

**LIPOPOLYSACCHARID BINDENDEN PROTEIN:  
EIN FRÜHMARKER  
DER AKUTEN APPENDIZITIS?**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

Marta Martín López  
aus Barcelona, Spanien

2007

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Frau Prof. Dr. med. D. Decker
2. Gutachter: Prof. Dr. med. F. Stüber

Tag der Mündlichen Prüfung: 8. Oktober 2007

Aus der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn  
Direktor: Prof. Dr. med. A. Hirner

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn  
[http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss\\_online](http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online) elektronisch publiziert.

Meinen Eltern  
(a mis padres)



## Inhaltsverzeichnis

|                       |  | <b>Seite</b> |
|-----------------------|--|--------------|
| Inhaltsverzeichnis    |  | 5            |
| Abkürzungsverzeichnis |  | 9            |
| <b>I.</b>             | <b>Einleitung</b>  | 11           |
| 1.1                   | Hintergründe der Studie  | 11           |
| 1.2                   | Appendizitis   | 13           |
| 1.2.1                 | Epidemiologie  | 13           |
| 1.2.2                 | Anatomie und Pathologie der Appendix vermiformis                         | 14           |
| 1.2.3                 | Ätiologie und Pathogenese der Appendizitis                               | 15           |
| 1.2.4                 | Klinik der akuten Appendizitis   | 18           |
| 1.2.4.1               | Symptome, Schmerzpunkte und Zeichen bei Appendizitis                     | 18           |
| 1.2.4.2               | Klinik der Appendizitis in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht         | 19           |
| 1.2.5                 | Diagnostik der akuten Appendizitis                                       | 21           |
| 1.2.5.1               | Klinische Diagnostik   | 21           |
| 1.2.5.2               | Laborchemische Diagnostik  | 22           |
| 1.2.5.3               | Radiologische Diagnostik   | 23           |
| 1.2.6                 | Differenzialdiagnose der akuten Appendizitis                             | 26           |
| 1.3                   | Entzündungs- und Infektionsmarker  | 28           |
| 1.3.1                 | Infektion, Sepsis und „systemic inflammatory response syndrom“<br>(SIRS) | 28           |
| 1.3.2                 | Erreger und Infektion  | 29           |
| 1.3.3                 | Zytokine   | 29           |
| 1.3.4                 | Akut-Phase Proteine(APP)   | 30           |
| 1.4                   | Das Lipopolysaccharid (LPS) / Endotoxin                                  | 32           |
| 1.4.1                 | Die zellulären LPS-Rezeptoren  | 34           |
| 1.5                   | Das „Lipopolysaccharid Bindende Protein“ (LBP)                           | 35           |
| 1.5.1                 | Das LBP: ein Akut-Phase Protein  | 35           |
| 1.5.2                 | Modulation der LPS-Effekte durch das LBP                                 | 38           |

|             |  |    |
|-------------|--|----|
| <b>II.</b>  | <b>Material und Methoden</b>   | 39 |
| 2.1         | Material   | 39 |
| 2.2         | Methoden   | 40 |
| 2.2.1       | Patientenkollektiv, Aufklärung und Einwilligung in die Studie              | 40 |
| 2.2.2       | Anamnese und Untersuchung der Patienten                                    | 41 |
| 2.2.3       | Verlaufskontrolle der Patienten  | 41 |
| 2.2.4       | Blutentnahme, Sammlung und Lagerung der Seren                              | 42 |
| 2.2.5       | Parameterbestimmung im Labor   | 42 |
| 2.2.5.1     | Bestimmung der Leukozytenzahl  | 42 |
| 2.2.5.2     | Bestimmung des CRP   | 43 |
| 2.2.5.3     | Bestimmung des PCT   | 43 |
| 2.2.5.4     | Bestimmung des IL-6  | 43 |
| 2.2.5.5     | Bestimmung des LBP   | 43 |
| 2.6         | Evidenzbasierte Medizin (EbM)  | 44 |
| 2.7         | Statistik  | 44 |
| <b>III.</b> | <b>Ergebnisse</b>  | 46 |
| 3.1         | Patientenkollektiv   | 46 |
| 3.2         | Axilläre und rektale Temperatur  | 47 |
| 3.3         | Begleiterkrankungen  | 47 |
| 3.4         | Differenzialdiagnosen der Non-Appendizitis-Gruppe                          | 48 |
| 3.5         | Histologische Ergebnisse   | 48 |
| 3.6         | Datenanalyse   | 49 |
| 3.6.1       | Statistische Auswertung der Leukozytenzahl, PCT, CRP, IL- 6<br>und des LBP | 49 |
| 3.6.1.1     | Leukozytenzahl   | 49 |
| 3.6.1.2     | PCT-Werte  | 51 |
| 3.6.1.3     | CRP-Werte  | 52 |
| 3.6.1.4     | IL-6-Werte   | 53 |
| 3.6.1.5     | LBP-Werte  | 54 |
| 3.7         | Statistische Analyse   | 55 |
| 3.8         | Lineare Regressionen   | 56 |

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| 3.8.1      | LBP versus Leukozyten in der Appendizitis-Gruppe   | 56        |
| 3.8.2      | LBP versus CRP in der Non-Appendizitis-Gruppe  | 57        |
| 3.8.3      | LBP versus CRP in der Appendizitis-Gruppe  | 58        |
| 3.8.4      | LBP versus IL-6 in der Appendizitis-Gruppe   | 59        |
| <b>IV.</b> | <b>Diskussion</b>  | <b>60</b> |
| 4.1        | LBP und akute Appendizitis   | 60        |
| 4.2        | Patientengruppen und diagnostische Phase in der Studie   | 61        |
| 4.3        | Signifikante Entzündungsmarker in der Studie   | 61        |
| 4.3.1      | Die Leukozytenzahl   | 62        |
| 4.3.2      | Das CRP  | 63        |
| 4.3.3      | Das IL-6   | 63        |
| 4.4        | Nicht relevante Parameter in der Studie  | 63        |
| 4.4.1      | Das PCT  | 63        |
| 4.4.2      | Das LBP  | 64        |
| 4.5        | Wertigkeit der Sonographie bei der akuten Appendizitis   | 65        |
| 4.6        | Nutzen der Computertomographie in der Diagnostik der akuten Appendizitis   | 65        |
| 4.7        | Appendektomie: offene oder laparoskopische Verfahren?  | 67        |
| 4.8        | Appendektomie oder primäre Antibiotikatherapie?  | 68        |
| 4.9        | Kosten-Nutzen-Analyse des LBP in der Diagnostik der akuten Appendizitis  | 69        |
| 4.9.1      | Die akute Appendizitis – ein ausreichend schweres Krankheitsbild um die Aussagekraft der LBP-Bestimmung zu beurteilen? | 69        |
| 4.9.2      | Zeitpunkt der Blutentnahme für die LBP-Bestimmung in der Appendizitis  | 70        |
| 4.9.3      | Ist die LBP-Bestimmung finanziell relevant in der diagnostischen Phase der akuten Appendizitis?                        | 70        |
| 4.10       | Nicht monetäre Faktoren im Sinne der Kosten-Nutzen- Analyse  | 72        |
| 4.11       | LBP versus radiologische Untersuchungen der akuten Appendizitis  | 73        |

|                      |   |    |
|----------------------|---|----|
| <b>V.</b>            | <b>Zusammenfassung</b>  | 74 |
| Muster 1             | „Patienteninformationsbrochüre“                                       | 75 |
| Muster 2             | „Einwilligungserklärung“  | 76 |
| Muster 3             | „Patienteninformationsbroschüre zur Studie für Erziehungsberechtigte“ | 77 |
| Muster 4             | „Einwilligung für Erziehungsberechtigte“                              | 78 |
| Muster 5             | „Anamnesebogen akute Appendizitis“                                    | 79 |
| Literaturverzeichnis |   | 80 |
| Danksagung           |   | 94 |
| Lebenslauf           |   | 95 |



**Abkürzungsverzeichnis**

|        |  |
|--------|--|
| Abb.   | Abbildung  |
| APP    | Akut-Phase Protein                                     |
| APR    | Akut-Phase Reaktion                                    |
| °C     | Grad Celsius   |
| cm     | Zentimeter   |
| CRP    | C-reaktives Protein                                    |
| D      | Dalton   |
| dl     | Deziliter  |
| E      | Escherichia  |
| EbM    | “Evidence based Medicine” (= Evidenz basierte Medizin) |
| g      | Gramm  |
| GPI    | Glycerophosphatidylinositol                            |
| h      | hour (Stunde)  |
| HDL    | „high density lipoprotein“, Lipoproteine hoher Dichte  |
| IL     | Interleukin  |
| Ig A   | Immunglobulin Alpha                                    |
| i.v.   | intravenös   |
| kDa    | Kilo Dalton  |
| KDO    | Keto-desoxy-octonat                                    |
| l      | Liter  |
| LBP    | Lipopolysaccharid Bindendes Protein                    |
| LPS    | Lipopolysaccharid                                      |
| m      | Meter  |
| μ      | mikro  |
| M      | Mol  |
| mCD 14 | membranes CD 14  |
| Min    | Minute   |
| PCT    | Procalcitonin  |
| pg     | Picogramm  |
| SAA    | Serum-Amyloid A  |

|               |   |
|---------------|---|
| sCD 14        | “soluble” CD 14 (soluble = lösliches)   |
| SD            | Standardabweichung  |
| SIRS          | <i>systemic inflammatory response syndrom</i> (Systemisches Inflammationssyndrom) |
| spp.          | Spezies („sup species“)   |
| Tab.          | Tabelle   |
| Tc            | Technetium  |
| TNF- $\alpha$ | tumor nekrosis factor-alpha   |
| U             | Unit  |
| vs            | versus  |

## **I. Einleitung**

### **1.1 Hintergründe der Studie**

Durch diese Studie soll getestet werden, ob der Entzündungsparameter Lipopolysaccharid bindende Protein (LBP) bei Patienten mit Verdacht auf Appendizitis hilfreich in der Diagnose und der konsekutiven Therapieentscheidung ist.

Die „Keimtheorie“ vom französischen Chemiker Louis Pasteur verkündete zwischen 1864 und 1879 die Entstehung von Erkrankungen und erste Erfolge in der Therapie von infektiösen Krankheiten. Der britische Chirurg Joseph Lister, Vater der Antisepsis, der deutsche Bakteriologe Robert Koch, Begründer der Mikrobiologie und Emil von Behring, ein Pionier der Immuntherapie gegen Infektionen, waren einige der bekanntesten Persönlichkeiten, die zwischen 1865 und 1895 in der Forschung und Bekämpfung der Infektionen große Fortschritte brachten. Der gebürtige Schotte und Medizinforscher Sir Alexander Fleming entdeckte 1928 einen blauen Schimmelpilz in einer der Bakterienkulturen seines Labors, es handelte sich um das *Penicillium notatum* (Hoel und Williams, 1997). 1943 wurde das in England von Howard W. Florey und Ernst B. Chain entwickelte Penicillin zuerst als Antibiotikum bei verwundeten Soldaten eingesetzt. 1945 bekamen die drei, den Nobelpreis für Medizin für „die Entdeckung des Penicillins und seiner Heilwirkung“.

Mit dieser Entdeckung und weiteren Fortschritten in der Forschung ist die Antibiotikatherapie ein wesentlicher Pfeiler in der medizinisch-chirurgischen Therapie geworden. Vielen der ehemals todbringenden Infektionen und Erkrankungen wurde mittlerweile durch die Antibiotika-Ära der Schrecken genommen.

Im Jahre 1957 wurde von Alick Isaacs und Jean Lindenmann das Interferon entdeckt. Später entdeckte man die Wirkung von Interferon zur Hemmung der Virussyntese und sein Potenzial in der Bekämpfung von viralen Infektionen. Die Entdeckung von Entzündungsmarkern hat die Möglichkeit geboten, die Diagnostik und Verlaufskontrolle von intensivpflichtig erkrankten Patienten zu beschleunigen und zu verbessern.

Eine langsame, aber spezifische Diagnostik kann ebenso wie eine schnelle oder unspezifische, wenig überlegte Entscheidung schwerwiegende Komplikationen zur Folge haben. Schwere abdominelle Infektionen mit folgender Sepsis sind dramatische Krankheitsbilder mit einer hohen Letalität, bei schwerer Sepsis mit 20-40% (Klempa, 2002). Demzufolge ist es wesentlich, beginnende entzündliche abdominelle Prozesse, und hier konkret Patienten mit rechtsseitiger Unterbauchsymptomatik mit Verdacht auf Appendizitis, von solchen mit schweren abdominellen Erkrankungen zu unterscheiden, um unverzüglich mit einer adäquaten Therapie beginnen zu können. Das C-reaktive Protein (CRP) ist der einzige zur Zeit routinemäßig eingesetzte Entzündungsparameter bei der Appendizitis. Dieser ist jedoch unspezifisch und zeigt nur eine schwache Korrelation zwischen Entzündungsausbreitung und gemessenen Werten (Riijonen et al., 1992).

Neue Erkenntnisse über die Bedeutung von Zytokinen bei der immunologischen Steuerung von Entzündungsreaktionen, Infektionen und Sepsis haben dazu geführt, dass neue Laborparameter für die Differentialdiagnose zur Verfügung stehen (Klempa, 2002).

Proinflammatorische und antiinflammatorische Zytokine steuern sowohl die Entzündungsreaktion als auch die Reaktion des Immunsystems auf Infektionen. Proinflammatorische Zytokine wie Interleukin (IL) -1 und -6 sowie Tumor Nekrosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), gegenregulatorische-antiinflammatorische Zytokine wie IL-4 und -10, Transforming Growth Factor-beta (TGF- $\beta$ ), Akut-Phase Proteine wie das LBP, welches in unserer Studie untersucht wird, und das physiologischerweise in den C-Zellen der Schilddrüse gebildete Procalcitonin sind wichtige Indikatoren für Infektionen, die in den letzten Jahren mehr und mehr Verwendung finden.

Mit LBP gibt es jetzt einen für schwere bakterielle Infektionen spezifischeren Entzündungsparameter, der in bisherigen Studien vielversprechende Ergebnisse lieferte (Schumann et al., 1994, Schumann und Zweigner, 1999; Kabelitz, 2002). Ob das LBP eine interessante Rolle in der Diagnose bei Patienten mit Verdacht auf Appendizitis spielt, soll diese Studie prüfen.

## 1.2 Appendizitis

### 1.2.1 Epidemiologie

Die Appendizitis ist die häufigste operationsbedürftige Erkrankung des Bauchraumes. Ca. 7% der Gesamtpopulation werden wegen einer akuten Appendizitis während ihres Lebens operiert (Addiss et al., 1990; Hardin et al., 1999). Die derzeitige Inzidenz der Appendizitis in Europa und Amerika ist durchschnittlich auf ca. 100 Fälle pro 100.000 Menschen anzusetzen. 7 bis 12% der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland erkranken während der ersten drei Lebensjahrzehnte an der akuten Appendizitis. Die Inzidenz der perforierten Appendizitis ist seit über 30 Jahren mit ca. 20 Fällen pro 100.000 Einwohner konstant (Ohmann et al., 2002).

Als Risikofaktoren für eine akute Appendizitis gelten das Alter, das Geschlecht und die Zugehörigkeit zu einer ethnischen Gruppe oder Rasse als gesichert. Der Altersgipfel beider Geschlechter für die akute Appendizitis liegt zwischen 10 und 19 Jahren, bei Männern zwischen 10 und 14 Jahren und bei Frauen zwischen 15 und 19 Jahren. Addiss stellte ein Modell auf, wonach das Risiko einer Appendektomie bei Frauen 23% und bei Männern 12% beträgt. Dabei wurden bei ca. 9% der Männer und bei ca. 7% der Frauen eine akute Appendizitis diagnostiziert. Bei der ethnischen Verteilung fällt in den USA eine höhere Inzidenz bei der weißen Bevölkerung auf (Addiss et al., 1990).

Andere Risikofaktoren sind:

- die Jahreszeit, da sich hierdurch der Einfluss von Ernährung, die Exposition mit Allergenen, Umweltfaktoren und die Häufigkeit von Infektionen ändert (Luckmann und Davis, 1991; Gallerani et al., 2006). Eine kanadische Studie mit 65.675 Fälle zeigte eine hohe Inzidenz von Appendizitis in den Sommermonaten (Al-Omran et al., 2003).
- Familiäre oder genetische Faktoren sind abhängig von Ernährungsgewohnheiten, genetischen Unterschieden bezüglich einer Resistenz gegenüber bakteriellen Infektionen und die Vererbung anatomischer prädisponierender Veränderungen.
- Die Ernährungshypothese („dietary fibre hypothesis“): Bei ballaststoffarmer Ernährung wird die Stuhltransitzeit verlängert. Dabei wird die bakterielle Flora intraluminal im Darm verändert und führt so zu festerem, weniger voluminösem Stuhl. Dieser benötigt einen

höheren intraluminalen Druck zur Entleerung. Diese Situation ist häufig bei Kindern zu beobachten, bei denen ein Zusammenhang zwischen ballaststoffarmer Ernährung und chronischer Verstopfung festgestellt werden kann (Naaeder et al., 1998).

- Die Hygienehypothese, wo die Häufigkeit von Infektionen mit den unterschiedlichen von geographischer Lage abhängigen Gegebenheiten in der medizinischen und hygienischen Versorgung aufgezeigt wird (Ohmann et al., 2002).

Zusammenfassend ist jedoch festzustellen, dass es keine eindeutigen kausalen Risikofaktoren für eine akute Appendizitis gibt. Die Epidemiologie ist bei der akuten Appendizitis multifaktoriell.

Die Mortalität der Appendizitis liegt unter 0,1%, jedoch steigt die Mortalität bei gangränöser Appendizitis auf 0,6% und bei perforierter Appendizitis mit Peritonitis auf ca. 5% (Sabiston und Lyerly, 1992).

### **1.2.2 Anatomie und Pathologie der Appendix vermiformis**

Die Appendix vermiformis des Erwachsenen hat eine durchschnittliche Länge von 7 cm (Längen bis 20 cm wurden beschrieben) und einen Durchmesser von ca. 0,7 cm (Birnbauer et al., 1999). Aufgrund eines eigenen Mesenteriolums ist ihre Lage sehr variabel, normalerweise liegt sie 2,5 cm unterhalb der Ileozökalklappe. In 65% der Fälle liegt die Appendix vermiformis retrozökal.

Die akute Entzündung der Appendix vermiformis basiert zumeist auf dem Zusammentreffen von Obstruktion, eingeschränkter Blutversorgung, ischämischem Schleimhautschaden und bakterieller Infektion.

In ca. 7% der Fälle liegt eine von außen auf die Appendix übergreifende Entzündung im Sinne einer Periappendizitis vor (Becker et al., 2002). In 15-25% findet sich trotz klinischer Symptomatik eine makroskopisch blande Appendix mit postentzündlichen Residuen und einer neuromartigen Proliferation von Schwann-Zellen im Sinne einer neurogenen Appendikopathie, die in einem Teil der Fälle eine Erklärung für die Beschwerdesymptomatik liefern kann.

Die Anwesenheit von reichlich entwickeltem lymphoidem Gewebe deutet darauf hin, dass die Appendix vermiformis als Bestandteil des darmassoziierten lymphatischen Gewebes aktive immunologische Aufgaben erfüllt. Diese stehen in Zusammenhang mit der Erkennung von fremdem Protein und Bakterien im Darm und der Bildung von IgA-Immunglobulinen.

Kryptenepithel, resorptive Zellen, Becherzellen, neuroendokrine Zellen und wenig Paneth-Zellen bilden die histologische Einheit der Appendix vermiformis. In der Lamina propria finden sich zusätzlich freie neuroendokrine Zellen ohne Bezug zu Drüsen aber mit naher Assoziation zu Nerven, in denen immunhistochemisch Serotonin und neuronspezifische Enolase, manche mit Somatostatin und Substanz P, nachgewiesen worden sind (Becker et al., 2002). Dieser Komplex in Kombination mit den Schwann-Zellen wird als enterochromaffiner Zell-Nervenfasern-Komplex bezeichnet.

### **1.2.3 Ätiologie und Pathogenese der Appendizitis**

Man findet mehrere mögliche Faktoren in der Entstehung der akuten Appendizitis:

1.- Obturation oder Einengung des Lumens der Appendix vermiformis aufgrund von Kotsteinen, Wandödemen, lymphoide Hyperplasie, Fremdmaterialien (z.B. Obstkerne, Haare), nicht neoplastische Polypen, Tumoren sowie Metastasen und Narbenbildungen. Begünstigt wird die Entstehung einer akuten Appendizitis auch durch Besonderheiten der anatomischen Struktur wie der sogenannten Gerlach-Klappe am Appendixeingang, den fibromuskulären Aufbau der Appendixwand, der Anordnung des bindegewebigen Skeletts der Appendixwand als ein quer gestelltes Scherengitter, welches eine nennenswerte Erweiterung der Lichtung verhindert, sowie Veränderungen der Gefäßversorgung (Becker et al., 2002).

2.- Die Arteria appendicularis hat eine große Bedeutung wegen des Fehlens von Arkaden zwischen den Endaufzweigungen. Es handelt sich funktionell um eine Endarterie, die im Falle eines Verschlusses zu ischämischen Wandschäden führt.

3.- Erreger wie Bakterien, Viren, Würmer oder Parasiten:

3.1 Bakterien: Die Spezies *Bacteroides* bzw. *E. coli* und Streptokokken kommen am häufigsten bei enterogenen Infektionen vor und können direkte Schleimhautschäden verursachen. Ebenfalls treten *Campylobacter*- und *Yersinia*infektionen auf sowie Tuberkulose, Spirochätosen und Aktinomykosen.

3.2 Viralen Infektionen, wie zum Beispiel CMV-Infektionen bei HIV positiven Patienten; Maserninfektionen, bei denen die *Appendix vermiformis* mit bizarren, multinuklearen Riesenzellen (Whartin-Finkeldey-Riesenzellen) reagiert, welche mit dem Ausbruch des Exanthems korrelieren; Adenoviren, die eine fokale lymphoide Hyperplasie an der Ileozökalklappe provozieren (Montgomery und Popek, 1994); Epstein-Barr-Virusinfektionen bei Mononukleose, einhergehend mit einer massiven lymphoiden Hyperplasie und Vaskulitis sowie Schleimhautulzerationen (Fenoglio-Preiser, 1999).

3.3 Parasiteninfektionen: wie zum Beispiel bei Oxyuriasis, Schistosomiasis, Amöbiasis und Strongyloidiasis auf. Bei Kindern zwischen 7 und 11 Jahren findet man in 3-4% der Fälle Oxyuren in der *Appendix vermiformis*, die jedoch nicht als kausales Agens einer Appendizitis gelten, obwohl sie deren Symptome simulieren und Wurmeier zu einer Obturation führen können. Der Infekt durch *Strongyloides stercorales* führt zum Bild einer eosinophilen Appendizitis (Stemmermann, 1961).

Die Pathogenese zeigt ein zeitabhängiges Bild bei den makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen. In der frühen akuten Infektionsphase innerhalb der ersten 6 Stunden nach Beginn der klinischen Symptomatik findet sich eine verstärkte Gefäßzeichnung der Serosa und mikroskopisch ein keilförmiges, granulozytäres Schleimhautinfiltrat, der sogenannte appendizitische Primäraffekt. Nach 12 Stunden erscheint die Serosa oft fibrinös-eitrig belegt, in der Lichtung findet sich blutig-eitrig Flüssigkeit mit mikroskopisch diffusem Infiltrat der Appendixwand: die sogenannte phlegmonöse Appendizitis. Nach 24 Stunden finden sich mikroskopisch multiple Schleimhautdefekte und flache Geschwüre der Mukosa und Submukosa: die sogenannte ulzero-phlegmonöse Appendizitis. Nach 28 Stunden zeigen sich Eiterherde in der Appendixwand mit Durchbruch zur Schleimhautoberfläche oder zur Serosa mit histologisch zahlreichen Gewebnekrosen in allen Wandschichten und breiten eitrigen Fibrinauflagerungen



auf der Serosa: die sogenannte abszedierte Appendizitis. 74 Stunden nach Symptombeginn findet sich eine schwarzrot bis graugrün verfärbte, brüchige Appendix mit Nekrosen weiterer Wandanteile: die sogenannte gangränöse Appendizitis (Becker et al., 2002).

4.- Sonderformen der Appendizitis:

4.1 Die granulomatöse Appendizitis als Manifestation eines Morbus Crohn, kann man in 20-70% der intestinalen Crohn-Fälle findet. Ebenso fällt sie bei die Sarkoidose, mit positivem Kveim-Test (spezifischer Intrakutantest durch Injektion einer sterilen Aufschwemmung zermahlenden menschlichen Sarkoidosegewebes zur Bestätigung der Diagnose der Boeck Krankheit, mit einer Treffsicherheit von 80-90%), bei der Tuberkulose bei Nachweis von säurefesten Stäbchen, bei positiver PCR auf Mycobacterium-tuberculosis-DNA oder einer MAI-Infektion durch Mycobacterium avium intrazellulare bei AIDS auf (Fenoglio-Preiser, 1999). Andere granulomatöse entzündliche Manifestationen können im Rahmen von Fremdkörperreaktionen, Wurm- oder Pilzkrankungen auftreten.

4.2 Bei der Colitis ulcerosa ist die Appendix vermiformis in 50-60% betroffen, zum Teil in der Form mit sogenannten „skip lesions“ (Mantzaris et al., 1992).

4.3 Bei der chronischen Appendizitis findet man histologisch eine Infiltration der Lamina propia mit Lymphozyten, Histiozyten und Plasmazellen und/oder eine Hyperplasie des lymphatischen Gewebes. Eine singuläre Fibrose ist bezeichnend für eine abgelaufene Appendizitis und nicht allein typisch für eine chronische Appendizitis. Die rezidivierende chronische Appendizitis hat eine Inzidenz von ca. 10% (Becker et al., 2002).

4.4 Die neurogene Appendikopathie (10-20% der histologischen Befunde) ist eine neuromartige Proliferation nervaler Strukturen in der Appendixwand, die klinisch-symptomatisch nicht von einer akuten oder rezidivierenden Appendizitis zu unterscheiden ist und deren Symptome durch Nervenwucherungen erklärt werden kann (Güller et al., 2001). Der Nachweis der Nervenfaserverproliferate kann immunhistochemisch mittels Antikörper gegen S-100-Protein im Präparat bestätigt werden. Man unterscheidet zwischen der intramukösen Form, der submukösen Form (neuromuskuläre Hyperplasie) und der zentral-obliterierenden Form (zentrales Neurom). Bei makroskopisch unauffälliger Appendix und gleichzeitig vorliegender

Appendizitissymptomatik lässt sich in 53-60% der Fälle signifikant häufiger eine neurogene Appendikopathie finden (Franke et al., 2002).

## 1.2.4 Klinik der akuten Appendizitis

### 1.2.4.1 Symptome, Schmerzpunkte und Zeichen bei Appendizitis

Schon 1886 beschrieb Fitz, dass die Symptome und Zeichen einer akuten Appendizitis wie zum Beispiel Übelkeit, Erbrechen, Anorexie und Fieber, auch bei anderen abdominellen Erkrankungen auftreten können (Sabiston und Lysterly, 1992). Die typische Anamnese mit Schmerzen, beginnend in der periumbilikalen Region und nachfolgender Migration der Schmerzen in den rechten Unterbauch findet man in nur 50% der Appendizitisfälle (Hardin, 1999).

| Symptome   | Häufigkeit der Fälle |
|--|----------------------|
| Abdominalschmerz   | 100 %                |
| Übelkeit   | 90 %                 |
| Erbrechen  | 75 %                 |
| Migration des Schmerzes  | 50 %                 |
| Klassische Sequenz der Symptome:<br>leichter periumbilikaler Schmerz-Anorexie-<br>Übelkeit-Erbrechen mit Schmerz im rechten<br>Unterbauch und subfebriler Temperatur | 50 %                 |

Tabelle 1 Die häufigsten Symptome bei der Appendizitis

Bei der klinischen Untersuchung soll man auf die sogenannten Appendizitisschmerzpunkte achten. Die Schmerzen lokalisieren sich in das Sherrin Dreieck (mit den Eckpunkten Nabel-Symphyse-rechte Flanke), auf die Monro Linie (gedachte Linie vom Nabel zur rechten Spina iliaca anterior-superior) bzw. auf die Lenzmann Linie (Interspinallinie, Verbindung der beidseitigen oberen vorderen Darmbeinstachel). Die wichtigen Schmerzpunkte hier sind: McBurney Punkt, dem Wichtigsten bei der Appendizitis (lateraler Drittelpunkt der Monro Linie

als Projektionsort des Appendixansatzes am Zoekum), Lanz-Sonnenburg Punkt (rechtsseitiger Drittelpunkt der Lenzmann Linie), Kümmel Punkt (auf der Monro Linie knapp unterhalb des Nabels).

Zu den häufigsten Zeichen der Appendizitis gehören: Schmerz bei Palpation des rechten Unterbauch über McBurney Punkt, subfebrile Temperatur oder Fieber (38°C), Zeichen einer lokalen peritonealen Reizung, gespannte Bauchdecke, Blumberg Zeichen (kontralateraler Loslassschmerz oder Zunahme der rechtsseitigen Unterbauchschmerzen bei plötzlichem Nachlassen des schmerzauslösenden Druckes auf die Bauchdecke), Psoas-Zeichen (rechtsseitiger Unterbauchschmerz bei Heben des gestreckten rechten Beines gegen Widerstand (retroperitoneal oder retrozökal gelegene Appendix), Rovsing Zeichen (Schmerz im rechten Unterbauch bei Ausstreichen des aufsteigenden Dickdarmes zum rechten Unterbauch hin, Dunphy Zeichen (stärkere Schmerzen bei Husten). Andere sind zum Beispiel: Obturator-Zeichen (rechtsseitiger Unterbauchschmerz bei Innenrotation des Beines durch Irritation des M. obturatorius internus (pelvische Appendix), schmerz bei der Palpation der rechten Flanke (retroperitoneale, retrozökale Appendixlage), Sitkowski Zeichen (Entlastungs- bzw. Dehnungsschmerz im rechten Unterbauch bei linker Seitenlage), Cope Zeichen (Schmerz im rechten Unterbauch bei Überstreckung des rechten Beines im Hüftgelenk in linker Seitenlage).

#### **1.2.4.2 Klinik der Appendizitis in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht**

**Klinik bei Kindern:** Häufig findet sich bei Kindern Übelkeit, Erbrechen und Diarrhöe. Das Erbrechen ist hier besonders wichtig in Korrelation mit dem Schmerzbeginn. Die typischen Zeichen einer Peritonitis bei Kindern sind Lethargie, verminderte kapilläre Durchblutung der Lippen und Hypothermie. Der abdominelle Schmerz ist sehr unspezifisch, während subfebrile Temperatur oder Fieber häufig bei der akuten Appendizitis erscheint. Ein Kind mit akuter Appendizitis nimmt häufig eine körperliche Schonhaltung mit angezogenen Beinen ein und verweigert häufig die Untersuchung durch den Arzt (Samuel, 2002).

**Klinik bei Erwachsenen:** Das klinische Zeichen beim Erwachsenen ist der abdominale Schmerz, der in der periumbilicalen Region beginnt und in den rechten unteren Quadranten des Abdomens wandert. Dieser findet sich jedoch nur in 50-60% der Fälle (Hardin, 1999).

Häufig ist der Schmerz bei Palpation über dem McBurney Punkt, lokalisiert im distalen Bereich der imaginären Linie zwischen Spina iliaca anterior-superior und dem Nabel. Dieser Schmerz ist jedoch nicht beweisend für eine akute Appendizitis, wie die spätere Beschreibung möglicher Differenzialdiagnosen zeigt.

Die rektale Untersuchung ist hier ein wesentlicher Punkt in der klinischen Diagnostik mit schmerzhafter Palpation des Douglasraumes bei der pelvischen Appendizitis. Durch diese Untersuchung haben wir den einzigen diagnostischen Zugang zum Peritoneum.

Die Temperaturmessung, axillär und rektal, sollte als Routinemaßnahme durchgeführt werden. Die Patienten zeigen eine leichte Erhöhung der Körpertemperatur und es liegt ein signifikanter Hinweis auf eine intraabdominelle Infektion vor bei einer Differenz über 1° zwischen axillärer und rektaler Temperatur.

**Klinik bei jungen Frauen:** Die Diagnose der akuten Appendizitis bei Frauen zwischen 20 und 30 Jahren ist häufiger falsch-positiv als bei Personen anderen Alters und Geschlechts. In diesen Fällen findet sich häufig als Ursache für die Beschwerden die vorliegende Ovulation, gynäkologische Prozesse (Ovar-, Tuben- oder Uteruserkrankungen) oder Harnwegsinfektionen. Hilfreich ist bei fraglichen Befunden die Verlaufskontrolle nach einigen Stunden. Denn dabei kann sich zeigen, ob sich die typischen Zeichen und Symptome der Appendizitis noch entwickeln und ggf. die Verdachtsdiagnose untermauern.

**Klinik während der Schwangerschaft:** Die Inzidenz einer Appendizitis während der Schwangerschaft ist im Vergleich mit nicht schwangeren Frauen gleichen Alters nicht erhöht. Dabei tritt die Appendizitis in den ersten beiden Trimestern häufiger als im 3. Trimester auf (Mazze et al., 1991). Die Klinik der Appendizitis ändert sich bis zum dritten Monat der Schwangerschaft nicht, danach ist die klinische Situation anders zu beurteilen. Durch die zunehmende Größe des Uterus und die daraus folgende laterale Rotation des Zökum und der

Appendix vermiformis, kann der Schmerzpunkt in einen höherem Bereich des Abdomens oder in den Bereich der rechten Flanke wandern. In enger interdisziplinärer Zusammenarbeit sollte dann das weitere Procedere entschieden werden. Ab dem 7. Monat provoziert die Appendizitis eine Frühgeburt in circa der Hälfte der schwangeren Patientinnen (Fallon et al., 1995).

**Klinik bei älteren Menschen:** Die Inzidenz der akuten Appendizitis bei älteren Menschen über 65 Lebensjahren liegt bei ca. 10%. Häufig sind die Symptome geringer ausgeprägt und der Schmerz ist diffus lokalisiert. Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen sind selten. Bei Auftreten dieser Symptome sind dies jedoch häufig Zeichen einer stattgehabten Perforation. Wenn die Appendix vermiformis perforiert, liegt die Mortalität bei über 50% der Fälle (Sabiston und Lysterly, 1992).

### **1.2.5 Diagnostik der akuten Appendizitis**

Eine schnelle und zutreffende Diagnose ist im Bemühen um eine minimale Morbidität wünschenswert, denn diagnostische Fehler führen zu verzögerter Therapie oder zu unnötigen Operationen. Man hat heute eine Vielzahl von diagnostischen Möglichkeiten für die Abklärung der akuten Appendizitis, trotzdem bleibt abschließend häufig eine Unsicherheit über die korrekte Therapieentscheidung (Zielke, 2002).

#### **1.2.5.1 Klinische Diagnostik**

Anamnese und Untersuchung der Patienten sind die Prämissen aller klinischen Diagnostik. Der typische klassische Verlauf (50-60%) zeigt beim Patienten folgende Symptomsequenz: leichte periumbilicale Schmerzen, nachfolgend mit Übelkeit und Erbrechen. Dann findet sich häufig die Schmerzmigration in den rechten Unterbauch (Birnbäum et al., 2000). Abhängig von der Lokalisation der Appendix vermiformis kann der Schmerz auch in den rechten Oberbauch, in das Hypochondrium (retrozöcale Appendizitis) oder in den Unter-Mittelbauch (pelvische Appendizitis) wandern.

Man rechnet mit einer Sicherheit der Diagnostik von 80%, das bedeutet eine Rate falsch-positiver Appendektomien von 20% (Zielke, 2002). Die Rate der diagnostischen Sicherheit ist geschlechtsabhängig mit 78% bis 92% bei den männlichen Patienten und 58% bis 85% bei den weiblichen Patienten. Hier zeigt sich wieder die Schwierigkeit der korrekten Diagnose bei jungen Frauen. Das hat zur Folge, dass die Rate von falsch-negativen Appendektomien bei Frauen zwischen 10 bis 39 Jahren auf 47% steigt (Temple et al., 1995).

Bei Kindern mit dem Verdacht auf Appendizitis ist die Dauer der Schmerzen ein Hinweis auf die Diagnose. Schmerzen, die vor kurzer Zeit (<7 Stunden) begonnen haben oder seit längerer Zeit (>48 Stunden) bestehen, sprechen eher nicht für eine akute Appendizitis. Das Erbrechen allein ist ebenfalls kein Indikator für die Appendizitis. Jedoch in Kombination mit Anamnese und klinischem Befund, wie zum Beispiel Schmerzen im rechten Unterbauch oder peritonitischer Reizung und bei begleitender Leukozytose im Blutbild kann das Erbrechen als ein Vorbote einer Appendizitis gesehen werden (Paris und Klein, 2002).

### 1.2.5.2 Laborchemische Diagnostik

- **Leukozyten:** In 80% aller akuten Appendizitis sind die Leukozyten erhöht, meistens über  $10.000/\text{mm}^3$ . Unglücklicherweise sind die Leukozyten bei 70% der Patienten mit anderen Infektkrankheiten im rechten Unterbauch ebenfalls erhöht. Somit ist die Leukozytose nur ein niedrig-prädiktiver Wert in der Diagnostik der akuten Appendizitis. Eine Serie von Messungen zwischen 4 und 8 Stunden zeigt, dass in den Fällen einer vermuteten akuten Appendizitis die Spezifität der Leukozytose proportional dem absoluten Wert der Leukozytenzahl ist. Auch findet sich hier eine Ausnahme: Im Falle einer Perforation der Appendix kann die gemessene Leukozytenzahl auch fallen. 95% der Patienten bieten eine Neutrophilie, dies ist besonders bei älteren Patienten der Fall (Sabiston und Lysterly, 1992).
- **C-Reaktives Protein (CRP):** Ein erhöhtes Niveau des CRP im Blut ( $> 0,8 \text{ mg/dL}$ ) findet sich häufig bei der Appendizitis. Eine Kombination aus erhöhtem CRP-Wert mit Leukozytose und Neutrophilie hat eine deutlich höhere Sensibilität der Diagnostik dieser Infektion (97%) (Kabelitz, 2002).

- **Urinstatus:** Patienten mit Appendizitis können pathologische Urinuntersuchungen wie eine leichte Pyurie, Proteinurie und Hämaturie aufweisen. Diese Untersuchungsmethoden helfen jedoch mehr, andere Ursachen einer Infektion im Rahmen urologischer Erkrankungen auszuschließen. Abhängig von der Klinik und Anamnese sollte bei jüngeren Frauen zusätzlich auch eine gynäkologische Untersuchung und ein Schwangerschaftstest erfolgen.

### 1.2.5.3 Radiologische Diagnostik

- **Ultraschallsonographie:** Sie sollte frühzeitig nach der Anamnese und der Untersuchung des Patienten erfolgen. Die sichere Darstellung einer Appendix vermiformis mit einem Durchmesser von 6 mm oder weniger spricht gegen eine akute Appendizitis (Zielke et al., 1991). Das pathognomonische sonographische Zeichen ist die sogenannte „pathologische Kokarde“, eine aus konzentrischen Lagen aufgebaute Zielscheibenstruktur von im Mittel 12 mm Durchmesser (Ooms et al., 1991). Andere Kriterien sind das Fehlen von Kompressibilität und Peristaltik des Dünndarms sowie die fehlende Abgrenzbarkeit der Appendix vermiformis.

Die Sonographie gibt wesentliche Hinweise für die Differenzialdiagnose „Schmerz“ im rechten Unterbauch. Hier kommen gynäkologische, urologische oder andere intestinale Infektionen in Frage (inflammatorische Darmerkrankungen, zökale Divertikulitis, Meckel'sches Divertikel, Endometriose, pelvische inflammatorische Erkrankung etc.) mit mehreren möglichen falsch-positiven sonographischen Resultaten.

Die Untersuchung ist leicht durchzuführen und kostengünstig. Sie ist jedoch abhängig von der Erfahrung des Untersuchenden. Ihre Sensitivität und Spezifität ist in der Tabelle 2 mit anderen Parameter der Computertomographie dargestellt und verglichen.

- **Duplexsonographie:** Eine Hyperämie in der Darmwand der Appendix, dargestellt in der Duplexsonographie, kann als Frühzeichen einer Infektion angesehen werden (Rioux, 1992). Dies ist jedoch eine Sonderform der möglichen Untersuchungen und sollte nicht als zwingende Grunduntersuchung gefordert werden, da die Resultate zu unspezifisch sind.

- **Computertomographie:** Diese Untersuchung sollte nur bei Patienten mit völlig unklaren rechtsseitigen Unterbauchbeschwerden eingesetzt werden. Die Vor- und Nachteile der Untersuchung sind in der Tabelle 2 aufgeführt.

Es besteht die Möglichkeit einer appendical-computertomographischen Untersuchung. Das heißt, eine fokussierte Spiralcomputertomographie nach rektaler Kontrastmittelapplikation durchzuführen (Lane et al., 1997). Intravenöses Kontrastmittel ist hier nicht erforderlich. Die höhere Spezifität der Computertomographie ist Folge der deutlich besseren Darstellung der unauffälligen Appendix im Vergleich zur Ultraschallsonographie. Das CT ist außerdem in der Lage, neben der verdickten, geschwollenen Appendix auch die periappendikuläre, inflammatorische Veränderung darzustellen und extraappendikuläre Ursachen von rechtsseitigen Unterbauchschmerzen aufzudecken (Morris et al., 2002; Rao et al., 1997).

Einer der wichtigsten Vorteile des CT ist es, dass bei bestehendem periappendikulären Abszess selbiges sofort CT-gesteuert drainiert werden kann und eine Notfall-Operation eventuell vermieden werden kann. Der wesentlichste Nachteil ist die hohe Strahlenbelastung.

Trotz der hohen Sensibilität und Spezifität der CT in der Diagnostik wird in der heutigen Situation der Krankenhäuser und des Gesundheitswesens speziell unter dem Gesichtspunkt der seit 2003 eingeführten DRG-Vergütung immer die Kostenfrage gestellt. Es wird diskutiert, was richtig, nötig und bezahlbar für die einfache und schnelle Diagnostik der akuten Appendizitis ist (Birnbauer et al., 1999).

Hierbei gilt es zu berücksichtigen, dass durch spezifische Diagnostik gegebenenfalls unnötige Appendektomien vermieden werden können und damit auch Folgekosten durch mögliche Komplikationen. Das initial hohe Investment in die spezifische Diagnostik kann sich somit im Verlauf amortisieren.

Dabei dürfen jedoch die Kosten der Untersuchung hinsichtlich der Einsparungen durch Wegfall unnötiger Operationen und der frühzeitigeren Entlassungen der zur Beobachtung hospitalisierten Patienten nicht überbewertet werden. Die CT-Untersuchung des Abdomens im Krankenhaus kostet ca. 151 € (einfacher Satz, GOÄ-Stand 2004).



Folgend vergleicht man die beiden o.g. diagnostischen Maßnahmen (Ultraschall und CT) und evaluiert deren Vor- und Nachteile:

|              | ULTRASCHALL  | CT   |
|--------------|--|--|
| Sensitivität | 85%  | 90-100%                                      |
| Spezifität   | 92%  | 95-97%                                       |
| Vorteile     | leicht durchführbar  | untersucherunabhängig                        |
|              | keine Strahlenbelastung  | unterscheidet Phlegmone von Abszessen        |
|              | keine Nebenwirkungen   | bessere Identifikation der gesunden Appendix |
|              | auch bei Kindern und Schwangeren durchführbar                                      | Möglichkeit der sofortigen Therapie          |
|              | kostengünstig  | Umfelddiagnostik                             |
| Nachteile    | untersucherabhängig  | Strahlenbelastung                            |
|              | schlechte Beurteilbarkeit bei intraabdominalem Gasansammlung bzw. hohem Fettanteil | Kontrastmittelgabe                           |
|              |  | Allergien                                    |
|              |  | hohe Kosten                                  |

Tabelle 2 Vergleich zwischen Ultraschall und CT als apparative Diagnostik bei der Appendizitis

Daher ist bei Kindern die Ultraschalluntersuchung die wichtigste Hilfe in der Routinediagnostik der Appendizitis, insbesondere wenn die Voranamnese unklar erscheint. Im Gegensatz dazu gewinnt das CT bei Erwachsenen immer mehr an Bedeutung. Die tomographischen Befunde sind schnell und spezifisch, man kann sicher andere mögliche Erkrankungen oder begleitende pathologische Befunde darstellen, wodurch die korrekte Therapieeinleitung erleichtert wird (Horton et al., 2000).

- **Magnetresonanztomographie (MRT):** Es wird bislang selten zur Differenzialdiagnostik der akuten Appendizitis eingesetzt. Die Kosten, die diese Untersuchung verursacht, sind noch zu hoch im Vergleich zum diagnostischen Vorteil bei diesem Krankheitsbild (256,46€, GOÄ-Stand 2004). Die Verfügbarkeit dieser Untersuchung im Notfall ist nicht

vorhanden. Bei Komplikationen, wie Fistelbildungen und Tumoren, gewinnt es aber in der Diagnostik zunehmend an Bedeutung (Inescu et al., 1997).

- **Diagnostische Laparoskopie:** Untersuchungen, die sich speziell mit der Laparoskopie von Frauen im Alter von 18 bis 50 Jahren unter dem Verdacht der akuten Appendizitis beschäftigen, zeigen auf, dass die negative Laparotomierate von 38-41% auf 8-19% reduziert werden kann. Studien bei Männern zeigten umgekehrt, dass die klinische Einschätzung einer akuten Appendizitis in 94% auch laparoskopisch verifiziert wurde. Dabei war allerdings die Indikation zur Laparoskopie meist bereits vor der Operation therapeutisch und nicht nur diagnostisch gestellt worden (Jadallah et al., 1994).  
Kritikpunkte an der Laparoskopie sind finanzielle Aspekte, die Invasivität und der Umstand, dass sie in aller Regel in Intubationsnarkose durchgeführt wird. Intrinsische Risiken der Laparoskopie machen diese noch nicht zu einer Routinemethode in der Akutdiagnostik der Appendizitis. Es besteht bei der Laparoskopie eine Morbidität von 0,2 bis 3% und eine Mortalität von 0,008 bis 0,04% (Mutter et al., 1996; Zielke, 2002).
- **Leukozytenszintigraphie:** Die nuklearmedizinischen Entzündungsmarker werden bei der akuten Appendizitis selten angewendet. Die Untersuchung dauert mehrere Stunden und die Resultate zeigen eine Sensitivität von 81-93% und eine Spezifität von 92-98% (Hennemann et al., 1988). Neue Impulse werden vom Einsatz monoklonaler Antikörper gegen Rezeptorproteine auf Granulozyten bzw. chemotaktischer Peptide und Immunglobuline (99m Tc anti-SSEA-1-IgM –Antikörper (Leu Tech), 99m Tc IMMUMN Fab (Leukoscan)) erwartet (Kipper, 1999).

### 1.2.6 Differenzialdiagnose der akuten Appendizitis

Die Appendizitis kann als Ursache bei verschiedenen Symptomkomplexen auftreten. Allerdings kann auch hinter einem klassischen Appendizitisverdachtsfall eine andere Erkrankung als Ursache stehen. In der Tabelle 3 werden die möglichen Differenzialdiagnosen der Appendizitis genannt (Graffeo et al., 1996):

| DIFFERENZIALDIAGNOSE DER AKUTE APPENDIZITIS |   |
|---|---|
| I. Gastrointestinal                         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cholezystitis</li> <li>2. Morbus Crohn</li> <li>3. Divertikulitis</li> <li>4. Ulcera duodeni</li> <li>5. Gastroenteritis</li> <li>6. Meckel'sche Divertikulitis</li> <li>7. Lymphadenitis mesenterica</li> <li>8. Nekrotisierende Enterocolitis</li> <li>9. Neoplasma (Carcinoid, Carcinom, Lymphom)</li> <li>10. Pankreatitis</li> <li>11. Darmvolvulus</li> <li>12. Darminvagination</li> <li>13. Omentum torsi</li> <li>14. Intestinale Obstruktion</li> </ol> |
| II. Gynäkologisch                           | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. extrauterine Schwangerschaft</li> <li>2. Endometriose</li> <li>3. Ovar torsion</li> <li>4. Adnexitis</li> <li>5. Rupturierte Ovarialzyste (folliculär, corpus luteum)</li> <li>6. Abszess der Tuba ovarica</li> </ol>   |
| III. Systemisch                             | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diabetische Ketoacidose</li> <li>2. Porphyria</li> <li>3. Schönlein-Henoch Purpura</li> <li>4. Sichelzellen Krankheit</li> <li>5. Drepanozytose oder Herrick Syndrom</li> </ol>   |
| IV. Pulmonal                                | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pleuritis</li> <li>2. Pneumonie (basal)</li> <li>3. Pulmonalinfarkt</li> </ol>  |
| V. Urogenital                               | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nephro-, Ureterolithiasis</li> <li>2. Prostatitis</li> <li>3. Pyelonephritis</li> <li>4. Hodentorsion</li> <li>5. Harnwegsinfekt</li> <li>6. Wilms Tumor</li> </ol>   |
| VI. Andere                                  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Parasiteninfektion</li> <li>2. Psoasabszeß</li> <li>3. Hämatom des Musculus rectus abdomini</li> </ol>  |

Tabelle 3 Differenzialdiagnose der akute Appendizitis

### 1.3 Entzündungs- und Infektionsmarker

Die Entzündungs- und Infektionsmarker lassen sich heute in standardisierten und automatisierten Laborverfahren in kurzer Zeit messen, so dass die Ergebnisse schnell für die Therapiestrategie zur Verfügung stehen. Diese werden immer häufiger bei intensivpflichtigen Patienten routinemäßig kontrolliert (bei großen Eingriffen, bei septischem Geschehen, transplantierten Patienten etc.).

Da die Freisetzung von Zytokinen ein sehr frühes Ereignis im Rahmen der Immunantwort darstellt, können erhöhte Zytokinspiegel auftreten, bevor klinische Zeichen einer Entzündung imponieren oder andere Entzündungsmarker wie CRP im Serum nachweisbar sind. Hieraus ergibt sich die Wichtigkeit des sogenannten Immunmonitoring.

#### 1.3.1 Infektion, Sepsis und „systemic inflammatory response syndrom“ (SIRS)

Man unterscheidet zwischen Infektion, Bakteriämie, Sepsis und „systemic inflammatory response syndrom“ (SIRS), oder systemische Inflammationssyndrom. Bei der lokalen Infektion bleibt das Geschehen im Organismus auf ein bestimmtes Gewebe oder Organ beschränkt. Wenn die Erreger in die Blutbahn übertreten ohne eine Allgemeinreaktion des Organismus auszulösen, sprechen wir von einer Bakteriämie. Von einer Sepsis wird seit einer Konsensuskonferenz von 1991 gesprochen, wenn in einer Inflammation infektiöser Genese zwei der folgenden Symptome auftreten (Bone et al., 1992):

- Körpertemperatur  $>38^{\circ}\text{C}$  oder  $<36^{\circ}\text{C}$
- Herzfrequenz  $>90/\text{min}$
- Atemfrequenz  $>20/\text{min}$  oder  $\text{PaCO}_2 <32\text{ mmHg}$
- Leukozytenzahl  $>12000/\text{mm}^3$  oder  $<4000/\text{mm}^3$
- Leukozytenzahl  $>10\%$  unreife Neutrophyle.

Das systemische Inflammationssyndrom (SIRS) wird bei der gleichen Wirtsreaktion bei nicht-infektiöser Ätiologie definiert. Wenn bei der Sepsis außerdem Organdysfunktionen auftreten, wird von einer „schweren Sepsis“ gesprochen. Ein septischer Schock liegt bei zusätzlicher

Hypotonie (systolisch <90 mmHg oder 40 mmHg niedriger als der Ausgangswert) trotz Flüssigkeitszufuhr in Verbindung mit Perfusionsstörungen vor (Cohen und Glauser, 1991).

### 1.3.2 Erreger und Infektion

Mikrobiologisch findet man bei einer Infektion oder einer Sepsis ursächlich Bakterien, Viren oder Pilze als Ursache. Unter den in Blutkulturen nachgewiesenen Erregern dominieren in Mitteleuropa die Bakterien. Dabei sind Gram-negative und Gram-positive Erreger etwa gleich häufig vertreten. Die häufigsten Erreger sind *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, koagulase-negative Staphylokokken, Enterokokken, Klebsiellen und *Pseudomonas* spp. (Geerdes et al., 1992; Brun-Buisson et al., 1995).

Einige Bakterien setzen Toxine frei. Dabei unterscheidet man zwischen Exotoxinen und Endotoxinen. Während erstere von Erregern aktiv sezerniert werden, sind Endotoxine Zellwandbestandteile, die besonders nach Destruktion der Bakterien frei werden und durch Immunstimulation und Zytokinfreisetzung zur Sepsis und zum septischen Schock führen können.

Aus der Gram-positiven Zellwand gehören dazu das Peptidoglykan und die Lipoteichonsäure (Kengatharan et al., 1998). Zu den Endotoxinen aus der Gram-negativen Zellwand gehört das Lipopolysaccharid (LPS). Dies ist Hauptbestandteil der Zellwand dieser Bakterien und auslösendes Agens der Gram-negativen Sepsis (Rietschel et al., 1994).

### 1.3.3 Zytokine

Entzündung, Infektion und Sepsis sind in immunologischer Form von Zytokinen gesteuert. Proinflammatorische und antiinflammatorische Zytokine kontrollieren die Entzündungsreaktion und die Reaktion des Immunsystems auf Infektionen.

- **Proinflammatorische Zytokine:** Führend sind hier das Interleukin (IL) -6, IL-1 und der tumor nekrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Das IL-6 induziert die Synthese von CRP in der Leber, eine wichtige Aktion bei der Induktion der Akut-Phase Reaktion. Das IL-6 steigt in diesen

Fällen nach 4-5 Stunden schnell an, und fällt bei abnehmender Entzündungsaktivität auch rasch wieder ab, so dass der zeitliche Verlauf der IL-6 Werte Aussagen über die Dynamik einer Entzündungsreaktion zulässt. Es ist ein sehr früher Indikator für eine systemische Entzündung oder Infektion, aber auch für Gewebsschädigung und Hypoxie. Der TNF- $\alpha$  hat eine noch kürzere Halbwertszeit als das IL-6 (ca. 2-3 Stunden), so dass im Serum dieses Zytokin zum Zeitpunkt einer klinischen Entscheidungsfindung bei der akuten Appendizitis oft keine Rolle mehr spielt (Kabelitz, 2002).

- **Antiinflammatorische / Gegenregulatorische Zytokine:** Hier treten Zytokine wie IL-4, IL-10 und transforming growth factor- $\beta$  auf. In Kombination mit den proinflammatorischen Zytokinen, steuern diese die Entzündungsreaktion und die Reaktion des Immunsystems auf Infektionen, wobei erhebliche Redundanz in der zellulären Wirkung verschiedener Zytokine besteht (Kabelitz, 2002).

#### 1.3.4 Akut-Phase Proteine (APP)

Während Infektionen, Trauma, neoplastischen Prozessen oder anderen Noxen entwickeln sich Reaktionskomplexe im Körper, die die Abwehr verbessern sollen und Akut-Phase Reaktionen genannt werden. Hierzu gehören das Fieber, Leukozytose mit Linksverschiebung, Thrombozytose, Permeabilitätssteigerung der Gefäßwände und der Anstieg spezieller Serumproteine, die sogenannten Akut-Phase Proteine, die für die Abwehr von Bedeutung sind (Bauman und Gauldie, 1994).

Per definitionem spricht man von einem APP, wenn sich seine Serumkonzentration in der Akut-Phase Reaktion um mindestens 25% ändert (Kushner und Mackiewicz, 1997). Die Produktion von APP wird durch Zytokine induziert (z.B. IL-1 und IL-6), die von Monozyten und Makrophagen produziert werden (Castell et al., 1990).

Man unterscheidet hier ein positives APP (steigende Konzentration des Proteins im Serum), von einem negativen APP (sinkende Konzentration). Die positiven APP lassen sich aufgrund ihres Stimulierungsmusters durch die Zytokine in zwei Klassen einteilen: Klasse 1 APPs werden durch IL-6 stimuliert, IL-1 wirkt hier synergistisch. Zu dieser Gruppe gehören unter anderem das C-

reaktive Protein, Komplementkomponente C3, Serum-Amyloid A (SAA) und das Lipopolysaccharid bindende Protein (Schumann et al., 1999). Die Bildung der Klasse 2 APP wird ebenfalls durch IL-6 stimuliert, IL-1 hat hier keinen oder aber einen hemmenden Effekt. Hierzu gehören z. B. humanes Haptoglobin und Fibrinogen (Bauman und Gauldie, 1994).

Diese Proteine sind wesentliche Indikatoren für Infektionen, und sie werden wie im Fall des Procalcitonin teilweise im intensivmedizinischen Bereich gemessen. Hierzu gehören:

- **C-reaktives Protein (CRP):** ein der Abwehr dienendes APP. Es bindet Phosphorylcholin und andere Membranbestandteile von Bakterien und dient damit unter anderem der Oponierung und Aktivierung des Komplementsystems.
- **$\alpha$ -1-Antichymotrypsin:** ein Proteinaseinhibitor, der die Destruktion von Gewebe durch die in der Entzündung vom Organismus und Bakterien produzierten Serin-Proteinasen verhindert (Kalsheker, 1996).
- **Transferrine:** Dies sind Transportproteine, die einerseits eine wichtige Rolle beim Schutz des Körpers vor Sauerstoffmetaboliten spielen und andererseits dem Abtransport von Abbauprodukten zerstörter Zellen dienen (Halliwell und Gutteridge, 1990).
- **Procalcitonin (PCT):** Dieses Protein wird physiologischerweise in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet. Es ist ein zuverlässiger Parameter für bakterielle Infektionen mit systemisch-entzündlicher Reaktion des Organismus (Sepsis). Bei lokalen Infektionen oder abgekapselten Abszessen ist das Procalcitonin nicht erhöht, dem entsprechend ist es bei vielen Fällen der Appendizitis nicht relevant. Der Plasmaspiegel von Procalcitonin sinkt nach Abklingen der Inflammation oder Infektion, so dass Procalcitonin gut für die Verlaufsbeobachtung geeignet ist (Kabelitz, 2002).
- **Lipopolysaccharid bindendes Protein (LBP):** Dies ist ein relativ neuer Infektionsmarker bei Gram-negativen, bakteriellen Infektionen. Im Gegensatz zum Procalcitonin ist der LBP Spiegel erhöht bei schweren lokalisierten Infektionen sowie bei Sepsis. Das macht ihn als potenziellen frühen Infektionsmarker bei der akuten Appendizitis interessant.

Durch Kombination von mindestens zweier dieser Parameter im Rahmen einer Sepsis lassen sich differentialdiagnostisch wertvolle Aussagen treffen:

- Erhöhte IL-6 Werte bei normalem oder grenzwertigem PCT und / oder LBP sprechen für eine systemische Entzündungsreaktion ohne bakterielle Infektion, bedingt zum Beispiel durch Hypoxie (Schmidt, 1999).
- Erhöhte IL-6 und PCT oder LBP Werte weisen auf eine systemische Entzündungsreaktion mit bakterieller Infektion oder Sepsis hin (Schmidt, 1999).
- Erhöhte LBP-Werte bei normalem oder grenzwertigem PCT treten häufiger signifikant bei schweren lokalen bakteriellen Infektionen (z.B. bei einer Appendizitis) auf (Kabelitz, 2002).

#### **1.4 Das Lipopolysaccharid / Endotoxin**

Die Lipopolysaccharide (LPS) sind Moleküle, die in der Wand von Gram-negativen Bakterien integriert sind. Sie besitzen Zucker- und Lipideinheiten und sind in der belebten Natur weit verbreitete Moleküle. Die LPS, die in Gram-negativen Bakterien sind, werden freigesetzt und führen mit Hilfe von LBP zur Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine aus Monozyten und Makrophagen. Diese von LPS ausgelöste Kaskade ist entscheidend an der Entstehung von Infektionen und Sepsis beteiligt.

Das LPS ist Hauptbestandteil der äußeren Zellwand Gram-negativer Bakterien. Es weist bei verschiedenen Bakterienspezies das gleiche Aufbauprinzip auf. So besteht das klassische LPS immer, von außen nach innen, aus einem O-Antigen, einem Kernpolysaccharid (oder Core-Polysaccharid) und dem Lipid A. Manche Autoren setzen den Begriff Lipopolysaccharid gleich mit Endotoxin. Der aktuelle Stand des Wissens beschreibt allerdings das Lipid A als Entsprechung des Endotoxins (Raetz, 1990; Rietschel et al., 1994).

Bei dem außenliegenden O-Antigen handelt es sich um ein Polymer aus sich wiederholenden Oligosacchariden. Es besitzt antigenen Charakter und ist bei jeder Bakterienspezies unterschiedlich, es bestimmt die Oberflächeneigenschaften und die Immunogenität des Bakteriums. Das O-Antigen kann auch vollständig fehlen. Diese LPS-Art wird „rough-LPS“ (R-Form, rough=rauh) genannt, diese bilden bei Anzucht auf Nährstoffagar raue glanzlose Kolonien.



Im Gegensatz dazu spricht man bei Anwesenheit eines O-Antigens von „smooth LPS“ (S-Form, smooth=glatt ) mit glatten, glänzenden Kolonien bei Zucht auf Agar (Raetz, 1990).

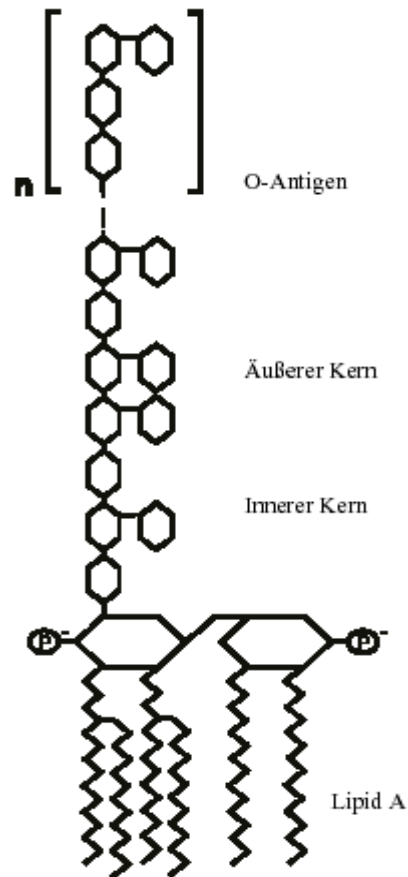


Abbildung 1 Schematische Struktur des Lipopolysaccharids (LPS, Endotoxin)

Der Polysaccharidanteil besteht aus dem inneren und dem äußeren Kern sowie dem O-Antigen. Die Variabilität der Zuckerstrukturen nimmt vom inneren Kern zum O-Antigen zu. Lipid A ist für die meisten pathophysiologischen Eigenschaften des LPS verantwortlich. Sowohl die beiden Phosphatgruppen als auch die Anzahl, Länge und Verzweigung der Lipidketten sind wichtig für die Aktivität des Lipid A Moleküls.

Das Kernpolysaccharid oder Core-Polysaccharid besteht außer aus Einheiten von N-Acetylglucosamin und Galaktose. Die innere Schicht des Core-Polysaccharides enthält den für die Lipopolysaccharide Gram-negativer Bakterien charakteristische und überlebenswichtige

Keto-desoxy-octonat (KDO). Über das KDO ist das Core-Polysaccharid mit dem Lipid A verbunden. Die Struktur des Core-Polysaccharids ist bei den meistens Gram-negativen Bakterien gleich.

Das Lipid A wirkt als Endotoxin. Wenn Gram-negative Bakterien sich vermehren oder absterben, wird LPS und somit Lipid A freigesetzt (Freundenberg et al., 1991). Dieses stimuliert nun mit Hilfe bestimmter Serumfaktoren, Granulozyten, Endothelzellen, Lymphozyten, Monozyten und Makrophagen zur Produktion von Mediatoren, welche die typischen Endotoxineffekte wie die Akut-Phase Reaktion, Blutdruckabfall und sogar Verbrauchskoagulopathie und Schock induzieren können (Haziot et al., 1993; Pugin et al., 1993). Die Schlussfolgerung ist dass Lipid A für die meisten pathophysiologischen Wirkungen des LPS verantwortlich ist (Rietschel et al., 1994).

#### **1.4.1 Die zellulären LPS-Rezeptoren**

Neben LPS gibt es ein weiteres Molekül, das CD14, das auch mitentscheidend für die LPS-vermittelte Stimulation von Zellen ist (Goyert et al., 1988). Es existieren zwei Typen von CD14: das membrangebundene CD14 (mCD14) und das lösliche CD14 (sCD14).

Das mCD14, ein 53 kD Glykoprotein, ist auf den Zellen der myeloischen Reihe, besonders auf Makrophagen und Monozyten, zu finden (Wright et al., 1990; Ulevitch et al., 1993). Es ist mit einem Glycerophosphatidylinositol (GPI)-Anker in der Membran fixiert, besitzt keine transmembranäre Domäne und kann somit nicht der Signaltransduktion dienen (Haziot et al., 1988).

Das sCD14 wird entweder durch Abspaltung von seinem Lipidanker von der Zelloberfläche abgegeben („shedding“) oder aber als lösliches Protein sezerniert. Diese unterschiedlichen Ursprungsorte erklären die verschiedenen Molekulargewichte der Varianten des löslichen CD14-Moleküls (48-, 53-, 55 kD) (Durieux et al., 1994).

Das Lipid A der LPS bindet zunächst an das membranständige CD14. Durch einen bisher ungeklärten Mechanismus der intrazellulären Signaltransduktion produzieren und sezernieren die betroffenen Zellen daraufhin Entzündungsmediatoren (IL-1, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ ). Im Rahmen der Reaktion auf die Bindung des Lipid A werden von den Makrophagen auch CD14-Moleküle in die Umgebung freigesetzt. Diese können dann auch Zellen, die nicht auf das Lipid A reagieren, beeinflussen (Ulevitz et al., 1993). Beispielsweise exprimieren Zellen des Endothels nach Bindung von CD14-Molekülen vermehrt andere Moleküle wie Selektine und Integrine, die wiederum eine vermehrte Adhäsion von Leukozyten und Thrombozyten an den Gefäßwänden bewirken. Die vermehrte Adhäsion von Thrombozyten an die Gefäßwand führt zu Aktivierung der Blutgerinnung und Freisetzung von Kininen wie Bradykinin, mit der Folge der Entstehung von Thromben. Diese induzieren im Zuge ihres Abbaus die Fibrinolyse. Die Kininfreisetzung bewirkt zudem eine Vasodilatation.

Das CD14 kann durch die Bindung an eine LPS-Bindungsstelle, Komplexe mit LPS und LBP ausbilden. Anti-CD14 Antikörper können die LBP-vermittelte LPS-abhängige Stimulierung von Monozyten und Makrophagen blockieren (Wright et al., 1990).

## **1.5 Das „Lipopolysaccharid Bindende Protein“ (LBP)**

### **1.5.1 Das LBP: ein Akut-Phase Protein**

Das LBP ist ein Protein der akuten Phase mit 58 kD aus hepatischer Herkunft (Tobias und Ulevitch, 1993). Es bindet am Lipidanteil A des LPS der Gram-negativen Bakterienzellwand. Zusätzlich werden aber auch Lipidanteile der Gram-positiven Bakterienzellwand gebunden. Die von LBP gebundenen Bakterienbestandteile werden zu CD14-Rezeptoren (LPS-Rezeptor) auf Monozyten transportiert, die wiederum die Entzündungskaskade in einem positiven Rückkopplungseffekt stimulieren.

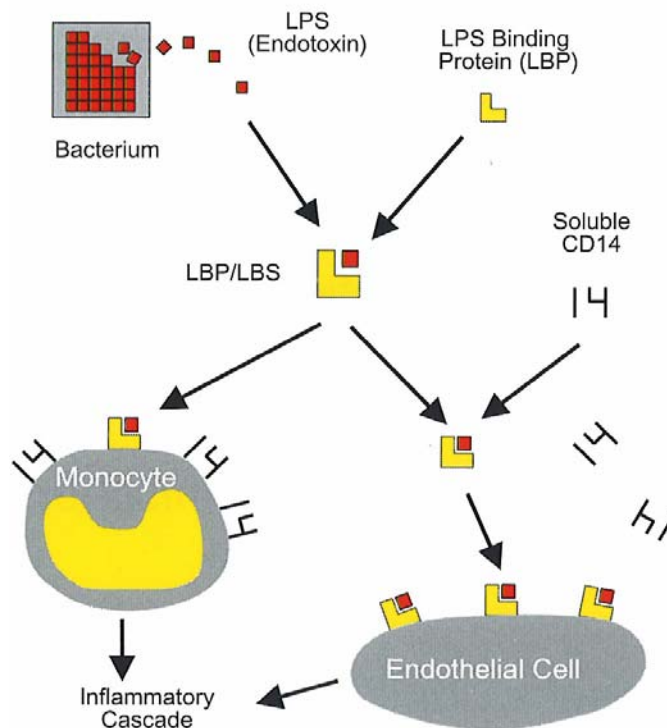


Abbildung 2 Wirkmechanismus des LBP (aus LBP Diagnostik Assay Daten, XOMA, 1999)

Das LBP differenziert ein bakterielles SIRS („systemic inflammatory response syndrome“) von einem nicht bakteriellen SIRS (Zweigner et al., 2006). Die Konzentration des LBP gibt Aufschluss über den Status des septischen Geschehen. Erste Ergebnisse zeigen insbesondere bei abdominalen Infektionen deutlich über dem Referenzbereich (2,0 µg/ml-18 µg/ml) liegende Konzentrationen für Patienten mit anhaltendem septischen Syndrom auf bis zu 40-60 µg/ml (Gallay et al., 1994).

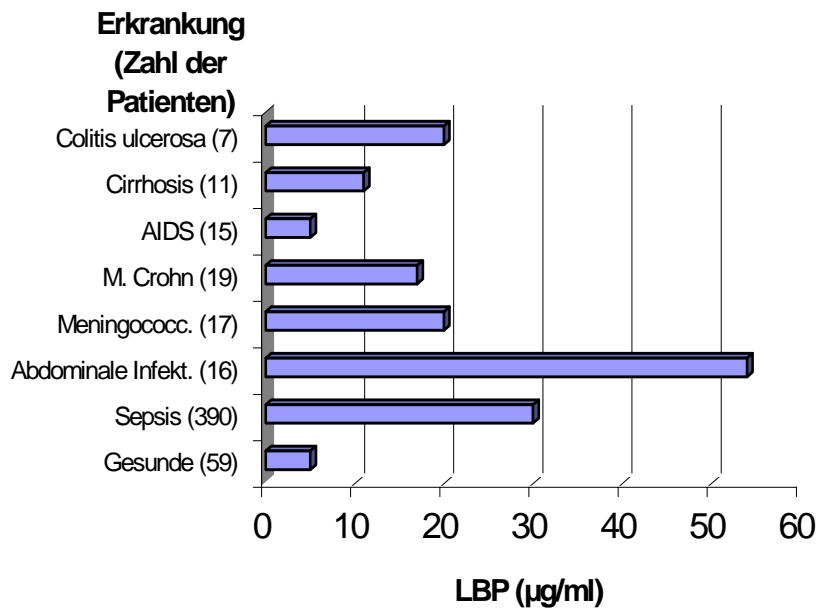


Abbildung 3 LBP Konzentrationen bei Gesunden und Erkrankten (aus LBP Diagnostic Assay, XOMA, 1999)

Die LBP-Produktion lässt sich durch IL-6 induzieren und dieser Effekt wird durch IL-1 verstärkt. Es handelt sich also um ein Akut-Phase Protein der Klasse 1 (Grube et al., 1994; Schumann et al., 1996).

Die pathophysiologische Kaskade in Bezug auf Sepsis und septischen Schock beginnt mit der bakteriellen Infektion eines Organismus unter der Voraussetzung, dass das Immunsystem der Person insuffizient ist. Weitere Voraussetzung ist die Ausschüttung von Toxinen, wie das LPS. Der Körper erkennt das LPS im Serum und die zellulären Rezeptoren. Die folgende massive inflammatorische Reaktion stört die Balance von Zytokinen und Mediatoren. Diese Kaskade indiziert eine erhöhte Produktion von Akut-Phase Proteinen in der Leber. Dies hat eine Veränderung der Körpertemperatur (Fieber oder Hypothermie) zur Folge, suprimiert die Funktion von immunologischen Zellen und verändert das Endothel. Die Endothel- und Muskelzellen des perivaskulären Bereichs sind ebenfalls in diesen Prozess involviert mit Expression von Adhäsionen der Endothelzellen und folgend Neutropenie, Extravasation von Zellen, kapillären Leckagen und perivaskulärem Ödem. Hier sind die LBP-Spiegel schon nach 2 bis 3 Tagen erhöht. Erhöhte Werte von LBP (>46 µg/ml) bei Gram-negativer Sepsis gehen einher mit deutlich

erhöhter Mortalität. Diesbezüglich zeigen einige Studien, dass in der Sepsis die Aussagekraft von LBP besser ist als andere Marker der akuten Phase wie IL-6, PCT oder CRP (Schumann und Zweigner, 1999; Zweigner et al., 2002).

### **1.5.2 Modulation der LPS-Effekte durch das LBP**

Das LBP besitzt eine starke Bindungsaffinität zu LPS (Tobias und Ulevitch, 1993). Deswegen verstärkt eine niedrige LBP-Konzentration bei einer erhöhten Menge von LPS die Zytokinausschüttung von Monozyten um den Faktor 100 bis 1000. In Gegenwart von LBP sind LPS-Mengen von 1 ng/ml ausreichend, um die Sezernierung der proinflammatorischen Zytokine IL-1, IL-6 und TNF- $\alpha$  durch Makrophagen auszulösen (Schumann et al., 1990).

Die Inhibition der LPS-Effekte durch erhöhte LBP-Konzentration im Serum ist eine Akut-Phase Reaktion und repräsentiert einen Verteidigungsmechanismus des Körpers bei schwerer Sepsis und während bakterieller Infektionen (Zweigner et al., 2001). Der Mechanismus, wie LBP die LPS-Effekte inhibiert, ist noch nicht abschließend geklärt.

## **II. Material und Methoden**

### **2.1 Material**

Bei dieser Arbeit wurde mit folgendem Instrumentarium, Geräten und Pharmaindustrie-Kits, gearbeitet:

#### **Dichtezentrifugation:**

|                      |                              |
|----------------------|------------------------------|
| 20 ml Spritzen       | Braun, Melsungen             |
| Kollodiumhülsen      | Sartorius, Göttingen         |
| Sterilfilter, 0,2 µm | Schleicher & Schuell, Kassel |
| Kunststoff Röhren    | Beckmann, München            |

#### **Kommerziell erworbene Assays („Kits“):**

|  |                                  |
|--|----------------------------------|
| Chemilumineszenz Immunoassay           | DPC-Biermann, Bad Nauheim        |
| hs CRP Dade Behring                    | Dade-Behring, Schwalbach         |
| Latexpartikel verstärkte Nephelometrie | Behring, Schwalbach              |
| LBP IMMULITE                           | DPC-Biermann, Bad Nauheim        |
| Immunoluminometrischer Assay PCT       | B.R.A.H.M.S. Diagnostica, Berlin |

#### **Geräte:**

|                         |                                  |
|-------------------------|----------------------------------|
| AvantiTM30 Zentrifuge   | Beckmann, München                |
| GS-6 Zentrifuge         | Beckmann, München                |
| Analysegerät IMMULITE   | DPC-Biermann, Bad Nauheim        |
| Behring Nephelometer II | Behring, Schwalbach              |
| XE 2000                 | Sysmex, Norderstedt              |
| Abbott Cell-dyn 3200    | Abbott, Wiesbaden                |
| Beckmann CX-9           | Beckmann, München                |
| Krypttor                | B.R.A.H.M.S. Diagnostica, Berlin |

#### **Zentrifuge / Ultrazentrifuge:**

|                                |                     |
|--------------------------------|---------------------|
| ROTIXA (8 min /4000 Umdrehung) | Hettich, Tuttlingen |
|--------------------------------|---------------------|

## 2.2 Methoden

### 2.2.1 Patientenkollektiv, Aufklärung und Einwilligung in die Studie

Aus drei verschiedenen chirurgischen Kliniken, der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Direktor Professor Dr. med. A. Hirner, dem Marienhospital Euskirchen, Abteilung für Chirurgie, Chefarzt Professor Dr. med. H. Schwering, und dem Kreiskrankenhaus Siegen-Haus Siegen, Abteilung für Chirurgie, Chefarzt Dr. med. Th. Gehrke, wurden insgesamt 54 Patienten aus der chirurgischen Notfall-Ambulanz mit dem Verdacht auf eine akute Appendizitis in die Studie eingeschlossen. Nach entsprechender Aufklärung und Einwilligung der Patienten wurden diese untersucht.

Im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung wurde die Anamnese, der klinische Untersuchungsbefund und die axilläre sowie rektale Körpertemperatur dokumentiert.

Von insgesamt 54 zunächst in die Studie aufgenommenen Patienten wurden 8 aufgrund von falscher Lagerung des Serums im Labor aus der Studie ausgeschlossen. Von den 46 verbliebenen Patienten waren 18 Männer und 28 Frauen. Das Alter betrug im Median 23 Jahre (Range 11- 64). Von den 46 Patienten wurden 25 appendektomiert.

Nach erster allgemeiner Untersuchung in der Ambulanz wurden die Patienten mit Verdacht auf Appendizitis über die Möglichkeit der Teilnahme an dieser Studie eingehend aufgeklärt. Sie erhielten eine „Patienteninformationsbroschüre“ (siehe Muster 1), in welcher der Hintergrund, das Vorgehen und das Ziel der Studie erklärt wurden. Die Patienten, die einverstanden waren, erhielten zusätzlich ein Einwilligungsdokument (siehe Muster 2). Bei minderjährigen Patienten erhielten die Erziehungsberechtigten zwei Formularen: die „Patienteninformationsbroschüre zur Studie für Erziehungsberechtigte“ (siehe Muster 3) und die „Einwilligung für Erziehungsberechtigte“ (siehe Muster 4).



Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Rheinischen Friedrich-Wilhelms Universität Bonn genehmigt. Es wurden die ethischen Grundsätze der Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki 2000 befolgt.

### **2.2.2 Anamnese und Untersuchung der Patienten**

In der notfallchirurgischen Ambulanz aller drei chirurgischen Kliniken erfolgte eine Routineuntersuchung im Rahmen der allgemeinen körperlichen Untersuchung. Die Patienten mit Verdacht auf akute Appendizitis wurden vom chirurgischen Assistenzarzt/Facharzt der Ambulanz untersucht. Primär wurde die Anamnese der Patienten erhoben. Die Befunde der Patienten, die der Studie zustimmten, wurden im „Anamnesebogen“ dokumentiert.

Die möglichen Begleiterkrankungen der in die Studie aufgenommenen Patienten wurden ebenfalls festgehalten, dabei wurde besonders auf bakterielle Infektionen geachtet.

Zusätzlich wurden in einem vorgefertigten Anamnesebogen (siehe Muster 5 am Ende der Studie: „Anamnesebogen akute Appendizitis“) der klinische Untersuchungsbefund und die axilläre und rektale Temperatur dokumentiert. Die später erhaltenen Laborparameter wie Leukozytenzahl und CRP wurden in diesen Bogen nachgetragen.

Bei der klinischen Untersuchung wurde eine abdominelle Palpation der Patienten durchgeführt. Dabei wurden konkrete Untersuchungsbefunde wie Druckschmerz über McBurney, positive/negative Blumberg Zeichen, positive/negative Rovsing Zeichen und positive/negative Psoas Zeichen erhoben. Es wurde bei jedem Patienten eine rektale Untersuchung durchgeführt und nach der Druckschmerzhaftigkeit bei der Palpation des Douglasraumes gefragt.

### **2.2.3 Verlaufskontrolle der Patienten**

Die Patienten mit unklarem Abdomen bei der Aufnahme wurden zur Beobachtung stationär aufgenommen. Die Verlaufskontrolle dieser Patienten wurde entsprechend erfasst. Nach etwa 8-

12 Stunden wurde abhängig vom klinischen Verlauf und den noch erhobenen, aber für diese Studie dann nicht mehr relevanten Laborparametern, bei Zunahme des Befundes operiert.

#### **2.2.4 Blutentnahme, Sammlung und Lagerung der Seren**

Es wurde peripheres venöses Blut bei Aufnahme der Patienten entnommen. Die Blutentnahme erfolgte nach entsprechender Desinfektion der Haut aus der oberen Extremität. Neben der Routine Blutabnahme wurden zusätzlich 5 ml Serumblut (EDTA-Blut) für die Studie abgenommen und in das Labor der Klinik mitgegeben. Diese Probe wurde bis zur Analyse im Kühlschrank bei 4°C gelagert.

#### **2.2.5 Parameterbestimmung im Labor**

Die Parameter Leukozytenzahl und CRP wurden in den einzelnen Kliniken erhoben und in den Studienbögen dokumentiert. Im Zentrallabor des Instituts für klinische Biochemie des Universitäts Klinikums Bonn (Prof. Dr. Siekmann) wurden die Messungen von LBP, PCT und IL-6 durchgeführt. Die Bestimmung der Enzyme erfolgte durch photometrische Analyse im Automatengeräte (siehe „Material“) mit Hilfe von fertigen Enzymkits (siehe „Material-Kommerziell erworbene Assays“) nach optimierten Standardmethoden der Deutschen Gesellschaft für klinische Chemie. Die Proben wurden entsprechend dem optimalen Messbereich, falls nötig, mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und die ermittelten Werte der Extinktion auf die Ausgangskonzentration zurückgerechnet.

##### **2.2.5.1 Bestimmung der Leukozytenzahl**

Die Bestimmung der Leukozytenzahl wurde durch die M.A.P.S.S-Technologie im Routineblutbild erhoben. Die Krankenhauskosten der Blutbildbestimmung lagen bei ca. 3,70 € pro Messung (einfacher Satz).

#### **2.2.5.2 Bestimmung des CRP**

Die Bestimmung des CRP erfolgte durch die mit Latexpartikeln verstärkte Nephelometrie mit einem Kit von Dade Behring, Schwalbach: „hs CRP Dade Behring“. Die Krankenhauskosten lagen bei ca. 5,78 € pro Messung (einfacher Satz).

#### **2.2.5.3 Bestimmung des PCT**

Die quantitative Bestimmung des PCT wurde mit Hilfe des LUMI® test PCT-Kit, einem standardisierten immunoluminometrischen Assay der Firma B.R.A.H.M.S, Diagnostica Berlin durchgeführt. Jede Messung kostet 12,70 € (einfacher Satz).

#### **2.2.5.4 Bestimmung des IL-6**

Die IL-6-Konzentrationen wurden ebenfalls mit einem kommerziellen Kit gemessen. Hier wurde mit dem Chemilumineszenz Immuno Assay der Firma DPC-Biermann, Bad Nauheim, gearbeitet. Die Bestimmung erfolgte im DPC-Biermann IMMUNITE-Gerät. Die Kosten lagen bei 13,70 € pro Messung.

#### **2.2.5.5 Bestimmung des LBP**

Die Firma DPC-Biermann stellte Test-Kits für die LBP-Messung zur Verfügung. Es handelte sich um LBP IMMULITE® zur quantitativen Messung des LBP im Serum. Es kam ein immunometrischer Assay zur Anwendung. Im Normkollektiv wird LBP im Serum in Konzentrationen von 2-10 µg/ml gefunden. (Immunolite Assay, DPC-Biermann). Die LBP-Bestimmung lag bei 13,70 € pro Messung.

## 2.6 Evidenzbasierte Medizin (EbM)

Die Evidenzbasierte Medizin hat in den letzten Jahren im medizinischen Bereich schnell an Bedeutung gewonnen. Es handelt sich um gewissenhaften, ausdrücklichen und vernünftigen Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten (Sackett et al., 1997).

Das medizinische Wissen verdoppelt sich ca. alle 5 Jahre mit der Folge, dass den Ärzten ein Überangebot an Daten zur Verfügung steht. Dieser Überschuss an Informationen beeinträchtigt das Auffinden von wissenschaftlich relevanten Daten und behindert den Überblick über den derzeitigen Wissenstand. Die EbM versucht durch randomisierte, kontrollierte Studien und klinisch wichtige Ergebnisse als Studienendpunkte (Lebensqualität, Rehospitalisierung, Schmerzen, Funktionalität, Mortalität etc.) eine Evaluierung durchzuführen, Lücken aufzufüllen und den Ärzten wissenschaftlich abgesicherte, praxisbezogene Erkenntnisse und Leitlinien zu bieten.

Die EbM als Integration der bestverfügbaren medizinischen Information mit der klinischen Expertise und den Patientenpräferenzen setzt dafür moderne Strategien der medizinischen Informationstechnologie ein. Diese erlauben auch bei hohem Zeitdruck einen adäquaten Umgang mit dem „Informationsdschungel“.

In der Diskussion dieser Arbeit haben wir einige der Ergebnisse, die über die EbM bei der akuten Appendizitis publiziert sind, versucht darzustellen und mit den gewonnenen Ergebnissen verglichen.

## 2.7 Statistik

Für die statistische Auswertung wurden die üblichen Methoden zur Berechnung von Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) benutzt.

$$M = \frac{\sum X_i}{N} \qquad SD = \left( \frac{\sum (X_i - M)^2}{N - 1} \right)^{1/2}$$

Die Korrelation der Grundgesamtheit ergibt sich aus der Kovarianz zweier Datensätze, dividiert durch das Produkt aus deren Standardabweichungen:

$$r = \sqrt{\frac{SQ_3}{SQ_1}} = \frac{s_{xy}}{s_x \cdot s_y}$$

Regressionsanalyse: Dabei wird durch eine Reihe von Beobachtungen eine Gerade nach der Methode der kleinsten Quadrate geführt.

$$y(x_i) = b_0 + b_1 \cdot x_i$$

Alle Berechnungen wurden mit Hilfe elektronischer Datenverarbeitung auf einem IBM-kompatiblen Personalcomputer unter Microsoft Windows XP und der Tabellenkalkulation Excel für Windows XP (Microsoft, Redmond, USA) durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm INSTAT, Version 3.01 der Firma Graph Pad, Vermont, USA.

Die stochastische Signifikanz oder Unterschiede zwischen den Gruppen wurde mittels Student-t Test und einer Welch Korrektur, wenn erforderlich, überprüft.

Unterschiede bei einem  $P$ -Wert  $< 0,05$  wurden als signifikant angesehen, Unterschiede bei einem  $P$ -Wert  $< 0,001$  wurden als hoch signifikant angesehen.

### **III. Ergebnisse**

#### **3.1 Patientenkollektiv**

Die Zuteilung der Patienten (n=46) erfolgt anhand der definierten Befunde zufällig in zwei Gruppen: Non-Appendizitis-Gruppe (n=27) und Appendizitis-Gruppe (n=19).

Die erste Gruppe bildeten die konservativ behandelten Patienten (ohne Operation) plus 6 Patienten, die appendektomiert wurden und anschließend in der Histologie eine neurogene oder katarrhalische Appendizitis aufwiesen. Ebenso wurde der Patient, der eine Oxiuriasis in der Histologie des Präparates zeigte, in diese Gruppe eingeordnet (Non-Appendizitis-Gruppe).

Die zweite Gruppe bildeten die operierten Patienten, die im histologischen Befund eine akute Appendizitis aufwiesen (Appendizitis-Gruppe).

Die Patienten der Non-Appendizitis-Gruppe teilten sich in 8 Männer und 19 Frauen auf, in der Appendizitis-Gruppe waren es 10 Männer und 9 Frauen.

In der Non-Appendizitis-Gruppe lag das Alter der Patienten zwischen 11 bis 62 Jahren, in der Appendizitis-Gruppe zwischen 12 bis 59 Jahren.

|                         | MITTELWERT<br>(JAHRE) | M<br>(JAHRE) | SD<br>(JAHRE) |
|-------------------------|-----------------------|--------------|---------------|
| Non-Appendizitis-Gruppe | 26,70                 | 23,00        | 13,19         |
| Appendizitis-Gruppe     | 28,63                 | 24,00        | 12,57         |

Tabelle 4 Mittelwert, Median und Standardabweichung des Alters der Patienten in Jahren

### **3.2 Axilläre und rektale Temperatur**

Die axilläre Temperatur variierte in der Non-Appendizitis-Gruppe zwischen 35,3°C bis 37,9°C mit einem Mittelwert von 36,40°C +/- 0,62°C. In der Appendizitis-Gruppe lag die Temperatur zwischen 35°C bis 38,6°C mit einem Mittelwert von 36,67°C +/- 0,97°C. Diese Werte unterscheiden sich nicht statistisch signifikant voneinander.

Die rektale Temperatur in der Non-Appendizitis-Gruppe schwankte zwischen 36,2°C bis 38,6°C mit einem Mittelwert von 37,23°C +/- 0,58°C. In der Appendizitis-Gruppe fanden sich Temperaturen zwischen 36,5°C bis 39,6°C mit einem Mittelwert von 37,76°C +/- 0,64°C.

Die Temperaturdifferenz (axilläre Temperatur/rektale Temperatur) variierte ebenfalls in beiden Gruppen. In der Non-Appendizitis-Gruppe fanden sich Temperaturdifferenzwerte zwischen 0,3°C bis 1,3°C mit einem Mittelwert von 0,83°C +/- 0,36°C. In der Appendizitis-Gruppe fanden wir Differenzen zwischen 0,3°C bis 2,4°C mit einem Mittelwert von 1,02°C +/- 0,63°C.

### **3.3 Begleiterkrankungen**

Es wurden in beiden Gruppen die Begleiterkrankungen erhoben. In keinem der dokumentierten Fälle ließen die Begleiterkrankungen einen relevanten Einfluss auf die Aussagekraft der erhobenen Entzündungsparametern erkennen, so dass diese im weiteren Verlauf ohne Berücksichtigung blieben.

### 3.4 Differenzialdiagnosen der Non-Appendizitis-Gruppe

In der Non-Appendizitis-Gruppe fanden sich bei den nicht operierten Patienten für die abdominellen Beschwerden ursächlich sechs unterschiedliche Erkrankungen.

| ENTLASSUNGSDIAGNOSE<br>NON-APPENDIZITIS-GRUPPE | NON-APPENDIZITIS-GRUPPE<br>(n=21) |
|--|-----------------------------------|
| Akute Gastroenteritis                          | 10                                |
| Enteritis                                      | 3                                 |
| Harnwegsinfekt                                 | 3                                 |
| Ovarica dextra Syndrom                         | 1                                 |
| Bakterielle Kolpitis                           | 1                                 |
| Unklare abdominelle Beschwerden                | 3                                 |

Tabelle 5 Differenzialdiagnosen bei den nicht operierten Patienten in der Non-Appendizitis-Gruppe

### 3.5 Histologische Ergebnisse

Die histologischen Untersuchungsbefunde der intraoperativ gewonnenen Präparate ergaben folgende Ergebnisse.

| HISTOLOGIE   | n=25 |
|--|------|
| Akute ulzeröse/gangränöse Appendizitis             | 9    |
| Akute Appendizitis                                 | 8    |
| Fibrosierende/chronisch fibrosierende Appendizitis | 2    |
| Katarrhalische Appendizitis                        | 3    |
| Neurogene Appendikopathie                          | 1    |
| Infarzierte Appendizitis/Oxiuriasis                | 2    |



Tabelle 6 Histologische Ergebnisse in der Appendizitis-Gruppe

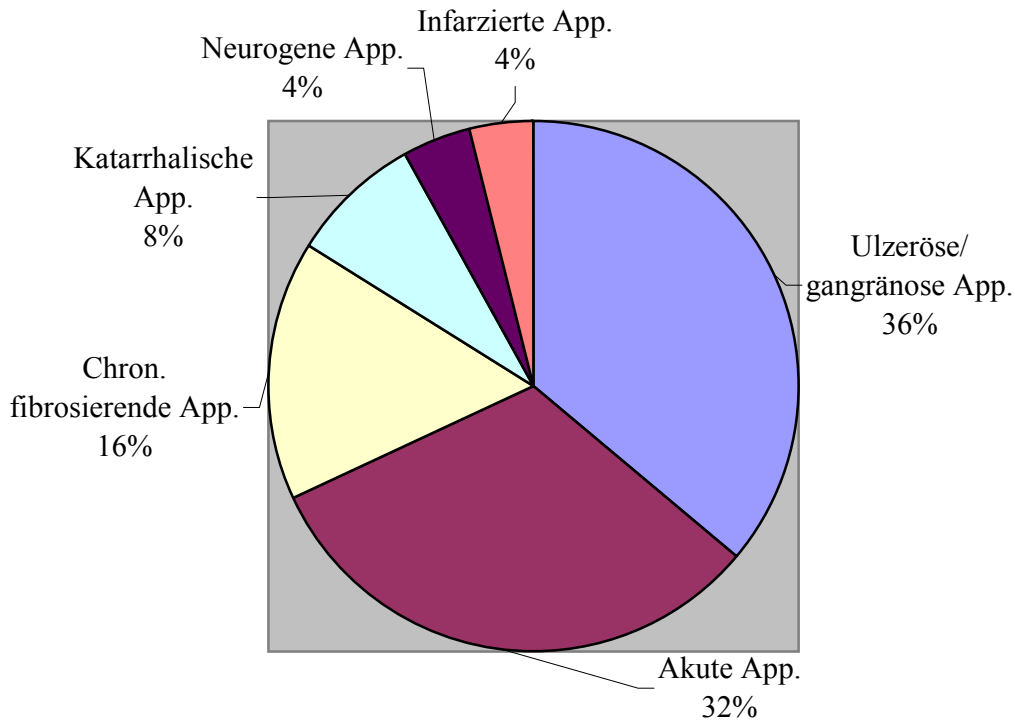


Abbildung 4 Histologie der intraoperativ gewonnenen Präparate

### 3.6 Datenanalyse

Bei jedem Patienten wurden die Werte für LBP ( $\mu\text{g/ml}$ ), Leukozytenzahl ( $\times 1000/\mu\text{l}$ ), PCT ( $\text{ng/ml}$ ), CRP ( $\text{mg/l}$ ) und IL-6 ( $\text{pg/ml}$ ) dokumentiert.

#### 3.6.1 Statistische Auswertung der Leukozytenzahl, PCT, CRP, IL-6 und des LBP

##### 3.6.1.1 Leukozytenzahl

Die Untersuchung der Leukozytenzahl zeigte die bereits bekannte Verbindung zwischen Infektion und Anstieg der Leukozytenzahl. Eine direkte Abhängigkeit oder der Rückschluss auf

die Diagnose Appendizitis ist jedoch nicht möglich. Der höchste Wert wurde bei einem Patienten mit einer Harnwegsinfektion gefunden mit einer Leukozytose von 21,1 (x1000/ $\mu$ l), während in der Appendizitis-Gruppe der höchste gemessene Wert der Leukozytenzahl bei 17,9 (x1000/ $\mu$ l) lag. Die Leukozytenzahlen waren in der Appendizitis-Gruppe signifikant höher als in der Non-Appendizitis-Gruppe.

|  |                 | MITTELWERT | SD   | P     |
|--|-----------------|------------|------|-------|
| <b>Leukozytenzahl<br/>(x1000 /<math>\mu</math>l)</b> | Non-App.-Gruppe | 8,89       | 2,66 | 0,008 |
|  | App.-Gruppe     | 12,58      | 4,00 |       |

Tabelle 7 Statistische Auswertung der Leukozytenzahl

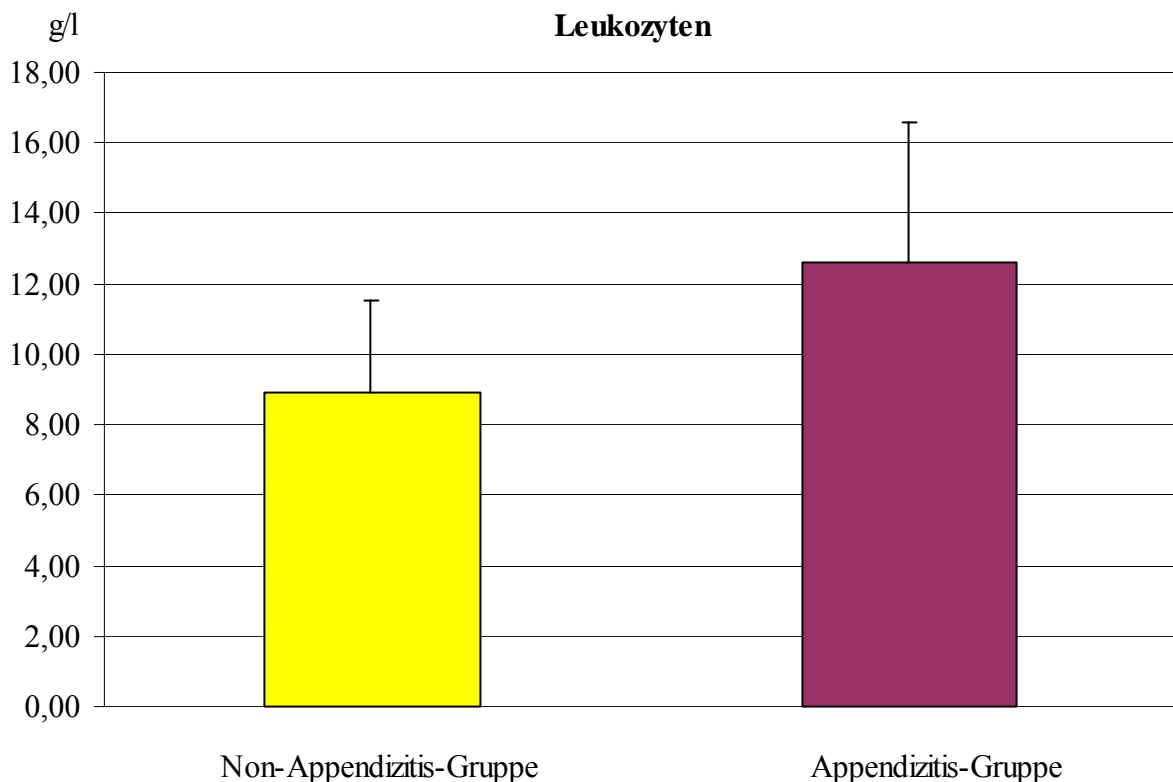


Abbildung 5 Leukozytenzahl-Mittelwert und SD

### 3.6.1.2 PCT-Werte

Das PCT erreichte bei der Messung nur niedrige Werte in beiden Gruppen. Bei keinem Patienten wurde der Normalwert (0,5 ng/ml) überschritten. Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant.

|                              |                 | MITTELWERT | SD   | P     |
|------------------------------|-----------------|------------|------|-------|
| <b>PCT</b><br><b>(ng/ml)</b> | Non-App.-Gruppe | 0,12       | 0,03 | 0,290 |
|                              | App.-Gruppe     | 0,14       | 0,04 |       |

Tabelle 8 Statistische Auswertung der PCT-Werte

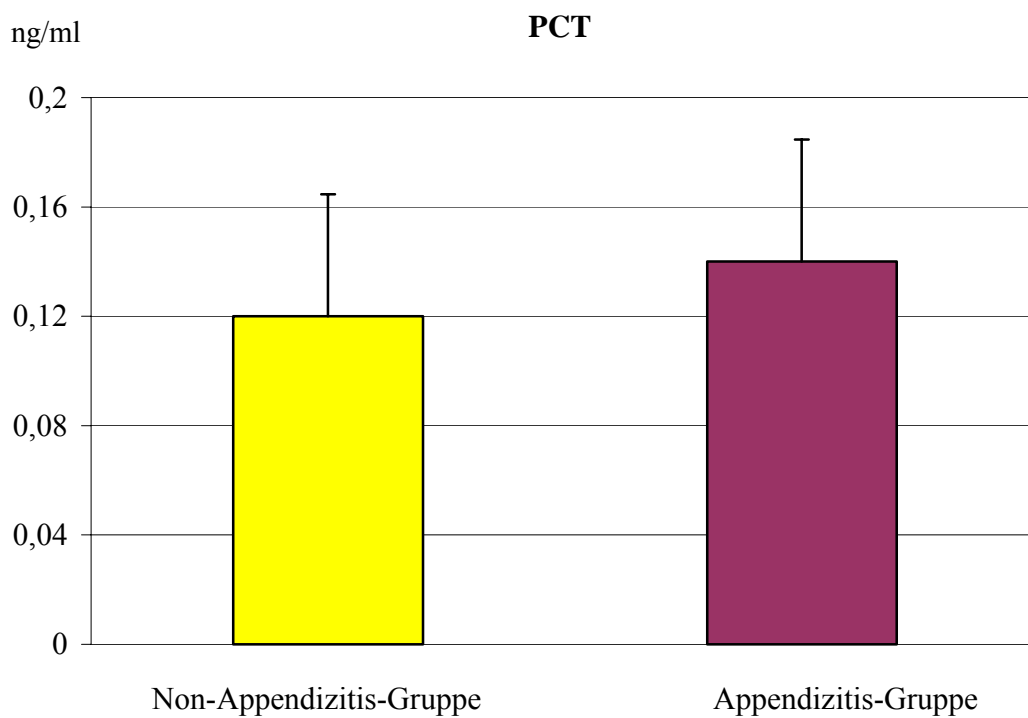


Abbildung 6 PCT-Mittelwert und SD

### 3.6.1.3 CRP-Werte

Die CRP-Werte waren stets erhöht bei Patienten mit eindeutigen klinischen Infektionszeichen. In der Non-Appendizitis-Gruppe lagen Werte bis 40 mg/l zum Beispiel bei Fällen wie Gastroenteritis mit Begleiterkrankungen, Harnwegsinfekten, chronischer Hepatitis oder zwei Fällen mit zusätzlicher akuter Bronchitis vor. Trotzdem waren die Werte in der Appendizitis-Gruppe signifikant höher als in der Non-Appendizitis-Gruppe, auch wenn eine größere Varianz der Werte zu beobachten war. Man erreicht hier ein *P*-Wert von 0,05, statistisch als signifikant in der Diagnose der akute Appendizitis anzusehen. Je höher der Infektionsgrad war, desto höher war der CRP-Wert.

|                       |                 | MITTELWERT | SD    | P    |
|-----------------------|-----------------|------------|-------|------|
| <b>CRP<br/>(mg/l)</b> | Non-App.-Gruppe | 12,05      | 17,20 | 0,05 |
|                       | App.-Gruppe     | 31,43      | 34,49 |      |

Tabelle 9 Statistische Auswertung der CRP-Werte

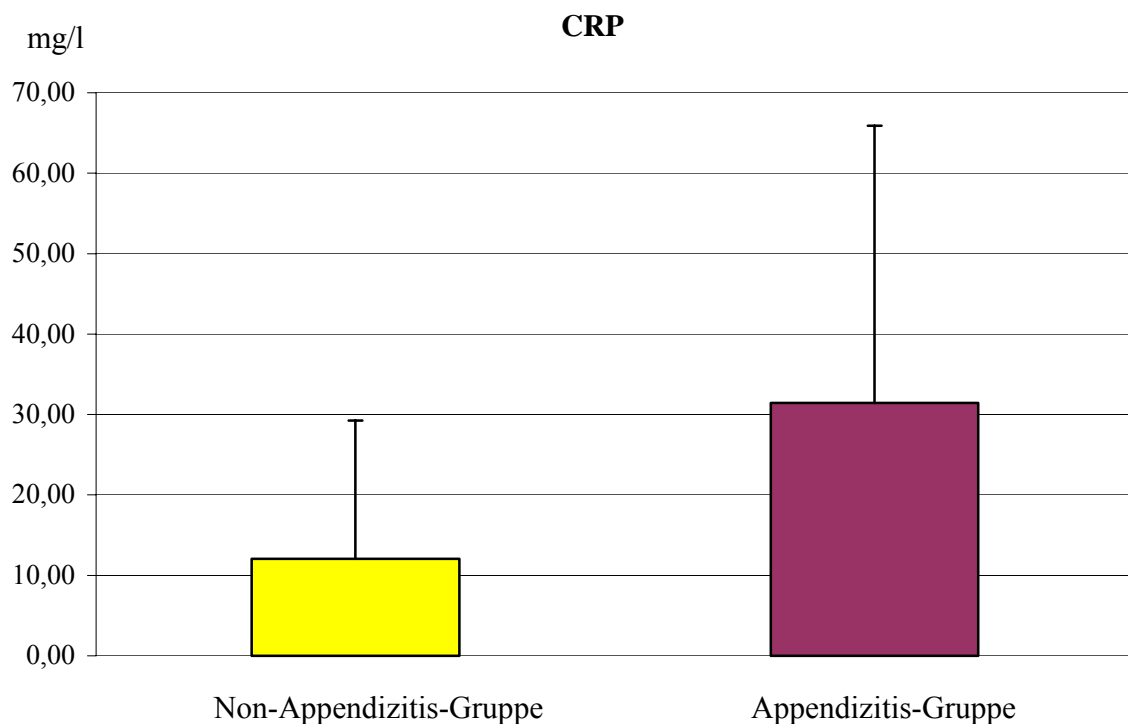


Abbildung 7 CRP-Mittelwert und SD

### 3.6.1.4 IL-6 -Werte

Es fällt ein deutlich höhere IL-6 Mittelwert in der Appendizitis-Gruppe auf. In dieser Gruppe übersteigen 32% der Patienten die Normgrenze. Innerhalb der Appendizitis-Gruppe kann man eine Korrelation zwischen der Höhe des gemessenen IL-6-Wertes und dem späteren histologischen Ergebnis erkennen. Je deutlicher der Infekt war, desto höher war der IL-6-Wert. Die Ergebnisse sind auch hier statistisch signifikant.

|                         |                 | MITTELWERT | SD    | P     |
|-------------------------|-----------------|------------|-------|-------|
| <b>IL-6<br/>(pg/ml)</b> | Non-App.-Gruppe | 6,33       | 4,50  | 0,007 |
|                         | App.-Gruppe     | 16,87      | 13,61 |       |

Tabelle 10 Statistische Auswertung der IL-6-Werte

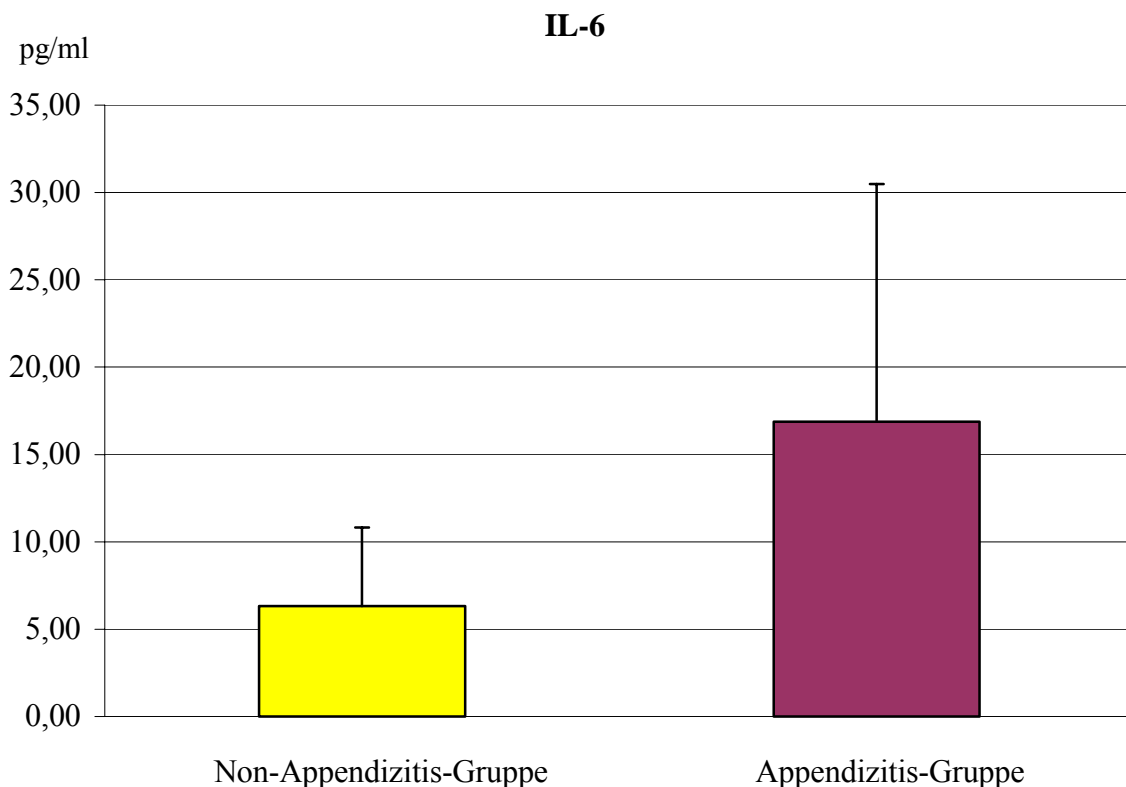


Abbildung 8 IL-6-Mittelwert und SD

### 3.6.1.5 LBP-Werte

Die Tabelle 11 zeigt die Werte des LBP der einzelnen Gruppen. In der Non-Appendizitis-Gruppe variierten die Werte zwischen 6,5 und 29,0 µg/ml. Das Maximum wurde bei einem Patienten mit einer Gastroenteritis erreicht. In der Appendizitis-Gruppe schwankten die Werte zwischen 3,5 und 40,5 µg/ml. Der minimale und maximale Wert korrelierte jeweils mit einem entsprechenden histologischen Ergebnis der Appendix. Der niedrigste Wert lag bei einem Patienten mit einer subakuten Appendizitis vor. Der höchste Wert lag bei einer histologisch floriden Appendizitis vor. Die restlichen Werte zeigten jedoch keinen eindeutig direkten Zusammenhang mit dem histologisch verifizierten Entzündungsgrad des operativen Präparates. Zum Teil zeigten hochgradige Appendizitiden lediglich mittlere LBP-Werte.

|                              |                 | MITTELWERT | SD    | P     |
|------------------------------|-----------------|------------|-------|-------|
| <b>LBP</b><br><b>(µg/ml)</b> | Non-App.-Gruppe | 10,95      | 7,28  | 0,113 |
|                              | App.-Gruppe     | 18,68      | 13,21 |       |

Tabelle 11 Statistische Auswertung der LBP-Werte

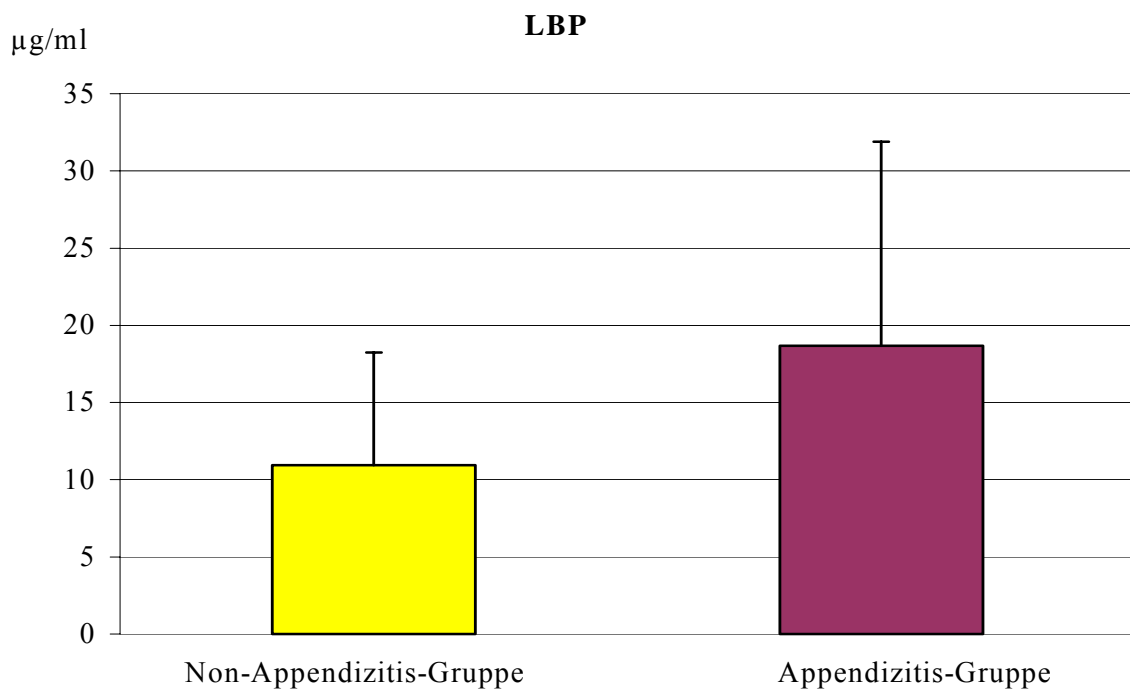
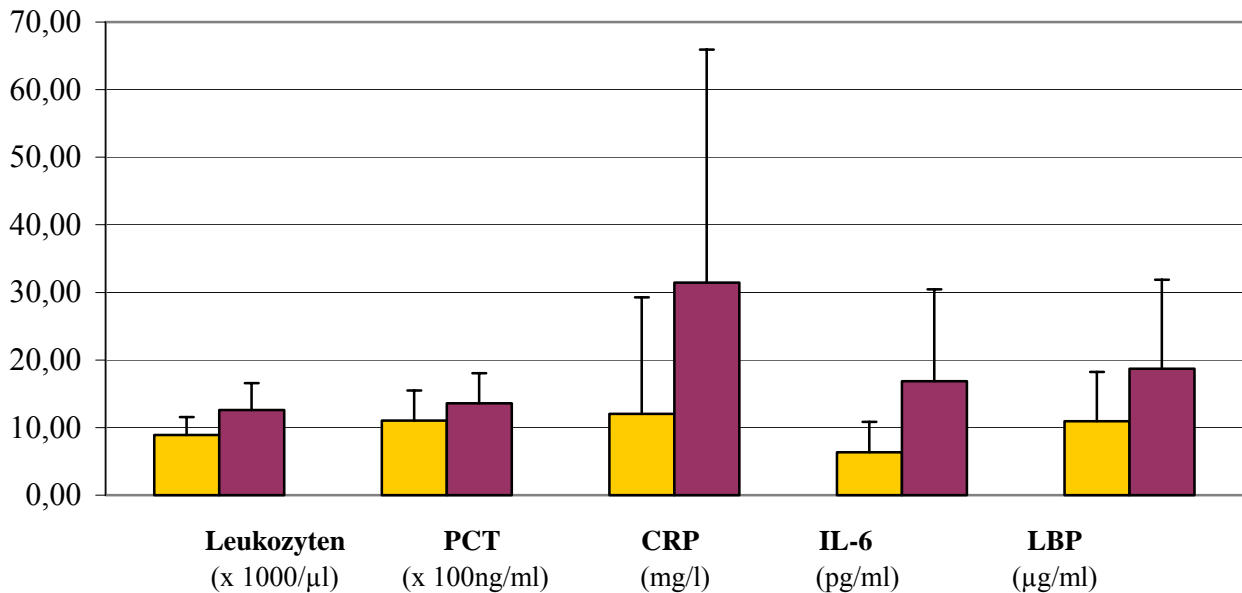


Abbildung 9 Vergleich des LBP-Mittelwert und SD

### 3.7 Statistische Analyse

Vergleich der Mittelwert und SD der Parameter  
in beiden Studiengruppen



**Non-Appendizitis-Gruppe / Appendizitis-Gruppe**

Abbildung 10 Vergleich der Mittelwerte und der SD der gemessenen Parameter in beide Studiengruppen. Die PCT-Werte wurden zur besseren Darstellung x 100 multipliziert

Man erkennt, dass nur drei der fünf Parameter signifikant unterschiedlich bei der akuten Appendizitis sind. Dieses gilt für, die Leukozytenzahl, das CRP und das IL-6, nicht signifikant unterschiedlich sind die Werte für PCT und LBP.

### 3.8 Lineare Regressionen

#### 3.8.1 LBP versus Leukozyten in der Appendizitis-Gruppe

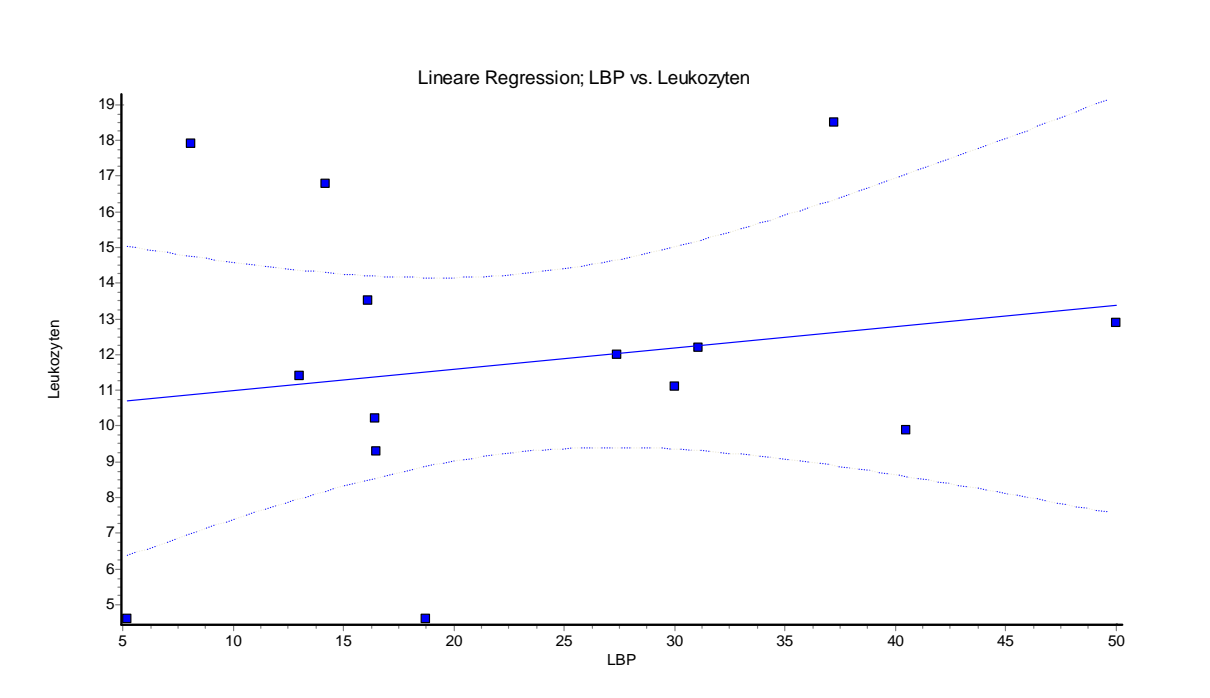


Abbildung 11 Lineare Regression von LBP versus Leukozyten in der Appendizitis-Gruppe

Der Korrelationskoeffizient ( $r$ ) beträgt KK: 0,1877;  $r^2 = 0,03525$ .

Der Wert ist mit  $P = 0,57$  nicht signifikant. Es besteht also kein linearer Zusammenhang zwischen dem LBP Wert und der Leukozytenzahl.



### 3.8.2 LBP versus CRP in der Non-Appendizitis-Gruppe

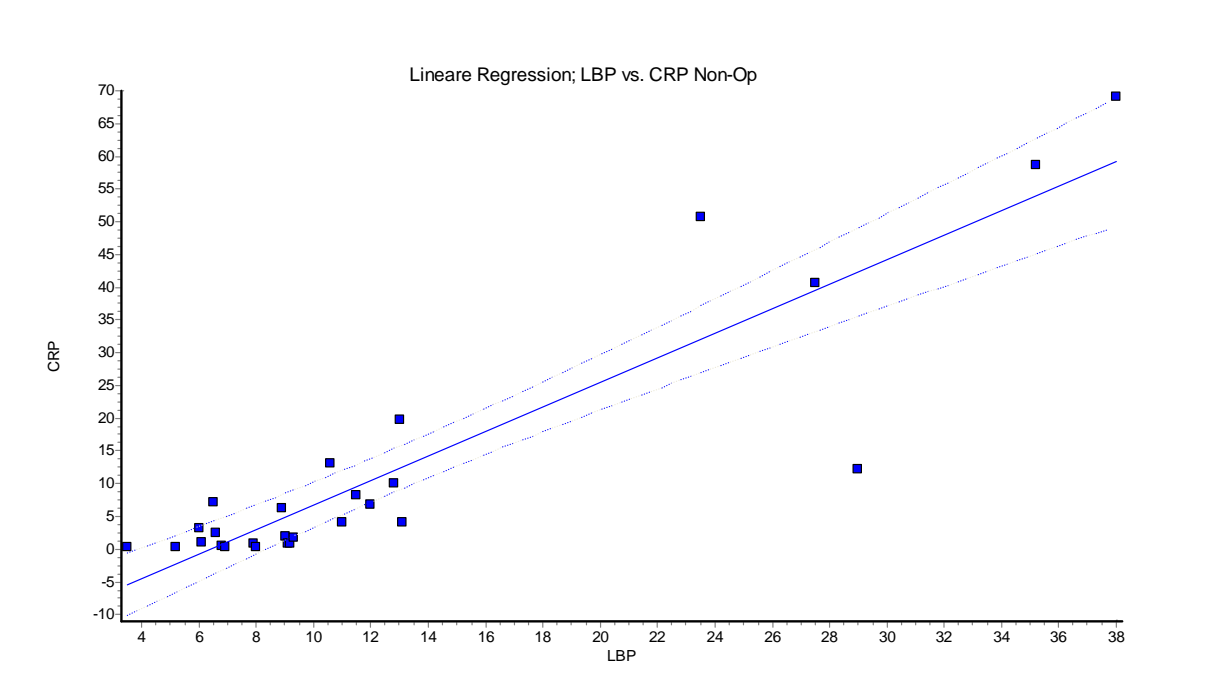


Abbildung 12 Lineare Regression von LBP versus CRP in der Non-Appendizitis-Gruppe

Der Korrelationskoeffizient ( $r$ ) beträgt  $0,90$ ;  $r^2 = 0,81$ .

Der Wert ist mit  $P < 0,0001$  signifikant. Es besteht also statistisch ein linearer Zusammenhang zwischen dem LBP Wert und den Werten für das CRP.

Es ist zu erkennen, dass je höher die Werte für das CRP sind, desto höher sind auch die Werte für das LBP. Es gibt also einen positiven Zusammenhang zwischen diesen beiden Entzündungsparametern.

### 3.8.3 LBP versus CRP in der Appendizitis-Gruppe

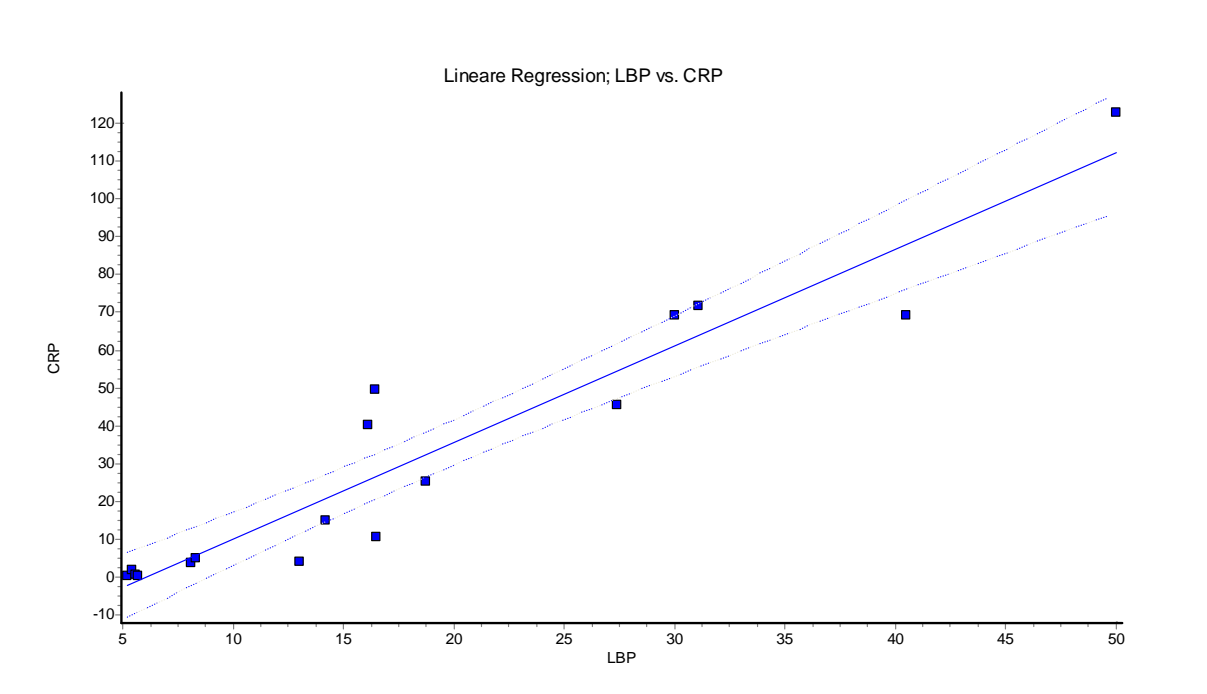


Abbildung 13 Lineare Regression von LBP versus CRP in der Appendizitis-Gruppe

Der Korrelationskoeffizient ( $r$ ) beträgt KK: 0,9498;  $r^2 = 0,90$ .

Der Wert ist mit  $P = 0,0001$  signifikant. Es besteht auch hier statistisch ein linearer Zusammenhang zwischen dem LBP und den CRP Werten in der Appendizitis-Gruppe. Das heißt, je höher die Werte für das CRP sind, desto höher sind auch die Werte für das LBP.

Es gibt einen positiven Zusammenhang zwischen diesen beiden Entzündungsparametern. Hier muss jedoch bemerkt werden, dass sich dieses positive Ergebnis nur durch wenige Werte manifestiert und somit die Aussagekraft dieser Analyse aufgrund der Fallzahl eingeschränkt ist.

### 3.8.4 LBP versus IL-6 in der Appendizitis-Gruppe

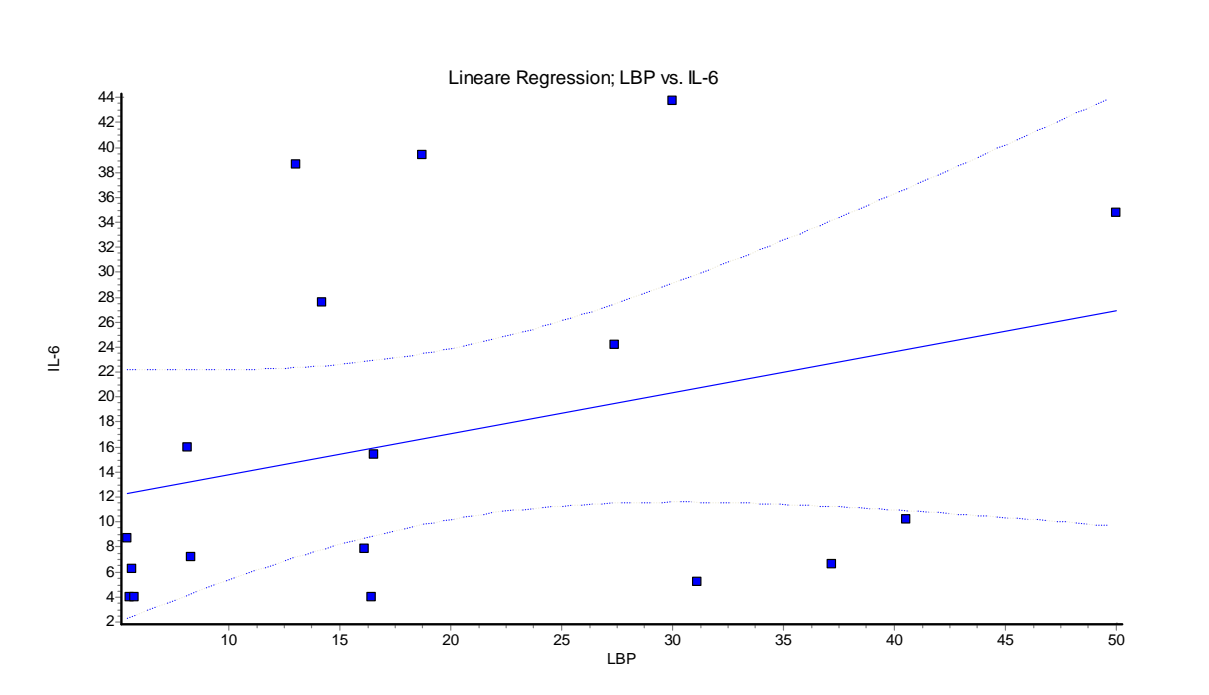


Abbildung 14 Lineare Regression von LBP versus IL-6 in der Appendizitis-Gruppe

Der Korrelationskoeffizient ( $r$ ) beträgt KK: 0,3184;  $r^2 = 0,10$ .

Der Wert ist mit  $P = 0,19$  nicht signifikant. Es besteht statistisch kein linearer Zusammenhang zwischen dem LBP Wert und den IL-6 Werten.

## **IV. Diskussion**

Ziel der Studie war es zu überprüfen, ob das LBP ein für die Diagnostik und Früherkennung der akuten Appendizitis geeigneter Entzündungsparameter ist und ob dieser Parameter sinnvoll bei der Differenzialdiagnose der Erkrankung sein kann.

Ein weiterer Aspekt dieser Studie war es, eine Kosten-Nutzen-Analyse der Bestimmung des LBP im Rahmen der Routinediagnostik bei Verdacht auf Appendizitis aufzustellen. Wegen der Häufigkeit der Verdachtsdiagnose Appendizitis in der Klinik und der daraus folgenden Diagnostik mit ihren Kosten, sollte ein neuer Aspekt in der Routinediagnostik auch unter diesem wirtschaftlichen Blickwinkel betrachtet werden.

Bei der akuten Appendizitis wird zur Zeit über schnelle diagnostische Möglichkeiten, die beste präoperative Therapieentscheidung (laparoskopische oder offene Verfahren (Harell et al., 2006; Warren et al., 2006) und die daraus resultierenden wirtschaftlichen Aspekte im Krankenhaus diskutiert. Die EbM beinhaltet in diesem Fall die Suche nach der jeweils wissenschaftlichen Evidenz zur Beantwortung der klinischen Fragestellung mit methodischen Follow-up Studien von Patienten, die in einem einheitlichen, frühen Stadium dieser Krankheit in die Studie aufgenommen wurden.

### **4.1 LBP und akute Appendizitis**

Das LBP kann bereits bakterielle Lokalinfectionen vor der systemischen Ausbreitung anzeigen (Mueller et al., 2005). Nun stellt sich die Frage, ob und wie weit dieser Parameter bei kleineren Infektionen bereits eingesetzt werden soll und wann der richtige Zeitpunkt dafür ist. In unserer Studie hat sich als Trend herausgestellt, dass das LBP als Frühentzündungsparameter insbesondere in der operierten Gruppe (Patienten mit klinischem Verdacht auf eine akute Appendizitis) einen Informationswert hat.

In der Studie von Myc et al. von 1996, hat sich bereits gezeigt, dass bei Bakteriämie, Sepsis und septischem Schock die höchsten LBP-Werte zu erwarten sind (>40-60 µg/ml). Bei viralen und

nichtinfektiösen Entzündungsreaktionen konnte ein Anstieg der Konzentration von LBP nicht gezeigt werden. Bei lokalisierten bakteriellen Infektionen zeigte sich aber ein Anstieg des LBP-Wertes, der jedoch im Gegensatz zu systemischen Verläufen nicht signifikant ausfällt (Myc et al., 1996). Diese Abhängigkeit bestätigte sich auch in unserer Studie bei Patienten mit Verdacht auf Appendizitis. Es zeigten sich in der Appendizitis-Gruppe (operierte Patienten) häufig erhöhte LBP-Werte auch ohne dass klinische Zeichen auf eine schwere Infektion oder Sepsis vorlagen. Jedoch wurde bestätigt, dass das LBP nicht sensitiv genug ist, um frühe und lokale Infektionen zu erfassen.

#### **4.2 Patientengruppen und diagnostische Phase in der Studie**

Die demographische Verteilung der untersuchten Patienten, die in der Studie an einer Appendizitis oder einer anderen Erkrankung litten, unterschied sich nicht im Hinblick auf das Alter (Non-Appendizitis versus Appendizitis: Alter Median: 23 Jahre versus 24 Jahre, Range: 11 bis 63 Jahre versus 12 bis 59 Jahre) sowie die Geschlechtsverteilung. Die Geschlechterverteilung unterschied sich in beiden Gruppen dahingehend, dass in der Non-Appendizitis-Gruppe fast doppelt so viele Frauen waren wie in der Appendizitis-Gruppe (Non-Appendizitis versus Appendizitis: 19 weiblich/8 männlich versus 9 weiblich/10 männlich). Dies lässt sich unter anderem durch die Diagnosen, die in dieser Gruppe letztlich festgestellt wurden, erklären. Hier traten häufig Diagnosen wie z.B. eine Kolpitis oder Harnwegsinfekte, die dem weiblichen Geschlecht zuzuordnen sind, auf. Der Studie von Al Omran et al., 2003 zeigt eine leichte höher Inzidenz der Appendizitis bei Männer (58%) als bei Frauen, in Alter zwischen 10 und 19 Jahre (Al Omran et al., 2003).

#### **4.3 Signifikante Entzündungsmarker in der Studie**

Von den fünf gemessenen Entzündungsmarkern in unserer Studie (Leukozyten, PCT, CRP, IL-6 und LBP) sind nur drei statistisch signifikant: die Leukozytenzahl, das CRP und das IL-6.

### **4.3.1 Die Leukozytenzahl**

Die Leukozytenzahl ist bei 70-90% der Patienten mit akuter Appendizitis erhöht mit einer Sensitivität von 92% und einer Spezifität von 100% (Sabiston, 1997). Die Leukozytenzahlbestimmung ist als Teil des Blutbildes eine Routinemaßnahme bei Verdacht auf Infektion. Die Sensitivität dieses Parameters ist höher, wenn die Messung bei Beginn der klinischen Symptome einer Appendizitis durchgeführt wird und verliert langsam an Wichtigkeit, wenn die Symptome bereits seit längerem bestehen (Clyne und Olshaker, 1999). In der Studie zeigte es sich ein signifikant häufiges Auftreten einer Leukozytose im Fall einer akuten Appendizitis, wobei man auf den Schweregrad der Infektion entsprechend der Höhe der Leukozytenzahl schließen konnte.

Aus der finanzielle Aspekt spielt die Bestimmung von Leukozytenzahl keine konkurrenente Rolle. Die Kosten der Blutbildbestimmung liegen bei ca. 3,70 € pro Messung (Stand 2004) und haben somit geringe wirtschaftliche Relevanz im Vergleich zur hohen Aussagekraft dieses Parameters.

### **4.3.2 Das CRP**

Das CRP ist ebenfalls ein Parameter, der in vielen Krankenhäusern in der Standarddiagnostik bei einem Verdacht auf einen akuten abdominalen Infekt bestimmt wird. Die Sensitivität des CRP liegt bei der akute Appendizitis bei 87% mit 82% Spezifität (Hallan und Asberg, 1997; Clyne und Olshaker, 1999). Das CRP steigt in den ersten 6 bis 12 Stunden der Appendizitis (Gurleyik et al., 1995). Bei perforierter Appendizitis steigt das CRP und damit die Wichtigkeit dieses Parameters in der Diagnostik (Andersson et al., 1999). Die Kosten betragen für das CRP ca. 5,78 € pro Messung (Stand 2004). Im Rahmen der Studie wurde eine diagnostische Wertigkeit von CRP gezeigt.

### **4.3.3 Das IL-6**

Das IL-6 ist ein Frühinfektionsmarker bei der SIRS und bei Gewebeschädigungen (Almagor et al., 2005). Wegen seiner guten Korrelation zum Verlauf von schweren entzündlichen Prozessen oder einer Sepsis wird es immer mehr bestimmt trotz der hohen Kosten (13,70 € pro Messung, Stand 2004). In unserer Studie war das IL-6 deutlich signifikant erhöht bei der akuten Appendizitis. Gurleyik et al. sehen jedoch in ihrer Studie den Benefit dieser Messung bei akuter Appendizitis nicht wegen unannehmbare hoher falsch-negativen (17%) und falsch-positiven (54%) Ergebnissen (Gurleyik et al., 2002). Es bleibt die Diskussion, ob das IL-6 trotz der Kosten in der diagnostischen Phase bei Verdacht auf Appendizitis regelmäßig erhoben werden sollte. Hierbei sollte er aber für die nicht eindeutig zu erkennenden Fälle vorbehalten bleiben, denn bei sicherer Klinik der akuten Appendizitis ist weitere Diagnostik nicht notwendig.

## **4.4 Nicht relevante Parameter in der Studie**

In der statistischen Auswertung der Parameter bei der akuten Appendizitis ist das PCT und das LBP nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen.

Beides sind teure Infektionsmarker (jeweils 13,70 € pro Messung, Stand 2004), die bis jetzt nur im intensivmedizinischen Bereich genutzt werden. Beide haben in der Verlaufskontrolle signifikante Werte bei schwer erkrankten Patienten (Gaini et al., 2006), ein wesentlicher Vorteil in der Basisdiagnostik der Appendizitis konnte jedoch in dieser Studie nicht nachgewiesen werden.

### **4.4.1 Das PCT**

Das PCT ist ein Protein, das als sensitiver und spezifischer Infektionsmarker bei schweren septischen Fälle erscheint und spielt keine diagnostische Rolle bei Patienten mit milder oder leichte Infektionskrankheiten (Gendrel et al., 1999; Gaini et al., 2006). Die laborchemischen Messungen des PCT werden nur in speziellen Labors durchgeführt. In unserer Studie war kein

Patient zum Zeitpunkt der Blutabnahme in einem septischen Zustand und wir bekamen auch keine erhöhten PCT-Werte. Andererseits zeigen Chakhunashvili et al. ganz andere Daten bei pädiatrischer Appendizitis. Sie bekamen eine signifikante Korrelation zwischen PCT-Wert und Infektionsgrad der Appendizitis (Chakhunashvili et al., 2005).

Studien zeigen, dass das PCT eine höhere Sensibilität und Spezifität als das CRP sowohl in der Diagnostik als auch als prognostischer Faktor im Verlauf von schweren Infektionen hat. Das PCT hat eine kürzere Halbwertszeit als das CRP (80 Minuten versus 120 Minuten) und reflektiert besser die Antwort des Körpers auf eine antibiotische Therapie (Whicher et al., 2001). Es zeigt sich signifikant nur nach großen operativen Eingriffen, bei Sepsis, nach einem schweren Trauma und nach Transplantationen (es wird intensivmedizinisch genutzt zur Unterscheidung zwischen einer Infektion oder Abstoßung nach einer Organtransplantation) (Brunkhorst et al., 1997).

#### **4.4.2 Das LBP**

Das Akut-Phase Protein wird immer häufiger als Infektionsmarker empfohlen (Schumann und Zweigler, 1999). Das LBP hat eine längere Halbwertszeit als die anderen Zytokine, die durch LBP induziert werden (Behrendt et al., 2004). Dieser Aspekt macht die Bewertung des LBP bei Infektionen und Sepsis als Verlaufskontrolle interessant. In dieser Studie wurde nur einmalig in der Diagnostik das LBP bestimmt, eine Verlaufskontrolle fand nicht statt. Und diese Werte waren nicht signifikant.

Es hat sich aber ein sogenannter Trend in der Studie zwischen der Leukozytenzahl und dem LBP-Wert herausgestellt. Bei einer Subgruppenanalyse der Patienten mit einem Leukozytenwert von größer 10.000/ $\mu$ l zeigt sich bis auf wenige Ausnahmen ein Anstieg des LBP-Wertes auf 10 $\mu$ g/ml und höher. Es stellt sich hier eine klare Relation: Je größer das Entzündungsgeschehen ist, desto größer wird auch der LBP-Anstieg / Wert (bei einem Leukozytenausgangswert höher als 10.000/ $\mu$ l).



#### **4.5. Wertigkeit der Sonographie bei der akuten Appendizitis**

Die Abdomensonographie ist ubiquitär verfügbar und findet daher in der Primärdiagnostik eine breite Anwendung. Die Aussagekraft der Untersuchung ist allerdings in hohem Maße abhängig von der Qualifikation des Untersuchers (Tepel et al., 2004). Daher wird man sich bei eindeutiger Klinik trotz negativem Sonographiebefund stets zur Operation entscheiden.

Hilfreich kann die Sonographie sein in der Differenzialdiagnose des rechtsseitigen Unterbauschmerzes, da gerade bei jungen Frauen mit uncharakteristischer Symptomatik häufig gynäkologische Ursachen gefunden werden.

Die Leistungsfähigkeit der Sonographie wird vor allem durch die Sensitivität bestimmt, die jedoch von der Erfahrung des jeweiligen Untersuchers abhängig ist. Der sonographische Ausschluss einer akuten Appendizitis sollte mit großer Zurückhaltung interpretiert werden (Zielke, 2002). Selbst in den Händen anerkannter Experten sind etwa 15% der im Ultraschall negativ oder als nicht pathologisch befundenen Patienten an einer akuten Appendizitis erkrankt (Schuler et al., 1998).

Die Kosten einer Sonographie des Abdomens betragen 35 €, sie ist eine schnell durchführbare Untersuchung ohne Belastung für den Patienten. Aber nur im Kontext mit erfahrenen Anwendern und ihren Ultraschallergebnissen in klinischen Algorithmen sind negative Laparotomienraten von unter 10% berichtet worden (Allemann et al., 1999).

#### **4.6. Nutzen der Computertomographie in der Diagnostik der akuten Appendizitis**

Die Spiralcomputertomographie des Abdomens mit intravenöser Gabe von Kontrastmittel ist mittlerweile Standard in vielen Krankenhäusern, sowohl bei der Differenzialdiagnose der akuten Appendizitis als auch bei Patienten mit einer komplizierten Appendizitis, Perforation, Abszessbildung oder Peritonitis (Tsukada et al., 2004). Der Nachweis einer Verdickung der Appendix vermiformis und freier Flüssigkeit im CT des Abdomen sind eindeutige Zeichen für eine komplizierte Appendizitis. In der Studie von McGory et al. es zeigte sich eine niedrige Rate

von negative Appendektomien nach einem präoperativ durchgeführten CT des Abdomens (6,0% bei männlichen Patienten und 13,4% bei weibliche Patienten) (McGory et al., 2005). Hierbei bestätigt sich, dass das CT ein wichtiges Instrument in der präoperativen Phase sein kann.

Die Kontroverse über die Gabe von Kontrastmittel während dieser Diagnostik ist ein Thema, das lange geführt wird. Das fokussierte spiral-CT mit rektaler Gabe von Kontrastmittel ist eine Alternative in der Radiologie (Mittal et al., 2004). Die Gruppe von Int'Hof demonstrierte, dass ein gut durchgeführtes spiral-CT auch ohne Kontrastmittel bei Patienten mit Verdacht auf akute Appendizitis eine spezifische Diagnostik ohne Nachteile ermöglicht (Int'Hof et al., 2004). Diese Untersuchung ist aber keine Routinemaßnahme in der Notfallambulanz.

Die weitere Alternative ohne Gabe von Kontrastmittel, das appendikuläre-CT, spielt auch keine wesentliche Rolle in der Diagnostik einer abdominellen Infektion, weil hierbei nur ein begrenzter Bereich des Abdomen untersucht wird. Er zentriert sich nur in den Unterbauch und wird von LWK-1 bis zur Spina iliaca anterior-superior mit einer Dichte von 10 mm und von der Spina iliaca anterior-superior bis zum Acetabulum mit einer Dichte von 5 mm (Geschwindigkeit von 5mm /sek.) gefahren. Die computertomographischen Kriterien für eine Appendizitis sind hier eine geschwollene Appendix vermiformis >6mm und / oder ein Appendikolith in Zusammenhang mit periappendikulären inflammatorischen Veränderungen. In der Studie von Yuksekkaya zeigte sich, dass das appendikuläre-CT ohne Gabe von Kontrastmittel eine zuverlässige und wirksame Methode in der Diagnostik der akuten Appendizitis ist (Yuksekkaya et al., 2004).

Ein weiterer Punkt in der Diskussion zur Durchführung eines CT bei Notfallpatienten mit rechtsseitigem Bauchschmerz ist die Indikation bei Kindern. Man hat überprüft, ob die Anzahl von zu Unrecht durchgeführten Appendektomien bei Kindern durch die Nutzung der CT-Diagnostik zu senken sei. Es zeigten sich hier keine positiven Ergebnisse. Die Strahlenexposition bei Kindern ist zu hoch und die Resultate dieser Diagnostik kompensieren auf keinen Fall die Strahlenfolgen (Martin et al., 2004). Deswegen ist diese radiologische Maßnahme keine Routine in der Differenzialdiagnostik einer akuten Appendizitis bei Kinder.

Bei einer Computertomographie des Abdomens liegt die Strahlendosis bei 24 mGy (gewichteter CT-Dosisindex). Das Dosis-Längen-Produkt liegt bei 1500 mGy x cm.

Die Kosten des Abdomen-CT bei Erwachsene im Krankenhaus liegt bei ca. 151€ (einfacher Satz, GOÄ Standard 2004). Die Kosten der Untersuchung dürften jedoch hinsichtlich der Einsparungen durch Wegfall unnötiger Operationen und der frühzeitigeren Entlassungen der zur Beobachtung hospitalisierten Patienten nicht überbewertet werden.

Fazit ist, dass die Indikation zum Abdomen-CT bei rechtsseitigem Unterbauchschmerz und unklarem klinischen Befund beim Erwachsenen trotz der bekannten Nachteile im Einzelfall sinnvoll sein kann.

#### **4.7 Appendektomie: offene oder laparoskopische Verfahren?**

Die explorative Laparoskopie wird seit 1910 durchgeführt und ist ein wichtiges minimal-invasives chirurgisches Mittel im Falle einer unklaren abdominellen Diagnose (Andren-Sandberg, 2004). In Fall eines Verdachtes auf Appendizitis senkt die laparoskopische Methode die Anzahl von negativen Appendektomien auf 20-30%, besonders bei fertilen Frauen (Duff et al., 2000) und steigert die Treffgenauigkeit der Diagnose Appendizitis auf 95-99%. Das heißt, dass dieses Verfahren eine Sensitivität von 92% hat, aber auch, dass ca. jede elfte Appendizitis nicht diagnostiziert wird. Hier stellt sich dann die Frage, ob eine intraoperativ unauffällige Appendix vermiformis, wenn sich die Beschwerden im rechten Unterbauch lokalisieren, mobilisiert und untersucht werden sollte. Wenn die Appendix mobilisiert wird, gilt es zu prüfen, ob dies ein höheres Risiko darstellt hinsichtlich einer späteren Appendizitis mit Perforation und Peritonitis. Aus forensischer Sicht muss man bedenken, dass bei einer von je 1000 makroskopisch normalen Appendices, die bei der Laparoskopie nicht entfernt wurden, in den nächsten 5 Jahren eine Folgeoperation ansteht (Andren-Sandberg, 2004).

Bei älteren Patienten ist die laparoskopische Appendektomie von Vorteil, wenn man den stationären Aufenthalt, die postoperative Morbidität und die Mortalitätsrate beachtet (Guller et al., 2004; Harrell et al., 2006). Per se ist bei der laparoskopischen Methode der Patient viel rascher mobilisierbar, da er schneller vom Schmerz befreit ist (Eypasch et al., 2002). Das kosmetische Ergebnis ist besser und die Langzeitfolgen wie die Entstehung von Narbenhernien werden reduziert. Die Rekonvaleszenz verkürzt sich und die Krankenhauskosten werden gesenkt.

Zusammenfassend sei gesagt, dass die laparoskopische Appendektomie in der Analyse der Daten einen Vorteil insbesondere hinsichtlich geringerer stationärer Kosten bietet (Harell et al., 2006).

Trotzdem wird hier noch die Laparoskopie kontrovers diskutiert. Die Laparoskopie zeichnet sich durch eine signifikant verringerte Rate septischer Wundheilungsstörungen und schnellere Rekonvaleszenz aus. Bei der akuten Appendizitis können beide Verfahren mit der gleichen Sicherheit und einem vergleichbaren „outcome“ angewandt werden (Lippert et al., 2002). Vorteile für die laparoskopische Appendektomie werden insbesondere in der diagnostischen Abklärung von Unterbauchbeschwerden bei Frauen im geburtsfähigen Alter und bei übergewichtigen Patienten gesehen. In der Behandlung der perforierten Appendizitis kann nach der derzeitigen Datenlage keine eindeutige Antwort gegeben werden.

Bei Kindern sollte man diese Methode überdenken. Wei et al. publizierten ein Studie, bei der die Minilaparoskopie durch zwei Inzisionen im Vergleich zur offenen Appendektomie keinen signifikanten Unterschied bei den Komplikationen erbrachte mit Ausnahme des postoperativen Ileus, der signifikant weniger auftrat. Zudem war der Krankenhausaufenthalt signifikant kürzer. Daraus propagiert er, dass auch bei rupturierter Appendizitis die minilaparoskopische Appendektomie im erfahrenen Krankenhaus die Therapie der Wahl darstellt (Wei et al., 2004). Auffällig sind jedoch Hinweise für eine erhöhte postoperative intraabdominelle Abszessrate nach laparoskopischer Appendektomie, sodass bei fortgeschrittener Appendizitis das laparoskopische Vorgehen nicht als Standardverfahren angesehen werden kann (Glasgow et al., 2003).

#### **4.8 Appendektomie oder primäre Antibiotikatherapie?**

Die Möglichkeit der Gabe von Antibiotika als erste Therapie bei Erkrankungen, die in den meisten Fällen operativ therapiert werden wie zum Beispiel bei der Appendizitis, wird von verschiedenen Gruppen diskutiert (Winn et al., 2004; England und Crabbe, 2006). Cephalosporine der dritten Generation könnten eine mögliche Alternative sein, wobei dann die LBP-Bestimmung eine wichtige Aussage über den Verlauf des Infektes geben könnte. Dieser Gedanke befindet sich jedoch noch in einer experimentellen Phase ohne derzeitige klinische Relevanz. Styruud et al. haben gezeigt, dass die nicht perforierte akute Appendizitis durch

Antibiotika erfolgreich behandelt werden kann, aber mit einem möglichen Rezidivrisiko und Komplikationen bei der dann folgenden Appendektomie (Styrud et al., 2006). Die finanziellen Folgen für das Gesundheitssystem müssen sich daraus noch zeigen.

#### **4.9 Kosten-Nutzen-Analyse des LBP in der Diagnostik der akuten Appendizitis**

Die Kosten-Nutzen-Analyse ist eine Methode, die Projekte nach ihrer wirtschaftlichen Ergiebigkeit bewertet (Drude, 1987). Es ist zu beurteilen, ob es sich wirtschaftlich betrachtet lohnt, teure Parameter in der präoperativen Phase der akuten Appendizitis zu bestimmen. Wir konnten keinen signifikanten Vorteil von LBP in der diagnostischen Phase in unserer Studie nachweisen. Der Trend zwischen einer Leukozytose und erhöhten LBP-Werten sowie erhöhten CRP-Werten und erhöhten LBP-Werten zeigt, dass das LBP eine Korrelation mit der Schwere der Infektion hat. Dabei muss man sich nun bezüglich der Studie fragen:

- Ist die akute Appendizitis ein ausreichend schweres Krankheitsbild um die Aussagekraft der LBP-Bestimmung zu beurteilen?
- War der Zeitpunkt der Blutentnahme für die LBP-Bestimmung korrekt gewählt?
- Wären die Ergebnisse bei Durchführung von Verlaufskontrollen der Entzündungsparameter anders ausgefallen?

Die Analyse soll die Wirtschaftlichkeit der LBP-Bestimmung in der Diagnose der akuten Appendizitis vorab prüfen.

##### **4.9.1 Die akute Appendizitis – ein ausreichend schweres Krankheitsbild um die Aussagekraft der LBP-Bestimmung zu beurteilen?**

Bei 68% der operierten Patienten in der Studie zeigten sich im histologischen Ergebniss eine akute (32%) oder einer ulzeröse / gangränöse Appendizitis (36%). Die LBP-Werte waren jedoch in der Appendizitis-Gruppe statistisch nicht signifikant ( $P = 0,113$ ). Keiner der Patienten befanden sich während der Blutabnahme in einem septischen Zustand. Diese Daten beweisen, dass die hier gesammelten Fälle von Appendizitis ein nicht ausreichend hohes Infektionsbild zeigten wie zum Beispiel bei Patienten mit SIRS, Sepsis oder septischen Schock. Besonders beim

septischen Schock hat sich bei Neugeborenen das LBP als besserer Infektionsmarker als zum Beispiel PCT, CRP oder IL-6 gezeigt (Pavcnik-Arnol et al., 2004).

#### **4.9.2 Zeitpunkt der Blutentnahme für die LBP-Bestimmung in der Appendizitis**

Es gibt zur Zeit keine Indikation zur LBP-Bestimmung in der Notfallambulanz. Die einmalige Blutentnahme und Bestimmung des Infektionsmarker gibt keine klare Aussage über den Infektionsgrad, weitere Diagnostik und Therapieentscheidung einer Erkrankung. In der Studie wurde nur das LBP mit den anderen Infektionsmarkern verglichen und dabei eine Korrelation erstellt, hier konkret, dass je höher die Leukozyten und das CRP waren, umso höher war auch der LBP-Wert.

Man sollte nicht über „Zeitpunkt der Blutentnahme“ sprechen, sondern über Verlaufskontrolle der Werte. Das käme aber im Fall mit Zeichen einer akuten Appendizitis, aufgrund der Indikation zur Operation, nicht in Frage (Chang et al., 2006).

Es ist zu erwarten, dass auf Grund des Nutzen von regelmäßigen Bestimmungen von Entzündungsparametern in der Verlaufskontrolle und Therapieentscheidung von intensivpflichtigen Patienten (Kaden et al., 2002; Pavcnik-Arnol et al., 2004; Cunningham et al., 2006) die Ergebnisse bei Durchführung von Verlaufskontrollen dieser Infektionsmarker bei der akuten Appendizitis anders ausgefallen wären.

#### **4.9.3 Ist die LBP-Bestimmung finanziell relevant in der diagnostischen Phase der akuten Appendizitis?**

Die Laborkosten der LBP-Bestimmung liegen im Krankenhaus bei ca. 13,87 € pro Messung, ähnlich wie bei der IL-6-Bestimmung. Aufgrund des Resultates unserer Studie ist die Relevanz der primären Messung von LBP in der akuten Appendizitis nicht überzeugend, dies rechtfertigt damit nicht die hohen Kosten.

Bei den von uns auch untersuchten Entzündungsparameter betrachten wir zunächst die Leukozytenzahl. Diese wird routinemäßig bestimmt. Die weißen Blutkörperchen sind mit  $>10.000$  per  $\text{mm}^3$  in 80% der Appendizitisfälle erhöht (Elangovan et al., 1996).

Prinzipiell werden die Kosten dieser Messung im Krankenhaus nicht diskutiert, da die Blutbildbestimmung eine der standardisierten Maßnahmen bei allen Patienten ist. In der Differenzialdiagnose der akuten Appendizitis hat die Leukozytose jedoch nur einen niedrigen prädiktiven Wert. Die Bestimmung der Leukozytenzahl in der Verlaufskontrolle der Infektion bei unklarer Diagnose kann die Spezifität bei der akuten Appendizitis aber erhöhen. Die Ausnahme bildet die Perforation, wo bei Zunahme der Schwere der Infektion die Leukozytenzahl sinken kann (Graffeo et al., 1996).

Die laborchemische Messung des CRP hat sich auch als signifikanter Parameter bei der akuten Appendizitis herausgestellt. Die Kosten der Messung liegen bei Krankenhauspatienten bei 5,78 € pro Messung und sind somit wirtschaftlich gesehen als regelmäßig erhobener Parameter bei Verdacht auf Infektionen vertretbar. Differenzialdiagnostisch hilft der Wert jedoch nicht weiter, ähnlich der Wert der Leukozytenzahl, da er nicht spezifisch genug für eine Infektion ist (Wilcox et al., 1997).

Die Messung des IL-6 kostet bei einem Krankenhauspatient auch ca. 13,87 € pro Messung. Da wir in der Studie eine statistische Signifikanz für diesen Wert in der akuten Appendizitis zeigen konnten, ist zu überlegen, ob dieser Entzündungsparameter einen Platz in der diagnostischen Phase der akuten Appendizitis hat.

Aufgrund des statistischen Trends zwischen dem LBP-Wert mit CRP-Werten bei der Appendizitis muss man diskutieren, ob diese Parameterkombination eher Sinn macht und weitere Aussagen bei der primären Diagnostik zulässt als andere zusätzliche Maßnahmen, wie zum Beispiel die radiologischen Untersuchungen, die unter Berücksichtigung ihrer Risiken und finanziellen Nachteile strengeren Indikationen unterliegen.

#### **4.10 Nicht monetäre Faktoren bei der Appendizitis im Sinne der Kosten-Nutzen-Analyse**

Um die Rentabilität einer Maßnahme in der Diagnostik beurteilen zu können, müssen neben den primären Kosten auch indirekte Kosten berücksichtigt werden, die durch die Maßnahme zusätzlich anfallen oder auch entfallen können.

Hierbei müssen beachtet werden zum Beispiel die Absenkung der diagnostischen Fehlerquote, die Verbesserung der Qualität, die Verkürzung der Bearbeitungs- oder Durchlaufzeiten bis zur Therapieentscheidung, die Verbesserung der Servicequalität, der Motivation der medizinischen Mitarbeiter und das Krankenhausimage bei häufig korrekten Ergebnissen, der Abbau von Mehrarbeit, die Verringerung der innerbetrieblichen Transportwege und -zeiten (z.B. Transport des Patienten zu konsiliarischen Vorstellungen in andere Abteilung wie Gynäkologie, Urologie etc.), die Verkürzung des stationären Aufenthaltes für den Patienten und die schnellere Eingliederung des Patienten in seinen normalen Lebensalltag.

Bei der Aufnahme des Patienten in der Notfallambulanz wird routinemäßig eine Blutentnahme durchgeführt mit Leukozytenzahl, Elektrolytenmessung und in 90% der Fälle die CRP-Bestimmung. Nach der entsprechenden klinischen Untersuchung folgt meist die Sonographie des Abdomens, eine Untersuchung, die den Patienten in keiner Form belastet. Im Anschluss daran zeigt sich, ob bei weiterhin unklarer Diagnose weitere diagnostische Maßnahmen getroffen werden. Diese gehen in die Kosten-Nutzen-Analyse insoweit ein, dass sie erst nach Therapieentscheidung bewertet werden können. An welchem Punkt der Diagnostik wurde die Entscheidung getroffen? Inwieweit haben kostengünstige, wenig bis gar nicht invasive und nebenwirkungsarme Methoden gereicht und wann musste auf andere Mittel, zum Beispiel die Radiologie, zurückgegriffen werden? Aufgrund der durch die ärztliche Entscheidung provozierten Kosten könnte man formulieren, dass die Unsicherheit des behandelnden Arztes in der Diagnostik der teuerste Faktor ist.



#### **4.11 LBP versus radiologische Untersuchungen der akuten Appendizitis**

Muss man bei Patienten mit rechtsseitigen Unterbauchschmerzen ohne eindeutige Appendizitiszeichen teure und nebenwirkungsträchtige radiologische Untersuchungen wie das Abdomen-CT anwenden? Oder kann man sich auf wichtige relevante Entzündungsparameter, die eine Aussage bei schwerer erkrankten Patienten zulassen, verlassen?

Nach wie vor ist die klinische Untersuchung bei der Diagnosestellung einer akuten Appendizitis entscheidend. Bei unklarem Unterbauchschmerz und nach einer gründlichen Anamnese und eingehenden körperlichen Untersuchung stellt sich aber rasch die Frage, ob weitere diagnostische Maßnahmen notwendig und sinnvoll sein könnten (Stephen et al., 2003; Tsukada et al., 2004). Im Vergleich mit Laborparameter bekommt man mit dem CT mehr direkte Informationen über das intraabdominelle Geschehen und bei einem Verdacht auf einen entzündlichen abdominalen Prozess sollte man keine unnötigen Zeitverluste eingehen (Hoeffel et al., 2006).

Durch die Studie hat sich gezeigt, dass die alleinige Bestimmung von Entzündungsparametern in der Differenzialdiagnose der akuten Appendizitis nicht genügend Aussagekraft besitzt. Man sollte weitere prospektive Studien mit zusätzlichen Verlaufskontrollen von LBP durchführen, um den Wert dieses Entzündungsparameters, der optimal ist bei der Verlaufskontrolle der Gram-negativen Sepsis (Froon et al., 1995; Nijhuis et al., 2003), in der Diagnostik der akuten Appendizitis genauer zu differenzieren.

Schlussfolgernd ist jede diagnostische Maßnahme immer abhängig vom klinischen Befund zu betrachten. Wenn die Klinik eindeutig für eine Appendizitis spricht, sind keine weiteren diagnostischen Maßnahmen notwendig. Bei unklarer Klinik kann die Bestimmung von Entzündungsparametern, hier insbesondere das CRP, in der Diagnosefindung hilfreich sein. Im Einzelfall muss zusätzlich eine radiologische Diagnostik angeschlossen werden. In den letzten Jahren haben sich die Leitlinien für Appendizitis in der Kinderchirurgie (AWMF, letzter Stand 2002) nicht geändert. Für die Appendizitis des Erwachsenen finden sich keine konkreten Leitlinien, sondern dieses Thema ist in den „Leitlinien Bauchschmerzen“ integriert (Stand 2002). Hier wird nicht über Entzündungsmarker diskutiert.

## **V. Zusammenfassung**

Mit der Entdeckung von Entzündungsmarkern, wichtige Parameter in der Diagnostik und Verlaufskontrolle von intensivpflichtig erkrankten Patienten, stellen sich neue Fragen, ob diese auch eine Rolle in der frühen Phase der Diagnostik von lokalen Infektionen spielen können und ob die Differenzialdiagnose und eine schnelle Therapieentscheidung damit erleichtert wird. Das Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob das LBP ein Frühmarker der akuten Appendizitis sein könnte.

Bei der hier vorgelegte Untersuchung wurde die Serumkonzentration des Akut-Phase Proteins LBP bei insgesamt 46 Patienten mit Verdacht auf Appendizitis evaluiert. Das Kollektiv wurde in zwei Gruppen differenziert: Non-Appendizitis-Gruppe, Patienten die nicht operiert wurden, weil sich im Verlauf und in den Untersuchungsergebnissen kein sicherer Hinweis auf eine akute Appendizitis ergab. Und eine Appendizitis-Gruppe, Patienten, die auf Grund der Klinik operiert wurden. Weiterhin wurde auch der Vergleich des LBP mit etablierten Infektionsparameter wie Leukozytenzahl, CRP, PCT und IL-6 angestellt. Diese Parameter wurden ebenfalls zur Diagnostik bei beiden Patientengruppen bestimmt. Die Referenzbereich des LBP beträgt 2,0µg/ml - 18µg/ml bei dem hier verwendeten Immunoassay von DPC Biermann. Bei beiden Patientenkollektiven (Non-Appendizitis-Gruppe (n = 27), und Appendizitis-Gruppe, (n = 19), konnte man keine statistisch signifikante Werte für das LBP nachweisen ( $P = 0,113$ ). Lediglich beim direkten Vergleich mit den anderen Infektionsmarkern wurde in beiden Gruppen ein Trend jeweils zwischen Leukozytenzahl und CRP mit LBP gefunden. In beiden Fällen konnte man auch tendenziell eine positive Korrelation zwischen LBP und der Leukozytenzahl und dem CRP-Wert beobachten. Je höher die Werte der beiden Parameter waren, desto höher waren auch die Werte für das LBP. Es fand sich zwar in der Höhe des Parameters eine Abhängigkeit zum Entzündungsgrad der Appendix, der Wert selbst war aber nicht als spezifisch anzusehen. Die durchgeführte Kosten-Nutzen-Analyse zeigte auch keinen finanziellen Vorteil der Messung des LBP in Rahmen der Diagnostik der akuten Appendizitis.

Um die Aussagekraft des LBP in der frühen Diagnostik der akuten Appendizitis abschließend bewerten zu können, erscheinen weitere Studien mit seriellen Messungen von LBP für beide Patientenkollektive erforderlich.

## Muster 1 „Patienteninformationsbrochüre“

**Lipopolysaccharid Bindendes Protein –ein Frühmarker der akuten Appendizitis?***Patienteninformation zur Studie*

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Sie befinden sich wegen Unterbauchbeschwerden in unserer Behandlung. Möglicherweise handelt es sich bei Ihrer Erkrankung um eine sogenannte Blinddarmentzündung (medizinisch: akute Appendizitis). Dieses wird Ihr Arzt durch die geeigneten Untersuchungen klären und die weitere Behandlung einleiten.

Bis zum heutigen Tag bereitet die Erkennung (medizinisch: Diagnose) einer akuten Appendizitis aber oft Schwierigkeiten. Ihr Arzt wird Ihnen das gerne erklären. Zu den erforderlichen Untersuchungen gehört unter anderem eine Blutentnahme. Hiermit sollen vor allem die Entzündungszeichen (Entzündungs-Marker) im Blut untersucht werden. Ihr Arzt erhält hierdurch wichtige Informationen.

Das sogenannte Lipoproteinbindende Polysaccharid (LBP) ist ebenfalls ein derartiger Entzündungsmarker. Es handelt sich hierbei um einen relativ neuen Marker der im Blut des Patienten bestimmt werden kann. Nach bisher vorliegenden Untersuchungen soll dieser Marker sehr genau auf Entzündungen im Bauchraum hinweisen und könnte daher hilfreich bei der Diagnosestellung sein. Genaue Untersuchungen zu der Aussagekraft dieses Markers bei der akuten Appendizitis gibt es aber bisher nicht, daher wird dieser Wert nicht als Routineuntersuchung bestimmt.

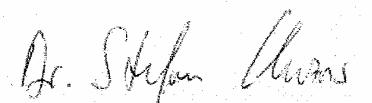
Mit dieser Studie wollen wir die Aussagekraft dieses Entzündungsmarkers bei der akuten Appendizitis untersuchen und bitten Sie daher um Ihre Mithilfe.

Wir benötigen hierzu von Ihnen 5 ml Blut, welches der Arzt, Ihr Einverständnis vorausgesetzt, bei der erforderlichen Blutentnahme zusätzlich mit abnehmen würde. Die Blutmenge ist medizinisch gesehen vernachlässigbar klein und wird Sie nicht belasten. Außerdem würden wir die weiteren Untersuchungsbefunde festhalten und später statistisch auswerten. Die gesetzlichen Bestimmungen des Datenschutzes werden hierbei selbstverständlich beachtet.

Die Teilnahme an der Studie ist selbstverständlich freiwillig und es entstehen Ihnen keine Nachteile wenn sie nicht teilnehmen möchten.

Sollten Sie Interesse haben können wir Ihnen gerne das Ergebnis Ihrer Blutuntersuchung zu einem späteren Zeitpunkt mitteilen.

Wir bedanken uns für Ihre Mitarbeit und wünschen Ihnen eine rasche Genesung.



Dr. Stefan Klozoris  
Leiter der Studie

## Muster 2 „Einwilligungserklärung“

**Einwilligungserklärung**

Name: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Das Original dieser Einwilligungserklärung verbleibt bei den Unterlagen. Eine Kopie der Einwilligungserklärung wird dem Patienten ausgehändigt.

Ich \_\_\_\_\_

(Vorname, Name)

erkläre, dass ich die Probanden/Patienteninformation zur wissenschaftlichen Untersuchung:

**„Lipopolysaccharid Bindendes Protein – ein Frühmarker der akuten Appendizitis?“**

und diese Einwilligungserklärung erhalten habe.

Ich wurde für mich ausreichend mündlich und schriftlich über die wissenschaftliche Untersuchung informiert.

Ich erkläre, dass ich damit einverstanden bin, dass Blut, welches entnommen wird und nicht für die Routineuntersuchung nötig ist, für die o. g. wissenschaftliche Untersuchung genutzt werden kann.

Ich weiss, dass ich jederzeit meine Einwilligung, ohne Angaben von Gründen, widerrufen kann, ohne dass dies für mich nachteilige Folgen hat.

Ich bin mit der Verwendung von Blut, welches aus wissenschaftlichen Gründen entnommen und nicht für die Routineuntersuchung benötigt wird, einverstanden.

**Ich bin damit einverstanden, dass die im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchung über mich erhobenen Krankheitsdaten sowie meine sonstigen mit dieser Untersuchung zusammenhängenden personenbezogenen Daten aufgezeichnet werden. Es wird gewährleistet, dass meine personenbezogenen Daten nicht an Dritte weitergegeben werden. Bei der Veröffentlichung in einer wissenschaftlichen Zeitung wird aus den Daten nicht hervorgehen, wer an dieser Untersuchung teilgenommen hat. Meine persönlichen Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz.**

**Ich bin darauf hingewiesen worden, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist, und dass mir keine Nachteile entstehen, wenn ich nicht an der Studie teilnehme.**

Mit der vorstehend geschilderten Vorgehensweise bin ich einverstanden und bestätige dies mit meiner Unterschrift.

\_\_\_\_\_, den, \_\_\_\_\_  
(Ort) (Datum) (Proband/Sorgeberechtigter)

\_\_\_\_\_, den, \_\_\_\_\_  
(Ort) (Datum) (Prüfarzt)

## Muster 3 „Patienteninformationsbroschüre zur Studie für Erziehungsberechtigte“

**Lipopolysaccharid Bindendes Protein –ein Frühmarker der akuten Appendizitis?***Patienteninformation zur Studie für Erziehungsberechtigte*

Liebe Eltern!

Ihr Kind befindet sich wegen Unterbauchbeschwerden in unserer Behandlung. Möglicherweise handelt es sich bei der Erkrankung Ihres Kindes um eine sogenannte Blinddarmentzündung (medizinisch: akute Appendizitis). Dieses wird Ihr Arzt durch die geeigneten Untersuchungen klären und die weitere Behandlung einleiten.

Bis zum heutigen Tag bereitet die Erkennung (medizinisch: Diagnose) einer akuten Appendizitis aber oft Schwierigkeiten. Ihr Arzt wird Ihnen das gerne erklären. Zu den erforderlichen Untersuchungen gehört unter anderem eine Blutentnahme. Hiermit sollen vor allem die Entzündungszeichen (Entzündungs-Marker) im Blut untersucht werden. Ihr Arzt erhält hierdurch wichtige Informationen.


Das sogenannte Lipoproteinbindende Polysaccharid (LBP) ist ebenfalls ein derartiger Entzündungsmarker. Es handelt sich hierbei um einen relativ neuen Marker der im Blut des Patienten bestimmt werden kann. Nach bisher vorliegenden Untersuchungen soll dieser Marker sehr genau auf Entzündungen im Bauchraum hinweisen und könnte daher hilfreich bei der Diagnosestellung sein. Genaue Untersuchungen zu der Aussagekraft dieses Markers bei der akuten Appendizitis gibt es aber bisher nicht, daher wird dieser Wert nicht als Routineuntersuchung bestimmt.

Mit dieser Studie wollen wir die Aussagekraft dieses Entzündungsmarkers bei der akuten Appendizitis untersuchen und bitten Sie daher um Ihre Mithilfe.

Wir benötigen hierzu von Ihrem Kind ca. 5 ml Blut, welches der Arzt, Ihr Einverständnis vorausgesetzt, bei der erforderlichen Blutentnahme zusätzlich mit abnehmen würde. Die Blutmenge ist medizinisch gesehen vernachlässigbar klein und wird Ihr Kind nicht belasten. Außerdem würden wir die weiteren Untersuchungsbefunde festhalten und später statistisch auswerten. Die gesetzlichen Bestimmungen des Datenschutzes werden hierbei selbstverständlich beachtet.

Sollten Sie Interesse haben können wir Ihnen gerne das Ergebnis der Blutuntersuchung zu einem späteren Zeitpunkt mitteilen.

Die Teilnahme an der Studie ist selbstverständlich freiwillig und es entstehen Ihnen keine Nachteile wenn sie nicht teilnehmen möchten.



Wir bedanken uns für Ihre Mitarbeit und wünschen Ihrem Kind eine rasche Genesung.

Dr. Stefan Klozoris  
Leiter der Studie

## Muster 4 „Einwilligung für Erziehungsberechtigte“

**Einwilligungserklärung (Erziehungsberechtigte)**

Name (des Kindes): \_\_\_\_\_

Geburtsdatum (des Kindes): \_\_\_\_\_

Das Original dieser Einwilligungserklärung verbleibt bei den Unterlagen. Eine Kopie der Einwilligungserklärung wird dem Patienten ausgehändigt.

Ich \_\_\_\_\_

(Vorname, Name)

erkläre, dass ich die Probanden/Patienteninformation zur wissenschaftlichen Untersuchung:

**„Lipopolysaccharid Bindendes Protein – ein Frühmarker der akuten Appendizitis?“**

und diese Einwilligungserklärung erhalten habe.

Ich wurde für mich ausreichend mündlich und schriftlich über die wissenschaftliche Untersuchung informiert.

Ich erkläre, dass ich damit einverstanden bin, dass Blut, welches bei meinem Kind entnommen wird und nicht für die Routineuntersuchung nötig ist, für die o. g. wissenschaftliche Untersuchung genutzt werden kann.

Ich weiss, dass ich jederzeit meine Einwilligung, ohne Angaben von Gründen, widerrufen kann, ohne dass dies für mich nachteilige Folgen hat.

Ich bin mit der Verwendung von Blut, welches aus wissenschaftlichen Gründen entnommen und nicht für die Routineuntersuchung benötigt wird, einverstanden.

**Ich bin damit einverstanden, dass die im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchung über mein Kind erhobenen Krankheitsdaten sowie die sonstigen mit dieser Untersuchung zusammenhängenden personenbezogenen Daten aufgezeichnet werden. Es wird gewährleistet, dass die personenbezogenen Daten nicht an Dritte weitergegeben werden. Bei der Veröffentlichung in einer wissenschaftlichen Zeitung wird aus den Daten nicht hervorgehen, wer an dieser Untersuchung teilgenommen hat. Die Daten meines Kindes unterliegen dem Datenschutzgesetz.**

**Ich bin darauf hingewiesen worden, dass die Teilnahme meines Kindes an der Studie freiwillig ist, und dass meinem Kind keine Nachteile entstehen, wenn es nicht an der Studie teilnehme.**

Mit der vorstehend geschilderten Vorgehensweise bin ich einverstanden und bestätige dies mit meiner Unterschrift.

\_\_\_\_\_, den, \_\_\_\_\_  
(Ort) (Datum) (Sorgeberechtigter)

\_\_\_\_\_, den, \_\_\_\_\_  
(Ort) (Datum) (Prüfarzt)

Muster 5 „Anamnesebogen akute Appendizitis“

## Anamnesebogen akute Appendizitis

---

Bitte vorliegenden Anamnesebogen bei Verdacht auf akute Appendizitis zusätzlich ausfüllen

Patientendaten: Name:.....

Vorname:.....

Geb.-Datum:.....

oder hier  
Patientenaufkleber

Anamnese: .....

.....

.....

.....

.....

klinischer Untersuchungsbefund:

.....

.....

.....

.....

axilläre Körpertemperatur:.....

rektale Körpertemperatur:.....

koexistierende Erkrankungen ( v.a. bakterielle Infektionen ):

.....

.....

.....

übliche Laborparameter ( **Leukos**, **CRP** etc. )

und zusätzlich **LPB** ( Lipopolysaccharid bindendes Protein ) , **PCT** und **IL-6** bestimmen

**LITERATUR**

1. Addiss DG, Shaffer N, Fowler BS, Tauxe RV. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. *Am J Epidemiol* 1990; 132, 910-925.
2. Allemann F, Cassina P, Röthlin M, Largadier F. Ultrasound scans done by surgeons for patients with acute abdominal pain: a prospective study. *Eur J Surg* 1999; 165: 966.
3. Almagor M, Mintz A, Sibirsky O, Durst A. Preoperative and postoperative levels of interleukin-6 in patients with acute appendicitis: comparison between open and laparoscopic appendectomy. *Surg Endosc* 2005; 19: 331-333.
4. Al-Omran M, Mamdani MM, McLeod RS. Epidemiologic features of acute appendicitis in Ontario, Canada. *Can J Surg* 2003; 46: 263-268.
5. Andersson RE, Hugander AP, Ghazi SH, Ravn H, Offenbartl SK, Nystrom PO, Olaison GP. Diagnostic value of disease history, clinical presentation, and inflammatory parameters of appendicitis. *World J Surg* 1999; 23: 133-140.
6. Andren-Sandberg A, Ryska M. Exploratory laparoscopy at suspicion of acute appendicitis. *Review. Rozhl Chir.* 2004; 83: 131-137.
7. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today.* 1994; 15: 74-80.
8. Bazil V, Strominger JL. Shedding as a mechanism of down-modulation of CD14 on stimulated human monocytes. *J Immunol* 1991; 147: 1567-1574.
9. Becker K, Höfler H. Pathologie der Appendizitis. *Chirurg* 2002; 73, 777-781.
10. Behrendt D, Dembinski J, Heep A, Bartmann P. Lipopolysaccharide binding protein in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: 551-554



11. Birnbaum BA, Wilson SR. Appendicitis at the Millennium. *Radiology* 2000; 215: 337-348.
12. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, Mercier JC, Offenstadt G, Regnier B. Incidence, risk factors and outcome of severe sepsis and shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. *JAMA* 1995; 274: 968-974.
13. Brunkhorst RR, Eberhard OK, Brunkhorst FM. Procalcitonin in der Differentialdiagnose der systemischen bakteriellen Infektion bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen und nach Nierentransplantation. *Intensivmed und Notfallmed* 1997; 34: 605.
14. Caldwell MT, Watson RG. Peritoneal aspiration cytology as a diagnostic aid in acute appendicitis. *Br J Surg* 1994; 81: 276.
15. Castell JV, Gómez-Lechón MJ, David M, Fabra R, Trullenque R, Heinrich PC. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology* 1990; 12: 1179-1186.
16. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med* 1999; 17: 1019-1025.
17. Cohen J, Glauser MP. Septic shock: treatment. *Lancet* 1991; 338: 736-739.
18. Cunningham SC, Malone DL, Bochicchio GV, Genuit T, Keledjian K, Tracy JK, Napolitano LM. Serum lipopolysaccharide-binding protein concentrations in trauma victims. *Surg Infect* 2006; 7: 251-261.
19. Chakhunashvili L, Inasaridze A, Svanidze S, Samkharadze J, Chkhaidze I. Procalcitonin as the biomarker of inflammation in diagnostics of pediatric appendicular peritonitis and for the prognosis of early postoperative complications. *Georgian Med News* 2005; 129: 78-81.

20. Chang YT, Lin JY, Huang YS. Appendicitis in children younger than 3 years of age: an 18-year experience. *Kaohsiung J Med Sci* 2006; 22:432-436.
21. Dentener MA, Bazil V, Von Asmuth EJ, Ceska M, Buurman WA. Involvement of CD14 in lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha, IL-6 und IL-8 release by human monocytes and alveolar macrophages. *J Immunol*. 1993; 150: 2285-2891.
22. Duff SE, Dixon AR. Laparoscopic appendicectomy: safe and usefull training. *Ann R Coll Surg Engl* 2000; 82: 388-391.
23. Elangovan S. Clinical and laboratory findings in acute appendicitis in the elderly. *J Am Board Fam Pract* 1996; 9: 75-78.
24. England RJ, Crabbe DC. Delayed diagnosis of appendicitis in children treated with antibiotics. *Pediatr Surg Int* 2006; 22: 541-545.
25. Eypasch E, Sauerland S, Lefering R, Neugebauer EA. Laparoscopic versus open appendectomy: between evidence and common sense. *Dig Surg* 2002; 19: 518-522.
26. Fallon WF, Newman JS, Fallon GL, Malangoni MA. The surgical management of intra-abdominal inflammatory conditions during pregnancy. *Surg Clin North Am* 1995; 75: 15-31.
27. Fenoglio-Preiser C. *Gastrointesinal pathology*. 2nd edn. Lippincott-Raven, Philadelphia-New York, 1999.
28. Franke C, Gerharz CD, Böhner H, Obmann C, Heydrich G, Krämling HJ, Stock W, Rosen D, Kurpreugsch K, Röher HD. Neurogenic appendicopathy: a clinical disease entity? *Int J Colorectal Dis* 2002 ; 17: 185-191.

29. Froon AHM, Dentener MA, Greve JWM, Ramsay G, Buurmann W. Lipopolysaccharide toxicity-regulating proteins in bacteremia. *The Journal of Infectious Diseases* 1995; 171: 1250-1257.
30. Gaini S, Koldkjaer OG, Pedersen C, Pedersen SS. Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study. *Crit Care* 2006; 10: 53.
31. Gallerani M, Boari B, Anania G, Cavallesco G, Manfredini R. Seasonal variation in onset of acute appendicitis. *Clin Ter* 2006 Mar-Apr; 157: 123-127.
32. Garcia Aguayo FJ, Gil P. Sonography in acute appendicitis: diagnostic utility and influence upon management and outcome. *Eur Radiol* 2000; 10: 1886.
33. Gendrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrot M, Guerin S, Ravilly S, Lefevre H, Royer C, Lacombe C. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 875-881.
34. Gill J. Evidence-based general practice: a retrospective study of interventions in one training practice. *Brit Med J* 1996; 312: 819-821.
35. Glasgow RE, Fingerhut A, Hunter J. SAGES Appropriateness Conference. A summary. *Surg Endosc* 2003; 17: 1729-1734.
36. Graffeo CS, Counselman FL. Appendicitis. *Emerg Med Clin North Am* 1996; 14: 653-671.
37. Grube BJ, Cochane CG, Ye RD, Green CE, McPhail ME, Ulevitch RJ, Tobias PS. Lipopolysaccharide binding protein expression in primary human hepatocytes and HepG2 hepatoma cells. *J Biol Chem* 1994: 8477-8482.

38. Güller U, Oertli D, Terracciano L, Harder F. Neurogene Appendicopathie: Ein häufiges, fast unbekanntes Krankheitsbild. *Chirurg* 2001; 72: 864.
39. Guller U, Jain N, Peterson ED, Muhlbaier LH, Euba S, Pietrobon R. Laparoscopic appendectomy in the elderly. *Surgery* 2004; 135: 479-488.
40. Gurleyik E, Gurleyik G, Unalmiser S. Accuracy of serum C-reactive protein measurement in diagnosis of acute appendicitis compared with surgeon's clinical impression. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 1270-1274.
41. Gurleyik G, Gurleyik E, Centikaya F, Unalmiser S. Serum interleukin-6 measurement in the diagnostic of acute appendicitis. *ANZ J Surg* 2002; 72: 665-667.
42. Hallan S, Asberg A. The accuracy of C-reactive protein in diagnosing acute appendicitis – a meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57: 373-380.
43. Halliwell B, Gutteridge JM. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 1990; 280: 1-8.
44. Hallman E, Alberts JJ, Wolfbauer G, Tu A-Y, Wright SD. Neutralisation and transfer of lipopolysaccharide by phospholipid transfer protein. *J Exp Med* 1996; 271: 12172-12178.
45. Hardin DM JR. Acute Appendicitis: Review and Update. *Am Fam Phys* 1999; 60: 2027-2034.
46. Harrell AG, Lincourt AE, Novitsky YW, Rosen MJ, Kuwada TS, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Advantages of laparoscopic appendectomy in the elderly. *Am Surg* 2006; 72: 474-480.
47. Harris HW, Grunfeld C, Feingold KR, Rapp JH. Human very low density lipoproteins and chylomicrons can protect against endotoxin-induced death in mice. *J Clin Invest* 1990; 86: 696-702.

48. Haziot A, Chen S, Ferrero E, Low MG, Silber R, Goyert SM. The monocyte differentiation antigen, CD14, is anchored to the cell membrane by a phosphatidylinositol linkage. *J Immunol* 1988; 141: 547-552.
49. Haziot A, Ferrero E, Kontgen F, Hijiya N, Yamamoto S, Silver J, Stewart CL, Goyert SM. Resistance to endotoxin shock and reduced dissemination of Gram-negative bacteria in CD14-deficient mice. *Immunity* 1996; 4: 407-414.
50. Haziot A, Rong GW, Silver J, Goyert SM. Recombinant soluble DC14 mediates the activation of endothelial cells by lipopolysaccharide. *J Immunol* 1993; 151: 1500-1507.
51. Henneman PL, Marcus CS, Butler JA, Freedland ES, Wilson SE, Rothstein RJ. Appendicitis: evaluation by 99mTC leucocytescan. *Ann Emerg Med* 1988; 17: 111.
52. Hoel D, Williams DN. Antibiotics: past, present and future. Unrathning nature's magic bullets. *Postgrad Med* 1997; 101: 114.
53. Horton MD, Counter SF, Florence MG, Hart MJ. A prosective trial of computed tomography and ultrasonography for diagnosing appendicitis in the atypical patient. *Am J Surg* 2000; 179: 379-381.
54. Int't Hof KH, van Lankeren W, Krestin GP, Bonjer HJ, Lange JF, Becking WB, Kazemier G. Surgical validation of unenhanced helical computed tomography in acute appendicitis. *Br J Surg* 2004; 91: 1641-1645.
55. Inescu L, Coskun A, Selnuk MB, Arkan H, Sozubir S, Bernay F. Acute Appendicitis: MR imaging and sonographic correlation. *Am J Roentgenol* 1997; 168: 669.
56. Jadallah FA, Abdul-Ghani AA, Tibblin S. Diagnostic laparoscopy reduces unnecessary appendectomy in fertile women. *Eur J Surg* 1994; 160: 41.

57. Kabelitz D. Kritische Bewertung neuer Entzündungs- und Infektionsmarker. *Journal für Anästhesie und Intensivmedizin* 2002; 1: 15.
58. Kaden J, Zwerenz P, Lambrecht HG, Dostatni R. Lipopolysaccharide-binding protein as a new and reliable infektion marker after kidney transplantation. *Transpl Int* 2002; 15: 163-172.
59. Kalsheker NA. Alpha 1-antichymotrypsin. *Int J Biochem Cell Biol* 1996; 28: 961-964.
60. Kipper SL. The role of radiolabelled leukocyte imaging in the management of patients with acute appendicitis. *Q J Nucl Med* 1999; 43: 83.
61. Klempa I. Zeitgemäße Therapie der komplizierten Appendizitis. *Chirurg* 2002; 73: 799-804.
62. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 389: 39-48.
63. Kushner I, Mackiewicz A. Acute phase proteins as disease markers. *Dis Markers* 1987; 5: 1-11.
64. Lane MJ, Katz DS, Ross BA, Clautice-Engle TL, Mindelzun RE, Jeffrey RB. Unenhanced helical CT for suspected acute appendicitis. *Am J Reongenol* 1997; 168: 405.
65. Lippert H, Koch A, Marusch F, Wolff S, Gastinger I. Offene vs. laparoskopische Appendektomie. *Der Chirurg*. 2002; 73: 791-798.
66. Loppnow H, Brade L, Brade H, Rietschel ET, Kusumoto S, Schiba T, Flad HD. Induction of human interleukin 1 by bacterial in synthetic lipid A. *Eur J Immunol* 1986; 16: 1263-1267.

67. Luckmann R, David P. The epidemiology of acute appendicitis in California: racial, gender and seasonal variation. *Epidemiology* 1991; 2: 323.
68. Mantzaris GJ, Vourlakou C, Hatzis A. The pathology of the appendix in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992; 102: 658.
69. Martin AE, Vollman D, Adler B, Caniano DA. CT scans may not reduce the negative appendectomy rate in children. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 886-890.
70. Mazze RI, Kallen R. Appendectomy during pregnancy: a schwedish registry study of 778 cases. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 835-840.
71. McGory ML, Zingmond DS, Nanayakkara D, Maggard MA, Ko CY. Negative appendectomy rate: influence of CT scans. *Am Surg* 2005; 71: 803-808.
72. Mittal VK, Goliath J, Sabir M, Patel R, Richards BF, Alkalay I, Re Mine S, Edwards M. Advantages of focused helical computer tomographic scanning with rectal contrast only versus triple contrast in the diagnosis of clinically uncertain acute appendicitis: a prospective randomized study. *Arch Surg* 2004; 139: 495-499.
73. Montgomery EA, Popek EJ. Intussusception, adenovirus and children: a brief communication. *Human Pathol* 25; 169.
74. Morris KT, Kavanagh M, Hansen P, Whiteford MH, Deveney K, Standage B. The rational use of computed tomography scans in the diagnosis of appendicitis. *Am J Surg* 2002; 183: 547-550.
75. Mueller M, Lindner B, Dedrick R, Schromm AB, Seydel U. Endotoxin: physical requirements for cell activation. *J Endotoxin Res* 2005; 11: 299-303.
76. Mutter D, Vix M, Bui A. Laparoscopy not recommended for routine appendectomy in men: results of a propective randomized study. *Surgery* 1996; 120: 71.

77. Myc A, Buck J, Gonin J, Reynolds B, Hammerling U, Emanuel D. The level of lipopolysaccharide-binding protein is significantly increased in plasma in patients with the systemic inflammatory response syndrome. *Clin and Diag Laboratory Immun* 1996; 113-116.
78. Naaeder Sb, Archampong EQ. Acute appendicitis and dietary fibre intake. *WAJM* 1998; 17: 264.
79. Nathan CF. Secretory products of macrophages. *J Clin Invest* 1987; 79: 319-326.
80. Nijhuis CSM, Vellenga E, Daenen SMGJ, van der Graaf WTA, Gietema JA, Groen HJM, Kamps WA, de Bont ESJM. Lipopolysaccharide-binding protein: a possible diagnostic marker for Gram-negative bacteremia in neutropenic cancer patients. *Intensive Care Med* 2003; 29: 2157-2161.
81. Ohmann et al., 2002: Ohmann C, Franke C, Kraemer M, Yang Q. Neues zur Epidemiologie der akuten Appendizitis. *Chirurg* 2002; 73: 769-776.
82. Ooms HWA, Koumans RKJ, Ho Kang You PJ, Puylaert JBCM. Ultrasonography in the diagnosis of acute appendicitis. *Br J Surg* 1991; 78: 315.
83. Paris CA, Klein EJ. Abdominal pain in children and the diagnosis of appendicitis. *West J Med* 2002; 176: 104-107.
84. Pavcnik-Arnol M, Hojker M, Derqanc M. Lipopolysaccharide-binding protein in critically ill neonates and children with suspected infektion: comparison with procalcitonin, interleukin-6 und C-reactive protein. *Int Care Med* 2004; 30: 1454-1460.
85. Pugin J, Schurer-Maly C, Leturcq D, Moriarty A, Ulevitch RJ, Tobias PS. Lipopolysaccharide activation of human endothelial and epithelial cells is mediated by lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 2744-2748.



86. Pugin J, Heumann ID, Tomasz A, Kravchenko VV, Akamatsu Y, Nishijima M, Glauser MP, Tobias PS, Ulevitch RJ. CD14 is a pattern recognition receptor. *Immunity* 1994; 1: 509-516.
87. Raetz CR. Biochemistry of endotoxins. *Annu Rev Biochem* 1990; 59: 129-170.
88. Rao PM, Rhea JT, Novelline RA. Sensitivity and specificity of the individual CT signs of appendicitis, experience with 200 helical appendiceal CT examinations. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21: 686-892.
89. Rietschel ET, Kirikae T, Schade FU, Mamat U, Schmidt G, Loppnow H, Ulmer SJ, Zahringer U, Seider U, Di Padova F. Bacterial endotoxin: molecular relationships of structure to activity and function. *FASEB* 1994: 217-225.
90. Riikonen P, Saarinen UM, Teppo AM, Metsärinne K, Fyhrquist F, Jalanko H. Cytokine und acute-phase reactant levels in serum of children with cancer admitted for fever and neutropenia. *The journal of Infectious Diseases* 1992; 166: 432-436.
91. Rioux M. Sonographic detection of the normal and anormal appendix. *Am J Roentgenol* 1992; 158: 773.
92. Sabiston DC, Lyerly HK. Manual del tratado de patología quirúrgica. In *Interamericana-Mc Graw-Hill*. México. 1994: 468-471.
93. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Keynes M, Haynes RB, Richardson WS. Was ist Evidenzbasierte Medizin und was nicht? *Münch. med. Wschr.* 1997; 139: 644-645.
94. Samuel M. Pediatric Appendicitis Score. *J Ped Surg* 2002; 37: 877-881.
95. Sauerland S, Lefering R, Neugebauer E. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis (In Process Citation). *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD 001546.

96. Scannon PJ. Lipopolysaccharide-Binding Protein: biological characterization of the inflammatory response. XOMA, Ltd., 1998.
97. Schmidt, 1999: Schmidt D. Neue Methoden für eine schnellere Sepsisdiagnostik in der Intensivmedizin. DPC-Biermann 1999, Bad Nauheim.
98. Schuler JG, Shortsleeve MJ, Goldenson RS, Perez-Roselló JM, Perlmutter RA, Thorsen A. Is there a rule for computer tomography scans in appendicitis? Arch Surg 1998; 133: 373.
99. Schumann RR, Leong SR, Flaggs GW, Gray PW, Wright SD, Mathison JC, Tobias PS, Ulevitch RJ. Structure and function of lipopolysaccharide binding protein. Science 1990: 1429-1431.
100. Schumann RR, Kirschning CJ, Unbehaun A, Aberle HP, Knope HP, Lamping N, Ulevitch RJ, Herrmann F. The lipopolysaccharide-binding protein is a secretory class 1 acute-phase protein whose gene is transcriptionally activated by APRF/STAT and other cytokine-inducible nuclear proteins. Mol Cell Biol 1996: 3490-3503.
101. Schumann RR, Rietschel ET, Loppnox H. The role of CD14 and lipopolysaccharide-binding protein (LBP) in the activation of different cell types by endotoxin. Med Microbiol Immunol 1994: 279-297.
102. Schumann RR, Zweigner J. A Novel Acute-Phase Marker: Lipopolysaccharide Binding Protein (LBP). Clin Chem Lab Med 1999; 37: 271-274.
103. Stephen AE, Segev DL, Ryan DP, Mullins ME, Kim SH, Schnitzer JJ, Doody DP. The diagnosis of acute appendicitis in a pediatric population: to CT or not to CT. J Pediatr Surg 2003; 38: 367-371.

104. Styrud J, Eriksson S, Nilsson I, Ahlberg G, Haapaniemi S, Neovius G, Rex L, Badume I, Granstrom L. Appendectomy versus antibiotic treatment in acute Appendicitis – a prospective multicenter randomized controlled trial. *World J Surg* 2006; 30: 1033-1037.
105. Sweet MJ, Hume DA. Endotoxin signal transduction in macrophages. *J Leukoc Biol* 1996; 60: 8-26.
106. Temple CL, Hutchcroft SA, Temple WJ. The natural history of appendicitis in adults. *Ann Surg* 1005; 221: 278.
107. Tepel J, Sommerfeld A, Klomp HJ, Kapischke M, Eggert A, Kremer B. Prospective evaluation of diagnostic modalities in suspected acute appendicitis. *Langenbecks Arch Surg* 2004; 389: 219-224.
108. Tobias PS, Soldau K, Ulevitch RJ. Isolation of a lipopolysaccharide-binding acute phase reactant from rabbit serum. *J Exp Med* 1986; 164: 777-793.
109. Tobias PS, Soldau K, Ulevitch RJ. Identification of a lipid A binding site in the acute phase reactant lipopolysaccharide binding protein. *J Biol Chem* 1989; 264: 10867-10871.
110. Tobias PS, Ulevitch RJ. Lipopolysaccharide binding protein and CD14 in LPS dependent macrophage activation. *Immunobiology* 1993; 187: 227-232.
111. Tsukada K, Miyazaki T, Katoh H, Masuda N, Fukichi M, Manda R, Fukai Y, Nakajima M, Ishiza M, Motegi M, Ohsawa H, Mogi A, Okamura A, Tsu Y, Sohda M, Ohno T, Moteki T, Sekine T, Kuwano M. CT is useful for identifying patients with complicated appendicitis. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 174.
112. Ulevitch RJ. Recognition of bacterial endotoxins by receptor-dependent mechanisms. *Adv Immunol* 1993: 267-289.

113. van Griensven M, Hildebrand F, Mahlke L, Krettek C, Pape HC. Poster: Cytokines and lipopolysaccharid-binding protein discriminate, between sepsis and SIRS and determine time point for secondary surgery in polytraumatized patients. A.A.S.T. Webnet Domain 2004.
114. Vettoretto N, Balestra L, Pettinato G, Di Flumeri G, Ghilardi G, Romessis M, Petracca M, Giovanetti M. Introduction of laparoscopic appendectomy: a retrospective comparison with the open technique. *Chir Ital* 2004; 56: 409-414.
115. Warren O, Kinross J, Paraskeva P, Darzi A. Emergency laparoscopy – current best practice. *World J Emerg Surg* 2006; 1: 24.
116. Weatherall DJ. The inhumanity of medicine. *Brit Med J* 1994; 308: 1671-1672.
117. Wei PL, Huang MT, Chen TC, Weu W, Lee WJ. Is mini-laparoscopic appendectomy feasible for children. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2004 April; 14: 61-65.
118. Winn RD, Laura S, Douglac C, Davidson P, Gani JS. Proctol-based approach to suspected appendicitis, incorporating the Alvarado score and outpatient antibiotics. *ANZ J Surg* 2004; 74: 324-329.
119. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as a acute phase marker. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 483-493.
120. Wilcox RT, Traverso LW. Have the evaluation and treatment of acute appendicitis changed with new technology? *Surg Clin North Am* 1997; 77: 1355-1370.
121. Wright HS, Ramos RA, Tobias PS, Ulevitch RJ, Mathison JC. CD14 a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science* 1990; 249: 1431-1433.

122. Wurfel MM, Kunitake ST, Lichenstein H, Kane JP, Wright SD. Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein is carried on lipoproteins and acts as a cofactor in the neutralization of LPS. *J Exp Med* 1994; 180: 1025-1035.
123. Yuksekkaya R, Akgul E, Inal M, Binokay F, Celikta M, Aksungur E. Unenhanced spiral CT in the diagnosis of acute appendicitis. *Tani Girisim Radyol* 2004; 10: 131-139.
124. Zielke A, Sitter H, Rampp TA, Schäfer E, Hasse C, Lorenz W, Rothmund M. Überprüfung eines diagnostischen Scoresystems (Ohmann Score) für die Diagnose der akuten Appendizitis. *Chirurg* 1999; 70: 777.
125. Zielke A. Appendizitis. *Mod Diag Chir* 2002; 73: 782-790.
126. Zweigner J, Gramm HJ, Singer OC, Wegscheider K, Schumann RR. High concentrations of lipopolysaccharide-binding protein in serum of patients with severe sepsis or septic shock inhibit the lipopolysaccharide response in human monocytes. *Blood* 2001; 98: 3800-3808.
127. Zweigner J, Schumann RR, Weber JR. The role of lipopolysaccharide-binding protein in modulating the innate immune response. *Microbes Infect* 2006; 8: 946-952.

### **Danksagung**

Mein herzlichster Dank gilt in erster Linie Herrn Professor Dr. Schwering für die freundliche Überlassung des Themas und die Unterstützung von Herrn Dr. Gehrke und Herrn Dr. Klozoris bei den ersten Schritten dieser Arbeit.

Besonders dankbar bin ich Dr. René H. Tolba, Leiter des Hauses für Experimentelle Therapie des Universitätsklinikums Bonn, für die andauernde freundschaftliche Zusammenarbeit bei der statistischen Datenverarbeitung und Frau Prof. Dr. Decker für die Fertigstellung der Arbeit.

An Dr. Norbert Hennes für die Feinarbeit und fachliche Hilfe.

An Guido, meine Liebe, herzlichen Dank für seine liebevolle Unterstützung und Geduld während dieser Zeit.