

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. D. Häussinger

Epidemiologisch-klinische Charakteristiken und Management von
Patienten mit zystischer Echinokokkose in einem infektiologischen
Zentrum in Deutschland

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Arzu Orhun
2016

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Erstgutachter: Prof. Dott. Univ. Pisa Joachim Richter

Zweitgutachter: Prof. Dr. Colin R. MacKenzie

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

- Richter, J., Orhun, A., Grüner, B., Müller-Stöver, I., Reuter, S., Romig, T., Häussinger, D., Kern, P. Autochthonous cystic echinococcosis in patients who grew up in Germany. Euro Surveill, 2009, 14(22). Epub PII:19229.
- Orhun, A., Müller-Stöver, I., Holtfreter, M.C., Dedelen, H., Häussinger, D., Richter, J. Epidemiologische und klinische Charakteristika von Patienten mit zystischer Echinokokkose [Epidemiological and clinical characteristics of patients with cystic echinococcosis - management in an infectiological service in Germany]. Deutsche Medizinische Wochenschrift 2012; 137(20):1039-44.

Zusammenfassung

Die zystische (CE) und alveoläre (AE) Echinokokkose sind weit verbreitete, lebensbedrohliche Zoonosen, die auch in Deutschland sporadisch erworben werden. Ziel der Arbeit ist, die in der Universitätsklinik Düsseldorf betreuten Fälle zu analysieren, um das Management dem jeweiligen Stadium der Infektion entsprechend zu optimieren.

65 Patienten (P.) (25 männlich [m], 40 weiblich [w]; Alter 7 - 82 [Median 41] Jahre [J]) litten an einer CE. Nur 1 CE-P. war über die Infektionsrisiken informiert. 55/59 (93.22%) CE-Patienten waren in ländlicher Umgebung aufgewachsen, der kumulative Hundekontakt betrug 2 - 3072 Wochen (W) (Median 1056 W). Die CE war bei nur 21/59 (35.59%) Patienten symptomatisch. Eosinophile waren in 15/61 (24.59%), IgE bei 27/57 (47.37%) Patienten erhöht. Spezifische Antikörper waren in 33.33% der Patienten mit extrahepatischer CE und 100.00% bei P. mit disseminierter CE nachweisbar; 7 inaktive CE-Patienten waren seronegativ. Häkchen und/oder Skolizes wurden bei 6/7 PAIR's gesichert. In 16/17 (94.12%) histopathologischen Präparaten wurden parasitäre Strukturen nachgewiesen. Bei 59/65 (90.77%) Patienten wurde sonographisch eine primäre hepatische CE dargestellt. Eine extrahepatische CE lag bei 29/65 (44.62%) Patienten vor.

38/62 (61.29%) Patienten erhielten eine antihelminthische Therapie, unter der bei 50% der Patienten reversible Transaminasenanstiege auftraten. Die PAIR (9 P.) bzw. die Operationen (7 P.) verliefen ohne wesentliche Komplikationen. Rezidive erlitten 7/51 (13.73%) der über bis zu 11 Jahren nachbetreuten Patienten.

An einer AE litten weitere 4 Patienten (2 m., 2 w.; Alter 21 - 76 [Median 50] Jahre). Infektionsrisiken waren auch hier intensiver Hundekontakt und ländliches Umfeld. Die Diagnose erfolgte zu spät für eine kurative OP, eine langfristige Albendazoltherapie war daher bei allen AE-Patienten erforderlich. Bei einem Patienten musste die Therapie nach zwei Wochen wegen einer schweren Panzytopenie abgesetzt werden. Er verstarb in Folge einer Superinfektion.

Die Komplexität der Echinokokkosen macht die multidisziplinäre Betreuung in spezialisierten Zentren erforderlich. So kann die Diagnose rascher erfolgen, können transkutane Verfahren eingesetzt und unnötige Operationen vermieden werden. Rezidive sind häufig, weshalb Patienten je nach Stadium jahrelang überwacht werden müssen. Die AE wird oft zu spät entdeckt. Wenn eine kurative OP nicht mehr möglich ist, müssen Antihelminthika lebenslang eingenommen werden. Die Entwicklung neuer, verträglicher, kurativer Antihelminthika ist dringend geboten. Die Vernetzung von spezialisierten Zentren ist erforderlich, um belastbare Daten für evidenzbasierte Empfehlungen zu generieren.

Abkürzungsverzeichnis

AE	=	alveoläre Echinokokkose
ALT	=	Alanin-Aminotransferase = ALAT
AST	=	Aspartat-Aminotransferase = ASAT = AAT
CE	=	zystische Echinokokkose
CL	=	Cystic Lesion (zystische Läsion)
etc.	=	et cetera (und so weiter)
EIA	=	Enzymimmunassays
ELISA	=	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
engl.	=	englisch
evtl.	=	eventuell
ggf.	=	gegebenenfalls
GOT	=	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	=	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
IHA	=	Indirekter Hämagglutination Assay
m	=	männlich
spp.	=	Spezies
P.	=	Patient
PAIR	=	Perkutane Aspiration, Injektion eines Skolizids und Reaspiration
PE	=	polyzystische Echinokokkose
u.a.	=	unter anderem
u/o	=	und/oder
z.B.	=	zum Beispiel
w	=	weiblich
W	=	Wochen

Inhaltsverzeichnis:

1 Einleitung	1
1.1 Die Echinokokkose	1
1.2 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	2
2 Echinococcus granulosus	3
2.1 Epidemiologie	3
2.2 Biologie und Lebenszyklus von <i>E. granulosus</i> beim definitiven Wirt.....	4
2.3 Infektion des Menschen	8
2.4 Zyklus beim Menschen	10
2.5 Bildung und Wachstum der Metacestode (Echinokokkuszyste) beim Menschen.....	11
2.6 Ausbreitung der Tochterzysten und Proktoskolizes	13
2.7 Krankheitsverlauf und Klinik beim Menschen.....	14
2.8 Diagnostik	19
2.9 Therapie.....	21
3 Echinococcus multilocularis	23
3.1 Epidemiologie	23
3.2 Biologie und Lebenszyklus von <i>E. multilocularis</i> beim definitiven Wirt.....	24
3.3 Infektion des Menschen	27
3.4 Krankheitsverlauf und Klinik beim Menschen.....	27
3.5 Diagnostik	28
3.6 Therapie.....	30
4 Material und Methoden	32
4.1 Probanden	32
4.2 Anamnese und diagnostische Parameter	34
5 Ergebnisse zystische Echinokokkose (CE)	35
5.1 Demographische und Epidemiologische Daten	35
5.2 Risiken für die Infektion mit <i>E. granulosus</i>	35
5.3 Klinische Befunde	37
5.4 Stattgefundene Therapien bei Patienten mit zystischer Echinokokkose vor Vorstellung in der Tropenmedizinischen Ambulanz.....	39

5.5 Serologische Befunde	40
5.6 Histologische Befunde	42
5.7 Bildgebende Befunde.....	42
5.8 Therapie.....	44
5.8.1 Verlaufsbeobachtung ohne Intervention (Watch and Wait - approach).....	44
5.8.2 Medikamentöse Therapien mit Benzimidazolen.....	44
5.8.3 Medikation mit Praziquantel	45
5.8.4 Perkutane Aspiration, Injektion eines Skolizids und Reaspiration (PAIR).....	45
5.8.5 Chirurgische Verfahren	46
5.8.6 Therapie-Outcome und Follow up	46
5.8.7 Rezidive	48
5.8.8 Scheinrezidive.....	49
6 Ergebnisse alveoläre Echinokokkose.....	52
6.1 Demographische und Epidemiologische Daten	52
6.2 Umstände der Infektion mit alveolärer Echinokokkose.....	52
6.3 Klinische Befunde	52
6.4 Stattgefundene Therapien bei Patienten mit alveolärer Echinokokkose vor Vorstellung in der Tropenmedizinischen Ambulanz	53
6.5 Serologische Befunde	53
6.6 Histopathologische Befunde	53
6.7 Bildgebende Befunde.....	54
6.8 Therapie.....	55
6.8.1 Therapie-Outcome und Follow up	55
6.8.2 Rezidive	55
7 Diskussion	56
8 Fazit	63
9 Literatur- und Quellenverzeichnis.....	65
10 Anhang 1	70

1 Einleitung

Die Echinokokkose ist eine annähernd weltweit verbreitete zoonotische Erkrankung, die von Helminthen (Würmer) der Gattung *Echinococcus spp.* hervorgerufen wird (Romig, Dinkel, & Mackenstedt, 2006). Der Lebenszyklus der Parasiten ist dabei obligat an einen Wirtswechsel gebunden. Die verschiedenen Echinokokkusstämme differenzieren sich dabei durch ihre unterschiedlichen Endwirte und Zwischenwirte. Der *Echinococcus spp.* ist ein kleiner Bandwurm (Cestoda), der erst im Dünndarm von Endwirten geschlechtsreif wird. Als geschlechtsreife Cestoda setzt er seine Eier mit dem Kot in die Außenwelt ab. Bei oraler Aufnahme der Eier von Zwischenwirten entwickeln sich in dessen Organen Zysten (Finnen), in welchen die infektiösen Larven heranwachsen. Dieses Stadium wird auch als Larvenstadium bezeichnet. Werden die erkrankten Zwischenwirte von Endwirten verzehrt, schließt sich der Lebenskreislauf der *Echinococcus spp.*

1.1 Die Echinokokkose

Der Mensch, der akzidentiell infiziert wird, stellt in diesem Kreislauf einen Fehlwirt dar. Dabei ist der Mensch bei einer Infektion nur vom Larvenstadium der Echinokokkose betroffen (Robert Koch Institut, 2001-2013). Erkrankungen, bis hin zu letalen Verläufen, werden bei Menschen durch Infektionen mit den Arten *Echinococcus (E.) granulosus*, *E. multilocularis* und den seltenen nur in Mittel- und Südamerika vorkommenden *E. vogeli* und *E. oligarthrus* ausgelöst. *E. granulosus* verursacht beim Menschen eine zystische-, *E. multilocularis* die alveoläre,- und die Erreger *E. vogeli* und *E. oligarthrus*, die polyzystische Echinokokkose (engl.: polycystic echinococcosis = PE) bzw. unilokuläre Echinokokkose. Als Erreger der zystischen Echinokokkose (engl: cystic echinococcosis = CE) sind mehrere Vertreter aus dem heterogenen Formenkreis von *E. granulosus* bekannt. Dabei sind die Endwirte, Raubtiere, wie Hunde, Wölfe, Schakale und Füchse. Zwischenwirte sind verschiedene Huftiere, wie Schafe, Ziegen, Kamele, Rinder, Schweine, Büffel und Antilopen.

Die *alveoläre Echinokokkose* (engl.: alveolar echinococcosis = AE) wird durch *E. multilocularis* hervorgerufen, der in einem Wildtierzyklus zwischen Füchsen und Nagetieren zirkuliert. In Deutschland sind von der CE besonders Immigranten aus hochendemischen Ländern betroffen, wobei auch die CE in Deutschland erworben werden können bzw. konnten, wie u.a. unsere Untersuchungen zeigen konnten. Die AE tritt sowohl bei Einheimischen als auch bei Immigranten auf (Kern et al., 2003; Romig, 2003; Grüner et al, 2008, Richter et al., 2009; Orhun et al. 2012; Robert-Koch-Institut 2001-2013).

1.2 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Gegenstand der Arbeit ist das stadiengerechte Management der Echinokokkose an einem für diese Parasitose spezialisierten Zentrum (Tropenmedizinische Ambulanz, Klinik für Gastroenterologie, Universität Düsseldorf). Daraus sich ergebende Fragestellungen werden analysiert und im Kontext international erhobener Forschungsergebnisse kritisch überprüft. Daraus resultierende Ergebnisse sollen zur Verbesserung des Managements der Patienten mit Echinokokkose beitragen.

2 Echinococcus granulosus

2.1 Epidemiologie

Bei der zystischen Echinokokkose handelt es sich um eine weltweit verbreitete Wurminfektion (Südeuropa, Osteuropa, Nah- und Mittleren Osten, ehemaliges Russland und China) die insbesondere in ländlichem Umfeld, in den Schaf- und Rinderzuchtgebieten, auftritt (**Abb. 1**). Die Prävalenz der zystischen Echinokokkose wird auf circa 300.000 Fälle pro Jahr, die Inzidenz auf circa 100.000 Einwohner pro Jahr, geschätzt.

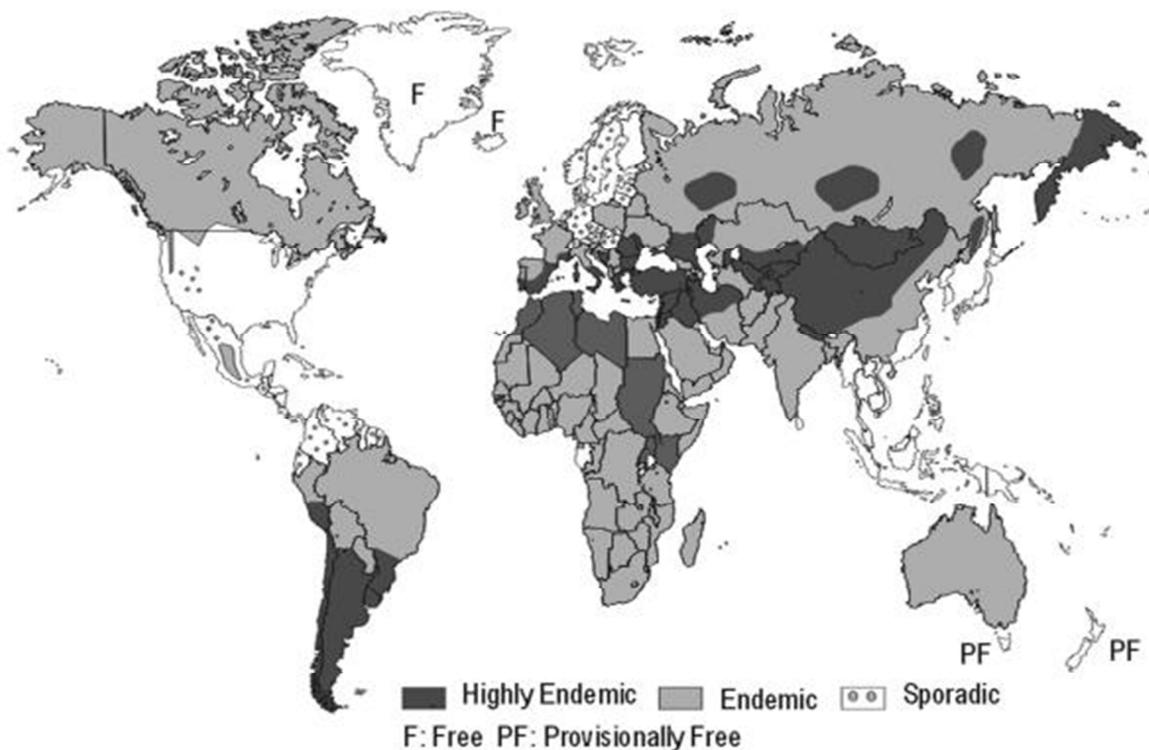


Abbildung 1: ungefähre geographische Verbreitung der *Echinococcus granulosus*

(Status 2002). Eine genaue Klassifizierung in normal-, mittel- oder hochendemische Gebiete ist schwierig, bedingt durch die lückenhaften oder inkompletten Daten. Mit Erlaubnis der WHO/OIE 2001 (223) modifiziert. (Eckert & Deplazes, 2004)

2.2 Biologie und Lebenszyklus von *E. granulosus* beim definitiven Wirt

Als *E. granulosus* bezeichnet man einen heterogenen Komplex von verschiedenen Echinokokkusstämmen (Genotypen 1-10). Die definitiven Endwirte von *E. granulosus* stellen verschiedene Kaniden wie z.B. Wolf, Dingo, Fuchs, aber auch der gewöhnliche Haushund, dar. Die Zwischenwirte sind Huftiere wie Schafe, Kühe, Pferde, Schweine oder auch Kamele (**Tabelle 1**).

Der adulte „Hundebandwurm“ *E. granulosus* ist circa 4-7mm lang und lebt im Duodenum des Endwirtes. Der Wurm wird aus einem Kopf (Skolex) und daran folgend zwei bis sechs, in der Regel jedoch drei Gliedern (Proglottiden) gebildet.

Ein Hakenkranz, der am Skolex sitzt, bestehend aus vielen kleinen Häkchen, dient zum sicheren Verankern des Parasiten an der Darmwand des jeweiligen Wirtes.

Alle drei bis vier Wochen schnüren die geschlechtsreifen Bandwürmer (Plathelminthes) ein Proglottid mit infektiösen Eiern (Oozysten) ab. Die Proglottiden, gefüllt mit hunderten von Oozysten, gelangen mit dem Stuhl in die Außenwelt (**Abb.2**). In der Außenwelt sind die Oozysten physikalischen Gegebenheiten gegenüber sehr resistent und bleiben über längere Zeiträume bis hin zu Jahren noch infektiös (Eckert & Deplazes, 2004).

Tabelle 1: Stämme und Isolate Innerhalb der Spezies *E. granulosus*

Stamm	Endwirte	Zwischenwirte	Geografische Ausbreitung	Für Menschen Infektiös
G1* Schaf-Stamm	Hund, Fuchs, Dingo, Schakal, Hyäne	Schaf, Rind, Schwein, Kamel, Mensch, Ziege, u.a Säugetiere	Australien, Europa, USA, Afrika, Mittlerer Osten, Russische Föderation, China, Neuseeland	Ja
G2* tasmanischer Schaf-Stamm	Hund (Fuchs)	Schaf, Rind	Tasmanien, Argentinien	Ja
G3* Büffel-Stamm (?)	Hund (Fuchs?)	Büffel, (Rind), Mensch (?)	Asien	?
G4* Pferde-Stamm = <i>E. equinus</i>	Hund	Pferde u.a. Equiden	Europa, Mittlerer Osten, Süd-Afrika (Neuseeland; USA?)	Nein/?
G5* Rinder-Stamm = <i>E. ortleppi</i>	Hund	Rind	Europa, Südafrika, Indien, Sri Lanka, Russische Föderation	Ja
G6* Kamel-Stamm	Hund	Kamel, Ziege, Rind	Mittlerer Osten. Afrika, China, Argentinien	Ja
G7,9* Schwein-Stamm = <i>E. canadensis</i>	Hund	Schwein, Ziege	Polen, Slowakei, Russische Föderation, Argentinien	Ja
G8,10* Zerviden-Stamm	Hund, Wolf	Zerviden (Elch, Rentier, Hirsch)	Nord-Amerika, Eurasien	Ja
<i>E. felidis</i>	Löwe	Zebra, Gnu, Giraffe, Warzenschwein, Büffel, Antilope	Afrika	Ja

• genetische Charakterisierung. (Eckert & Deplazes, 2004)



Abbildung 2: mikroskopisches Bild von Oozysten im Stuhl
(Wallace Peters, Geoffrey Pasvol, Atlas of Tropical Medicine and Parasitology)

Nach oraler Aufnahme der Oozysten durch den Zwischenwirt, schlüpfen, nach Passage des Magens, im Darm, aus den Oozysten infektiöse Hakenlarven (Onkosphären) aus. Die Onkosphären dringen durch die Darmwand ins Pfortadersystem vor.

Im befallenen Organ entwickelt sich eine Zyste, die als Metacestode, Hydatide oder Finne bezeichnet wird. In der Finne reifen die Kopfanlagen (Protoskolizes) heran. Jeder Protoskolizes ist befähigt sich, in einem passenden Endwirt in einen geschlechtsreifen Wurm fortzubilden.

Werden die erkrankten Zwischenwirte von natürlichen Fressfeinden erlegt und verzehrt oder unbedacht von Menschen an Hunde verfüttert, schließt sich der Kreislauf des *E. granulosus* und der Zyklus kann vom neuem beginnen (**Abb.3**).

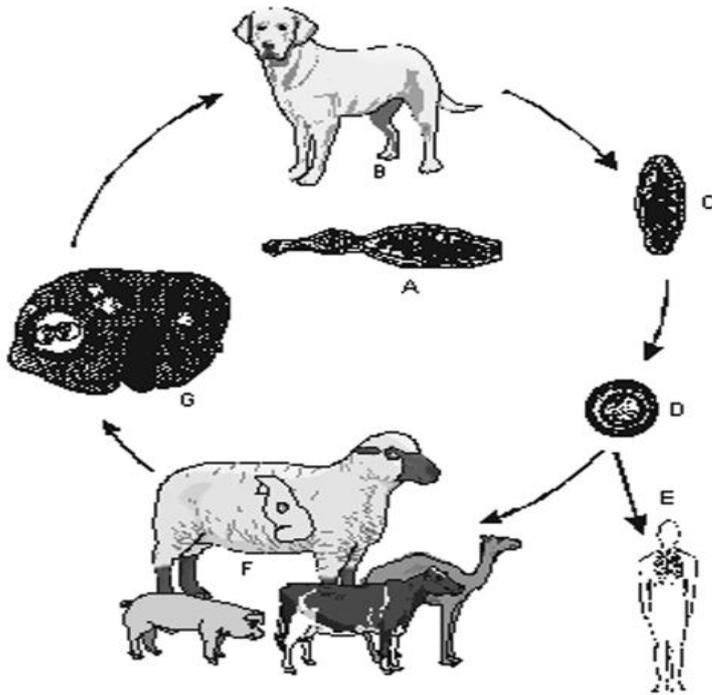


Abbildung 3: Kreislauf des Hundebandwurms *Echinokokkus granulosus*

- A** der adulte Parasit
- B** Haushund, der auch wie ein Dingo, Wolf etc. als definitiver Endwirt fungieren kann
- C** Proglottid mit Oozysten gefüllt
- D** Oozysten mit Onkospären
- E** Infektion des Menschen (Fehlwirt)
- F** Zwischenwirte: Schafe, Schweine, Kühe, Kamele etc.
- G** Finnen in der Leber eines Schafs

(Eckert & Deplazes, 2004)

2.3 Infektion des Menschen

Von der zystischen Echinokokkose sind alle Altersgruppen gleichermaßen betroffen. Der jüngste humane Fall, der beschrieben wurde, war ein einjähriges Kind (Kern, 2003). Der Mensch kann sich auf diverse Arten mit dem Erreger *E. granulosus* infizieren. Eine Übertragung der Erkrankung von Mensch zu Mensch ist dabei ausgeschlossen, da ausschließlich die orale Aufnahme der Oozysten eine Erkrankung auslösen kann. Die Hauptinfektionsquelle ist dabei der enge Kontakt des Menschen mit seinem Hund, während Nutztiere, wie Schafe, Ziegen, Schweine und Rinder, die Infektionsquelle für den Hund darstellen (**Abb.4**) (Eckert & Deplazes, 2004).

Es gibt unterschiedliche Möglichkeiten wie die infektiösen Oozysten vom Menschen fäkal-oral aufgenommen werden. Im Rahmen intensiver Hundkontakte kann kontaminierter Hundekot auf die Hände gelangen; vorher verteilt der Hund beim Säubern durch Ablecken seines Analausgangs sowie des Fells die Eier auf seinem Fell. Die Eier gelangen durch Streicheln des Hundefelles oder wenn der Hund den Menschen leckt auf die Hände. Dabei scheint es dass, Frauen, wie auch in unserer Studie, öfter betroffen sind als Männer, was an einem noch intensiveren Kontakt mit ihren Hunden liegen kann (Dowling & Torgerson, 2000). Infektionen können auch ohne erinnerbaren Hundekontakt stattfinden. Die Eier werden durch vorherigen Kontakt mit infektiösem Hundekot auf die Hände übertragen. Diese Art der Kontamination kann auf der Erde spielende Kinder betreffen. Dies geschieht auch durch Genuss von kontaminiertem Trinkwasser oder den Verzehr von kontaminierten Lebensmitteln. Der Transport der Oozysten erfolgt in diesem Fall durch Schaben, Fliegen oder Vögel auf Lebensmittel (Caremani et al., 1997; Torgerson et al., 2003).

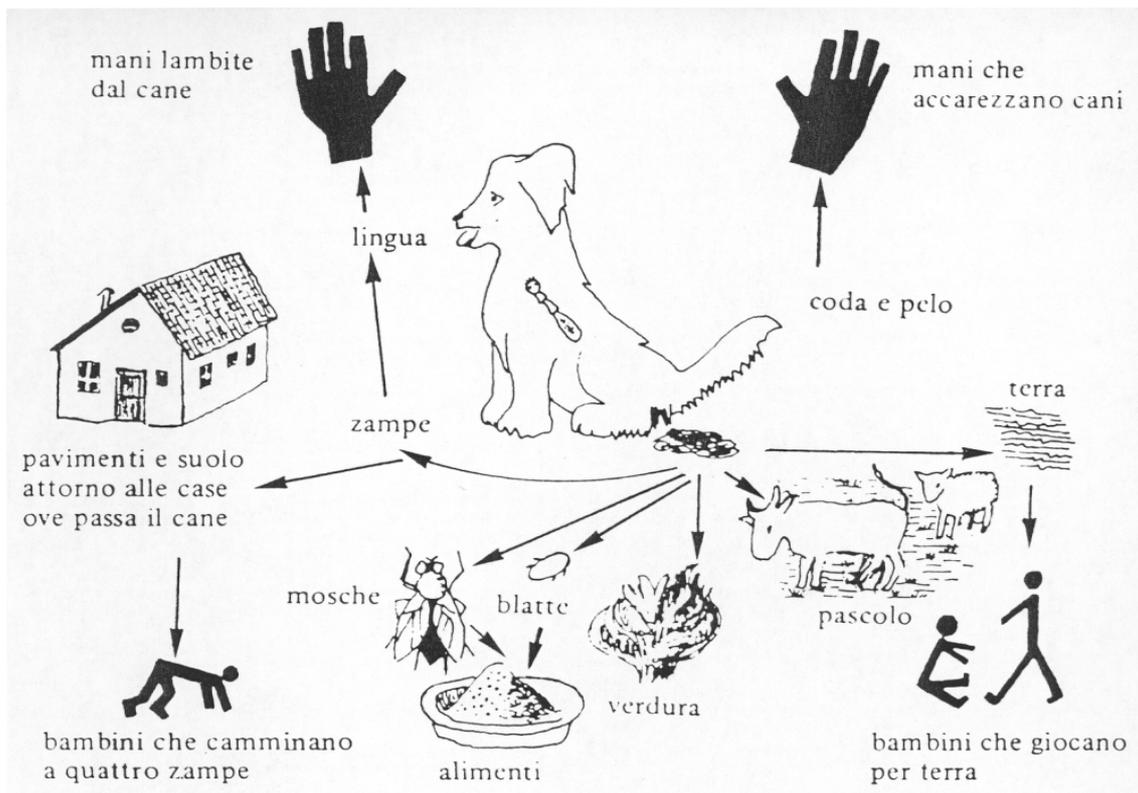


Abbildung 4: Übertragungsmodalitäten der zystischen Echinokokkose

(aus Pampiglione und Canestri trotti, 1980 Guida allo studio della parasitologie. Esculapo, Bologna, zitiert in de carneri I. Parasitologia generale e umana. 11a edizione. Casa Editrice Ambrosiana Mailand, p. 224.

Legende:

mani lambite dal cane = vom Hund beleckte Hände

mani che accarezzano cani = Hände, die Hunde streicheln

lingua = Zunge

code e pelo = Schwanz und Fell

zampe = Pfoten

terra = Erdreich

pavimenti e suolo attorno alle case ove passa il cane = Etagen und Erdreich, über das der Hund läuft

bambini che camminano a quattro zampe = krabbelnde Kleinkinder

mosche = Fliege

blatte = Schaben

alimenti = Lebensmittel

verdura = Gemüse

pascolo = Weide

bambini che giocano per terra = auf der Erde spielende Kinder

2.4 Zyklus beim Menschen

Nach oraler Aufnahme und Passage des Magens schlüpfen die infektiösen Hakenlarven (Onkosphären) aus den Oozysten im Darmtrakt aus. Durch Penetration der Darmwand gelangen die Hakenlarven ins Pfortadersystem. In 70% der Fälle ist die Leber betroffen (**Abb.5**), in 20% wird die Lunge und in selteneren Fällen die Niere, Milz, Gehirn oder andere Organe befallen (Kern, 2003).

Über einen sehr langen Zeitraum (Monate bis Jahre) entwickelt sich in dem befallenen Organ die Metacestode, die in Einzelfällen über 20 cm groß werden kann. Die singuläre Metacestode in der Leber wird als primäre CE bezeichnet. Da der Mensch nur einen Fehlwirt für den Erreger darstellt, kann sich der Kreislauf nicht schließen. Es sei denn, der Hund bekommt Zugang zu einer menschlichen Leber.



Abbildung 5: ungeöffnete Echinokokkuszyste, operativ aus der Leber exstirpiert.
(Bild Tropenmedizinische Ambulanz, Uniklinik Düsseldorf)

2.5 Bildung und Wachstum der Metacestode (Echinokokkuszyste) beim Menschen

Die Metacestodenhülle (**Abb.6**) besteht, von außen nach innen beschrieben, aus einer mehrschichtigen, äußeren azellulären Lamellarmembran (Endocystium, **B**) und einer inneren, sehr dünnen, zellulären Keimschicht (Germinalmembran, **C**). Das Immunsystem des Menschen versucht durch lokale inflammatorische Reaktionen, um das äußere Endocystium eine derbe, bindegewebige Schutzschicht zu bilden, das sogenannte Pericystium (**A**).

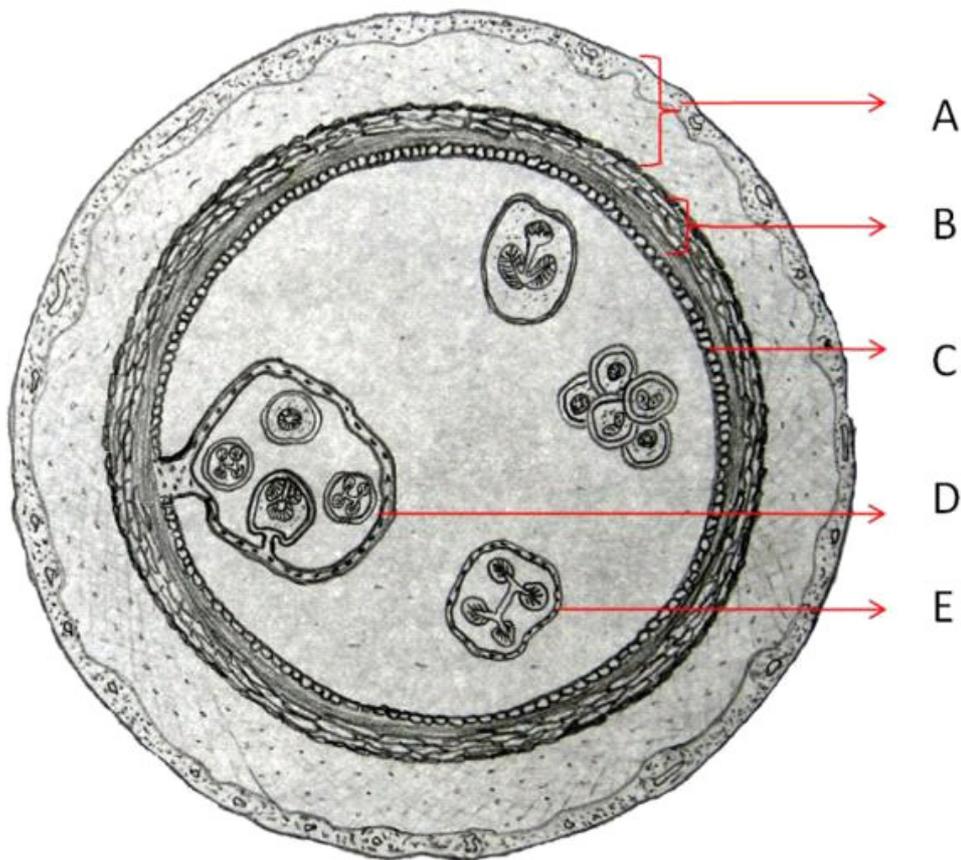


Abbildung 6: Echinokokkuszyste (Metacestode)

- A** durch inflammatorische Reaktion gebildete, feste, bindegewebige Membran (Pericystium)
- B** äußere azelluläre Kapsel (Endocystium)
- C** innere dünnere Keimschicht
- D** Brutkapsel
- E** Tochterzysten

(Santivanez S1, Garcia HH., Pulmonary cystic echinococcosis; Curr Opin Pulm Med. 2010 May; 16(3): 257–261)

Die so eingekapselte Metacestode löst im menschlichen Körper keine systemische Immunantwort mehr aus, was nicht bedeutet, dass die Zyste nicht mehr aktiv ist.

Die vitale Finne ist mit einer klaren bis leicht gelblichen Flüssigkeit (Hyatidenflüssigkeit) gefüllt, in der die kleineren Tochterzysten (**E**) oder Protoskolizes herumschwimmen können. An der inneren Keimschicht werden Brutkapseln (**D**) gebildet, die nach Heranreife der Protoskolizes abgeschnürt werden. Die Brutkapsel zerfällt, so dass sich die Larven in der Flüssigkeit frei bewegen können. Jeder Protoskolex ist geeignet sich im definitiven Wirt zu einem neuen Bandwurm weiter zu entwickeln.

Die Metacestode kann eine einfache (unilokuläre) Zyste oder eine mit multiplen (multilokulären) kleineren Tochterzysten gefüllte Zyste (**Abb.6b**) sein.



Abbildung 6b: Metazestode aus der Leber; die obere Zyste ist ausgefüllt mit vielen, nach der OP kollabierten und bereits solidifizierten Tochterzysten.

(Bild Tropenmedizinische Ambulanz, Uniklinik Düsseldorf)

In manchen Fällen konnte im Laufe der Zeit, mit zunehmendem Alter der Metacestode, eine spontane Degeneration mit vollständigem oder partiellem Kollabieren der Metacestode beobachtet werden. (Mbaya et al., 2009).

2.6 Ausbreitung der Tochterzysten und Prokotskolizes

Gelingt es dem menschlichen Immunsystem nicht, die Echinokokkuszyste komplett oder teilweise einzukapseln, besteht die Gefahr, dass es durch spontan oder posttraumatisch entstehende Risse in der Membranhülle zum Austritt von winzigen Mengen bis hin zum vollständigen Entleeren der Hydatidenflüssigkeit kommt.

Die Hydatidenflüssigkeit enthält Skolizes und/oder kleine Tochterzysten, die so weiteren Zugang zu anderen menschlichen Organen bekommen. Aus den Skolizes und Tochterzysten wachsen in den betroffenen Organen weitere Hydatiden heran. Das Ausstreuen der Skolizes / Tochterzysten im Organismus des Menschen wird auch als sekundäre CE definiert. Je nach Lokalisation und unter bestimmten Umständen können die neuen Hydatiden zu schwerwiegenden Komplikationen und sogar zum Tod des Menschen führen (Eckert & Deplazes, 2004).

2.7 Krankheitsverlauf und Klinik beim Menschen

Verlauf und Klinik der Echinokokkose sind sehr heterogen. Sie sind von der Größe der Echinokokkuszyste, deren Lokalisation und dem individuellen Immunstatus der befallenen Person abhängig. Die Echinokokkuszyste wächst oft über Jahre bis Jahrzehnte sehr langsam. Die Betroffenen sind meist asymptomatisch. Wenn Symptome auftreten zeigen sich diese sehr sporadisch und unspezifisch.

Befindet sich die Echinokokkuszyste in der Leber, kann diese über Jahre progredient und ohne klinische Symptome wachsen (**Abb.7**). Durch die stetige Größenzunahme der Metacestode können Kompressionen von Gefäßen und Gallensystemen verursacht werden.

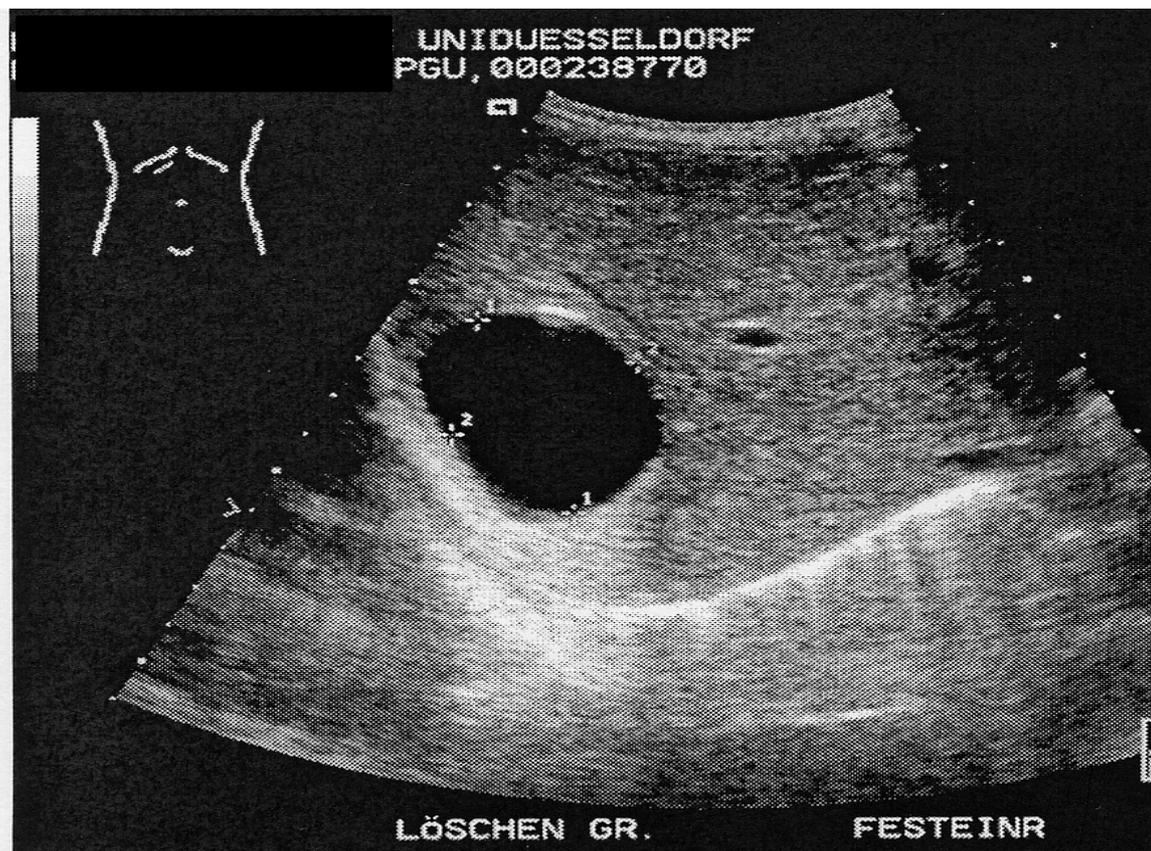


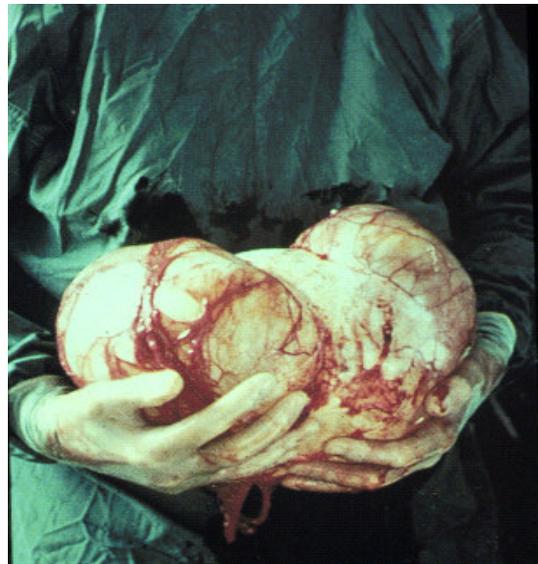
Abbildung 7: Ultraschallbild einer fertilen Echinokokkuszyste in der Leber

(Bild Kinderradiologie, Uniklinik Düsseldorf, mit freundlicher Genehmigung)

Dies führt im Verlauf zu einer zunehmenden Dysfunktion der Leber. In ausgeprägten Fällen kann es durch Abflussstörungen der Gallenflüssigkeit zu einer Gelbsucht (Ikterus) mit Gelbfärbung der Haut und Augen kommen. In schlimmeren Fällen kann auch eine Cholangitis (Entzündung der Gallenwege) auftreten. Größere Zysten können zudem durch Spannung der Leberkapsel zu diffusen Schmerzen im Oberbauchbereich führen oder als Resistenz im rechten Oberbauch getastet werden. In sehr prägnanten Fällen kann während der Untersuchung die Vorwölbung des rechten Oberbauches sogar gesehen werden (**Abb.8**).



a)



b)

Abbildung 8:

a) eine Frau mit zystischer Echinokokkose.

b) ein Mediziner hält in den Händen eine operativ entfernte Echinokokkuszyste.

(Bilder: Romig et al. & Kern, (2011). Echinococcosis in sub-Saharan Africa: Emerging complexity Veterinary Parasitology, 181 (1), 43-47 DOI)

Sitzt die Echinokokkuszyste in der Lunge kann, gelegentlich ein ziehender Flankenschmerz oder ein plötzlich einsetzender Stich bei der In- oder Expiration auftreten. Intermittierende Hustenattacken, welche bei Zugang der Zyste ins Bronchialsystem in Bluthusten (Hämoptysen) übergehen, deuten ebenfalls auf einen Lungenbefall hin (**Abb.9**).



Abbildung 9: Röntgen-Thoraxaufnahmen einer Echinokokkuszyste in der Lunge einer 9 jährigen Patientin türkischer Herkunft.

(Bilder mit freundlicher Genehmigung der Kinderradiologie, Uniklinik Düsseldorf)

Zysten im ZNS (zentrales Nervensystem) oder im peripheren Nervensystem äußern sich durch komplexe neurologische Symptome, welche in ihrer Ausprägung sehr variabel sein können. Die Symptome reichen von Lähmungserscheinungen bis hin zu generalisierten Krampfanfällen (**Abb.10 a)+b)**).

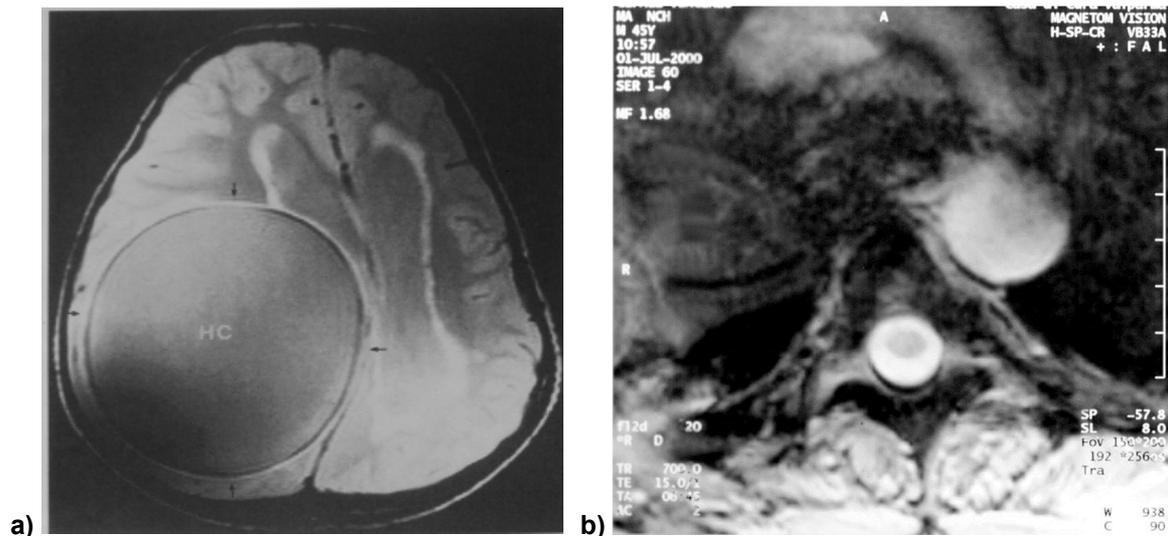


Abbildung 10:

a) CCT einer cerebralen Echinokokkoszyste

(Bild: Walther N. von Sinner, Acta Tropica 67, 1997, S.67-69)

b) MRT der Wirbelsäule bei Wurzelkompressionssyndrom durch eine Echinokokkoszyste

(Bild Tropenmedizinische Ambulanz, Uniklinik Düsseldorf).

Im Bereich des Herzens kann die Echinokokkoszyste einen erhöhten Druck auf die Herzkammern ausüben und Herzrhythmusstörungen, einen Perikarderguss oder Durchblutungsstörungen verursachen (**Abb.11**). Im Skelettsystem können Zysten mitunter zu Bewegungsschmerzen oder, im schlimmsten Fall, zu pathologischen Knochenbrüchen führen.

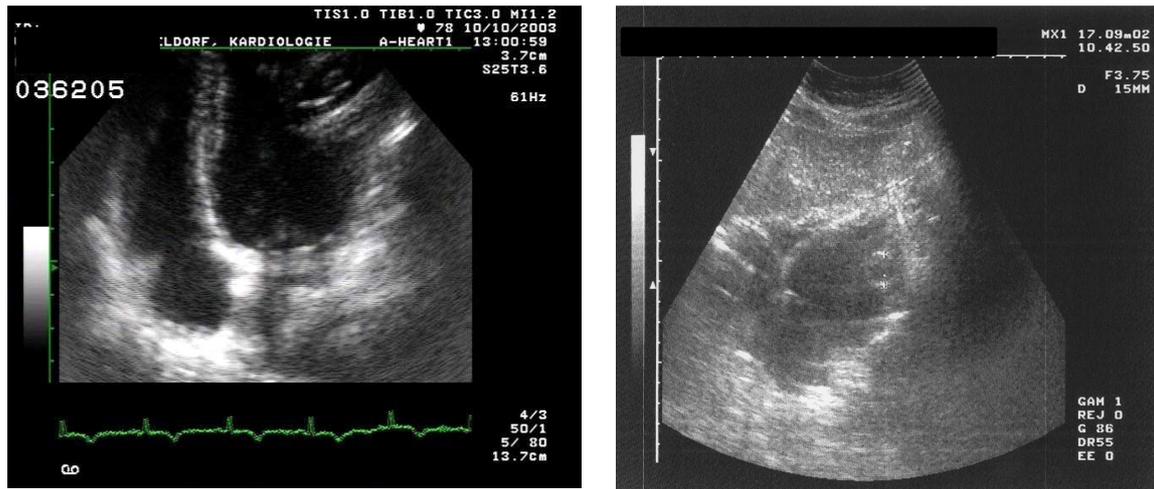


Abbildung 11: Kardiale Echinokokkuszyste bei einer türkischen Patientin, die wegen Herzrhythmusstörungen stationär aufgenommen wurde. (Bilder Klinik für Kardiologie und Pulmologie und Tropenmedizinische Ambulanz, Uniklinik Düsseldorf).

Bei einer sekundären Streuung und Ausbreitung der Echinokokkose kann ein disseminierter Befall der Pleura- u./o. Peritonealhöhle (**Abb.12**) abdominale Schmerzen oder eine Peritonitis bewirken.

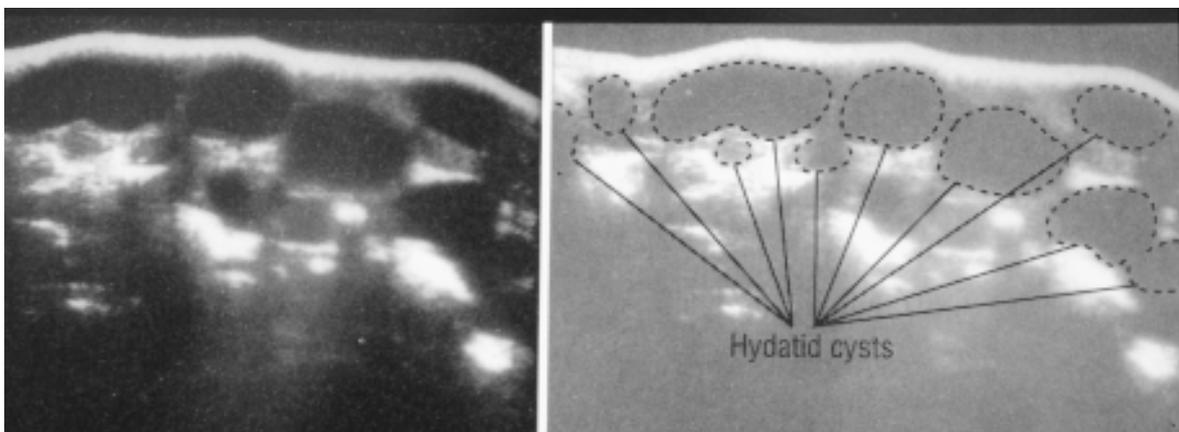


Abbildung 12: Ultraschallbilder extrahepatischer Echinokokkuszysten im Bauchraum (aus Palmer PES, Manual of Diagnostic Ultrasound, World Health Organization, Genf)

Spontane oder posttraumatische Zystenrupturen bzw. therapeutisch punktierte Zysten können allergische oder anaphylaktische Reaktionen hervorrufen, die selten auch zum Tode führen können.

2.8 Diagnostik

Diagnosestellung, Staging und Monitoring beruhen bei der CE maßgeblich auf der Bildgebung. Das Screeningverfahren der Wahl ist die Sonographie. Bei weiterer Abklärungsbedürftigkeit oder bei speziellen Fragestellungen können weitere Verfahren wie Kontrastmittelsonographie, Elastosonographie, Computertomographie oder Magnetresonanztomographie hilfreich sein.

Eine klar definierte, hyperechogene Zystenwand, das Vorhandensein von zwei separierten ("split wall") Zystenwänden (Pericystium und Endocystium), intrazystische Tochterzysten und die bei der Involution entstehenden Verkalkungen sind spezifische Merkmale, die unter anderem für die Identifizierung und Diagnostizierung der Echinokokkuszyste ausschlaggebend sind.

Eine Expertenkommission der Weltgesundheitsorganisation hat 2001 mit Hilfe dieser typischen Zystenmerkmale eine einheitliche Stadieneinteilung für Leberzysten erstellt, bei der die Zystenmorphologie mit der Aktivität der Zyste korreliert (**Abb.13**).

WHO-IWGE CLASSIFICATION OF ULTRASOUND IMAGES OF CYSTIC ECHINOCOCCOSIS CYSTS

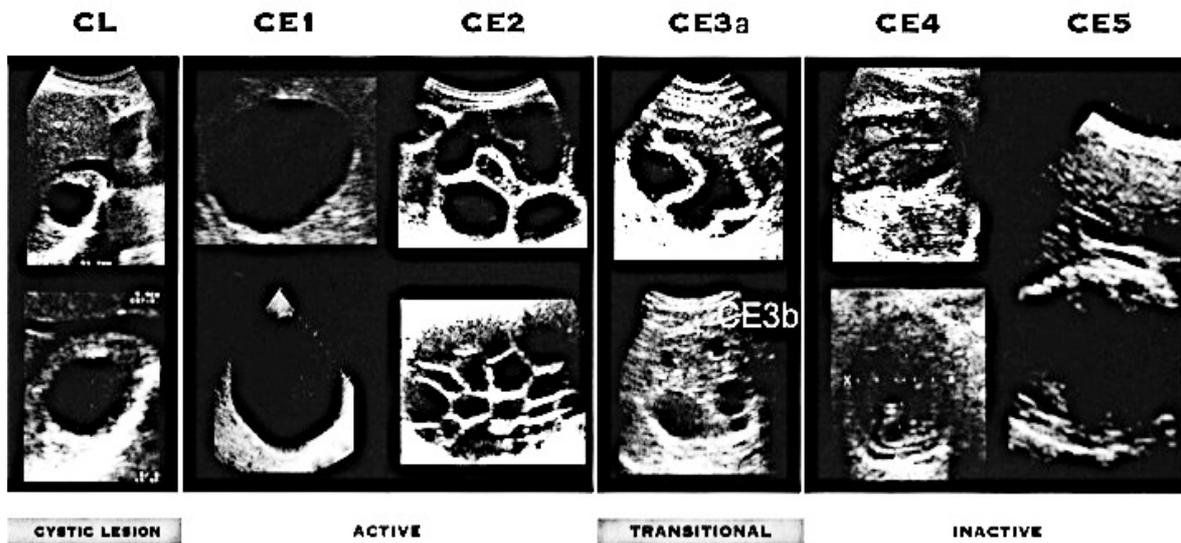


Abbildung 13: Stadieneinteilung von Echinokokkuszysten nach WHO modifiziert (CL-CE5)

(World Health Organization 2001); modifiziertes Update (Junghanss et al. 2008; Brunetti et al. 2010)

Legende:

- CL** „cystic Lesion“ unklare zystische Läsion, bei der eine Dignitätseinteilung nicht möglich erscheint.
- CE 1** Unilokuläre Zyste, mit einer eindeutigen Zystenwand und hypoechogener Zystenflüssigkeit.
- CE 2** Zyste mit intrazystischen Tochterzysten.
- CE 3a** Zyste mit kollabierendem Endozystium (split wall", water lily" signs)
- CE 3b** solidifizierte Zyste, die echofreie reaktivierende Tochterzysten enthält
- CE 4** solifizierte Zyste
- CE 5** Verkalkte Zyste.

In der Serologie kann ein erhöhter IgE-Wert oder eine Eosinophilie auf eine parasitäre Erkrankung hindeuten. Der Indirekte Hämagglutinationsassay (IHA), Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA, EIA) und der Western-Blot dienen der genaueren Differenzierung und Bestätigung einer Echinokokkose. Negative serologische Untersuchungen bedeuten dabei jedoch keinen sicheren Ausschluss der Erkrankung.

Im Rahmen einer perkutanen Punktion oder eine Exstirpation der Finne während einer Operation kann eine direkte ätiologische Diagnosestellung durch den mikroskopischen Nachweis von Skolizes oder Häkchen erfolgen. Wenn im Sediment der Hydatidenflüssigkeit kein Nachweis von Häkchen oder Skolizes gelingt, kann die Sensitivität durch die Filtration des Zystenaspirats mittels Nuclepore-Filtern (Porengröße von 5 Mikrometer), die üblicherweise für die Filariendiagnostik eingesetzt werden, erhöht werden (Whatman Maidstone, Kent, U.K.) (Hira et al., 1988). Die Viabilität von Skolizes kann durch die Anfärbung mit Trypanblau bestätigt werden. Während das Aspirat bei floriden Zysten bernsteinfarben klar ist, weisen degenerierte Zysten eine trübe Flüssigkeit auf. Bakterielle Superinfektionen können in letzterem Fall über eine Kultur bestätigt oder ausgeschlossen werden.

2.9 Therapie

Die Therapieoptionen umfassen je nach Stadium, die Beobachtung der Zyste ohne Intervention, die konservative Therapie mit einem Antihelminthikum, minimal invasive Verfahren und der chirurgische Eingriff. Die WHO-Stadieneinteilung von Echinokokkuszysten bildet die Grundlage für die standardisierte Therapie der Echinokokkose.

Während Patienten mit inaktiven Zysten im Stadium CE4-5 und CL ohne weitere Intervention regelmäßig kontrolliert werden („watch&wait“), leiden Patienten mit den Stadien CE1-3b an einer floriden CE und müssen behandelt werden. Die konservative Therapie beruht auf der Behandlung mit Benzimidazolen wie Albendazol und Mebendazol. Da Albendazol gewebegängiger ist als Mebendazol, stellt es aktuell die bessere Therapieoption dar. Bei posttraumatischen Fällen, bei Verdacht auf ein aktuell entstandenes Zystenleck oder bei einem Anstieg der

Eosinophilen, IgE oder Serokonversion der Antikörper, kann zusätzlich 14 Tage Praziquantel gegeben werden.

Die medikamentöse Therapie mit Benzimidazolen wird auch als prophylaktische Begleittherapie bei der PAIR und bei operativen Eingriffen genutzt.

Eine PAIR (**p**ercutaneous **p**uncture, **a**spiration of cystic fluid, **i**njection of a scolocidic agent, **r**e-aspiration = PAIR) kann bei unkompliziertem Zugang zur Zyste und/oder simpler Zystenmorphologie angewendet werden. Bei der PAIR wird die Echinokokkuszyste ultraschallgesteuert punktiert und der Zysteninhalt vollständig aspiriert. Anschließend wird eine Desinfektionslösung z.B. hochprozentiger Alkohol oder hypertone Kochsalzlösung appliziert. Die Desinfektionslösung wird fünf bis zehn Minuten in der Zystenhöhle belassen und anschließend re-aspiriert. Die Punktion wird unter einer prophylaktischen, medikamentösen Abdeckung mit Albendazol vorgenommen. Da der Wirkspiegel von Albendazol rasch erreicht ist, kann der Eingriff nach Empfehlungen der WHO im Einzelfall bereits vier Stunden nach erster Albendazoleinnahme vorgenommen werden, wobei die meisten Zentren eine Vorbehandlungszeit von einer Woche anstreben (WHO 2001, Junghanss et al., 2008; Brunetti et al., 2010).

Operative Interventionen wie Hemihepatektomien, Perizystektomien oder Lungenteilresektion werden bei komplexer Zystenmorphologie und/oder bei schwierigen Zystenlokalisationen in Betracht gezogen. Beispiele hierfür sind mit den Gallenwegen kommunizierende Zyste oder Zysten, die in der Lunge und/oder im ZNS sitzen. Neben der klassischen Exstirpation der Zyste in toto stehen aktuell auch weniger invasive Methoden, wie die Endozystektomie, zur Verfügung. Dabei wird die Zyste entdeckt, der Inhalt abgesaugt und das Endozystium (Keimschicht) herausgelöst.

3 Echinococcus multilocularis

3.1 Epidemiologie

Der "Fuchsbandwurm", *Echinococcus (E) multilocularis* ist der Erreger der alveolären Echinokokkose (AE). *E. multilocularis* tritt vor allem in der nördlichen Hemisphäre auf und stellt einer der schwerwiegendsten Wurmerkrankungen der Welt dar (**Abb.14**).

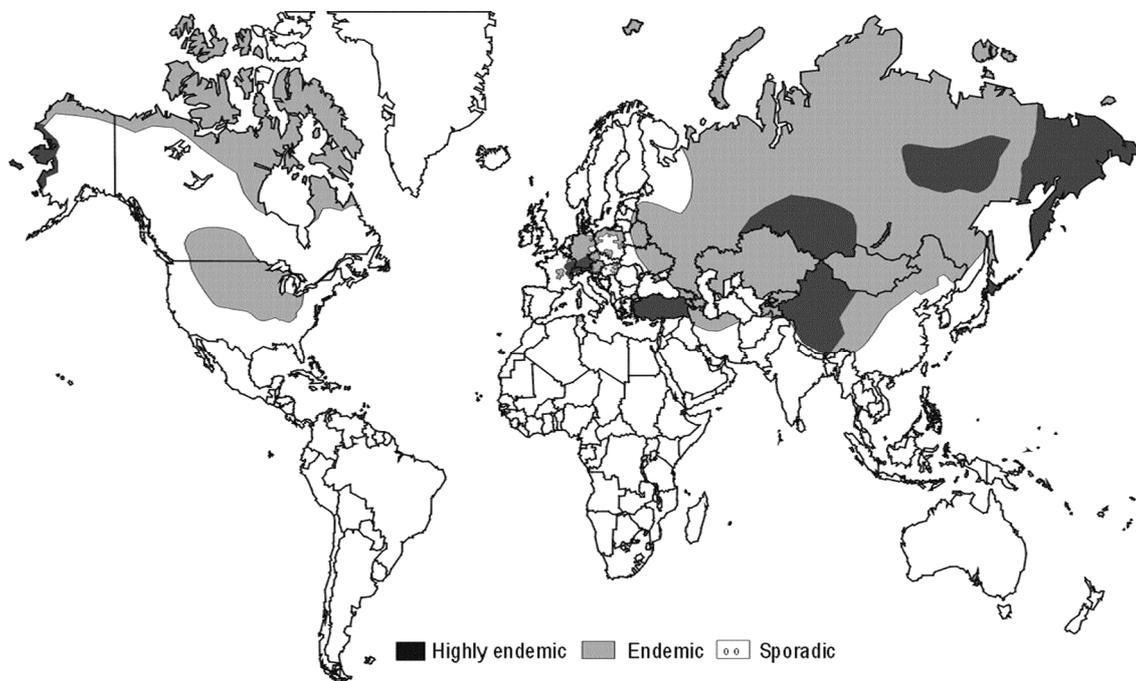


Abbildung 14: geographische Verbreitung der *Echinococcus multilocularis* (Status 2002).

Eine genaue Klassifizierung in normal, mittel oder hochendemische Gebiete ist schwierig, bedingt durch die Lückenhaftigkeit epidemiologischer Daten. Mit Erlaubnis der WHO/OIE 2001 (223) modifiziert.

(Eckert & Deplazes, 2004)

3.2 Biologie und Lebenszyklus von *E. multilocularis* beim definitivem Wirt

Zu den Endwirten, den fünf gliedrigen, 1-3 mm langen, zwitterigen Helminthen zählen Füchse, aber auch Hunde und Katzen. Als Zwischenwirte dienen Kleinnager wie Feld- und Schermäuse. Der Endwirt infiziert sich durch das Fressen von finnenhaltigen Nagern.

Der Erreger der *E. multilocularis* setzt sich mit Hilfe seines Hakenkranzes sowie den Saugnapfen am Skolex an der Darmwand des Endwirtes fest. Die ersten reifen Proglottiden werden nach 4 Wochen abgeschnürt und mit dem Kot in die Außenwelt ausgeschieden. Die Proglottiden enthalten die infektiösen Oozysten, die sehr widerstandsfähig gegen physikalische Umwelteinflüsse sind.

Nach oraler Aufnahme der Oozysten durch den Zwischenwirt, schlüpfen nach der Magenpassage die Oncosphaerenlarven aus. Die Larven penetrieren die Dünndarmwand und gelangen über den Blutstrom in die Leber. Im Organ reifen dann die Finnen (Metazestode) heran. Bei den Metazestoden handelt es sich um kleine, circa 2-3 cm große Bläschen (Vesikel, Alveolen). Die vielen Vesikel durchsetzen, geleitet von einer vorangehenden, tubulären Struktur, das Gewebe. Die Vesikel sind mit einer gallertartigen, klaren bis gelblichen Flüssigkeit gefüllt. In diesem gallertartigen Milieu wachsen die Kopfanlagen (Protoskolizes) heran.

Im Gegensatz zur CE befindet sich die Keimschicht (Germinalschicht) der AE an der äußeren Finnenmembran, so dass die Knospung nach außen hin erfolgt. Das hat zur Folge, dass das befallene Organ allmählich, durch das invasive Wachstum wie bei einem bösartigen Tumor infiltriert und so in seiner Funktion gestört oder auch zerstört wird (**Abb.15**).

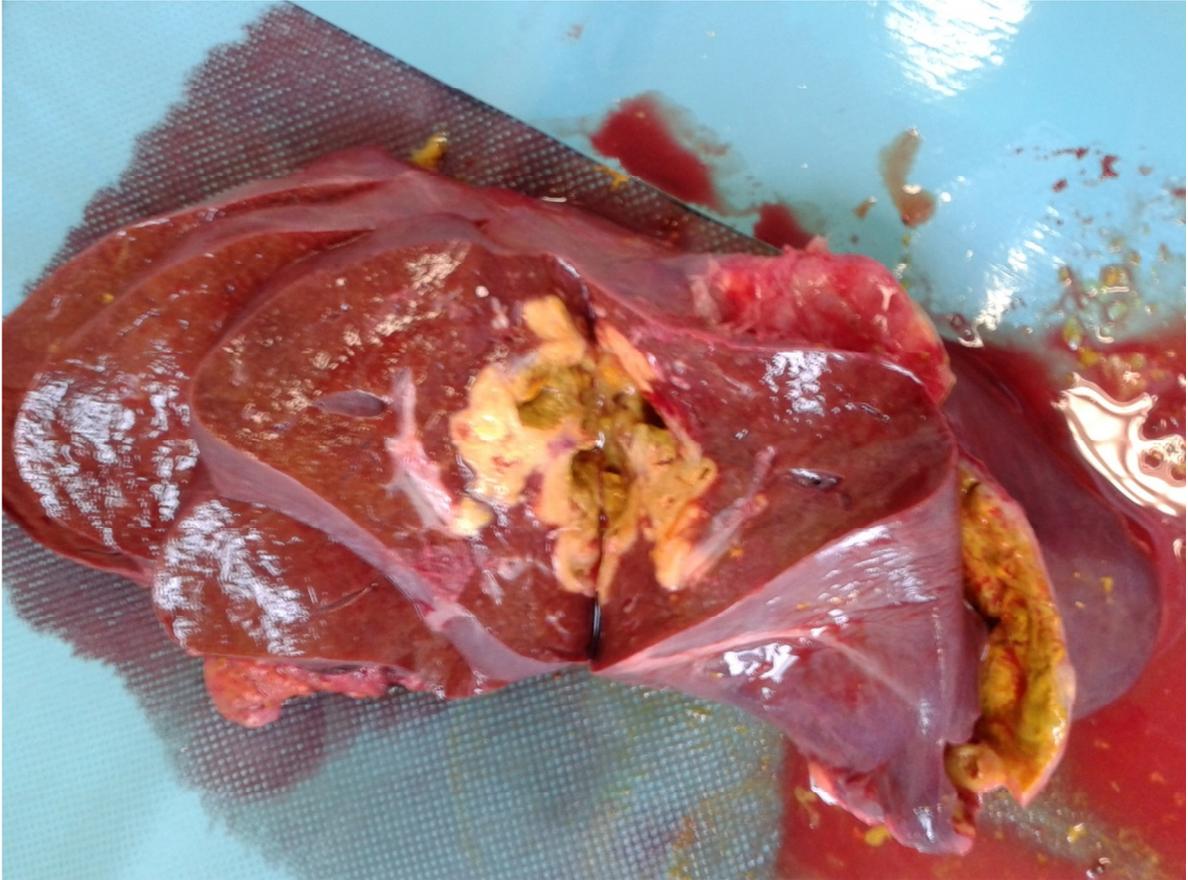


Abbildung 15: Tumor ähnliches Wachstum *E. multilocularis* in der Leber
(Bild Tropenmedizinische Ambulanz, Uniklinik Düsseldorf)

Ein weiterer Unterschied der AE zur CE ist, dass die AE sowohl hämatogen als auch lymphogen metastasiert. Weitere Organe wie z.B. Lunge, Gehirn, Milz können sekundär betroffen werden. Diese massive und invasive Ausbreitung der Vesikel und der daraus resultierende, schlechte Gesundheitszustand des Zwischenwirts führen dazu, dass das infizierte Tier zu einer leichten Beute für die Endwirte wird. Der Zyklus schließt sich bzw. beginnt von neuem (Mehlhorn et al., 1995; Mehlhorn, 2001), (Abb.16).

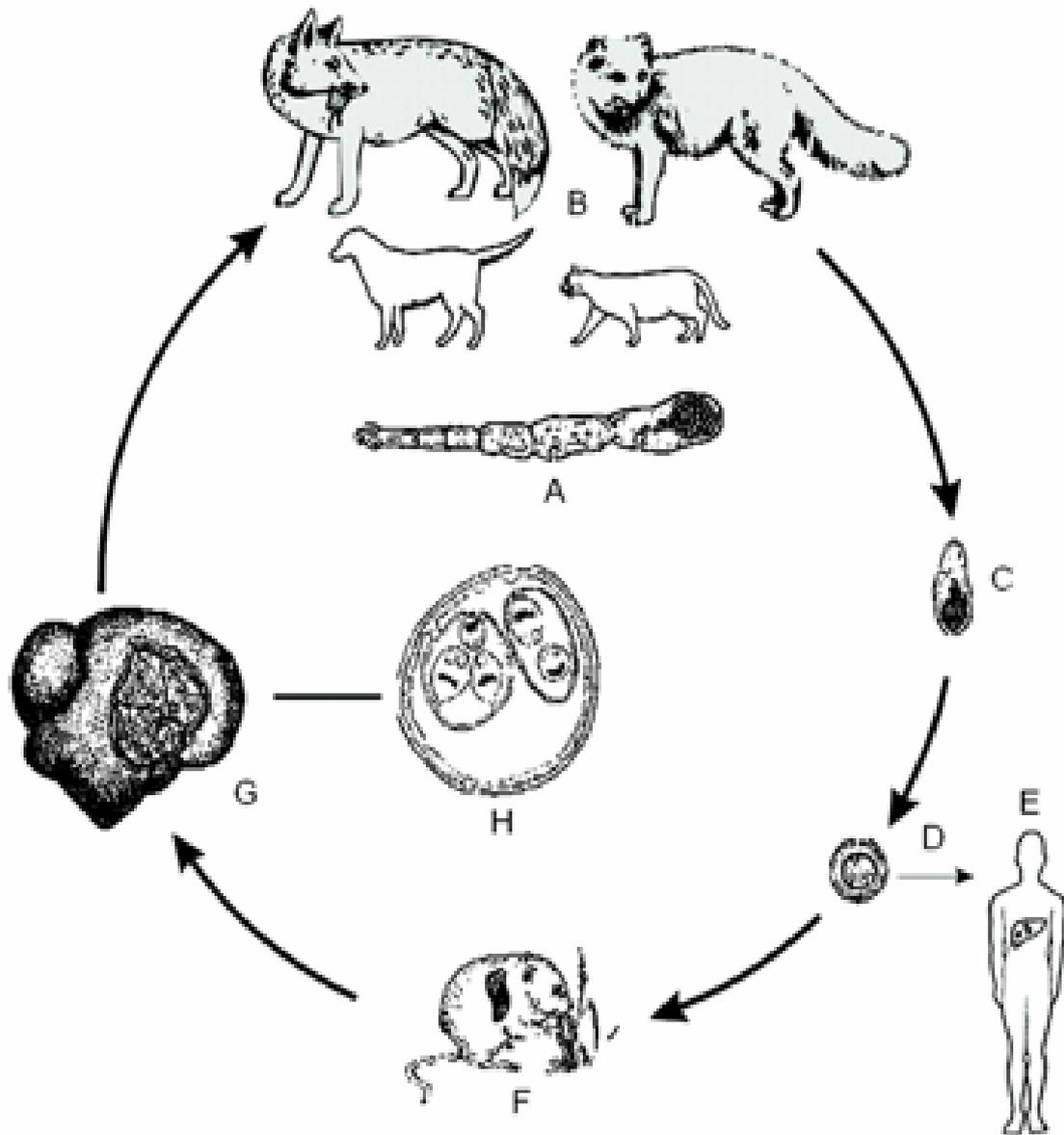


Abbildung 16: Lebenszyklus des *Echinococcus multilocularis*.

- A) Parasit.
- B) Endwirte: Fuchs (Links Rotfuchs; Rechts, arktischer Fuchs) Katzen, Hunde und andere Canide
- C) Proglottide mit Oozysten
- D) Oozysten mit Onkosphären
- E) Infektion eines Menschen (Fehlwirt)
- F) Infektion eines Nagetiers mit Metazestoden
- G) Leber eines Nagetiers mit Metazestoden
- H) Metazestodenzyste mit Protoskolizes

(Eckert. J & Deplazes. P, Clin Microbiol Rev. 2004 January; 17(1): 107–135))

3.3 Infektion des Menschen

Der Mensch stellt ebenfalls einen Fehlwirt für den Erreger *E. multilocularis* dar und ist fälschlich von der alveolären Echinokokkose betroffen. Dieser infiziert sich durch direkte oder indirekte orale Aufnahme der infektiösen Eier.

Eine wesentliche Rolle bei der Übertragung der Erreger spielen Hunde, da sie die Zwischenwirte erlegen und fressen. Katzen können sich zwar infizieren, scheinen aber bei der Infektion des Menschen eher keine Rolle zu spielen (Romig 2003; Romig et al., 2006).

Die direkte orale Aufnahme der Eier kann durch Schmierinfektion oder Kontakt mit infizierten Endwirten erfolgen. Der Verzehr von kontaminierter Nahrung wie bodennah wachsenden Früchten, Kräutern, Beeren, Gemüse oder das Trinken von kontaminiertem Wasser kann ebenfalls ein Auslöser einer indirekten Infektion sein. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist dabei wie bei der CE ausgeschlossen.

Nach oraler Aufnahme werden die Oncosphären-Larven im Dünndarm freigesetzt und gelangen über die Dünndarmwand ins venöse Blutssystem, wo die Larven Zugang zur Leber finden. Dort bilden die Larven, wie beim Zwischenwirt, kleine Finnen, die das betroffene Organ durch progredientes und destruktives Wachstum zuerst beeinträchtigen und mit der Zeit vollständig zerstören.

Im Gegensatz zu den natürlichen Zwischenwirten bilden sich beim Menschen nur sehr selten Protoskolizes. Die hämatogene und lymphogene Streuung mit einhergehendem, sekundärem Befall anderer Organe wie Lunge, Gehirn oder das Peritoneum ist jedoch auch beim Menschen möglich (Gottstein, 2000).

3.4 Krankheitsverlauf und Klinik beim Menschen

Unbehandelt verläuft eine klinisch manifeste alveoläre Echinokokkose beim Menschen immer tödlich (Wilson et al., 1992).

Die klinischen Symptome und der Verlauf der AE hängen von der Lokalisation der Finne ab. Die Erkrankung bildet sich so langsam aus, dass die ersten Symptome sehr unspezifisch und variabel sein können. In der Leber, dem häufigsten primären Manifestationsort, erzeugt die Finne durch Einwachsen in die Gefäße

oder Gallenwege Symptome, die von unspezifischen Oberbauchschmerzen bis hin zum Ikterus, Cholestase und/oder portale Hypertension reichen. Ein Lungenbefall führt meist zu einem therapierefraktärem, chronischen Husten mit Expektoration, Dyspnoe und/oder Haemoptysis. Es kann in gleicher Weise auch zu einer eosinophilen Pneumonie oder zu einer Lungenembolie kommen. Eine Manifestation der AE im Gehirn oder im Rückenmark verursacht je nach Sitz neurologische Symptome wie Lähmungserscheinungen und Krampfanfälle.

3.5 Diagnostik

Die Diagnosestellung wird wie bei einer Infektion mit *E. graunulosus* durch das bildgebende Verfahren geleitet. Eine chinesische Arbeitsgruppe hat eine Stadieneinteilung aufgrund der morphologischen Veränderung vorgeschlagen. Ferner wird die AE, analog zu malignen Tumoren, dem Ausbreitungsmuster im Organismus entsprechend, einer PNM (P für die Ausprägung des parasitären Befalls der Leber, N für die Infiltration der Nachbarorgane bzw. Gewebe und M für das Vorliegen von Metastasen) eingeteilt (Kern et al., 2006) (**Tabelle 2**). Dabei werden die Finnen durch Ultraschalluntersuchungen in verschiedene Stadien unterteilt (**Abb.17**). Laborparameter, wie IgE und Eosinophilie, können erste Hinweise auf eine Infektion mit *E. multilocularis* liefern, müssen jedoch durch IHA, ELISA oder Western-Blot bestätigt und differenziert werden. Durch negative Befunde kann jedoch auch hier eine Infektion nicht immer sicher ausgeschlossen werden. Ergänzende Methoden, wie der Nachweis von Antikörpern gegen Em2-Antigen und das II/3-10-Antigen, können in über 95% der Fälle zwischen der alveolären und der zystischen Echinokokkose differenzieren. (Gottstein, 2000).

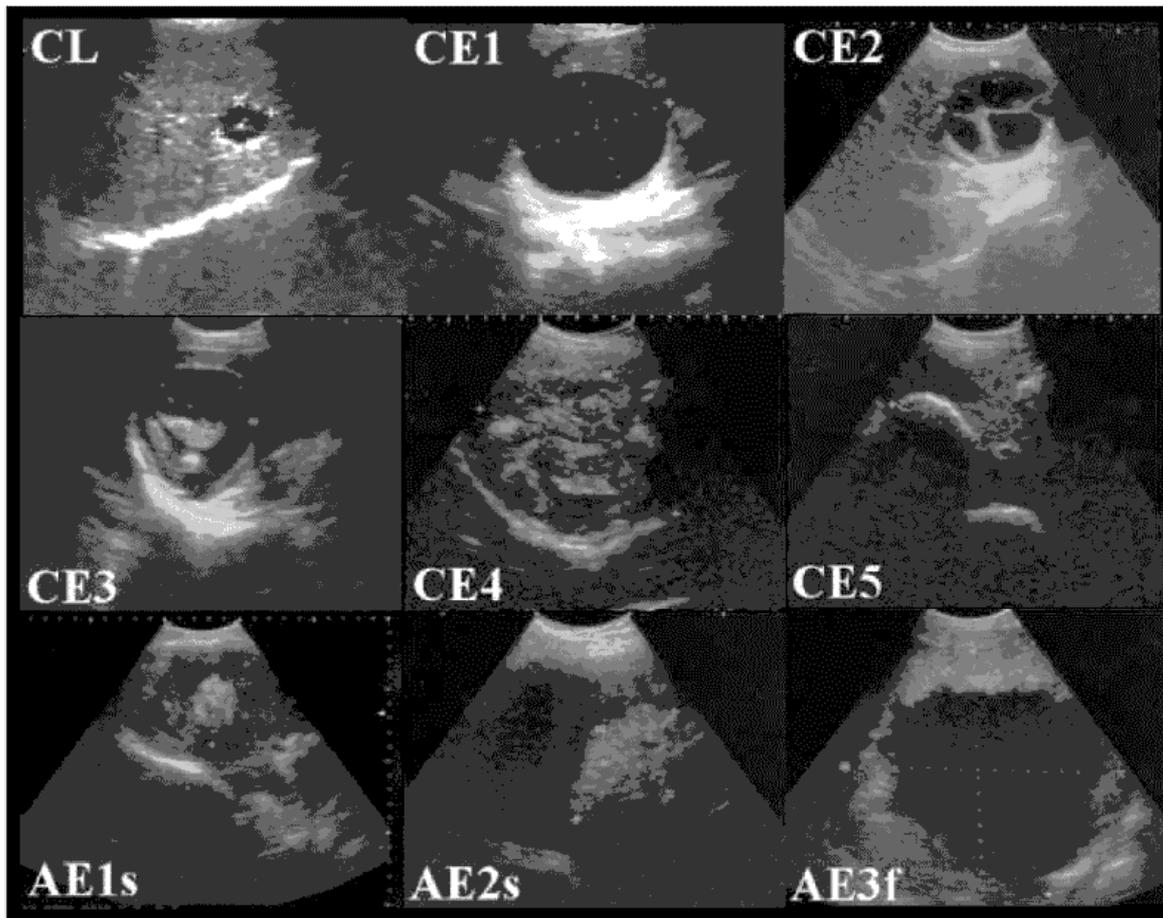


Abbildung 17: sonographische Einteilung der *Echinococcus multilocularis* Zysten

Die alveoläre Echinokokkose (AE), wird in 3 Stadien und 8 Subtypen unterteilt:

(Tiaoying Li, et al., Acta Trop. 2010 March; 113 (3): 248-256)

Legende:

AE 1	≤ 5cm, normalerweise ohne eine zentrale Nekrose
AE 1s	einfache Läsion
AE 1m	multiple/komplexe Läsion
AE 2	AE >5cm≤10cm
AE 2s	einfache Läsion
AE 2m	multiple/komplexe Läsion
AE 2f	zentrale Nekrose mit multiplen Läsionen
AE 3	AE >10cm inaktive Zyste
AE 3s	einfache Läsion
AE 3m	multiple/komplexe Läsion
AE 3f	multiple Läsionen mit zentraler Nekrose

3.6 Therapie

Die Therapieoptionen werden durch Lokalisation und Ausdehnung der Erkrankung bestimmt. Eine standardisierte Therapie wurde von der WHO unter Zuhilfenahme einer modifizierten PNM-Klassifikation erarbeitet: Dabei steht P für die Ausprägung des parasitären Befalls der Leber, N für die Infiltration der Nachbarorgane bzw. Gewebe und M für das Vorliegen von Metastasen (**Tabelle 2**).

Tabelle 2: PNM-System zur Klassifikation der alveolären Echinokokkose beim Menschen

P	Manifestation der Metazestode in der Leber
PX:	Primäre Lokalisation nicht zu bewerten
P0:	Kein nachweisbarer Leberbefall
P1:	Periphere Läsion ohne Beeinträchtigung der Gallen-u/o nahen Blutgefäße
P2:	Zentrale Läsion mit Beeinträchtigung der Gallen u/o nahen Blutgefäße in einem Leberlappen*
P3:	Zentrale Läsion mit Beeinträchtigung der Gallen u/o nahen Blutgefäßen von beiden Leberlappen oder Hepatischen Venen, oder beiden
P4:	Läsion mit Ausdehnung entlang der Portal-Vene, Vena Cave inferior oder arteriellen Blutgefäßen
N	Extrahepatische Beeinträchtigung von Nachbarorganen
NX:	Nicht auswertbar
N0:	Keine regionale Beeinträchtigung
N1:	Beeinträchtigung von Nachbarorganen oder Geweben
M	Vorhandensein oder Fehlen von Metastasen
MX:	Nicht vollständig auswertbar
M0:	Radiologisch keine nachweisbaren Metastasen in Lunge und CT-gesichert keine Hirnmetastasen
M1:	Metastasen vorhanden

* die Leber wird zwischen der Gallenblasen und der Vena Cava inferior in zwei Lappen eingeteilt (Kern et al., WHO-Klassifikation 2006)

Diese PNM-Klassifikation ermöglicht eine weltweit einheitliche Einteilung der alveolären Echinokokkose in verschiedene Stadien und damit eine uniforme Therapie. (Tabelle 3).

Tabelle 3: PNM-Stadieneinteilung von der alveolären Echinokokkose

Stadium	P	N	M
I	P1	N0	M0
II	P2	N0	M0
IIIa	P3	N0	M0
IIIb	P1-3	N1	M0
IV	P4	N0	M0
	P4	N1	M0
	beliebiges P	beliebiges N und/oder	M1

(Kern et al., WHO-Klassifikation 2006)

Bei einem kurativen Versuch wird eine Kombinationstherapie mit einer radikalen Operation der Läsionen unter einer medikamentösen Begleitung mit den Benzimidazolen Albendazol oder Mebendazol über einen Zeitraum von mindestens 2 Jahren durchgeführt. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen müssen trotz der medikamentösen Therapie stattfinden, da Benzimidazole nur einen parasitostatischen Effekt haben.

Durch Benzimidazole konnte die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten auf 88% angehoben werden (WHO-Arbeitsgruppe zur Echinokokkose, 1997; Kern et al., 2006). Besonders schwierig wird die Therapie der AE, wenn Albendazol nicht vertragen wird und beispielsweise zu einer Albendazol-Hepatitis oder Knochenmarkssuppression führt. Hier ist die Entwicklung alternativer Therapieoptionen dringend geboten (Hemphill et al., 2007).

4 Material und Methoden

4.1 Probanden

An der Studie nahmen Patientinnen und Patienten teil, die sich mit dem Verdacht einer Echinokokkose oder einer gesicherten Echinokokkose in der Tropenmedizinischen Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf zwischen den Jahren 1999 bis 2011 vorstellten.

Die Diagnose der Echinokokkose wurde anhand der in **Tabelle 4** dargestellten Kriterien gesichert.

Diese Studie wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Düsseldorf (Studiennummer: 3674) genehmigt. Alle Patienten erhielten einen ausführlichen standardisierten Fragebogen mit Fragen zu epidemiologischen Risikofaktoren, Anamnese und Wege der Diagnosestellung (**Anhang 1**). Alle Patientendaten wurden anonym analysiert.

Tabelle 4: Falldefinition

Diagnose CE

- Vorliegen einer pathognomonischen Leberzyste (WHO-CE 1, CE 2, CE 3a, CE 3b, CE 5)
- Vorliegen einer verdächtigen Leberzyste (CE 4) und positiver Antikörpernachweis gegen *E. granulosus*
- Nachweis von *E. granulosus*-Häkchen oder Skolizes im Zystenpunktat oder histologischen Präparat
- Vorliegen einer verdächtigen extrahepatischen Zyste und positiver Antikörpernachweis gegen *E. granulosus*

Ausschluss CE

- kein Vorliegen einer pathognomonischen Zyste
- und negativer Antikörpernachweis gegen *E. granulosus*

Fragliche CE

- kein Vorliegen einer pathognomonischen Zyste
 - und positiver Antikörpernachweis gegen *E. granulosus* in einem der serologischen Tests
-

Diagnose AE

- Vorliegen einer typischen Raumforderung in der Bildgebung (Ultraschall-Abdomen, CT) und positiver Antikörpernachweis gegen *E. multilocularis*
- Nachweis von *E. multilocularis*-Häkchen oder Skolizes im histologischen Präparat

Ausschluss AE

- Kein Vorliegen einer verdächtigen Raumforderung in der Bildgebung (CT)
- und negativer Antikörpernachweis gegen *E. multilocularis*

Fragliche AE

- Kein Vorliegen einer verdächtigen Raumforderung in der Bildgebung (CT)
 - und positiver Antikörpernachweis gegen *E. multilocularis* in einem der serologischen Tests
-

CE = zystische Echinokokkose, AE = alveoläre Echinokokkose, CT= Computertomographie. (WHO IWGE 2001)

4.2 Anamnese und diagnostische Parameter

Die Patienten und deren behandelnden Ärzte wurden gebeten, uns alle bis dato erhobenen Untersuchungsergebnisse zukommen zu lassen.

Die labordiagnostischen Methoden enthielten Standarduntersuchungen wie großes Blutbild, IgE, Leberenzyme und Nierenretentionsparameter. Antikörper gegen *E. granulosus* und *E. multilocularis* wurden mittels der indirekten Hämagglutination Assays (IHA) und/oder Enzymimmunoassays (EIA) detektiert. Bei diskordanten Ergebnissen wurde zusätzlich ein spezifischer Western Blot veranlasst (Aslan et al., 2011).

Bei Verdacht auf eine Infektion mit *E. granulosus* erfolgte weiterhin eine direkte Erregerdiagnostik, wenn Zystenflüssigkeit zur Untersuchung im Rahmen einer **Perkutanen Aspiration, Injektion eines Skolizids und Reaspiration** („PAIR“) zur Verfügung stand. Darüber hinaus wurden histopathologische Untersuchungen durchgeführt bzw. auswärtig erhobene Befunde in der Auswertung berücksichtigt.

Die Bildgebung schloss eine Standard-Abdomen-Sonographie, eine Duplex-Sonographie und eine Röntgen-Thorax Aufnahme ein.

Leberzysten wurden nach der von der Arbeitsgruppe der WHO vorgeschlagenen Klassifikation eingeteilt (WHO 2001; Richter et al., 2003; Junghanss et al., 2008; Kern et al., 2010). Weitere bildgebende Verfahren wie Echokardiographie, kontrastmittelgesteuerte Sonographie, CT oder MRT erfolgten je nach Lokalisation, Symptomatik und Fragestellung.

Die Therapieentscheidungen wurden anhand der Gesamtbetrachtung der Zystenmorphologie und -lokalisierung in der Bildgebung, des Verlaufs der Eosinophilienzahl, des IgE und der weiteren Serologie getroffen (Bezzi et al., 1987; Hira et al., 1988; WHO, 2001; Kern et al., 2003; Richter et al., 2003; Junghanss et al., 2008; Kern et al., 2010; Brunetti et al., 2010; Aslan et al., 2011).

5 Ergebnisse zystische Echinokokkose (CE)

5.1 Demographische und Epidemiologische Daten

89 Patienten wurden initial berücksichtigt: 4/89 (4.49%) Patienten wurden nicht in die Studie einbezogen, da sie nach näherer Abklärung nicht an einer CE sondern an einer AE litten. Weitere 20/89 (22.47%) Patienten, sechs männliche und 14 weibliche, im Alter von 13 bis 70 Jahren (Median 52 Jahren) wurden ausgeschlossen, weil sie die Kriterien der Falldefinition einer CE nicht erfüllten.

Die übrigen 65/89 (73.03%) Patienten, im Alter von 7 bis 82 Jahren (Median 41 Jahren), entsprachen der Falldefinition der CE und wurden weiter analysiert. Diese Gruppe unterteilt sich in 25 männliche und 40 weibliche Patienten.

5.2 Risiken für die Infektion mit *E. granulosus*

Von 59/65 (90.77%) Patienten konnten auswertbare Angaben zum Umfeld des vermuteten Infektionsortes erhoben werden. 55/59 (93.22%) Patienten waren in ländlicher Umgebung aufgewachsen oder hatten mehrere Jahre in ländlichem Umfeld gelebt. Der kumulative Hundekontakt konnte bei 35/65 (53.85%) Patienten erhoben werden. Bei 34/35 (97.14%) Patienten betrug dieser zwischen 2 - 3072 Wochen (Median 1056 Wochen). Eine Patientin (1/35, 2.86%) gab an, nie näheren Kontakt mit Hunden gehabt zu haben.

Bei Immigranten ist der wahrscheinlichste Infektionsort, in Anbetracht der kumulativen Hundekontakte und der jeweiligen Endemie-Zeit, im Herkunftsland anzunehmen (Romig, 2003; Romig et al., 2006). Bei 4 der 9 (44.44%) deutschen Patienten waren Infektionen im Ausland oder durch einen aus dem Ausland importierten Hund möglich, während 5 der 9 (55.56%) deutschen Patienten sich höchstwahrscheinlich in Deutschland infiziert haben (**Tabelle 5**). Die detaillierten Daten zur Transmission der Infektion bei deutschen Patienten wurden an anderer Stelle veröffentlicht (Richter et al., 2009).

Tabelle 5: Herkunft der Patienten / vermutetes Land, in dem die Infektion erworben wurde

Mitteleuropa:	Deutschland:	9*
	Polen:	1
Mittlerer Osten:	Türkei:	15
	Syrien:	1
Mittelmeerraum:	Maghreb:	9
	Ehemaliges Jugoslawien:	9
	Griechenland:	5
	Italien:	4
Ehemalige Sowjetrepubliken:	Kasachstan:	6
	Russland:	2
	Kirgistan:	1
	Ukraine:	1
Andere:	Afghanistan:	1
	Vietnam:	1

*5/9 Patienten haben sich am wahrscheinlichsten in Deutschland infiziert, bei 2/9 Patienten kann die Infektion sowohl in Deutschland, als auch in Hochendemiegebieten stattgefunden haben. Bei einem ist die Infektion durch einen aus Ungarn importierten Hund möglich, bei einem anderen Patienten ist der Infektionsort in Italien anzunehmen

56/59 Patienten waren vor der Erkrankung nie darüber informiert worden, dass Hunde Infektionen auf den Menschen übertragen können. 2/59 (3.39%) Patienten wussten zwar, dass man sich nach Hundekontakt die Hände waschen soll, konnten aber nicht angeben warum. Nur einer der 59 (1.69%) Patienten, ein ärztlicher Kollege, kannte das Krankheitsbild CE.

Nur einer der Patienten hatte sich nach einem Hundekontakt bewusst die Hände gewaschen. Andererseits wurde berichtet, dass teilweise die Hundebesitzer vor allem in ihrer Kindheit jahrelang das gleiche Bett/Lager mit den Haustieren geteilt hatten.

5.3 Klinische Befunde

Der Weg der Diagnosestellung konnte bei 59/65 (90.77%) Patienten zurückverfolgt werden. Nur bei 21/59 (35.59%) der Patienten wurde die Infektion aufgrund einer Beschwerdesymptomatik, die auf eine CE zurückzuführen war, aufgedeckt. Die Patienten litten meist im Rahmen einer Organverdrängung an starken Oberbauchschmerzen (7 Patienten), Hämoptoe (5 Patienten), Ikterus (3 Patienten), urtikarielle Hautveränderung (3 Patienten), Lähmungserscheinungen (1 Patient) oder Herzrhythmusstörungen (1 Patient), die eine schnelle Abklärung zur Folge hatten (**Tabelle 6**).

Tabelle 6: Beschwerdesymptomatik von CE-Patienten, die auf die CE zurückzuführen waren

	Patientenanzahl	%
Keine Symptome oder Symptome, die nicht auf die CE zurückzuführen waren	38/59	64.41
Beschwerden, die auf die CE zurückzuführen waren*	21/59	35.59
* Symptome		
Oberbauchschmerzen, Vorwölbung der Bauchwand (raumfordernde Zysten)	7	
Hämoptoen u./o. asthmatoide Beschwerden (Lungenzysten)	5	
Urtikarielle Hautveränderungen (Dissemination von Zysteninhalt)	3	
Ikterus (Zysten, die das biliäre System komprimieren)	3	
Lähmungserscheinungen (Zysten, die den Spinalkanal komprimieren)	2	
Herzrhythmusstörungen (kardiale Zyste)	1	

Bei 38/59 (64.41%) Patienten erfolgte die Diagnosestellung eher zufällig, beispielsweise im Rahmen einer Notfalluntersuchung eines Polytraumas (5 Patienten), eines akuten Abdomens (2 Patienten) oder eines Myokardinfarkts (1 Patient). Bei 10 weiteren Patienten wurde die CE aufgrund von unspezifischen Bauchschmerzen (10 Patienten) oder wie bei 8 Patienten bei Durchführung einer gewöhnlichen Vorsorgeuntersuchung, zufällig festgestellt (**Tabelle 7**).

Tabelle 7: Beschwerdesymptomatik von CE-Patienten, die nicht auf die CE zurückzuführen waren

	Anzahl der Patienten	%
Keine Symptome oder Symptome, die nicht auf die CE zurückzuführen waren	38/59	64.41
Einzelne Symptome aufgelistet:		
Unregelmäßige unspezifische Bauchschmerzen	10	
Vorsorgeuntersuchung	8	
Trauma	5	
Rückenschmerzen	3	
Atemabhängige Schmerzen bzw. Husten	3	
Hepatitis	2	
Akutes Abdomen	2	
Uterusmyom	1	
Chronische Niereninsuffizienz	1	
Oberschenkelfraktur	1	
Ganzkörperschmerz	1	
Myokardinfarkt	1	

Die Zeitspanne zwischen Auftreten der ersten Symptome und der Diagnosestellung der CE lag, sowohl bei symptomatischen, als auch bei asymptomatischen Patienten mit evtl. bekannter Zyste, nach zuverlässiger Datenlage zwischen 10 Tagen und 10 Jahren (Median 8 Wochen). Wobei die CE bei symptomatischen Patienten in der Regel innerhalb einer kurzen Zeitspanne entdeckt und therapiert wurden.

5.4 Stattgefundene Therapien bei Patienten mit zystischer Echinokokkose vor Vorstellung in der Tropenmedizinischen Ambulanz

Bei 32/65 (49.23%) Patienten war deren CE zum Zeitpunkt der Vorstellung in unserer Ambulanz bereits bekannt. 4/32 (12.50%) Patienten waren ausschließlich konservativ mit Benzimidazolen vorbehandelt worden, wovon einer mit Mebendazol und die anderen drei mit Albendazol therapiert worden waren.

28/32 (87.50%) Patienten hatten bei der Erstvorstellung eine chirurgische Intervention hinter sich. 7/28 (25%) Patienten wurden unmittelbar postoperativ in unsere Ambulanz zur weiteren Therapie und zum Follow up überwiesen.

Bei den restlichen 21/28 (75%) Patienten waren Echinokokkuszysten in ihren Heimatländern chirurgisch entfernt worden. Die Operationen lagen viele Jahre bis Jahrzehnte zurück. 18/21 (85.71%) der im Ausland voroperierten Patienten stellten sich mit einem Verdacht auf eine Rezidiv-CE bei uns vor. 3/21 (14.29%) Patienten kamen zum weiteren Follow up in die Ambulanz.

Eine perioperative, antihelminthische Abdeckung war bei 19/28 (67.86%) der Patienten erfolgt, davon hatten 4/19 (21.05%) Patienten Mebendazol, 14/19 (73.68%) Patienten Albendazol und 1/19 (5.26%) Patient beide Medikamente in Folge erhalten. Allerdings hatten 5/19 (26.32%) Patienten ihre Medikation für eine Dauer von weniger als 2 Monaten (1 Woche W – 8 W; Median: 4 W) eingenommen.

Bei den restlichen 9/28 (32.14%) Patienten erfolgte weder eine perioperative, noch eine postoperative, antihelminthische Abdeckung.

5.5 Serologische Befunde

Eine Eosinophilie war bei nur 15 der 61 Patienten (24.59%) zu beobachten. Eine IgE-Erhöhung war bei 27/57 (47.37%) der Patienten nachweisbar (**Tabelle 8**). Der Median betrug 623 IU/ml bei einer Spannweite von 114 – 8370 IU/ml.

Antikörper gegen *E. granulosus* wurden insgesamt bei 92.31% (60/65) der Patienten bestimmt. Antikörper gegen *E. granulosus* wurden bei 49/60 (81.67%) der Patienten mittels IHA (indirekten Hämagglutinationassays) und bei 45/53 (84,91%) mittels EIA (Enzymimmunoassays) detektiert. Dabei übertraf die Sensitivität des Enzymimmunoassays die des indirekten Hämagglutinationassays. Konkordant-positive Ergebnisse in beiden Tests ergaben sich bei 42 Patienten. In sieben Fällen wurde ausschließlich eine IHA durchgeführt, bei der 6 positiv ausfielen. Diskordante Ergebnisse ergaben sich bei 4 Patienten, bei denen der Antikörper-Nachweis dann durch einen Western Blot bestätigt wurde. Wenn man die Seropositivität in mindestens einem Assay zugrunde legt, lag die Sensitivität bei 86.67% (52/60 Patienten).

In sieben Fällen ergab sich in beiden Tests ein übereinstimmend negatives Testergebnis.

Bei primär aktiven Leberzysten (CE 1, CE 2, CE 3a, CE 3b) lag die Seropositivität bei 94.74% im IHA (18/19 Patienten) und 93.75% (15/16) im EIA. Bei primär inaktiven Leberzysten betrug die Seropositivitätsrate 62.50% (10/16 Patienten) im IHA und 64.29% (9/14 Patienten) im EIA. Die Seropositivitätsrate bei Patienten mit extrahepatischen Zysten ohne Nachweis einer Leberläsion betrug 33.33% (2/6 Patienten) im IHA und 60.00% (3/5 Patienten) im EIA (**Tabelle 8**).

Die Seropositivitätsrate bei Patienten mit disseminierten Zysten und/oder postoperativen Patienten betrug mit beiden Testmethoden zum Antikörpernachweis 100% (IHA:19/19 Patienten; EIA:18/18 Patienten) (**Tabelle 8**).

Bei den seronegativen Patienten oder Patienten mit diskordantem Testergebnissen handelte es sich um Fälle mit verkalkten extrahepatischen Zysten (Gruner et al., 2008; WHO, 2001).

Tabelle 8: Eosinophilie, IgE-Erhöpfung und Antikörperrnachweis in Bezug auf Zystenaktivität

	Zysten Anzahl	Eosino- philie	%	IgE ↑	%	IHA +	%	EIA +	%
Primäre Inaktive Leber-CE	17	0/17	0.00	4/15	26.67	10/16	62.50	9/14	64.29
Primär aktive Leber- CE	23	5/19	26.32	9/17	52.94	18/19	94.74	15/16	93.75
Sekundäre CE ohne Leber-CE	6	0/6	0.00	1/6	16.67	2/6	33.33	3/5	60.00
Sekundäre CE mit inaktiver Leber-CE	4	1/4	25.00	3/4	75.00	4/4	100	4/4	100
Sekundäre CE mit aktiver Leber-CE	8	6/8	75.00	7/8	87.50	8/8	100	8/8	100
Operierte primäre Leber -CE ohne sekundäre CE	5	2/5	40.00	2/5	40.00	5/5	100	4/4	100
Operierte primäre Leber-CE mit sekundärer CE	2	1/2	50.00	1/2	50.00	2/2	100	2/2	100
Summe	65	15/61	24.59	27/57	47.37	49/60	81.67	45/53	84.91

5.6 Histologische Befunde

Der Nachweis von Häkchen und/oder Skolizes in der Zystenflüssigkeit, die im Rahmen einer PAIR gewonnen wurde, gelang in 6/9 (66.66%) Fällen. 2/9 (22.22%) PAIRs wurden extern durchgeführt, so dass wir keine Aussage über die Ergebnisse machen können. Bei einem durchgeführten PAIR konnten keine parasitären Strukturen nachgewiesen werden. Dabei handelte es sich am wahrscheinlichsten um eine degenerierte Zyste, was auch der getrübte Aspekt der Zystenflüssigkeit nahelegte. Histopathologisch konnten in 16 von 17 (94.12%) gewonnenen Preparaten Echinokokkose typische Strukturen nachgewiesen werden.

5.7 Bildgebende Befunde

Bei 59/65 (90.77%) Patienten war bei der Erstdiagnose sonographisch eine primäre Leberzyste nachgewiesen worden. Bei 7/59 (11.86%) Patienten war eine Stadieneinteilung a posteriori nicht mehr möglich.

Das Stadium der Zysten nach WHO bei 52/59 (88.14%) Patienten mit primären Leberzysten wurde in **Tabelle 9** dargestellt (WHO-IGWE, 2001; Richter et al., 2003; Junghans et al., 2008).

Aktive Leberzysten lagen bei 31/52 (59,62%) der Patienten vor, inaktive Leberzysten waren bei 21/52 (40,38%) der Patienten nachweisbar. In 14 Fällen konnte eine bzw. eine dritte Zyste in der Leber aufgezeigt werden, dessen Stadium häufig nicht mit der ersten Zyste übereinstimmte.

Tabelle 9: Stadium der Leberzysten in der Bildgebung unserer Patienten nach WHO-IGWE

CE	primäre Leberzyste	Zweite Zyste	Dritte Zysten
CE 1	12		
CE 2	9	1	
CE 3	3	1	
CE 3a	4	2	
CE 3b	3		
CE 4	9	3	
CE 5	12	6	1
Summe	52	13	1

Bei 6/65 (9,23%) Patienten war keine primäre Leberzyste nachweisbar, 7/59 (11.86%) Patienten waren bereits bei Vorstellung zystektomiert worden

Eine sekundäre extrahepatische CE wurde in 29/65 (44.62%) der Fälle diagnostiziert. Bei 23/29 (79.31%) Patienten war eine konkomitierende, primäre Leberzyste nachweisbar. Eine sekundäre CE ohne eine primäre Leberzyste bestand bei 6/29 (20.69%) Patienten (**Tabelle 10**).

Tabelle 10: Zystenlokalisierung der sekundären CE

Zystenlokalisierung*	Anzahl der Patienten	%
• Lunge	9	
• Milz	6	
• Niere	3	
• Peritoneum/Abdominalwand	3	
• Skelettsystem	3	
• Pleura	1	
• Herz	1	
• Mediastinum	1	
• Zwerchfell	1	
• Retroperitoneum	1	

*Auftreten in mehr als einer extrahepatischen Lokalisation möglich

5.8 Therapie

5.8.1 Verlaufsbeobachtung ohne Intervention (Watch and Wait - approach)

In 24/65 (36.92%) Fällen lag eine inaktive Zyste im WHO-Stadium CE 4 und CE 5 bzw. eine sekundäre CE ohne nachweisbare Aktivität vor. Diese wurden ohne Intervention in regelmäßigen Abständen kontrolliert. 6/24 (25.00%) Patienten wurden in anderen Zentren weiter betreut.

Die verbleibenden 18 von 24 (75.00%) Patienten wurden halb- bis dreimonatlich bis zu 11 Jahre lang nachbeobachtet. Der Median lag bei 24 Monaten, die Spannweite reichte über 0,25 – 132 Monate. Im Rahmen der Verlaufsbeobachtungszeit kam es bei keinem der Patienten zu einer Reaktivierung der Zyste.

5.8.2 Medikamentöse Therapien mit Benzimidazolen

Eine medikamentöse Therapie erfolgte bei 38/62 (61.29%) Patienten. 16/38 Patienten (42.11%) erhielten Albendazol in einer Dosierung von 2x400mg/d (Kinder 2x 5-7.5mg/kgKG/d) zur prophylaktischen Abdeckung, bei invasiver Intervention. Bei 21/38 (55.26%) Patienten erfolgte die Albendazolgabe in entsprechender Dosierung primär kurativ. Albendazol wurde bei allen Patienten kontinuierlich gegeben, da die vom Hersteller empfohlene zwei - wöchige „wash out-Intervalle“ die Reaktivierung der Zysten begünstigen (Bezzi et al., 1987; Kern et al., 2003; Junghanss et al., 2008; Kern et al., 2010; Dassinger et al., 2011). Eine Patientin (2,63%) erhielt Mebendazol in einer Dosierung von 50mg/kg/d. Die Patientin stand jedoch, bereits vor Vorstellung in unserer Ambulanz, mehr als 12 Monate unter Mebendazoltherapie, daher war von der Patientin eine Umstellung auf Albendazol nicht gewünscht.

Bei 19/38 (50.00%) der Patienten traten Nebenwirkungen des Albendazol in Form eines Anstiegs der Transaminasen auf. Der Anstieg war mit einem ALT- (Alanin-Aminotransferase = ALAT = ALT; früher: Glutamat-Pyruvat-Transaminase = GPT) Wert <100 U/l in 11/19 Fällen (57.89%) gering und mit einem ALT-Wert zwischen 113 - 682 U/l in 8/19 (42.11%) Fällen moderat. Da die vom Hersteller empfohlenen

„Auswaschintervalle“ häufiger zur Reaktivierung der CE führen, wurde die Albendazolgabe, soweit die Nebenwirkungen dieses zuließen, kontinuierlich fortgesetzt (Bezzi et al., 1987; Kern et al., 2003; Junghanss et al., 2008; Dassinger et al., 2011).

Bei 2/37 (5.41%) Patienten musste die Albendazol-Therapie vorzeitig beendet werden, da sie nach vierwöchiger Therapie-Initiierung GPT-Werte über 600 U/l entwickelten. Bei allen Patienten normalisierte sich der Anstieg der Leberwerte nach Absetzen von Albendazol. Knochenmarkssuppressionen wurden in keinem CE-Fall beobachtet. Interessanterweise war festzustellen, dass bei allen Patienten, die einen Leberwertanstieg aufwiesen, dieser innerhalb der ersten vier Therapiewochen auftrat.

Zwei Patientinnen wurden, trotz einer vorab eingehenden Aufklärung, unter Albendazol-Therapie schwanger, so dass diese infolgedessen abgesetzt werden musste. Beide Patientinnen gebaren gesunde Kinder. Nach Entbindung und Abstillen des Kindes wurde die Medikation bei einer Patientin wieder aufgenommen, da eine Leberzyste die Merkmale einer Reaktivierung aufwies.

5.8.3 Medikation mit Praziquantel

6/37 (16.22%) Patienten erhielten zu Albendazol zusätzlich Praziquantel in einer Dosierung von 40mg/KG/Woche für 14 Tage. Dies erfolgte bei postinterventionellen oder posttraumatischen, urtikariellen Hautveränderungen, einem Anstieg der Eosinophilen, des IgE, einer Serokonversion bzw. einem Anstieg der Antikörpertiter. All diese Symptome deuten auf eine Dissemination von Zystenmaterial hin. (Kern 2003; Bygott et al., 2009).

5.8.4 Perkutane Aspiration, Injektion eines Skolizids und Reaspiration (PAIR)

Neun Patienten mit Zysten im Stadium CE 1 bis CE 3a wurden mittels PAIR punktiert (**Abb.18**). In einem Fall (1/9 Patienten, 11.11%) trat folgende Komplikation auf: Beim Zurückziehen eines Pigtail-Katheters brach die

Katheterspitze in der Zystenhöhle ab. Nach Rückversicherung beim Hersteller, dass sich im Pigtail-Katheter kein potentiell gesundheitsschädigendes Material befindet, wurde diese in der Zystenhöhle ohne weitere Intervention belassen.

5.8.5 Chirurgische Verfahren

Operationen erhielten insgesamt sieben Patienten, die Zysten im Stadium CE 1 und CE 2 aufzeigten. Dabei wurden 3/7 (42.86%) Patienten perizystektomiert und 2/7 (28.57 %) Patienten partiell hepatektomiert.

Die übrigen zwei (28.57%) Patienten erhielten eine Zystektomie kombiniert mit einer Cholezystektomie, weil die beiden Patienten kompressionsbedingt unter einer Cholestase litten. Alle chirurgischen Interventionen erfolgten unter mindestens dreimonatiger Albendazol-Abdeckung.

5.8.6 Therapie-Outcome und Follow up

Von 14/65 (21.54%) Patienten, die uns konsiliarisch vorgestellt oder von anderen Zentren weiter betreut wurden, liegen keine suffizienten Daten zum Follow up vor. Die übrigen 51/65 (78.46%) Patienten wurden, je nach Stadium der CE, zwischen einer Woche und 11 Jahren (Median 24 Monate) in unserer Ambulanz betreut. Die erforderliche, kumulative Dauer der ersten Albendazol-Medikation betrug im Median drei Monate, bei einer Spannweite von einem Monat bis 20 Monaten. Die kumulative Dauer der insgesamt erforderlichen Albendazolmedikation ergab im Median drei Monate, die Spannweite reichte von einem Monat bis 38 Monate.

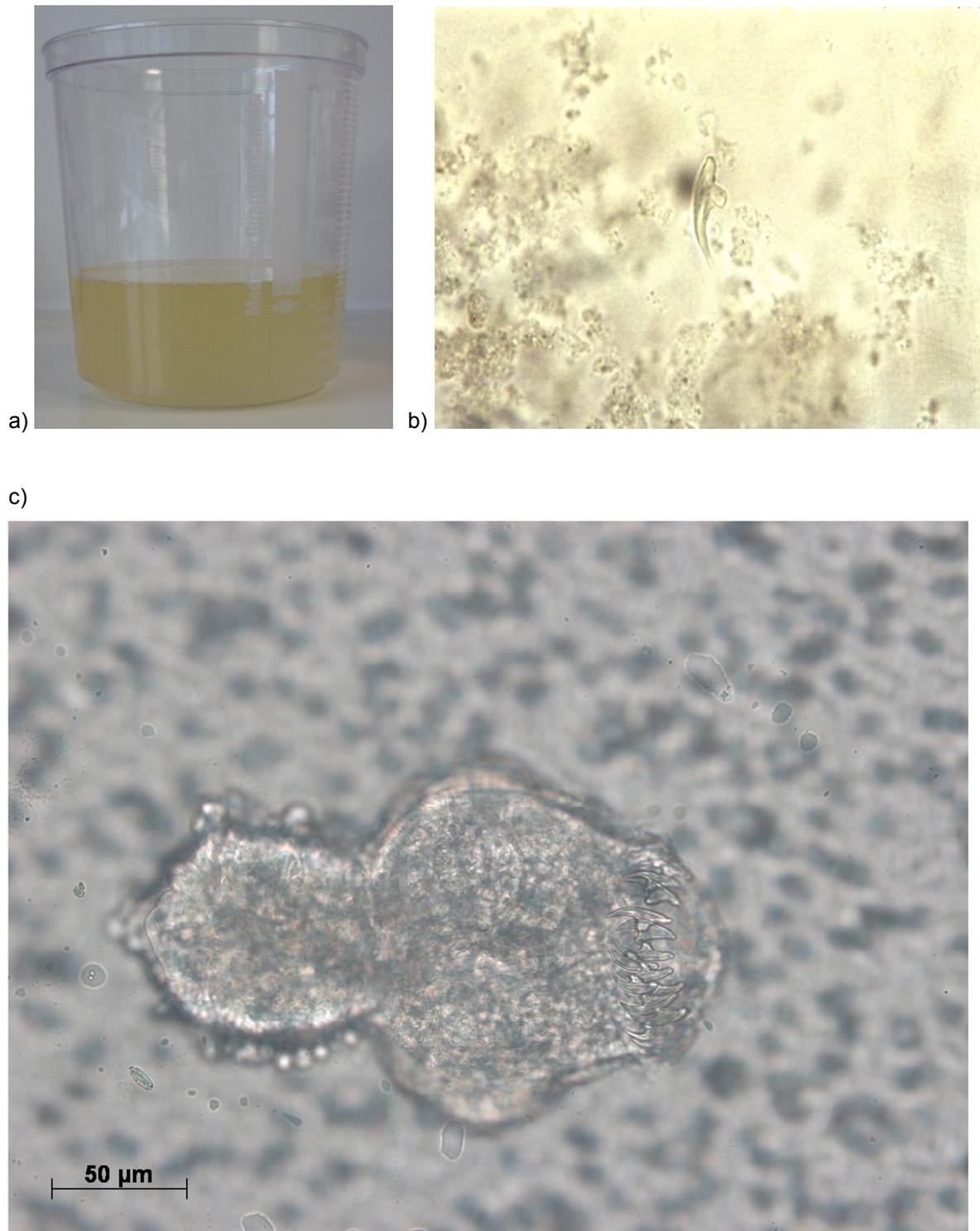


Abbildung 18:

a) typische Echinokokkus-Zystenflüssigkeit nach PAIR

b) Häkchen im Zystenpunktat nach PAIR

c) Skolizes mit Hackenkrantz

(Bilder mit freundlicher Genehmigung von M.C. Holtfreter, Tropenmedizinische Ambulanz, Uniklinik Düsseldorf)

5.8.7 Rezidive

44 der 51 (86.27%) Patienten mit inaktiver CE, die konservativ behandelt oder operiert wurden und bei denen eine PAIR durchgeführt wurde, blieben während des gesamten Follow up rezidivfrei. Wobei ein Rezidivverdacht bei einem Patienten durch eine PAIR widerlegt werden konnte. Der resultierende negative parasitologische Nachweis der Zystenflüssigkeit war aufgrund des trüben Aspekts naheliegend.

Rezidive während der posttherapeutischen Nachbeobachtungszeit erlitten insgesamt 7/51 (13.73%) Patienten.

6/7 (85.72%) Rückfälle traten aufgrund einer bereits vorher schon disseminierten CE auf, die ausschließlich konservativ behandelt werden konnten. Eine (1/7, 16.67%) zystektomierte Patientin entwickelte fünf Monate nach Beendigung der dreimonatigen perioperativen Albendazol-Therapie Tochterzysten.

Wiederholte Rezidive ereigneten sich bei 5/7 (71.43%) Fällen: bei einem mazedonischen Patienten wurde eine mehrfache Reaktivierung einer 14 cm großen komplexen Leberzyste (WHO, CE3b) beobachtet. Aufgrund der Zystengröße und der partiellen Solidifikation der Zyste erschien eine Penetration von Albendazol in die Zyste fraglich. Eine vorgeschlagene Zystektomie wurde von dem Patienten abgelehnt. Sieben Monate nach Beendigung einer wiederholten dreimonatigen Albendazol-Re-Therapie kam es zu einer vollständigen Resolidifizierung der Zyste.

Rezidive mit sekundären Absiedlungen in andere Organe ereigneten sich bei zwei Patienten: ein 9-jähriger Junge entwickelte nach einer Zystektomie zunächst ein Lokalrezidiv in der Leber. Zwei Jahre später wurden sonographisch intraperitoneale Tochterzysten detektiert, die nach 14-monatiger Therapie nicht mehr nachweisbar waren. Weitere 33 Monate später traten erneut aktive intraperitoneale, perivesikale Tochterzysten auf, die nach erneuter Albendazolgabe resolidifizierten; die kumulativ erforderliche Albendazoltherapie betrug bei diesem Patienten 30 Monate.

Eine weitere Patientin, die zunächst eine kardiale Zyste hatte, entwickelte im Verlauf weitere Zysten in der Milz und in der Bauchwand; insgesamt war bei dieser Patientin kumulativ eine Albendazol-Medikation über 38 Monate erforderlich.

Wiederholte Rückfälle ereigneten sich auch bei einem weiteren Patienten mit Befall der Wirbelsäule. Nach Angaben des Patienten hätte sein Hausarzt aus Budget-Gründen eine weitere Albendazolrezeptierung verweigert.

Die fünfte Patientin musste die Albendazol-Therapie aufgrund einer gewollten Schwangerschaft aussetzen. Nach Entbindung und Abstillen eines gesunden Kindes wurde die Medikation wieder aufgenommen, da sich erneut aktive Tochterzysten in der Mutterzyste entwickelten (CE3b).

5.8.8 Scheinrezidive

Bei allen 9 Patienten, bei denen eine PAIR durchgeführt wurde und bei einer Patientin nach Endozystektomie (**Abb.19**) lief nach gelungener Intervention Flüssigkeit in die Zystenöhle (Pseudorezidiv). Dieser Aspekt kann bei behandelnden Ärzten, die mit dieser Technik nicht vertraut sind, den Eindruck eines Rezidivs erwecken. Die in der Zystenöhle flottierende Zystenmembran und die klinischen Befunde bestätigen jedoch, dass es sich dabei nicht um ein Rezidiv handelt, da der Parasit durch die Therapie abgetötet wurde (**Abb.20**).



Abbildung 19: Resthöhle nach Endozystektomie
(Bild Tropenmedizinische Ambulanz, Uniklinik Düsseldorf)

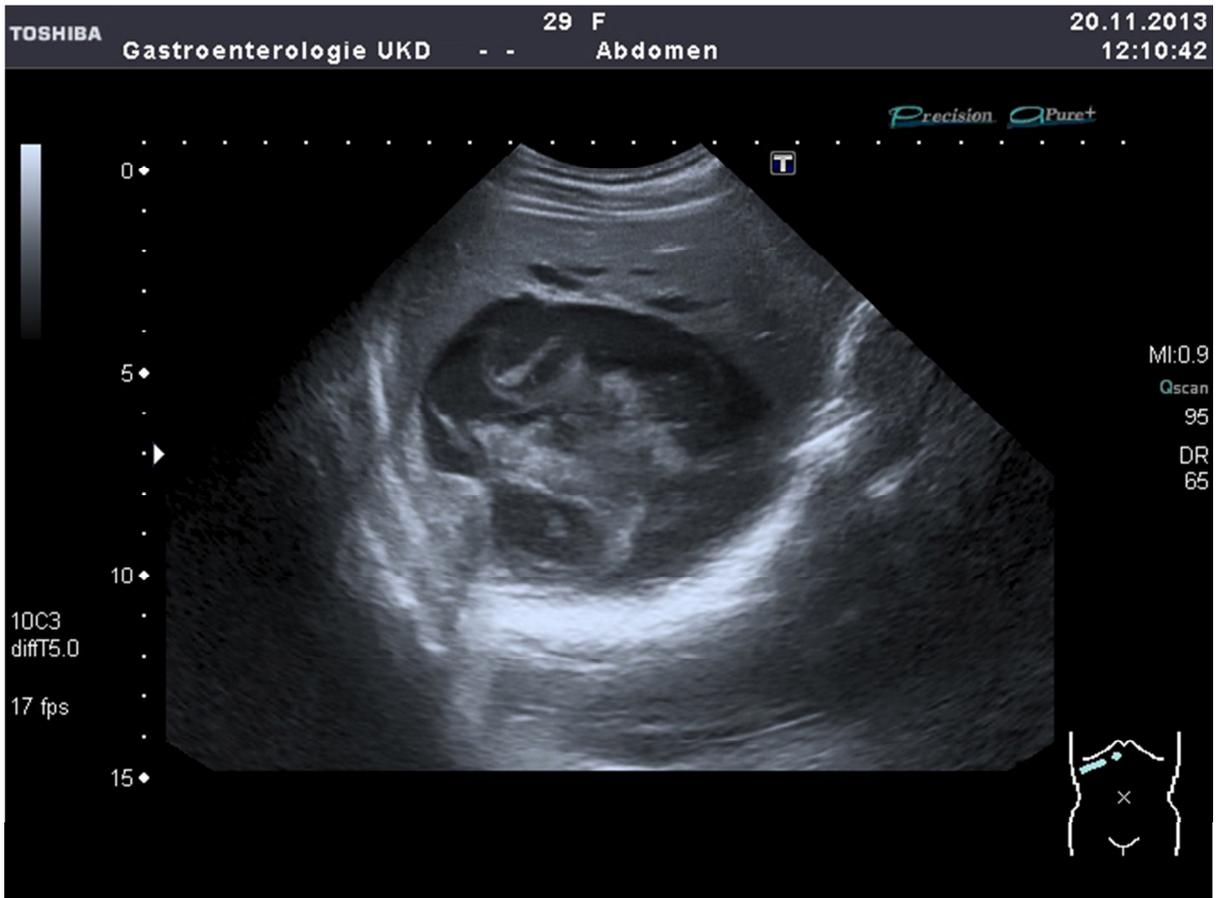


Abbildung 20: In Zystenöhle flottierende Zystenmembran nach PAIR

(Bild Tropenmedizinische Ambulanz, Uniklinik Düsseldorf)

6 Ergebnisse alveoläre Echinokokkose

6.1 Demographische und Epidemiologische Daten

Von der alveolären Echinokokkose waren zwei männliche und zwei weibliche Patienten im Alter von 21 bis 76 Jahren (Median 50) betroffen. Die zwei deutschen Patienten haben sich die Infektion wahrscheinlich auch in Deutschland zugezogen, während bei den zwei deutschstämmigen Kasachen, der Infektionsort höchstwahrscheinlich in Kasachstan anzunehmen ist.

6.2 Umstände der Infektion mit alveolärer Echinokokkose

Alle vier (100%) Patienten sind in ländlichem Umfeld, am angenommenen Infektionsort, aufgewachsen. Der kumulative ländliche Aufenthalt betrug 24 – 408, Monate, im Median 264 Monate.

Eine deutsche Patientin hat sich am ehesten im Sauerland oder im europäischen Ausland (Kreta, Polen) infiziert. Sie konnte sich jedoch weder an Hunde- noch an Katzenkontakte erinnern. Eine weitere deutsche Patientin berichtete, dass sie in der Eifel einen langjährigen, sehr engen Kontakt mit ihrem eigenen Hund gehabt hat. Die zwei kasachischen Patienten bestätigen ebenfalls, langjährige Kontakte mit ihren eigenen Hunden gehabt zu haben. Der kumulative Hundekontakt am angenommenen Infektionsort bei diesem Kollektiv ergab eine Zeit von 24 - 408 Monaten.

6.3 Klinische Befunde

Bei 3/4 (75%) Patienten konnten auswertbare Daten ermittelt werden. 2/3 Patienten berichteten über rezidivierende, kolikartige Bauchschmerzen. Ein Patient war bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung asymptomatisch.

6.4 Stattgefundene Therapien bei Patienten mit alveolärer Echinokokkose vor Vorstellung in der Tropenmedizinischen Ambulanz

2/4 (50%) der Patienten waren bei der Erstvorstellung voroperiert und standen anschließend unter kontinuierlicher Albendazoltherapie. Bei einem der voroperierten Patienten musste die medikamentöse Therapie nach zwei Wochen aufgrund einer Alopezie (Haarausfall) einer AZ-Verschlechterung (Allgemeinzustand) und einer erheblichen Panzytopenie (Verminderung aller Blutzellen) abgebrochen werden. Die anderen beiden Patienten erhielten ausschließlich eine konservative Therapie mit Albendazol.

6.5 Serologische Befunde

Eine Eosinophilie bestand nur bei einem der vier Patienten (25.00%). Eine IgE-Erhöpfung wurde bei drei von vier Patienten (75.00%) festgestellt, wobei die Spannweite sich von 274 IU/ml bis 90800 IU/ml, der Median lag bei 1130 IU/ml, erstreckte.

Antikörper gegen *E. multilocularis* konnten mittels IHA bei drei von vier Patienten (75.00%) gemessen werden. Der Median war 64 IU/ml, die Spannweite reichte von 32 IU/ml – 65536 IU/ml. Mittels EIA konnte bei allen Patienten (100%) ein positiver Antikörpertest nachgewiesen werden. Durch den Western blot wurden jedoch nur drei der vier Patienten (75.00%) detektiert.

6.6 Histopathologische Befunde

Ein histopathologischer Nachweis von parasitären Strukturen wurde bei zwei von vier Patienten (50%) erbracht.

6.7 Bildgebende Befunde

Eine weintraubenartige Anordnung komplexer echogener-echoarmer Strukturen war bei allen vier Patienten in der Leber nachweisbar. Im FDG-PET-CT (¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography) zeigte sich bei zwei Patientinnen eine geringe metabolische Aktivität der Leberherde (Ehrhardt et al., 2007). Ein Patient wies sowohl im Röntgen-Thorax einen sekundären Herd, als auch im Schädel-MRT ausgedehnte zerebrale Herde auf.

6.8 Therapie

6.8.1 Therapie-Outcome und Follow up

Allen vier Patienten wurde zunächst eine kontinuierliche Therapie mit Albendazol 2x400mg/kgKG/d verordnet. Bei einer Patientin mit vorbestehender Lebersteatose kam es zu einer konstanten Erhöhung der γ -GT (Gamma-Glutamyl-Transferase). Trotzdem konnte die Medikation beibehalten werden.

Ein anderer Patient, der infolge eines vorherigen Therapieversuchs mit Albendazol bereits eine Knochenmarkssuppression erlitten hatte, stellte sich in der Tropenmedizinischen Ambulanz vor, da die Erkrankung ohne Therapie weiter fortschritt. Ein erneuter Therapieversuch war aufgrund der stetig wachsenden zerebralen Herde und der zunehmenden epileptischen Anfällen unausweichlich. Zu Beginn des Therapieversuches kam es zu einem erheblichen Anstieg der Eosinophilie und des IgE, was primär als erfreuliches Zeichen im Hinblick auf das Absterben von Wurmfinnen interpretiert wurde. Allerdings kam es unmittelbar im Anschluss zu einer raschen Knochenmarkssuppression mit schwerer Panzytopenie. Die Panzytopenie wurde zwar noch mit Granulozytenstimulierendem Faktor aufgefangen, allerdings verstarb der Patient im weiteren Verlauf in Folge einer Pneumonie.

6.8.2 Rezidive

2/4 (50%) Patienten erlitten nach einem Auslassversuch der Albendazolmedikation einen Rückfall, so dass die Medikation wieder aufgenommen werden musste.

7 Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war es, epidemiologische Hintergründe und Schwierigkeiten in Diagnostik und Therapie bei Patienten mit CE und AE in einem auf diese Parasitosen spezialisierten Zentrum zu analysieren.

Seit Einführung des Infektionsschutzgesetzes 2001 ist die Echinokokkose erstmals eine meldepflichtige Erkrankung in Deutschland. Die geographische Herkunft der Patienten und der wahrscheinliche Infektionsort unserer Patienten decken sich im Wesentlichen mit den beim RKI (Robert Koch-Institut) 2001-2013 gemeldeten Infektionen.

Die meisten Patienten mit einer zystischen Echinokokkose (CE) stammten aus den bekannten Hochendemiegebieten. Hervorzuheben ist allerdings, dass nicht nur Patienten mit AE sondern auch mit CE die Infektion am ehesten in Deutschland erworben hatten. Um diesem Verdacht nachzugehen, wurden die Daten der Tropenmedizinischen Ambulanz und des Universitätsklinikums Ulm gemeinsam analysiert. Dabei erwies sich, dass bei den meisten deutschen CE-Patienten die kumulierende Hunde-Exposition bei Weitem am längsten in Deutschland stattgefunden hatte. Einige Patienten waren gar nie im Ausland gewesen, so dass hier zweifelsfrei die Infektion in Deutschland ihren Ursprung hatte (Gruner, B. et al., 2008; Richter et al., 2009; Orhun et al., 2012). Bemerkenswert ist auch, dass die als „Fuchsbandwurminfektion“ bezeichnete AE meist vom Hund übertragen wird und, laut einer französischen Studie, ein ländliches Umfeld und die Bewirtschaftung eines Kräutergartens als weitere Risikofaktoren identifiziert wurden. Der Verzehr von Waldbeeren stellte dagegen kein erhöhtes Infektionsrisiko dar (Piarroux et al., 2013).

Dass die Echinokokkose oder andere Zoonosen vom Hund erworben werden können, sowie Maßnahmen zu deren Prävention, waren fast allen Patienten unbekannt. Kontrollmaßnahmen in Hochendemiegebieten sind weiterhin dringend geboten und müssen besonders in Gebieten intensiviert werden, in denen die Zahl neuer Fälle weiter zunimmt.

Der jahrelange, asymptomatische Verlauf, die lange Inkubationszeit der Infektion und die relative Seltenheit charakteristischer Symptome erschwert nicht nur die Diagnosestellung der CE, sondern erlaubt auch meist keine Rückschlüsse über den genauen Zeitpunkt, an dem die Infektion erworben wurde.

Die Diagnose der Echinokokkose beruht nach allgemeiner Ansicht vor allem auf dem Nachweis spezifischer Antikörper. Als weitere Indikatoren für eine Helmintheninfektion gelten Eosinophilie und eine IgE-Erhöhung. Die Diagnose der CE ist jedoch nicht selten dadurch erschwert, dass spezifische Antikörper, eine Eosinophilie oder IgE-Erhöhung nicht immer nachweisbar sind oder dass deren Ergebnisse grenzwertig bzw. widersprüchlich ausfallen. Das gilt nicht nur für inaktive Zysten, sondern auch für junge fertile Zysten, die sich der Erkennung durch das Immunsystem entziehen können (Kern, 2003). Insgesamt lag die Rate falsch-negativer serologischer Befunde, je nach serologischer Methode, bei immerhin etwa einem Sechstel der Patienten, wobei dies glücklicherweise meist inaktive verkalkte Zysten betraf. Voroperierte Patienten und Patientinnen mit disseminierten Zysten waren alle seropositiv, was indirekt aber auch darauf hindeutet, dass es bei der Operation von Echinokokkus-Zysten in der Regel zu einer Antigenausstreuung kommt.

Der Kenntnis über die Morphologie der verschiedenen Entwicklungsstadien der CE kommt eine besondere Bedeutung zu. Der ersten in Tunesien entwickelten, sonographischen Klassifikation der Zysten (Gharbi et al., 1981) folgten verschiedene weitere Klassifikationen (Lewall et al., 1985; Caremani et al., 1997; Perdomo et al., 1997). Da die Anwendung unterschiedlicher Klassifikationen den weltweiten Vergleich der Befunde erschwerte, wurde von einer von der Weltgesundheitsorganisation beauftragten Expertengruppe eine einheitliche Klassifikation erarbeitet (WHO-IGWE, 2001). Eine Modifikation dieser Klassifikation wurde für das Zystenstadium CE 3 erforderlich, da hier zwei völlig unterschiedliche Situationen als Übergangsstadien subsummiert waren: einerseits stand CE 3 für eine degenerierende, absterbende Zyste, die in der Zystenhöhle kollabiert („water lilly sign“), andererseits für eine bereits solidifizierte Zyste, in der sich neue aktive Tochterzysten entwickeln.

Für ersteren Zystentyp wird nun das Zystenstadium CE 3a, für letzteren Zystentyp CE 3b verwendet (Junghanss et al., 2008; Brunetti et al., 2010). Zysten CE3a werden häufig unter Albendazoltherapie oder nach einem mechanischen Trauma der Zyste beobachtet und bedürfen außer der Weiterführung der Medikation keiner invasiven Maßnahme. Zysten CE 3b hingegen bedürfen nicht selten einer operativen Entfernung, da das Medikament oft nicht bis in die Tochterzysten

resorbiert wird, da das narbige, wenig vaskularisierte solidifizierte Zystengewebe dies nicht mehr erlaubt.

Insbesondere bei Zysten im WHO-Stadium CE 1 wird von der Arbeitsgruppe der WHO eine minimalinvasive Punktionsbehandlung (PAIR = puncture, aspiration of cyst fluid, instillation of a scolicide, reaspiration) empfohlen. Diese stellt einen wichtigen Paradigmenwechsel in der Therapie insofern dar, dass bis dato die Punktion von Echinokokkenzysten als strikt kontraindiziert galt. Keiner unserer Patienten klagte über Nebenwirkungen nach einer PAIR. Die einzige Komplikation in dieser Gruppe war der Abbruch einer Pigtail-Katheterspitze bei Herausziehen des Katheters in einer aspirierten Zyste, die in loco belassen werden konnte und die in den weiteren Nachbeobachtungsjahre keinerlei Beschwerden hervorrief. Diese Feststellung muss allerdings durch zwei Beobachtungen modifiziert werden. Nach Ablauf des in dieser Arbeit behandelten Zeitraums führten wir bei einer usbekischen Patientin eine PAIR durch. Dabei trat eine akut lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktion auf, die glücklicherweise durch das anwesende Anästhesie-Team beherrscht werden konnte (Richter et al., 2014, PLoS NTD, im Druck). Ein systematischer Review zeigt zwar, dass schwere anaphylaktische Nebenwirkungen bei PAIR seltener auftreten als bei einer Operation oder beispielsweise der parenteralen Penicillinprävention nach rheumatischem Fieber (International Rheumatic Fever Study Group, 1991; Li et al., 2009; Neumayr et al., 2011); ein systematischer Bias kann aber nicht ausgeschlossen werden, da über diese Art von Nebenwirkungen in der Regel nicht besonders häufig publiziert wird. Inaktive Zysten (WHO-Stadium CE 4 und CE 5) bedürfen keiner Therapie und können lediglich weiter beobachtet werden („watch and wait“).

Entgegen der allgemeinen Vorstellung konnten zwei Fälle einer pulmonalen Echinokokkose ausschließlich konservativ mit Albendazol, therapiert werden, eine Beobachtung, die u.a. von einer türkischen Arbeitsgruppe ebenfalls bestätigt wird (Dogru et al., 2005).

Medikamentennebenwirkungen, vor allem Leberwerterhöhungen und Haarausfall waren meist nicht ernst und reversibel. Bei einem Patienten mit AE allerdings traten schwere Nebenwirkungen im Sinne einer Knochenmarkssuppression auf, die zwar durch Gabe von granulozytenstimulierendem Faktor aufgefangen werden konnte, letztendlich im Rahmen einer durch die Immunsuppression begünstigten opportunistischen Infektion zum Tode führte. Alle Komplikationen traten allerdings

bereits während der ersten 14 Tage der Therapie auf, eine „wash out“-Phase hätte diese Nebenwirkungen nicht beeinflusst.

Bei keinem der an der Studie beteiligten Patienten trat nach durchgeführter PAIR, ein Rezidiv auf. Es bestand lediglich bei einem Patienten der Verdacht eines Rezidivs. Die Zyste füllte sich einige Tage nach Zystenaspiration erneut. Dieser Verdacht wurde durch die mikroskopische Analyse, die nach einer Repunktion ein Pseudorezidiv ergab, widerlegt. Es handelte sich beim Zysteninhalt um typische Gallenflüssigkeit. Insbesondere bei bereits vorbehandelten Patienten traten auch nach adäquater Therapie, einschließlich einer kontinuierlichen Albendazol-Medikation über mindestens drei Monate, nicht selten Rezidive auf, die eine immer weitere, teilweise jahrelange Albendazolgabe erforderlich machten. Die offizielle Empfehlung des Herstellers von Albendazol, das Medikament in Zyklen von vier Wochen zu verabreichen, die durch 14-tägige Therapiepausen unterbrochen werden, begünstigt dabei ebenfalls die Entwicklung von Rezidiven. Die Nebenwirkungsrate wird dadurch aber nicht gesenkt (Bezzi et al., 1987; Kern, 2003; Daradkeh et al., 2007; Junghanss et al., 2008; Dassinger et al., 2011). Alle Nebenwirkungen in unserem Kollektiv traten innerhalb der ersten vier Wochen auf, also vor Abschluss eines ersten Zyklus. Andererseits empfiehlt der Hersteller eine präoperative Albendazolgabe von zwei Zyklen, wobei die Gesamtzahl der Zyklen aber drei Behandlungszyklen nicht überschreiten soll (Dassinger et al., 2011). Diese Empfehlung besteht auf Daten, die während des Zulassungsverfahrens erhoben und nicht weiter durch Anwendungsbeobachtungen seitens des Herstellers verfolgt wurden. Inzwischen wird eine präinterventionelle Albendazolgabe von einer Woche als ausreichend erachtet, während eine vierwöchige postinterventionelle Albendazoltherapie wahrscheinlich häufig zu kurz ist (Junghanss et al., 2008; Stojkovic et al., 2011).

In dieser Studie wurde im Kollektiv kein Rezidiv von verkalkten Zysten (CE 5) beobachtet, wie durch Übersichtsarbeiten bestätigt wird (Junghanss et al., 2008; Stojkovic et al., 2011). Durch Unkenntnis über diese Tatsache war eine Patientin vor Vorstellung in unserer Ambulanz unnötigerweise operiert worden.

Musste bei gewissen posttraumatischen oder operierten Fällen mit einem besonderen Risiko einer sekundären Ausstreuung gerechnet werden, wurde zusätzlich das skolizid wirkende Praziquantel verabreicht. Dazu liegen allerdings nur *in vitro* Daten vor (Kern, 2003; Bygott & Chiodini, 2009). Keiner der mit

Praziquantel behandelten Patienten entwickelte im Verlauf, trotz nachweislichem Anstieg von Eosinophilen, IgE und spezifischen Antikörpern, ein Rezidiv oder eine sekundäre Dissemination.

Von Rezidiven müssen Pseudorezidive abgegrenzt werden: im Allgemeinen läuft, einige Tage bis Wochen auch nach erfolgreicher PAIR einer Echinokokkuszyste, Flüssigkeit in die Zystenhöhle, ein Phänomen, das auch nach minimal invasiven Operationsversuchen (Endozystektomie) auftritt. Hier handelt es sich nicht um Rezidive. Unerfahrene Untersucher können diesen Zustand aber als Rezidive fehlinterpretieren und daher unnötige Re-Operationen empfehlen. Bei großen Zysten >5cm empfiehlt daher eine türkische Arbeitsgruppe ein neues Verfahren: das Belassen des Pigtail-Katheters in der Zyste, bis eine fragliche Fördermenge < 10ml/Tag erreicht wird (Men et al., 2006).

Ein Konsens über chirurgische Standardverfahren, die der Zystenaktivität im Einzelnen Rechnung tragen, wurde bis dato nicht erzielt. Darüber hinaus sind die chirurgischen Möglichkeiten aufgrund der suboptimalen medizinischen Infrastruktur in vielen Hochendemiegebieten eingeschränkt. Mehr als 4/5 der bereits voroperierten Patienten mit CE stellten sich in unserer Ambulanz wegen postoperativer Rezidive vor, was die bisher publizierte postoperative Rezidivrate von 8-32% deutlich übertrifft. Eine suffiziente Antihelminthika-Gabe war bei den auswärts voroperierten Patienten unseres Kollektivs selten erfolgt.

Patienten, die in unserem Hause operiert wurden, erhielten postoperativ eine mindestens drei-monatige Albendazol-Therapie. Bei einem von sieben Patienten trat ein Rezidiv auf. Nach erneuter drei monatiger Albendazolgabe kam es in diesem Fall zu keinem weiteren Rezidiv. (Little et al., 1988; WHO, 1996; Taylor et al., 1997, Richter et al., 2003, Daradkeh et al., 2007).

Insbesondere bei Patienten mit disseminierter CE, die lediglich konservativ behandelbar sind, traten häufig Reaktivierungen von Zysten auf. Die vielfache Reaktivierung der Zysten erforderte teilweise eine jahrelange Albendazolgabe. Eine multizentrische Studie bestätigt, dass die Wirksamkeit von Benzimidazolen bei der CE weitaus geringer ist als bisher angenommen wurde (Stojkovic et al., 2009).

Bei der alveolären Echinokokkose ist die Diagnosestellung besonders schwierig, da das infiltrative Wachstum der Zysten im bildgebenden Verfahren, schwieriger

von anderen raumfordernden Prozessen zu differenzieren ist, als bei der zystischen Echinokokkose. Bei der Mehrzahl unserer AE-Patienten bestand zunächst der Verdacht eines malignen Tumors. Bei einer anderen Patientin hatte die Echinokokkose zu einem intrahepatischen Gallenwegsaufstau geführt, woraufhin zuerst ein Carolisyndrom angenommen wurde. Die serologische Diagnostik ist hier ebenfalls nicht immer eindeutig. Kommerzielle IHA-Methoden können zu falsch-negativen oder falsch-positiven Befunden führen. Eine Untersuchung auf das spezifische Em-Antigen wird in spezialisierten Zentren, z.B. in Bern durchgeführt. Mögliche falsch positive Befunde werden mitunter selbst in spezialisierten Zentren erhoben, wie eine Reihenuntersuchung des RKI bei Jägerinnen und Jägern zeigte. Dabei ist es prinzipiell schwierig zu entscheiden, ob es sich bei den betroffenen Personen mit positiver Serologie ohne morphologisches Korrelat um Fälle handelt, bei denen zwar eine Exposition ohne Entwicklung einer Infektion stattgefunden hat, oder es sich tatsächlich um falsch-positive Ergebnisse handelt. Aus diesen Gründen vergingen bei den AE-Patienten meist Monate bis Jahre bis die Diagnose gesichert wurde.

Die Entwicklung neuer Antihelminthika für den Menschen ist dringend geboten. Die AE ist die einzige Wurminfektion des Menschen, die medikamentös nicht kurativ behandelt werden kann. Benzimidazole wirken lediglich parasitostatisch. Müssen Benzimidazole aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt werden, stehen keine langfristig verträglichen Alternativmedikamente für diese lebensbedrohliche Infektion zur Verfügung (Reuter et al., 2000; Hemphill et al., 2007; Richter et al., 2013).

Auch in Anbetracht der eingeschränkten Therapiemöglichkeiten, insbesondere bei der AE, müssen entsprechende epidemiologische Studien intensiviert werden. Während die Übertagung der zystischen Echinokokkose in Europa durch kontrollierte Schlachtung und Fleischschau weiter abnimmt, nimmt in anderen Regionen, wie in Kasachstan und Kirgistan, die Ausbreitung der CE beim Menschen sogar zu. Ferner befindet sich die alveoläre Echinokokkose in Europa und in Kleinasien im Vormarsch. Die Durchseuchung der Wildnagerpopulationen nimmt ebenso zu wie die der Füchse (Roming, 2003; Roming et al., 2006). Unter den verschiedenen individuellen Maßnahmen zur Prävention der Echinokokkose, sei es CE oder AE, ist die wirksamste Maßnahme die regelmäßige Entwurmung der Hunde mit Praziquantel. Diese Tatsache unterstreicht nochmals die

Notwendigkeit von gut durchgeführten epidemiologischen Studien. Nicht der Genuss von Waldbeeren erhöhte das Risiko der Infektion der *E. multilocularis*, sondern die Bewirtschaftung eines eigenen Kräutergartens und der Besitz eines Hundes in ländlichem Umfeld. (Piarroux et al., 2013).

8 Fazit

Die in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse zeigen die Schwierigkeiten der Diagnose und des Managements der zystischen und alveolären Echinokokkose. Serologische Befunde sind nicht immer eindeutig. Grundlage der Diagnostik und des Staging ist eine adäquate Bildgebung, die, je nach Stadium und Lokalisation, die Diagnose sichern bzw. zur Diagnosestellung beitragen kann. Meist bedarf es der Gesamtschau aller Befunde als Grundlage für ein stadiengerechtes Management. Eine stadiengerechte Diagnose und Therapie bedarf spezifischer klinischer Erfahrung, die den Eigenschaften des Parasiten Rechnung trägt. Die Konzentrierung von Echinokokkuspatienten beispielsweise in den Universitätskliniken Düsseldorf, Heidelberg und Ulm, sowie der kontinuierliche internationale Erfahrungsaustausch mit anderen Zentren inner- und außerhalb Europas sind daher Voraussetzungen für die Optimierung des Patientenmanagements. Nur nach Zystentyp und –lokalisierung stratifizierte, kontrollierte und randomisierte Untersuchungen können die notwendige Evidenz bezüglich der besten stadiumentsprechenden Therapieoptionen schaffen. Wegen der Seltenheit dieser Infektion in Deutschland und der Vielfältigkeit der Manifestation können solche Daten nur durch internationale multizentrische Studien erhoben werden. Die WHO hat die Notwendigkeit des internationalen Austauschs erkannt und unterstützt diesen Prozess, beispielsweise durch die Entwicklung und Weiterentwicklung einer vereinheitlichten Zystenklassifikation. Ferner ist für ein gutes klinisches Management eine interdisziplinäre Kooperation zwischen Infektiologen, Humanparasitologen, Radiologen, Anästhesisten, Pädiatern, Gastroenterologen und Chirurgen essentiell.

Im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit konnte nachgewiesen werden, dass die zystische Echinokokkose autochthon nicht nur bei Immigranten vorkommt. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass die Patienten zum Zeitpunkt ihrer anzunehmenden Infektion über die Risiken der Übertragung in den seltensten Fällen auch nur annähernd informiert waren. Erfahrungen anderer spezialisierter Zentren konnten bestätigt werden, insbesondere, dass Rezidive häufig auftreten, dass die kontinuierliche Gabe von Albendazol, wenn indiziert, einer durch wash-out-Phasen unterbrochenen Therapie vorzuziehen ist, dass in Einzelfällen mit CE und bei nicht kurativ operablen Patienten mit AE eine jahrelange bis lebenslange

Therapie erforderlich ist. Als minimal-invasives Verfahren zur Behandlung einfacher aktiver Zysten (CE 1) bewährte sich die PAIR. Bei Lungenzysten kann auch ein konservativer Therapieversuch unternommen werden. Behandelnde Ärzte müssen über die Beurteilung des Stadiums der Erkrankung informiert sein. Das gilt in besonderem Maß für die Aktivität nach Therapie, um Scheinrezidive von realen Rezidiven unterscheiden zu können.

Anstrengungen zur Kontrolle der Übertragung müssen weltweit intensiviert werden. Auch in Deutschland nimmt die zoonotische Verbreitung der alveolären Echinokokkose besorgniserregend zu. Die alveoläre Echinokokkose ist die letzte systemische, potentiell letale Wurminfektion, für die keine medikamentöse Therapie zur Verfügung steht. Hier ist, auch in Anbetracht der zu erwartenden Zunahme der Erkrankungsfälle beim Menschen, die Erforschung und Erprobung weiterer Antihelminthika dringend erforderlich.

9 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Aslan, M., P. Yuksel, E. Polat, H. Cakan, S. Ergin, Y. A. Oner, K. Zengin, S. Arikan, S. Saribas, M. M. Torun and B. Kocazeybek. "The Diagnostic Value of Western Blot Method in Patients with Cystic Echinococcosis." *New Microbiol* 34, no. 2 (2011): 173-7.
- Bezzi, M., A. Teggi, F. De Rosa, A. Capozzi, G. Tucci, A. Bonifacino and L. Angelini. "Abdominal Hydatid Disease: Us Findings During Medical Treatment." *Radiology* 162, no. 1 Pt 1 (1987): 91-5.
- Brunetti E, Kern P, Vuitton DA. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta tropica*. 2010;114(1):1-16.
- Bygott, J. M. and P. L. Chiodini. "Praziquantel: Neglected Drug? Ineffective Treatment? Or Therapeutic Choice in Cystic Hydatid Disease?" *Acta Trop* 111, no. 2 (2009): 95-101.
- Caremani, M., A. Benci, R. Maestrini, A. Accorsi, D. Caremani and L. Lapini. "Ultrasound Imaging in Cystic Echinococcosis. Proposal of a New Sonographic Classification." *Acta Trop* 67, no. 1-2 (1997): 91-105.
- Daradkeh, S., H. El-Muhtaseb, G. Farah, A. S. Sroujeh and M. Abu-Khalaf. "Predictors of Morbidity and Mortality in the Surgical Management of Hydatid Cyst of the Liver." *Langenbecks Arch Surg* 392, no. 1 (2007): 35-9.
- Dassinger M., Grohmann I., Jung B.; Hrsg. Rote Liste Service Frankfurt a.M.; Rote Liste 2011; 429. 06001
- Dogru, D., N. Kiper, U. Ozcelik, E. Yalcin and A. Gocmen. "Medical Treatment of Pulmonary Hydatid Disease: For Which Child?" *Parasitol Int* 54, no. 2 (2005): 135-8.
- Dowling, P. M. and P. R. Torgerson. "A Cross-Sectional Survey to Analyse the Risk Factors Associated with Human Cystic Echinococcosis in an Endemic Area of Mid-Wales." *Ann Trop Med Parasitol* 94, no. 3 (2000): 241-5.
- Eckert, J. and P. Deplazes. "Biological, Epidemiological, and Clinical Aspects of Echinococcosis, a Zoonosis of Increasing Concern." *Clin Microbiol Rev* 17, no. 1 (2004): 107-35.
- Ehrhardt, A. R., Reuter, S., Buck, A. K., Haenle, M. M., Mason, R. A., Gabelmann, A., . . . Kratzer, W. (2007). Assessment of disease activity in alveolar echinococcosis: a comparison of contrast enhanced ultrasound, three-phase helical CT and [(18)F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Abdom Imaging*, 32(6), 730-736. doi: 10.1007/s00261-007-9177-5

- Gharbi, H. A., W. Hassine, M. W. Brauner and K. Dupuch. "Ultrasound Examination of the Hydatid Liver." *Radiology* 139, no. 2 (1981): 459-63.
- Gottstein, B. "[Epidemiology and Systematics of Cystic and Alveolar Hydatid Disease]." *Chirurg* 71, no. 1 (2000): 1-8.
- Gruner, B., W. Kratzer, K. Buttenschon, P. Kern and S. Reuter. "A Case of Sporadic Echinococcus Granulosus Infection Originating from Southern Germany." *Infection* 36, no. 1 (2008): 78-81.
- Hemphill, A., M. Spicher, B. Stadelmann, J. Mueller, A. Naguleswaran, B. Gottstein and M. Walker. "Innovative Chemotherapeutical Treatment Options for Alveolar and Cystic Echinococcosis." *Parasitology* 134, no. Pt 12 (2007): 1657-70.
- Hira, P. R., H. Shweiki, L. G. Lindberg, Y. Shaheen, I. Francis, H. Leven and K. Behbehani. "Diagnosis of Cystic Hydatid Disease: Role of Aspiration Cytology." *Lancet* 2, no. 8612 (1988): 655-7.
- International Rheumatic Fever Study Group. Allergic reactions to long-term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. *Lancet* 1991; 337: 1308–1310.
- Junghanss, T., A. M. da Silva, J. Horton, P. L. Chiodini and E. Brunetti. "Clinical Management of Cystic Echinococcosis: State of the Art, Problems, and Perspectives." *Am J Trop Med Hyg* 79, no. 3 (2008): 301-11.
- Kern, P. "Echinococcus Granulosus Infection: Clinical Presentation, Medical Treatment and Outcome." *Langenbecks Arch Surg* 388, no. 6 (2003): 413-20.
- Kern, P., K. Bardonnnet, E. Renner, H. Auer, Z. Pawlowski, R. W. Ammann, D. A. Vuitton and P. Kern. "European Echinococcosis Registry: Human Alveolar Echinococcosis, Europe, 1982-2000." *Emerg Infect Dis* 9, no. 3 (2003): 343-9.
- Kern, P., H. Wen, N. Sato, D. A. Vuitton, B. Gruener, Y. Shao, E. Delabrousse, W. Kratzer and S. Bresson-Hadni. "Who Classification of Alveolar Echinococcosis: Principles and Application." *Parasitol Int* 55 Suppl, (2006): S283-7.
- Kern P. Zestodeninfektionen. Echinokokkose. In Löscher T, Burchard GD. Tropenmedizin in Klinik und Praxis. 4. Aufl. 2010; Thieme Verlag Stuttgart; pp 730-739.

- Lewall, D. B. and S. J. McCorkell. "Hepatic Echinococcal Cysts: Sonographic Appearance and Classification." *Radiology* 155, no. 3 (1985): 773-5.
- Li Y, Zheng H, Cao X, Liu Z, Chen L. Demographic and clinical characteristics of patients with anaphylactic shock after surgery for cystic echinococcosis. *Am J Trop Med Hyg* 2011; 85(3):452-455.
- Little, J. M., M. J. Hollands and H. Ekberg. "Recurrence of Hydatid Disease." *World J Surg* 12, no. 5 (1988): 700-4.
- Mbaya N., Gevensleben H., Büttner R., Zystische versus alveoläre Echinokokkose, Phänotypische Überschneidungen bei gastrointestinaler Manifestation; *Gastroenterologie up 2date* 5, 7/2009; 1-5.
- Mehlhorn H., D. Eichenlaub, T. Löscher und W. Peters. *Diagnose und Therapie der Parasitosen des Menschen*. München, 2. Aufl. 1995
- Mehlhorn H. (Hrsg.), *Encyclopedic references in Parasitology*. Bde. 1 und 2. New York 2001
- Men, S., C. Yucesoy, T. R. Edguer and B. Hekimoglu. "Percutaneous Treatment of Giant Abdominal Hydatid Cysts: Long-Term Results." *Surg Endosc* 20, no. 10 (2006): 1600-6.
- Neumayr, A., G. Troia, C. de Bernardis, F. Tamarozzi, S. Goblirsch, L. Piccoli, C. Hatz, C. Filice and E. Brunetti. "Justified Concern or Exaggerated Fear: The Risk of Anaphylaxis in Percutaneous Treatment of Cystic Echinococcosis-a Systematic Literature Review." *PLoS Negl Trop Dis* 5, no. 6 (2011): e1154.
- Orhun, A., Muller-Stover, I., Holtfreter, M. C., Dedelen, H., Haussinger, D., & Richter, J. (2012). [Epidemiological and clinical characteristics of patients with echinococcosis - management in an infectiological service in Germany]. *Dtsch Med Wochenschr*, 137(20), 1039-1044. doi: 10.1055/s-0032-1304951
- Perdomo, R., C. Alvarez, J. Monti, C. Ferreira, A. Chiesa, A. Carbo, R. Alvez, R. Grauert, D. Stern, C. Carmona and L. Yarzabal. "Principles of the Surgical Approach in Human Liver Cystic Echinococcosis." *Acta Trop* 64, no. 1-2 (1997): 109-22.
- Piarroux, M., R. Piarroux, J. Knapp, K. Bardonnnet, J. Dumortier, J. Watelet, A. Gerard, J. Beytout, A. Abergel, S. Bresson-Hadni and J. Gaudart. "Populations at Risk for Alveolar Echinococcosis, France." *Emerg Infect Dis* 19, no. 5 (2013): 721-8.

- Reuter, S., B. Jensen, K. Buttenschoen, W. Kratzer and P. Kern. "Benzimidazoles in the Treatment of Alveolar Echinococcosis: A Comparative Study and Review of the Literature." *J Antimicrob Chemother* 46, no. 3 (2000): 451-6.
- Richter D., Richter J., Grüner B., Kranz K., Franz J, Kern P. In vitro efficacy of triclabendazole and clorsulon against the larval stage of *Echinococcus multilocularis*, *Parasitol Res* 2013:
- Richter, J., C. Hatz and D. Haussinger. "Ultrasound in Tropical and Parasitic Diseases." *Lancet* 362, no. 9387 (2003): 900-2.
- Richter, J., A. Orhun, B. Gruner, I. Muller-Stover, S. Reuter, T. Romig, D. Haussinger and P. Kern. "Autochthonous Cystic Echinococcosis in Patients Who Grew up in Germany." *Euro Surveill* 14, no. 22 (2009).
- Robert-Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2001-2013, www.rki.de.
- Romig, T. "Epidemiology of Echinococcosis." *Langenbecks Arch Surg* 388, no. 4 (2003): 209-17.
- Romig, T., A. Dinkel and U. Mackenstedt. "The Present Situation of Echinococcosis in Europe." *Parasitol Int* 55 Suppl, (2006): S187-91.
- Rote Liste 2014- Arzneimittelverzeichnis für Deutschland, 2047 Seiten, ISBN 978-3-939192-80-0
- Stojkovic, M., M. Zwahlen, A. Teggi, K. Vutova, C. M. Cretu, R. Virdone, P. Nicolaidou, N. Cobanoglu and T. Junghanss. "Treatment Response of Cystic Echinococcosis to Benzimidazoles: A Systematic Review." *PLoS Negl Trop Dis* 3, no. 9 (2009): e524.
- Taylor, B. R. and B. Langer. "Current Surgical Management of Hepatic Cyst Disease." *Adv Surg* 31, (1997): 127-48.
- Torgerson, P. R., R. R. Karaeva, N. Corkeri, T. A. Abdyjaparov, O. T. Kuttubaev and B. S. Shaikenov. "Human Cystic Echinococcosis in Kyrgystan: An Epidemiological Study." *Acta Trop* 85, no. 1 (2003): 51-61.
- Wilson, J. F., R. L. Rausch, B. J. McMahon and P. M. Schantz. "Parasiticidal Effect of Chemotherapy in Alveolar Hydatid Disease: Review of Experience with Mebendazole and Albendazole in Alaskan Eskimos." *Clin Infect Dis* 15, no. 2 (1992): 234-49.

World Health Organization (WHO). Guidelines for Treatment of Cystic and Alveolar Echinococcosis in Humans. Who Informal Working Group on Echinococcosis." *Bull World Health Organ* 74, no. 3 (1996): 231-42.

WHO-Arbeitsgruppe zur Echinokokkose: Richtlinien zur Behandlung der zystischen und alveolären Echinokokkose beim Menschen. *Chemotherapie Journal* 3 (1997): 111-119.

World Health Organization (WHO). Puncture Aspiration Injection and Re-aspiration – an option for the treatment of cystic echinococcosis. WHO Informal Working Group on Echinococcosis (WHO-IWGE) 2001; WHO/CDS/CSR/APH/2001.

10 Anhang 1



Universitätsklinikum Düsseldorf

Medizinische Klinik und Poliklinik

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie · Direktor: Univ.-Prof. Dr. D. Häussinger
Tropenmedizinische Ambulanz und Gelbfieberimpfstelle

Sehr geehrte Frau Patientin, sehr geehrter Herr Patient,

Sie sind an einer zystischen Echinokokkose („Hundebandwurm-Infektion“) erkrankt. Nach dem Infektionsschutzgesetz ist diese Erkrankung anonym meldepflichtig. Der Sinn dieser Meldepflicht besteht darin, weitere Infektionen bei anderen Menschen zu vermeiden. Die Hundebandwurmerkrankung wird in den meisten Ländern der Welt übertragen.

Durch Ihre Angaben, die streng vertraulich behandelt werden, helfen Sie uns, weitere Übertragungen bei anderen Menschen zu verhindern.

Wir würden Sie herzlich bitten, uns diesen im frankierten Rückumschlag zurückzusenden. Selbstverständlich werden Ihre Angaben vertraulich behandelt. Bei Rückfragen können Sie sich jederzeit an uns wenden: Tel.: 0211-8116800, 0211-8117031.

Mit freundlichen Grüßen

Ihre

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Name (Geburtsname)

Vorname

Geburtsdatum

Adresse: Straße

PLZ-Wohnort

DEUTSCHLAND

Vorherige Wohnorte / Ferien-Aufenthalte in **Deutschland**

(Angaben wenn möglich bitte vollständig seit frühester Kindheit, ggf. Beiblatt anfügen. Wichtig sind besonders Aufenthalte mit Tierkontakt oder in ländlichen Regionen)

Ungefähre Zeit:	Ort Städtisch (S) / Ländlich (L)	Tierkontakte? Ja/nein*	eigener Hund?
<hr/>	<hr/>	<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>	<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>	<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>	<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>	<hr/>	<hr/>

besaßen sie einen eigenen Hof / Garten in Deutschland? ja / nein wenn ja

Ungefähre Zeit:	Ort Städtisch (S) / Ländlich (L)	Eigener Hof / Garten?	Tierkontakte? Ja/nein*	eigener Hund?
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____

*Bitte bezeichnen Sie näher die Enge des Tierkontaktes:

* war das Tier vorher im Ausland?

nein / unbekannt / ja: wenn ja, wann und wo?

Als Kleinkind / Kind: Spielten Sie auf dem Erdboden oder Sandkasten?

nein / unbekannt / ja: wenn ja, wann und wo?

Liefen dort Hunde herum?

nein / unbekannt / ja: wenn ja, wann und wo?

Könnten Sie sich vorstellen, dass Fliegen, Schaben oder Vögel von einem Hund-
/ Katzenhaufen auf Ihr Essen gelangen hätten können?

nein / unbekannt / ja: wenn ja, wann und wo?

AUSLAND

Vorherige Wohnorte / Ferien-Aufenthalte im **Ausland** (Angaben wenn möglich bitte vollständig seit frühester Kindheit, ggf. Beiblatt anfügen. Wichtig sind besonders Aufenthalte mit Tierkontakt oder in ländlichen Regionen).

Ungefähre Zeit:	Ort Städtisch (S) / Ländlich (L)	Tierkontakte? Ja/nein*	eigener Hund?
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

besaßen sie einen eigenen Hof / Garten im Ausland? ja / nein wenn ja

Ungefähre Zeit:	Ort Städtisch (S) / Ländlich (L)	Tierkontakte? Ja/nein*	eigener Hund?
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

*Bitte bezeichnen Sie näher die Enge des Tierkontaktes:

* war das Tier vorher im Ausland?

nein / unbekannt / ja: wenn ja, wann und wo?

Als Kleinkind / Kind: Spielten Sie auf dem Erdboden oder Sandkasten?

nein / unbekannt / ja: wenn ja, wann und wo?

Liefen dort Hunde herum?

nein / unbekannt / ja: wenn ja, wann und wo?

Könnten Sie sich vorstellen, dass Fliegen, Schaben oder Vögel von einem Hund-
/ Katzenhaufen auf Ihr Essen gelangen hätten können?

nein / unbekannt / ja: wenn ja, wann und wo?

Besondere Anmerkungen / Beobachtungen:

Zeitpunkt der Feststellung Ihrer Erkrankung:

Welche Beschwerden/Symptome lagen zu diesem Zeitpunkt vor?

Wurde die Erkrankung eher zufällig entdeckt (z.B. nach Unfall)?

Ja nein

Was war die erste Verdachtsdiagnose?

Gestellt durch (bitte unterstreichen):

Kinderarzt, Hausarzt, Facharzt Innere Medizin, Chirurg, Frauenarzt

Facharzt für Infektionskrankheiten / Tropenarzt, Pathologe, Radiologe

Sonstige Fachrichtung

In welchem Land:

Welcher Arzt stellte als erster die Verdachtsdiagnose Echinokokkose? (bitte unterstreichen).

Kinderarzt, Hausarzt, Facharzt Innere Medizin, Chirurg, Frauenarzt
Facharzt für Infektionskrankheiten / Tropenarzt, Pathologe, Radiologe
Sonstige Fachrichtung

in welchem Land?:

Zu welchem Arzt wurden Sie zur zunächst überwiesen (bitte unterstreichen).

Kinderarzt, Hausarzt, Facharzt Innere Medizin, Chirurg, Frauenarzt
Facharzt für Infektionskrankheiten / Tropenarzt, Pathologe, Radiologe
Sonstige Fachrichtung

In welchem Land?:

Welcher diagnostische Schritt wurde zunächst unternommen?

Blutabnahme (Serologie) Ultraschall CT MRT Röntgen Punktion

Welche Behandlung wurde zuerst unternommen? (bitte unterstreichen)

Operation, Punktion, Medikamente, beobachten

Vielen Dank

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Datum

Arzu Orhun

Unterschrift