

**Universität Ulm**

**Zentrum für Innere Medizin**

**Klinik für Innere Medizin I**

Ärztlicher Direktor Prof. Dr. Thomas Seufferlein

**Stellenwert von Ultraschall und Serologie bei der Abklärung  
unklarer zystischer Läsionen der Leber**

**Untersuchung einer Echinokokkus - Spezialambulanz**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der  
Universität Ulm

Johanna Elina Maria Wüstenberg  
Grevenbroich

2012

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Dr. Bommer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Kratzer

Tag der Promotion: 26.04.2013

## LITERATURVERZEICHNIS

|  |     |
|--|-----|
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....  | III |
| 1. EINLEITUNG .....  | 1   |
| 1.1 HINFÜHRUNG ZUR PROBLEMATIK .....   | 1   |
| 1.2 PRÄVALENZ.....   | 1   |
| 1.3 PARASITOLOGIE UND ENTWICKLUNGSZYKLUS DES ERREGERS .....  | 1   |
| 1.4 INFektion DES MENSCHEN UND KLINISCHE SYMPTOME .....  | 2   |
| 1.5 DIAGNOSTISCHE METHODEN .....   | 3   |
| 1.6 FRAGESTELLUNG UND ZIEL DER STUDIE .....  | 8   |
| 2. MATERIAL UND METHODE .....  | 10  |
| 2.1 HINTERGRUND.....   | 10  |
| 2.2 Patientenkollektiv.....  | 10  |
| 2.2 INSTRUMENTE UND VORGEHEN .....   | 12  |
| 2.3 STATISTIK UND ANONYMISIERUNG.....  | 14  |
| 3. ERGEBNISSE .....  | 15  |
| 3.1 GESCHLECHTSVERTEILUNG IM UNTERSUCHTEN KOLLEKTIV .....  | 15  |
| 3.2 ALTER DER PATIENTEN .....  | 15  |
| 3.3 HERKUNFT DER IM RAHMEN DER STUDIE UNTERSUCHTEN PROBANDEN .....                                   | 16  |
| 3.4 AUSLANDSAUFENTHALTE DER UNTERSUCHTEN PATIENTEN.....  | 17  |
| 3.5 LEBERZYSTEN IM STUDIENKOLLEKTIV .....  | 19  |
| 3.6 ZYSTENMORPHOLOGIE IM ULTRASCHALL.....  | 19  |
| 3.7 ZYSTENSTADIEN .....  | 21  |
| 3.8 FETTLEBER.....   | 23  |
| 3.9 EMPFEHLUNG ZUSÄTZLICHER BILDGEBUNG NACH DER<br>ULTRASCHALLUNTERSUCHUNG .....                     | 24  |
| 3.10 LABORWERTE DER KLINISCHEN CHEMIE.....   | 25  |
| 3.11 DIE SEROLOGISCHEN UND MIKROBIOLOGISCHEN UNTERSUCHUNGSMETHODEN<br>IM RAHMEN DER DIAGNOSTIK ..... | 26  |
| 3.12 GRÜNDE FÜR DIE EINLEITUNG DER E. GRANULOSUS DIAGNOSTIK .....                                    | 29  |
| 3.13 BESCHWERDEN UND KLINISCHE SYMPTOMATIK .....   | 30  |
| 3.14 ÜBERWEISUNGSGRÜNDE .....  | 30  |
| 3.15 TIERKONTAKTE.....   | 31  |

|      |  |    |
|------|--|----|
| 3.16 | BEGLEITERKRANKUNGEN .....  | 32 |
| 3.17 | ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DEN ZYSTENSTADIEN UND DEN ERGEBNISSEN<br>DER SEROLOGIE UND MIKROBIOLOGIE ..... | 33 |
| 3.18 | KORRELATION ZWISCHEN ULTRASCHALLDIAGNOSTIK UND SEROLOGISCHER<br>DIAGNOSTIK.....                      | 36 |
| 3.19 | SEROLOGIEBEFUNDE BEI PATIENTEN MIT DYSONTOGENETISCHEN ZYSTEN.....                                    | 37 |
| 4.   | DISKUSSION .....   | 39 |
| 4.1  | ALTER UND GESCHLECHTERVERTEILUNG.....  | 39 |
| 4.2  | HERKUNFT DER PROBANDEN .....   | 40 |
| 4.3  | TIERKONTAKTE.....  | 41 |
| 4.4  | BEFUNDE IM RAHMEN DER SEROLOGISCHEN DIAGNOSTIK .....   | 42 |
| 4.6  | ULTRASCHALLDIAGNOSTIK.....   | 45 |
| 4.6  | WEITERE BILDGEBUNG .....   | 49 |
| 4.7  | SONOGRAPHISCHE ZYSTENSTADIEN UND SEROLOGISCHE BEFUNDE.....   | 50 |
| 4.8  | DYSONTOGENETISCHE ZYSTEN .....   | 51 |
| 4.9  | DIAGNOSEALGORITHMUS BEI VERDACHT AUF E. GRANULOSUS-INFESTION.....                                    | 51 |
| 5.   | ZUSAMMENFASSUNG.....   | 53 |

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

|                    |   |
|--------------------|---|
| AE                 | Alveoläre Echinokokkose                         |
| AK                 | Antikörper                                      |
| AP                 | Alkalische Phosphatase                          |
| AST                | Aspartat Aminotransferase                       |
| ALT                | Alanin Aminotransferase                         |
| BRD                | Bundesrepublik Deutschland                      |
| CAP                | Immuncelluloseacetatphtalat                     |
| CE                 | Cystic Echinococcosis                           |
| CL                 | Cystic Lesion                                   |
| cm                 | Zentimeter                                      |
| CT                 | Computertomographie                             |
| Dr.                | Doktor  |
| Echi               | Echinokokkus                                    |
| E. granulosus      | Echinokokkus granulosus                         |
| ELISA              | Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay              |
| E. multilocularis  | Echinokokkus multilocularis                     |
| EM2                | Echinokokkus multilocularis 2                   |
| ges                | Gesamt  |
| $\gamma$ -GT / GGT | Gamma Glutamyl-Transferase                      |
| IEP                | Immunelektrophorese                             |
| IgE                | Immunglobulin E                                 |
| IFAT               | Immunfluoreszens Antikörper Test                |
| IgG                | Immunglobulin G                                 |
| IHA                | Indirekte Hämagglutination                      |
| IHAT               | Indirekter Antikörper Hämagglutinations Test    |
| Km/ KM             | Kontrastmittel                                  |
| kU/l               | Kilo Units per Liter , 1000 Einheiten pro Liter |
| LAT                | Latex Agglutinations Test                       |
| Low MI             | Sonographie mit niedrigem mechanischem Index    |
| $\mu$ l            | Mikroliter (0,000.001l)                         |

|           |   |
|-----------|---|
| µmol/l    | Mikromol per Liter                                    |
| mm        | Millimeter  |
| MR        | Magnetresonanz  |
| MRT       | Magnetresonanztomographie                             |
| N         | Anzahl  |
| OP        | Operation   |
| PAIR      | Punktion Aspiration Injektion Reaspiration            |
| PACS      | Picture Archiving and Communication Systems           |
| Prof.     | Professor   |
| PW Duplex | Pulsed Wave Doppler                                   |
| SAP       | Systems, Applications and Products in Data Processing |
| USA       | United States of America                              |
| U/l       | Units per Liter                                       |
| US        | Ultraschall   |
| V. a.     | Verdacht auf  |
| WB        | Western Blot  |
| WHO       | World Health Organization                             |
| WHO IWGE  | WHO informal Working Groups on Echinococcosis         |

## **1. EINLEITUNG**

### **1.1 HINFÜHRUNG ZUR PROBLEMATIK**

„Die kontinuierliche Weiterentwicklung der bildgebenden Verfahren in den letzten Jahren hat ermöglicht, dass Raumforderungen der Leber mit zunehmender Spezifität und Sensitivität diagnostiziert werden können. Zusätzlich werden die einzelnen Verfahren mit wachsender Häufigkeit eingesetzt. Dies hat zur Folge, dass die Diagnose „Raumforderung der Leber“ insgesamt vermehrt gestellt wird. Werden Lebertumore zufällig entdeckt ohne das leberspezifische klinische Symptome (wie Cholestase oder portale Hypertension) bestehen, so werden diese als Inzidentalome bezeichnet. Im Rahmen von Autopsieauswertungen wurde von bis zu 52 % benigne Leberläsionen in der Gesamtbevölkerung berichtet. In anderen Untersuchungen, die mittels Computertomographie (CT) erfolgten, wurde eine Inzidenz gutartiger Inzidentalome der Leber von 10,2 %-14,3 % angegeben. Dies zeigt anschaulich, welche Relevanz geeignete Strategien zur Diagnostik und zum Management benigner Leber Raumforderungen haben“ [30, S. 722].

### **1.2 PRÄVALENZ**

Die Anzahl zystischer Läsionen der Leber in einer durchschnittlichen Bevölkerungsgruppe ist hoch (ca. 4 %) [10]. Die zystische Echinokokkose ist in der BRD jedoch selten. In den letzten Jahren nimmt die Prävalenz jedoch eindeutig zu. Eine Ursache dafür ist die zunehmende Zahl von Migranten aus den Endemiegebieten in Südosteuropa, Nord- und Ostafrika, Asien, Südamerika und dem Nahen Osten. Einen zusätzlichen Beitrag zur Verbreitung der Erreger leistet der Tourismus in die benannten Endemieregionen [22].

### **1.3 PARASITOLOGIE UND ENTWICKLUNGSZYKLUS DES ERREGERS**

Der Hundebandwurm, *Echinokokkus granulosus*, kommt in Europa in Griechenland und an der dalmatinischen Küste, aber auch in Afrika und an der südlichen Hemisphäre endemisch vor. Der Erreger zirkuliert in einem Hund-Wiederkäuer-Zyklus, in dem der Mensch als Zwischenwirt, bzw. Endwirt auftreten kann. Dies bedeutet, dass im Menschen nur die Finne, nicht der adulte Wurm vorkommt. Der Erreger benötigt mindestens zwei Säugetiere als Zwischenwirte in seinem Zyklus [11].

Der Hund (Hauptwirt) scheidet die Eier mit seinem Kot aus. Zwischenwirte sind gewöhnlich Hufnutztiere des Menschen (Schafe, Rinder, Ziegen), die die Eier über kontaminiertes Futter aufnehmen. Diese gelangen in den Darm des Zwischenwirts, wo die Oncosphären schlüpfen, die die Darmwand penetrieren und über die Mesenterialgefäße in andere Organe gelangen. Dort entwickeln sich die Hydatiden in deren Keimschicht die Finnen reifen, welche zu den infektiösen Protoskolyzen werden. Der Zyklus schließt sich, wenn Hunde infizierte Schlachtreste fressen.

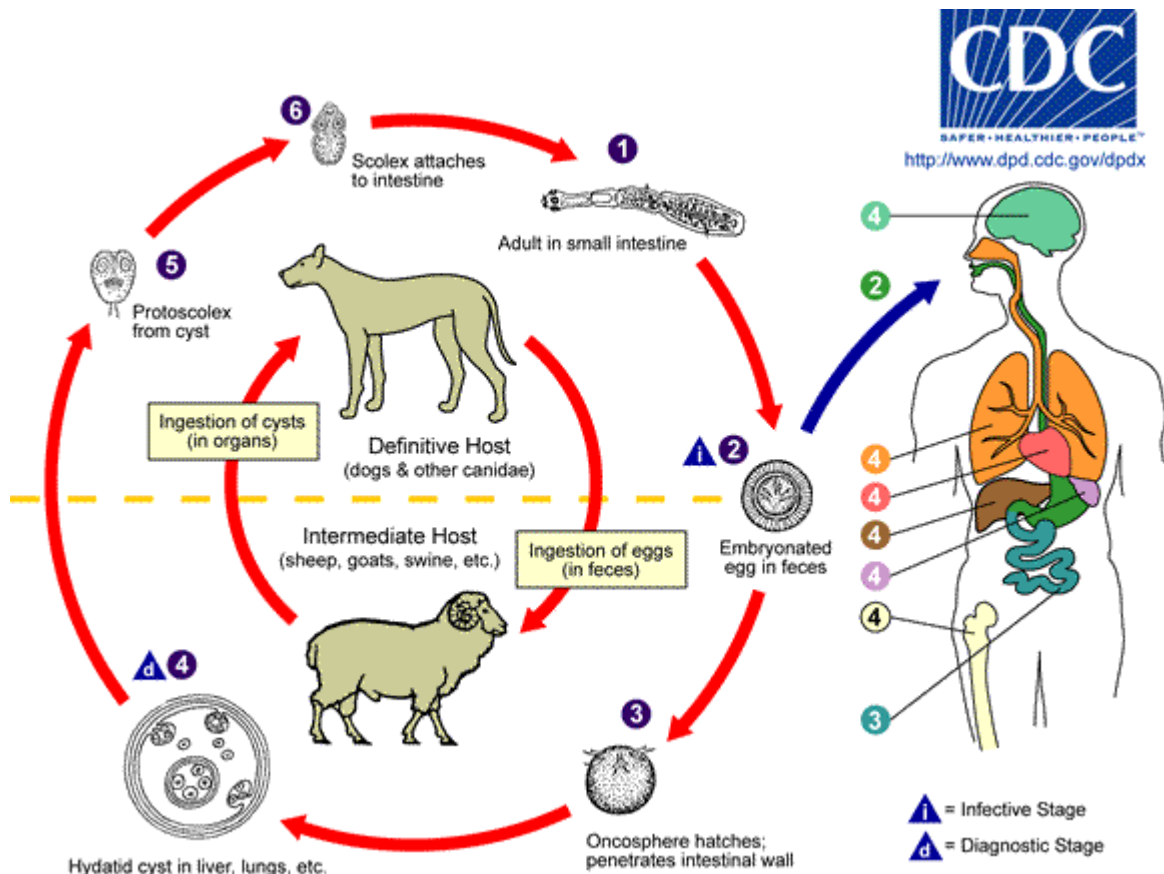


Abbildung 1: Infektionszyklus des Hundebandwurms (wikimedia commons, <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx>)

#### 1.4 INFektion DES MENSCHEN UND KLINISCHE SYMPTOME

Der Fokus der Erkrankung liegt in Ländern mit niedrigem Hygienestandard, in denen Menschen und Tiere eng beieinander leben. Eine kürzlich in Delhi durchgeführte Studie konnte zeigen, dass 10 % der Schafe, die in Delhi geschlachtet wurden, mit Echinokokken-Larven infiziert waren. Durch viele streunende Hunde in der Stadt, die die Schlachtreste fressen, wird der Zyklus aufrechterhalten. Wird der Mensch als akzidenteller Zwischen-



wirt befallen, so erfolgt dies meist durch engen Kontakt zu befallenen Tieren (Schmierinfekt, direkter Tierkontakt, kontaminierte Nahrungsmittel).

Während die Infektion im Hund meist asymptomatisch verläuft, verursacht sie im Menschen eine zystische Echinokokkose, die prinzipiell alle Organe befallen kann, bevorzugt jedoch die Leber (50-70 % der Fälle) und die Lunge (20-30 % der Fälle). Seltener betroffen sind Milz, Niere, Herz, Knochen, ZNS und andere Organe [38].

Die Zyste entwickelt sich im Menschen meist sehr langsam, über Jahre hinweg. Die Symptomatik dabei ist relativ unspezifisch. In einer Studie mit 157 Patienten wurden vage abdominale Schmerzen dokumentiert. 32 von 157 Patienten litten an Übelkeit, 14 von 157 hatten eine Dyspnoe, 6 von 157 Patienten gaben eine Dysphagie an. Auch allergische Manifestation war ein häufiger Befund. Insgesamt 47 von 157 Patienten wiesen eine intermittierende Urtikaria auf. Der Hauptbefund, der im Zusammenhang mit einer zystischen Echinokokkose der Leber beschrieben wird, ist die Hepatosplenomegalie [36].

## **1.5 DIAGNOSTISCHE METHODEN**

Die Diagnose der Echinokokkose hat gemäß der WHO-IWGE - Vorgaben folgenden Ablauf:

- Verdacht auf Erkrankung
- Bestätigen des Verdachts mittels bildgebender Verfahren (US, CT, Röntgen etc.)
- Bestätigen des Verdachts durch den Nachweis von spezifischen Antikörpern in immunologischen Testverfahren (ELISA, IFAT, Immunblot, Nachweis von 5 arc Antikörpern etc.)
- ggf. diagnostische Punktion, wenn keine Kontraindikationen bestehen
- Untersuchung von Material, welches mittels Biopsie, Punktion oder operativ gewonnen wurde

### **1.5.1 Ultraschall**

Ultraschall (US) ermöglicht die Detektion von Lage, Anzahl und Größe der abdominalen Zysten, die mehr als 1 cm groß sind. Die Sensitivität des US bei der Detektion hepatischer Raumforderungen ist hierbei hoch, sie liegt bei 70 %.


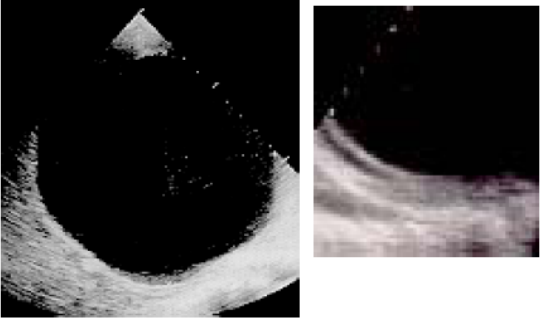
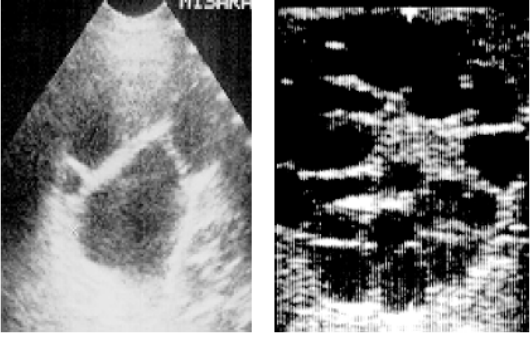
Auch ist es mittels Ultraschall möglich zu erkennen, ob es sich um hydatide Zysten handelt. Außerdem kann man das Verhältnis der Zysten zu anderen Organen bestimmen.

Folgende Eigenschaften qualifizieren den Ultraschall als Screening Methode:

1. Hohe Akzeptanz
2. Geeignet zur Untersuchung des Abdomens
3. Geeignet zur Bestimmung von Anzahl, Lokalisation und Stadium des Parasiten, sowie zur Erkennung einiger Komplikationen
4. Einfache Anwendung außerhalb des Krankenhauses bei geringen Kosten [47].

Bei der Diagnose der Echinokokkus Zysten werden diese nach dem WHO - IWGE Schema in verschiedene Kategorien eingeteilt. Demnach werden zystische Läsionen von Echinokokkus Zysten unterschieden und in insgesamt 6 Stadien unterteilt. Hierbei sind die Stadien CE 1, CE 2 und CE 3 pathognomonisch für die zystische Echinokokkose, die Stadien CE 4 und CE 5 sind alleine nicht ausreichend für eine sichere Diagnosestellung.

- CL: Beschreibt eine einfache zystische Läsion, die, sollte sie durch Echinokokken verursacht sein, noch nicht viabel ist.
- CE 1 und CE 2: Die Echinokokkus Zysten sind bereits viable Zysten und zeigen pathognomonische Merkmale auf. In der Zyste befinden sich die Protoskolizes.
- CE 3: Dieses Stadium ist ein Transformationsstadium. Die Zysten befinden sich in einem Übergang von der viablen Form in die degenerierte Form, in der sich der Erreger nicht mehr vermehrt. Dieses Stadium wird weiter unterteilt in 3a und 3b. Zysten im Stadium 3a können sowohl aktiv, als auch transitional sein, während die Zysten im 3b Stadium als aktive Zysten anzusehen sind.
- CE 4 und CE 5: Es handelt sich um inaktive Zysten die keine viablen Protoskolizes mehr enthalten.

| Type of cyst   | Imaging features and remarks<br>(s): small; (m): medium; (l): large   |
|--|---|
| <p>Type CL</p>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Status: active (if CE)</li> <li>• Unilocular, cystic lesion(s) (CL) with uniform anechoic content, not clearly delimited by an hyperechoic rim (=cyst wall not visible)</li> <li>• Normally round but may be oval</li> <li>• Size variable: but usually small. CL(s): &lt;5.0 cm<br/>CL(m): 5-10 cm, CL(l): &gt;10 cm</li> </ul> <p><b>Remarks</b><br/>If these cystic lesions are due to CE then these cysts are usually at an early stage of development and are not fertile<br/>US does not detect any pathognomonic signs<br/>Differential diagnosis of these cystic lesions require further diagnostic techniques</p> |
| <p>Type CE 1</p>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Status: active</li> <li>• Unilocular, simple cyst with uniform anechoic content. Cyst may exhibit fine echoes due to shifting of brood capsules which is often called hydatid sand ('snowflake sign')</li> <li>• Cyst wall is visible</li> <li>• Normally round or oval</li> <li>• Size variable: Type CE1(s): &lt;5.0 cm<br/>Type CE1(m): 5-10 cm, Type CE1(l): &gt;10 cm</li> </ul> <p><b>Remarks</b><br/>Usually fertile<br/>Pathognomonic signs include visible cyst wall and snowflake sign</p>   |
| <p>Type CE 2</p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Status: active</li> <li>• Multivesicular, multiseptated cysts; cysts septations produce 'wheel-like' structures, and presence of daughter cysts is indicated by 'rosette-like' or 'honeycomb-like' structures. Daughter cysts may partly or completely fill the unilocular mother cyst</li> <li>• Cyst wall normally visible</li> <li>• Normally round or oval</li> <li>• Size variable: Type CE2(s): &lt;5.0 cm<br/>Type CE2(m): 5-10 cm, Type CE2(l): &gt;10 cm</li> </ul> <p><b>Remarks</b><br/>Usually fertile<br/>US features are pathognomonic</p>   |

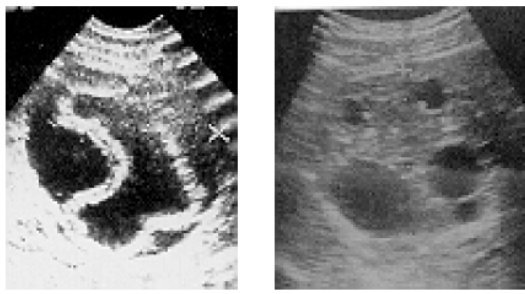
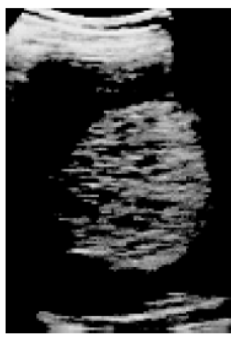

| Type of cyst   | Imaging features and remarks<br>(s): small; (m): medium; (l): large   |
|--|---|
| <p data-bbox="226 280 351 313">Type CE 3</p>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Status: transitional</li> <li>• Unilocular cyst which may contain daughter cysts</li> <li>• Anechoic content with detachment of laminated membrane from the cyst wall visible as floating membrane or as 'water-lily sign' which is indicative of wavy membranes floating on top of remaining cyst fluid</li> <li>• Cyst form may be less rounded due to decrease of intracystic fluid pressure</li> <li>• Size variable: Type CE3(s): &lt;5.0 cm<br/>Type CE3(m): 5-10 cm, Type CE3(l): &gt;10 cm</li> </ul> <p><b>Remarks</b><br/>Transitional stage: cyst is usually starting to degenerate but may sometimes also produce daughter cysts<br/>US features are pathognomonic</p> |
| <p data-bbox="226 739 351 772">Type CE 4</p>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Status: inactive</li> <li>• Heterogenous hypoechoic or hyperechoic degenerative contents. No daughter cysts</li> <li>• May show a 'ball of wool' sign which is indicative of degenerating membranes</li> <li>• Size variable: Type CE4(s): &lt;5.0 cm<br/>Type CE4(m): 5-10 cm, Type CE4(l): &gt;10 cm</li> </ul> <p><b>Remarks</b><br/>Most cysts of this type do not contain living protoscoleces<br/>US features are not pathognomonic and further diagnostic tests are required to ascertain a diagnosis</p>   |
| <p data-bbox="226 1131 351 1164">Type CE 5</p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Status: inactive</li> <li>• Cysts characterised by thick calcified wall which is arch-shaped, producing a cone shaped shadow. Degree of calcification varies from partial to complete</li> <li>• Size variable: Type CE5(s): &lt;5.0 cm<br/>Type CE5(m): 5-10 cm, Type CE5(l): &gt;10 cm</li> </ul> <p><b>Remarks</b><br/>The majority of cysts does not contain living protoscoleces<br/>Diagnosis is uncertain. Features are not pathognomonic but highly suggestive of <i>E. granulosus</i></p>   |

Abbildung 2: WHO IGWE Klassifikation hepatischer Echinokokkuszysten (WHO/OIE Manual on echinokokkosis in humans and animals, Seite 32 und 34)

### 1.5.2 Serologie

In einigen Fällen ist es möglich, die Verdachtsdiagnose der Echinokokkose mittels labordiagnostischer und serologischer Untersuchungen zu untermauern oder auszuschließen. Die allgemeinen labordiagnostischen Untersuchungen zeigen jedoch eine relativ geringe Spezifität. Cholestase, Hyperbilirubinämie und Anstieg der Lebertransaminasen können vorkommen, sind aber kein sicheres Diagnosekriterium [47].

Zysten, die in die Gallengänge rupturieren, können vorübergehend zu einem Anstieg der GGT- und AP-Werte führen. Häufig kommt es in diesem Zusammenhang zur Hyperamylasemie und Eosinophilie. Diese kann jedoch moderat ausfallen oder ggf. vollständig fehlen [47].

Eine Hypergammaglobulinämie kommt in ca. 30 % der Fälle vor [47]. Zum immunologischen Nachweis einer Echinokokkose werden in der Regel Serum Antikörper nachgewiesen. Die Methode, die zurzeit die höchste Sensitivität in diesem Bereich bietet, ist das IgG - ELISA. Jedoch gibt es auch bei dieser Methode falsch negative Ergebnisse, die vor allem bei jungen Kindern vorkommen können [47]. Auch falsch positive Ergebnisse sind möglich, vor allem bei Patienten, welche mit mehreren Helminthen gleichzeitig infiziert sind. Da dies besonders häufig in den Endemiegebieten der Echinokokkose ist, zeigt sich hier ein weiteres Problem der serologischen Diagnostik.

Aufgrund der Kreuzreaktionen bietet die Serologie zwar mit 94 % eine recht gute Sensitivität, bei der Anwendung von gereinigtem Antigen B, jedoch eine geringe Spezifität. Aufgrund dessen empfiehlt die WHO einen sekundären Test zur Antikörper Detektion bei einem positiven serologischen Befund, es sei denn, die bildgebenden Verfahren weisen eindeutig auf eine Echinokokkose hin [47].

Das am besten geeignete sekundäre Testverfahren ist das Immunoblot, da es die höchste Sensitivität und Spezifität aufweist [47]. Trotz allem können Kreuzreaktionen nach wie vor nicht ausgeschlossen werden und die Interpretation eines Immunoblots erfordert Erfahrung, weswegen diese Testverfahren nur in spezialisierten Laboratorien durchgeführt werden sollten. Des Weiteren ist eine serologische Laboruntersuchung an ein Krankenhaus gebunden und ermöglicht somit keine mobile Diagnostik wie das tragbare US- Gerät. Um die Sicherheit dieser Verfahren zu optimieren, wird zunächst ein primärer Antikörper - Test durchgeführt. Je nach Resultat schließen sich diesem Verfahren weitere Untersuchungen an.

Zu den primären Testverfahren zum Antikörper - Nachweis gehören der Enzym-linked Immunosorbent Assay zum Nachweis von IgG- Antikörpern (IgG- ELISA), der indirekte Antikörper Hämagglutinations Test (IHAT) und der Latex Agglutinations Test (LAT). Seltener werden der Immunfluoreszens Antikörper Test (IFAT) und die Immunelektrophorese (IEP) angewandt [47]. In der Routinediagnostik der CE sind jedoch

mindestens zwei primäre Testverfahren erforderlich, um die Sensitivität zu erhöhen. Zudem handelt es sich bereits um ein invasives diagnostisches Verfahren, welches mit erhöhten Kosten verbunden ist. Diese Kosten, die mit einem labordiagnostischen Verfahren verbunden sind, können von vielen Krankenhäusern in den Endemieregionen nicht getragen werden. Auch können nicht alle Krankenhäuser diese Verfahren anbieten. In Screening - Programmen, die in Endemieregionen wie Argentinien, China, Israel, Kenia, Tunesien und Uruguay durchgeführt wurden, konnten die drei folgenden Ansätze laut WHO festgelegt werden:

- Anwendung eines sensitiven serologischen Testverfahrens wie ELISA als primärer Test an einer Zielpopulation, mit darauf folgendem Follow-up der seropositiven Patienten mittels Ultraschall und wenn möglich Röntgen Thorax zum Ausschluss eines Lungenbefalls
- Sekundäre serologische Diagnostik zur Bestätigung positiver Ultraschallresultate
- Kombination der beiden ersten Verfahren

Vergleicht man jedoch die Ergebnisse einer Studie in Libyen, bei der die Population mittels tragbarem US und IgG ELISA auf CE gescreent wurden, zeigt sich, dass sonographisch bei 4,5 % von 485 Individuen eine abdominale Echinokokkose nachweisbar war, aber 13,2 % seropositiv waren [47]. Die Studie zeigt, dass bei Anwendung des IgG ELISA's die Wahrscheinlichkeit eines korrekt positiven Ergebnisses aufgrund der Kreuzreaktion sehr gering ist und ein Großteil als falsch positiv eingestuft werden muss.

## **1.6 FRAGESTELLUNG UND ZIEL DER STUDIE**

Die Diagnose der zystischen Leberläsion basiert zurzeit auf dem WHO/OIE Manual von 2001. Durch Migration und Tourismus ist die Prävalenz der zystischen Echinokokkose auch in der BRD steigend. Mit Hilfe moderner bildgebender Verfahren wie Ultraschall, Computertomografie, Magnet Resonanz Tomographie und Röntgen werden immer mehr Leberläsionen auch während Routineuntersuchungen diagnostiziert.

Ziel dieser Studie ist es zu untersuchen, welche diagnostischen Verfahren bei der Differentialdiagnose geeignet sind und welcher Algorithmus zur Differenzierung zwischen zystischer Läsion und Echinokokkuszyste die größte diagnostische Sicherheit bietet.

Hierbei soll auch berücksichtigt werden, welche Methode in den Endemieregionen, sowie in der BRD, im klinischen Alltag den größten Vorteil bringt.

## **2. MATERIAL UND METHODE**

### **2.1 HINTERGRUND**

Seit 1998 ist die Universität Ulm die zentrale Ambulanz für alle geklärten und ungeklärten Fälle von Hunde - und Fuchsbandwurmbefall in der BRD. Im Zentralregister wurden die Daten aller Patienten seit 1998 aufgeführt, mit dem Ziel der Erhebung aller einschlägigen Krankheitsfälle, um somit zur Optimierung der Diagnostik und der Therapie der Echinokokkose beizutragen.

Zur Bearbeitung der Fragestellung wurden alle geklärten und ungeklärten Fälle der Echinokokkus Spezial Ambulanz der Universität Ulm im Rahmen der retrospektiven Analyse konsekutiv aufgearbeitet. Hierzu wurden die Informationen aus verschiedenen Datenbanksystemen benutzt.

### **2.2 Patientenkollektiv**

Das Gesamtkollektiv bestand aus 137 Patienten, die die Echinokokkus - Spezialambulanz des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum von 01.01.1999 bis 01.11.2009 aufgesucht haben. Insgesamt 68 Patienten aus diesem Gesamtkollektiv bildeten das Studienkollektiv dieser Arbeit. Davon mussten 69 Patienten ausgeschlossen werden, die Ausschlusskriterien sind in Abbildung 3 aufgeführt.



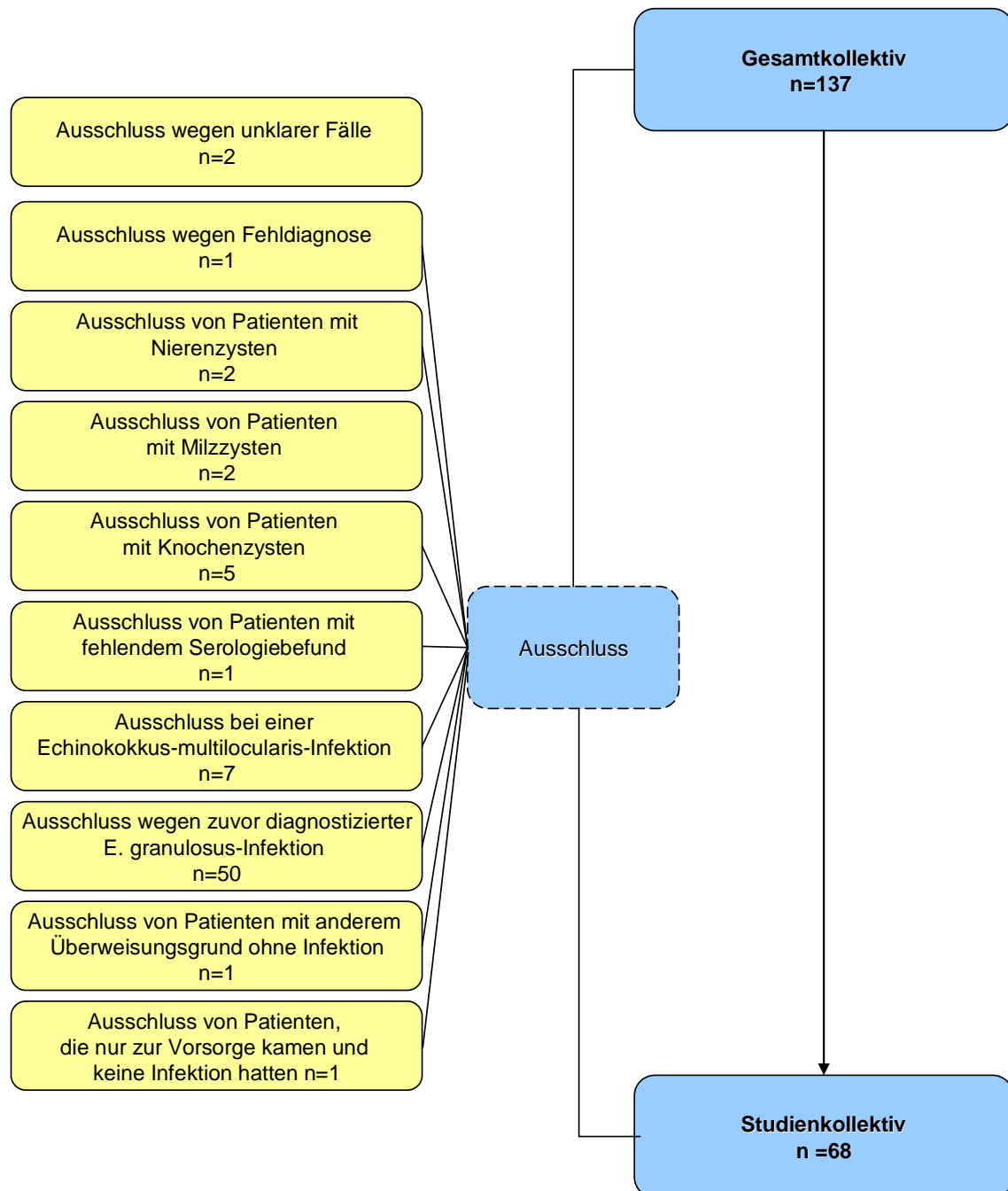


Abbildung 3: Anzahl der aus der Studie ausgeschlossenen Patienten.

Unklare Fälle und Fehldiagnosen im Ultraschall wurden aufgrund der geringen Fallzahl aus der Studie ausgeschlossen. Ebenfalls wurde ein Patient ausgeschlossen der aufgrund erhöhter Leberwerte überwiesen wurde und keinen weiteren Anhalt für eine Echinokokkus Infektion aufwies. Zudem wurde ein Patient ausgeschlossen, der an der Echinokokken - Spezial Ambulanz auf eigenen Wunsch untersucht worden war, da sein Vater an einer Fuchsbandwurminfektion verstorben war. Alle weiteren Informationen sind der Abbildung 3 zu entnehmen.

## 2.2 INSTRUMENTE UND VORGEHEN

Es wurden die folgenden Datenbanksysteme zur Aufarbeitung angewandt:

- Krankenhausdokumentationssystem der Firma SAP AG, Walldorf mit Picture Archiving and Communication Systems (PACS)
- ViewPoint, elektronisches Bild- und Befunddokumentationssystem für Innere Medizin und Gynäkologie der Firma General Electric Healthcare, München

### 2.2.1 Ultraschall

Im Rahmen der Dissertation wurden zunächst die sonographischen Aufnahmen im View Point-System, basierend auf der WHO IGWE Klassifikation anhand Morphologie, Wandaufbau und Binnenstruktur analysiert und die Befunde den jeweiligen Zystenstadien zugeordnet.

Hierbei wurden vor allem die Unterschiede zwischen zystischer Läsion und Echinokokkuszyste ausgearbeitet. Außerdem wurde die Anzahl der Zysten erhoben, wobei diese in die Kategorien 0, 1, 2, 3, 4 und >4 unterteilt wurden.

Aus den PACS und SAP, sowie View Point Systemen wurden die im folgenden aufgelisteten Daten erhoben:

- Pathologische Leberwerte
- Steatosis hepatis
- Begleiterkrankungen
- Immunsuppression
- Co- Medikation
- IHA und EM2 Titer
- IgE Gesamt und IgE Echinokokken spezifisch
- Transaminasen, Bilirubin und GGT
- Klinische Beschwerden

### 2.2.2 Laborchemische Parameter

Die Blutproben wurden in der Klinischen Chemie des Universitätsklinikums Ulm untersucht. Die Laborparameter AST, ALT, GGT und Bilirubin wurden mit dem Gerät Dimension XL (Dade Behring Inc., Newark, DE 19714, U.S.A.) bestimmt.

Die serologischen Parameter IHA und EM2 und IgE wurden mittels folgender Methode gemessen:

- IgE: ElectroChemiLumineszenz ImmunoAssay „ECLIA“ am Roche Immunoassay Analyseautomaten MODULAR ANALYTICS E170 (Elecsys Modul)
- Indirekter Hämagglutinations Assay (IHA): Hierfür ist kein spezielles Gerät, notwendig, lediglich handelsübliche Mikrotiterplatten, Vortexer und Schüttler
- EM2: ELISA-Reader Expert 96, Art. Nr. GO18065 Serial. Nr. 26340; Fa. Asys Hitech GmbH. Die Messdaten werden mit dem Programm MikroWin 2000 ausgewertet. Die Referenzbereiche für die Laborparameter sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Tabelle 1: Laborchemische Referenzwerte

|                               | Frauen  | Männer   |
|-------------------------------|---|----------|
| AST                           | <33 U/l   | <44 U/l  |
| ALT                           | <35 U/l   | < 45 U/l |
| GGT                           | <35 U/l   | <55 U/l  |
| Bilirubin                     | 2-21 µmol/l   |          |
| IHA                           | Negativ: <1:32<br>Grenzwertig: 1:32<br>Schwach positiv: 1:64<br>Positiv: 1:128<br>Mittlere Seramtiter: 1:512 - 1:2048<br>Hohe Seramtiter: >1:2048 |          |
| EM2                           | Schwach positiv < 1,1<br>Hoch positiv > 1,8   |          |
| Gesamt-IgE                    | < 100 kU/l  |          |
| Echinokokken-spezifisches IgE | <0,35 kU/l  |          |

AST= Aspartat Aminotransferase, ALT= Alanin Aminotransferase, GGT= Gamma Glutamyl-Transferase, IHA= Indirekte Hämagglutination, EM2= Echinokokkus multilokularis 2, IgE= Immunglobulin E

### 2.3 STATISTIK UND ANONYMISIERUNG

Die so erhobenen Daten wurden zunächst anonymisiert und die statistischen Berechnungen mit Microsoft Excel 2007 durchgeführt. Die Daten der 137 Patienten wurden rein deskriptiv hinsichtlich absoluter und relativer Häufigkeit, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum ausgewertet. Eine multivariate Auswertung wurde nicht durchgeführt, da in unserer Studie keine Komplikationsereignisse registriert wurden. Aufgrund der geringen Fallzahl der Studie wurden keine Signifikanzen berechnet. Die Anwendung und Bearbeitung der Patientendaten erfolgte anhand anonymisierter Codes in Anlehnung an das Infektionsschutzgesetz.

Die Codierung der Daten erfolgte wie folgt:

- I. Dritter Buchstabe des Nachnamens
- II. Anzahl der Buchstaben des Nachnamens
- III. Dritter Buchstabe des Vornamens
- IV. Anzahl der Buchstaben des Vornamens

Bei mehr als 9 Buchstaben wird die Ziffer „0“ verwendet, Umlaute werden als zwei Buchstaben gezählt und bei zusammengesetzten Vor- und Nachnamen wird ausschließlich der erste Namensteil berücksichtigt. Namenszusätze werden nicht berücksichtigt.

Bsp: Patientin Johanna Elina Maria Wüstenberg ergibt codiert: „SOH7“.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1 GESCHLECHTSVERTEILUNG IM UNTERSUCHTEN KOLLEKTIV

Es wurden die Daten zu 68 Patienten ausgewertet. Unter diesen befanden sich 44 (64,7 %) weibliche Personen und 24 (35,3 %) männliche Personen. Insgesamt waren 25 der untersuchten 68 Patienten infiziert. Von den infizierten Patienten waren 16 männlich und 9 Patienten weiblich (Abbildung 4).

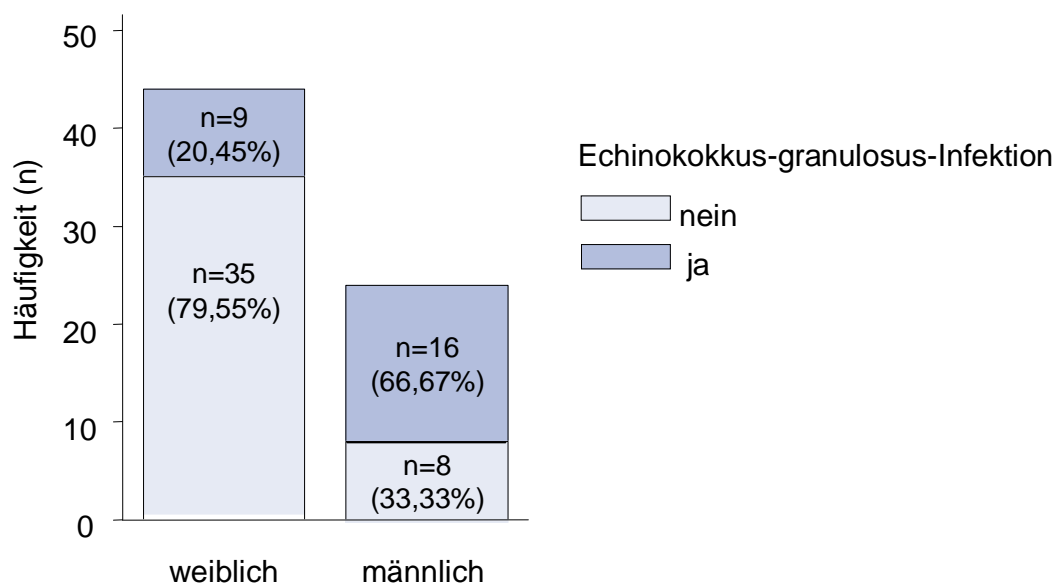


Abbildung 4: Übersicht der absoluten Geschlechterverteilung unter dem Gesamtkollektiv und den mit *Echinokokkus granulosus* infizierten Personen, die zwischen 1999 und 2009 in der Echinokokkus - Ambulanz der Uni Ulm untersucht wurden.

#### 3.2. ALTER DER PATIENTEN

Das Alter der Patienten im Kollektiv liegt zwischen 19 und 85 Jahren. Das mittlere Alter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Diagnosestellung  $55,56 \pm 13,78$  Jahre, wobei infizierte Patienten mit  $50,84 \pm 15,43$  Jahren im Durchschnitt jünger sind als nicht infizierte Patienten, deren mittleres Alter bei  $58,30 \pm 12,07$  ( $p= 0,0302$ ) Jahren liegt. Zu einem Patienten konnten die Daten nicht ausgewertet werden. Werden die Patienten in Altersklassen eingeteilt, zeigt sich zwischen der infizierten und nicht infizierten Gruppe kein signifikanter Unterschied.

Abbildung 5 zeigt jeweils im Bereich von 40-50 und bei 60-70 Jahren einen erkennbaren Gipfel. Es liegen keine Daten zu Personen im Alter von 20-30 Jahren vor.

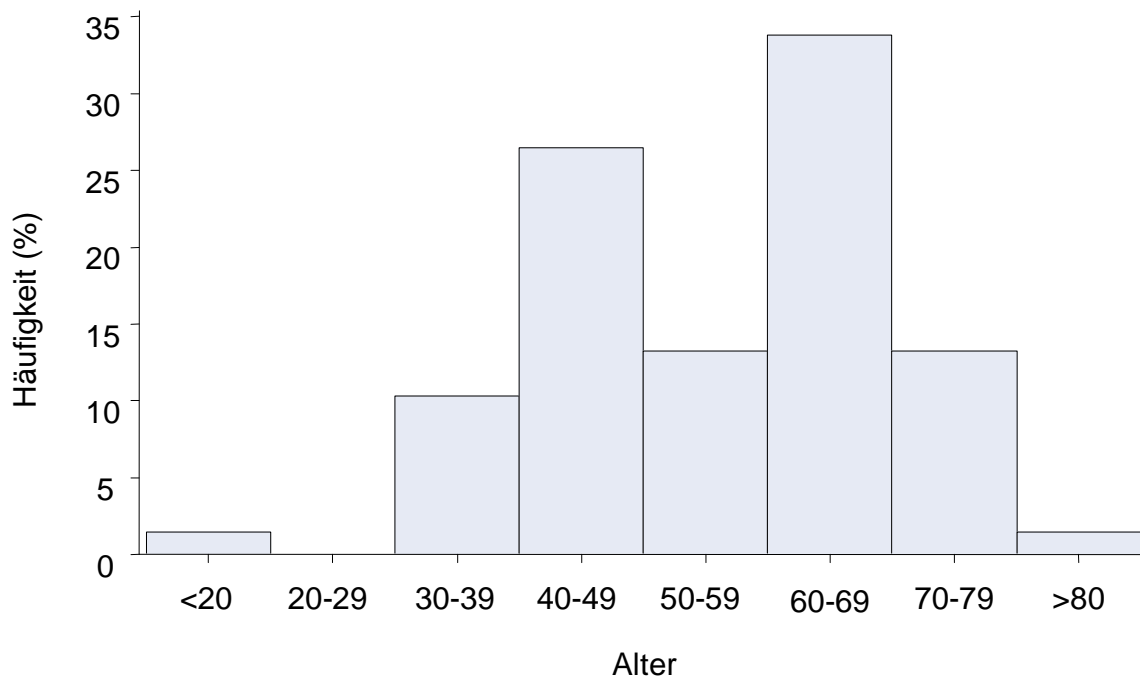


Abbildung 5: Relative Verteilung des Alters des Gesamtkollektivs in Altergruppen, das in der Ulmer Echinokokkus-Ambulanz zwischen 1999 und 2009 untersucht wurde, zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

### 3.3 HERKUNFT DER IM RAHMEN DER STUDIE UNTERSUCHTEN PROBANDEN

Der überwiegende Teil der Patienten stammt gebürtlich aus Deutschland, insgesamt 67,7 % (46 Personen). Der zweitgrößte Patientenanteil stammt aus der Türkei mit 11,8 % (8 Personen). Es wird deutlich, dass der Großteil der infizierten Patienten aus der Türkei stammt, mit 32 % (8 Patienten). Aus Deutschland stammen 24 % (6 Patienten) der infizierten Patienten. Insgesamt 16 % der mit *E. granulosus* infizierten Patienten stammen aus dem ehemaligen Jugoslawien, darunter Bosnien, Kosovo und Kroatien. Weitere 16 % stammen aus Rumänien, Spanien und Russland. Es stammen 12 % aus dem Iran und Kasachstan. Es stammen 76 % des in der Ulmer Echinokokkus Ambulanz untersuchten Kollektivs aus den Endemieregionen. Die Anzahl der infizierten Deutschen ist mit 24 % aus dem Gesamtkollektiv der Studie recht hoch (Abbildung 6).

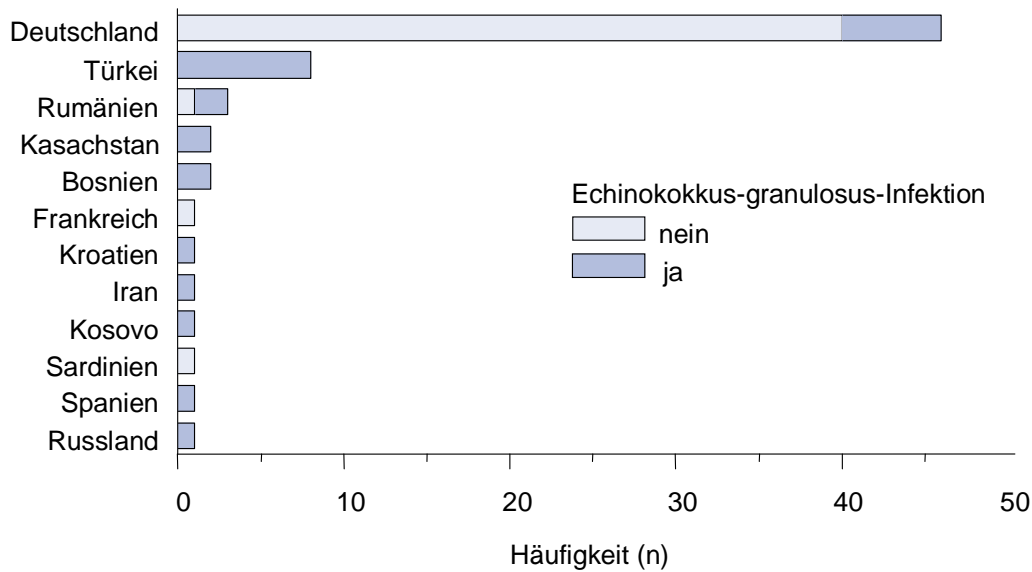


Abbildung 6: Absolute Verteilung der Geburtsländer der jeweiligen mit *Echinokokkus granulosus* infizierten Patienten die zwischen 1999 und 2009 an der Echinokokkus-Ambulanz der Uni Ulm untersucht wurden

### 3.4 AUSLANDSAUFENTHALTE DER UNTERSUCHTEN PATIENTEN

Zur weiteren Bestimmung der Bedeutung von auch ggf. nur kurzfristigen Aufenthalten in Risikogebieten außerhalb der BRD wurden etwaige Auslandsreisen der Patienten dokumentiert. Als Auslandsaufenthalt wurden alle Aufenthalte außerhalb der BRD definiert, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vom Untersucher anamnestisch erhoben wurden.

43 Personen hatten die BRD bis zum Zeitpunkt der Diagnostik noch nie verlassen. 17 von 68 Patienten hatten sich außer der BRD nur in einem anderen Land aufgehalten. 8 Personen hatten mehrere Auslandsaufenthalte aufzuweisen, wobei eine Person in 2 Ländern außerhalb der BRD gewesen war, zwei Personen hatten sich in 3 und 5 Personen in 4 Ländern außerhalb der BRD aufgehalten. Die meist besuchten Länder waren hier die Türkei, die von 3 Patienten besucht worden war, sowie Kenia, Tunesien, und Griechenland in denen sich jeweils 2 Patienten aufgehalten hatten. Die weiteren Aufenthalte fanden statt in Süd Amerika, den Kanaren, Süd- und Ost- Europa, Nicaragua, Brasilien, Jamaika, Peru, Marokko, Cuba, Mexico, der Dominikanischen Republik, Nord Italien, der Schweiz, Österreich, Frankreich, Portugal, Nord Afrika und Israel.

Von den insgesamt 25 Patienten die infiziert waren, hatten sich 10 Personen (40 %) im Ausland aufgehalten. Von diesen 10 Personen hatten sich 6 (24 %) in der Türkei aufgehalten, und jeweils ein Patient (4 %) hatte Auslandsreisen nach Russland, Usbekistan, Teneriffa und USA vorzuweisen.

In Abbildung 7 wird die Häufigkeit der Auslandsaufenthalte der infizierten und nicht infizierten Patienten im Ausland zusammengefasst.

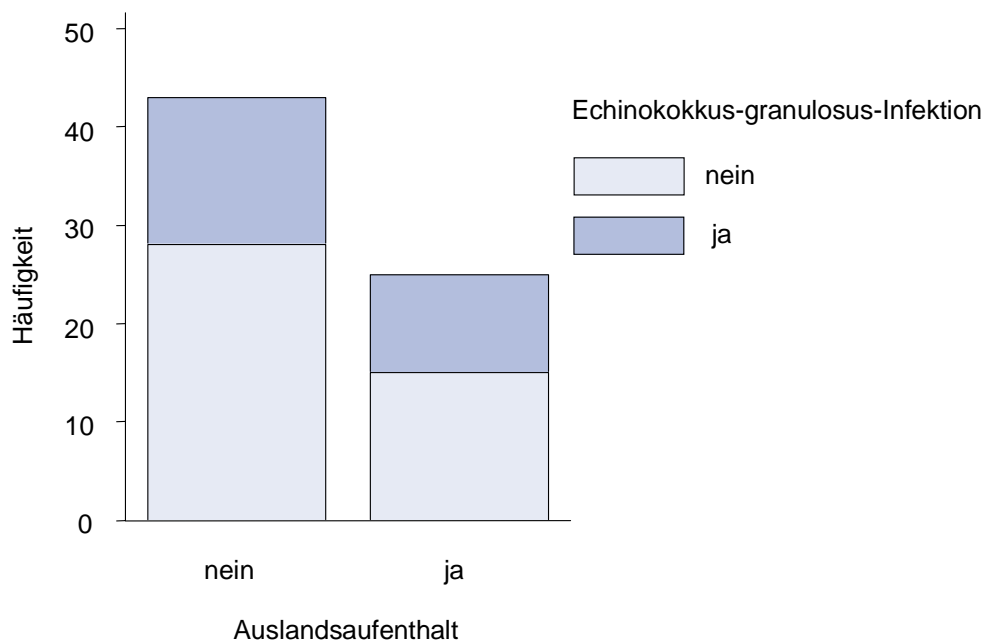


Abbildung 7: Absolute Verteilung der Auslandsaufenthalte aller an der Studie beteiligter Patienten die an der Ulmer Echinokokkus-Ambulanz zwischen 1999 und 2009 untersucht wurden



### 3.5 LEBERZYSTEN IM STUDIENKOLLEKTIV

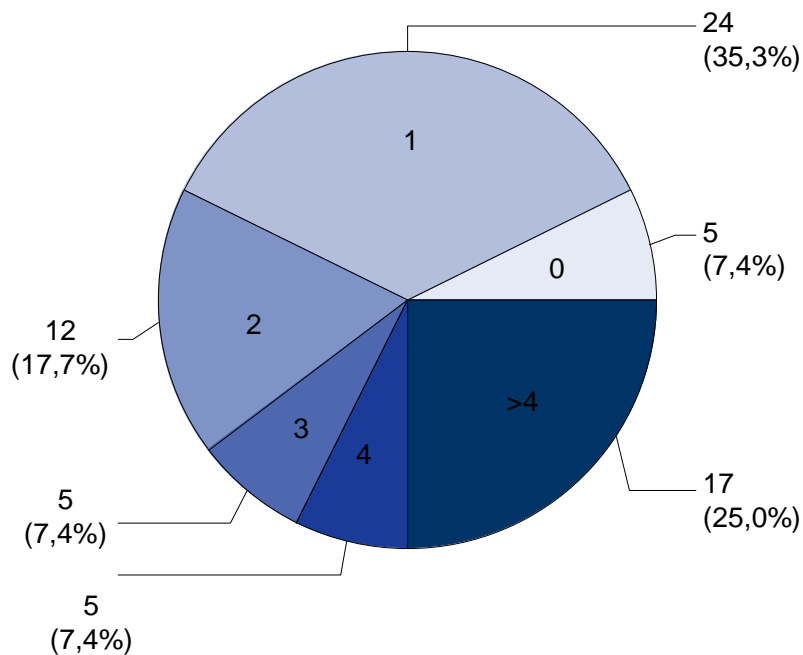


Abbildung 8: Absolute und relative Verteilung der mittels Ultraschall diagnostizierten Zysten im untersuchten Patientenkollektiv der Uni Ulm zwischen 1999 und 2009

Von den 68 Patienten, die serologisch und sonographisch diagnostiziert wurden, wiesen 7,4 % keine Leberzysten auf. Der Großteil der Patienten, 35,3 %, hatte nur eine Leberzyste, 17,7% hatten zwei Zysten, 7,4 % hatten drei Zysten, und ebenso 7,4 % vier Leberzysten. Jedoch fanden sich bei 25 % mehr als vier Zysten, dargestellt in Abbildung 8.

Bezüglich der Zystengröße ergab sich ein Mittelwert von 65,9 mm bei einem Maximaldurchmesser von 60 mm und einem Minimaldurchmesser von 5 mm bei einer Standardabweichung von 79,9 mm.

### 3.6 ZYSTENMORPHOLOGIE IM ULTRASCHALL

Im Laufe der Studie war es eines der Ziele zu überprüfen, inwieweit die WHO Kriterien zur Einteilung der Zystenstadien im alltäglichen medizinischen Gebrauch und zur Diagnosestellung herangezogen werden können, in dem man die via Ultraschall ermittelten Kriterien der Zystenmorphologie und Stadieneinteilung vergleicht. In den

folgenden Berechnungen wurden 5 Patienten die sonographisch keine Leberzysten aufwiesen und nur in der Serologie aufgefallen waren nicht miteinbezogen. Abhängig von dem Parameter der erhoben wurde, gab es eine unterschiedliche Anzahl an Patientendaten die retrospektiv nicht erhoben werden konnten (Tabelle 2). Unter den 22 Personen die eine Zyste mit Wand aufwiesen, waren 18 Personen infiziert. Die Binnenstruktur der Zysten wurde unterteilt in „ echoreich“, „ echoarm“, „ echofrei“, „ echoarm/echoreich“. Drei der infizierten Patienten wiesen echofreie Zysten auf, zwei Patienten hatten echoarme Zysten, ebenso zwei Patienten hatten echoreiche Zysten und 18 Personen hatten gemischt echoarme/echoreiche Zysten. Eine dorsale Schallverstärkung fand sich unter den infizierten Personen bei einem Patienten, wobei die Daten zu 21 Patienten fehlten oder unvollständig waren. Unter den 25 Patienten, die mit *E. granulosus* befallen waren, fand sich bei 6 Personen sonographisch der Nachweis eines Radspeichenmusters. Ebenfalls lag bei 6 der infizierten Personen im Ultraschall ein Water-Lily Zeichen vor. Unter den infizierten Patienten konnte in 8 Fällen ein Wollknäulmuster im Ultraschall dargestellt werden. Nur bei einem Patienten im infizierten Kollektiv war eine bogenförmige Verkalkung darstellbar. Unter den mit *E. granulosus* infizierten Patienten lagen in vier Fällen unvollständige Daten in Bezug auf die Zysten Form vor. Somit konnten nur die Daten zu 21 Patienten ausgewertet werden. Unter diesen hatten 8 Patienten sonographisch runde Zysten, 11 Patienten wiesen ovale Zysten auf, ebenfalls jeweils ein Proband zeigte sonographisch gemischt runde/ovale Zysten und ein Patient zeigte entrundete Zysten.

Tabelle 2: Absolute und relative Zahlen der sonomorphologischen Ergebnisse der infizierten und nicht infizierten Patienten der Ulmer Echinokokken Ambulanz die zwischen 1999-2009 untersucht wurden

|                              | E. granulosus nein<br>(n=43)<br>n (%) | E. granulosus ja<br>(n=25)<br>n (%) | Gesamt<br>N (%) |
|------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|-----------------|
| Zystenwand                   |                                       |                                     |                 |
| <i>nein</i>                  | 34/38 (89,5)                          | 2/20 (10,0)                         | 36/58 (62,1)    |
| <i>ja</i>                    | 4/38 (10,5)                           | 18/20 (90,0)                        | 22/58 (37,9)    |
| Binnenstruktur               |                                       |                                     |                 |
| <i>echofrei</i>              | 36/38 (94,7)                          | 3/25 (12)                           | 39/63 (61,9)    |
| <i>echoarm</i>               | 1/38 (2,6)                            | 2/25 (8)                            | 3/63 (4,8)      |
| <i>echoreich</i>             | 0/38 (0)                              | 2/25 (8)                            | 2/63 (3,2)      |
| <i>echoarm/echoreich</i>     | 1/38 (2,6)                            | 18/25 (72)                          | 19/63 (30,0)    |
| Dorsale Schallverstärkung    |                                       |                                     |                 |
| <i>nein</i>                  | 1/35 (2,9)                            | 3/4 (75,0)                          | 4/39 (10,3)     |
| <i>ja</i>                    | 34/35 (97,1)                          | 1/4 (25,0)                          | 35/39 (89,7)    |
| Radspeichenmuster            |                                       |                                     |                 |
| <i>nein</i>                  | 38/38 (100,0)                         | 19/25 (76,0)                        | 57/63 (90,5)    |
| <i>ja</i>                    | 0/38 (0)                              | 6/25 (24,0)                         | 6/63 (9,5)      |
| Water-Lily                   |                                       |                                     |                 |
| <i>nein</i>                  | 38/38 (100,0)                         | 19/25 (76,0)                        | 57/63 (90,5)    |
| <i>ja</i>                    | 0/38 (0)                              | 6/25 (24,0)                         | 6/63 (9,5)      |
| Wollknäuelmuster             |                                       |                                     |                 |
| <i>nein</i>                  | 38/38 (100,0)                         | 17/25 (68,0)                        | 55/63 (87,3)    |
| <i>ja</i>                    | 0/38 (0)                              | 8/25 (32,0)                         | 8/63 (12,7)     |
| Bogenförmiger Schallschatten |                                       |                                     |                 |
| <i>nein</i>                  | 38/38 (100,0)                         | 24/25 (96,0)                        | 62/63 (98,4)    |
| <i>ja</i>                    | 0/38 (0)                              | 1/25 (4,0)                          | 1/63 (1,6)      |
| Zystenform                   |                                       |                                     |                 |
| <i>rund</i>                  | 29/34 (85,3)                          | 8/21 (38,1)                         | 37/55 (67,3)    |
| <i>oval</i>                  | 5/34 (14,7)                           | 11/21 (52,4)                        | 16/55 (29,1)    |
| <i>rund/oval</i>             | 0/34 (0)                              | 1/21 (4,8)                          | 1/55 (1,8)      |
| <i>entrundet</i>             | 0/34 (0)                              | 1/21 (4,8)                          | 1/55 (1,8)      |

E. granulosus= Echinokokkus granulosus

### 3.7 ZYSTENSTADIEN

Um untersuchen zu können, ob der Ultraschall oder die serologische Diagnostik in einem bestimmten Stadium der zystischen Echinokokkose der Leber überlegen ist, wurden die

verschiedenen Zystenstadien bestimmt. Wir wollten sehen, ob in einem bestimmten Stadium eine der beiden Diagnostika häufiger falsch positive oder falsch negative Resultate liefert.

Es zeigte sich, dass insgesamt drei Patienten (4,4 %) Zysten im CE1-Stadium hatten, 6 Personen (8,8%) Zysten im CE2-Stadium aufwiesen und ebenfalls 6 Personen (8,8%) Zysten im CE3 Stadium aufwiesen. 8 Patienten (11,8 %) hatten sonographisch darstellbare Zysten im CE4-Stadium und zwei Patienten (2,9 %) hatten Zysten im CE5-Stadium. Insgesamt 38 Patienten (55,9 %) zeigten sonographisch blande Zysten im CL-Stadium und fünf Personen (7,4 %) hatten sonographisch keine nachweisbaren Leberzysten.

Abbildung 9 fasst die absoluten Zahlen der unterschiedlichen Zystenstadien zusammen, die im Echinokokkus granulosis infizierten Kollektiv von n=25 sonographisch darstellbar waren.

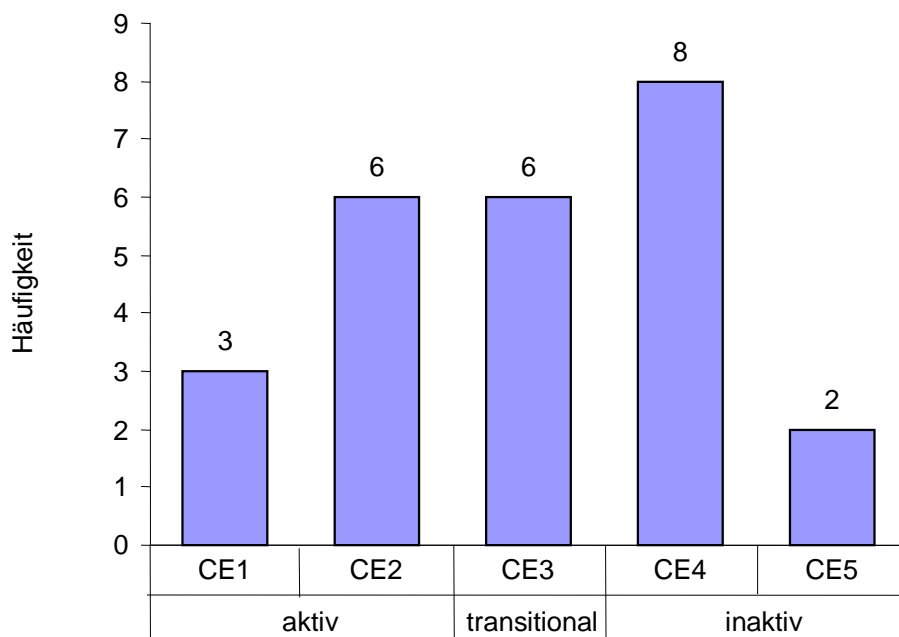


Abbildung 9: Absolute Häufigkeit der unterschiedlichen Zystenstadien innerhalb des befallenen Kollektives von n=25 der Probanden die zwischen 1999-2009 an der Echinokokkus-Ambulanz der Uni Ulm untersucht wurden (CE= Zystische Echinokokkose)

Im Rahmen der Studie stellten wir fest, dass einzelne Patienten mehrere Zysten aufwiesen, die sich in unterschiedlichen Stadien befanden. Unter den 63 Patienten, bei denen eine Leberzyste vorlag, hatten 59, wenn sie mehrere Zysten aufwiesen, Zysten in

identischen Stadien (93,7 %). Bei vier Personen (6,4 %) kamen Zysten vor, die sich in unterschiedlichen Stadien befanden. Zwei davon hatten Zysten in den Stadien CE 1 und CE 3, ein Patient wies gleichzeitig CE 4 und CE 3 Zysten auf und bei einem Patienten lagen CL und CE 2 Zysten vor.

### 3.8 FETTLLEBER

Im Gesamtkollektiv hatten 49 Patienten (72,1%) keine Fettleber, 19 Personen (27,9%) zeigten sonographisch eine Fettleber. In 8 von diesen Fällen (42,1%) handelte es sich um eine Fettleber I. Grades, in 11 der Fälle (57,9 %) lag eine Fettleber II. Grades vor, gezeigt in Abbildung 10.

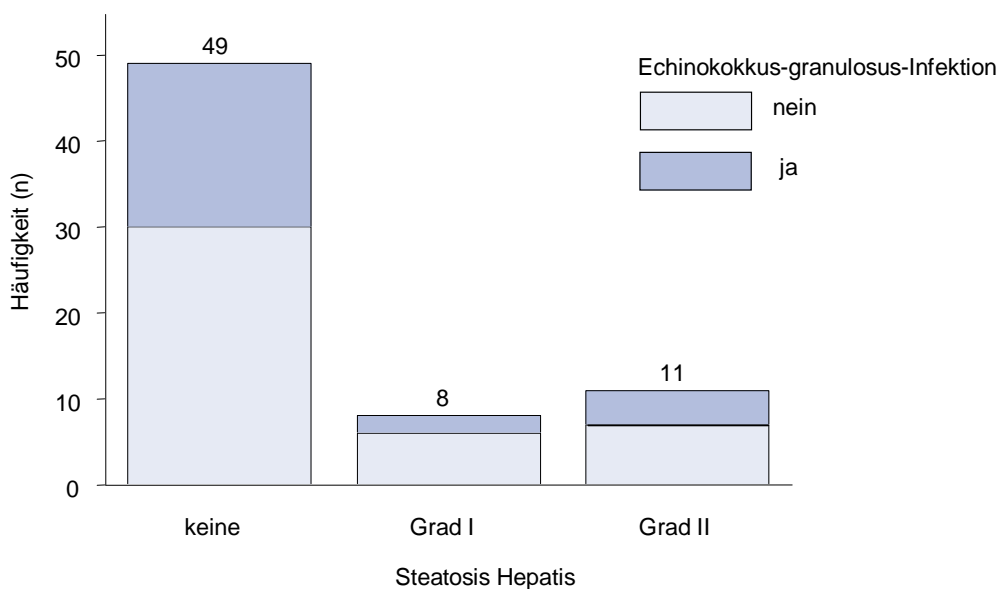


Abbildung 10: Absolute Verteilung einer Steatosis Hepatis im untersuchten Gesamtkollektiv der Studie an der Echinokokkus-Ambulanz der Uni Ulm zwischen 1999-2009

Unter den infizierten 25 Personen hatten 6 eine Fettleber, 2 davon eine Fettleber I. Grades und 4 eine Fettleber II. Grades.

### 3.9 EMPFEHLUNG ZUSÄTZLICHER BILDGEBUNG NACH DER ULTRASCHALLUNTERSUCHUNG

Es zeigte sich, dass lediglich 8 Patienten (11,8 %) von 68 Personen eine weitere Bildgebung erhalten hatten und 60 Personen (88,2 %) nach dem Ultraschall keiner weiteren bildgebenden Diagnostik zugeführt wurden.

Bei diesen 8 Patienten wurde ein CT insgesamt 7 Mal durchgeführt. Ein Kontrastmittel MRT, ein Röntgen und eine Ultraschalluntersuchung mit Kontrastmittel erfolgten jeweils ein Mal. Im Rahmen der Berechnungen wurde nicht differenziert, welcher Proband mehrere Untersuchungen erhielt. Die Ergebnisse sind zusammengefasst in Abbildung 11.

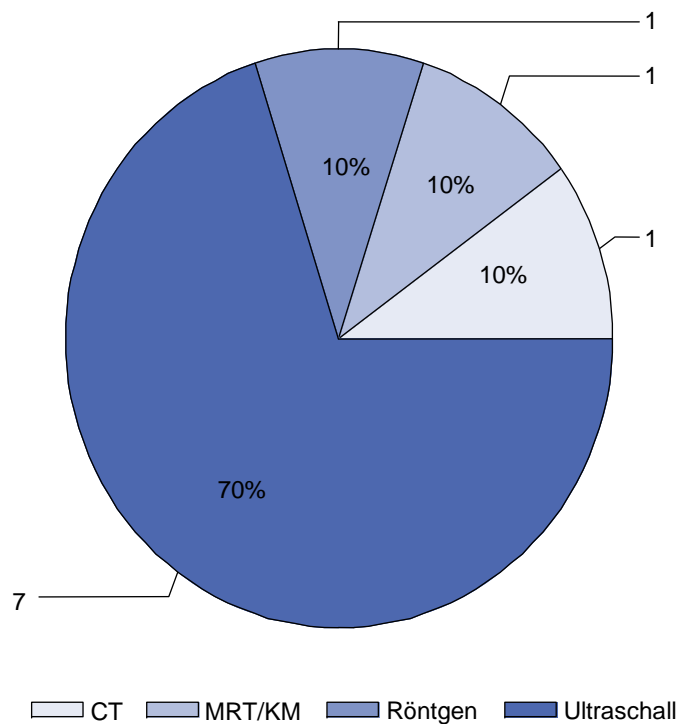


Abbildung 11: Absolute und relative Verteilung der unterschiedlichen bildgebenden Diagnostika, die nach dem Ultraschall dem Kollektiv von n=68 empfohlen wurden, das zwischen 1999-2009 an der Echinokokkus- Ambulanz der Uni Ulm untersucht wurde (CT=Computertomographie, MRT= Magnetresonanztomographie, KM= Kontrastmittel)

### 3.10 LABORWERTE DER KLINISCHEN CHEMIE

Im weiteren Verlauf sollen die Ergebnisse der im Rahmen der Studie erhobenen Laborwerte der Klinischen Chemie dargestellt werden. Hier wurden der AST-, ALT-, GGT - und Bilirubin-Wert als am ehesten wegweisend betrachtet.

Zu 20 der in der Studie untersuchten Patienten aus dem Studienkollektiv von n=68 konnten die AST Werte nicht nachvollzogen werden. Die folgenden Angaben beziehen sich daraufhin auf 48 Patienten, deren Werte zur Verfügung standen und der unten stehenden Tabelle zu entnehmen sind (Tabelle 3).

Die AST-Werte für die 25 mit *E. granulosus* infizierten Personen standen bei 20 Patienten zur Verfügung. Hier zeigte sich, dass von diesen lediglich drei Patienten (25 %) einen erhöhten AST-Wert aufwiesen, bei den verbleibenden 17 Patienten (75 %) lag der AST-Wert innerhalb des Referenzbereiches, dargestellt in Tabelle 3. Der ALT Wert konnte retrospektiv nur bei 50 Patienten des gesamten Studienkollektivs von n=68 festgestellt werden. Die genauen Werte können der Tabelle 3 entnommen werden. Im infizierten Kollektiv von n=25 konnten die Angaben zum ALT Wert für 21 Patienten beurteilt werden, wobei drei Personen (14,3 %) einen erhöhten ALT-Wert hatten und 18 Personen (85,7 %) einen unauffälligen ALT-Wert aufwiesen (Tabelle 3). Für das Studienkollektiv n= 68 lagen zu 40 Personen die Daten bezüglich ihrer GGT Werte vor. Für die weiteren 28 Personen war es nicht möglich diese Daten retrospektiv zu vervollständigen, so dass sich die in der Tabelle 3 angegebenen Werte auf 40 Patienten beziehen.

Wurde lediglich das infizierte Kollektiv von n=25 betrachtet, fehlten zu 4 Personen die Angaben bezüglich der GGT-Werte, so dass mit 21 Patienten gerechnet wurde. Es zeigte sich, dass 4 Personen (19,1 %) GGT-Werte oberhalb des Referenzbereiches aufwiesen und 21 Personen (81 %) normale GGT Werte hatten (siehe Tabelle 3). Im Gesamtkollektiv n=68 konnten für 25 Personen die Bilirubinwerte retrospektiv erhoben werden, zu 48 Patienten standen diese Daten nicht zur Verfügung. Unter diesen 25 untersuchten Patienten lagen alle (100%) Bilirubinwerte innerhalb des Referenzbereiches.

Unter den 25 mit *E. granulosus* befallenen Patienten standen nur zu 15 Personen die Bilirubin-Werte zur Verfügung. Auch unter diesen 15 Patienten waren alle Werte (100 %) im Normalbereich gelegen, wie in Tabelle 3 abgebildet.

Tabelle 3: Absolute und relative Zahlen der klinischen Laborwerte der infizierten und nicht infizierten Patienten der Ulmer Echinokokken Ambulanz die zwischen 1999-2009 untersucht wurden

|                  | Echinokokkus<br>granulosus nein<br>n(%) | Echinokokkus<br>granulosus ja<br>n (%) | Gesamt<br>n (%) |
|------------------|---|--|-----------------|
| ALT (n=50)       |   |  |                 |
| <i>normal</i>    | 19 (65,5)                               | 18 (14,3)                              | 37 (74,0)       |
| <i>erhöht</i>    | 10 (34,5)                               | 3 (85,7)                               | 13 (26,00)      |
| AST (n=48)       |   |  |                 |
| <i>normal</i>    | 22 (78,6)                               | 17 (15,0)                              | 39 (81,3)       |
| <i>erhöht</i>    | 6 (21,4)                                | 3 (15,0)                               | 9 (18,8)        |
| GGT (n=40)       |   |  |                 |
| <i>normal</i>    | 21 (72,4)                               | 17 (19,1)                              | 38 (76,0)       |
| <i>erhöht</i>    | 8 (27,6)                                | 4 (81,0)                               | 12 (24,0)       |
| Bilirubin (n=25) |   |  |                 |
| <i>normal</i>    | 10 (100)                                | 15 (100)                               | 25 (100)        |
| <i>erhöht</i>    | 0                                       | 0                                      | 0               |

ALT= Alanin Aminotransferase, AST= Aspartat Aminotransferase, GGT= Gamma Glutamyl-Transferase

### 3.11 DIE SEROLOGISCHEN UND MIKROBIOLOGISCHEN UNTERSUCHUNGSMETHODEN IM RAHMEN DER DIAGNOSTIK

In diesem Teil der Ergebnisdarstellung möchte ich auf die im Rahmen der Diagnostik möglichen serologischen Untersuchungen eingehen. Für das an der Universitätsklinik Ulm untersuchte Patientenkollektiv wurden folgende Parameter der serologischen Untersuchungen dokumentiert: IHA, IgE- Gesamt, IgE- E. granulosus spezifisch und EM2. Im Verlauf werden die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen erläutert.

#### 3.11.1 IHA Werte

Beim Studienkollektiv von n=68 fehlten die Angaben zu den IHA Werten von 18 Personen (26,5 %), oder sie waren unvollständig. Die Berechnungen beziehen sich somit auf 50 Patienten, von denen 32 (47,1%) als E. granulosus negativ diagnostiziert wurden, drei Personen (4,4 %) hatten grenzwertige IHA-Titer, zwei Patienten (2,9%) zeigten schwach positive Werte und 6 Personen (8,8%) hatten positive IHA-Werte. Bei vier Personen (5,9



%) fanden sich mittlere Serumtitere und bei drei Patienten (4,4 %) fanden sich hohe Serumtitere.

Wenn nur die mit Ultraschall E. granulosus positiven 25 Personen betrachtet werden, liegen zu 6 von ihnen keine Angaben bezüglich der IHA-Werte vor, so dass mit 19 Personen gerechnet wurde. Fünf von diesen Patienten (26,3 %) wurden als IHA-negativ eingestuft, zwei Patienten (10,5 %) waren serologisch als grenzwertig einzustufen, zwei weitere (10,5 %) als schwach positiv. Vier Personen (21,1 %) zeigten sich IHA-positiv und drei Personen (15,8 %) zeigten jeweils mittlere und hohe Serumtitere. Die Ergebnisse werden in der Tabelle 4 zusammengefasst.

*Tabelle 4: Absolute und relative Zahlen der IHA Befunde der infizierten und nicht infizierten Patienten der Echinokokkus Spezial Ambulanz der Uni Ulm die zwischen 1999-2009 untersucht wurden*

|                      | E. granulosus nein<br>n (%) | E. granulosus ja<br>n (%) | Gesamt<br>n (%) |
|----------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------|
| negativ              | 27 (62,8)                   | 5 (20,0)                  | 32 (47,0)       |
| grenzwertig          | 1 (2,3)                     | 2 (8,0)                   | 3 (4,4)         |
| schwach positiv      | 0                           | 2 (8,0)                   | 2 (2,9)         |
| positiv              | 2 (4,7)                     | 4 (16,0)                  | 6 (8,8)         |
| mittlere Serumtitere | 1 (2,3)                     | 3 (12,0)                  | 4 (5,9)         |
| Hohe Serumtitere     | 0                           | 3 (12,0)                  | 3 (4,4)         |

E. granulosus= Echinokokkus granulosus

Um zu verdeutlichen, dass der IHA-Wert durch Kreuzreaktionen zu E. multilocularis Infektionen beeinträchtigt wird, wird in Tabelle 5 die Anzahl falsch positiver IHA Befunde innerhalb des in Ulm untersuchten Kollektivs dargestellt. Es weisen 3 von 43 nicht infizierten Personen einen erhöhten IHA Wert auf.

### 3.11.2 EM2 Werte

In dem Kollektiv von n=68 waren zu 17 Personen keine genügenden Daten bezüglich der EM2 Werte vorhanden, so dass die Berechnungen mit 51 Patienten durchgeführt wurden. Unter diesen zeigten 6 Personen (11,8 %) erhöhte EM2-Werte und 45 Personen (88,2 %)

wiesen normale EM2 Werte auf. Für die 25 mit E. granulosus befallenen Patienten lagen zu 18 von Ihnen die erforderlichen Daten bezüglich der EM2 Werte vor. Zwei Personen (11,1 %) zeigten erhöhte EM2-Werte und 16 Personen (88,9 %) wiesen EM2-Werte innerhalb des Referenzbereiches auf, wie dargestellt in Tabelle 5.

### **3.11.3 Gesamt-IgE**

Die hier dargestellten Berechnungen beziehen sich auf 52 Patienten, da zu 16 Personen die Gesamt-IgE-Werte retrospektiv nicht mehr nachzuvollziehen waren. Unter diesen wiesen 13 Personen (25 %) einen erhöhten Gesamt-IgE-Wert auf, während 39 Personen (75%) unauffällige Gesamt-IgE- Werte aufwiesen.

Unter den 25 mit E. granulosus infizierten Personen, waren die Daten zu 7 Personen bezüglich der Gesamt-IgE-Werte nicht mehr nachvollziehbar, so dass mit den 18 Patienten gerechnet wurde, zu denen die Daten zur Verfügung standen. Hierbei ergaben sich für 7 Personen (38,9 %) erhöhte Gesamt-IgE-Werte und für 11 Personen (61,1 %) Werte im Normalbereich. Tabelle 5 stellt die Resultate dar.

### **3.11.4 Echinokokken-spezifisches IgE**

Da zu 21 von 68 Personen die Daten unvollständig waren, wurden im Folgenden die Echinokokken-spezifischen IgE-Werte für 47 der 68 Personen berechnet. Hierbei fanden wir bei 16 Personen (34 %) erhöhte Echinokokken-spezifische IgE-Werte und bei 31 Personen (66 %) Werte, die unter dem Cut-off gelegen waren.

Im infizierten Patientenkollektiv (n=25) waren zu 6 Patienten die Daten retrospektiv nicht mehr möglich zu erheben, so dass mit 19 Patienten gerechnet wurde. 13 der infizierten Patienten (68,4 %) wiesen erhöhte Echinokokken-spezifischen IgE Werte auf, während bei 6 der Patienten (31,6 %) die Echinokokken-spezifischen IgE Werte innerhalb des Referenzbereiches lagen. Tabelle 5 fasst die Ergebnisse zusammen. In Tabelle 5 sind alle serologischen Mikrobiologie Befunde im Detail zusammengefasst.

Tabelle 5: Zusammenfassung der absoluten und relativen Zahlen aller Serologiebefunde für sowohl infizierte als auch nicht infizierte Patienten der Ulmer Echinokokkus-Ambulanz zwischen 1999-2009

|                         |               | Echinokokkus<br>granulosus nein | Echinokokkus<br>granulosus ja | Gesamt    |
|-------------------------|---------------|---------------------------------|-------------------------------|-----------|
|                         |               | N (%)                           | n (%)                         | n (%)     |
| IHA(n=56)               |               |                                 |                               |           |
|                         | <i>normal</i> | 30 (90,9)                       | 9 (39,1)                      | 39 (69,6) |
|                         | <i>erhöht</i> | 3 (9,1)                         | 14 (60,9)                     | 17 (30,4) |
| EM2(n=51)               |               |                                 |                               |           |
|                         | <i>normal</i> | 29 (87,9)                       | 16 (88,9)                     | 45 (88,2) |
|                         | <i>erhöht</i> | 4 (12,1)                        | 2 (11,1)                      | 6 (11,8)  |
| Gesamt-IgE-Wert (n=52)  |               |                                 |                               |           |
|                         | <i>normal</i> | 28 (82,4)                       | 11 (61,1)                     | 39 (75,0) |
|                         | <i>erhöht</i> | 6 (17,7)                        | 7 (38,9)                      | 13 (25,0) |
| IgE-Echinokokken (n=47) |               |                                 |                               |           |
|                         | <i>normal</i> | 25 (89,3)                       | 6 (31,6)                      | 31 (66,0) |
|                         | <i>erhöht</i> | 3 (10,7)                        | 13 (68,4)                     | 16 (34,0) |

IHA= Indirekte Hämagglutination, EM2= Echinokokkus multilokularis 2, IgE= Immunglobulin E

### 3.12 GRÜNDE FÜR DIE EINLEITUNG DER E. GRANULOSUS DIAGNOSTIK

So weit es möglich war, sollte im Rahmen der Studie dokumentiert werden, aus welchen Gründen die Diagnostik eingeleitet wurde. Dies erfolgte mit dem Ziel zu erfassen, ob es sich primär um Zufallsbefunde handelte, oder ob es konkrete Ursachen gab, die eine Echinokokken Diagnostik erforderlich gemacht haben.

Es zeigte sich, dass die Leberzysten in lediglich 7,4 % der Fälle (bei fünf Patienten) kein Zufallsbefund waren. Bei 92,7 % (63 Patienten) wurde der Befall mit E. granulosus per Zufall entdeckt. Ähnlich waren die Resultate wenn nur das Kollektiv der tatsächlich infizierten Personen (n=25) betrachtet wurde. Bei zwei Personen (8 %) wurde der Befall nicht per Zufall entdeckt, bei den verbleibenden 23 Patienten (92 %) handelte es sich um Zufallsbefunde.

### 3.13 BESCHWERDEN UND KLINISCHE SYMPTOMATIK

Da zu einem Patienten keine Daten bezüglich der Symptomatik vorlagen, beziehen sich die Werte auf 67 der 68 untersuchten Patienten. Unter diesen wiesen 29 Personen (43,3 %) keine klinischen Symptome vor Diagnosestellung auf, 38 Patienten (56,7%) hingegen äußerten Beschwerden. Im infizierten Kollektiv (n=25) lagen zu 24 Personen die Daten bezüglich der Symptomatik vor. Unter ihnen waren 6 Personen (25 %) beschwerdefrei, während 18 Patienten (75 %) Beschwerden äußerten. Innerhalb des Studienkollektivs als auch im infizierten Kollektiv wurden am häufigsten abdominale Beschwerden (n=14) angegeben. Übelkeit wurde unter den infizierten als zweithäufigste Beschwerde von 3 Personen angegeben. Die Häufigkeiten weiterer Beschwerden der 38 symptomatischen Patienten können der Tabelle 6 entnommen werden.

*Tabelle 6: Darstellung der absoluten und relativen Azhlen bezüglich der klinischen Beschwerden der untersuchten Patienten, unter Differenzierung zwischen infizierten und nicht infizierten Personen die zwischen 1999-2009 an der Echinokokkus-Ambulanz der Uni Ulm untersucht wurden.*

|                        | Studienkollektiv (n=38) |                | Teilkollektiv Infizierte (n=25) |                |
|------------------------|-------------------------|----------------|---------------------------------|----------------|
|                        | Vorhanden<br>n (%)      | keine<br>n (%) | vorhanden<br>n (%)              | keine<br>n (%) |
| Abdominale Beschwerden | 31 (81,6)               | 7 (18,4)       | 14 (77,8)                       | 4 (22,2)       |
| Übelkeit               | 3 (7,9)                 | 35 (92,1)      | 3 (16,7)                        | 15 (83,3)      |
| Diarrhoe               | 1 (2,6)                 | 37 (97,4)      | 1 (2,6)                         | 18 (97,4)      |
| Gewichtszunahme        | 1 (2,6)                 | 37 (97,4)      | 1 (5,6)                         | 17 (94,4)      |
| Gewichtsabnahme        | 2 (5,3)                 | 36 (94,7)      | 2 (11,1)                        | 16 (88,9)      |
| Leistungsminderung     | 5 (13,2)                | 33 (86,8)      | 2 (11,1)                        | 16 (88,9)      |
| Allergische Reaktionen | 1 (2,6)                 | 37 (97,4)      | 1 (5,6)                         | 17 (94,4)      |

### 3.14 ÜBERWEISUNGSGRÜNDE

Zu zwei der Patienten aus dem Kollektiv von 68 Personen waren keine Daten bezüglich der Überweisungsgründe zu erhalten, so dass die Berechnungen sich auf 66 Patienten beziehen.

Die meisten Patienten, insgesamt 30 (45,5 %), waren mit der Verdachtsdiagnose „Echinokokkose“ überwiesen worden. Aufgrund von Leberbefunden wurden 26 Patienten (39,4 %) aus den peripheren Häusern überwiesen. Bei vier Personen (6,1 %) erfolgte die Überweisung wegen auffälligen Serologiebefunden. Bei weiteren 5 Personen (7,6 %) handelte es sich um andere Ursachen wie HIV, Eosinophilie, abdominelle Beschwerden oder Raumforderungen in der Lunge. Die Ergebnisse wurden in Tabelle 7 festgehalten. Insgesamt 5 Patienten wurden aus zwei gleichzeitig bestehenden unterschiedlichen Gründen eingewiesen, wobei der zweite Grund eine zusätzlich auffällige Serologie der Patienten war (Tabelle 7).

*Tabelle 7: Überweisungsgründe der Patienten die zwischen 1999-2009 an der Echinokokkus-Ambulanz der Uni Ulm untersucht wurden ( unter Angabe der relativen Zahlen).*

|                 | Anzahl (%) |
|-----------------|------------|
| Leberbefund     | 26 (39,4)  |
| Serologiebefund | 4 (6,1)    |
| Echinokokkose   | 30 (45,5)  |
| Leberzyste      | 1 (1,5)    |
| Andere          | 5 (7,6)    |

### 3.15 TIERKONTAKTE

Als Resultat ergab sich, dass 42 Personen (61,8 %) keine Tierkontakte gehabt hatten und 26 der Patienten (38,2 %) zu Tieren in Kontakt gewesen waren. Unter dem Kollektiv der tatsächlich infizierten Personen (n=25) hatten 16 (64 %) keinen Kontakt zu Tieren, im Gegensatz zu 9 Personen (36 %) bei denen anamnestisch Tierkontakte erhoben wurden. Jede dieser Personen hatte Kontakt zu Hunden. Als weitere Tierkontakte wurden Schafe, Schweine und Kühe angegeben. Die gesamte Häufigkeit von Tierkontakten für sowohl infizierte als auch nicht infizierte Personen wird in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Absolute und relative Häufigkeit der Tierkontakte unter den infizierten und nicht infizierten Patienten der Ulmer Echinokokkus-Ambulanz zwischen 1999-2009.

|         |             | Echinokokkus-granulosus-Infektion |             |                 |
|---------|-------------|-----------------------------------|-------------|-----------------|
|         |             | nein<br>n (%)                     | ja<br>n (%) | Gesamt<br>n (%) |
| Hund    | <i>nein</i> | 31 (72,1)                         | 16 (64,0)   | 47 (69,1)       |
|         | <i>ja</i>   | 12 (27,9)                         | 9 (36,0)    | 21 (30,9)       |
| Katze   | <i>nein</i> | 36 (83,7)                         | 25 (100,0)  | 61 (89,7)       |
|         | <i>ja</i>   | 7 (16,3)                          | 0           | 7 (10,3)        |
| Kuh     | <i>nein</i> | 39 (90,7)                         | 24 (96,0)   | 63 (92,7)       |
|         | <i>ja</i>   | 4 (9,3)                           | 1 (4,0)     | 5 (7,4)         |
| Pferd   | <i>nein</i> | 42 (97,7)                         | 25 (100,0)  | 67 (98,5)       |
|         | <i>ja</i>   | 1 (2,3)                           | 0           | 1 (1,5)         |
| Schaf   | <i>nein</i> | 42 (97,7)                         | 22 (88,0)   | 64 (94,1)       |
|         | <i>ja</i>   | 1 (2,3)                           | 3 (12,0)    | 4 (5,9)         |
| Huhn    | <i>nein</i> | 40 (93,0)                         | 25 (100,0)  | 65 (95,6)       |
|         | <i>ja</i>   | 3 (7,0)                           | 0           | 3 (4,4)         |
| Hase    | <i>nein</i> | 42 (97,7)                         | 25 (100,0)  | 67 (98,5)       |
|         | <i>ja</i>   | 1 (2,3)                           | 0           | 1 (1,5)         |
| Schwein | <i>nein</i> | 42 (97,7)                         | 24 (96,0)   | 66 (97,1)       |
|         | <i>ja</i>   | 1 (2,3)                           | 1 (4,0)     | 2 (2,9)         |
| Ziege   | <i>nein</i> | 42 (97,7)                         | 25 (100,0)  | 67 (98,5)       |
|         | <i>ja</i>   | 1 (2,3)                           | 0           | 1 (1,5)         |

### 3.16 BEGLEITERKRANKUNGEN

Insgesamt 36 Patienten im Gesamtkollektiv wiesen eine Begleiterkrankung auf, wobei 7 Personen Nierenzysten hatten und 15 Personen an Lebererkrankungen litten. Zu 14 Patienten fanden wir diverse Begleiterkrankungen, die für unsere Studie nicht von weiterer Bedeutung waren und hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt werden.

Betrachtete man ausschließlich die infizierten Personen, hatten 14 Patienten (56 %) unter ihnen keine Begleiterkrankungen, vier Personen (16 %) litten an einer weiteren Lebererkrankung und 7 Patienten (28 %) wiesen eine Begleiterkrankung der Gruppe „andere“ auf.

15 Personen hatten eine zweite Begleiterkrankung, wobei 2 von ihnen Nierenzysten hatten, einer litt an einer Lebererkrankung und 12 Personen hatten eine zusätzliche Begleiterkrankung die der Kategorie „andere“ zugehörte. Unter den mit *E. granulosus* befallenen Patienten hatten nur vier Personen eine zweite Begleiterkrankung, die ebenfalls der Gruppe „andere“ zugeordnet wurden.

### **3.17 ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DEN ZYSTENSTADIEN UND DEN ERGEBNISSEN DER SEROLOGIE UND MIKROBIOLOGIE**

Um zu untersuchen, ob es einen Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen Zystenstadien und dem Outcome der serologischen Diagnostik geben könnte, haben wir dokumentiert und berechnet wie oft die IHA Werte und EM2 Werte in den unterschiedlichen Zystenstadien korrekt positiv oder falsch negativ waren. Dies wird zusammengefasst in Tabelle 9.

*Tabelle 9: Absolute Häufigkeit der korrekt positiv und falsch negativ Serologiebefunde in Bezug zum Zystenstadium dargestellt für das von uns untersuchte Kollektiv der Echinokokkus Ambulanz der Uni Ulm zwischen 1999-2009.*

|                              | CE1<br>(n) | CE2<br>(n) | CE3<br>(n) | CE4<br>(n) | CE5<br>(n) | CL<br>(n) | Keine Zyste<br>(n) |
|------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----------|--------------------|
| IHA und EM2 positiv          | -          | 1          | -          | -          | -          | -         | -                  |
| IHA und EM2 negativ          | 1          | 1          | 1          | 4          | 1          | 24        | 2                  |
| IHA negativ EM2 positiv      | -          | 1          |            |            |            | 4         | -                  |
| IHA positiv<br>EM2 unbekannt | 2          | -          | 3          | 1          | -          | 3         | -                  |
| IHA unbekannt<br>EM2 negativ | -          | 1          | -          | -          | -          | -         | -                  |
| IHA positiv<br>EM2 negativ   | -          | 2          | 2          | 2          | 1          | -         | -                  |
| Beides unbekannt             | -          | -          | -          | 1          |            | 7         | 3                  |

CE= Zystische Echinokokkose, IHA= Indirekte Hämagglutination, EM2= Echinokokkus multilokularis 2

Wie die Tabelle 9 zeigt, hatten drei Patienten Zysten im CE1 Stadium. Hier von war jedoch ein Patient serologisch unauffällig. 6 Patienten hatten Zysten im CE2 Stadium, unter diesen wies ein Patient eine positive Serologie auf, ein weiterer Patient wies eine negative Serologie auf. Es fanden sich 6 Personen mit Zysten im CE3 Stadium. Von diesen war ein Patient in den serologischen Untersuchungen vollkommen unauffällig, drei von ihnen wiesen positive IHA Werte auf. Es fanden sich weiterhin 8 Patienten mit Zysten im CE4 Stadium, von diesen wiesen vier der Patienten eine negative Serologie auf. Mit Zysten im CE5 Stadium fanden sich lediglich 2 Patienten, einer von ihnen war serologisch vollkommen unauffällig.

In der Studie wurden 38 Patienten mit Zysten im CL Stadium dokumentiert. Drei von ihnen waren IHA positiv und EM2 negativ.

Wie bei der IHA- Serologie, haben wir auch für die IgE Werte untersucht, ob es einen Zusammenhang gibt zwischen bestimmten Zystenstadien und besonders guten oder schlechten Resultaten in der mikrobiologischen Serologie Diagnostik. Hierzu wurden erneut die korrekt richtigen und falsch negativen Ergebnisse der mikrobiologischen Serologiebefunde mit den verschiedenen Zystenstadien verglichen, in denen die mikrobiologische Diagnostik erfolgt war. Die Ergebnisse werden in Tabelle 10 dargestellt.



*Tabelle 10: Absolute Verteilung der Mikrobiologieresultate und Zystenstadien, dargestellt für die Personen mit Leberzysten in unserer Studie, die zwischen 1999-2009 an der Echinokokkus-Ambulanz der Uni Ulm untersucht wurden.*

|   | CE1<br>(n) | CE2<br>(n) | CE3<br>(n) | CE4<br>(n) | CE5<br>(n) | CL<br>(n) | Keine Zyste<br>(n) |
|---|------------|------------|------------|------------|------------|-----------|--------------------|
| IgE gesamt und IgE echi positiv           | 2          | 2          | -          | 2          | 1          | 1         | -                  |
| IgE gesamt und IgE echi negativ           | -          | 1          | 1          | 3          | -          | 21        | 1                  |
| IgE gesamt negativ und IgE echi positiv   | -          | 1          | 3          | 1          | 1          | 2         | -                  |
| IgE gesamt positiv und IgE echi unbekannt | -          | -          | -          | -          | -          | 1         | 1                  |
| IgE gesamt unbekannt und IgE echi negativ | -          | 1          | -          | -          | -          | -         | -                  |
| IgE gesamt positiv und IgE echi negativ   | -          | -          | -          | -          | -          | 3         | -                  |
| IgE gesamt negativ und IgE echi unbekannt | -          | -          | -          | -          | -          | 3         | 1                  |
| IgE gesamt und IgE echi unbekannt         | 1          | 1          | 2          | 2          | -          | 7         | 2                  |

CE= Zystische Echinokokkose, IgE= Immunglobulin E, echi= echinokokkus

Unter den drei Patienten, die eine Zyste im CE1 Stadium aufwiesen, waren zwei von ihnen auffällig in der mikrobiologischen Serologie. Von den 6 Patienten mit Zysten im CE2 Stadium waren zwei auffällig, während einer unauffällig in den Untersuchungen war. Unter den 6 Patienten mit Zysten im CE3 Stadium war ein Proband unauffällig. Unter den 8 Patienten mit Zysten im CE4 Stadium waren zwei Patienten auffällig in der mikrobiologischen Serologie Diagnostik, drei von ihnen wiesen keine auffälligen Werte auf. Unter den zwei Patienten mit Zysten im CE5 Stadium war einer von ihnen positiv. Unter den 38 Patienten mit Zysten im CL Stadium wurde einer als positiv getestet, 21 Patienten waren in der mikrobiologischen Serologie Diagnostik unauffällig.

Unter den fünf Patienten, die keine Zysten aufwiesen, war einer in der mikrobiologischen Serologie Diagnostik unauffällig.

### 3.18 KORRELATION ZWISCHEN ULTRASCHALLDIAGNOSTIK UND SEROLOGISCHER DIAGNOSTIK

Um überprüfen zu können in wie vielen Fällen die Ergebnisse von Ultraschall und den verschiedenen labordiagnostischen Parametern übereinstimmten, wurden systematisch die Ultraschall Ergebnisse mit den jeweiligen labordiagnostischen Methoden verglichen.

An erster Stelle wurden die Befunde vom Ultraschall mit den Resultaten der IHA Diagnostik verglichen.

Unter den Patienten, die im Ultraschall sicher als mit *E. granulosus* infiziert diagnostiziert worden waren (n=25), hatten 14 Patienten erhöhte IHA Werte, 9 Patienten hatten unauffällige Werte und zu zwei Personen fehlten die erforderlichen Daten. Unter den n=43 Patienten hingegen, die nicht mit *E. granulosus* infiziert waren und im Ultraschall somit normal Befunde aufwiesen, zeigten drei Personen erhöhte IHA Werte, 30 Personen hatten IHA-Werte innerhalb des Referenzbereiches und zu 10 Patienten fehlten diese Daten und waren retrospektiv nicht mehr zu erheben.

Auf vergleichbare Weise wurden die Ergebnisse der EM2 Diagnostik mit den Ultraschallbefunden verglichen. Es wiesen 16 der n=25 Patienten, die mit dem Hundebandwurm befallen waren, normale EM2 Werte auf, zwei Patienten hatten erhöhte EM2 Titer und zu 7 Patienten war es retrospektiv nicht möglich die fehlenden Daten zu erheben. Unter dem Kollektiv, das nicht infiziert war (n=43), hatten 29 normale EM2 Werte, zu 10 Patienten fehlten die Daten und vier der Patienten hatten erhöhte EM2 Titer. Es wurden weiterhin die Ultraschallbefunde mit den Ergebnissen der IgE gesamt Untersuchungen verglichen.

Es wiesen 11 der n=25 Infizierten Patienten normale IgE gesamt Werte auf, 7 von ihnen hatten erhöhte IgE gesamt Werte und zu 7 Patienten waren die Daten nicht vorhanden. In dem nicht infizierten Kollektiv von n=43 hatten 28 Patienten IgE gesamt Werte innerhalb des Referenzbereiches, 6 Patienten hatten erhöhte IgE gesamt Werte und zu 9 Patienten fehlten die Daten. Bei 13 der n=25 infizierten Patienten fanden wir erhöhte IgE Echi Werte auf, während 6 der Patienten IgE Echi Werte innerhalb des Referenzbereiches aufwiesen und zu 6 Patienten die Daten unvollständig waren. Innerhalb des nicht infizierten Kollektives von n= 43 das im Ultraschall blande erschien, wiesen 3 Patienten

erhöhte IgE Echi Werte auf, 25 Patienten hatten normale IgE Echi Titer und zu 15 Patienten waren die Daten retrospektiv nicht erhältlich (Tabelle 11).

*Tabelle 11: Absolute und relative Zusammenhang zwischen den Befunden der Sonographie und der Serologischen Diagnostik, dargestellt für die Personen in unserer Studie die zwischen 1999-2009 an der Echinokokkus-Ambulanz der Uni Ulm untersucht wurden.*

|                  |               | Sonographie<br>negativ (n=43) | Sonographie<br>positiv (n=25) | Gesamt<br>(n=68) |
|------------------|---------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------|
| IHA              | <i>normal</i> | 30/33 (90,9)                  | 9/23 (39,1)                   | 39/56 (69,6)     |
|                  | <i>erhöht</i> | 3/33 (9,1)                    | 14/23 (60,9)                  | 17/56 (30,4)     |
| EM2              | <i>normal</i> | 29/33 (87,9)                  | 16/18 (88,9)                  | 45/51 (88,2)     |
|                  | <i>erhöht</i> | 4/33 (12,1)                   | 2/18 (11,1)                   | 6/51 (11,8)      |
| IgE gesamt       | <i>normal</i> | 28/34 (82,3)                  | 11/18 (61,1)                  | 39/52 (75,0)     |
|                  | <i>erhöht</i> | 6/34 (17,6)                   | 7/18 (38,9)                   | 13/52 (25,0)     |
| IgE Echinokokkus | <i>normal</i> | 25/28 (89,3)                  | 6/19 (31,6)                   | 31/47 (66,0)     |
|                  | <i>erhöht</i> | 3/28 (10,7)                   | 13/19 (68,4)                  | 16/47 (34,0)     |

IHA= Indirekte Hämagglutination, EM2= Echinokokkus multilokularis 2, IgE= Immunglobulin E,

### 3.19 SEROLOGIEBEFUNDE BEI PATIENTEN MIT DYSONTOGENETISCHEN ZYSTEN

Ein Teil der Patienten wiesen lediglich dysontogenetische Zysten im Ultraschall auf. Bei diesen Patienten waren ebenfalls die serologischen Untersuchungen durchgeführt worden. Hier werden nun die Zusammenhänge zwischen den Ultraschallbefunden und den Ergebnissen der serologischen Diagnostik aufgezeigt.

Es hatten 9 der Patienten ohne dysontogenetische Zysten und 28 der Patienten mit dysontogenetischen Zysten normale IHA Werte. Zu 14 der Patienten ohne dysontogenetische Zysten und drei Patienten mit welchen, waren die Daten unvollständig und retrospektiv nicht mehr zu erheben. Erhöhte IHA Werte fanden sich bei zwei der Patienten, die keine dysontogenetischen Zysten hatten und bei 7 der Patienten, die dysontogenetische Zysten aufwiesen.

Während 16 der Personen die keine dysontogenetische Zysten hatten und 27 der Patienten mit dysontogenetischen Zysten normale EM2 Werte aufwiesen, fehlten die

Daten zu jeweils 7 der Patienten mit und ohne dysontogenetischen Zysten. Zwei der Patienten ohne dysontogenetische Zysten hatten erhöhte EM2 Werte, ebenso vier der Personen mit dysontogenetischen Zysten.

Bei 11 der Patienten ohne dysontogenetische Zysten fanden wir normale IgE gesamt Werte, ebenso bei 26 der Patienten, bei denen dysontogenetische Zysten vorlagen. Es fehlten die Daten zu jeweils 7 der Patienten mit und ohne dysontogenetische Zysten, während erhöhte IgE gesamt Werte bei 7 Patienten ohne dysontogenetische Zysten und bei fünf Patienten mit sonographisch nachweisbaren dysontogenetischen Zysten vorlagen.

Unter 6 der Patienten, die keine dysontogenetische Zysten zeigten, lagen normale IgE Werte vor, ebenso bei 24 Patienten die dysontogenetische Zysten aufwiesen. Zu 6 Patienten, die keine dysontogenetischen Zysten hatten und zu 11 Patienten, die dysontogenetische Zysten aufwiesen, lagen keine Daten vor. Erhöhte IgE Werte fanden sich bei drei Personen mit dysontogenetischen Zysten und bei 13 Personen, die keine dysontogenetischen Zysten aufwiesen.

*Tabelle 12: Zusammenhang zwischen den sonographischen Befunden und den Ergebnissen der Serologie in Bezug auf die dysontogenetischen Zysten ( unter Angabe der absoluten und relativen Zahlen) , dargestellt für die Personen in unserer Studie die zwischen 1999-2009 an der Echinokokkus-Ambulanz der Uni Ulm untersucht wurden.*

|                  |               | Dysontogenetische<br>Zyste nein (n=) | Dysontogenetische<br>Zyste ja (n=) | Gesamt<br>(n=68) |
|------------------|---------------|--------------------------------------|------------------------------------|------------------|
| IHA              | <i>normal</i> | 9/23 (39,1)                          | 28/31 (90,3)                       | 37/54 (68,5)     |
|                  | <i>erhöht</i> | 14/23 (60,9)                         | 3/31 (9,7)                         | 17/54 (31,5)     |
| EM2              | <i>normal</i> | 16/18 (88,9)                         | 27/31 (87,1)                       | 43/49 (87,8)     |
|                  | <i>erhöht</i> | 2/18 (11,1)                          | 4/31 (12,9)                        | 6/49 (12,2)      |
| IgE gesamt       | <i>normal</i> | 11/18 (61,1)                         | 26/31 (83,9)                       | 37/49 (75,5)     |
|                  | <i>erhöht</i> | 7/18 (38,9)                          | 5/31 (16,1)                        | 12/49 (24,5)     |
| IgE Echinokokkus | <i>normal</i> | 6/19 (31,6)                          | 24/27 (88,9)                       | 30/46 (65,2)     |
|                  | <i>erhöht</i> | 13/19 (68,4)                         | 3/27 (11,1)                        | 16/46 (34,8)     |

IHA= Indirekte Hämagglutination, EM2= Echinokokkus multilokularis 2, IgE= Immunglobulin E

## 4. DISKUSSION

### 4.1 ALTER UND GESCHLECHTERVERTEILUNG

In dieser Studie zeigte sich unter den infizierten Personen ein Infektionsgipfel in den Altersgruppen der 40-50 Jährigen und der 60-70 Jährigen. Andere Studien fanden ebenfalls eine Zunahme der Infektionen in der Patientengruppe um das 60. Lebensjahr [1, 8, 29]. Weiterhin zeigen Studien eine Zunahme der Infektionsraten im Kindes- und jungen Erwachsenenalter. Durch den Kontakt zu kontaminierten Tieren, Pflanzen und Erdboden wird vor allem in Ländern mit niedrigem hygienischem Standard eine Transmission und Infektion im Kindesalter begünstigt [32, 44]. Gharbi et al. [19] konnten in ihrer Studie ein gehäuftes Vorkommen der Infektion mit zystischer Echinokokkose in den Altersgruppen von 2-15 sowie 35-50 Jahren feststellen. Es erfolgte keine Begründung des 2. Infektionspeaks innerhalb der Altersgruppe von 35-50 Jahren. Ähnlich wie Conchedda et al. [8] gehen wir davon aus, dass die Infektion bei älteren Patienten zu einem früheren Zeitpunkt stattgefunden hat.

Nach McManus et al. [32] ist die Geschlechterverteilung unter den infizierten Personen relativ gleichmäßig. In unserer Studie ist eine deutliche Mehrzahl der infizierten Männer (64 %) aufgefallen, 36 % der tatsächlich infizierten Patienten waren weiblich. Zum gleichen Ergebnissen kam auch die Studie von Conchedda et al. [8]. Widersprüchlich zu den bisherigen Ergebnissen wurden im Iran, Irak, Bulgarien und Jordanien vermehrt Fälle mit zystischer Echinokokkose bei Frauen gefunden [1]. Der Grund hierfür liegt darin, dass in vielen endemischen Ländern Frauen häufiger durch den Kontakt zu kontaminiertem rohen Gemüse und Erde den Echinokokkus Eiern ausgesetzt sind[1].

Die Verdachtsdiagnose einer zystischen Echinokokkose wurde in unserem Kollektiv häufiger bei Frauen gestellt (64,7 %). Da die nicht parasitären Zysten häufiger bei Frauen vorkommen [5,7], führt dies dazu, dass Frauen vermehrt einer ausgedehnten Diagnostik zugeführt werden. Im Rahmen dieser Abklärungen durchlaufen sie häufig auch eine Echinokokkusdiagnostik.

## 4.2 HERKUNFT DER PROBANDEN

Unsere Daten zeigen, dass der überwiegende Teil der erkrankten Personen aus dem Ausland stammte, vor allem aus der Türkei (32 %), wo die Inzidenz einer Hydatiosis bei 1/2000 liegt [41]. 16 % der Patienten stammten aus dem ehemaligen Jugoslawien, weitere 16 % aus Rumänien, Spanien und Russland, 12 % aus dem Iran und Kasachstan. Diese Ergebnisse decken sich mit den Angaben von Brunetti et al. [4] bezüglich der Endemiegebiete der zystischen Echinokokkose. In Europa kommt die zystische Echinokokkose in allen Regionen vor, mit Ausnahme von Irland, Island und Dänemark. Am stärksten betroffen sind hierbei Spanien, Süditalien und Sardinien betroffen [29]. Die zunehmende Emigration jedoch führt dazu, dass Mediziner in Europa und Nordamerika künftig verhältnismäßig häufiger mit der Diagnostik der zystischen Echinokokkose konfrontiert werden [3], wodurch es ist in Zukunft vermehrt erforderlich sein wird auf parasitäre Ätiologien bei Patienten mit Leberzysten zu achten [40].

Die folgende Abbildung zeigt die Herkunft der im Rahmen unserer Studie untersuchten Patienten und gibt einen Überblick über die häufigsten Herkunftsländer der in Ulm diagnostizierten Patienten.

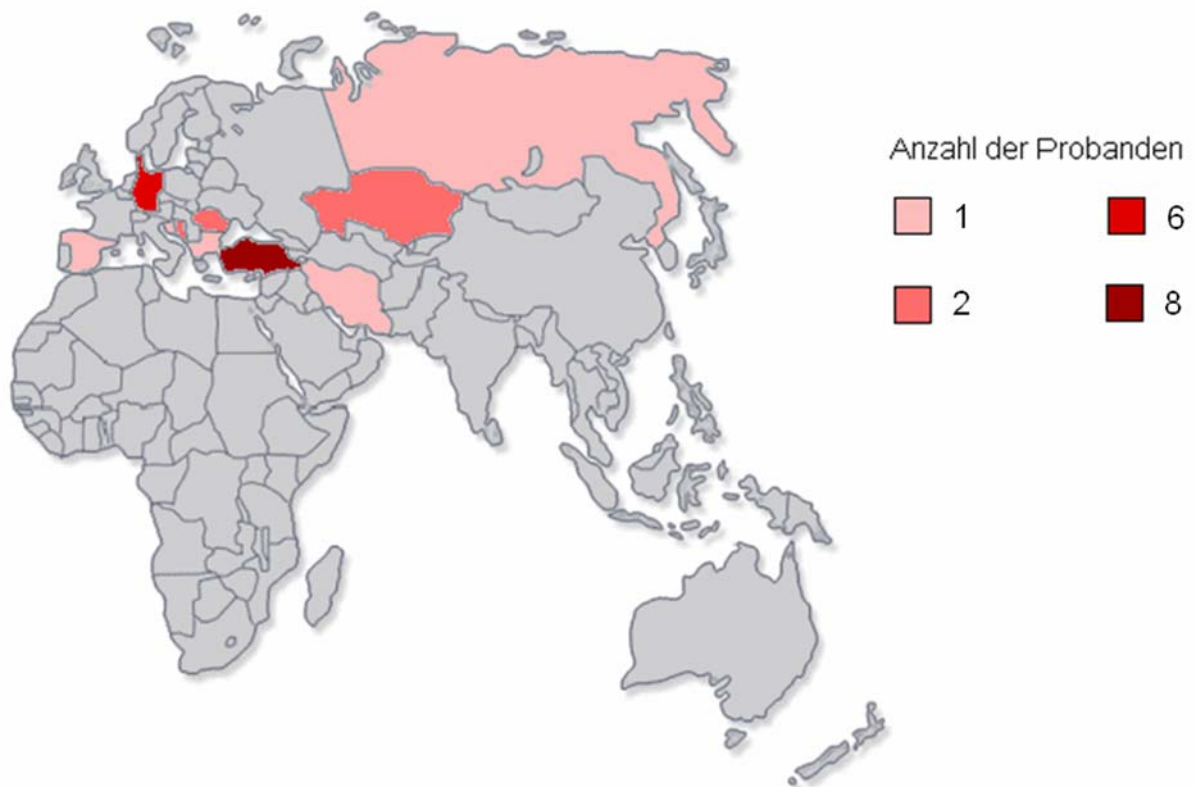


Abbildung 12: Herkunft der aus dem Ausland stammenden Probanden, welche mit *Echinokokkus granulosus* infiziert waren die im Rahmen unserer Studie untersucht wurden und zwischen 1999-2009 zur Diagnostik an der Echinokokkus Ambulanz der Uni Ulm anwesend waren.

Da sich 40 % der infizierten 25 Personen im Ausland aufgehalten hatten, gehen wir davon aus, dass diese Aufenthalte in Endemieregionen ein erhöhtes Infektionsrisiko darstellen. Auch andere Autoren [14] sehen in der geographischen Lokalisation des Patienten einen Risikofaktor für die Infektion.

Bei 60 % der Personen muss von einer Infektion innerhalb von Deutschland ausgegangen werden, da sich diese Patienten nicht nachweislich im Ausland aufgehalten haben. Offen bleibt hier jedoch, ob die Infektion durch den Kontakt zu Menschen, Tieren oder Produkten (Lebensmittel) aus dem Ausland erfolgt haben könnte.

#### 4.3 TIERKONTAKTE

Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen dem Kontakt zu Schafen und einem erhöhten Infektionsrisiko mit *E. granulosus* beim Menschen [48]. Die Lebenszyklen von *E. granulosus* und *E. multilocularis* enthalten zwei Wirte, einen Intermediärwirt und einen definitiven Wirt. Effektive Präventionsprogramme der zystischen Echinokokkose zeigen,

dass bereits die Prävention der Übertragung auf einen der Wirte die Infektion reduzieren oder sogar eliminieren kann [48]. Schafe gelten in der Regel als die definitiven Wirte des *E. granulosus*, während der Mensch als Intermediär – bzw. Fehlwirt im Zyklus vorkommt. In unserem Studienkollektiv von n=68 fanden sich Kontakte zu verschiedenen Tieren. Im infizierten Kollektiv von n= 25 fanden sich lediglich Kontakte zu Hunden bei 36 %, 4 % hatten Kontakt zu Kühen, 4 % hatten Kontakt zu Schweinen und 12 % hatten Kontakt zu Schafen. Der Kontakt zu Hunden und Schafen ist ein Risikofaktor für eine Infektion mit *Echinokokkus granulosus* [48, 44]. Auch der Kontakt zu Schweinen [29], so wie zu Larven des *E. granulosus* in intermediär Wirten wie dem Rind, seltener im Pferd und anderen Tiergattungen [20], wie der Ziege [14], sind ein Risikofaktor für die Infektion. In einigen Regionen des Iran, wurde eine bis zu 49 %-ige Durchseuchung der streunenden Hunde mit *Echinokokkus granulosus* festgestellt, bei 25,9 % -iger Durchseuchung der Rinder und 27,5 %-igem Befall der Schafe sowie 16,1 %-iger Infektion der Ziegen [1]. Es zeigt sich, dass je nach Endemieregion verschiedene Tiergattungen vermehrt als mögliche Überträger der CE auf den Menschen in Frage kommen.

#### **4.4 BEFUNDE IM RAHMEN DER SEROLOGISCHEN DIAGNOSTIK**

Für die Diagnostik der zystischen Echinokokkose stehen verschiedene serologische Tests zur Verfügung. Für den indirekten Hämagglutinations Assay (IHA) werden Werte über 1:128 nur dann als positiv gewertet, wenn sie durch einen zweiten serologischen Test bestätigt wurden, wie z.B einen Immunfluoreszenz-Test, ELISA oder WB [30]. Wir konnten darstellen, dass bei 26,3 % der infizierten Patienten die serologische IHA-Diagnostik negative Befunde ergab. In unserer Studie waren bei 10,5 % der Patienten die Befunde grenzwertig und bei weiteren 10,5 % nur schwach positiv. Wir gehen davon aus, dass die IHA-Werte in ca. 26 % der Fälle zu falsch negativen Aussagen führen und in insgesamt 21 % der Fälle keine sichere Diagnose einer zystischen Echinokokkose möglich ist. Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass nur in ca. 50 % der Fälle mittels IHA-Serologie eine sichere und korrekte Diagnose zu erwarten ist. Auch andere Arbeiten zeigen, dass die Laborbefunde im Rahmen von IHA, ELISA und Eosinophilie-Diagnostik bei manchen Patienten mit einer Hydatidose negativ ausfallen können [17], [41], [45]. Andere Autoren gehen davon aus, dass die serologischen Tests nur in 25 % der Fälle positiv sind [34], oder noch seltener, in nur 10-15% der Fälle zu positiven serologischen Befunden



führen. Insbesondere bei Zysten welche von einer Kapsel umgeben sind [38] und bei niedrigen AK- Werten, [24] fällt die Serologie negativ aus. Auch variieren die Antikörperlevel abhängig vom Zystenstadium. Bei kleinen Zysten, schlecht definierten Zysten, verdickten kollagenhaltigen Zystenwänden und stark verkalkten Wänden, liegen niedrige und nicht detektierbare Antikörperlevel vor [18]. Laut der Datenlage von 2009 sind in 10-20% der Fälle keine detektierbaren Serum IG-Werte vorhanden, was zu falsch negativen Ergebnissen führen kann [40]. Auch seien falsch negative Werte im IHA Test mit einem Patientenalter von weniger als 10 Jahren und mehr als 20 Jahren assoziiert, womit dieses Verfahren nur in der Altersgruppe 10-20 als sinnvoll zu werten wäre [37]. Ebenfalls werden einzelne Zysten ursächlich für falsch negative IHA Befunde angegeben. Ebenso Zysten kleiner 9 cm (d.h in der Regel alle asymptomatischen Patienten), intakte Zysten, extrahepatische Zysten und unilokuläre oder degenerative Zysten [40]. Auch nach Chemotherapie sind serologische Methoden wie ELISA und IHA kaum anzuwenden, da die Titer drei Monate nach Therapie zu fallen beginnen und nach 12-14 Monaten negativ werden [23]. Zudem liegen Arbeiten vor, in denen mittels IHA-Technik IgG Serum Antikörper reaktiv gegen *E. granulosus* bei Patienten gefunden wurden, die an keiner zystischen Echinokokkose litten [2]. Zu falsch positiven Ergebnissen kommt es z.B auch bei 10-15 % der Patienten in nicht infektiösen Fällen wie z.B in der Schwangerschaft, bei Autoimmunerkrankungen oder Krebserkrankungen [40]. Aufgrund von Kreuzreaktionen mit anderen parasitären Infektionen wie AE, Toxocariasis, Fascioliasis, Ascariasis und Taeniasis etc. kommt es zusätzlich zu falsch positiven Ergebnissen [24].

Auch im Rahmen der serologischen Diagnostik mittels Immunoblotts werden Schwierigkeiten beschrieben [18]. Hierbei wurde die Detektionsrate der serologischen Methoden mit abnehmender Zystengröße immer geringer und Zysten <20 mm im Durchmesser wurden nur noch in 25 % der Fälle mittels IBCF und in nur 4 % der Fälle mittels rEpC1-GST detektiert.

Es werden nur 60-80 % der mit CE infizierten Personen seropositiv, was bedeutet, dass 40-20 % der Patienten mittels serologischer Diagnostik grundlegend nicht erkannt werden können [18]. Logar et al. [29] fanden in ihrer Studie mit 1323 Patienten mit entsprechenden sonographischen Befunden oder CT-Befunden nur in 127 Fällen einen relevanten IHA-Titer. Von diesen 127 IHA-positiven Patienten wurden nur 48 im Western

Blot positiv auf Echinococcus getestet. Von diesen 48 Seren waren 32 Seren von Patienten mit Leberzysten positiv auf eine CE [29].

Der EM2-Wert dient der Diagnostik von *E. multilocularis* Infektionen und wurde von uns erhoben, um zu untersuchen, wie häufig Kreuzreaktionen im Rahmen der *E. granulosus* Diagnostik auftreten. Wenn die Patienten wie in unserem Studienkollektiv nicht zusätzlich mit *E. multilocularis* infiziert sind, sollten keine positiven EM2-Werte auftreten. Es ist jedoch möglich, dass ohne eine Infektion, nur durch früheren Kontakt mit dem Fuchsbandwurm eine Sensibilisierung stattgefunden hat. In unserer Studie zeigte sich, dass in 11,1 % der Fälle unter den infizierten Patienten ein positiver EM2-Wert vorliegt. Es lässt sich hier nicht unterscheiden, ob es sich um eine Kreuzreaktion mit dem Hundebandwurm handelt, oder ob diese Patienten früher Kontakt zu einem Fuchsbandwurm gehabt haben. Auch im gesamten Kollektiv fanden sich ebenfalls bei 11,8 % erhöhte EM2-Werte. Sowohl Kreuzreaktionen als auch unspezifische Kontakte mit anderen Parasiten können die serologischen Ergebnisse in nicht unerheblichem Maße beeinflussen und verfälschen.

Wir sehen in über 60 % der Fälle falsch negative IgE gesamt Werte, die dazu beitragen, eine bestehende zystische Echinokokkose zu verkennen, was in der Konsequenz zu einem verzögerten Therapiebeginn und schlechterem Outcome führt. Die geringe Sensitivität von 38 % überzeugt hier nicht für eine sichere Diagnosestellung. Eher ist ein positiver IgE gesamt Wert als Bestärkung einer positiven Verdachtsdiagnose zu sehen, nicht jedoch als Ausschlusskriterium bei bestehendem Verdacht auf zystische Echinokokkose der Leber.

In 30 % der Fälle wurden auch mittels Echinokokken spezifischem IgE falsch negative Ergebnisse erhalten. Auch diese serologische Untersuchung ist primär als Methode anzusehen, die bei hohem klinischen und sonographischem Verdacht auf eine zystische Echinokokkose diesen Verdacht weiter verstärken kann. Nicht jedoch sollte diese Methode dazu verwendet werden, eine zystische Echinokokkose auszuschließen. Nach den Angaben von M. Frosch 2003 [16] sind klinisch-chemische und hämatologische Befunde auch nicht charakteristisch für eine Echinokokkose. Erhöhte IgE-Spiegel seien zwar häufiger vorzufinden, dem Echinokokken spezifischen Antikörpernachweis jedoch unterlegen [16].

Die immunologischen Tests, die zurzeit angewandt werden, sind zum Großteil das ELISA und Immunoblotting [12]. Hierbei werden in der Regel IgG-Antikörper detektiert, die gegen native oder rekombinante Antigen B Subunits gerichtet sind. Die Antigene B und das Antigen 5 sind die Hauptkomponenten der Hydatidenzystenflüssigkeit. Sie sind die am häufigsten angewandten Antigene in der Immunodiagnostik [12]. Weiterhin werden die Echinococcus IgG ELISA, IHA und Latex Agglutinationstests als die am meisten angewandten immunologischen Methoden beschrieben [32]. Auch für die indirekte Hämagglutination werden Antigene aus der Hydatidenflüssigkeit verwendet. Bei den immunologischen Testverfahren sind die größten Nachteile in der mangelnden Sensitivität, Spezifität und bei der Standardisierung dieser Testverfahren zu sehen [6]. Die Sensitivität der IHA-Diagnostik beträgt 60-100% bei geringer Spezifität, was zu einem Problem mit häufig stattfindenden Kreuzreaktionen führt [14]. Vor allem sind die Kreuzreaktionen im Serum von Individuen, die mit anderen Helminthen, am häufigsten *E. multilocularis* und *Taenia solium* infiziert sind, ein Problem [26]. Eine Steigerung der diagnostischen Spezifität wird in neuen rekombinanten Proteinen, synthetischen Peptiden und Kombinationen von definierten Antigenen gesehen [48], [16]. Jedoch werden diese Methoden zur Zeit nur in Bestätigungstest nach erfolgter positiver Reaktion in einem der Suchtests (IHA, ELISA) angewandt. Die Nachteile der immunologischen Diagnostik sind nach wie vor in der unbefriedigenden Leistung der vorhandenen Testverfahren und der Schwierigkeit der Standardisierung der Antigenpräparate und der Techniken zu sehen [6]. Zurzeit gibt es keine standardisierte, hochempfindliche und spezifische Methode zur Antikörper Detektion im Rahmen der *E. granulosus* Infektion [32], [42]. Variationen zwischen verschiedenen Laboren führen zu falschen Resultaten [40].

Es wird empfohlen die Diagnosestellung mittels Bildgebung und das Bestätigen der Diagnose mittels serologischer Assays durch zu führen [27], [44].

#### **4.6 ULTRASCHALLDIAGNOSTIK**

Die Sensitivität und Spezifität vom Ultraschall bei der Diagnose der abdominalen CE wird in der Literatur zwischen 88-100% angegeben [33]. Der Ultraschall ist auch dem CT und MRT in der Detektion und Morphologie zystischer Leberläsionen überlegen und somit zur Methode der Wahl in der Routinediagnostik bei der Untersuchung von hepatischen

Veränderungen geworden [28]. Ultraschalluntersuchungen zeigen die höchste Akzeptanz im Rahmen von Bevölkerungs Screeninguntersuchungen [18], [24]. In einer CE Studie von 2008 wurden insgesamt 88% der Fälle nur mit Ultraschall diagnostiziert [1]. Es konnte 2007 in einer Studie mittels tragbarem Ultraschallgerät bei drei Personen eine CE der Leber diagnostizieren, wobei nur eine der Personen auch Symptome und spezifische Antikörper im Western Blot aufwies [31].

In Bezug auf laufende Kosten, Nutzen im Feld, Anwendungsgeschwindigkeit, Akzeptanz in der Bevölkerung, klinische Wertigkeit bei abdominalem Befall und im Monitoring ist der Ultraschall der serologischen Untersuchung eindeutig überlegen [24]. Ultraschall bietet den Vorteil Infektionen im asymptomatischen Stadium zu erkennen und liefert klinische Information, die es ermöglichen, Therapieoptionen für verschiedene Typen und Lokalisationen von Leberzysten zu differenzieren [24]. Die Anwendung des Ultraschalls ist nicht nur zur Diagnose der zystischen Echinokokkose erwiesenermaßen sinnvoll, sondern auch zum Follow up nach chirurgischer oder chemotherapeutischer Intervention geeignet. Im Rahmen der Diagnose postoperativer Rezidive von Leberzysten bedingt durch eine CE, bestand in einer 2009 durchgeführten Studie eine 100 %ige Erfolgsrate bei der Detektion von Rezidiven mittels Ultraschall zwei Jahre nach OP [3]. Auch in der perioperativen Diagnostik konnten mittels Ultraschall 92,1 % der Rezidive erkannt werden, während im CT nur 88,4 % der Rezidive erkannt wurden. In 100 % der Fälle mit postoperativen Rezidiven war der Ultraschall perioperativ erfolgreich angewandt worden [3]. Die Ultraschalluntersuchung bietet die Möglichkeit der visuellen Darstellung von Leberzysten zur diagnostischen Punktion und PAIR [39].

Der Ultraschall eignet sich sowohl als Screeningmethode als auch zur Verlaufskontrolle bei zystischer Echinokokkose, während die Echinokokkus- Serologie nur begrenzt aussagekräftig ist [43].

In den meisten Fällen findet man einzelne Leberzysten [1]. Da die Zystenmorphologie entscheidend für die Stadienbestimmung und damit für die Therapieindikation ist, wurden retrospektiv alle Kriterien der WHO Zystenstadien von CL bis CE5 erhoben. Dank dieser Kriterien ist es möglich, zwischen dysontogenetischen Zysten und CE-Zysten zu differenzieren, sowie inaktive und aktive Zystenstadien zu unterscheiden, wodurch im Wesentlichen das weitere Procedere beeinflusst wird.

Wir gehen davon aus, dass 90 % der infizierten Patienten anhand der charakteristischen Zystenwand zu erkennen sind. Diese laminierte Schicht bildet sich zwischen zwei und vier Wochen nach Infektion heraus [48]. Insgesamt besteht die doppelte Wand aus der azellulären laminierten Kapsel der Zyste und einer fibrösen Kapsel, die vom Wirt um die fertig ausgebildete Zyste gebildet wird. Sie ist eines der pathognomischen Merkmale und ermöglicht eine Differenzierung gegenüber anderen Leberraumforderungen [48].

Die Zystengröße variiert stark. Nicht parasitäre Zysten sind in der Regel kleine Zysten, die nur in Ausnahmefällen größer als 5 cm werden [5]. Es zeigt sich, dass die parasitär bedingten Zysten im Schnitt größer sind als die nicht parasitären Zysten, was erklärt, wieso parasitäre Zysten häufiger symptomatisch werden als dysontogenetische Zysten. Das Zystenwachstum erfolgt bei symptomatischen Patienten rascher, als bei asymptomatischen Patienten, wobei die Ultraschalldiagnostik eine direkte und akkurate Kontrolle des Zystenwachstums ermöglicht [15]. Das Zystenwachstum beträgt 1-50 mm pro Jahr, wobei die Zysten zwar wachsen können, jedoch auch ohne Veränderung eine Persistenz über Jahre möglich ist [4].

Es überwiegt die Form der gemischt echoreichen / echoarmen Binnenstrukturen innerhalb des infizierten Kollektivs unserer Studie. Es ist im Ultraschall möglich, innere Strukturen der Leberläsionen zu visualisieren und zusätzliche diagnostische Informationen zu erhalten [33]. Die visuelle Beurteilung der Zystenstruktur ist entscheidend um die Progression der Zyste in ihren verschiedenen Stadien zu verfolgen [39]. Die Zystenmorphologie durchläuft sowohl auf natürliche Weise als auch in Folge einer therapeutischen Behandlung strukturelle Veränderungen, die mittels Ultraschall gut beobachtet werden können [39].

Die Echogenität wird durch das Vorhandensein von so genanntem „Hydatiden Sand“ beeinflusst [9]. Es handelt sich hierbei um frei flottierende Protoskolizes, die ein Schneeflocken-Phänomen unter Ultraschalldiagnostik erzeugen können, wenn der Patient hin und her bewegt wird. Der Ultraschall hat die höchste Sensitivität zur Detektion von Hydatidensand, Septen und Membranen in Leberzysten [9].

Das Radspeichenmuster, das in viablen Zysten auf die Ausbildung von Tochterzysten hinweist, kam ausschließlich bei mit *E. granulosus* infizierten Personen vor. Wir dürfen hier annehmen, dass die WHO-Einteilung für das CE2-Stadium eine sichere Diagnose und Differenzierung zwischen CE-Zysten und dysontogenetischen Zysten im klinischen Alltag

ermöglicht. Die genaue Entstehung dieser Tochterzysten ist noch nicht geklärt. Man geht davon aus, dass im CE2 Stadium die Tochterzysten viabel sind, die primär Zyste jedoch nur noch fraglich viabel ist [39]. Die Protoskolizes, die in der laminierten Schicht entstehen, haben die höchste Fähigkeit sich in hydatiden Zysten umzuwandeln und stellen somit die direkte Ursache der sekundären Hydatiosis dar [39]. Die Tochterzysten, die sich im CE2-Stadium bilden und das sonographisch sichtbare Radspeichenmuster erzeugen, gehen nach dieser Annahme aus den Protoskolizes hervor [39]. Die Formation der Tochterzysten ist somit mit einer Degeneration oder Beschädigung der primären Zyste assoziiert. Andere Studien sehen die Entwicklung von Tochterzysten als das Resultat von Endozysten-invaginationen im Rahmen von Reifungsprozessen der Zysten [7], [34].

Auch das Water-Lily-Zeichen fanden wir nur bei Personen des Studienkollektivs, die an der zystischer Echinokokkose erkrankt waren. Wir stufen das Water-Lily-Zeichen als ein sicheres und spezifisches Kriterium des CE3-Stadiums ein. Es entsteht dadurch, dass die Primärzyste in irgendeiner Art und Weise beschädigt wird [39].

Das Wollknäulzeichen, das typischerweise im CE4-Stadium sonographisch nachweisbar ist, spricht für ein inaktives Zystenstadium. Auch das Wollknäulmuster fanden wir im Studienkollektiv nur bei Personen, die tatsächlich mit *E. granulosus* infiziert waren. Dieses Stadium entsteht durch Infiltration mit Leukozyten und / oder Degeneration der Zyste [39].

Ebenfalls wiesen im Studienkollektiv nur die Patienten mit zystischer Echinokokkose eine bogenförmige Verkalkung mit Schallschatten auf. Das durch die Verkalkung gekennzeichnete degenerative Stadium wird erst nach sehr langer Zeit (Jahren) erreicht. Jedoch sind auch Zysten in den Stadien CE4 und CE5 bei 6 - 14 jährigen Kindern gefunden worden [39], so dass davon auszugehen ist, dass die viablen Formen der CE innerhalb des Zeitraums von 6 - 14 Jahren in die degenerativen Stadien übergehen. Die verschiedenen Zystenstadien sind somit nicht mit dem Patientenalter, sondern mit der Dauer der Infektion assoziiert [39]. Wir konnten passend zu diesen Studienlagen in unserer Untersuchung in verschiedensten Altersgruppen die verschiedensten Zystenstadien finden. Die Verkalkungen, die den bogenförmigen Schallschatten erzeugen, können sowohl in viablen als auch nicht viablen Stadien vorkommen. Das bedeutet, dass es nicht möglich ist, davon auszugehen, dass alle Patienten, die diese bogenförmigen

Verkalkungen mit entsprechendem Schallschatten aufweisen, auch inaktive Zysten haben [7].

Gavidia et al. [18] fanden in ihrer Studie das inaktive Zystenstadium CE5 mit 54 % am häufigsten vertreten, am zweithäufigsten fanden sie das CE1-Stadium mit 20 % und das CE2-Stadium mit ebenfalls 20 %. Die Übergangsstadien CE3 und CE4 wurden insgesamt jeweils in 8 % der Fälle gefunden. Sie bezeichnen es als ungewöhnlich, da in den meisten anderen Studien das CE1-Stadium das häufigste und das CE5-Stadium das seltenste ist. In unserer Studie fanden wir ebenfalls die wenigsten Patienten mit Zysten im CE5-Stadium und die meisten Patienten mit Zysten im CE4-Stadium. Gavidia et al. [18] vermuten, dass in ihrer Studie der hohe Anteil an CE5-Zysten daher rührt, dass eine Population im Hochland von Peru untersucht wurde, in der zum Großteil keine Diagnose und keine Therapie durchgeführt wurde. Wir erklären unsere Befunde, in denen wir in Deutschland weniger späte CE5-Zystenstadien sehen damit, dass ein Großteil der Bevölkerung hier regelmäßig Zugang zu medizinischen Untersuchungen und Gesundheits Checkups hat.

Es ist eine uns bekannte Studie zu dem Thema unterschiedlicher Zystenstadien in einem Patienten veröffentlicht. Es sei sehr selten, dass CE Zysten in verschiedenen Stadien in einem Patienten zu finden sind [13].

#### **4.6 WEITERE BILDGEBUNG**

Von Sinner [46] empfiehlt bei fehlenden pathognomischen Zeichen der CE im Ultraschall weitere Diagnostikmethoden, wie das MRI oder CT. Jedoch sollte laut Loss et al. [30] in der bildgebenden Diagnostik von Leber Raumforderungen unstrittig der Ultraschall am Anfang stehen. Durch den Einsatz von KM - verstärktem Ultraschall ist in den meisten Fällen ebenfalls eine Differenzierung zwischen gut- und bösartiger Leberläsionen möglich [30]. In unserer Studie wurde bei denjenigen Patienten, bei denen nach initialem Ultraschall weitere Bildgebung erforderlich war, in der Regel ein KM - US oder CT durchgeführt. Das MRT dient [7] vor allem der Darstellung der Perizyste, Matrix und Tochterzysten. Es wurde entsprechend selten bei unserem Studienkollektiv zur Diagnosefindung angewandt.

Im CT sind in 50 % der Fälle Verkalkungen sichtbar und in 75 % der Fälle Tochterzysten [34], [39]. Auch diese für die CE der Leber typischen Merkmale sind im Ultraschall sehr gut zu erkennen, so dass nach unseren Erkenntnissen in der Regel auf eine CT Darstellung

verzichtet werden kann. Scherer et al. [40] schreiben, dass der Ultraschall dem CT in der Detektion der Zystenwand, des Hydatidensandes, der Tochterzysten, und des Verhältnisses der Zyste zum Diaphragma überlegen ist. Das CT hingegen biete Vorteile in der Darstellung von Gas in den Zysten, bei kleinen Kalzifizierungen und im anatomischen Mapping. Gelegentlich erfolgt die Diagnose auch lediglich mittels CT und Serologie, wie in einem von Mrinal M. Patnaik et al. [35] in Indien beschriebenen Fall.

Das Ultraschallgerät ist mobiler und günstiger als die anderen bildgebenden Methoden. Er ist nicht invasiv und bietet höchste Sicherheit, da er keine Strahlenbelastung zur Folge hat. Somit eignet er sich auch zur Diagnostik bei Verdacht auf zystische Echinokokkose bei Kindern und Schwangeren. Wir denken dass diese Vorteile des Ultraschalls insbesondere auch im Rahmen von Feldstudien eine große Bedeutung haben.

#### **4.7 SONOGRAPHISCHE ZYSTENSTADIEN UND SEROLOGISCHE BEFUNDE**

Im Rahmen der Untersuchungen fanden wir im CE1-, CE2- und CE5-Stadium jeweils 50 % der Patienten mittels IHA-Serologie korrekt diagnostiziert, bei 50 % falsch negativen Befunden. In den genannten Zystenstadien liegt nach unseren Erkenntnissen die Wahrscheinlichkeit eine Zystische Echinokokkose der Leber mittels IHA-Serologie richtig zu diagnostizieren bei 50 %, mit 50 %iger Wahrscheinlichkeit eine bestehende Infektion zu übersehen, die im CE1- und CE2- Stadium als viabel und somit als in der Regel therapiebedürftig gilt. Im CE3-Stadium wurden 83,3 % der Patienten mittels IHA-Serologie richtig erkannt, während in 16,7 % der Fälle ein falsch negativer Befund vorlag. Wir sehen hier die besten Ergebnisse für die IHA-Serologie, so dass eine serologische Untersuchung bei sonographischen Verdacht auf eine zystische Echinokokkose im CE3-Stadium als Bestätigungstest am ehesten zielführend wäre. Im CE4-Stadium hingegen ergeben sich lediglich in 37,5 % der Fälle korrekt positive Befunde mittels IHA-Serologie, während in 50 % der Fälle diese Untersuchung zu falsch negativen Ergebnissen führt. Da auch das CE4-Stadium noch viabel sein kann, ist es von enormer klinischer Bedeutung dieses Stadium der zystischen Echinokokkose richtig diagnostizieren zu können.

Da der serologische Befund mittels IHA-Serologie auch in einigen Fällen mit Zysten im CL-Stadium positiv ausgefallen war, ist hier davon auszugehen, dass diese serologische



Untersuchung tatsächlich nur bei sonographischem Verdacht auf Zysten im CE3-Stadium zur Bestätigung der Diagnose zu empfehlen ist. Zur initialen Diagnostik bei Verdacht auf CE sehen wir an dieser Stelle keine Indikation für die IHA-Serologie.

#### **4.8 DYSONTOGENETISCHE ZYSTEN**

Es war für uns wichtig heraus zu finden, wie sich die serologischen Marker bei dysontogenetischen Zysten verhalten, die nicht parasitären Ursprungs sind. Wir wollen klären, ob die serologischen Marker diesbezüglich zu Fehlinterpretation führen können, in dem sie fälschlicherweise auch bei dysontogenetischen Zysten erhöht sind.

Dysontogenetischen Zysten entstehen laut Larssen et al. [25] aus kongenitalen Malformationen der Gallengänge, beispielsweise aus Überbleibsel der fetalen Gallengänge, die blind enden, ohne Kontakt zum eigentlichen Gallengangssystem.

Laut Jähnes Publikation [21] handelt es sich bei den Leberzysten mehrheitlich um dysontogenetische Zysten. 38 der 63 Leberzysten, die von uns untersucht wurden, waren Zysten im CL-Stadium, die in der Regel dysontogenetisch bedingt sind. Diese Zysten bleiben bei einer substanziellen Größe asymptomatisch und bedürfen keiner chirurgischen Therapie [21]. Es ist wichtig, eine Differenzierung zu den Echinokokkuszysten zu erreichen, was uns durch die serologische und mikrobiologische Diagnostik nicht ausreichend gewährleistet scheint. Bei dysontogenetischen Zysten kommen sowohl bei der IHA- als auch EM2-Diagnostik falsch positive Ergebnisse vor, was eine sichere Unterscheidung zwischen einer CE und dysontogenetischen Zyste unmöglich macht.

#### **4.9 DIAGNOSEALGORITHMUS BEI VERDACHT AUF E. GRANULOSUS-INFEKTION**

Das Prozedere bei Verdacht auf eine Echinokokkus granulosis Infektion wird in Abbildung 13 zusammengefasst dargestellt.

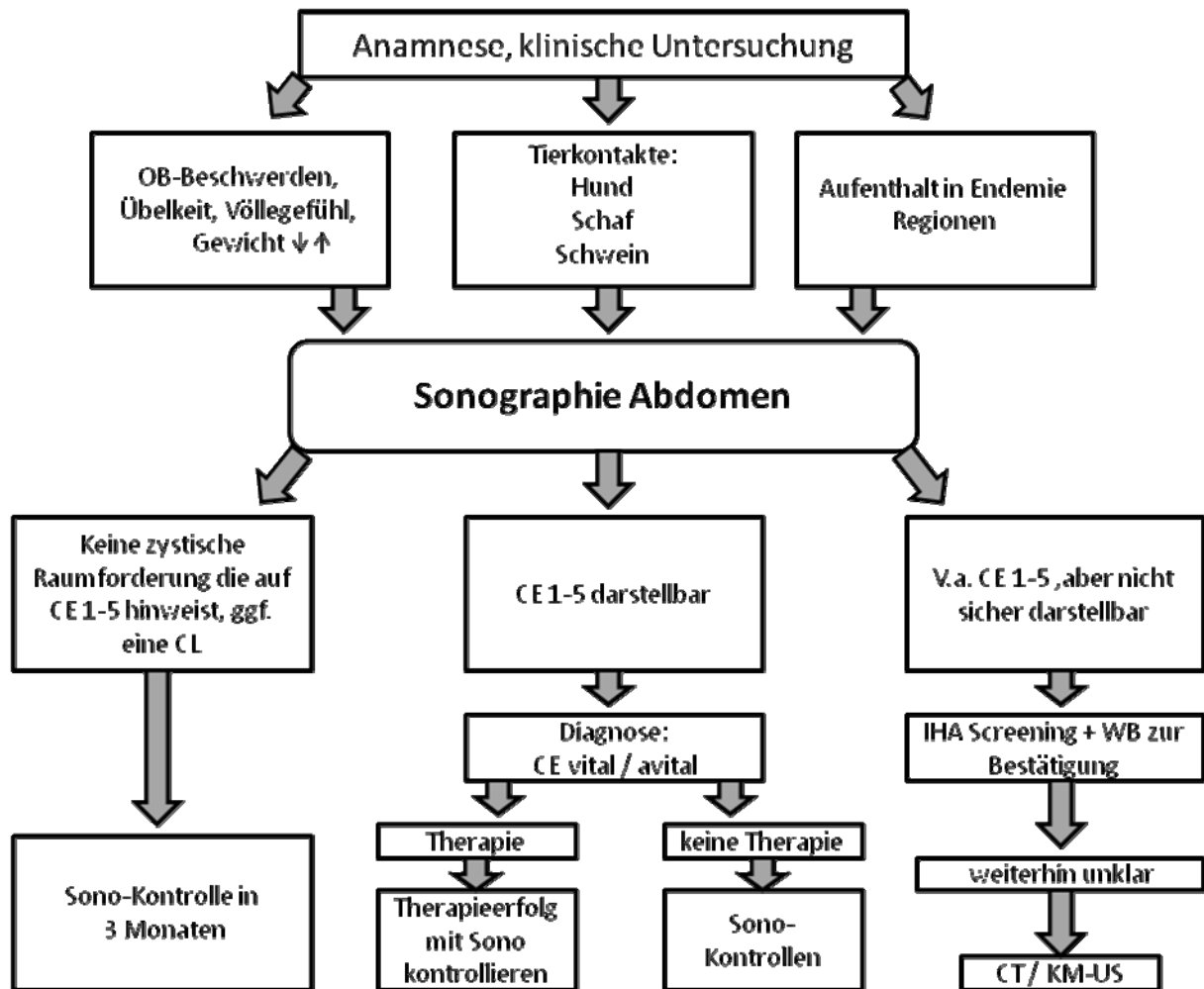


Abbildung 13: Diagnosealgorithmus bei Verdacht auf eine *Echinokokkus granulosus* Infektion (OB= Oberbauch, CE= Zystische Echinokokkose, CL= Zystische Läsion, Sono= Sonographie, IHA= Indirekte Hämagglutination, WB= Western Blott, CT= Computertomographie, KM-US= Kontrastmittelultraschall)

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Die zystische Echinokokkose ist eine parasitäre Infektionserkrankung, hervorgerufen durch das Larvenstadium des Hundebandwurms. Obwohl die Erkrankung weltweit verbreitet und auf jedem Kontinent zu finden ist, wird sie in der Regel noch unterbewertet. Der individuelle Leidensdruck erkrankter Personen und die jährlichen Kosten, die die Erkrankung im Gesundheitssystem verursacht, sind erheblich. Auch in Europa werden immer mehr Fälle, meist zufällig im Rahmen von Gesundheitskontrollen, diagnostiziert. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die klinischen-, laborchemischen und bildgebenden Daten einer Echinokokkusspezialambulanz retrospektiv aufzuarbeiten. Zusätzlich sollte ein Schema herausgearbeitet werden, welches als Leitfaden bei Verdacht auf zystische Echinokokkose in der klinischen Diagnostik angewandt werden kann.

Hierfür wurden die Daten von 137 Patienten analysiert, welche in der Echinokokken Spezialambulanz des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum vom 01.01.1999 bis 01.11.2009 untersucht worden waren. Die Daten von insgesamt 68 Patienten konnten ausgewertet werden. Patienten mit Knochen-, Milz - und Nierenzysten wurden ausgeschlossen.

Die Ultraschallbilder wurden systematisch anhand der WHO Kriterien mit Hilfe des Bild- und Befunddokumentationssystems ViewPoint analysiert und die serologischen Befunde aus den Datenspeichersystemen PACS und SAP erhoben. Das mittlere Alter der Patienten (n=68) lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 55,6 Jahren, bei einer Geschlechterverteilung von 64,7 % weiblichen Patienten und 35,3 % männlichen Patienten. Davon mit *Echinokokkus granulosus* infiziert waren 25 Personen, 64 % Männern und 36 % Frauen.

Der überwiegende Teil der infizierten Personen stammte mit 32 % aus der Türkei. 24 % stammten aus Deutschland, 16% kamen aus dem ehemaligen Jugoslawien, darunter Bosnien, Kosovo und Kroatien, weitere 16 % stammten aus Rumänien, Spanien und Russland, während 12 % ursprünglich aus dem Iran und Kasachstan kamen.

Insgesamt 15 mit *E. granulosus* infizierte Personen (60%) hatten keine Auslandsaufenthalte angegeben. Insgesamt 40 % der 25 infizierten Personen hatten sich zuvor im Ausland aufgehalten. Von diesen 40 % waren 24 % in der Türkei gewesen und jeweils ein Patient (4 %) hatte Auslandsreisen nach Russland, Usbekistan, Teneriffa und die USA getätigt.

Insgesamt 7,4 % der 68 Patienten wiesen keine Leberzysten im Ultraschall auf, der Großteil der Patienten, 35,3 % hatte nur eine Leberzyste, 17,7 % hatten zwei Zysten, 7,4 % hatten drei Zysten und ebenso 7,4 % vier Leberzysten. Bei 25 % fanden sich mehr als vier Zysten. Nach WHO Stadium hatten 4,4 % der Patienten Zysten im CE 1 Stadium, 8,8 % Zysten im CE2 Stadium, ebenfalls 8,8 % Zysten im CE3 Stadium und bei 11,8 % der Patienten fanden sich Zysten im CE4 Stadium und 2,9 % im CE5 Stadium. Insgesamt 55,9 % zeigten sonographisch blande Zysten im CL Stadium und 7,4 % der Patienten, die serologisch als infiziert diagnostiziert worden waren, wiesen keine Leberzysten auf. Bei 90 % konnte eine sichtbare Zystenwand nachgewiesen werden. Die Binnenstruktur bei den Infizierten war zu 72 % gemischt echoarm/echoreich.

Die Laborwerte der Klinischen Chemie erwiesen sich als nicht aussagekräftig bezüglich der Echinokokkus granulosus Diagnostik. Die IHA Werte konnten für 19 infizierte Personen beurteilt werden. Hierbei wurden 20 % der Patienten als IHA-negativ eingestuft, 8 % waren serologisch als grenzwertig anzusehen, weitere 8 % als schwach positiv. 16 % zeigten sich IHA-positiv und 12 % zeigten jeweils mittlere und hohe Serumtitere, 11,1 % von diesen zeigten erhöhte EM2-Werte. Bei 39 % der Patienten konnten erhöhte IgE Werte nachgewiesen werden. Hinsichtlich der Tierkontakte der 25 infizierten Personen hatten 64 % keinerlei Kontakt zu Hunden.

Da die serologischen Methoden ein deutliches Defizit aufgrund von Kreuzreaktionen und Mangel an standardisierten Verfahren aufweisen und zugleich an die Verfügbarkeit von Laboranlagen gebunden sind, sehen wir im Ultraschall eine effiziente, kostengünstige und sehr gut akzeptierte diagnostische Methode. Bei V.a. E.granulosus Infektion sollte zunächst eine Ultraschallsuntersuchung des Abdomens durchgeführt werden. Die Ultraschallbefunde können mittels IHA-Diagnostik zum Screening und Western Blot ergänzt werden, im Bedarfsfall kann eine weitere Bildgebung in Form von Kontrastmittel-Ultraschall oder einer Computertomografie durchgeführt werden.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Ahmadi NA, Hamidi M: A retrospective analysis of human cystic echinococcosis in Hamedan province, an endemic region of Iran. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*. 102 ,603-609 (2008)
2. Akisu C, Delibas SB, Bicmen C, Ozkoc S, Aksoy U, Turgay N: Comperative Evaluation Of Western Blotting In Hepatic and Pulmonary Cystic Echinococcosis. *Parasite*. 13, 321-326 (2006)
3. Akyildiz HY, Akcan A, Karahan I, Kucuk, Sözüer E, Esin H: Recurrent liver hydatid disease : when does it become symptomatic and how does one diagnose it? *Clinical Imaging*. 35 , 55-58 (2009)
4. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA, Writing Panel for the WHO-IWGE: Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar Echinococcosis in humans. *Acta Tropica*. 114, 1-16 (2010)
5. Caremani M, MD, Incenti A, MD, Benci A, MD , Sassoli S, MD, Tacconi D, MD: Ecographic Epidemiology of non- Parasitic Hepatic Cysts. *Journal of Clinical Ultrasound*. 21, 115-118 ( 1993)
6. Carmena D, Benito A, Eraso E: Antigens for the Immundiagnosis of Echinococcus granulosus infection: An update. *Acta Tropica*. 98, 74-86 (2006)
7. Choi BY, MD, Nguyen MH, MD, MAS: The Diagnosis and Management of benign Hepatic Tumors. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 39, 401-412 (2005)
8. Conchedda M, Antonelli A, Caddori A, Gabriele F: A retrospective analysis of human cystic echinococcosis in Sardinia (Italy), an endemic Mediterranean region, from 2001-2005. *Parasitology International*. 59, 454-459 (2010)

9. Czermak BV, Akhan O, Himetzberger R, Zelger B, Vogel W, Jaschke W, Rieger M, Kim SY, Lim JH: Echinococcosis of the Liver. *Abdominal Imaging*. 33, 133-143 (2008)
10. Dingler C: Untersuchung zur Prävalenz sonographischer Leberbefunde in einer städtischen Normalpopulation. *Med. Dissertation, Universität Ulm* (2005), Seite 38
11. Eckert J, Gemmell MA, Meslin FX, Pawlowski ZS: WHO/ OIE Manual on echinococcosis in humans and animals, a Public Health Problem of Global Concern . 1-286 (2001)
12. Eckert J, Deplazes P: Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. *Clinical Microbiology Reviews*. 17, 107-135 (2004)
13. Ermis F, Dursun M, Akyüz F, Bakir B, Güven K: Three Different Stages on the Same Image. *Pictures in Clinical Medicine*. 1673 (2007)
14. Filippou D, Tselepis D, Filippou G, Papadopoulos V: Advances in Liver Echinococcosis: Diagnosis and Treatment. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 5, 152-159 (2007)
15. Frider B, Larrieu E, Odriozola M: Long term outcome of asymptomatic liver hydatidosis. *Journal of Hepatology*. 30, 228-231 (1999)
16. Frosch M : Labordiagnose der zystischen und alveolären Echinokokkose. *Journal of Laboratory Medicine*. 27, 389-392 (2003)
17. Gadea I , Ayala G , Diago MT , Cunat A, De Lomas JG: Immunological diagnosis of human cystic echinococcosis: utility of discriminant analysis applied to the enzyme linked immunoelectrotransfer blot. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*.6, 504-508 (1999)

18. Gavidia CM, Gonzales AE, Zhang W, McManus DP, Lopera L, Ninaquispe B, Garcia HH, Rodríguez S, Verastegui M, Calderon C, Pan WKY, Gilman RH: Diagnosis of Cystic Echinococcosis, Central Peruvian Highlands. *Emerging Infectious Diseases*. 14, 260-266 (2008)
19. Gharbi HA, MD, Hassine W, MD, Brauner MW, M.D., Dupuch K, M.D. : Ultrasound examination of the Hydatid Liver. *Radiology*. 139, 459-463 (1981)
20. Gottstein B: Epidemiologie und Systematik der zystischen und alveolären Echinokokkose. *Der Chirurg*. 71, 1-8 (2000)
21. Jähne J : Benigne Lebertumoren, Ein Beispiel für die Herausforderungen des medizinischen Fortschritts. *Der Chirurg*. 79, 705-706 (2008)
22. Just BA: Zystische Echinokokkose, Verlaufsbewertung unter standardisierter Therapie. Zahnmedizinische Dissertation, Universität Ulm (2009)
23. Khuroo MS, Wain NA, Javid G, et al: Percutaneous drainage compared with surgery for hepatic hydatid cysts. *New England Journal of Medicine*. 337, 881-887 (1997)
24. Kilimcioğlu AA, Özkol M, Bayindir P, Girginkardeşler N, Östan I, Ok Üz: The value of ultrasonography alone in screening surveys of cystic echinococcosis in children in Turkey. *Parasitology international*. 55, 273-275 (2006)
25. Larssen TB, Røvik J, Hoff SR, Horn A, Rosendahl K: The occurrence of asymptomatic and symptomatic simple hepatic cysts. A prospective, hospital based study. *Clinical Radiology*. 60, 1026-1029 (2005)
26. Legatt GR, Yang W, McManus DP: Serological evaluation of the 12 KDa subunit of antigen B in *Echinococcus granulosus* cyst fluid by immunoblot analysis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 86, 189-192 (1992)

27. Liance M, Janin V, Bresson-Hadni S, Vuitton DA, Houin R, Piarroux R: Immunodiagnosis of Echinococcus Infections: confirmatory testing and species differentiation by a new commercial Western Blot. *Journal of Clinical Microbiology*. 38, 3718-3721 (2000)
28. Liang P, MD, Cao B, MD, Wang Y, Yu X, MD, Yu D, Dong B, MD: Differential Diagnosis of Hepatic Cystic Lesions with Gray-scale and Color Doppler Sonography. *Journal of Clinical Ultrasound*. 33, 100-105 (2005)
29. Logar J, Soba B, Kotar T: Serological evidence for human cystic echinococcosis in Slovenia. *BMC Infectious Diseases*. 8, 63 (2008)
30. Loss M, Zülke C, Obed A, Stölzing O, Schlitt HJ: Chirurgische Therapie der benignen Lebertumoren. *Springer Medizin Verlag*. 79, 722-728 (2008)
31. Mata-Miranda P, Osnaya-Palma I, Rodríguez-Prado U, Gutiérrez-Marín A, Tawil M, Hernández-González S, Solano-Ceh M, Vilallvaso L, Martínez-Maya JJ, Maravilla, García-de-la-Tore G, Flisser A: Epidemiologic and Ultrasonographic Study of Echinococcosis in a Community in the State of México. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 77, 500-503 (2007)
32. McManus DP, Zhang W, Li J, Bartley PB: Echinococcosis. *Lancet*. 362, 1295-1304 (2003)
33. MacPherson CNL, Milner R: Performance characteristics and quality of community based ultrasound surveys for cystic and alveolar echinococcosis. *Acta Tropica*. 85 203-209 (2003)
34. Mortelé KJ, MD, Ros P, MD: Cystic Focal Liver Lesions in the Adult: Differential CT and MR Imaging Features. *Radiographics*. 21, 895-910 (2001)



35. Mrinal M Patnaik, MD, Alaka K. Desphande, MD: Diagnosis-Hydatid Cyst Disease. *Clinical Medicine and Research*. 5, 18 (2007)
36. Munzer, Daccak: New Perspectives in the Diagnosis of Echinococcus Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 13, 415-23 (1991)
37. Mzali R, Amar MB, Kallel W, Kolsoi K, Beyrouti M, Ayadi A: Liver cystic echinococcosis: which cysts are correlated with false negative indirect passive hemagglutination (IHA) *La Tunisie Médicale*. 85, 367-70 (2007)
38. Nepalia S, Joshi A, Shende A, Sharma SS: Management of Echinococcosis. *Review Article*. 1-7 (2006)
39. Rogan MT, Hai WY, Richardson R, Zeyhle E, Craig PS: Hydatid Cysts: Does every picture tell a story? *Science direct*. 431-438 (2006)
40. Scherer K, MD, Gupta N, MD, Caine WP, MD, Panda M, MD: Differential Diagnosis and Management of a Recurrent Hepatic Cyst: A Case Report and Review of Literature. *Journal of General Intern Medicine*. 24, 1161-1165 (2009)
41. Senyüz OF, Celayir AC, Kilic N, Celayir S, Sarimurat N, Erdogan E, Yeker D: hydatid disease of the liver in childhood. *Pediatric Surgery International*. 15, 217-220 (1999)
42. Siracusano A, Bruschi F: Cystic echinococcosis: progress and limits in epidemiology and immunodiagnosis. *Parasitologia*. 48, 65-66 (2006)
43. Stock K, Hann von Weyhern C, Lersch C: Kontrastmittel und B-Bild-Ultraschall in der Diagnostik und der Therapiekontrolle der hepatischen Echinokokkose bei einer türkischen Patientin. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 132, 2505-2508 (2007)

44. Tabain I, Sviben M, Ljubin-Sternak S, Vilibić-Čavlek T, Mlinarić-Galinović G: Seroprevalence of Echinococcus granulosus infection in Croatian patients with cystic liver disease. *Journal of Helminthology*. 25, 1-4 (2010)
45. Todorov T, Vutova K, Vachakov P, Boeva V, Mechkov G, Handjiev S, Donev S: double aldehyde stabilization of erythrocytes in the indirect hemagglutination for echinococcosis. *Parasitology international*. 52, 203-207 (2003)
46. von Sinner WN: Imaging of cystic echinococcosis. *Acta Tropica*. 67, 67-89 (1997)
47. WHO IGWE Klassifikation hepatischer Echinokokkuszysten (WHO/OIE Manual on echinokokkosis in humans and animals, Seite 32 und 34)
48. Zhang W, Li J, McManus DP: Concepts in immunology and diagnosis of hydatid disease. *Clinical Microbiology Reviews*. 16, 18-36 (2003)

## **DANKSAGUNG**

Ich möchte mich bei Prof. Dr. med. Wolfgang Kratzer für die schier endlose Geduld und das Verständnis, sowie die stets ermutigende Unterstützung und Hilfe während der gesamten Arbeit bedanken.

Dr. med. Beate Grüner danke ich für ihre Hilfe und das sie immer Zeit für mich und die Arbeit gefunden hat.

Bei Sümeyra Öztürk möchte ich mich für ihre freundliche Hilfe bei der Erstellung der Grafiken und Statistik und Überarbeitung der Arbeit bedanken.