren

### **1.2.3 Labordiagnostik**

#### **1.2.3.1 C-Reaktives Protein und Leukozytenanzahl**

Das C-Reaktive Protein (CRP) sowie die Leukozytenzahl (WBC) werden innerhalb eines akuten Entzündungsgeschehens regelhaft bestimmt und dienen nicht nur der Erkennung entzündlicher Prozesse, sondern lassen auch Aussagen bezüglich ihres Schweregrades zu [78]. Eine mögliche Perforation zu detektieren ist von hohem Interesse, da zwar nur 18-34% aller Appendizitiden als kompliziert einzustufen sind, diese jedoch vermehrt zu postoperativen Komplikationen und einer erhöhten Morbidität neigen [79]. Ob eine Korrelation des CRP oder WBC und dem Vorhandensein oder Schweregrad einer akuten Appendizitis vorhersagbar ist, war bereits Gegenstand mehrerer Studien. Als problematisch wird hier die isolierte Betrachtung von CRP und WBC angesehen [80]. Vergleichbar mit bildgebenden Verfahren haben sowohl das CRP als auch die Leukozytenzahl erst eine Aussagekraft in der Kombination mit der

klinischen Präsentation des Patienten [78]. Die Sensitivität und Spezifität beider Biomarker variieren teilweise erheblich innerhalb der Studien. Dennoch gilt das CRP als der spezifischste beider Marker (Sens: 65-78%; Spez: 68-83%; PPV: 34-95%; NPV: 13-88%) wobei die WBC eine höhere Sensitivität besitzt (Sens: 83-85%; Spez: 62-72%; PPV: 44%; NPP: 95%) [78, 80-82]. Grund für die Variabilität der Ergebnisse der Studien ist einerseits die Evaluierung der Daten von Patienten mit einer Appendizitis vergleichbaren Klinik (z.B. rechter Unterbauchschmerz) und andererseits eine Datenauswertung von Patienten, die tatsächlich appendektomiert wurden [80].

Ebenso bedeutend ist die Frage nach dem Schweregrad der Appendizitis. So konnte eine Korrelation des Anstieges von CRP und WBC mit einer erhöhten Entzündung der Appendix nachgewiesen werden [79, 80]. Eine konservative Therapie ist bei Patienten mit erhöhten Biomarkern und entsprechender Klinik als fragwürdig anzusehen [79]. Patienten mit normal hohem CRP und physiologischem WBC haben höchstwahrscheinlich keine akute Appendizitis und es kann zunächst abgewartet werden [83].

#### 1.2.3.2 Bilirubin

##### **Pathophysiologie der Hyperbilirubinämie**

Eine Infektion mit bakteriellen Erregern führt zu einer Hochregulierung von Entzündungszellen und einer entsprechenden Zytokinausschüttung im Körper [84]. Zum Haupterregerspektrum zählen zumeist gramnegative Bakterienstämme wie z.B. *Escherichia coli* und *Bacteroides fragilis* [6, 84, 85].

Im Bereich der Leber werden durch Endotoxine und bakterielle Bestandteile v.a. Lipopolysaccharide, Zellen des Retikuloendothelialen Systems (RES) der Leber (Kupffer-Zellen) aktiviert [84, 86]. Zytokine führen zu einer Herabregulierung von Transportproteinen an der basolateralen Membran der Hepatozyten [86]. Somit wird die Aufnahme und Weiterverarbeitung von Bilirubin in der Leber verringert und es kommt zu einer Akkumulation im Blutkreislauf [85].

Auch bei geringeren Infektionen, kann eine Erhöhung des Bilirubin beobachtet werden [87]. Durch eine Barrierestörung im Bereich des Entzündungsfokus kommt es zu einer Einschwemmung von Endotoxinen in den Kreislauf mit darauffolgender Aktivierung des RES [84, 86]. Häufig kann ein Nachweis eines spezifischen Erregers im Blut nicht erbracht werden [84]. Auch führen die bakteriellen Endotoxine zu Hämolysen und auf diese Weise zu einer Erhöhung des Bilirubin [84, 85, 88].

### **Hyperbilirubinämie im akuten Krankheitsgeschehen**

Die Cholestase ist eine häufige Komplikation bei Patienten mit Sepsis [89-91]. Ursächlich sind hierfür meist abdominelle Infektionen wie Divertikulitiden, Cholezystitiden [84, 92]. Bei Patienten nach großen abdominellen Eingriffen mit postoperativer Nachbeatmung und total-parenteraler Ernährung sind erhöhte Bilirubinwerte ein zusätzlicher Risikofaktor und besitzen ein bis zu dreifach erhöhtes Risiko einer Infektion gegenüber den Vergleichsgruppen ( $p < 0,001$ ) [84, 87, 93]. Als frühes Zeichen einer Infektion ist das Bilirubin vor allem bei Harnwegsinfekten (HWI) des Neugeborenen zu finden [94, 95]. Neonaten mit einer Hyperbilirubinämie haben ein Risiko von 5-11% auf einen HWI [94].

Gegenstand vergangener Studien ist die Frage ob ein klinischer Nutzen aus einer Bestimmung des Serum-Bilirubins in der frühen Diagnostik des akuten Abdomens gezogen werden kann. Ziel ist eine frühestmögliche Risikobewertung des Patienten in Verbindung mit einer möglichst hohen Sensitivität und Spezifität zu erhalten [62, 95-98].

Speziell bei der akuten Appendizitis ist die Frage, ob es sich um einen milden Primäraffekt handelt oder eine schwerwiegende Entzündung vorliegt, von übergeordneter Bedeutung. Die Dauer der Symptomatik in Kombination mit laborparametrischen Ergebnissen würden eine exaktere Erfassung des aktuellen Zustandes des Patienten erlauben [62, 99, 100].

Somit wird dem Bilirubin als Marker ein erhöhter Stellenwert zugesprochen und die obligate Bestimmung bei einer akuten Appendizitis gefordert [62, 95-102].

### **1.3 Aufgabenstellung dieser Arbeit**

Wie in Kapitel 1.2 bereits dargestellt ist die Untersuchung der Genauigkeit diagnostischer Verfahren Gegenstand verschiedener Studien. Hierbei gilt es nicht nur die Aussagekraft vorhandener Verfahren zu verbessern, sondern auch neue Methoden und Vorgehensweisen zu etablieren.

Mit Verbesserung des Verständnisses pathophysiologischer Zusammenhänge besitzen nicht nur die Bestimmung von spezifischen Parametern des Entzündungsgeschehens und der Immunantwort ihren Stellenwert, sondern auch Stoffwechselprodukte wie das Bilirubin.

Da ein Zusammenhang zwischen einer Erhöhung des Serum-Bilirubins und dem akuten Entzündungsgeschehen pathophysiologisch nachgewiesen ist, stellt sich die Frage nach einem möglichen diagnostischen Nutzen in der Beurteilung der akuten Appendizitis.

Primärer Endpunkt ist der Nachweis einer möglichen Aussagekraft des Serum – Bilirubins bezüglich des Schweregrades einer Appendizitis.

Hierbei sollen die Sensitivität und Spezifität einer Hyperbilirubinämie sowie einer möglichen Unterscheidung einer nicht entzündeten Appendix, einer entzündeten jedoch nicht perforierten Appendix und einer perforierten Appendix unter Zuhilfenahme des Serum-Bilirubins untersucht werden.

Sekundärer Endpunkt ist ein Vergleich des Serum-Bilirubins mit Entzündungsparametern wie WBC und CRP hinsichtlich Signifikanz und prädiktiven Wert in der akuten Appendizitis.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

#### **2.1.1 Art der Studie**

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Nach dem Erstellen einer der Aufgabenstellung (vgl. 2.) entsprechenden Datenbank und der Festlegung einer Liste der zu recherchierenden Aspekte und ihrer Themengebiete erfolgte die Erhebung der Patientendaten.

Zu diesem Zweck wurden die Befunde bereits appendektomierter Patienten der Abteilung für Allgemein, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Tübingen genauer untersucht und statistisch ausgewertet.

Genutzt wurden die Daten von 500 Patienten, die im Zeitraum von Mai 2009 bis November 2011 operiert wurden.

Das Patientenkollektiv wurde der SAP-Datenbank des Universitätsklinikums Tübingen entnommen.

Die Studie wurde konform der Bestimmungen des Ethikkomitees der Universität Tübingen durchgeführt.

### 2.1.2 Auswahlkriterien der Studienpopulation

Als Suchkriterium innerhalb der Datenbank dienten die folgenden Operations- und Prozedurenschlüssel (OPS) [103]:

<u>OPS – Nummer:</u>	<u>Bezeichnung:</u>
5 – 470	Appendektomie
5 – 470.0	Appendektomie: offen chirurgisch
5 – 470.1	Appendektomie: laparoskopisch
5 – 470.10	Appendektomie: laparoskopisch: Absetzen durch (Schlingen) - Ligatur
5 – 470.11	Appendektomie: laparoskopisch: Absetzen durch Klammern (Stapler)
5 – 470.1x	Appendektomie: laparoskopisch: sonstige
5 – 470.2	Umsteigen laparoskopisch – offen chirurgisch
5 – 470.x	Appendektomie: sonstige
5 – 470.y	Appendektomie: nicht näher bezeichnet

**Tabelle 3:** Operations- und Prozedurenschlüssel

Einziges Einschlusskriterium für die Studie war die erfolgte Durchführung einer Appendektomie mit anschließender histologischer Beurteilung des Präparates sowie dem Vorhandensein präoperativer Laborbefunde wie WBC, CRP und Bilirubin.

Die zu untersuchende Fragestellung erforderte den Ausschluss von Patienten mit Erkrankungen oder Medikamenteneinnahmen, die eine relevante Erhöhung des Serum-Bilirubins verursachen könnten. Dazu gehörten Patienten mit hereditären Erkrankungen des Bilirubinstoffwechsels oder erworbenen Vorerkrankungen der Leber und des gallenabfließenden Systems.

Es wurden die Patienten erfasst, die die erforderlichen Kriterien zur weiteren Datenanalyse erfüllten. Die Erhebung innerhalb des SAP – Systems erfolgte fortlaufend retrospektiv mit Daten ab dem 03. November 2011 bis zum 07. Mai 2009.

## **2.2 Analyseparameter**

Die Auswahl der Analyseparameter erfolgte anhand von Merkmalen und Untersuchungsbefunden der Patienten, die im Rahmen der Fragestellung der Arbeit von Interesse waren.

Um eine weitestgehend genaue Beschreibung des Zustandes der Patienten zu erhalten wurden anfänglich deskriptive Daten erfasst, mit deren Hilfe mögliche Verfälschungen des Bilirubinwertes im Rahmen von bestehenden Vorerkrankungen auszuschließen waren.

Da in vorherigen Veröffentlichungen zu diesem Thema ein Zusammenhang zwischen dem Nachweis von pathogenen Darmkeimen und einer bestehenden Hyperbilirubinämie gestellt wurde, war der mikrobiologische Befund des intraoperativen Abstriches ebenso Gegenstand der erfassten Parameter.

Ein weiterer wichtiger Punkt der Datenerfassung war der Bericht der histopathologischen Untersuchung des entnommenen Appendixpräparates. Eine Einteilung in Gruppen erfolgte anhand von Entzündungsmerkmalen und einer fraglichen Perforation des Gewebes.

Zur Vervollständigung der Datenbank wurden das Operationsdatum sowie Operationsweise (laparoskopisches oder offenes Vorgehen) aufgeführt.

### 2.2.1 Deskriptive Daten

Erfasst wurden deskriptive Angaben wie Geburtsdatum, Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt der Operation sowie relevante Vorerkrankungen. Um eine Aussage hinsichtlich der Morbidität des Patienten besser entwickeln zu können wurde die im Operationsbericht festgehaltene Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA-Score) ebenfalls in die Datenbank aufgenommen (Tabelle 4).

<b>Klasse:</b>	<b>Beurteilung:</b>
1	gesunder Patient
2	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung ohne Leistungseinschränkung
3	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung mit Leistungseinschränkung
4	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung darstellt
5	moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird
6	gestorbener Patient mit festgestelltem Hirntod, Organspender

Tabelle 4: ASA Physical Status Classification System

### 2.2.2 Klinischer und Radiologischer Untersuchungsbefund

Da die Entscheidung zu weiteren diagnostischen Schritten in erster Linie anhand der bestehenden Klinik getroffen wird, wurde eine Auflistung möglicher Hinweise auf eine Appendizitis bei der körperlichen Untersuchung aufgestellt

(Tabelle 5). Des Weiteren wurde erfasst ob eine zusätzliche radiologische Diagnostik vom erstaufnehmenden Chirurgen durchgeführt wurde.

Die klinischen Zeichen im Rahmen der körperlichen Untersuchung wurden durchnummeriert und je nach Dokumentation im Aufnahmebogen der Datenbank zugefügt. Die Nummerierung erfolgte willkürlich und nicht anhand der Häufigkeit ihres Auftretens:

<b>Nummerierung:</b>	<b>klinisches Appendizitiszeichen:</b>
1	McBurney positiv
2	Lanz positiv
3	Blumberg / KLLS positiv
4	Rovsing positiv
5	Douglas positiv
6	Psoasdehnungsschmerz positiv
7	Sitkowski positiv
8	Obturatorerschmerz positiv
9	Unspezifische Klinik

**Tabelle 5:** Untersuchungsbefunde

Patienten mit einem verdächtigen Untersuchungsbefund auf Appendizitis wurden teils einer weiterführenden radiologischen Abklärung unterworfen. So konnte evaluiert werden ob im US typische Anzeichen einer Appendizitis vorlagen oder ein unklarer Befund bestand. Manche Patienten durchliefen zusätzlich eine computertomographische Untersuchung, die ebenfalls in der Analyse aufgeführt wurde.

War ein eindeutiger radiologischer Hinweis auf eine Entzündung der Appendix darstellbar, wurde dies in der Datenbank dokumentiert.

### **2.2.3 Labordiagnostik**

Für die Untersuchung einer möglichen Korrelation zwischen der Höhe des Serum-Bilirubins und der vorhandenen Schwere einer Appendizitis lag das Hauptaugenmerk der Datenerfassung auf dem labordiagnostischen Erscheinungsbild, insbesondere der Entzündungszeichen. Um Patienten mit Vorerkrankungen des hepatobiliären Systems herausfiltern zu können wurden zudem die Höhe der Transaminasen ermittelt.

Hier waren zum einen die Ergebnisse der zellulären Anteile am Blutvolumen (Hämatokrit, Hkt), sowie die Menge an rotem Blutfarbstoff (Hämoglobin, Hb) von Interesse um eventuelle Hämolysezeichen festzustellen.

Bei Betrachtung der Entzündungsparameter standen die Erfassung des WBC, des CRP und die Höhe des Serum-Bilirubins im Mittelpunkt. Um eine bessere Beurteilung einer vorhandenen Hyperbilirubinämie zu ermöglichen erfolgte eine weitere Unterscheidung zwischen direktem (konjugiertem) und indirektem (unkonjugiertem) Bilirubin. Eine bestehende Hyperbilirubinämie wurde zusätzlich vermerkt, um eine spätere Auswertung entsprechend zu vereinfachen.

Eine Bewertung der Leber-Transaminasen erfolgte anhand der Bestimmung der Aspartat-Aminotransferase (AST), die Alanin-Aminotransferase, die  $\gamma$ -Glutamyltranspeptidase (gGT) sowie der Alkalische-Phosphatase (AP).

Das Vorhandensein eines oder mehrerer Werte in Konzentrationen oberhalb des Referenzbereiches im Blut wurde gesondert vermerkt.

### **2.2.4 Histologischer Untersuchungsbefund**

Zum Nachweis einer Korrelation zwischen einer Hyperbilirubinämie und einer möglichen Perforation der Appendix ist eine genaue Einteilung nach histologischen Kriterien obligat.

Hierzu wurden die Ergebnisse mit genauer Angabe der Charakteristika der histologischen Untersuchung des Pathologischen Instituts der Universitätsklinik

Tübingen in die Datenbank aufgenommen. Da eine Vielzahl von unterschiedlichen Spezifikationen festgestellt worden waren wurden den histopathologischen Ergebnissen aus Darstellungsgründen und zur Vereinfachung Nummern von 1–21 zugeteilt (*Tabelle 6*). Die Nummerierung erfolgte in alphabetischer Reihenfolge.

<b>Nummerierung:</b>	<b>Bezeichnung:</b>
1	abszedierte Appendizitis
2	akute Appendizitis und Periappendizitis
3	Appendixatrophie
4	appendizitischer Primäraffekt
5	chron. (- rez.) Appendizitis
6	erosive (floride) Appendizitis
7	fibrinös - eitrige Appendizitis
8	fokale Fibrosierung
9	gangränös – abszedierte Appendizitis
10	gangränöse Appendizitis
11	in Abheilung befindliche floride Appendizitis
12	katarrhalische Appendizitis
13	keine Appendix nachweisbar
14	keine Entzündung
15	Koprostase / Koproolith
16	lymphatische Hyperplasie
17	nekrotisierende Appendizitis
18	neurogene Appendizitis
19	phlegmonöse Appendizitis
20	solider Tumor
21	ulcero – phlegmonöse Appendizitis

**Tabelle 6:** *histopathologische Befunde*

Hintergrund war es eine spätere Zusammenfassung von ähnlichen Pathologien der Appendices in Gruppen zu ermöglichen. Zusätzlich wurde dokumentiert ob

eine Perforation des Gewebes makroskopisch und/oder mikroskopisch ersichtlich war.

## 2.3 Statistische Auswertung

Um einen möglichen diagnostischen Nutzen der Evaluation des Serum – Bilirubins bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine Appendizitis zu überprüfen, ist eine erweiterte statistische Auswertung der Gruppen notwendig. Nicht nur müssen signifikante Unterscheidungsmerkmale zwischen den Gruppen statistisch untermauert werden, auch eine Ermittlung der Genauigkeit eines erwägenswerten auf Bilirubin basierenden diagnostischen Verfahrens gilt es zu analysieren.

Zur Erläuterung und Vereinfachung der Lesbarkeit werden im Folgenden die angewandten statistischen Verfahren aus dem Lehrbuch *Statistik für Mediziner und Pharmazeuten (Rowe, P)*, sowie dem *STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration (Bossuyt, P.M.)* zusammengefasst vorgestellt. [104, 105].

### 2.3.1 Auswahl des statistischen Verfahrens

Nach erfolgter Einteilung der Befunde nach histopathologischen Kriterien, deren Zusammenfassung in Zustandsbereichen sowie der Erhebung der Anzahl von Patienten mit erhöhtem Bilirubin, WBC und CRP innerhalb dieser Gruppen 1–3 war zu überprüfen ob eine Veränderung der Laborwerte einer spezifischen Gruppe 1–3 zugeteilt werden kann. Hierbei dienen Bilirubin, WBC und CRP als Variable, deren Einfluss bezüglich der Zustandsbereiche „keine Appendizitis nachweisbar“, „Appendizitis ohne Perforation“ und „Appendizitis mit Perforation“ untersucht wurde.

Insbesondere war hier das Augenmerk auf die Bilirubinwerte innerhalb der unterschiedlichen Gruppen und auf deren Signifikanz gerichtet.

Des Weiteren spielte die Verteilung der Laborwerte eine übergeordnete Rolle zur Entscheidung für einen parametrischen oder nichtparametrischen Statistiktest.

Um die diagnostische Genauigkeit der Laborparameter zu untersuchen, mussten im Weiteren die bedingten Wahrscheinlichkeiten einer Erkrankung bei entsprechender Erhöhung untersucht werden.

Somit waren die entsprechenden Anforderungen an die zu wählenden statistischen Verfahren im Rahmen der zielorientierten spezifischen Fragestellung zu definieren:

Zur Überprüfung der Frage ob ein Unterschied hinsichtlich der zentralen Tendenzen der Werte für Bilirubin, WBC oder CRP zwischen den Gruppen 1–3 statistisch nachweisbar ist, wurden Hypothesen gestellt.

Die Nullhypothese ( $H_0$ ) beschreibt hier die Schlussfolgerung, dass eine Abweichung der Laborparameter Bilirubin, WBC, CRP zwischen den Gruppen rein zufällig ist.

Die Alternativhypothese ( $H_1$ ) ist im Falle eines nachgewiesenen Unterschiedes der Variablen zwischen den Gruppen anzunehmen und  $H_0$  zu verwerfen. Die weitere Bearbeitung wird letztendlich zur Präferenz der einen und somit zum Ausschluss der anderen Hypothese führen.

Schließlich sind gängige statistische Verfahren auf ihre Anwendbarkeit zu prüfen und zielorientiert mit den vorhandenen Datensätzen zu nutzen.

### **2.3.2 Varianzanalyse**

Da es sich um einen Vergleich von mehr als zwei Datenreihen handelt, war das zu wählende statistische Verfahren eine einfache Varianzanalyse (*ANOVA: analysis of variance*) [104]. Somit werden die Variablen Bilirubin, WBC, CRP einzeln betrachtet und auf ihre Signifikanz bezüglich der Einflussnahme auf den Endpunkt untersucht. Voraussetzung für den Gebrauch einer ANOVA ist eine

Normalverteilung des Datensatzes, d. h. die charakteristische Verteilung der Einzelwerte befindet sich in der Umgebung des Mittelwertes des Datensatzes.

Bei erster Durchsicht der laborparametrischen Werte fällt auf, dass ein Teil der Daten im Vergleich zum Mittelwert deutlich abweichen.

Durch eine Deviation der Normalverteilung vom Mittelwert ist die Möglichkeit der Nutzung eines parametrischen Verfahrens wie einer ANOVA nicht gegeben.

### 2.3.3 Kruskal–Wallis–Test

Eine Alternative zur einfachen Varianzanalyse bei mangelnder Normalverteilung bildet als nichtparametrisches Verfahren der Kruskal–Wallis–Test.

Voraussetzung sind folgende Charakteristika des Datensatzes:

- Unabhängigkeit der Stichproben
- Stetigkeit des untersuchten Merkmals
- nachträgliche Rangskalierung der Daten

Mit Hilfe des Kruskal–Wallis–Testes können Bilirubin, WBC und CRP auf Unterscheidungen hinsichtlich des Mittelwertes überprüft und ihre Signifikanz beurteilt werden.

Zur Verifizierung der Signifikanz im Rahmen des Kruskal–Wallis–Testes wird ein Bestätigungstest, der Chi–Quadrat–Anpassungstest ( $\chi^2$ –Test) gefordert. Hierbei wird der Anteil innerhalb einer Stichprobe (Gruppe) mit einem Anteil in der Grundgesamtheit (vollständiger Datensatz) verglichen.

Dazu werden die erwarteten Häufigkeiten berechnet mit denen die Nullhypothese theoretisch erfüllt wird. Liegt der berechnete  $\chi^2$ –Wert oberhalb des für drei Gruppen definierten kritischen Wertes ( $\chi^2 = 5,991$ , [104]), kann die Nullhypothese verworfen werden. Ist der  $\chi^2$ –Wert im kritischen Bereich zu finden ist eine Signifikanz des Ergebnisses fraglich.

#### 2.3.4 Mann–Whitney–U–Test

Der Mann–Whitney–U–Test wird in der statistischen Auswertung als nichtparametrisches Verfahren für unabhängige Stichproben verwendet. Auch hier ist Voraussetzung, analog zum Kruskal–Wallis–Test eine Rangskalierung der Daten.

Bei Nachweis eines signifikanten Ergebnisses im Kruskal–Wallis–Test, der einen  $p$ –Wert (*probability–Value*)  $<0,05$  aufweist, sollte eine weitere Überprüfung mittels Mann–Whitney–U–Testes durchgeführt werden (Post–Hoc–Test).

Hierzu werden die einzelnen Gruppen nochmals untereinander wie folgt verglichen:

- Gruppe 2 („Appendizitis ohne Perforation“)  
mit  
Gruppe 1 („keine Appendizitis nachweisbar“)
- Gruppe 3 („Appendizitis mit Perforation“)  
mit  
Gruppe 2 („Appendizitis ohne Perforation“)

Mit diesem zusätzlichen Vergleichsschema können Unterschiede zwischen den Gruppen auf ihre Stärke untersucht werden. Die erhaltenen Signifikanzniveaus lassen zusätzliche Aussagen zum diagnostischen Stellenwert zu.

Da es bei Mehrfachtestung mit dem Mann–Whitney–U–Verfahren zu einer erhöhten Gefahr eines falsch–positiven Ergebnisses kommen kann ( $\alpha$ –Fehler) sollte das Signifikanzniveau von  $p<0,05$  nach unten angepasst werden [104, 106].

### 2.3.5 Beurteilungskriterien diagnostischer Testverfahren

Von besonderem Interesse ist die Frage nach einem möglichen diagnostischen Nutzen in der Diagnostik der Appendizitis. Um dies zu beantworten muss überprüft werden wie hoch die Wahrscheinlichkeit (Vorhersage der Realität) einer tatsächlichen Erkrankung („perforierte/nicht perforierte Appendizitis nachweisbar“ gegenüber „keine Appendizitis nachweisbar“) ist, sowie eine Einschätzung des Risikos auf eine tatsächliche Perforation („perforierte Appendizitis“ gegenüber „nicht-perforierte Appendizitis“).

Hierbei gilt genau zu untersuchen wie hoch die Gefahr eines positiven Testergebnisses [ $T^+$ ] ist, obwohl die Krankheit nicht vorliegt [ $K^-$ ], was als „falsch positiv“ anzuführen ist, oder ob das Testergebnis negativ [ $T^-$ ] trotz vorhandener Erkrankung [ $K^+$ ] ist („falsch negativ“).

Im Folgenden sind die Entscheidungsmöglichkeiten und beobachteten Häufigkeiten innerhalb eines diagnostischen Testverfahrens tabellarisch aufgeführt. Die folgenden Verfahren werden wie folgt beschrieben [106-108]:

<b>Test</b>	<b>Realität</b>	
	<b>krank</b>	<b>gesund</b>
<b>positiv (krank)</b>	richtige Entscheidung	Falsche Entscheidung (falsch positiv)
<b>negativ (gesund)</b>	falsche Entscheidung (falsch negativ)	richtige Entscheidung

*Tabelle 7: Entscheidungsschema eines diagnostischen Tests*

Zur genauen Bestimmung der Sensitivität / Spezifität, Positiver Vorhersagewert (PPV) / Negativer Vorhersagewert (NPV) sowie weiterführend der positiven und negativen Vorhersagewahrscheinlichkeit Likelihood Ratios (LR+ / LR-) werden die beobachteten Häufigkeiten durch Variablen ersetzt:

<u>Test</u>	<u>Realität</u>		<u>Gesamt</u>
	[K <sup>+</sup> ]	[K <sup>-</sup> ]	
[T <sup>+</sup> ]	a	b	a+b
[T <sup>-</sup> ]	c	d	c+d
<b>Gesamt</b>	a+c	b+d	n=a+b+c+d

Tabelle 8: beobachtete Häufigkeit eines diagnostischen Tests

### Sensitivität:

Die Sensitivität beschreibt die bedingte Wahrscheinlichkeit für einen positiven Test unter den tatsächlich an einer Appendizitis erkrankten bzw. Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Perforation der Appendix:

$$P(T + / K +) = \frac{\text{Zahl der Erkrankten mit positiven Test}}{\text{Gesamtzahl der Erkrankten}} = \frac{a}{a + c}$$

Durch die Sensitivität wird die Empfindlichkeit eines diagnostischen Tests definiert. Ist sie sehr hoch, wird kaum eine erkrankte Person übersehen.

### Spezifität:

Die Spezifität beschreibt die bedingte Wahrscheinlichkeit eines negativen Tests unter den Personen, die nicht an einer Appendizitis erkrankt sind bzw. Patienten mit Appendizitis, aber ohne Perforation:

$$P(T - / K -) = \frac{\text{Zahl der Gesunden mit negativen Test}}{\text{Gesamtzahl der Gesunden}} = \frac{d}{b + d}$$

Mit Hilfe der Spezifität lassen sich Aussagen bezüglich der Treffsicherheit eines diagnostischen Verfahrens machen. Somit werden bei einer hohen Spezifität kaum Gesunde als krank klassifiziert.

### **Positiver Vorhersagewert (PPV)**

Dem PPV kann entnommen werden wie hoch die Wahrscheinlichkeit einer tatsächlichen Erkrankung bei positivem Testergebnis ist:

$$P(K + / T +) = \frac{\text{Zahl der Erkrankten mit positivem Test}}{\text{Gesamtzahl der Testpositiven}} = \frac{a}{a + b}$$

Durch den PPV wird die diagnostische Fähigkeit eines Tests definiert. Ist er hoch, spricht das für die Genauigkeit des Verfahrens.

### **Negativer Vorhersagewert (NPV)**

Durch den NPV wird beschrieben wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist bei einem negativen Testergebnis keine Appendizitis zu haben:

$$P(K - / T -) = \frac{\text{Zahl der Gesunden mit negativem Test}}{\text{Gesamtzahl der Testnegativen}} = \frac{d}{c + d}$$

Der NPV kann bei hohen Werten als Ausschlusskriterium für eine Erkrankung dienen. Bei einem hohen NPV ist die Wahrscheinlichkeit auf eine Appendizitis oder Perforation sehr gering.

### **Likelihood Ratios (LR+ / LR-)**

Die Likelihood Ratios kennzeichnen die Qualität eines diagnostischen Tests anhand der Positiven Likelihood Ratio (LR+) und der Negativen Likelihood Ratio (LR-). Für einen aussagekräftigen diagnostischen Test wird eine LR+, die höher als 10 und eine LR-, die niedriger als 0,01 liegt gefordert [109]. Sie gibt an um wievielfach häufiger ein positives Testergebnis bei kranken Patienten vorkommt:

$$LR+ = \frac{\textit{Sensitivität}}{1 - \textit{Spezifität}}$$

Die  $LR+$  beschreibt das Verhältnis der Wahrscheinlichkeit für ein positives Testergebnis unter den Erkrankten zur Wahrscheinlichkeit für ein positives Testergebnis unter den Gesunden.

Ebenso kann eine Negative Likelihood Ratio bestimmt werden:

$$LR- = \frac{1 - \textit{Sensitivität}}{\textit{Spezifität}}$$

Diese beschreibt dagegen ein Verhältnis der Wahrscheinlichkeit bei einem negativen Testergebnis unter den Gesunden auch tatsächlich gesund zu sein.

Unter Zuhilfenahme der dargestellten Bewertungskriterien eines diagnostischen Verfahrens kann somit beurteilt werden ob eine Hyperbilirubinämie im Vergleich zu den Entzündungsparametern WBC und CRP einen Nutzen in der Evaluation einer möglichen Appendizitis besitzt oder nicht.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Auswertung der Datenbank

#### 3.1.1 Einteilung der Gruppen

Die Auswertung erfolgte mit Hilfe einer Access–Datenbank. Die genauen Patientenzahlen konnten anschließend in Tabellen zur weiteren Auswertung eingetragen werden.

Neben einer Darstellung der deskriptiven Gesichtspunkte wurde vor allem Wert auf die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchungen sowie den Angaben der Blutuntersuchungen vom Aufnahmezeitpunkt gelegt.

Alle Patienten dieser Studie wurden zunächst hinsichtlich Ausschlusskriterien überprüft:

Patienten, die an Erkrankungen des Hepatobiliären Systems litten, sowie Patienten, bei denen anhand der erhobenen labortechnischen Daten der Verdacht auf Lebererkrankungen bestand, wurden aus der Studie ausgeschlossen, da eine Erhöhung des Bilirubinwertes nicht mit Sicherheit auf ein Entzündungsgeschehen hätte schließen lassen können:

Gesamtzahl der Patienten: n = 500

Auszuschließende Patienten: n = 7

---

**Verbleibende Patienten: n = 493**

### 3.1.1.1 Einteilung nach histopathologischen Kriterien

Analog zur Aufgabenstellung dieser Arbeit erfolgte zur Abgrenzung der Zustandsbereiche „nicht entzündete Appendix“, „entzündete Appendix“, „Perforation der Appendix“ sowie die Zusammenfassung der histopathologischen Befunde aus *Tabelle 6* in 3 Gruppen:

- **Gruppe 1** beinhaltet Patienten mit nicht-entzündlichen Pathologien oder gesunder Appendix.

<b>Gruppe 1:</b>	<b>Bezeichnung:</b>	<b>n =</b>
Keine Entzündung der Appendix	Appendixatrophie	1
	fokale Fibrosierung	15
	keine Appendix nachweisbar	1
	keine Entzündung	84
	Koprostase / Koprolith	16
	lymphatische Hyperplasie	3
	neurogene Appendizitis	4
	solider Tumor	1
<b>Gesamt:</b>		<b>125</b>

*Tabelle 9: Gruppe 1: keine Entzündung der Appendix*

- **Gruppe 2** beinhaltet Patienten mit leichten Entzündungen (Appendicitis simplex) bis hin zu schwerwiegenderen inflammatorischen Prozessen an der Appendix (Appendicitis destructiva) ohne Hinweise auf eine Perforation.

<b>Gruppe 2:</b>	<b>Bezeichnung:</b>	<b>n =</b>
nicht - perforierte Appendizitis	abszedierte Appendizitis	2
	akute Appendizitis und Periappendizitis	2
	appendizitischer Primäraffekt	4
	chron. ( - rez.) Appendizitis	10
	erosive (floride) Appendizitis	4
	fibrinös – eitrige Appendizitis	1
	gangränös – abszedierte Appendizitis	2
	gangränöse Appendizitis	4
	in Abheilung befindliche floride Appendizitis	2
	katarrhalische Appendizitis	4
	phlegmonöse Appendizitis	46
	ulcero – phlegmonöse Appendizitis	231
<b>Gesamt:</b>		<b>312</b>

*Tabelle 10: Gruppe 2: nicht-perforierte Appendizitis*

- **Gruppe 3** beinhaltet Patienten mit makroskopischem oder mikroskopischem Nachweis einer perforierten Appendix.

<b>Gruppe 3:</b>	<b>Bezeichnung:</b>	<b>n =</b>
perforierte Appendizitis	abszedierte Appendizitis	4
	fokale Fibrosierung	1
	gangränös – abszedierte Appendizitis	1
	gangränöse Appendizitis	2
	nekrotisierende Appendizitis	1
	phlegmonöse Appendizitis	4
	ulcero – phlegmonöse Appendizitis	43
<b>Gesamt:</b>		<b>56</b>

*Tabelle 11: Gruppe 3: perforierte Appendizitis*

### 3.1.1.2 Einteilung nach deskriptiven Kriterien

Zur Erfassung der Charakteristika der Patienten wurde eine Analyse der deskriptiven Daten der Patientengruppen 1–3 durchgeführt. Neben einer geschlechtlichen Unterscheidung war eine Darstellung der Altersstrukturen von Interesse. Um die Aussagekraft des Patientenalters zu erhöhen wurden der Median und die Variationsbreite (Range) der Altersverteilung zusätzlich ermittelt.

Eine Evaluation des präoperativen Gesundheitszustandes erfolgte anhand der Einteilung nach dem ASA–Scoring Systems:

	<b><u>Gesamt:</u></b>	<b><u>Gruppe 1:</u></b>	<b><u>Gruppe 2:</u></b>	<b><u>Gruppe 3:</u></b>
<b>n =</b>	493	125	312	56
<b>Alter Median [Range]</b>	29 [16 – 91]	28 [16 – 78]	23 [16 – 84]	48 [17 – 91]
<b>männlich / weiblich</b>	248 / 245	44 / 81	164 / 148	40 / 16
<b><u>ASA - Score</u></b>				
<b>1</b>	312 (63%)	79 (63%)	209 (67%)	24 (43%)
<b>2</b>	160 (32%)	38 (30%)	97 (31%)	25 (45%)
<b>3</b>	21 (5%)	8 (7%)	6 (2%)	7 (12%)

**Tabelle 12:** deskriptive Daten der Gruppen [110]

Tabelle 12 zeigt die Altersverteilung Geschlechterverteilung und den Gesundheitszustand in den Gruppen 1, 2 und 3, sowie des gesamten Patientengutes.

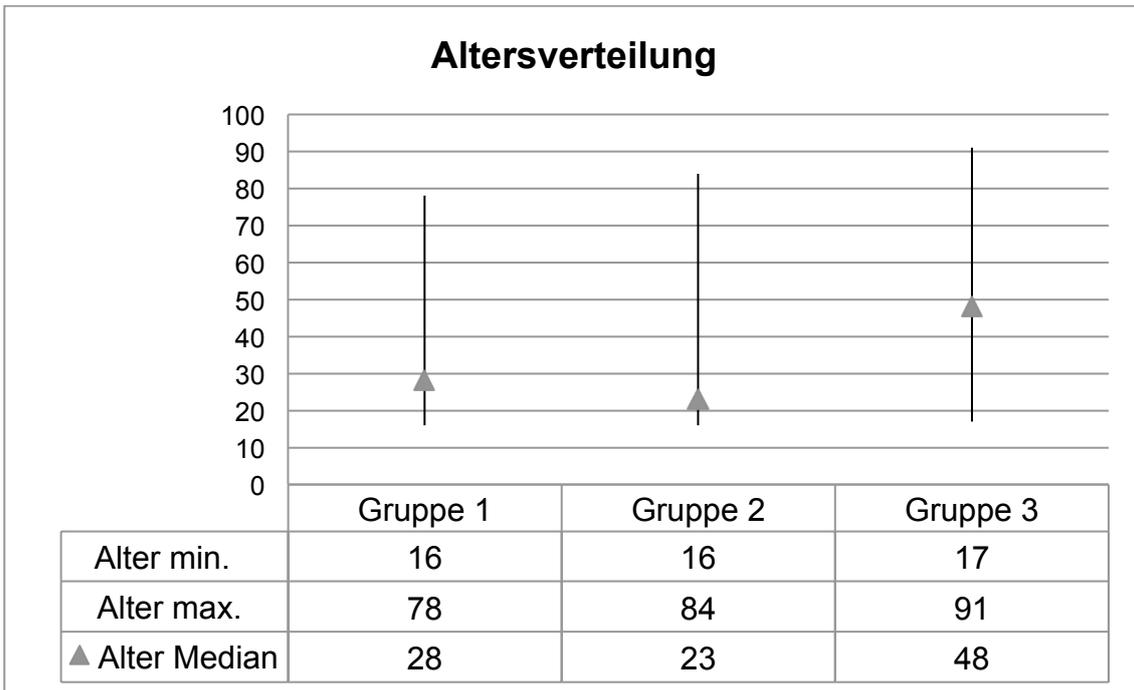


Abbildung 9: Altersverteilung innerhalb der Gruppen

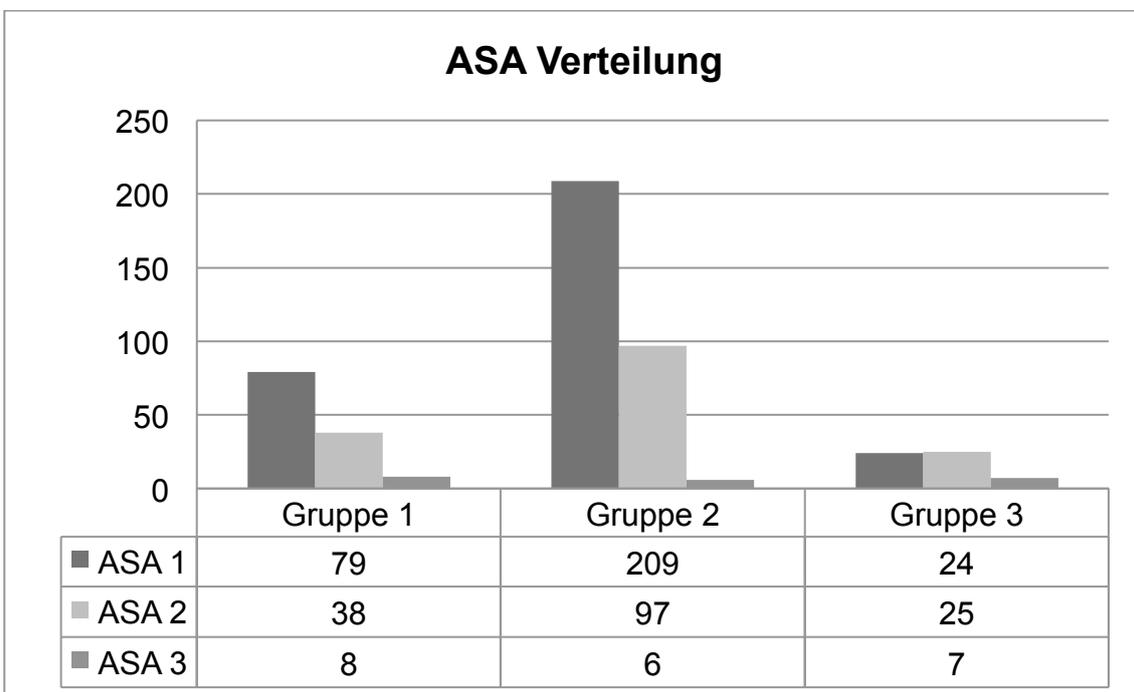
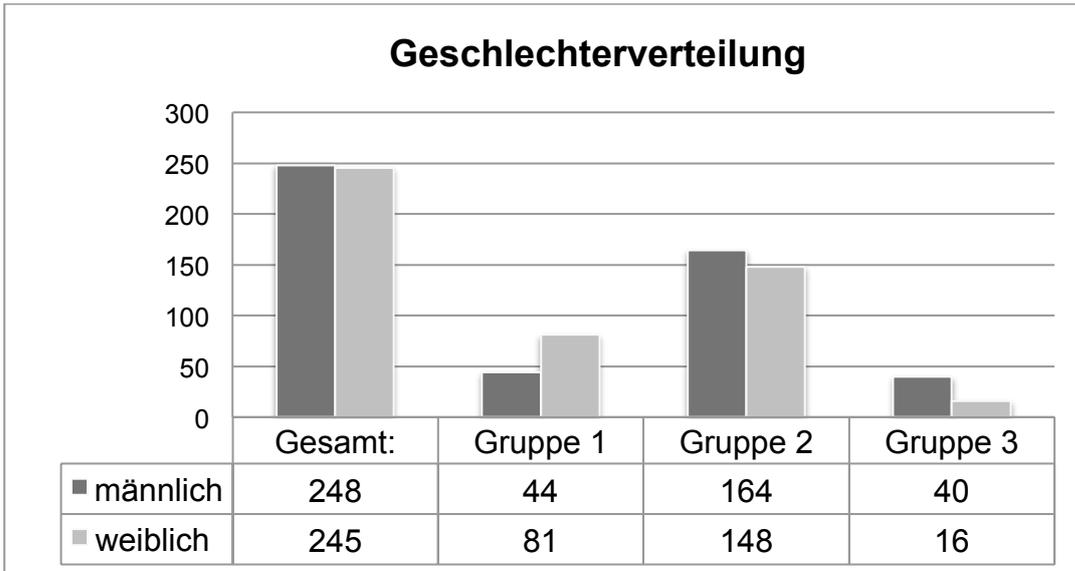


Abbildung 10: ASA Verteilung innerhalb der Gruppen



**Abbildung 11:** Geschlechterverteilung innerhalb der Gruppen

### 3.1.1.3 Einteilung nach labortechnischen Kriterien

Eine erste Einteilung der Patientendaten nach labortechnischen Kriterien erfolgte unter Rücksichtnahme der histopathologischen Einteilung der Gruppen 1 bis 3.

Als typische Entzündungsmarker wurden CRP und WBC aufgenommen. Ein weiterer Untersuchungspunkt war das Vorhandensein einer Hyperbilirubinämie.

Einschlusskriterien waren folgende Erhöhungen der Werte:

- Serum-Bilirubin:  $\geq 1,1$  mg / dl
- WBC:  $> 9500$  / ml
- CRP:  $\geq 0,5$  mg / dl

Tabelle 13 zeigt die Anzahl und prozentuale Verteilung von Erhöhungen des Serum-Bilirubins, WBC und CRP innerhalb der 3 Gruppen.

	<b>Gruppe 1</b>	<b>Gruppe 2</b>	<b>Gruppe 3</b>
<b>n =</b>	125	312	56
<b>Hyperbilirubinämie</b>	17 (13,6%)	104 (33,3%)	27 (48%)
<b>WBC Erhöhung</b>	61 (49%)	257 (82%)	53 (95%)
<b>CRP Erhöhung</b>	53 (42%)	169 (54%)	55 (98%)

Tabelle 13: Verteilung der Laborwerte [110]

### 3.2 Vergleich von Serum-Bilirubin, WBC und CRP

Im Nachfolgenden werden die Ergebnisse der statistischen Auswertungen vorgestellt.

Zum einen erfolgt eine Beurteilung eventueller Unterschiede zwischen den Gruppen die mit Hilfe des Kruskal–Wallis–Tests herausgearbeitet wurden anhand des geforderten Signifikanzniveaus. Zum anderen werden die Variablen Bilirubin, WBC und CRP hinsichtlich ihrer diagnostischen Präzision anhand der unter 2.3 beschriebenen Kriterien untersucht.

Eine Erhöhung des Serum – Bilirubins konnte in allen 3 Gruppen nachgewiesen werden. Von den Patienten in Gruppe 1, bei denen weder intraoperativ noch histopathologisch eine Entzündung nachgewiesen werden konnte, hatten 13,6% (17 von 125 Patienten) erhöhte Bilirubinwerte.

In den Gruppen mit gesicherter Appendizitis wurden signifikante Erhöhungen des Serum–Bilirubins festgestellt, und zwar in der Gruppe 2 („nicht–perforierte Appendizitis“) 33,3% (104 von 312 Patienten) und in der Gruppe 3 („perforierte Appendizitis“) 48% (27 von 56 Patienten) der Untersuchten.

Im Weiteren wurden die Gruppen 2 und 1 sowie 3 und 2 dem direkten Vergleich hinsichtlich Bilirubin, WBC und CRP mittels Kruskal–Wallis–Test und Mann–Whitney–U–Test unterzogen. Ein  $p$ –Wert  $<0,05$  wurde als signifikant gewertet.

In Tabelle 14 sind die Verteilungen von erhöhten Laborwerten innerhalb der Gruppen 1–3 aufgezeigt.

Ermittelte p–Werte:

\*) Vergleich Gruppe 2 mit Gruppe 1

#) Vergleich Gruppe 3 mit Gruppe 2

	<b>Gruppe 1:</b> keine Appendizitis	<b>Gruppe 2:</b> nicht – perforierte Appendizitis	<b>Gruppe 3:</b> perforierte Appendizitis
<b>n=</b>	125	312	56
<b>Hyperbilirubinämie</b> ( $\geq 1,1$ mg / dl)	17 (13.6%)	104 (33.3%) $p > 0.0001^*$	27 (48%) $p > 0.0001^*$ $p = 0.04^\#$
<b>erhöhter WBC</b> ( $> 9500$ / $\mu$ l)	61 (49 %)	257 (82%) $p > 0.0001^*$	53 (95%) $p > 0.0001^*$ $p = 0.02^\#$
<b>erhöhtes CRP</b> ( $\geq 0,5$ mg / dl)	53 (42%)	169 (54%) $p = 0.026^*$	55 (98 %) $p > 0.0001^*$ $p > 0.0001^\#$

**Tabelle 14:** Erhöhung von Bilirubin, WBC und CRP innerhalb der Gruppen [110]

Die Darstellung der Bilirubinwerte unter zu Hilfenahme eines Box–Whiskers–Plot (Abbildung 7) veranschaulicht die Unterschiede zwischen den Gruppe 1–3 in mg/dl:

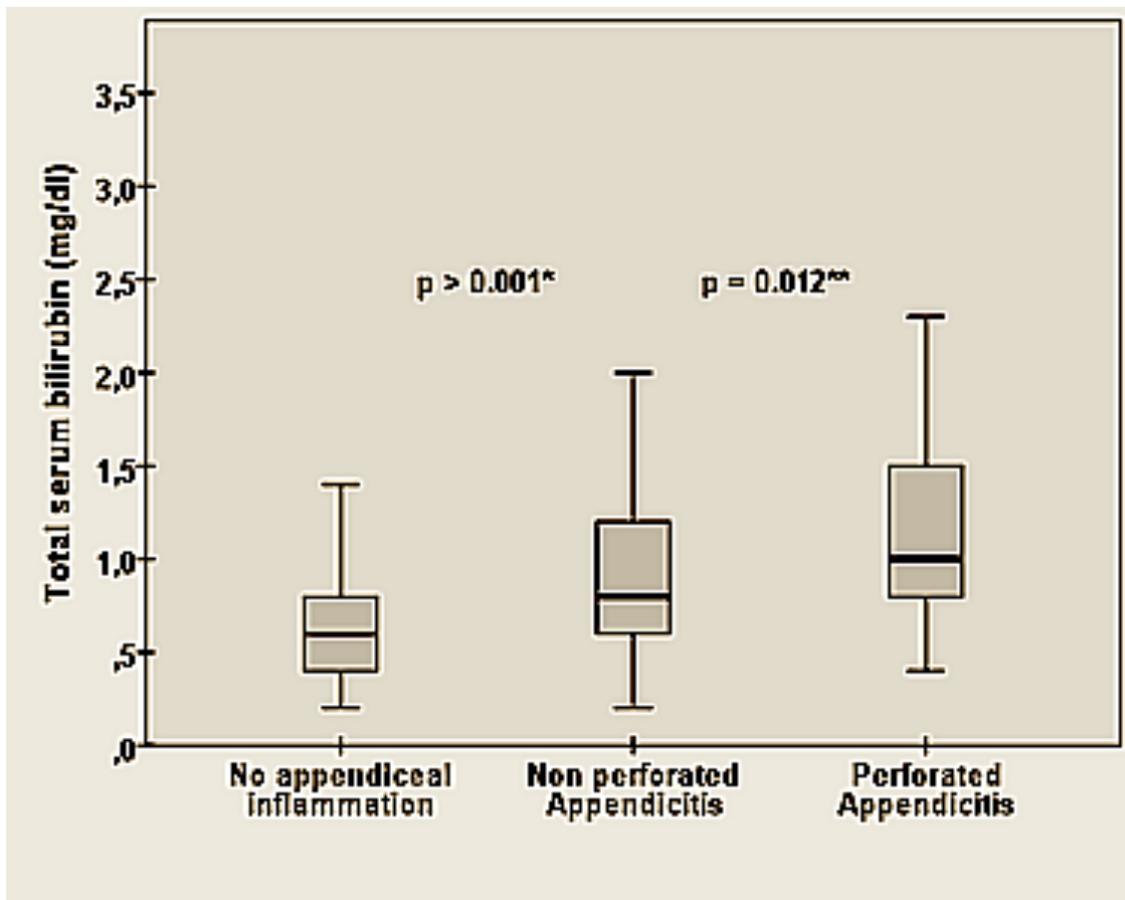


Abbildung 12: Serum-Bilirubin innerhalb der Gruppen (Box-Whiskers-Plot) [110]

Eine signifikante Erhöhung des Serum–Bilirubins konnten im Vergleich zwischen der Gruppe 2 „Non perforated Appendicitis“ und Gruppe 1 „No appendiceal inflammation“ ( $p > 0,001$ ) sowie zwischen Gruppe 3 „Perforated Appendicitis“ und Gruppe 2 „Non perforated Appendicitis“ ( $p = 0,012$ ) nachgewiesen werden.

### **3.3 Aussagekraft des Serum-Bilirubins als diagnostischer Test**

Im Nachfolgenden wird die diagnostische Präzision des Serum-Bilirubins, des WBC und des CRP anhand der oben erwähnten Kriterien dargestellt:

Hierzu wurden einmal die Gruppen 3 mit Gruppe 2 („perforierte Appendizitis“ vs. „nicht-perforierte Appendizitis“) sowie die Gruppen 2 und 3 („nicht-perforierte Appendizitis“ und „perforierte Appendizitis“) mit der Gruppe 1 („keine Appendizitis“) einem direkten Vergleich bezüglich erhöhter Laborwerte und nach den in 2.3 aufgeführten Beurteilungskriterien unterzogen.

Hierzu wurden Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV sowie LR+ und LR- näher betrachtet.

#### **3.3.1 Vergleich „perforierte Appendizitis“ mit „nicht-perforierter Appendizitis“**

Zur Veranschaulichung der statistischen Ergebnisse zur bedingten Wahrscheinlichkeit wird im Folgenden zusätzlich der 95% Konfidenzintervall (CI 95) aufgeführt.

Es konnte gezeigt werden, dass eine Hyperbilirubinämie eine niedrigere Sensitivität (0,48 [CI 95; 0,36-0,61]) als WBC (0,95 [CI 95; [0,85-0,98]]) und CRP (0,98 [CI 95; 0,91-0,99]) besitzt. Die Auswertung zeigt jedoch im Vergleich zu WBC und CRP eine Zunahme der Spezifität bei gesteigertem Serum-Bilirubin (0,72 [CI 95; 0,68-0,76]).

Ein erhöhtes Risiko einer Perforation der Appendix ist bei Patienten mit gesteigertem Bilirubin nicht gegeben. (LR+ 1,74 [CI 95; 1,28–2,38], LR- 0,72 [CI 95; 0,55-0,93]).

	<u>Serum Bilirubin</u>		<u>WBC</u>		<u>CRP</u>	
	Schätzwert	CI 95	Schätzwert	CI 95	Schätzwert	CI 95
<b>Sensitivität</b>	0,48	[0,36-0,61]	0,95	[0,85-0,98]	0,98	[0,91-0,99]
<b>Spezifität</b>	0,72	[0,68-0,76]	0,18	[0,14-0,22]	0,46	[0,40-0,51]
<b>PPV</b>	0,18	[0,13-0,25]	0,171	[0,13-0,22]	0,25	[0,19-0,31]
<b>NPV</b>	0,92	[0,88-0,94]	0,948	[0,86-0,98]	0,99	[0,96-0,99]
<b>LR+</b>	1,74	[1,28-2,38]	1,149	[1,06-1,25]	1,81	[1,63-2,02]
<b>LR-</b>	0,72	[0,55-0,93]	0,304	[0,1-0,94]	0,04	[0,01-0,27]

Tabelle 15: perforierte App. vs. nicht-perforierte App [110]

### 3.3.2 Vergleich Appendizitis („perforiert“/„nicht-perforiert“) mit keine Appendizitis

Hierzu wurden die Gruppen 2 und 3 zusammengefasst und mit der Gruppe 1 verglichen.

Bei genauer Betrachtung war die Sensitivität des Bilirubins (0,36 [CI 95; 0,31-0,41]) gemessen an WBC (0,85 [CI 95; 0,80-0,88]) und CRP (0,61 [CI 95; 0,56-0,66]) schwach ausgeprägt. Die diagnostische Genauigkeit der Aussage ob eine Appendizitis tatsächlich vorliegt kann mit Bestimmung des Bilirubins nicht verbessert werden (LR+ 2,62 [CI 95; 1,65-4,16], LR- 0,75 [CI 95; 0,67-0,83]).

	<u>Serum Bilirubin</u>		<u>WBC</u>		<u>CRP</u>	
	Schätzwert	CI 95	Schätzwert	CI 95	Schätzwert	CI 95
<b>Sensitivität</b>	0,36	[0,31–0,41]	0,84	[0,80-0,88]	0,61	[0,56-0,66]
<b>Spezifität</b>	0,86	[0,79-0,91]	0,51	[0,43-0,59]	0,58	[0,49-0,66]
<b>PPV</b>	0,89	[0,82-0,93]	0,84	[0,79-0,87]	0,81	[0,76-0,85]
<b>NPV</b>	0,31	[0,27-0,36]	0,53	[0,44-0,61]	0,33	[0,27-0,39]
<b>LR+</b>	2,62	[1,65-4,16]	1,73	[1,44-2,08]	1,44	[1,15-1,79]
<b>LR-</b>	0,75	[0,67-0,83]	0,31	[0,23-0,41]	0,68	[0,56-0,83]

Tabelle 16: Appendizitis vs. keine Appendizitis [110]

### **3.4 Sensitivität/Spezifität des Serum-Bilirubin bei einer Perforation**

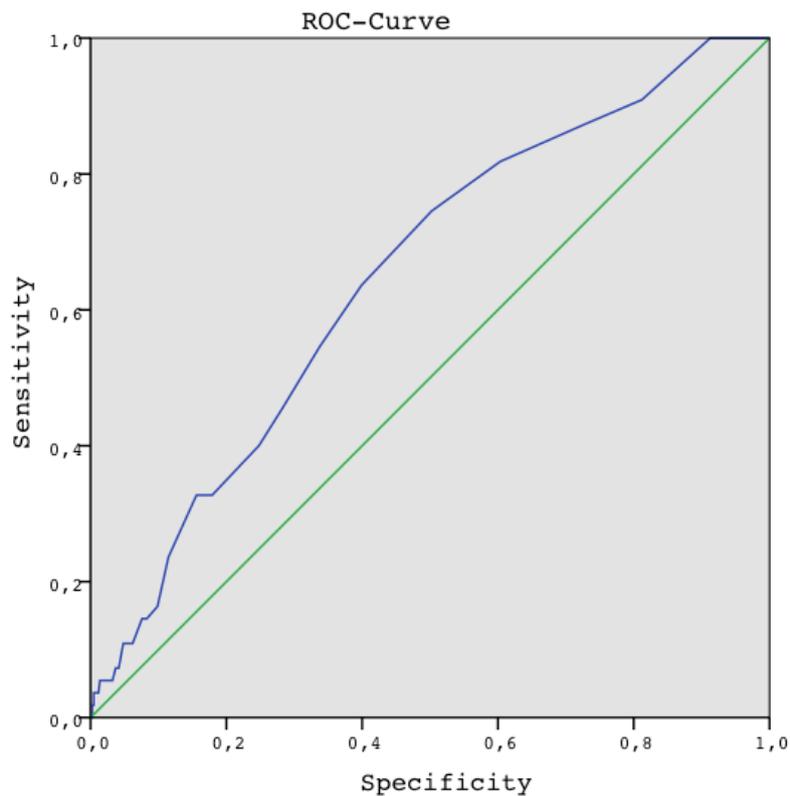
Um zu untersuchen ob der Bilirubinwert eine Aussagekraft hinsichtlich einer möglichen Perforation hat, ist es notwendig einen geeigneten Schwellenwert zu ermitteln, ab dem bewertet werden kann ob ein test-positives oder test-negatives Ergebnis vorliegt.

Somit wird der Schwellenwert für Bilirubin (1,1mg/dl) bestimmt, sodass die Anforderungen für eine Aussage bezüglich der Sensitivität und Spezifität gegeben sind.

#### **Receiver Operating Characteristic**

Graphisch wird dies mittels der Receiver Operating Characteristic (ROC) veranschaulicht (*Abbildung 12*). Die  $y$ -Achse stellt dabei die Sensitivität (richtig positiv), die  $x$ -Achse die Spezifität (richtig negativ) des diagnostischen Verfahrens dar. Die Winkelhalbierende des Diagramms gibt den Verlauf für ein Verfahren ohne diagnostische Konsequenz an.

Zur zusätzlichen Informationsgewinnung ist die Fläche unterhalb der ROC-Kurve zu ermitteln. Sie beschreibt die Wahrscheinlichkeit auf eine perforierte Appendizitis bei erhöhtem Bilirubinwert.



**Abbildung 13:** Sensitivität/Spezifität Serum-Bilirubin (ROC) [110]

Die Graphische Darstellung zeigt die Sensitivität und Spezifität des Serum-Bilirubins zur Unterscheidung einer perforierten zu einer nicht-perforierten Appendizitis an. Der Schwellenwert wurde auf 1,1mg/dl gelegt. Die Sensitivität beträgt hier 0,48, die Spezifität 0,72.

Die Fläche unterhalb der ROC-Kurve (AUC) beträgt 0,65 mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,576-0,723.

Die Aussagekraft eines diagnostischen Verfahrens kann mittels AUC bewertet werden. Eine AUC mit einer Fläche von 0,50 beschreibt eine Variable mit der keine geeignete Unterscheidung möglich ist. Beträgt die Fläche jedoch 1,00 kann von einem hohen diagnostischen Nutzen ausgegangen werden [106, 109].

## **4 Diskussion**

### **4.1 Zentrale Fragestellung**

Ziel dieser Arbeit ist der Nachweis eines möglichen Zusammenhanges einer Hyperbilirubinämie mit dem Schweregrad einer Appendizitis. Zudem soll kritisch erörtert werden ob die Ergebnisse dieser Arbeit eine Empfehlung zugunsten eines diagnostischen Testverfahrens basierend auf das Serum-Bilirubin zur Unterscheidung der Präsenz einer Appendizitis zum einen und/oder einer Unterscheidung zwischen perforierter und nicht-perforierter Appendizitis zum anderen gegeben werden kann.

Zu diesem Zweck wurde eine retrospektive Datenauswertung von 500 Patienten, die einer Appendektomie unterzogen wurden, hinsichtlich ihrer klinischen Präsentation, den labordiagnostischen Ergebnissen sowie den histopathologischen Zuständen der Appendix untersucht.

Patienten mit Medikationen oder Krankheiten, die eine Schädigung der Leber mit einer konsekutiven Erhöhung des Serum-Bilirubins erwarten lassen, wurden aus der Studie ausgeschlossen (n=7).

Es verblieben 493 von Patienten, die zwischen Mai 2009 und August 2011 aufgrund des Verdachtes einer akuten Appendizitis eine Appendektomie erhielten.

Problematisch bei einem retrospektiven Studiendesign ist, dass lediglich eine vorher aufgestellte Hypothese gestützt oder verworfen werden kann, ohne einen abschließenden kausalen Zusammenhang festzulegen, wodurch der Evidenzgrad dieser Form der Studie limitiert wird. Zum anderen sind teils nur unzureichende oder mangelhafte Datensätze vorhanden bei einer fehlenden Reproduzierbarkeit der Resultate.

Insbesondere die Ergebnisse der klinischen Untersuchungen vor der Appendektomie sind in dem verwendeten Datensatz kritisch zu betrachten. Zum einen ist die klinische und sonographische Präsentation des Patienten nicht reproduzierbar, zum anderen liegt der Schwerpunkt der stattgefundenen Untersuchungen sowie deren Beurteilung stark vom Untersuchenden und seiner Expertise ab. So konnte beobachtet werden, dass manche der Untersuchungstechniken die in 1.2.1 aufgeführt sind, nicht standardmäßig zur Anwendung kamen. Auch wurde nicht jeder Patient einer weiterführenden Bildgebung wie z.B. einer CT-Untersuchung zugeführt.

Dennoch war es möglich dank standardisierter Laboranforderungen für Bilirubin, WBC und CRP einen ausreichenden Datensatz zur Bearbeitung der Fragestellung zu extrahieren.

Bei 125 der 493 in unserer Studie untersuchten Patienten (25%) konnte histologisch keine Entzündung der Appendizitis nachgewiesen werden. Eine nicht-perforierte Appendizitis fand sich bei 312 (64%), eine gesicherte Perforation bei 56 (11%) der Patienten.

Die hohe negative Appendektomierate von 25% in unserer Studie ist zum einen auf den Verzicht erweiterter Untersuchungen z.B. mittels CT-Diagnostik zugunsten einer raschen Appendektomie zurückzuführen. Da eine verzögerte operative Versorgung einer akuten Appendizitis eine Verschlechterung der Pathologie mit sich führen kann, sollte bei klarer Indikation eine zeitnahe Appendektomie erfolgen [111]. Joshi et al führten zudem auf, dass vornehmlich junge Frauen ein Risiko von bis zu 33,3% für eine negative Appendektomie aufweisen [112]. Analog hierzu ist der weibliche Anteil an negativen Appendektomien in unserer Studie ebenfalls erhöht (m:w=44/81). Die Geschlechterverteilung der Patienten in unserer Studie ist in der Gesamtzahl ausgeglichen (m:w=248:245). Der Anteil an männlichen Patienten in Gruppe 3 ist allerdings gegenüber den weiblichen erhöht (m:w=40:16). Auch die Altersverteilung und der Gesundheitszustand sind in den Gruppen 1 (28 Jahre) und 2 (26 Jahre) ähnlich, jedoch konnte ein Anstieg des Medianen Alters erst in Gruppe 3 (48 Jahre) beobachtet werden. Eine Verschlechterung des ASA-

Scores ist ebenfalls in Gruppe 3 zu finden. Das Ergebnis der Auswertung der deskriptiven Daten unserer Studie ist durchaus konform mit bereits vorangegangenen Untersuchungen zu Risikofaktoren der perforierten Appendizitis. So konnte eine signifikante Erhöhung des Anteils an Männern bei Patienten mit einer Perforation gezeigt werden [1, 113]. Auch ist eine Perforation vermehrt bei älteren Patienten zu finden. Segev et al. Führt dies auf ein prolongiertes Zeitintervall zwischen Symptombeginn und klinischer Vorstellung älterer Patienten zurück. So wurde ein durchschnittliche Dauer von 31 Stunden bei Patienten <68 Jahre im Vergleich zu 50 Stunden bei ≥68 Jahre festgestellt. Zusätzlich kann es aufgrund von atypischen Präsentationen der Symptome sowie Komorbiditäten des Älteren Patienten zu weiteren Verzögerungen kommen, was eine erhöhte Perforationsrate erklären könnte [114].

Der Nachweis einer signifikanten Bilirubinerhöhung fand sich sowohl in der Gruppe der nicht-perforierten (104 von 312 Patienten, 33,33%), als auch der perforierten Appendizitis (27 von 56 Patienten, 48,21%). In der Gruppe der Patienten ohne gesicherte Appendizitis konnte lediglich bei 17 von 125 Patienten (13,6%) eine Erhöhung des Serum-Bilirubins nachgewiesen werden.

Vergleichbare Studien zu diesem Thema wurden bereits in verschiedenen Ländern durchgeführt. Bei genauerer Untersuchung fällt hierbei auf, dass der Stellenwert einer Bilirubinbestimmung in der frühen Diagnostik der akuten Appendizitis teils unterschiedlich bewertet wird: So wird einerseits eine Betrachtung des Bilirubinwertes zur Evaluation stark propagiert als auch andererseits eine kritische Betrachtung unter Berücksichtigung der präsentierten Symptome sowie weiteren laborchemischen Parametern gefordert.

Insbesondere lässt die Betrachtung der Pathophysiologie der Entstehung einer Hyperbilirubinämie im akuten Entzündungsgeschehen einen diagnostischen Nutzen erahnen:

So konnten eine durch Endotoxine vermittelte Hämolyse sowie eine direkte Zellschädigung innerhalb des retikuloendothelialen Systems als Ursache ermittelt werden [6, 84, 93]. Dieser Vorgang beschränkt sich allerdings nicht nur auf Patienten mit akutem Abdomen, sondern wird vorzugsweise auch Infekten des harnableitenden Systems und der Sepsis zugeordnet, was Einschränkungen der Spezifität zur Diagnostik nach sich zieht [87, 90, 95].

Wie im folgenden ausgeführt, wird die Bestimmung des Serum-Bilirubins in manchen Studien bereits als essentieller Laborparameter bei Patienten mit Verdacht auf eine akute Appendizitis angesehen [97, 99, 101, 102, 115, 116].

Estrada et al. untersuchten 2007 retrospektiv 157 Patienten hinsichtlich einer Hyperbilirubinämie, konnten ein dreifach erhöhtes Risiko auf eine Perforation nachweisen und forderten als Schlussfolgerung eine genauere Betrachtung des Bilirubins in der Diagnostik der akuten Appendizitis [101]. Auch war eine Identifizierung von gramnegativen Keimen als Ursache einer Bilirubinerhöhung möglich, was in weiteren Studien bestätigt werden konnte [6, 62, 87, 98].

Atahan et al. nutzten 2011 die Daten von 351 Patienten in einer retrospektiven Studie. Primäres Ziel war die Einschätzung biochemischer Marker wie WBC, CRP und Bilirubin hinsichtlich ihres diagnostischen Nutzens in Zusammenhang mit der klinischen Symptomatik in der akuten Appendizitis. Identifiziert wurde eine erhöhte Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins einer akuten Appendizitis bei gesteigerter Leukozytenzahl und entsprechender Klinik, wie dem rechtsseitigen Unterbauchschmerz. Weiterführend wurde der zusätzlichen Bestimmung des Bilirubins eine große Rolle in der Unterscheidung zwischen perforiert und nicht-perforiert zugesprochen (ROC=0,81 für Bilirubin; ROC=0,71 für WBC) [99].

Zu einem vergleichbaren Ergebnis kamen auch Emmanuel et al. in einer 2011 durchgeführten Studie. Im Vergleich zu Patienten mit einer milden Appendizitis konnten in der Gruppe mit Perforation erhöhte Bilirubinspiegel gemessen werden [102].

Nach Bestimmung eines ROC=0,63 für den diagnostischen Nutzen bei der Fragestellung nach einer Perforation der Appendix forderten Hong et al. 2012 in einer vergleichswisen großen Studie mit 1195 Patienten die standardmäßige Betrachtung des Bilirubins zur Evaluation einer Appendizitis [97]. So konnte eine Studie von Sand et al. aus 2009 mit einem Kollektiv von 538 Patienten nach erfolgter Appendektomie bestätigt werden. Auch hier war ein erhöhtes Risiko einer Perforation bei Patienten mit gesteigertem Serumbilirubin und entsprechender Klinik nachweisbar [62].

In einer 2013 durchgeführten Metaanalyse von Giordano et al. konnten höhere Werte hinsichtlich Sensitivität (0,49), Spezifität (0,82) sowie LR+(2,51) und LR– (0,58) zu Gunsten des Bilirubins gezeigt werden. Vor allem zur Unterscheidung einer perforierten von einer nicht–perforierten Appendizitis wurde das Bilirubin auch hier als prädiktiver Marker aufgeführt [96].

Eren et al. führten 2015 eine zu unserer Studie vergleichbare Untersuchung durch. Hierbei konnte eine Erhöhung des Bilirubins in der gangränösen/perforierten Appendix nachgewiesen werden (25% der untersuchten Patienten) wodurch sich eine hohe Wahrscheinlichkeit einer Perforation bei Bilirubinwerte  $>1,1\text{mg/dl}$  ableiten ließ. Zu beachten ist die hier jedoch das verhältnismäßig kleine Kollektiv von 162 Patienten [115].

Chaudary et al. wiesen 2013 in einer prospektiven Studie bei 50 Fällen einen Zusammenhang zwischen Perforation und einer Hyperbilirubinämie nach. Ab einen vergleichswisen hohen Bilirubinwert von  $>2,1\text{mg/dl}$  wurde eine signifikante Erhöhung der Wahrscheinlichkeit auf eine Perforation der Appendix nachgewiesen [116].

Konform mit unserer Studie war in allen Veröffentlichungen vor allem bei einer Perforation der Appendix eine Hyperbilirubinämie zu finden. Allerdings wird Bilirubin in der Mehrzahl der oben aufgeführten Arbeiten als signifikanter Marker zur Identifizierung der perforierten Appendizitis aufgeführt was in unserer Studie nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte.

Daher muss von einer alleinigen Betrachtung des Serum-Bilirubins als Hauptmerkmal zur Diagnosefindung aufgrund mangelnder Sensitivität abgeraten werden. Erst die Kombination aus klinischem Bild, Labordiagnostik und bildgebenden Verfahren lassen eine hinreichende Aussage über das Vorhandensein einer Appendizitis oder sogar einer möglichen Perforation zu.

## **4.2 Sekundäre Fragestellung**

Als diagnostischer Marker eines akuten Entzündungsgeschehens hat die Evaluierung des WBC und CRP auch in der Beurteilung der akuten Appendizitis ihren Stellenwert. In einer Vielzahl von Studien wurde die Aussagekraft dieser eher unspezifischen Entzündungsmarker im Rahmen der akuten Appendizitis untersucht.

Weitestgehender Konsens ist hier, dass eine alleinige Betrachtung von WBC und CRP zur Informationsgewinnung im Rahmen der akuten Appendizitis nicht zielführend ist sondern auch hier erst die Kombination von Klinik, Laborchemie und Bildgebung zur richtigen Diagnose führen.

Insbesondere die gemeinsame Betrachtung von CRP und Bilirubin konnte in einer Studie mit 1271 Patienten von McGowan et al. als Hilfestellung bei der Frage nach einer Perforation identifiziert werden. Interessanterweise wurde die Sensitivität durch eine zusätzliche Bestimmung des WBC verringert und konnte daher nicht als Screeningmethode empfohlen werden [79]. Auch in unserer Studie war eine Erhöhung der Sensitivität durch Addition von CRP und WBC nicht nachzuweisen, eine isolierte Betrachtung der Sensitivität von Bilirubin und CRP wurde von McGowan nicht durchgeführt.

Auch Käser et al. konnten das CRP als verlässlicheren Marker einer Perforation identifizieren (98% der Patienten mit Perforation) [117].

Dennoch wird der Stellenwert des CRP kontrovers gesehen. So kamen Jangjoo et al. 2011 in einer prospektiven Studie mit 102 Patienten zu dem Ergebnis, dass eine moderate CRP-Erhöhung in Verbindung mit typischen Symptomen der Appendizitis wie dem rechtsseitigen Unterbauchschmerz kein geeigneter

Marker zum Detektieren einer akuten Appendizitis darstellt [81]. Eine neuere prospektive Studie von Kaya et al. aus 2012 mit einem Kollektiv von 78 Patienten bestätigte den niedrigen Stellenwert des WBC in der akuten Appendizitis und konnte eine signifikante Erhöhung des CRP bei einer Perforation nachweisen [78].

Analog zu unseren Ergebnissen konnte für eine CRP-und WBC-Bestimmung zwar eine erhöhte Sensitivität nachgewiesen werden, dennoch kann die Spezifität einer Leukozytose und Erhöhung des CRP-Wertes alleine als nur unzureichend gewertet werden.

### **4.3 Bewertung**

Da das klinische Erscheinungsbild der akuten Appendizitis häufig mit untypischen Symptomen einhergeht ist die Analyse von objektivierbaren Variablen zur Steigerung der diagnostischen Genauigkeit von hohem Interesse. Dies spiegelt sich in der Anzahl von Arbeiten zu diesem sehr häufigen Krankheitsbild wider.

Einen sehr hohen Stellenwert besitzt nach wie vor die klinische Präsentation der Appendizitis. In mehreren Studien, die eine Verbesserung der Sensitivität und der LR+ im Rahmen der Evaluation der akuten Appendizitis zum Ziel hatten, wird ausdrücklich die Bedeutsamkeit der Symptome hervorgehoben [44, 45, 48-50, 109, 118]. Dadurch kann erreicht werden die mangelnde Spezifität der Labordiagnostik zu kompensieren und den positiv prädiktiven Wert zu erhöhen. Unbestritten sind bildgebende Verfahren wie CT und MRT, die sich durch eine sehr hohe Sensitivität auszeichnen, aus dem klinischen Alltag nicht mehr wegzudenken und sich vor allem bei erschwerten Sonographie-Bedingungen als Vorteil erweisen [56, 64, 66, 67, 77, 119]. Allerdings sind hochauflösende radiologische Verfahren nicht flächendeckend und zu jeder Zeit verfügbar und können somit nur bei Zugriff zum weiteren Vorgehen genutzt werden.

Neben den beschriebenen Merkmalen und Untersuchungsmethoden der akuten Appendizitis ist das Durchführen einer ausführlichen Labordiagnostik obligat. Vor allem Entzündungsparameter wie WBC und CRP sind Gegenstand vieler Studien. Hierbei wurde nicht nur die Aussagekraft einzelner Variablen, sondern vor allem die Kombination beider Laborparameter untersucht. Mit zunehmenden Optionen in der konservativen Therapie der akuten Appendizitis tritt auch die Frage nach einer Bewertung des Schweregrades der Erkrankung in den Vordergrund, insbesondere gilt es eine mögliche Perforation zu detektieren.

Das Verständnis um die pathophysiologischen Vorgänge, die einen Anstieg des Serum-Bilirubins im Rahmen von Entzündungsgeschehen nach sich ziehen, sowie die klinischen Erfahrungen im Bereich der Appendizitis lassen einen diagnostischen Nutzen der zusätzlichen Bestimmung des Serum-Bilirubins erahnen. Jedoch ist hierbei zu beachten, dass neben der Appendizitis auch andere Erkrankungen wie Infektionen des harnableitenden Systems oder Divertikulitiden oder Sepsis nachgewiesenermaßen eine Erhöhung des Serum-Bilirubins mit sich bringen und eine der Appendizitis vergleichbare Klinik aufweisen können [95, 120]. Dadurch wird die diagnostische Genauigkeit einer Hyperbilirubinämie bei der Evaluation des abdominalen Schmerzes verringert.

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung in unserer Studie haben gezeigt, dass ein erhöhtes Serum-Bilirubin durchaus in Patienten mit Appendizitis, sowohl perforiert als auch nicht-perforiert, gefunden werden kann. Obwohl dies einen vermeintlichen diagnostischen Nutzen einer präoperativen Bestimmung des Bilirubins vermuten lässt, können bei näherer Betrachtung die Anforderungen hinsichtlich Sensitivität und LR+/LR- an ein diagnostisches Verfahren zum Ausschluss einer Perforation nicht erfüllt werden:

Eine zureichend hohe Sensitivität (0,48 [CI 95; 0,36-0,61]), Spezifität (0,72 [CI 95; 0,68-0,76]) oder LR+ (1,74 [CI 95; 1,28-2,38]), LR- (0,72 [CI 95; 0,55-0,93]) konnte für das Bilirubin nicht nachgewiesen werden. Nach Auswertung der Sensitivität der Entzündungsparameter WBC (0,95 [CI 95; 0,85-0,98]) und CRP

(0,98 [CI 95; 0,91-0,99]) kann auch, konform mit früheren Studien, auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Perforation bei gesteigerten Entzündungswerten geschlossen werden [79, 81-83, 117].

Auch bei Kombination mit WBC und CRP wurde keine Steigerung der Aussagekraft durch Einbezug des Bilirubins erkennbar.

In anderen Studien dagegen wurde eine Hyperbilirubinämie als Prädiktor für eine Perforation oder eines hochgradigen entzündlichen Prozesses der Appendix nachgewiesen und somit empfohlen diese Patienten für eine frühzeitige Appendektomie vorzusehen. Obwohl eine kritische Beurteilung des Serum-Bilirubins in Kombination mit klinischem Erscheinungsbild und Bewertung der Entzündungsparameter gefordert wird, kann die Nutzung des Bilirubinwertes als Entscheidungshilfe dienen [62, 79, 96, 97, 99, 117].

Eine Ursache für die Divergenz früherer Untersuchungen zu den in dieser Arbeit dargestellten Ergebnissen könnte die erhöhte Anzahl an negativen Appendektomien in dem hier genutzten Datensatz sein. In früheren Studien zu diesem Thema ist ein bis zu 50% geringerer Anteil an negativen Appendektomien zu finden. Ein hoher Teil der Operationen, die in dieser Statistik einbezogen wurden, fallen somit auf Patienten mit einer nicht entzündeten Appendix.

Dies lässt vermuten, dass die tatsächliche Aussagekraft des Bilirubinwertes als Kriterium beim akuten Abdomen für das Vorliegen einer perforierten Appendizitis in Wirklichkeit niedriger als in den oben aufgeführten Studien ist.

Analog zu den meisten anderen Untersuchungen zu dieser Thematik wurden nur Patienten in der statistischen Analyse berücksichtigt, die tatsächlich appendektomiert wurden. Das bedeutet, dass nicht alle Patienten, die im Rahmen des akuten Abdomens mit Verdacht auf eine Appendizitis in der Notaufnahme vorstellig wurden, auf eine Hyperbilirubinämie als Entscheidungskriterium untersucht werden konnten, da entweder eine konservative Therapie angestrebt oder zugunsten anderer Diagnosen entschieden wurde.

Dieser Besonderheit im Design der Studien lässt Spielraum für zukünftige Untersuchungen.

## 5 Zusammenfassung

Der Stellenwert der Hyperbilirubinämie in der akuten Appendizitis ist als laborchemische Veränderung in zahlreichen Studien beschrieben worden. Ziel dieser retrospektiven Studie war eine Analyse der diagnostischen Genauigkeit einer Erhöhung des Serum-Bilirubins hinsichtlich der Unterscheidung eines Normalbefundes (keine Appendizitis nachweisbar), einer nicht-perforierten Appendizitis und einer perforierten Appendizitis.

Es wurden die Daten von Patienten im Zeitraum von Mai 2009 bis August 2011 retrospektiv analysiert bei denen eine Appendektomie durchgeführt wurde. Primärer Endpunkt war die Bestimmung der diagnostischen Genauigkeit des Serum-Bilirubins bei der perforierten Appendizitis.

Von 493 untersuchten Patienten war bei 125 (25%) histologisch keine Appendizitis, bei 312 (64%) eine nicht-perforierte Appendizitis und bei 56 (11%) eine perforierte Appendizitis nachweisbar.

Es konnte ein signifikanter Unterschied in der Gegenwart von einer Hyperbilirubinämie bei keiner Appendizitis (17 von 125 Patienten, 13,6%) gegenüber einer nicht-perforierten Appendizitis (104 von 312 Patienten, 33,33%) sowie einer perforierten Appendizitis (27 von 56 Patienten, 48,21%) nachgewiesen werden.

Allerdings zeigen die positive Likelihood Ratio (LR+) und die negative Likelihood Ratio (LR-) erhöhter Bilirubinwerte zur Diskriminierung von einer nicht entzündlich veränderten Appendix, einer nicht-perforierten Appendizitis und einer perforierten Appendizitis nur eine geringe diagnostische Genauigkeit.

Zusammenfassend lässt sich aus dieser Studie schließen, dass ein erhöhtes Serum-Bilirubin häufig im Rahmen der Appendizitis zu finden ist. Hinsichtlich einer möglichen Vorhersage, ob eine Appendizitis mit oder ohne Perforation

vorliegt, ist die Nutzung des Serum-Bilirubin mangels diagnostischer Genauigkeit nicht geeignet.

## 6 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Präparation der Mesoappendix [26].....	8
Abbildung 2: Clipping der A. appendicularis [26].....	9
Abbildung 3: Versiegelung der A. appendicularis mittels bipolarer Faszange [26].....	9
Abbildung 4: Absetzen der Appendix mit Röderschlingen [26].....	10
Abbildung 5: Absetzen der Appendix mit dem Stapler [26] .....	10
Abbildung 6: Bergen der Appendix [26].....	11
Abbildung 7: Untersuchungspunkte des rechtseitigen Unterbauches [53] .....	13
Abbildung 8: Appendizitis im US mit Lumendurchmesser >6mm [65].....	15
Abbildung 9: Altersverteilung innerhalb der Gruppen.....	40
Abbildung 10: ASA Verteilung innerhalb der Gruppen .....	40
Abbildung 11: Geschlechterverteilung innerhalb der Gruppen.....	41
Abbildung 12: Serum-Bilirubin innerhalb der Gruppen (Box-Whiskers-Plot) .....	44
Abbildung 13: Sensitivität/Spezifität Serum-Bilirubin (ROC) [110].....	48

## 7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: histologische Einteilung der Appendizitis.....	5
Tabelle 2: Vergleich radiologischer Verfahren.....	17
Tabelle 3: Operations- und Prozedurenschlüssel.....	22
Tabelle 4: ASA Physical Status Classification System.....	24
Tabelle 5: Untersuchungsbefunde.....	25
Tabelle 6: histopathologische Befunde.....	27
Tabelle 7: Entscheidungsschema eines diagnostischen Tests .....	32
Tabelle 8: beobachtete Häufigkeit eines diagnostischen Tests.....	33
Tabelle 9: Gruppe 1: keine Entzündung der Appendix.....	37
Tabelle 10: Gruppe 2: nicht-perforierte Appendizitis .....	38
Tabelle 11: Gruppe 3: perforierte Appendizitis .....	38
Tabelle 12: deskriptive Daten der Gruppen [110].....	39
Tabelle 13: Verteilung der Laborwerte [110].....	42
Tabelle 14: Erhöhung von Bilirubin, WBC und CRP innerhalb der Gruppen [110] .....	43
Tabelle 15: perforierte App. vs. nicht-perforierte App [110].....	46
Tabelle 16: Appendizitis vs. keine Appendizitis [110].....	46
Tabelle 17: Referenzbereiche der Labordiagnostik.....	74
Tabelle 18: Auszug Datensatz 1.....	75
Tabelle 19: Auszug Datensatz 2.....	76
Tabelle 20: Auszug Datensatz 3.....	77

## 8 Literaturverzeichnis

1. Omari, A.H., et al., *Acute appendicitis in the elderly: risk factors for perforation*. World J Emerg Surg, 2014. **9**(1): p. 6.
2. Sahm, M., M. Pross, and H. Lippert, [*Acute appendicitis - changes in epidemiology, diagnosis and therapy*]. Zentralblatt für Chirurgie, 2011. **136**(1): p. 18-24.
3. Barreto, S.G., et al., *Acute perforated appendicitis: an analysis of risk factors to guide surgical decision making*. Indian J Med Sci, 2010. **64**(2): p. 58-65.
4. Buchler, M.W. and M.N. Wente, [*Acute appendicitis: current surgical value of diagnostics and therapy standards*]. Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin, 2009. **80**(7): p. 577-8.
5. Carr, N.J., *The pathology of acute appendicitis*. Ann Diagn Pathol, 2000. **4**(1): p. 46-58.
6. Saxen, H., et al., *Escherichia coli and appendicitis: phenotypic characteristics of E. coli isolates from inflamed and noninflamed appendices*. Clin Infect Dis, 1996. **23**(5): p. 1038-42.
7. Becker, K. and H. Hofler, [*Pathology of appendicitis*]. Chirurg, 2002. **73**(8): p. 777-81.
8. Brogden, T.G. and C.G. Streets, *The management of acute appendicitis*. J R Nav Med Serv, 2013. **99**(3): p. 106-10.
9. Roessner, A., U. Pfeifer, and H.K. Müller-Hermelink, *Allgemeine Pathologie und Grundlagen der speziellen Pathologie*. Vol. 11. 2008, München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag.
10. Allister, L., et al., *Serum markers in acute appendicitis*. The Journal of surgical research, 2011. **168**(1): p. 70-5.
11. Müller, M., *Chirurgie für Studium und Praxis*. 10. Auflage ed. 2010, Breisach am Rhein: Medizinische Verlags- und Informationsdienste.
12. D'Abbicco, D., et al., [*Appendiceal carcinoid. Clinical observations and therapeutic considerations*]. Chir Ital, 1999. **51**(5): p. 377-82.
13. Tirumani, S.H., et al., *Mucinous neoplasms of the appendix: a current comprehensive clinicopathologic and imaging review*. Cancer Imaging, 2013. **13**: p. 14-25.

14. Anastasiadis, K., et al., *Carcinoid tumors of the appendix - last decade experience*. J Clin Diagn Res, 2014. **8**(11): p. NC01-2.
15. Benedix, F., et al., *Primary appendiceal carcinoma--epidemiology, surgery and survival: results of a German multi-center study*. Eur J Surg Oncol, 2010. **36**(8): p. 763-71.
16. Pasternak, A., et al., *Primary adenocarcinoma of the appendix - a case report*. Pol Przegl Chir, 2014. **86**(7): p. 333-6.
17. Carr, N.J. and L.H. Sobin, *Neuroendocrine tumors of the appendix*. Semin Diagn Pathol, 2004. **21**(2): p. 108-19.
18. Ciriza, C., et al., *[Mucinous adenocarcinoma of the appendix associated with ovarian tumors and pseudomyxoma peritonei. The difficulty in differential diagnosis]*. An Med Interna, 2000. **17**(10): p. 540-2.
19. Kaser, S.A., N. Willi, and C.A. Maurer, *Prevalence and clinical implications of diverticulosis of the vermiform appendix*. J Int Med Res, 2013. **41**(4): p. 1350-6.
20. Abdullgaffar, B., *Diverticulosis and diverticulitis of the appendix*. Int J Surg Pathol, 2009. **17**(3): p. 231-7.
21. Sesia, S.B., et al., *Neurogenic appendicopathy: clinical, macroscopic, and histopathological presentation in pediatric patients*. Eur J Pediatr Surg, 2013. **23**(3): p. 238-42.
22. Franke, C., et al., *Neurogenic appendicopathy: a clinical disease entity?* Int J Colorectal Dis, 2002. **17**(3): p. 185-91.
23. Fleming, C.A., et al., *An evaluation of the relationship between Enterobius vermicularis infestation and acute appendicitis in a paediatric population--A retrospective cohort study*. Int J Surg, 2015. **18**: p. 154-8.
24. Ahmed, M.U., et al., *The Frequency of Enterobius Vermicularis Infections in Patients Diagnosed With Acute Appendicitis in Pakistan*. Glob J Health Sci, 2015. **7**(5): p. 196-201.
25. Heinzelmann, M., et al., *Is laparoscopic appendectomy the new 'gold standard'?* Arch Surg, 1995. **130**(7): p. 782-5.

26. Kirschniak, A.G., F.A., *Laparoskopie in der chirurgischen Weiterbildung. Grundtechniken und Standardeingriffe*. Vol. 1. 2017: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
27. Smink D, S.D.I., *Management of Acute Appendicitis*. 2016, Wolters Kluwer: UpToDate. p. 5-6.
28. Yau, K.K., et al., *Laparoscopic versus open appendectomy for complicated appendicitis*. J Am Coll Surg, 2007. **205**(1): p. 60-5.
29. Cariati, A., et al., [*Laparoscopic or open appendectomy. Critical review of the literature and personal experience*]. G Chir, 2001. **22**(10): p. 353-7.
30. Li, X., et al., *Laparoscopic versus conventional appendectomy--a meta-analysis of randomized controlled trials*. BMC Gastroenterol, 2010. **10**: p. 129.
31. Brugger, L., et al., *Improving outcomes after laparoscopic appendectomy: a population-based, 12-year trend analysis of 7446 patients*. Ann Surg, 2011. **253**(2): p. 309-13.
32. Sauerland, S., T. Jaschinski, and E.A. Neugebauer, *Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(10): p. CD001546.
33. Agresta, F., et al., [*The rationale of laparoscopic treatment in acute appendiceal disease*]. Chir Ital, 2000. **52**(2): p. 171-8.
34. Pier, A., et al., *Laparoscopic appendectomy*. World J Surg, 1993. **17**(1): p. 29-33.
35. Moberg, A.C., et al., *Diagnostic laparoscopy in 1043 patients with suspected acute appendicitis*. Eur J Surg, 1998. **164**(11): p. 833-40; discussion 841.
36. Salminen, P., et al., *Antibiotic Therapy vs Appendectomy for Treatment of Uncomplicated Acute Appendicitis: The APPAC Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2015. **313**(23): p. 2340-8.
37. Park, H.C., M.J. Kim, and B.H. Lee, *The outcome of antibiotic therapy for uncomplicated appendicitis with diameters  $\leq 10$  mm*. Int J Surg, 2014. **12**(9): p. 897-900.

38. Liu, Z.H., et al., *Meta-analysis of the therapeutic effects of antibiotic versus appendectomy for the treatment of acute appendicitis*. *Exp Ther Med*, 2014. **7**(5): p. 1181-1186.
39. Vons, C., et al., *Amoxicillin plus clavulanic acid versus appendectomy for treatment of acute uncomplicated appendicitis: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial*. *Lancet*, 2011. **377**(9777): p. 1573-9.
40. Turhan, A.N., et al., *Comparison of operative and non operative management of acute appendicitis*. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2009. **15**(5): p. 459-62.
41. Hansson, J., et al., *Randomized clinical trial of antibiotic therapy versus appendectomy as primary treatment of acute appendicitis in unselected patients*. *Br J Surg*, 2009. **96**(5): p. 473-81.
42. Eriksson, S. and L. Granstrom, *Randomized controlled trial of appendectomy versus antibiotic therapy for acute appendicitis*. *Br J Surg*, 1995. **82**(2): p. 166-9.
43. Moraga, F., V. Ahumada, and F. Crovari, *Are antibiotics a safe and effective treatment for acute uncomplicated appendicitis?* *Medwave*, 2016. **16**(Suppl 1): p. e6375.
44. Zyluk, A. and P. Ostrowski, *An analysis of factors influencing accuracy of the diagnosis of acute appendicitis*. *Polski przeglad chirurgiczny*, 2011. **83**(3): p. 135-43.
45. Hussain, A., et al., *What is positive appendicitis? A new answer to an old question. Clinical, macroscopical and microscopical findings in 200 consecutive appendectomies*. *Singapore medical journal*, 2009. **50**(12): p. 1145-9.
46. Humes, D.J. and J. Simpson, *Acute appendicitis*. *BMJ*, 2006. **333**(7567): p. 530-4.
47. Lewis, S.R., P.J. Mahony, and J. Simpson, *Appendicitis*. *BMJ*, 2011. **343**: p. d5976.
48. Lameris, W., et al., *Single and combined diagnostic value of clinical features and laboratory tests in acute appendicitis*. *Academic emergency*

- medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine, 2009. **16**(9): p. 835-42.
49. Broker, M.E., et al., *Discriminating Between Simple and Perforated Appendicitis*. The Journal of surgical research, 2011.
  50. Bundy, D.G., et al., *Does this child have appendicitis?* JAMA, 2007. **298**(4): p. 438-51.
  51. Tirumani, S.H., et al., *Accuracy and feasibility of estimated tumour volumetry in primary gastric gastrointestinal stromal tumours: validation using semiautomated technique in 127 patients*. Eur Radiol, 2016. **26**(1): p. 286-95.
  52. Petroianu, A., *Diagnosis of acute appendicitis*. Int J Surg, 2012. **10**(3): p. 115-9.
  53. Kreis, M.E.K., Franz Edler v.; Jauch, Karl-Walter; Friese, Klaus, *Abklärung des rechtseitigen Unterbauchschmerzes*, in *Deutsches Ärzteblatt CME Kompakt*. 2009, Deutsche Ärzteverlag GmbH. p. 42d.
  54. Hardin, D.M., Jr., *Acute appendicitis: review and update*. Am Fam Physician, 1999. **60**(7): p. 2027-34.
  55. Memisoglu, K., et al., *The value of preoperative diagnostic tests in acute appendicitis, retrospective analysis of 196 patients*. World journal of emergency surgery : WJES, 2010. **5**: p. 5.
  56. Poortman, P., et al., *Improving diagnosis of acute appendicitis: results of a diagnostic pathway with standard use of ultrasonography followed by selective use of CT*. Journal of the American College of Surgeons, 2009. **208**(3): p. 434-41.
  57. Mohamed, A., Bhat, N., *Acute Appendicitis Dilemma of Diagnosis and Management*. The Internet Journal of Surgery, 2009. **23**(2).
  58. Kraemer, M., et al., *Acute appendicitis in late adulthood: incidence, presentation, and outcome. Results of a prospective multicenter acute abdominal pain study and a review of the literature*. Langenbecks Arch Surg, 2000. **385**(7): p. 470-81.

59. Rasmussen, O.O. and J. Hoffmann, *Assessment of the reliability of the symptoms and signs of acute appendicitis*. J R Coll Surg Edinb, 1991. **36**(6): p. 372-7.
60. Paraskevaides, E., *Assessment of the reliability of the symptoms and signs of acute appendicitis*. J R Coll Surg Edinb, 1992. **37**(3): p. 208-9.
61. Schuh, S., et al., *Properties of serial ultrasound clinical diagnostic pathway in suspected appendicitis and related computed tomography use*. Acad Emerg Med, 2015. **22**(4): p. 406-14.
62. Sand, M., et al., *Diagnostic value of hyperbilirubinemia as a predictive factor for appendiceal perforation in acute appendicitis*. American journal of surgery, 2009. **198**(2): p. 193-8.
63. Fathi, M., et al., *Diagnostic accuracy of emergency physician performed graded compression ultrasound study in acute appendicitis: a prospective study*. J Ultrasound, 2015. **18**(1): p. 57-62.
64. Keyzer, C., et al., *Comparison of US and unenhanced multi-detector row CT in patients suspected of having acute appendicitis*. Radiology, 2005. **236**(2): p. 527-34.
65. O., Y.M. *Acute Appendicitis*. 2013; Available from: <http://radiopaedia.org/images/3281518>.
66. Gaitini, D., *Imaging acute appendicitis: state of the art*. Journal of clinical imaging science, 2011. **1**: p. 49.
67. Wilson, E.B., et al., *Computed tomography and ultrasonography in the diagnosis of appendicitis: when are they indicated?* Archives of surgery, 2001. **136**(6): p. 670-5.
68. Thompson, M.M., A.U. Kudla, and C.B. Chisholm, *Appendicitis during pregnancy with a normal MRI*. West J Emerg Med, 2014. **15**(6): p. 652-4.
69. Thieme, M.E., et al., *Diagnostic accuracy and patient acceptance of MRI in children with suspected appendicitis*. Eur Radiol, 2014. **24**(3): p. 630-7.
70. van Randen, A., et al., *Acute appendicitis: meta-analysis of diagnostic performance of CT and graded compression US related to prevalence of disease*. Radiology, 2008. **249**(1): p. 97-106.

71. Gaitini, D., et al., *Diagnosing acute appendicitis in adults: accuracy of color Doppler sonography and MDCT compared with surgery and clinical follow-up*. AJR Am J Roentgenol, 2008. **190**(5): p. 1300-6.
72. Collaborative, S., et al., *Negative appendectomy and imaging accuracy in the Washington State Surgical Care and Outcomes Assessment Program*. Ann Surg, 2008. **248**(4): p. 557-63.
73. Wan, M.J., et al., *Acute appendicitis in young children: cost-effectiveness of US versus CT in diagnosis--a Markov decision analytic model*. Radiology, 2009. **250**(2): p. 378-86.
74. Doria, A.S., et al., *US or CT for Diagnosis of Appendicitis in Children and Adults? A Meta-Analysis*. Radiology, 2006. **241**(1): p. 83-94.
75. Pedrosa, I., et al., *Pregnant patients suspected of having acute appendicitis: effect of MR imaging on negative laparotomy rate and appendiceal perforation rate*. Radiology, 2009. **250**(3): p. 749-57.
76. Delorme, S. and J. Debus, *Duale Reihe Sonographie*. Vol. 2. Auflage. 2004, Heidelberg: Thieme Verlag.
77. Cobben, L.P., et al., *Imaging of patients with clinically suspected appendicitis in the Netherlands: conclusions of a survey*. The British journal of radiology, 2009. **82**(978): p. 482-5.
78. Kaya, B., et al., *The diagnostic value of D-dimer, procalcitonin and CRP in acute appendicitis*. Int J Med Sci, 2012. **9**(10): p. 909-15.
79. McGowan, D.R., et al., *The value of biochemical markers in predicting a perforation in acute appendicitis*. ANZ J Surg, 2013. **83**(1-2): p. 79-83.
80. Sengupta, A., G. Bax, and S. Paterson-Brown, *White cell count and C-reactive protein measurement in patients with possible appendicitis*. Annals of the Royal College of Surgeons of England, 2009. **91**(2): p. 113-5.
81. Jangjoo, A., et al., *Is C-reactive protein helpful for early diagnosis of acute appendicitis?* Acta Chir Belg, 2011. **111**(4): p. 219-22.
82. Khan, M.N., E. Davie, and K. Irshad, *The role of white cell count and C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis*. Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC, 2004. **16**(3): p. 17-9.

83. Gronroos, J.M. and P. Gronroos, *Leucocyte count and C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis*. The British journal of surgery, 1999. **86**(4): p. 501-4.
84. Geier, A., P. Fickert, and M. Trauner, *Mechanisms of disease: mechanisms and clinical implications of cholestasis in sepsis*. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2006. **3**(10): p. 574-85.
85. Chand, N. and A.J. Sanyal, *Sepsis-induced cholestasis*. Hepatology, 2007. **45**(1): p. 230-41.
86. Trauner, M., P. Fickert, and R.E. Stauber, *Inflammation-induced cholestasis*. J Gastroenterol Hepatol, 1999. **14**(10): p. 946-59.
87. Field, E., et al., *Hyperbilirubinemia: a risk factor for infection in the surgical intensive care unit*. Am J Surg, 2008. **195**(3): p. 304-6; discussion 306-7.
88. Shander, A., *Anemia in the critically ill*. Crit Care Clin, 2004. **20**(2): p. 159-78.
89. Narita, R., et al., *Sepsis presenting with severe jaundice*. Am J Gastroenterol, 2001. **96**(11): p. 3214-5.
90. Helftenbein, A., et al., *[Incidence and prognosis of postoperative jaundice in surgical intensive care patients]*. Chirurg, 1997. **68**(12): p. 1292-6.
91. Moseley, R.H., *Sepsis-associated jaundice*. Hepatology, 1996. **24**(4): p. 969-70.
92. Trauner, M. and J.L. Boyer, *Cholestatic syndromes*. Curr Opin Gastroenterol, 1999. **15**(3): p. 217-28.
93. Brienza, N., et al., *Jaundice in critical illness: promoting factors of a concealed reality*. Intensive Care Med, 2006. **32**(2): p. 267-74.
94. Afzal, N., et al., *Urinary tract infection presenting as jaundice in neonates*. J Pak Med Assoc, 2012. **62**(7): p. 735-7.
95. Garcia, F.J. and A.L. Nager, *Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy*. Pediatrics, 2002. **109**(5): p. 846-51.
96. Giordano, S., et al., *Elevated serum bilirubin in assessing the likelihood of perforation in acute appendicitis: A diagnostic meta-analysis*. Int J Surg, 2013. **11**(9): p. 795-800.

97. Hong, Y.R., et al., *Hyperbilirubinemia is a significant indicator for the severity of acute appendicitis*. J Korean Soc Coloproctol, 2012. **28**(5): p. 247-52.
98. Miller, D.F. and R.W. Irvine, *Jaundice in acute appendicitis*. Lancet, 1969. **1**(7590): p. 321-3.
99. Atahan, K., et al., *Preoperative diagnostic role of hyperbilirubinaemia as a marker of appendix perforation*. J Int Med Res, 2011. **39**(2): p. 609-18.
100. Dawes, T. and C. Burrows, *Abdominal pain and jaundice: appendiceal perforation an important differential*. Emerg Med Australas, 2007. **19**(3): p. 276-8.
101. Estrada, J.J., et al., *Hyperbilirubinemia in appendicitis: a new predictor of perforation*. Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract, 2007. **11**(6): p. 714-8.
102. Emmanuel, A., et al., *The value of hyperbilirubinaemia in the diagnosis of acute appendicitis*. Annals of the Royal College of Surgeons of England, 2011. **93**(3): p. 213-7.
103. Information, D.-D.I.f.M.D.u. *OPS Version 2012*. 2012 [cited 28.07.2012; Available from: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/ops/kodesuche/onlinefassungen/ops/html2012/block-5-42...5-54.htm>].
104. Rowe, P., *Statistik für Mediziner und Pharmazeuten*. 2012, 69469 Weinheim: Wiley - VHC Verlag & Co. KGaA.
105. Bossuyt, P.M., et al., *The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration*. Clin Chem, 2003. **49**(1): p. 7-18.
106. Hilgers, R.-D., P. Bauer, and V. Scheiber, *Einführung in die Medizinische Statistik*. Vol. 2. 2007, Heidelberg: Springer-Verlag. 60-67 79-96; 119-131.
107. Denegar, C.R. and M.L. Cordova, *Application of statistics in establishing diagnostic certainty*. J Athl Train, 2012. **47**(2): p. 233-6.
108. McGee, S., *Simplifying likelihood ratios*. J Gen Intern Med, 2002. **17**(8): p. 646-9.

109. Andersson, R.E., *Meta-analysis of the clinical and laboratory diagnosis of appendicitis*. Br J Surg, 2004. **91**(1): p. 28-37.
110. Muller, S., et al., *Diagnostic accuracy of hyperbilirubinaemia in anticipating appendicitis and its severity*. Emerg Med J, 2015. **32**(9): p. 698-702.
111. Ditillo, M.F., J.D. Dziura, and R. Rabinovici, *Is it safe to delay appendectomy in adults with acute appendicitis?* Ann Surg, 2006. **244**(5): p. 656-60.
112. Joshi, M.K., et al., *Negative Appendectomy: an Audit of Resident-Performed Surgery. How Can Its Incidence Be Minimized?* Indian J Surg, 2015. **77**(Suppl 3): p. 913-7.
113. Sirikurnpiboon, S. and S. Amornpornchareon, *Factors Associated with Perforated Appendicitis in Elderly Patients in a Tertiary Care Hospital*. Surg Res Pract, 2015. **2015**: p. 847681.
114. Segev, L., et al., *Acute appendicitis in the elderly in the twenty-first century*. J Gastrointest Surg, 2015. **19**(4): p. 730-5.
115. Eren, T., et al., *Hyperbilirubinemia as a predictive factor in acute appendicitis*. Eur J Trauma Emerg Surg, 2015.
116. Chaudhary, P., et al., *Hyperbilirubinemia as a predictor of gangrenous/perforated appendicitis: a prospective study*. Ann Gastroenterol, 2013. **26**(4): p. 325-331.
117. Kaser, S.A., et al., *C-reactive protein is superior to bilirubin for anticipation of perforation in acute appendicitis*. Scandinavian journal of gastroenterology, 2010. **45**(7-8): p. 885-92.
118. Khan, S.A., et al., *Correlation between Clinical Presentation, Peroperative Finding and Histopathological Report in Acute Appendicitis*. Mymensingh medical journal : MMJ, 2011. **20**(4): p. 570-7.
119. Jacobs, J.E. and B.A. Birnbaum, *CT imaging in acute appendicitis: techniques and controversies*. Seminars in ultrasound, CT, and MR, 2003. **24**(2): p. 96-100.

120. Kaser, S.A., et al., *Diagnostic value of inflammation markers in predicting perforation in acute sigmoid diverticulitis*. World J Surg, 2010. **34**(11): p. 2717-22.

## 9 Anhang

Bezeichnung:	Abk.:	Referenzbereich:	
		m:	w:
Hämoglobin	Hb	14 – 18 mg / dl	12 – 16 mg / dl
Hämatokrit	Hkt	40 – 54 %	37 – 47 %
Leukozytenanzahl	WBC	9500 / $\mu$ l	9500 / $\mu$ l
C – Reaktives Protein	CRP	< 0,5 mg / dl	< 0,5 mg / dl
Bilirubin (gesamt)		< 1,1 mg / dl	< 1,1 mg / dl
Bilirubin (direkt)		$\leq$ 0,25 mg / dl	$\leq$ 0,25 mg / dl
Bilirubin (indirekt)		0,2 – 0,8 mg / dl	0,2 – 0,8 mg / dl
Aspartat – Aminotransferase	AST	10 – 50 U / l	10 – 35 U / l
Alanin – Aminotransferase	ALT	10 – 50 U / l	10 – 35 U / l
$\gamma$ – Glutamyltranspeptidase	GGT	$\leq$ 66 U / l	$\leq$ 39 U / l
Alkalische Phosphatase	AP	40 – 129 U / l	35 – 104 U / l

**Tabelle 17:** Referenzbereiche der Labordiagnostik

Sex	ASA-Score	Klinik	Sono erhalten	CT	Leukos	Leukos erhöht	CRP	CRP erhöht	Gesamtbilirubin	Gesamtbili erhöht	direktes Bilirubin	indirektes Bilirubin
m	3	1	WAHR	WAHR	16290	WAHR	5	WAHR	3,8	WAHR	0,6	3,2
w	2	1	WAHR	WAHR	18930	WAHR	11	WAHR	1,4	WAHR	0,4	1
m	1	1	WAHR	FALSCH	21070	WAHR	1	WAHR	0,8	FALSCH		
m	1	1	WAHR	FALSCH	11680	WAHR	0	FALSCH	0,4	FALSCH		
m	1	1, 3	WAHR	FALSCH	16470	WAHR	16	WAHR	0,8	FALSCH		
m	1	1	WAHR	FALSCH	9240	FALSCH	4,72	WAHR	1,4	WAHR	0,3	1,1
m	1	1	WAHR	FALSCH	23280	WAHR	0,22	FALSCH	0,6	FALSCH		
w	2	1	WAHR	FALSCH	15740	WAHR	1,92	WAHR	0,5	FALSCH		
w	1	1	WAHR	FALSCH	10850	FALSCH	9,15	WAHR	1,5	WAHR	0,5	1
m	1	1	WAHR	FALSCH	18140	WAHR	0,51	FALSCH	1,2	WAHR	0,3	0,9
w	1	1	WAHR	FALSCH	4140	FALSCH	2,84	WAHR	0,6	FALSCH		
w	2	1	WAHR	FALSCH	11070	WAHR	12,73	WAHR	0,3	FALSCH		
m	3	1	WAHR	FALSCH	4340	FALSCH	7,18	WAHR	0,3	FALSCH		
m	2	1	WAHR	WAHR	7780	FALSCH	9,62	WAHR	0,7	FALSCH		
w	1	1,2	WAHR	FALSCH	10470	FALSCH	5,48	WAHR	9	WAHR		
m	1	1	WAHR	FALSCH	9060	FALSCH	0,02	FALSCH	0,8	FALSCH		
w	2	1	WAHR	FALSCH	12490	WAHR	4,43	WAHR	0,8	FALSCH		
m	1	1,3	WAHR	FALSCH	9330	FALSCH	4,47	WAHR	0,6	FALSCH		
m	1	1,3	WAHR	FALSCH	16000	WAHR	1	WAHR		FALSCH	0,5	

Tabelle 18: Auszug Datensatz 1

AST	ALT	gGT	AP	Leberenzyme erhöht	Leber-KH	lap/offen
18	25	12	78	FALSCH	FALSCH	lap
16	13	8	89	FALSCH	FALSCH	lap
26	80	72	75	WAHR	FALSCH	lap
22	30	26	45	FALSCH	FALSCH	offen
13	14	13	72	FALSCH	FALSCH	lap
56	159	49	74	WAHR	FALSCH	lap
27	24	20	87	FALSCH	FALSCH	lap
15	12	10	95	FALSCH	FALSCH	lap
11	9	9	39	FALSCH	FALSCH	lap
20	18	19	71	FALSCH	FALSCH	offen
15	20	49	74	WAHR	FALSCH	lap
18	22	21	114	FALSCH	FALSCH	offen
16	11	8	46	FALSCH	FALSCH	offen
21	29	14	48	FALSCH	FALSCH	lap
22	17	13	52	FALSCH	FALSCH	offen
13	23	7	41	FALSCH	FALSCH	offen
13	18	16	74	FALSCH	FALSCH	lap
16	26	15	81	FALSCH	FALSCH	offen
17	20	9	216	FALSCH	FALSCH	offen

Tabelle 19: Auszug Datensatz 2

Histologie	Perforation	OPS	AA	Sono pos	Bilirubin KH	Gruppen
phlegmonöse Appendizitis	WAHR	5-470.10	WAHR	WAHR		2
Ulcerophlegmonöse Appendizitis	FALSCH	5-470.11	WAHR	WAHR		3
Ulcerophlegmonöse Appendizitis	FALSCH	5-470.11	WAHR	FALSCH		3
Ulcerophlegmonöse Appendizitis	FALSCH	5-470.0	WAHR	WAHR		3
Ulcerophlegmonöse Appendizitis	FALSCH	5-470.10	WAHR	WAHR		3
Ulcerophlegmonöse Appendizitis	FALSCH	5-470.10	WAHR	WAHR		3
Ulcerophlegmonöse Appendizitis	FALSCH	5-470.10	WAHR	FALSCH		3
phlegmonöse Appendizitis	FALSCH	5-470.10	WAHR	WAHR		2
Ulcerophlegmonöse Appendizitis	FALSCH	5-470.10	WAHR	WAHR		3
Ulcerophlegmonöse Appendizitis	FALSCH	5-470.0	WAHR	WAHR		3
Ulcerophlegmonöse Appendizitis	FALSCH	5-470.10	WAHR	WAHR		3
phlegmonöse Appendizitis	FALSCH	5-470.0	WAHR	FALSCH		2
keine Entzündung	FALSCH	5-470.0	WAHR	FALSCH		1
phlegmonöse Appendizitis	FALSCH	5-470.10	WAHR	FALSCH		2
phlegmonöse Appendizitis	FALSCH	5-470.0	WAHR	WAHR		2
keine Entzündung	FALSCH	5-470.0	WAHR	WAHR		1
phlegmonöse Appendizitis	FALSCH	5-470.10	WAHR	WAHR		2
Ulcerophlegmonöse Appendizitis	FALSCH	5-470.0	WAHR	WAHR		3
Ulcerophlegmonöse Appendizitis	FALSCH	5-470.0	WAHR	WAHR		3

**Tabelle 20:** Auszug Datensatz 3