

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Werner

**Prädikative Faktoren für ein krankheitsfreies Überleben nach
Leberresektion bei Patienten mit Echinokokkose**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München



Vorgelegt von
Sarah Barbara Jadwiga Zwingelberg
aus Erlangen

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Markus Guba

Mitberichterstatterinnen:

PD Dr. med. Inge Kroidl
Prof. Dr. med. Julia Mayerle

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

PD Dr. med. Michael Nikolaus Thomas

Dekan:

Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung:
09.07.2020

Inhaltsübersicht

1. Danksagung	S. 7
2. Einführung	S. 8
2.1. Cystische Echinokokkose	S. 11
2.1.1. Symptomatik	S. 14
2.1.2. Diagnostik	S. 16
2.2. Alveoläre Echinokokkose.....	S. 22
2.2.1. Symptomatik	S. 23
2.2.2. Diagnostik	S. 25
3. Ziel der Studie	S. 28
3.1. Cystische Echinokokkose	S. 29
3.2. Alveoläre Echinokokkose	S. 34
4. Material und Methodik	S. 37
5. Resultate	S. 39
5.1. Einführung	S. 39
5.2. Cystische Echinokokkose	S. 40
5.2.1. Patientenkollektiv	S. 40
5.2.2. Diagnostik	S. 42

5.2.2.1. Bildgebung	S. 42
5.2.2.2. Lokalisation	S. 43
5.2.2.3. Serologie, Klinische Chemie, Scores	S. 46
5.2.2.3.1. Serologie.....	S. 46
5.2.2.3.2. Klinische Chemie, Scores.....	S. 52
5.2.3. Behandlungsstrategie	S. 57
5.2.3.1. Übersicht Patientenkollektiv CE	S. 57
5.2.3.2. Behandlungsstrategie chirurgische Kohorte CE	S. 58
5.2.3.2.1. Neoadjuvante Therapie CE	S. 58
5.2.3.2.2. Operative Therapie CE	S. 59
5.2.3.2.3. Adjuvante Therapie CE	S. 61
5.2.3.3. Behandlungsstrategie internistische Kohorte CE	S. 62
5.2.4. Postoperative Komplikationen	S. 63
5.2.5. Verlaufskomplikation internistische Kohorte CE	S. 65
5.2.6. Rezidiv- Progredienz CE	S. 66
5.2.6.1. Rezidiv chirurgische Kohorte CE	S. 66
5.2.6.2. Progredienz internistische Kohorte CE	S. 68
5.2.7. Survival CE	S. 69
5.2.7.1. Survival gesamte CE Kohorte	S. 69
5.3. Alveoläre Echinokokkose	S. 70
5.3.1. Patientenkollektiv AE	S. 70
5.3.2. Diagnostik	S. 73
5.3.2.1. Bildgebung	S. 73
5.3.2.2. Lokalisation	S. 74
5.3.2.3. Serologie, Laborwerte, Scores	S. 76
5.3.2.3.1. Serologie.....	S. 76
5.3.2.3.2. Klinische Chemie, Scores.....	S. 78
5.3.3. Behandlungsstrategie	S. 82

5.3.3.1. Übersicht Patientenkollektiv AE	S.	82
5.3.3.2. Behandlungsstrategie chirurgische Kohorte AE	S.	83
5.3.3.2.1. Neoadjuvante Therapie AE	S.	83
5.3.3.2.2. Operative Therapie AE	S.	84
5.3.3.2.3 Adjuvante Therapie AE	S.	86
5.3.3.3. Behandlungsstrategie internistische Kohorte	S.	88
5.3.4. Postoperative Komplikationen	S.	89
5.3.5. Verlaufskomplikation internistische Kohorte AE	S.	91
5.3.6. Rezidiv- Progression AE	S.	92
5.3.6.1. Rezidiv chirurgische Kohorte AE	S.	93
5.3.6.2. Progression internistische Kohorte AE	S.	96
5.3.7. Survival AE	S.	97
5.3.7.1. Übersicht Survival gesamte AE Kohorte	S.	97
5.3.7.2. Survival chirurgische Kohorte AE	S.	99
5.3.7.3. Survival internistische Kohorte AE	S.	102
5.3.7.4. Ergänzende Analysen Survival AE	S.	103
5.3.7.5. Fazit Survival Gesamt- Kohorte AE	S.	104
6. Konklusion	S.	105
6.1. Cystische Echinokokkose.....	S.	105
6.2. Alveoläre Echinokokkose.....	S.	106
7. Diskussion/ Aussicht.....	S.	110
8. Quellenverzeichnis	S.	114
8.1. Abbildungsverzeichnis	S.	114
8.2. Literaturverzeichnis	S.	120

„Man muss viel gelernt haben, um über das, was man nicht weiß, fragen zu können.“

*Jean-Jacques Rousseau
(französischer Philosoph, Naturforscher und Komponist der Aufklärung,
1712-1778)*

1. Danksagung

Ich möchte mich an erster Stelle bei Prof. Dr. Markus Guba bedanken, der ein Potential in mir sah und mir die Möglichkeit gegeben hat unter seiner Obhut zu promovieren.

Als ich das Glück hatte bei meiner ersten Lebertransplantation an seiner Seite mit assistieren zu dürfen, sagte er zu mir: „Wer beharrlich ist, kommt im Leben weiter.“ Ein kleiner Satz mit großer Wirkung, den ich nie vergessen werde!

Du lebst und liebst die Medizin, das sieht man in jedem Detail deiner Arbeit - für deine Unterstützung und Inspiration möchte ich mich von Herzen bei Dir bedanken lieber Markus!

Ohne ihn würde ich nun nicht diese Sätze schreiben können- mein großer Dank gilt auch PD Dr. Michael Thomas.

Er hat mich bei allen meinen Vorhaben immer unterstützt, egal wann, wo und wie- auf ihn war und ist stets Verlass! Einen besseren Betreuer für eine Dissertation kann man sich fachlich, wie auch menschlich einfach nicht wünschen! Lieber Michael, ich danke dir hierfür wirklich aus tiefstem Herzen!

Mein größter Dank geht an meine Familie.

Sie gaben mir stets die Ruhe, die selbstlose Unterstützung, die Liebe und die Kraft nie meine Ziele und Träume aus den Augen zu verlieren. Ohne euch, wäre ich jetzt nicht da, wo ich stehe- Ich danke euch von Herzen für alles was ihr mir gebt- ich liebe euch...

2. Einführung

Die Echinokokkose bezeichnet eine Parasitose, die durch eine Infektion mit Zestoden der Gattung *Echinococcus* im Larvenstadium hervorgerufen wird. Es handelt sich hierbei um einen Bandwurm.

Der Lebenszyklus wird durch einen obligaten Wirtswechsel charakterisiert.

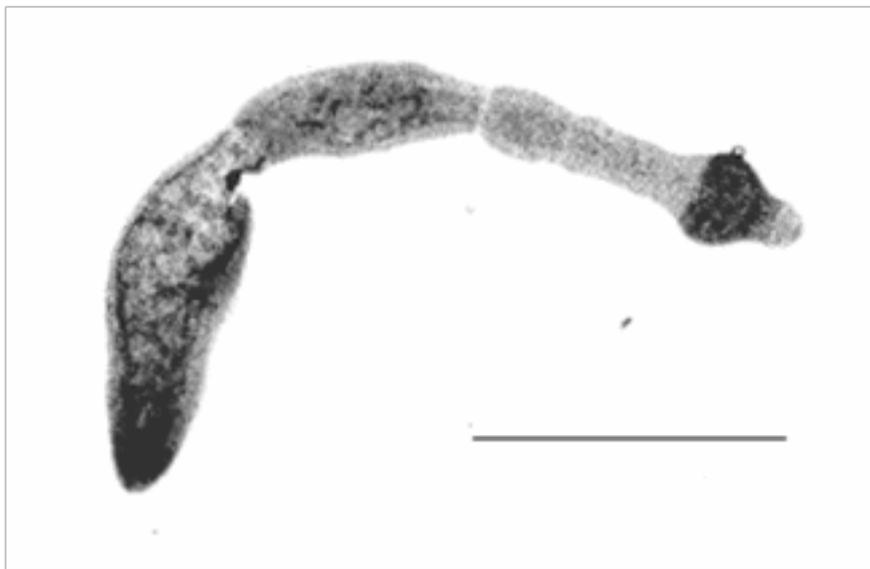


Abb.1 Stamm: Plattwürmer, Klasse: Cestoden (Bandwürmer) Art: *Echinococcus*,
b) mikroskopische Darstellung

Der pathogene Charakter, der im Darm des Endwirts (karnivore Säuger) vorkommenden adulten Zestoden, zeigt sich dabei lediglich erst bei einem starken Befall.

Hingegen dessen ist die Pathogenität, die die Larvenstadien (Metazestoden) im Zwischen- oder Fehlwirt (Mensch) zeigen, oftmals sehr stark ausgeprägt.

Die Zwischen- oder Fehlwirte infizieren sich hierbei primär durch die orale Aufnahme von Eiern, die zuvor durch den Endwirt ausgeschieden wurden.

Im Verlauf schlüpfen die Hakenlarven (Onkosphäre) aus den Eiern und durchdringen dabei die Darmwand. Hierbei können sich diese lymphogen sowie hämatogen in die inneren Organe verteilen. Als primärer Absiedlungsort ist meist ein hepatischer Befall zu beobachten.

Im Zielorgan, der wie beschrieben meist die Leber sowie die Lunge darstellt, entwickeln sich die Onkosphären folglich in ihr zweites Larvenstadium, die sogenannten Metazestoden oder Finnen. ⁽⁴³⁾

Die Kopfanlagen, die auch als Protoskolezes bezeichnet werden, entwickeln sich in den Metazestoden. Diese Protoskolezes können alsbald zum adulten Bandwurm heranwachsen, wenn der Zwischenwirt von einem Endwirt verzehrt wird.⁽¹⁰⁾

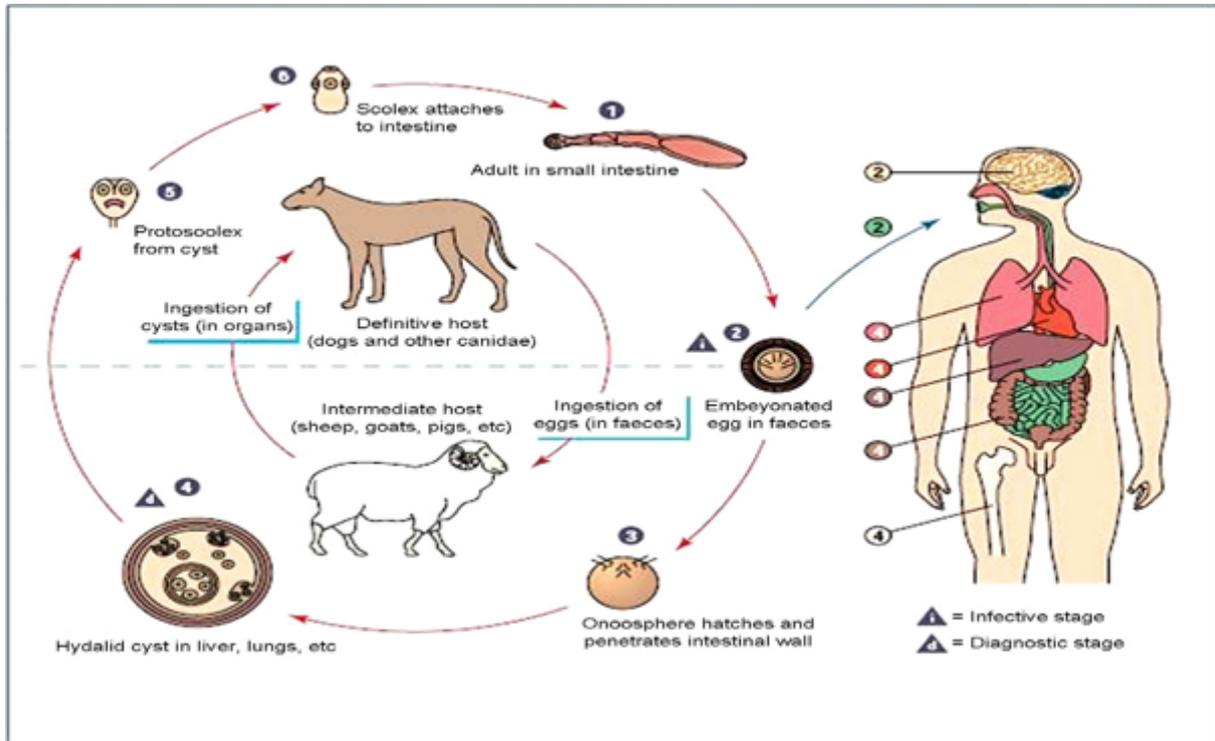


Abb.2: Lebenszyklus sowie Übertragung der Echinokokkose mit dem Menschen als Fehlwirt

Aktuell finden sich neun Subtypen innerhalb der Gattung der Echinococcose, die wie folgt differenziert werden können:

- *E. canadensis*,
- *E. equinus*,
- *E. felidis*,
- *E. oligathra*,
- *E. ortleppi*,
- *E. shiquicus*,
- *E. vogeli*
- *E. granulosus*,
- *E. multilocularis*

Die Pathogenität fällt je nach Befall, sehr unterschiedlich für den Menschen aus.

Dabei spielt der *Echinococcus granulosus*, der sogenannte Hundebandwurm, und der *Echinococcus multilocularis*, der sogenannte Fuchsbandwurm, die meiste Relevanz für den klinischen Alltag in unseren Breitengraden.⁽⁵⁾

Der klassische Übertragungsweg bei dem *Echinococcus granulosus* findet hierbei über Hunde und Katzen sowie durch Umweltkontaminationen statt. Der *Echinococcus multilocularis* wird vor allem über Füchse, Hunde und Katzen übertragen. Auch hier spielen Umweltkontaminationen eine Rolle, bedingt durch die Ausscheider der Eier. Durch deren Fäkalien können Obst wie Gemüse verunreinigt sein.⁽⁴³⁾

Im Folgenden wird der für uns relevante *Echinococcus granulosus* sowie der *Echinococcus multilocularis* näher betrachtet.

2.1. Cystische Echinokokkose

Das Krankheitsbild der cystischen Echinokokkose (CE) manifestiert sich durch eine Infektion des Menschen mit dem Subtyp *Echinococcus granulosus*, der weltweit beheimatet ist. ^(8,10,36)

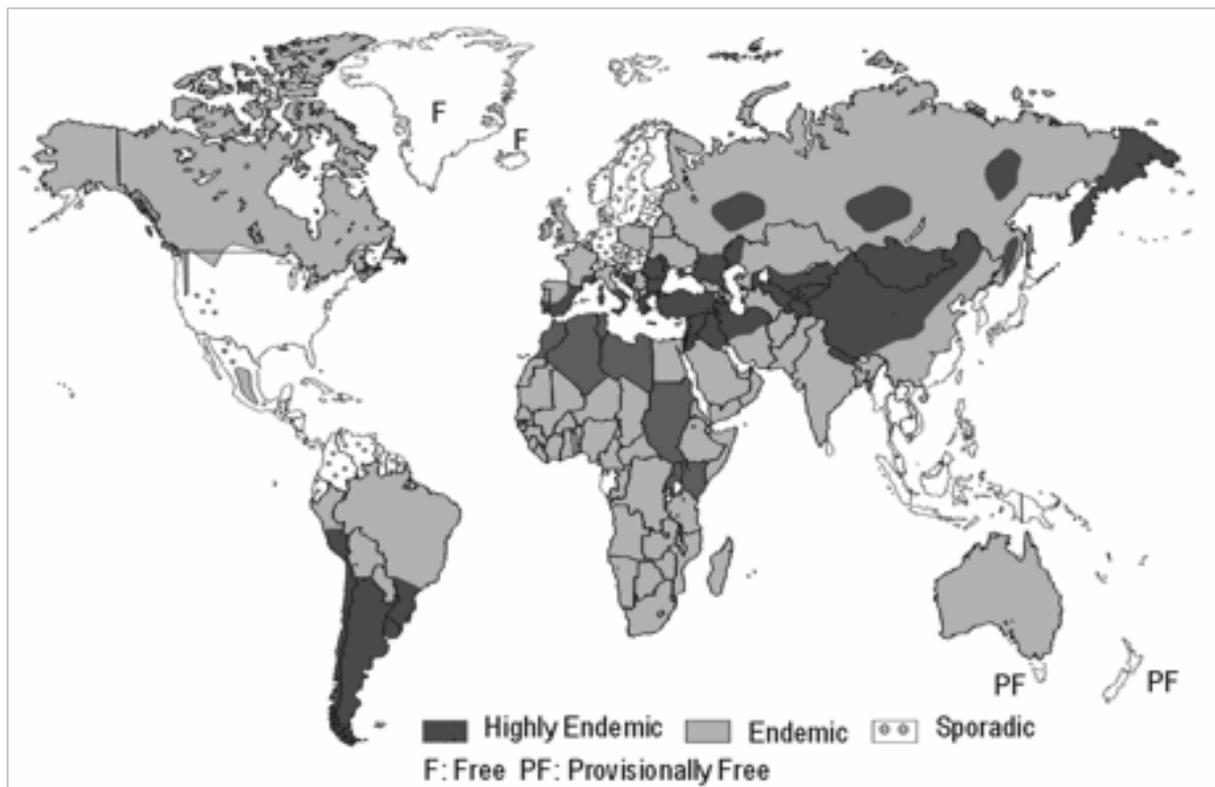


Abb. 3: Endemiegebiete des *Echinococcus granulosus*, Quelle: RKI

Zu den klassischen Endemiegebieten in Europa zählen vor allem die Mittelmeurländer, sowie die Länder des Balkans. Vor allem in der Region des Balkans stellt die Schafhaltung eine zentrale Bedeutung dar, da diese hier sehr weit verbreitet ist und beim Infektionsweg eine maßgebliche Rolle spielt. ⁽⁴⁰⁾

Den Hauptendwirt des *Echinococcus granulosus* stellt primär der Hund, in selteneren Fällen auch die Katze dar. Bei den Schafen und Rindern handelt es sich hierbei um Zwischenwirte. ⁽³⁵⁾

In den bekannten Endemiegebieten werden Hunde häufig mit den Eingeweiden von den geschlachteten Tieren gefüttert. Diese larvenhaltigen Innereien bewirken, dass sich bei dem Verzehr der Nahrung, die adulten Bandwürmer beim Hauptendwirt vermehren können. ⁽⁴³⁾

Bedingt durch die Domestizierung von Hunden und den damit verbundenen engen Kontakt mit dem Hauptendwirt kann es dazu kommen, dass sich der Mensch als Fehlwirt klassifiziert. Zuzufolge heutiger Erkenntnis ist eine autochthone Übertragung in Deutschland als relativ unwahrscheinlich einzustufen. ⁽⁴³⁾



Abb.4a: Verfütterung von larvenhaltigen Eingeweiden an Hauptendwirte (links)
Abb.4b: Exemplarisch: Domestizierung der Hauptendwirte stellt in Endemiegebieten ein hohes Übertragungsrisiko dar (rechts)

Der Zustrom von Migranten aus den bekannten Endemiegebieten erklärt am ehesten den Anstieg der Inzidenz der gemeldeten Erkrankung an das Robert-Koch- Institut (RKI) in Deutschland. Die Anzahl gemeldeter Fälle liegt seit 2003 in etwa bei einer konstanten Größenordnung mit einem Median von 74 Fällen pro Jahr, mit einer höheren Fallzahl im Jahr 2016 mit 119 Fällen ⁽³⁶⁾

Meist findet die Infektion in den jeweiligen Herkunftsländern statt und tritt mit Verzögerung in klinische Erscheinung. Auch importierte Hunde aus diesen Gebieten stellen einen Übertragungsweg der Infektion dar. ⁽⁴⁸⁾

Infektionsland	CE	AE	Nicht differenzierte Echinokokkose	Gesamt
Deutschland	7	22	1	30
Syrien	15			15
Irak	10	1	1	12
Türkei	4		2	6
Mazedonien	6			6
Rumänien	3			3
Afghanistan	2			2
Bulgarien	2			2
Andere	10	2	1	13
Ohne Angabe zum Infektionsland	16	5	4	25
Summe	75	30	9	114

Abb.5: Am häufigsten genannte Infektionsländer der gemeldeten Echinokokkose, Deutschland 2017, Quelle RKI

Charakteristisch für eine Infektion mit dem *Echinococcus granulosus* ist die Ausbildung einer wirtseitigen Bindegewebskapsel, die die entstehende Zyste umgibt. ⁽³⁷⁾

Die Leber ist zu 70% der Fälle primär befallen, weitere 20% zeigen die Lunge als Manifestationsort auf. In seltenen Fällen ist auch das Nervensystem sowie das kardiale System befallen oder sogar das muskuloskelettale System.

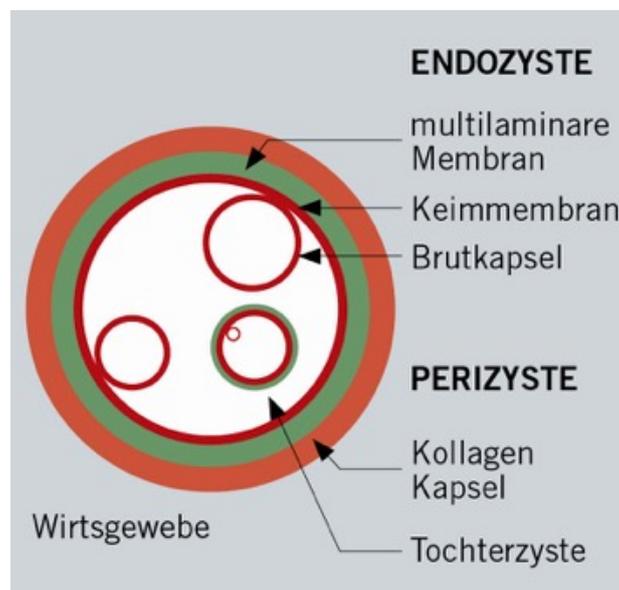


Abb.6: Schematische Darstellung der zystischen Echinokokkose

2.1.1. Symptomatik

Die Inkubationszeit der zystischen Echinokokkose, die meist asymptomatisch verläuft, kann mehrere Jahre bis hin zu Jahrzehnten betragen.

Im progredienten Verlauf zeigen sich dann schrittweise die ersten Symptome der zumeist solitären Zysten. Diese können in ca. 60% der Fälle beschrieben werden. Bedingt durch die progrediente Größenzunahme der Zysten wird das umgebende Gewebe, sowie die Nachbarorgane verdrängt. Hierdurch gewinnt die Erkrankung an Symptomatik und Dynamik. Hierbei klagen die betroffenen Patienten über rechtsseitig betonte Oberbauchschmerzen, Emesis sowie Abgeschlagenheit. Die Patienten zeigen meist keine klassische B-Symptomatik.⁽²²⁾

Bedingt durch eine spontane oder traumatische Zystenruptur kann der Patient Zeichen einer banalen allergischen Reaktion zeigen, jedoch ist auch eine anaphylaktische Schocksymptomatik hierbei als Komplikation möglich, sodass dies einer akuten Behandlung bedarf.^(3, 17)

Infolge einer Zystenruptur kann es zu einer hämatogenen sowie lymphatischen Streuung des Parasiten kommen, sodass man in solchen Fällen dann von einer sekundären Echinokokkose spricht.

Mögliche Komplikation stellt des Weiteren auch der Einbruch einer hydatidenhaltigen Zyste in das biliäre System dar, wodurch es zu Obstruktionen der Gallengangswege, sowie zu rezidivierende Cholangitiden kommen kann.⁽²³⁾

Symptomatisch treten die Patienten hierbei mit einem schmerzhaften Ikterus in Erscheinung. Bei pulmonalem Befall kommt es vermehrt zu einem Reizhusten. Das klinische Bild variiert hier je nach Befallsmuster.

Auch können Patienten mit CE asymptomatisch bleiben, sodass die Diagnose im Rahmen einer bildgebenden Diagnostik als Zufallsbefund gestellt wird.

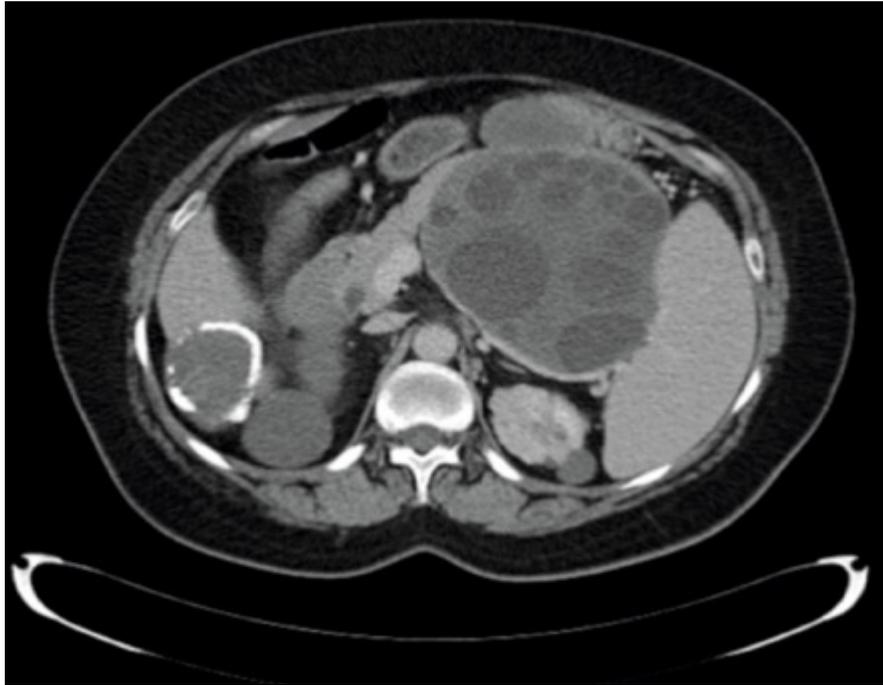


Abb.7: Zufallsbefund im CT: Kalzifikationen, Septen und Membranablösungen legen den Verdacht einer CE nahe.

2.1.2 Diagnostik

Bei abdominellen Befall durch den *Echinococcus granulosus* stellt die Sonographie ein sensitives sowie zeitgleich ein non-invasives Verfahren dar. ⁽²⁹⁾ Es stellt daher Teil der Basisdiagnostik der CE dar. Das sonographische Verfahren eignet sich hierbei durchaus zur Erstdiagnostik sowie zur Verlaufsüberwachung. ⁽¹¹⁾

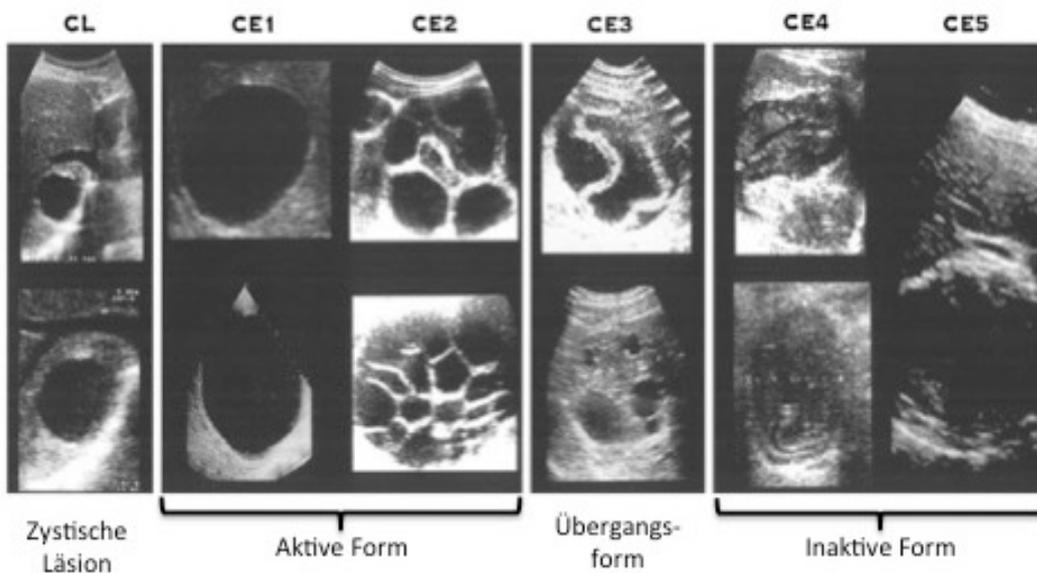


Abb.8: WHO-IWGE Ultraschall-Klassifikation von CE,
Eckert J. et. al. WHO/OIE Manual on Echinococcosis in Humans and Animal 2002



Abb.9: pathologisches Korrelat CE

Anhand der Konfiguration der zystischen Läsionen sowie der parasitären Aktivität kann die CE gruppiert werden. Dabei ergibt sich folgende Einteilung, die sich jeweils sonographisch in Abb.8 zeigt:

Dem Stadium CE1 und CE2 werden die aktiven Zysten zugeordnet. CE3 stellt die Übergangsform dar und beschreibt die Zwischenstufe zwischen der aktiven und inaktiven Form der Zysten. CE4 und CE5 werden für die Klassifizierung der inaktiven Zysten verwendet.

Die Sensitivität der Sonographie liegt hierbei zwischen 93 bis 98 % und die Spezifität zwischen 88 bis 90 %.

Als weiteres bildgebendes Verfahren eignet sich die Computertomographie sowie die Magnetresonanztomographie.

Beide Untersuchungen sind für eine präoperative Planung vor chirurgischer Sanierung unabdingbar. Bei dieser Art der Bildgebung können auch extra-abdominelle Lokalisationen von parasitären Herden nachgewiesen werden, die mittels der Sonographie gar nicht, gegebenenfalls nur schwer, nachweisbar sind. Auch bei sonographisch erschwerten Bedingungen, wie zum Beispiel bei Adipositas, Meteorismus oder einer subdiaphragmalen Lokalisation und auch bei komplizierten Zysten, zum Beispiel bei vorliegendem Abszess oder einer zysto- biliären Fistel, ist die CT sowie MRT deutlich überlegen und erleichtern die operative Planung. ^(5,6,7)

Der serologische Nachweis von Echinococcus granulosus spezifischen Antikörpern sollte bei bildmorphologischen Verdacht auf eine Echinokokkose immunologisch erfolgen. Allerdings fällt diese Testung nur bei 55% der Fälle positiv aus. ^(31,43)

Für die Testung auf Antikörper können hierbei diverse Verfahren, wie ELISA, Latex- Agglutinationstest sowie IHA verwendet werden. Dabei wird die gewonnene Zystenflüssigkeit, die Antigene enthält, mit speziellen Antikörpern getestet.

Im Rahmen der Testung kann eine Kreuzreaktion mit anderen Helminthen Antigenen stattfinden, welche auch die geringe Spezifität erklären.

Sensitivities of various assays for antibody detection in patients with confirmed cystic echinococcosis*

Test	Organ sites of cysts and number of patients (N)			
	Liver (N: 41)	Lung (N: 79)	Liver and lung (N: 49)	Others (N: 7)
	Sensitivity (%)			
Latex agglutination (LA)	80	58	88	57
Indirect haemagglutination (IHA)	80	61	90	57
Immunoelectrophoresis (IEP)	68	51	71	50
IgG-ELISA	93	83	96	93

Abb.10: Eckert J. et. al. WHO/OIE Manual on Echinococcosis in Humans and Animal 2002

2.2. Alveoläre Echinokokkose

Die alveoläre Echinokokkose wird synonym mit dem Begriff der Echinococosis multilocularis verwendet, da dieser den Erreger darstellt. Es stellt in Europa die gefährlichste Zoonose dar. ^(10,42,48)

Der Fuchsbandwurm findet sich vor allem in der nördlichen Hemisphäre wieder, sodass in Europa Süddeutschland, die nördliche Schweiz, der Westen Österreichs sowie der Osten Frankreichs geographisch in das Endemiegebiet eingeschlossen werden. Daher zählen diese Länder zu den hochendemischen Gebieten. ^(13,14)

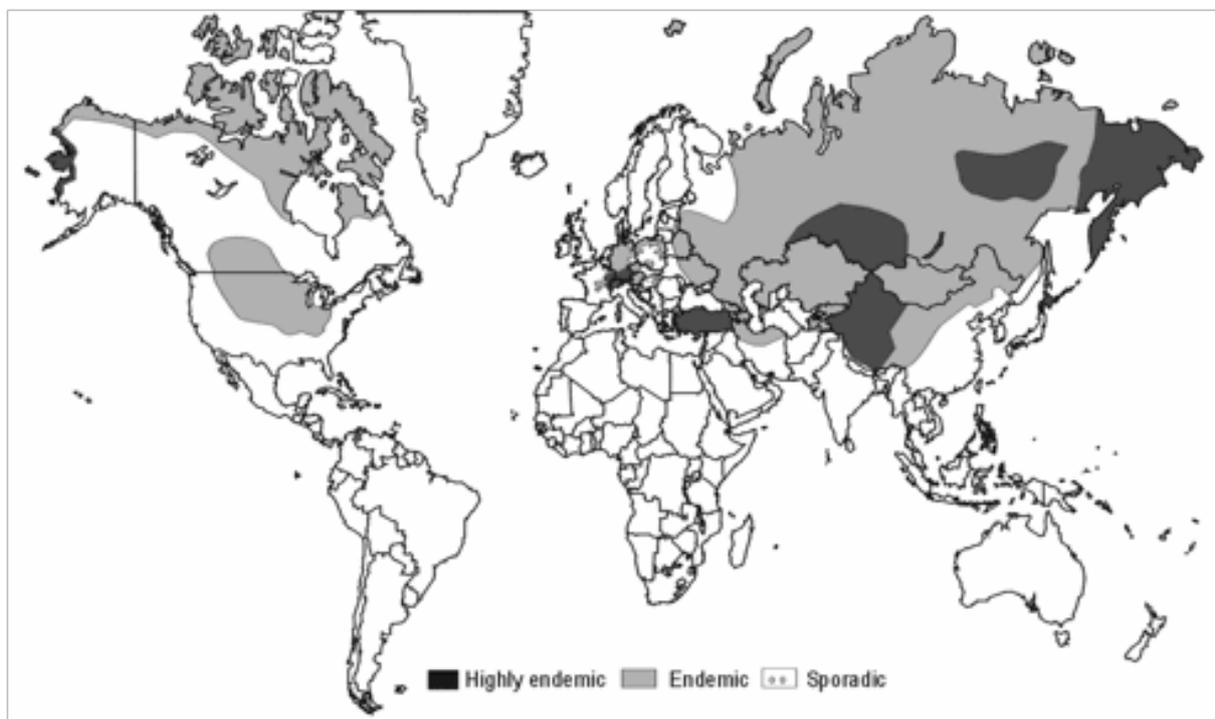


Abb. 11: Globale geographische Verteilung alveolären Echinokokkose

Der *Echinococcus multilocularis* besiedelt das Intestinum tenue des Rotfuchses, welcher in diesen Breitengraden beheimatet ist. Von diesem Hintergrund aus rührt auch die Bezeichnung des Fuchsbandwurmes.⁽⁴³⁾

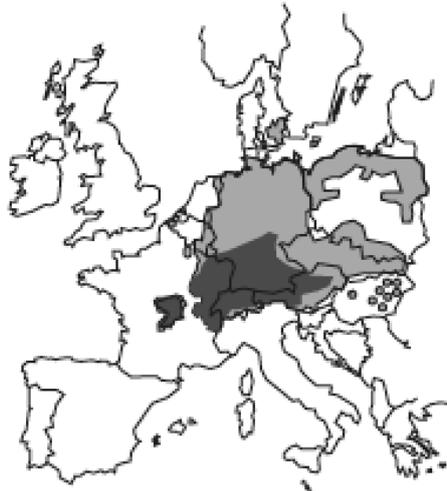


Fig. 4. The geographical range of *E. multilocularis* in Europe recognized in 1990 ■ and 2000 □. Data from Eckert et al. (2000) and Romig For EurEchinoReg (2002). © Institute für Parasitologie, Universität Zürich.

Abb. 12: Geographische Verteilung alveolären Echinokokkose in Europa

Die Exkremente des Rotfuchses beinhalten unter anderem die pathogenen Bandwurmeier. Kleine Nagetiere stellen den perfekten Zwischenwirt dar, da diese die ausgeschiedenen Eier über die Nahrung aufnehmen. Dabei wird im Laufe des Verdauungsprozesses die Darmschleimhaut penetriert und die Eier gelangen durch den portalvenösen Fluss primär in die Leber.⁽⁴³⁾

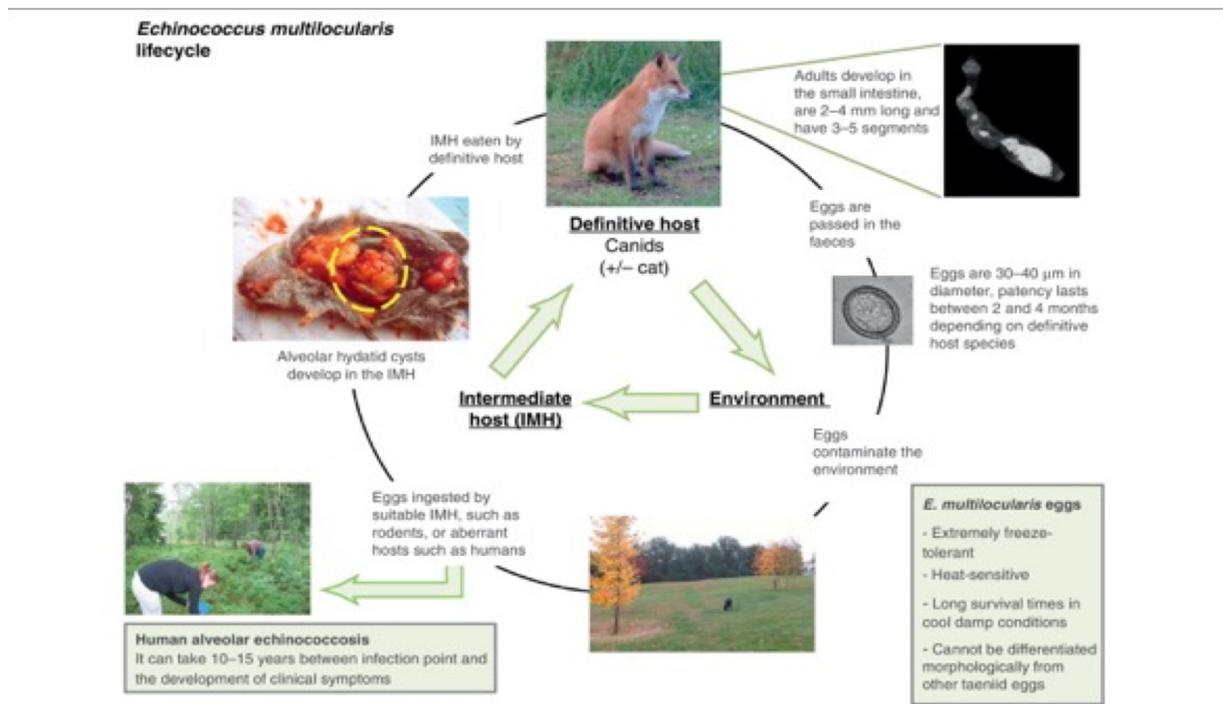


Abb. 13: Lebenszyklus alveoläre Echinokokkose

Im Verlauf der Erkrankung entwickeln sich vielkammerige Lebertumore, die sich im Gegensatz zur cystischen Echinokokkose nicht als geschlossene Zysten präsentieren, sondern sich vielmehr durch ein infiltrativ destruktives Wachstum kennzeichnen. Dieser Prozess und die Dynamik sind dabei mit der Pathologie eines malignen Tumors vergleichbar.

Das hepatische Gewebe wird hierbei durch die Protoscolices durchsetzt, die vom Keimepithel gebildet werden. Hieraus kann sich dann der adulte Fuchsbandwurm entwickeln, sobald dieser von einem Fuchs verzehrt wird. Somit stellt dieser Lebenszyklus ein geschlossenes System dar, bis auf die Tatsache, dass auch der Mensch in diesen Kreislauf fälschlicher Weise mit eintreten kann- und zwar als Fehlwirt.

Der Mensch infiziert sich hierbei über den Kontakt mit Fuchsbandwurmeiern. Mögliche Infektionswege stellen hierbei kontaminiertes Wasser, der Genuss von verunreinigten Vegetabilien, bedingt durch die Erde oder durch direkten Kontakt mit dem erkrankten Wirt. Auch Schmutz- und Schmierinfektionen können für die humane Infektion ursächlich sein. ^(43,46)

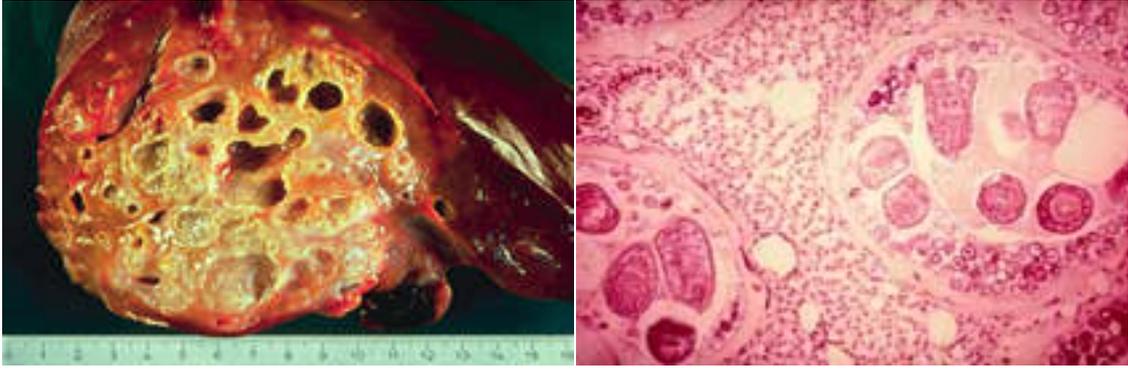


Abb.14: Exemplarisch: pathologisches Präparat einer alveolären Echinokokkose:
Hier zeigen sich auffällige multiple, kleinste zystische Veränderungen mit invasivem, destruktivem
Wachstumsverhalten (li); Histologie: Finnen und Protoscolices (re)

2.2.1. Symptomatik

Die Inkubationszeit der alveolären Echinokokkose, die meist asymptomatisch verläuft, kann fünf Jahre bis hin zu fünfzehn Jahren im Durchschnitt betragen, da das Wachstum der Larve langsam erfolgt. Dabei zeigt sich im klinischen Bild eine Ein-Drittel-Regel:

33% der Patienten zeigen sich erstmals aufgrund von einem progredienten Ikterus mit Cholestase symptomatisch, weitere 33 % treten durch rechtsseitig betonte epigastrische Schmerzen symptomatisch in Erscheinung. Diese lokalisierten Schmerzen lassen sich durch die zunehmende Spannung der hepatischen Capsula fibrosa erklären.⁽⁴⁵⁾

Bei den restlichen 33% der Patienten präsentiert sich ein unspezifisches klinisches Bild, das sich beispielsweise durch Müdigkeit, Gewichtsverlust, Hepatomegalie oder Laborwertveränderungen manifestiert. Bei diesen Patienten wird im Rahmen der Symptomabklärung der Zufallsbefund der alveolären Echinokokkose gestellt.

Zu 99% findet primär ein hepatischer Befall statt. Bedingt durch das invasive und destruktive Wachstumsverhalten der Larven können zunehmend auch benachbarte Organe verdrängt werden. Durch die hämatogene sowie lymphogene Streuung können sich auch in anderen Körperregionen Metastasen bilden.^(20,45) Bevorzugte Metastasen entstehen hierbei pulmonal sowie neuronal – sprich vor allem findet hier eine Absiedlung in den Hemisphären des Gehirns statt. In der Literatur werden auch orbitale Manifestationen vereinzelt beschrieben.^(16,18) Spenale Metastasen sind ebenfalls möglich.

Da dieser Prozess und die gesamte Dynamik der Infektion mit der Pathologie eines malignen Tumors vergleichbar ist, kann zudem ein B- Symptomatik bestehen.



Abb.15: Exemplarisch:
pathologisches Präparat einer alveolären
Echinokokkose:
In 50-90 % ist eine Nekrosehöhle sowie in
66-90% der Fälle eine Kalzifikation zu finden



Abb.16:
Sonographisch sichtbar kleine multiple Zysten,
die wenige Millimeter groß sind



Abb.17:
Sonographisch sichtbare Verkalkungen

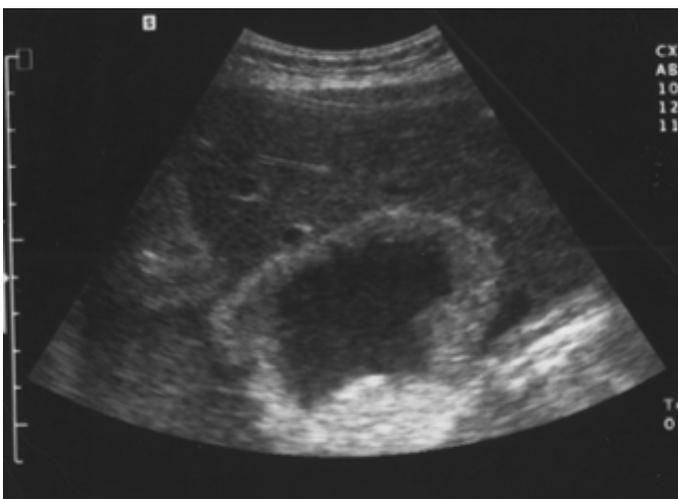


Abb.18: Sonographisch sichtbare
Nekrosehöhle

2.2.2 Diagnostik

Die alveoläre Echinokokkose wird anhand von den anamnestisch erhobenen Daten, wie Beruf und Herkunft, den klinischen Befunden, inklusive serologischer Marker, und anhand von diversen Bildgebungen, wie der Sonographie und CT oder MRT- Untersuchung, diagnostiziert. Zur Sicherung der Diagnosestellung sollte zudem eine histopathologische Untersuchung des Befundes erfolgen.^(5,6,7)

Der serologische Nachweis der alveolären Echinokokkose erfolgt über diverse speziell aufgereinigte sowie rekombinante Antikörper. Diese serologischen Testverfahren zeigen mit 90-100% eine hohe Sensitivität sowie eine Spezifität mit 95-100% auf. Daher ist der serologische Nachweis des Echinokokkus multilocularis ein hochwertiges diagnostisches Werkzeug zur Detektion der Infektion.

Wie in den zuvor aufgeführten sonographischen Abbildungen (Abb.16-18) kann man bei der Ultraschalluntersuchung eine pseudoneoplastische Raumforderung mit einer heterogenen sowie unregelmäßig begrenzten Echostruktur erkennen. Dabei können sich neben multiplen zystischen Arealen auch Nekrosehöhlen (Abb.18) darstellen, auch können sich pathognomonische Verkalkungen (Abb.17) echoreich bemerkbar machen. Diese Verkalkungen sind jedoch in der Computertomographie am besten darstellbar.

So verwundert es nicht, dass die CT und MRT Untersuchung für eine präoperative Planung vor chirurgischer Resektion essentiell sind.

Bei beiden Bildgebungsverfahren können auch extrahepatische Lokalisationen von parasitären Läsionen nachgewiesen werden, die mittels der Sonographie gar nicht, gegebenenfalls nur schwer, abgeklärt werden können. Vor allem die Magnetresonanztomographie hat sich hier bewährt und genießt hier einen exponierten Stellenwert.⁽⁴¹⁾

Nichtsdestotrotz stellt die Sonographie einen zentralen Pfeiler in der Primär- sowie Verlaufsdagnostik dar.

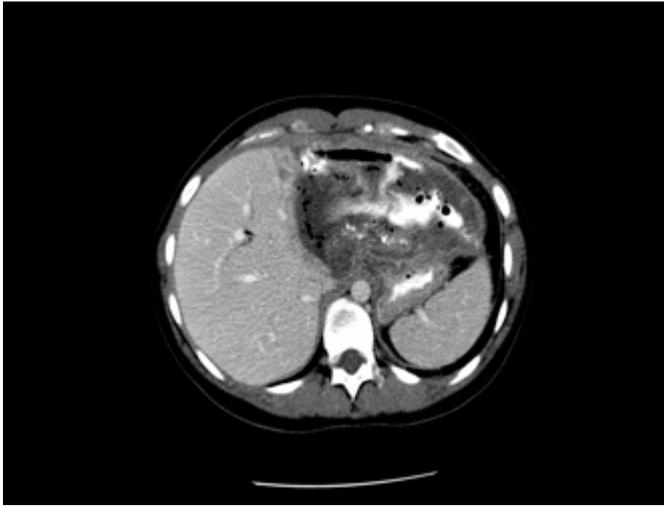


Abb.19:
Fallbeispiel AVGT Klinikum Grosshadern
der LMU:
CT mit zystischen Arealen sowie sichtbaren
Verkalkungen

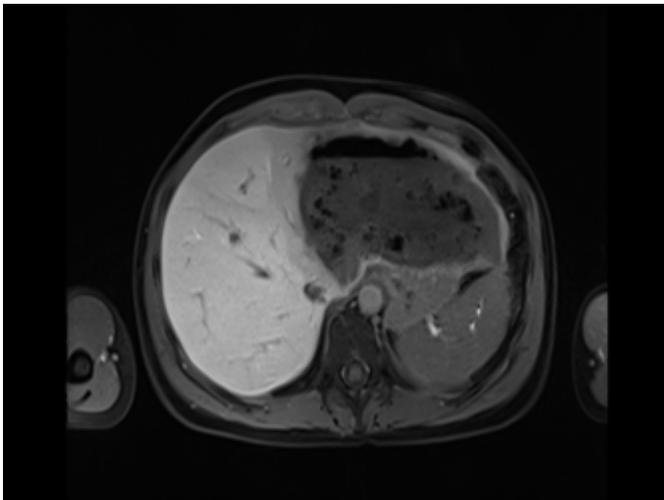


Abb.20:
Fallbeispiel AVGT Klinikum
Grosshadern der LMU:
MRT mit zystischen Arealen sowie
abgrenzbaren Nekrosehöhlen

Möglich ist auch der Einsatz eines PET- CTs. Durch dieses CT, welches zusätzliche Informationen über die Aktivität des Parasiten bringt, können vor allem Verlaufsbeobachtungen durchgeführt werden, beispielsweise bei alleiniger Therapie mit Albendazol oder Mebendazol. Diese Antihelminthika finden unter anderem in der Therapie der Echinokokkose Anwendung. ^(5,6,7,19)

Auch zur Detektion von Rezidiven, beispielsweise nach chirurgischer Sanierung, kann das PET- CT hilfreich sein.

Die alveoläre Echinokokkose wird anhand von den bildgebenden Befunden entsprechend der Vorgabe der *WHO Informal Working Group of Echinococcosis (WHO-IWGE)* in eine sogenannte PNM Klassifikation eingeteilt. ⁽⁴⁸⁾

Dabei wird das Ausmaß des hepatischen Befalls (P), die Einbeziehung von Nachbarorganen (N) und das Vorhandensein von Fernmetastasen (M) berücksichtigt und bewertet.

P	Hepatic localisation of the parasite
PX	Primary tumour cannot be assessed
P0	No detectable tumour in the liver
P1	Peripheral lesions without proximal vascular and/or biliar involvement
P2	Central lesions with proximal vascular and/or biliar involvement of one lobe ^a
P3	Central lesions with hilar vascular or biliar involvement of both lobes and/or with involvement of two hepatic veins
P4	Any liver lesion with extension along the vessels ^b and the biliary tree
N	Extra-hepatic involvement of neighbouring organs [diaphragm, lung, pleura, pericardium, heart, gastric and duodenal wall, adrenal glands, peritoneum, retroperitoneum, parietal wall (muscles, skin, bone), pancreas, regional lymph nodes, liver ligaments, kidney]
NX	Not evaluable
N0	No regional involvement
N1	Regional involvement of contiguous organs or tissues
M	The absence or presence of distant metastasis [lung, distant lymph nodes, spleen, CNS, orbital, bone, skin, muscle, kidney, distant peritoneum and retroperitoneum]
MX	Not completely evaluated
M0	No metastasis ^c
M1	Metastasis

Abb. 21: PNM-Klassifikation der AE der WHO-IWGE

3. Ziel

Nachdem die Pathogenese, das klinische Bild sowie die Diagnostik der Erkrankung der cystischen sowie alveolären Echinokokkose nun genauer durchleuchtet wurden, stellt sich nun die Frage, welche Therapie-Optionen gegeben sind. Auch stellt sich die Frage, welche Patienten von welcher Therapie am meisten profitieren und welche Patientengruppe mit welcher Therapie-Option das beste Survival sowie Outcome aufzeigt. Auch stellt sich die Frage, welche prädikative Faktoren für ein krankheitsfreies Überleben nach operativer Resektion eine Rolle spielen.

Während die zystische Echinokokkose heutzutage einer stadienabhängigen Behandlung unterzogen werden sollte und somit nur in seltenen Fällen chirurgisch therapiert wird, stellt bei der alveolären Echinokokkose die chirurgische Resektion bzw. in Ausnahmefällen die Lebertransplantation die einzige kurative Therapiestrategie dar.

Dank der Einführung von Anthelminthika wie Albendazol konnten auch in Fällen eines disseminierten Befalls bzw. einer stattgehabten R1-Resektion eine deutliche Steigerung des Überlebens mit 10-Jahres Überlebensraten von bis zu 85% erzielt werden.

Welchen Stellenwert die chirurgische Resektion in Kombination mit einer adjuvanten Albendazol- Therapie im Vergleich zu einer alleinigen Albendazol- Therapie aufweist ist bis heute ungeklärt und soll in dieser Arbeit beleuchtet werden.

Zur Behandlung der cystischen sowie alveolären Echinokokkose stehen eine Vielzahl von invasiven Verfahren neben der konservativen Therapie mit Anthelminthika, wie Albendazol oder Mebendazol zur Verfügung. Daher werden diese Verfahren im Nachgang ausführlich erläutert.

Es stellt sich die Frage, wie man aktuelle Therapieoptionen verbessern kann, um ein optimales Patienten- Outcome zu generieren.

3.1 Cystische Echinokokkose

Bei einer Infektion mit *Echinokokkus granulosus* besteht aktuell ein Stadien-gerechtes Therapie- Schema. Aufgrund der geringen Fallzahlen in Deutschland, sowie der komplexen Therapie der Erkrankung, sollte der Patient stets einem spezialisierten Zentrum zugewiesen werden.

Neben der chirurgischen Resektion besteht auch die Möglichkeit einer medikamentösen sowie perkutanen Therapie. In angebrachten Situationen kann auch das „Watch and wait“-Verfahren eine sinnvolle Option darstellen.

Bei Zysten mit einem Durchmesser von über 5cm, die sich sonographisch in das Stadium CE2 bis CE3 einordnen lassen, sowie bei multiplen Tochterzysten und rupturgefährdeten Zysten, die einen anaphylaktischen Schock als Komplikation aufweisen können, sollte eine chirurgische Resektion angestrebt werden.

Eine erhöhte Rupturgefahr ist vor allem bei oberflächlich lokalisierten Zysten sowie bei Zysten, die bereits in das biliäre System eingebrochen sind, gegeben. Die Ruptur der Zyste kann dabei spontan oder auf dem Boden eines eingetretenen Traumas entstehen. Auch eine zuvor mit Albendazol therapierte Echinokokkose kann die Wand der Zyste ausdünnen und somit das Risiko einer Ruptur und somit einem Austritt von Zystenflüssigkeit und einer sekundären Echinokokkose begünstigen.

Auch besteht die Möglichkeit, dass eine progredient wachsende Zyste aufgrund ihrer Größe benachbarte Organe und Strukturen einengt und somit an weiterer Symptomatik gewinnt. Diese Zysten sollten primär chirurgisch reseziert werden.
(2,30, 38,39)

Um das Outcome für die Patienten zu maximieren, sollte eine sekundäre Aussaat des *Echinokokkus granulosus* während der operativen Resektion strikt vermieden werden. Da das Risiko bei einem operativen Verfahren durch Manipulation am Infektionsherd gegeben ist, sollte präoperativ für 24 Stunden eine Albendazol- Therapie (400mg/2x/d) eingeleitet werden.

Grundsätzlich kann eine Resektion offen sowie laparoskopisch erfolgen.⁽⁴¹⁾ Ein mögliches Verfahren stellt hierbei die geschlossene Perizystektomie dar, bei welcher die gesamte Zyste en bloc reseziert wird, ohne dass die selbige eröffnet werden muss.

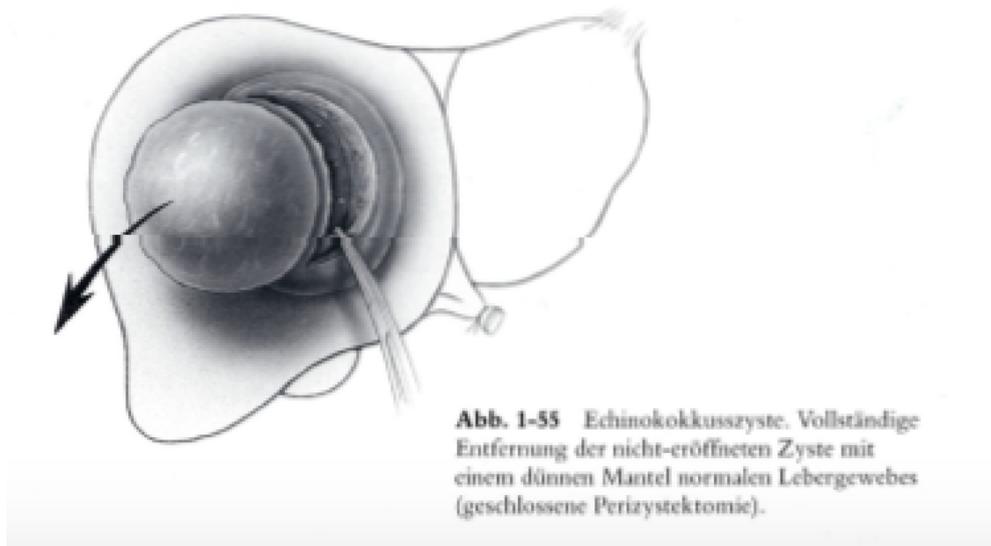


Abb.22: schematische Darstellung geschlossene Perizystektomie

Des Weiteren besteht auch die Option einer offenen Zystektomie. Hierbei wird intraoperativ die Zyste mithilfe von protoskoliziden Substanzen (95% Ethanol, 20%NaCl) punktiert. Gleichzeitig erfolgt eine Bauchtuchumlegung, die in 20% NaCl getränkt sind. Dadurch wird die Zyste sterilisiert und der Zysteninhalt kann folglich meist komplikationslos abgesaugt werden. Im Anschluss wird die Parasitenkapsel vollständig entfernt.⁽³⁴⁾



Abb.23: schematische Darstellung der offenen Perizystektomie

Eine weitere Möglichkeit im Rahmen einer chirurgischen Therapie der zystischen Echinokokkose besteht in einer anatomischen Leberresektion.

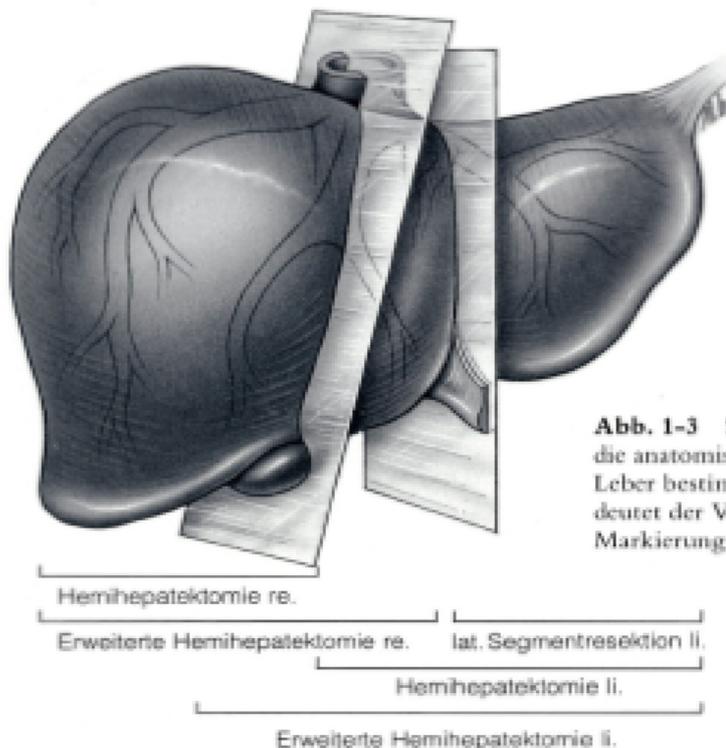


Abb. 1-3 Schematische Darstellung der durch die anatomische und funktionelle Teilung der Leber bestimmten Resektionsebenen. Angedeutet der Verlauf der drei großen Lebervenen. Markierung der „klassischen“ Leberresektionen.

Abb.24: schematische Darstellung der anatomischen Resektionsmöglichkeiten

In Entwicklungsländern wird häufig eine perkutane Therapie verwendet, die sogenannte PAIR (puncture, aspirate, inject, reaspirate). Bei diesem Verfahren erfolgt unter Ultraschall oder CT-Kontrolle eine perkutane Punktion der Zyste. Daraufhin wird der Zysteninhalt vorsichtig aspiriert. Im Anschluss wird 95% Ethanol als protoskolize Substanz in das Zystenlumen injiziert und nach erfolgter Einwirkzeit von mind. 15min die Flüssigkeit reaspiriert.⁽³⁴⁾ Dieses Verfahren eignet sich vor allem bei inoperablen Patienten sowie bei intrahepatisch gelegenen Zysten, die transhepatisch punktiert werden können. Eine weitere Indikation liegt beim Stadium CE1 und CE3 vor, sowie bei Zysten ohne bekannte Tochterzysten.

Bei oberflächlich gelegenen Zysten, zum Beispiel im Rahmen einer sekundären Echinokokkose, sowie bei Zysten mit multiplen Septen oder Kontakt zum Gallengangssystem mit folglich sekundärer Cholangitis stellt die PAIR eine Kontraindikation dar.⁽²¹⁾ Auch hier ist eine periinterventionelle Therapie mithilfe von Albendazol obligat.

Die rein konservative Therapie ohne chirurgische Sanierung mithilfe von Albendazol (Eskazole® , 400mg) oder Mebendazol (Vermox® , 500mg) ist bei Patienten indiziert, bei denen ein technisch oder funktionell nicht operabler Befund vorliegt oder bei den Patienten, die einen multiplen Organbefall aufzeigen oder bei welchen gar eine peritoneale Aussaat besteht.

Insbesondere Patienten mit kleineren Zysten von weniger als 5cm profitieren in erster Linie von einer rein konservativen Therapie.

Der Wirkmechanismus liegt bei den Benzimidazole in der Inhibition der Mikrotubuli und in der Bildung eines gestörten Glucose- Stoffwechsels, sodass die Larven sprichwörtlich verhungern.

Bei Albendazol handelt es sich um eine unpolare Substanz und zeigt somit eine schlechte Hydrophilie auf, sodass es primär schlecht aus dem Intestinum resorbiert werden kann. Die Resorptionsrate kann jedoch um das Fünffache gesteigert werden, indem die per orale Einnahme zu fettreichen Mahlzeiten erfolgt.

In der primären Biotransformation wird der Wirkstoff zu Albendazolsulfoxid verstoffwechselt. Die anthelminthische Wirkung beruht in erster Linie auf der Bildung des Metaboliten. Dieser hält sich mit einer HWZ von ca. acht Stunden im Blut und wird anschließend in das biliäre System exkretiert.

Die Dosierung sollte hier bei Albendazol 10-15mg/kg/d alle 12 Stunden betragen, bei Mebendazol liegt die anvisierte Dosis bei 40-50mg/kg/d alle acht Stunden.

Jedoch bedingt die lokale Effektivität auch einen Anstieg der Transaminasen, sodass diese im Verlauf kontrolliert werden müssen. Auch die Folgen einer Knochenmarkssuppression können sich bei der anthelminthischen Therapie als klinisches Bild präsentieren.

Kontraindikationen für eine alleinige Albendazol -Therapie stellen eine Schwangerschaft dar, da aktuell nicht belegt ist, ob die anthelminthische Therapie nicht doch eine potentiell teratogene Wirkung auf den Feten hat.

Auch bei Zysten, die eine oberflächliche Lokalisation aufzeigen, sollte keine reine konservative Therapie erfolgen, da die Wand der Zyste, wie bereits beschrieben, ausgedünnt wird und dies ein erhöhtes Risiko für eine Ruptur der Zyste darstellt, wodurch es zu einer sekundären Echinokokkose kommen kann. Dies kann mit erheblichen Komplikationen verbunden sein. Bei solchen Patienten sollte stets eine operative Therapie im Vordergrund stehen.

Im Rahmen der Therapieplanung muss stets die Invasivität mit den möglich folgenden Komplikationen sowie die Effektivität und die Rekurrenz abgewogen werden, um das beste Outcome für den Patienten zu erzielen.

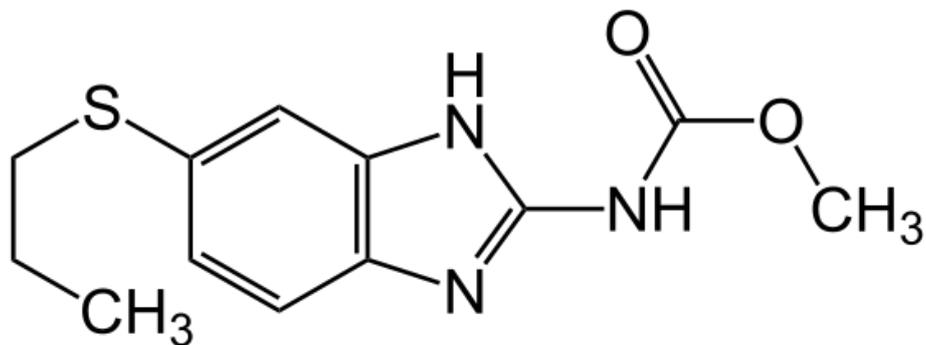


Abb. 25: Strukturformel Methyl-5-(propylthio) -2-benzimidazolcarbamate,
Albendazol®

3.2. Alveoläre Echinokokkose

Patienten, die bei Diagnosestellung der alveolären Echinokokkose als primär nicht resektabel erscheinen, sollten vorerst eine konservative Therapie mit Albendazol oder Mebendazol erhalten. Benzimidazole zeigen jedoch einen nur parasitostatischen Effekt, sodass meist die Progredienz der Erkrankung nur mithilfe einer lebenslangen Therapie eingedämmt werden kann. Aufgrund des bereits beschriebenen Transaminasenanstiegs sowie zur Verlaufskontrolle der Infektion, sollte eine engmaschige Kontrolle in spezialisierten Zentren erfolgen. Bei Regredienz der parasitären Herde kann als sekundäre Therapie eine chirurgische Resektion in Erwägung gezogen werden.

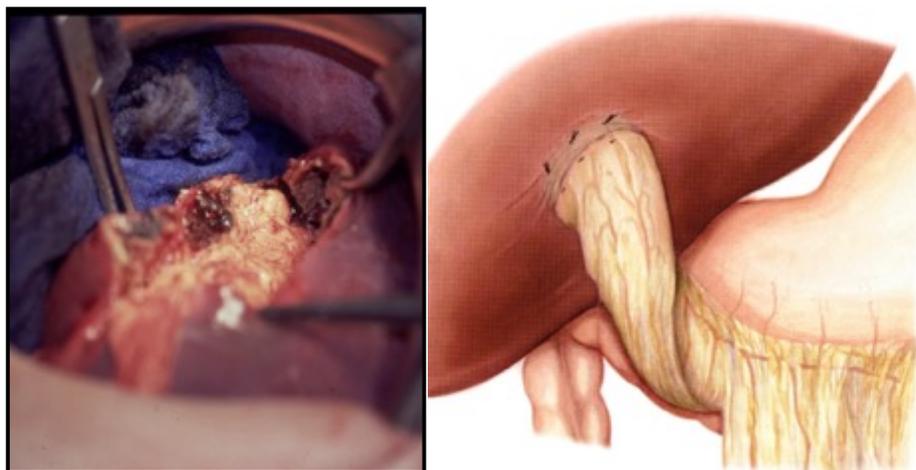


Abb.26: offene Zystektomie mit möglicher Deckelung mithilfe Omentumplastik

Wenn eine chirurgische Resektion anatomisch sowie aufgrund der klinischen Befunde möglich ist, sollte eine vollständige Resektion des betroffenen Leberparenchyms erfolgen, bei Notwendigkeit auch die Resektion angrenzender Organe.

Die vollständige R0 Resektion kann ein kuratives Ergebnis liefern, wenn der betroffene Herd en bloc mit einer no-touch Technik reseziert wird. Die Resektion der alveolären Echinokokkose wird daher analog der onkologischen Leitlinien behandelt. Es sollte folglich auch eine vollständige Lymphknotenadenektomie erfolgen.

In den überwiegenden Fällen ist der Leberhilus infiltriert und es findet sich ein rechtsseitig betonter Befall der Leber, sodass in diesen Fällen eine anatomische Hemihepatektomie rechts durchzuführen ist. Bei ausgedehnten Befunden kann auch eine erweiterte rechtsseitige Hemihepatektomie nötig sein, da die Resektion möglichst im Gesunden erfolgen sollte. Auch in diesem Fall ist stets eine präoperative Behandlung mit Albendazol empfehlenswert.

Im postoperativen Verlauf sollten regelmäßige Kontrollen erfolgen, um Rezidive frühzeitig zu erkennen und um geeignete Therapiemaßnahmen einzuleiten.

Eine Einnahme von Albendazol wird postoperativ bei R0 Resektion für aktuell für 24 Monate empfohlen. Bei R1 Resektionsergebnissen sollte eine lebenslange Therapie mit Benzimidazolen erfolgen.

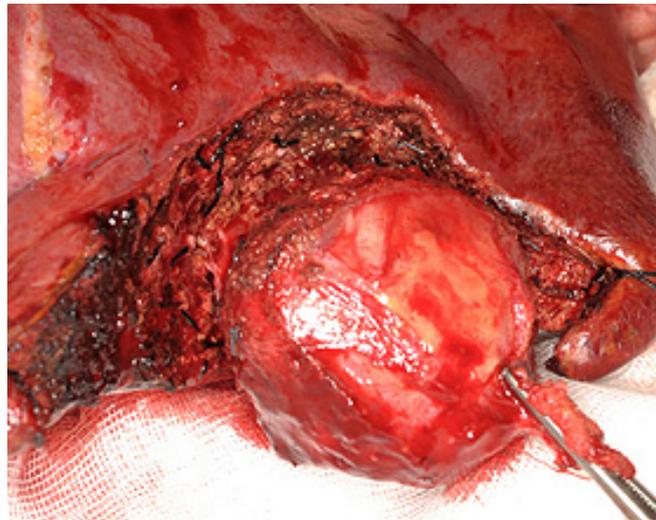


Abb.27: intraoperativer Befund AE

In schwerwiegenden Fällen, wenn die parasitären Herde keine anatomische radikale Resektion zulassen, kann die Lebertransplantation eine potentiell kurative Therapieoption der alveolären Echinokokkose darstellen.

Entscheidend für das Outcome sowie Survival ist dabei das Resektionsergebnis, sodass vor einer geplanten Listung der Patienten ein Ausschluss von Metastasen verdächtigen Herden erfolgen muss, ebenso müssen nicht resezierbare Herde bildmorphologisch ausgeschlossen werden.

Perioperativ wird standardisiert eine Albendazol- Therapie eingeleitet und sollte zur Rezidivprophylaxe lebenslang eingenommen werden. Die bestehende postoperative Immunsuppression bei Lebertransplantation muss auf eine angemessene Erhaltungsdosis reduziert werden.

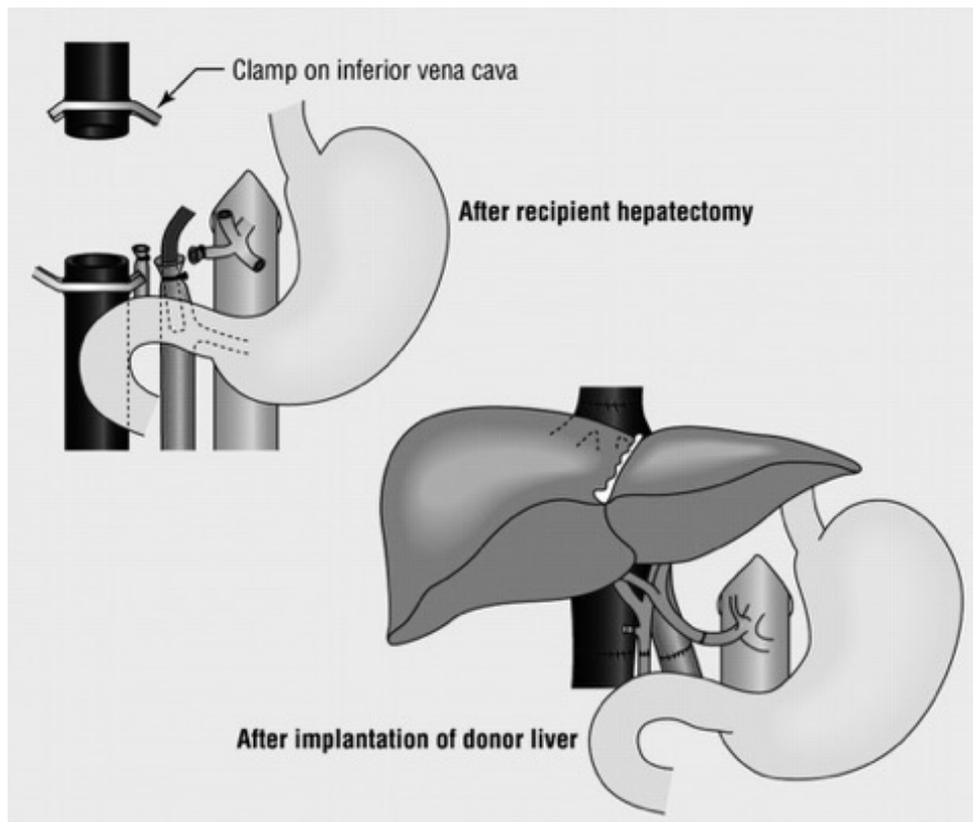


Abb.28: Process liver transplantation

4. Material und Methodik

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine monozentrisch retrospektiv durchgeführte Studie an der Universitätsklinik der Ludwig-Maximilian-Universität München.

Die durchgeführte Studie der chirurgischen Klinik für AVGT der LMU fand hierbei in Kooperation mit der Medizinische Klinik II der LMU München statt. Dabei wurden in einem Zeitraum von 2001 bis 2017 insgesamt 106 Patienten in der Studie untersucht. Es handelt sich hierbei um eine klinisch retrospektive Studie.

Das gesamte Patientenkollektiv wurde anschließend statistisch ausgewertet und in einem Gesamtkontext erschlossen.

Angewandte statistische Methoden

Primäre Zielvariable dieser Untersuchung stellt das Outcome, das Survival sowie das Auftreten eines Rezidivs dar.

Zunächst wurde daher untersucht, ob signifikante Unterschiede im Überleben und im Auftreten eines Rezidivs zwischen den beiden Genotypen *Echinococcus alveolaris* und *Echinococcus granulosus* zu beobachten sind.

Im zweiten Schritt wurde getestet, ob sich innerhalb der beiden Genotypen Differenzen im Survival und Auftreten eines Rezidivs aufzeigen lassen bezogen auf die operative und konservative Therapie als Behandlungsstrategie.

Im Anschluss erfolgte eine systematische Prüfung, ob es innerhalb durch den Genotyp und die Behandlung definierten Gruppen Faktoren gibt, die das Überleben und das Auftreten eines Rezidivs beeinflussen.

Für diese differenzierte Analyse wurde der Genotyp in jeweils drei Subkohorten unterteilt, definiert nach dem operativ erlangten R0- sowie R1- Status und einer konservativ versorgten Vergleichsgruppe.

Für dichotome Einflussfaktoren wurde dabei jeweils eine Kreuztabelle berechnet und im Anschluss ein Chi-Quadrat-Test, beziehungsweise Fisher's exakter Test verwendet, um zu testen, ob es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem potenziellen Einflussfaktor und dem Outcome gibt.

Für metrische Einflussfaktoren wurde eine logistische Regression berechnet.

Als weitere Zielvariable wurde die Überlebenszeit, beziehungsweise die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs (sog. „recurrence time“) untersucht. Hierfür wurden die Kaplan-Meier-Überlebenskurven als optisches Darstellungsmittel eingesetzt.

Zum Vergleich der Gruppen hinsichtlich der Überlebenszeit wurde der Logrank-Test verwendet. Bei dem Logrank-Test handelt es sich um einen nichtparametrischen Test, welcher dem Vergleich von Überlebensraten in zwei oder mehreren unverbundenen Stichproben dient. In diesem Fall wurden lediglich zwei Stichproben betrachtet. Zudem wurde für die jeweilige Gruppe die mittlere Überlebenszeit berechnet. Die Überlebenszeit der Patienten, die noch leben, bzw. bei denen kein Rezidiv aufgetreten ist, gingen hierbei als zensierte Zeiten in das Modell ein. Sie sind definiert als Zeitraum zwischen Entlassung und dem letztem Follow Up Zeitpunkt.

In der folgenden Auswertung der Ergebnisse weisen P-Werte von $< 0,05$ auf ein signifikantes Ergebnis hin.

Für die Auswertungen wurde IBM® SPSS® Statistics Version 24 verwendet.

5. Resultate

5.1. Einführung

Bei der durchgeführten klinisch retrospektiven Studie, die in einem ein Follow-up Fenster von 16 Jahren und einer medianen Follow-up Zeit von 1616,0 Tagen durchgeführt wurde, wurden insgesamt 106 Patienten untersucht.

Effektiv wurden letztlich aufgrund von einer durchgeführten Zensur 93 Patienten in die Studie integriert, sodass sich das Patientenkollektiv aus 71 primär chirurgisch versorgten Patienten und 22 rein konservativ versorgten Patienten ergibt. Die Zensur erfolgte aufgrund unzureichender Datenlage zu diesen Patienten, da nicht eindeutig der Subtyp zugeordnet werden konnte bzw. es konnte nicht eindeutig generiert werden, ob eine Echinokokkose verlässlich vorlag. Abb. 29 gibt eine grafische Zusammenfassung des analysierten Patientenkollektivs.

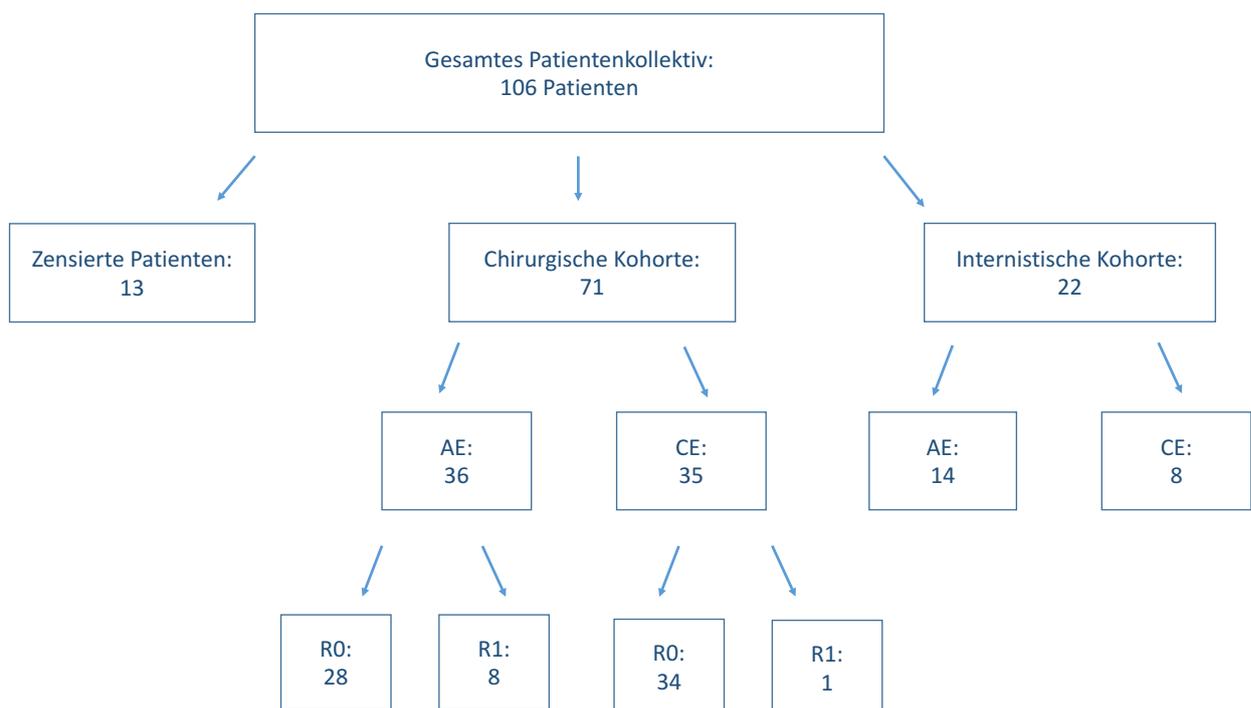


Abb.29: Darstellung gesamtes Patientenkollektiv der durchgeführten Studie

Um eine umfassende Analyse der einzelnen Kohorten zu ermöglichen, werden nun folgend die einzelnen Patientengruppen auf diverse Parameter sowie Rezidivrate und Survival analysiert.

5.2. Cystische Echinokokkose

5.2.1 Patientenkollektiv CE

Das Patientenkollektiv bei der Kohorte der cystischen Echinokokkose setzt sich aus 35 primär chirurgisch versorgten Patienten zusammen, wobei bei 34 Patienten ein R0- Status intraoperativ erreicht wurde und lediglich bei einer Person ein R1 Status reseziert wurde. Acht Patienten wurden rein konservativ versorgt.

Echinococcus granulosus	Chirurgische Kohorte	Konservative Kohorte
Mittleres Erkrankungsalter	40,2 Jahre	44,9 Jahre
Geschlechterverteilung	1:1	1:1
Herkunft: Deutschland	21,2 %	16,0 %
Herkunft: Balkanstaaten, Türkei, VAE	53,9 %	43,7 %
Herkunft: unbekannt	9,6 %	9,0 %
Haupt- Symptome	<ul style="list-style-type: none"> - Rechtsseitige Oberbauchschmerzen, - Völlegefühl, - Atemnot. - Ikterus 	<ul style="list-style-type: none"> - Rechtsseitige Oberbauchschmerzen, - Völlegefühl, - Atemnot, - Ikterus
Beruf	<ul style="list-style-type: none"> - Landwirtschaft, - Gesundheitsberufe, - Handwerker, - Hausfrauen 	<ul style="list-style-type: none"> - Landwirtschaft, - Gesundheitsberufe, - Handwerker, - Hausfrauen
Therapie	<ul style="list-style-type: none"> - Chirurgische Sanierung - ggf. neoadjuvante & adjuvante Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> - Albedanzol, Mebendazol - ERCP inkl. Stent- Einlage

Abb.30: Patientencharakteristika CE Kohorte

Bei Analyse der gesamten Kohorte der CE zeigt sich bei der Geschlechterverteilung ein homogenes Bild mit einer gleichmäßigen Verteilung, sodass festgehalten werden kann, dass 21 Patienten weiblich sind und 22 männlich.

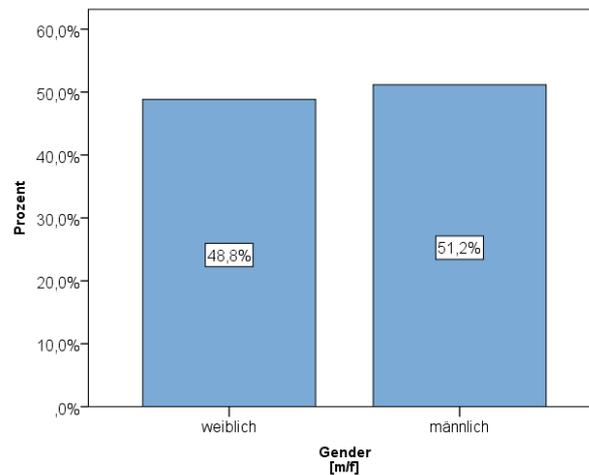


Abb.31: Darstellung Geschlechterverteilung der gesamten Kohorte der CE

Bei Untersuchung der Kohorte bezüglich der Herkunft zeigte sich, dass 18,6 % in Deutschland geboren sind und 23,3 % aus der Türkei stammen. 48,8 % stammen aus anderen Ländern, wie den Balkanstaaten oder den Vereinigten Arabischen Emiraten. Bei 9,3 % konnte keine Herkunft zuverlässig ermittelt werden.

Das mittlere Erkrankungsalter bei dem erfassten Patientenkollektiv wurde hinsichtlich der Genotypen und dem Geschlecht untersucht. Hierbei zeigt sich bei der cystischen Echinokokkose ein homogener Mittelwert bei dem männlichen Geschlecht von 44,2 Jahren und bei den weiblichen Patienten von 41,0 Jahren, sodass sich im Mittel mit 42,56 Jahren hier kein signifikanter Unterschied aufzeigt.

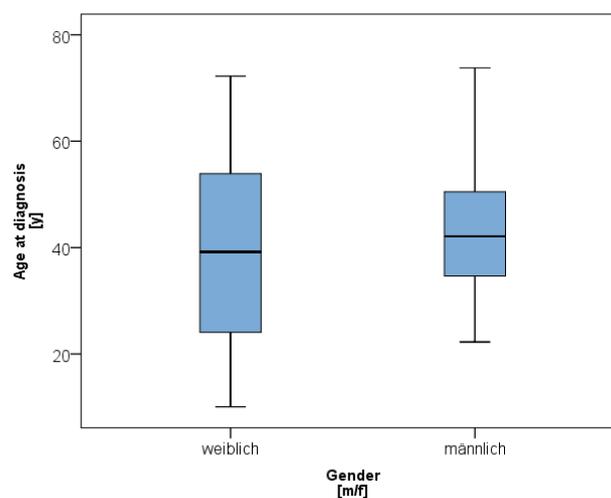


Abb.32: Darstellung des Diagnosealters in Korrelation zum betroffenen Geschlecht bei CE

5.2.2. Diagnostik CE

Die cystische sowie die alveoläre Echinokokkose wird anhand von den anamnestisch erhobenen Daten, wie beispielsweise der Herkunft, den klinischen Befunden, inklusiver serologischer Marker, und anhand von diversen Bildgebungen, wie der Sonographie und CT oder MRT- Untersuchung, diagnostiziert. Zur Sicherung der Diagnosestellung erfolgte zudem immer eine histopathologische Untersuchung des Befundes durch unser pathologisches Institut.

5.2.2.1. Bildgebung CE

Bei der durchgeführten Studie wurden die oben aufgeführten relevanten Daten gesammelt und zielführend analysiert. Hierfür wurde analysiert, welche Bildgebung neben der Sonographie den größten Stellenwert sowie Anwendung in unserem Kompetenzzentrum an der LMU München aufweist.

Hierbei zeigt sich bei der Analyse der Kohorte der CE – Patienten, dass bei knapp der Hälfte der Patienten- neben einer sonographischen Bildgebung- eine CT- Untersuchung zur Diagnosesicherung durchgeführt wurde.

			CT	MRT	both	Gesamt
Genotyp	AE	Anzahl (n)	16	11	23	50
		% Genotyp	32,0%	22,0%	46,0%	100,0%
	CE	Anzahl (n)	20	9	14	43
		% Genotyp	46,5%	20,9%	32,6%	100,0%
Gesamt	AE + CE	Anzahl (n)	36	20	37	93
		% Genotyp	38,7%	21,5%	39,8%	100,0%

Abb.33: Darstellung diagnostizierte Erkrankung in Korrelation mit durchgeführter Diagnostik

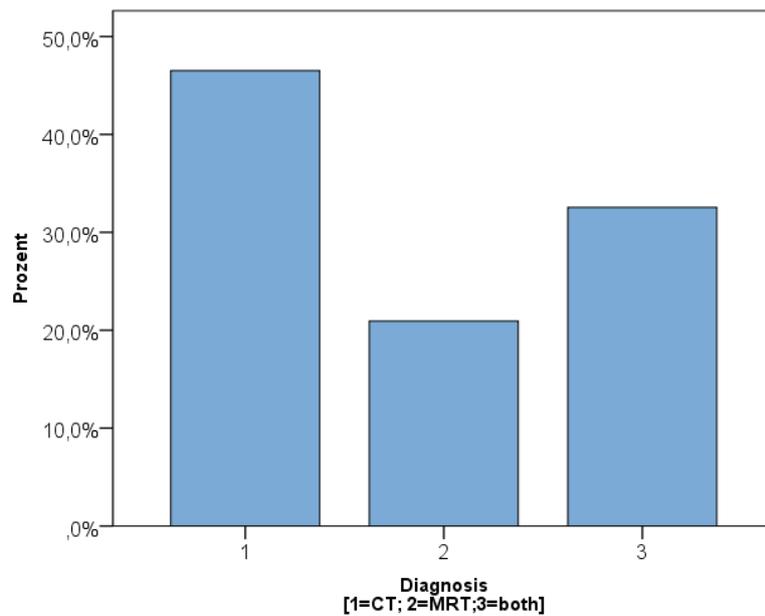


Abb.34: Darstellung Verteilung der durchgeführten Diagnostik CE

5.2.2.2 Lokalisation CE

Bei der durchgeführten Bildgebung in unserem Radiologischen Institut der LMU München stellte sich heraus, dass in den meisten Fällen der Lobus hepatis dexter die Zielstruktur der Invasion des Echinococcus granulosus darstellt.

Bei der differenzierten Untersuchung unserer Studiendaten zeigte sich auffällig, dass das Segment VIII bei 66,7% der weiblichen Kohorte betroffen ist und lediglich bei 40,9% der männlichen Kohorte.

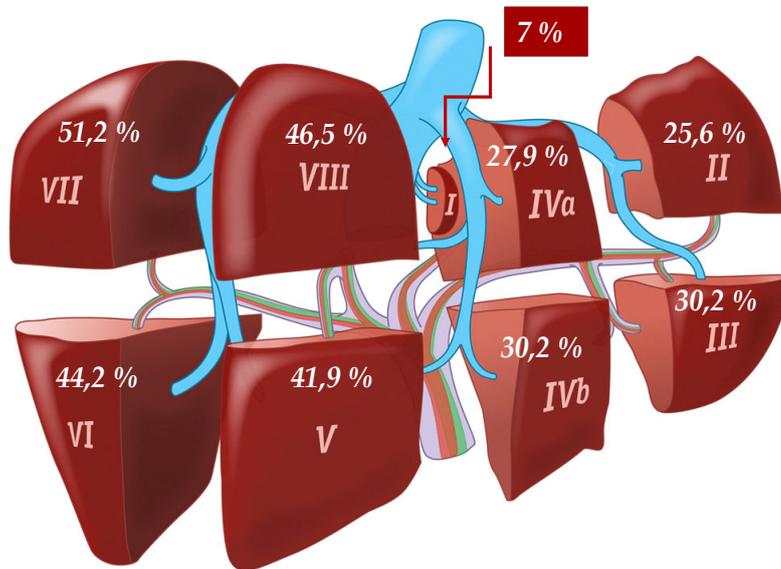


Abb.35: Darstellung Segmentbefall Overview Patientenkollektiv CE

Neben dem hepatischen Befall ist ein extrahepatischer Befall bei der CE in der Bildgebung zu beobachten, die je nach Befallsmuster und –schwere auch eine symptomatische Klinik mit sich bringen kann. Der extrahepatische Befall konnte in acht Fällen der 35 CE Patienten beobachtet werden.

Hierbei treten Metastasen mit 7% gehäuft im Diaphragma auf, bedingt durch die anatomische Lage. Zudem konnte in unserer Studie beobachtet werden, dass sich in der Lunge (2,3%) und in der Milz (2,3%) Metastasen absiedeln können. Oftmals wurde das umgebende Weichgewebe bei hepatischem Befall mitinfiltriert. In einigen Fällen, sprich bei 7%, konnte zudem auch ein multipler Befall mehrerer Strukturen und Organe beobachtet werden.

Bemerkenswert ist zudem, dass vornehmlich der weibliche Anteil der Kohorte (n= 6) einen extrahepatischen Befall aufzeigt.

Auch kann es zu peritonealen Aussaat kommen, ähnlich einer peritonealen Karzinose. Bei unserer Studie wurde jedoch keine Bauchwasserpunktion im Verlauf der Erkrankung durchgeführt, die diesen peritonealen Befall serologisch nochmals bestätigt hätte. Es konnte in diesen Fällen ausgeschlossen werden, dass es sich um eine sekundäre Echinokokkose im Rahmen einer Zystenruptur oder einer iatrogenen Manipulation handelt.

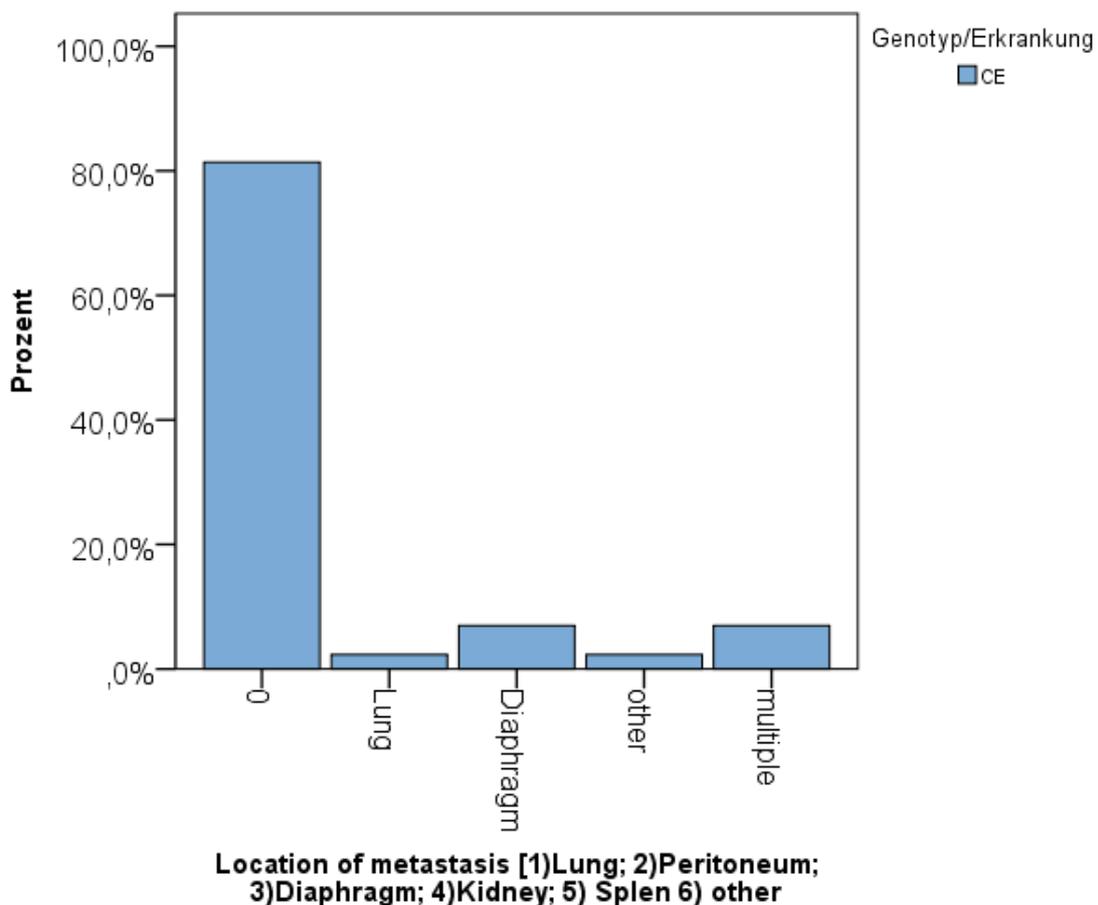


Abb.36: Prozentuale Darstellung extrahepatischer Befall Overview Patientenkollektiv CE
Legende: 0 = keine Metastasen, 1 = Lunge, 2 = Peritoneum, 3 = Diaphragma, 4 = Niere, 5 = Milz, 6 = andere Lokalisation

5.2.2.3. Serologie, Klinische Chemie, Scores CE

5.2.2.3.1. Serologie CE

Der serologische Nachweis von *Echinococcus granulosus* spezifischen Antikörpern sollte stets bei bildmorphologischen Verdacht auf eine Echinokokkose immunologisch erfolgen. Allerdings fällt diese Testung literarisch nur bei 55% der Fälle positiv aus, sodass diese Testverfahren zwar eine hohe Sensitivität, jedoch eine niedrige Spezifität aufweisen.

Diese Literaturangabe wurde in unserer Studie nochmals analysiert, um zu ermitteln, ob dies für jeden einzelnen Antikörper zutrifft, beziehungsweise ob sich ein Antikörper als besonders effektiv in der Diagnosestellung erweist.

Für die Testung auf Antikörper können diverse Verfahren, wie ELISA (= *Enzyme-linked immunosorbent Assay*), das Immunfluoreszenz- Verfahren sowie der Indirekte Hämagglutinationstest (=IHA) verwendet werden. Dabei wird die gewonnene Zystenflüssigkeit, die Antigene enthält, mit speziellen Antikörpern getestet.

Im Folgenden werden die angewandten Testverfahren kurz dargestellt:

Häufig angewandt zur serologischen Detektion der cystischen Echinokokkose wird das sogenannte *ELISA* (= *Enzyme-linked immunosorbent Assay*) Verfahren. Dabei werden antigenhaltige Festphase werden Mikrotiterplatten mit aufgereinigtem LPS verwendet:

Im ersten Inkubationsschritt binden sich bei positiven Proben die nachzuweisenden Antikörper (in Abb. 37 rot dargestellt) aus dem verdünnten Patientenserum an die festphasegebundenen Antigene (grün).

Im zweiten Inkubationsschritt werden die gebundenen Antikörper mit POD-markierten Anti-Human-Ig-Antikörpern (blau) nachgewiesen. Im dritten Inkubationsschritt werden die gebundenen Antikörper durch eine Farbreaktion mit der TMB-Lösung dargestellt. Die Extinktion der entstehenden Farblösung ist proportional zur Antikörper-Konzentration im Patientenserum.

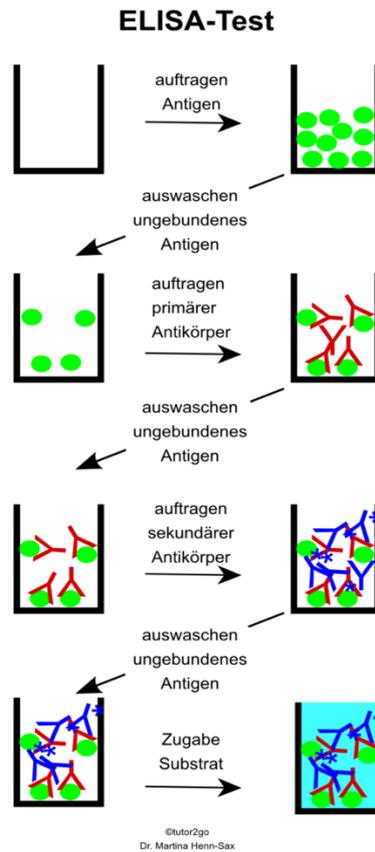


Abb.37: Schematische Darstellung des *ELISA* (= *Enzyme-linked immunosorbent Assay*) Verfahren zur Detektion der Echinokokkose

Als weitere Möglichkeit des direkten Antikörper- Nachweises von *Echinokokkus granulosus* besteht der Nachweis mittels dem *Immunfluoreszenz-Verfahren*. Hierbei dient als Antigen eine *Francisella tularensis*-Suspension, die an die Glasoberfläche von Objektträgern fixiert wurde:

In einem ersten Inkubationsschritt binden sich bei positiven Proben die nachzuweisenden Antikörper aus dem verdünnten Patientenserum an die Festphase-gebundenen Antigene. Im zweiten Inkubationsschritt werden diese Antikörper mit Fluorescein-markierten Anti-Human-Ig-Antikörpern sichtbar gemacht und im Fluoreszenzmikroskop ausgewertet.

Die Fluoreszenzstärke ist dabei proportional zum Antikörpergehalt eines Serums.

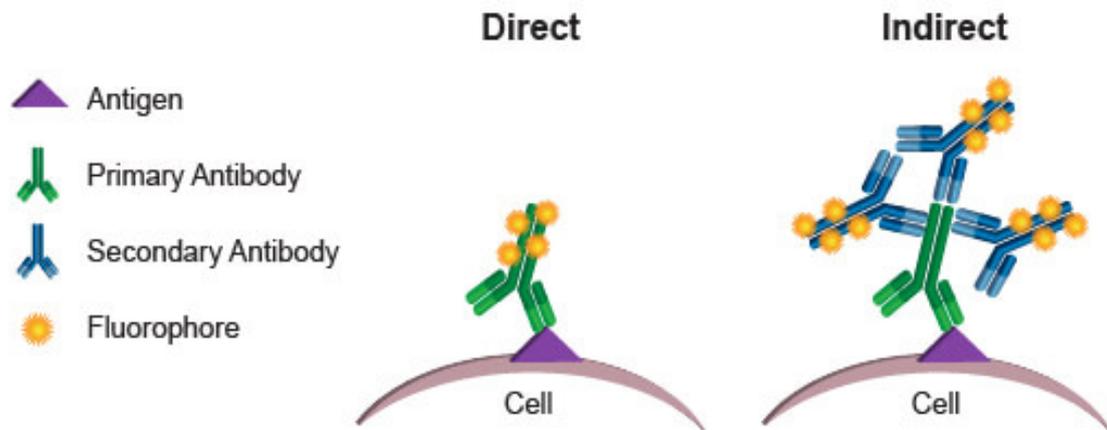


Abb.38: Schematische Darstellung des *Immunfluoreszenz* Verfahren zur Detektion der Echinokokkose- Antikörper.

Bei der *direkten Immunfluoreszenz (DIF)* können Zellbestandteile z. B. aus dem Gewebe eines Patienten nachgewiesen werden, indem auf das zuvor vorbereitete Gewebe Antikörper gegeben werden, die spezifisch (gezielt) mit der Zielstruktur reagieren. Da an diese Antigene ein fluoreszierender Antikörper gebunden ist, können die Strukturen dann unter einem Immunfluoreszenzmikroskop sichtbar gemacht werden. Auf diese Weise kann ein direkter Antikörpertest auf Echinokokkose erfolgen.

Bei der *indirekten Immunfluoreszenz* soll untersucht werden, ob im Serum vom Patienten Antikörper vorhanden sind, die gegen ihn selbst gerichtet sind. Diese werden deshalb Autoantikörper genannt. Dieses Testverfahren findet bei der Detektion der Echinokokkose keine Anwendung, sodass auf dieses Testverfahren nicht näher eingegangen wird.

Große Anwendung bei der serologischen Testsicherung der Echinokokkose findet der *indirekte Häm-Agglutinationstest* (= IHA, Cellognost ®)

Das Prinzip der Agglutination beruht darin, dass in Anwesenheit spezifischer Antikörper (Agglutinine) es im Äquivalenzbereich von Antikörpern und Antigen (Heidelberger Kurve) zu einer Zusammenballung von Zellen und Blutkörperchen kommt.

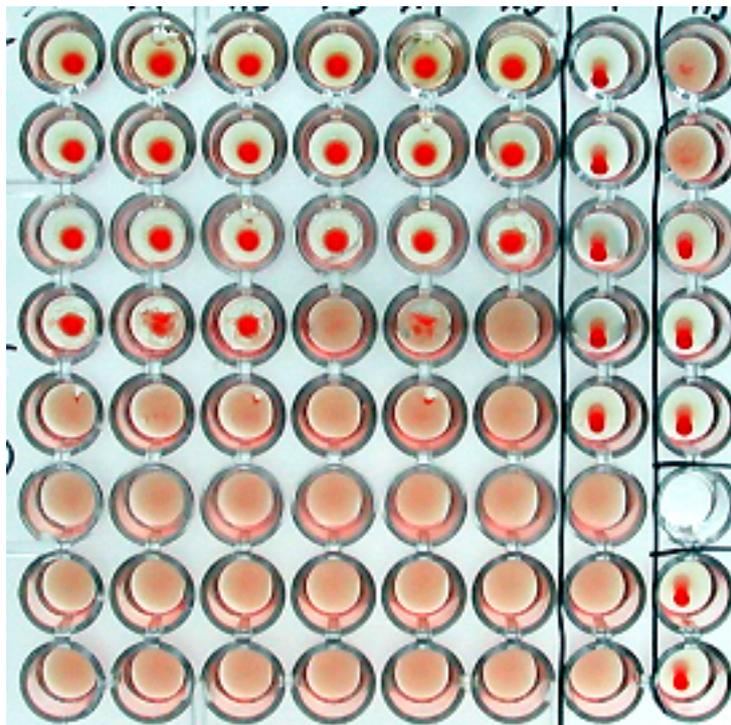


Abb.39: Schematische Darstellung des *indirekten Häm-Agglutinationstest* zur Detektion der Echinokokkose- Antikörper.

Im Rahmen einer Infektion mit *Echinokokkus granulosus* bildet der Patient spezifische Antikörper gegen die Hämagglutinine.

In vitro wird das Patientenserum mit den Hämagglutininen vermischt. Wenn sich im Untersuchungsmaterial spezifische Antikörper befinden, kommt es zu einer Antigen-Antikörper-Reaktion, welche die Hämagglutinine deaktiviert. Sie wird dadurch sichtbar, dass danach zugegebene Testerythrozyten *nicht* mehr agglutinieren.

Um die ungefähre Menge an Antikörper im Patientenserum zu bestimmen, wird das Serum seriell verdünnt, so dass eine Verdünnungsreihe entsteht. Je größer die Verdünnung, desto weniger Antikörper sind vorhanden. Der Hämagglutinationstiter ist dann die Verdünnungsstufe, bei der gerade noch eine Hämagglutination verhindert wird.

Bei der durchgeführten Analyse der serologischen Testverfahren bezüglich der Sensitivität und Spezifität des gesamten Patientenkollektivs der CE stellte sich folgendes heraus:

Testverfahren	Detektierte CE Fälle (= n)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Youden Index	Signifikanz
E. granulosus AK	42	50,0	33,3	- 0,167	0,220
E. multilocularis AK	38	7,7	12,0	- 0,803	0,005
E. multilocularis IHA	30	18,2	21,1	- 0,607	0,002
E. granulosus IHA	69	68,8	24,3	- 0,0069	0,354
E. multilocularis ELISA	50	24,9	9,1	- 0,66	0,005
E. granulosus ELISA	29	43,8	61,5	+0,053	0,537

Abb.40: Tabellarische Darstellung der Wertigkeiten der Antikörper- Testverfahren zur Detektion der cystischen Echinokokkose.

Zudem wurde zur verbesserten Vergleichbarkeit der Testverfahren der Youden-Index berechnet. Dieser lässt sich wie folgt berechnen:

$$\textit{Youden-Index} = \textit{Sensitivität} + \textit{Spezifität} - 1$$

Je höher der Youden- Wert ist, desto höher ist die Wertigkeit des Testverfahren zur Detektion der Echinokokkose einzuschätzen.

Hierbei zeigt sich für die Detektion der cystischen Echinokokkose, dass das *ELISA* (= *Enzyme-linked immunosorbent Assay*) Verfahren für *E. granulosus* die höchste diagnostische Wertigkeit aufweist.

Es muss jedoch angemerkt werden, dass im Rahmen der Testung Kreuzreaktion mit anderen Helminthen Antigenen stattfinden können, welche auch die geringen Spezifitäten anderer Testverfahren erklären können.

5.2.2.3.2. Klinische Chemie, Scores CE

In unserer Studie wurden zudem bei Diagnosestellung und im Verlauf diverse Laborparameter bestimmt. Hierfür wurde ein spezifisches Blutbild am Tag der stationären Aufnahme (pre-op) bzw. bei Diagnosestellung und im weiteren Verlauf drei Tage und 10 Tage postoperativ bzw. nach Therapieeinleitung und bei Entlassung (Ex) angefertigt.

	Gender	Anzahl (N)	Mittelwert	Standard- abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
PTT (s) pre-op	f	21	30,0952	4,72128	1,03027
	m	20	29,8500	4,04286	0,90401
PTT (s) Ex	f	15	27,8667	4,53347	1,17054
	m	16	30,6875	4,77101	1,19275
INR pre-op	f	13	1,1000	0,16833	0,04668
	m	15	1,0333	0,09759	0,02520
INR Ex	f	11	1,0273	0,09045	0,02727
	m	11	1,0091	0,09439	0,02846
Albumin (g/l) pre-op	f	14	4,4929	0,45483	0,12156
	m	11	4,6636	0,45667	0,13769
Albumin (g/l) Ex	f	10	3,6500	0,39791	0,12583
	m	10	3,6700	0,53135	0,16803
MELD- Score (6-40)	f	12	7,50	3,030	0,875
	m	14	8,71	4,232	1,131

Abb.41: Darstellung definierter Laborwerte präoperativ und bei Entlassung (Ex) bei CE

Hierbei konnten der Levene- Test der Varianzgleichheit sowie der T-Test für die Mittelwertgleichheit keine signifikanten Differenzen der Laborwerte, weder bei der stationären Aufnahme, noch innerhalb des stationären Aufenthaltes, sowie bei der Entlassung, identifizieren. Somit kann aus diesen gewonnen Daten kein signifikanter prädikativer Faktor generiert werden.

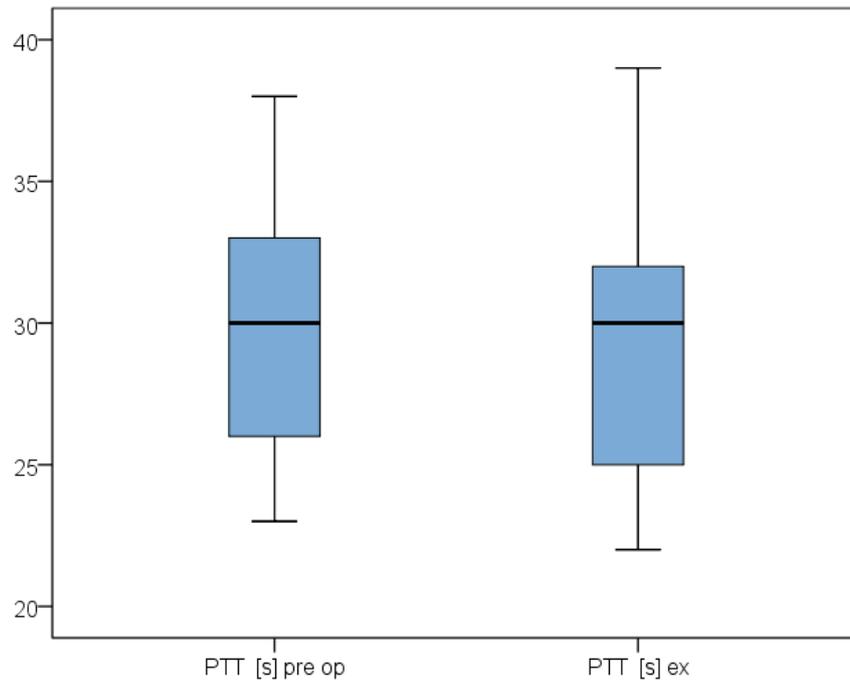


Abb.42: Darstellung PTT präoperativ und bei Entlassung (Ex) bei CE

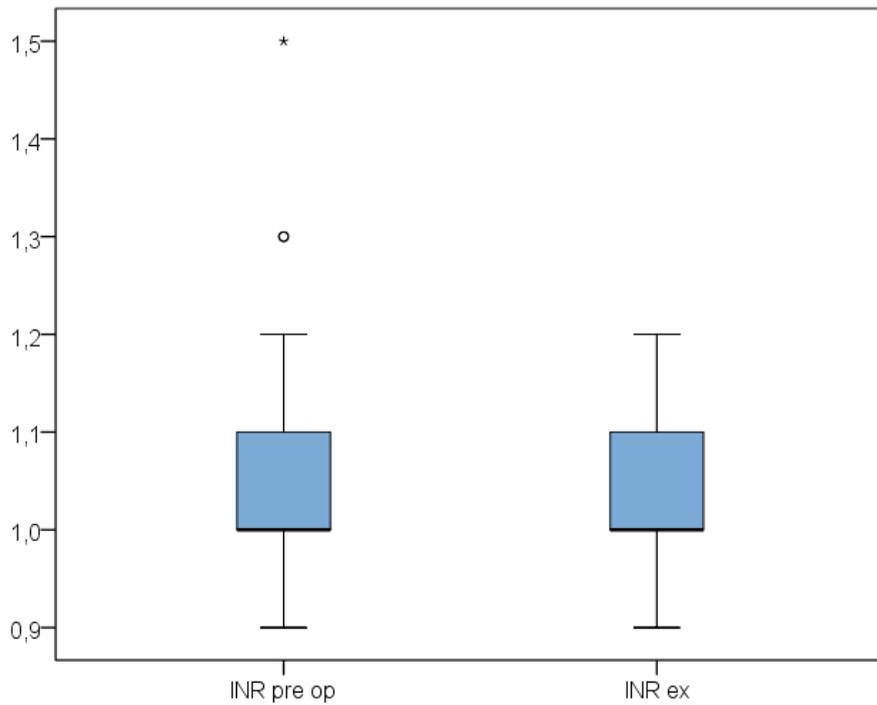


Abb.43: Darstellung INR präoperativ und bei Entlassung (Ex) bei CE

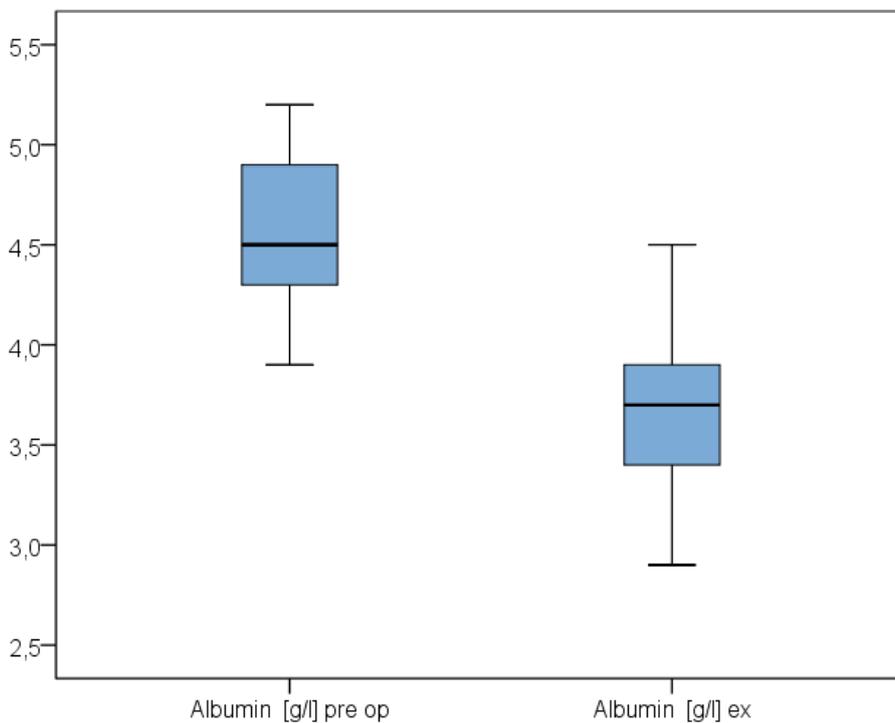


Abb.44: Darstellung Albumin präoperativ und bei Entlassung (Ex) bei CE

Lediglich der marginale Abfall des Albuminwertes kann in unserer Studie beim Tag der Entlassung beobachtet werden. Jedoch ist der Abfall dieses Wertes im Mittel vernachlässigbar und nicht signifikant.

Dieser Verlust kann durch die eingeschränkte Leberfunktion der Patienten erklärt werden, die beispielsweise operativ mit einer Hemihepatektomie oder ausgedehnten Teilresektion versorgt wurden. Diese Patienten zeigen physiologisch eine nachhinkende Syntheseleistung aufgrund des Verlustes des resezierten Lebervolumens. Diese eingeschränkte Syntheseleistung ist jedoch reversibel, sodass sich der meist postoperativ auftretende Aszites wieder zurückbildet.

Präoperativ wurde zudem der MELD-Score zur Stuserhebung ermittelt. Dieser Score errechnet sich folgendermaßen:

MELD-Score =

$$10 * (0,957 * \ln(\text{Kreatinin}) + 0,378 * \ln(\text{Bilirubin}) + 1,12 * \ln(\text{INR}) + 0,643)$$

Der MELD- Score dient der Einstufung der Schwere einer Lebererkrankung. Damit soll eine Priorisierung bei der Organzuteilung im Rahmen von Lebertransplantationen ermöglicht werden.

Das primäre Ziel des Scores liegt in der Erkennung sowie in einer optimalen Versorgung bei Patienten, die sich wegen einer Lebererkrankung in einer akuten und lebensbedrohlichen Situation befinden und somit die Kriterien des „High urgency“ erfüllen und deren Behandlung eine hohe Dringlichkeit bedarf.

In der Studie konnte beim MELD- Score kein prädikativer Wert ermittelt werden, der sich als signifikant erweisen würde. Jedoch zeigt das männliche Geschlecht ein dezent erhöhten MELD- Score verglichen mit der weiblichen Kohorte der CE.

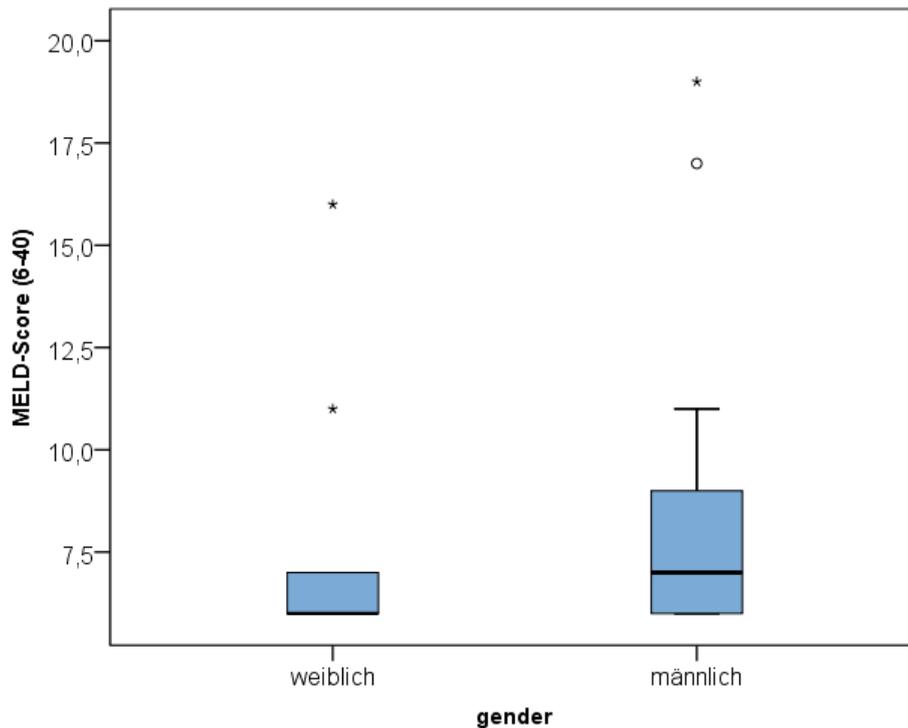


Abb.45: Darstellung MELD-Score in Korrelation zum Geschlecht bei CE

Es wurde zudem der Einfluss von HBV und HCV- Infektionen im Rahmen der Studie bei der AE untersucht. Hier konnten in keiner Weise Korrelationen erstellt werden.

Es kann festhalten werden, dass anhand der Laborparameter keine signifikanten prädikativen Faktoren für krankheitsfreies Überleben bei der cystischen Echinokokkose hervorgebracht werden können.

5.2.3. Behandlungsstrategie CE

5.2.3.1. Übersicht Behandlungsstrategie Patientenkollektiv CE

Das gesamte Patientenkollektiv umfasst 93 Patienten, wovon bei 43 Patienten eine cystische Echinokokkose nachgewiesen wurde.

In der Kohorte der cystischen Echinokokkose ist der Anteil der chirurgisch versorgten Patienten höher als der Anteil der rein konservativ versorgten Patienten, die mithilfe von Albendazol oder Mebendazol behandelt wurden.

	Anzahl (N)	Prozent (%)	Kumulierte Prozent (%)
Chirurgie-R0	34	79,1	79,1
Chirurgie-R1	1	2,3	81,4
konservativ	8	18,6	100
Gesamt	43	100	

Abb.46: Behandlungszahlen Kohorte CE

Bei der konservativen Kohorte wurde ohne jegliche Intervention rein medikamentös mithilfe von Albendazol oder Mebendazol unter Kontrolle der Laborwert sowie Bildgebung therapiert.

5.2.3.2. Behandlungsstrategie chirurgische Kohorte CE

Bei der chirurgischen Kohorte setzt sich der optimale Therapieplan aus einer neoadjuvanten Therapie mithilfe Albendazol/ Mebendazol, einer chirurgischen Versorgung und einer adjuvanten Therapie zusammen.

5.2.3.2.1. Neoadjuvante Therapie CE

Hierfür wurde zudem untersucht, ob und wenn wie lange eine neoadjuvante Therapie angewandt wurde.

Hierbei zeigte sich, dass das Median der erfolgten neoadjuvanten Behandlung bei der unseren Studienpatienten bei 28 Tagen (25.Perzentile: 11d 75.Perzentile: 56d) lag.

Zur Vervollständigung wurde diese Analyse noch in die einzelnen Subkohorten der CE- Kohorte durchgeführt, um im Verlauf das Outcome besser beobachten zu können.

Es wird dabei auf die Angabe einer Standardabweichung verzichtet, da eine gewisse Anzahl der Patienten durch die medikamentöse Vorbehandlung in einen operablen Status gebracht wurden. Bei diesen in Patienten ist folglich die Dauer der neoadjuvanten Therapie länger, wodurch der Wert der Standardabweichung und des Mittelwertes verzerrt werden kann.

	Anzahl (n)	Median (d)	25. Perzentile	75. Perzentile
Fehlend:	11			
Gültig gesamt:	32	28	11	56
R0	31	28	10	56
R1	1	84	84	84

Abb.47: Time of neoadjuvant treatment (d) of surgical treated patients CE

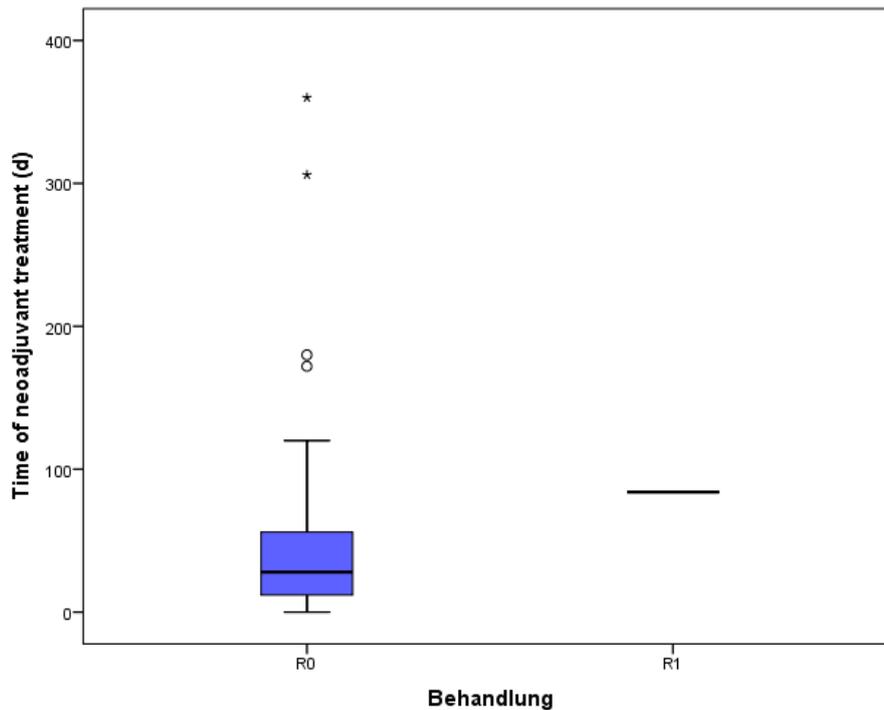


Abb.48: Boxplots of time of neoadjuvant treatment (d) of surgical treated patients CE

5.2.3.2.2. Operative Therapie CE

Bei der chirurgischen Kohorte unserer Studie mit 35 Patienten wurden im Verlauf unterschiedliche operative Verfahren angewandt, die je nach Befall und Ausmaß interdisziplinär ausgesucht wurden.

Primäres Ziel bei der operativen Versorgung dieser Patienten ist dabei, dass ein R0 Status erlangt wird, was bedeutet, dass makroskopisch wie auch mikroskopisch das Gewebe im Gesunden reseziert wird.

Damit dieses Ziel erreicht realisiert werden kann, wurden folgende operativen Methoden in unsere Studie angewandt:

- In 23,3% der Fälle wurde eine atypische Resektion durchgeführt. Die atypische Resektion liegt damit gleichauf mit der Perizystektomie. Diese beiden Verfahren fanden in unserem Studienzentrum die meiste Anwendung bei der operativen Versorgung der CE.
- Bei 16,3 % der Studienpatienten wurde ein Hemihepatektomie rechts durchgeführt.
- In lediglich 4,7% wurde eine erweiterte Hemihepatektomie rechts sowie Hemihepatektomie links angewandt.
- In unserer Studie fand keine erweiterte Hemihepatektomie links als Therapie eine praktische Anwendung.

- Eine Segmentresektion wurde in 14% der Fälle angewandt.
- Eine Bisegmentektomie links wurde in 9,3% der Fälle durchgeführt – rechtsseitig wurde eine Bisegmentektomie nur bei 2,3% der chirurgisch versorgten Patienten durchgeführt.
-

Bei extrahepatischem Befall wurde je nach Operabilität der Herde eine multiviszerales Resektion durchgeführt. Dabei konnte in unserer Studie ermittelt werden, dass knapp 23 % der Patienten multiviszeral reseziert wurden. Hierbei handelte es sich zumeist um eine Resektion der Gallenblase, des Pankreas, des Duodenums, des Diaphragmas, der Pleura sowie der Lunge und des Omentum majus.

Im Zuge der durchgeführten Operationen erfolgte zumeist auch eine Lymphknotenadenektomie sowie eine Adhäsioolyse.

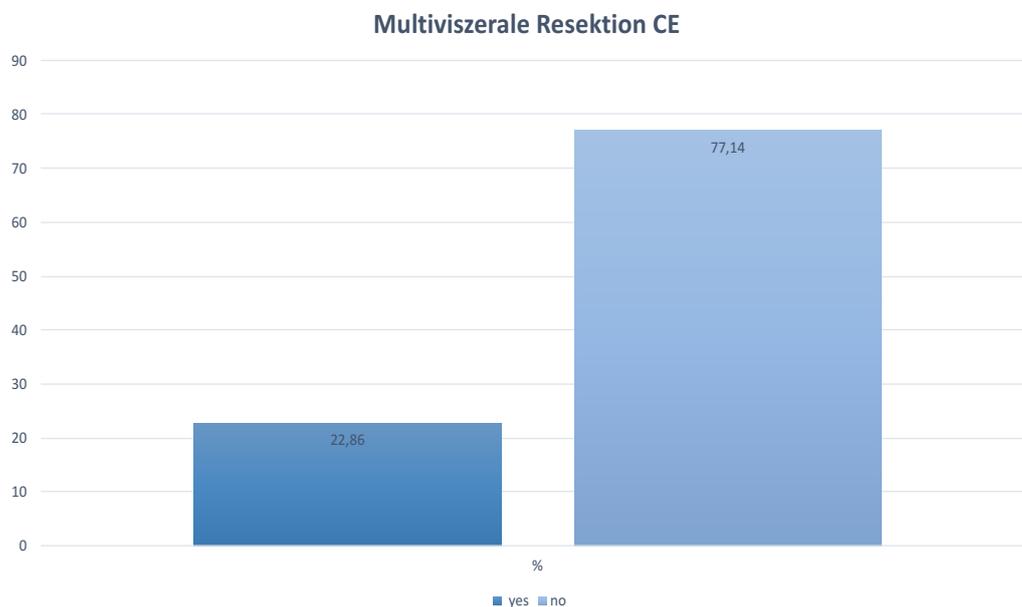


Abb.49: Prozentuale Darstellung der durchgeführten multiviszeralen Resektion bei der chirurgischen Kohorte der CE

5.2.3.2.3. Adjuvante Therapie CE

Nach erfolgter operativer Versorgung der Patienten mit diagnostizierter CE wurde im Anschluss zumeist eine adjuvante Therapie mit Albendazol / Mebendazol eingeleitet oder fortgesetzt. Auch hier wurde in unserer Studie untersucht, ob und wenn wie lange eine Therapie bei der chirurgischen Kohorte der CE erfolgte.

Dabei ergab sich, dass das Median der adjuvanten Therapie der CE Kohorte bei 84 Tagen (25.Perzentile: 12,25 d / 75.Perzentile: 147 d) liegt.

Für die Subkohorten der CE, differenziert nach Resektionsstatus, konnten tabellarisch folgende Werte ermittelt werden:

	Anzahl (n)	Median (d)	25. Perzentile	75. Perzentile
Fehlend:	9			
Gültig gesamt:	34	84	12,25	147
R0	33	84	17,5	126
R1	1	56	56	56

Abb.50: Time of adjuvant treatment (d) of surgical treated patients CE

Bei den chirurgisch versorgten Patienten mit bekannter CE konnten anhand der operativen Studiendaten keine relevanten Unterschiede in den einzelnen Subkohorten festgestellt werden, die eine Relevanz bezogen auf das Outcome sowie Survival aufzeigen.

Bei den operativen Daten wurde der Blutverlust, die Operationszeit und der ASA- Score untersucht.

5.2.3.3. Behandlungsstrategie internistische Kohorte CE

Bei der konservativen Kohorte der CE wurde primär medikamentös mithilfe von Albendazol oder Mebendazol unter Kontrolle der Laborwert sowie Bildgebung therapiert.

In unserer Studie wurde untersucht wie lange die anthelminthische Therapie bei der Kohorte der CE im Median in der gesamten Follow Up Zeit erfolgte. Die mediane Therapiedauer lag hierbei bei 56 Tagen.

In unserer konservativen Kohorte existieren Patienten, die von extern zugewiesen wurden, mit einer bekannten Erstdiagnose, die teils bis in die Jahre von 1970 zurückgeht. Jedoch gab es auch wenige Patienten, bei denen keine Vorbefunde ermittelt werden konnten. Dies war vor allem bei Patienten, die aus dem Ausland stammen der Fall. Daher konnte in solchen Fällen nur grob anamnestisch das Erstdiagnosedatum erfasst werden. Diese aufgeführten Tatsachen erklären die Spannbreite der Schwankungen der Therapiedauer. Die ermittelten Daten hierzu können tabellarisch der Abbildung 50 entnommen werden.

Die Behandlung der internistischen Patienten basierte auf einer rein medikamentösen und symptomatischen Therapie. Die konservative Therapie der Internisten umfasste somit auch die Aszites- Punktion sowie interventionelle Eingriffe, wie z.B. die ERCP- inklusive Stent-Einlage.

	Anzahl (n)	Median (d)	25. Perzentile	75. Perzentile
konservativ	6	56	0	2726

Abb.51: Duration intake Albendazol/ Mebendazol (d) of internistic treated patients CE

5.2.4. Postoperative Komplikationen chirurgische Kohorte CE

Bei der chirurgischen Kohorte wurde im Hinblick auf das Outcome zudem untersucht, ob sich postoperativ im stationären Aufenthalt eine relevante Komplikation ergeben hat. Dabei wurde die *Clavien Dindo Classification* herangezogen.

Die postoperative Komplikationsrate beträgt bei der chirurgisch versorgten Patientenkohorte insgesamt 11,4%. In die Berechnung eingeschlossen wurden hierbei Komplikationen ab Clavien Dindo Grad III.

Bei den konservativ behandelten Patienten mit CE konnten keine Komplikationen im Beobachtungszeitraum der Behandlung notifiziert werden.

	Postoperative Komplikation	Anzahl (N)	Prozent (%)	Kumulierte Prozent (%)
CE-Kohorte ges. Chirurgie	no	21	60,0	60,0
	yes	14	40,0	100,0

Abb.52: Darstellung Fallzahlen der postoperativen Komplikationen bei der gesamten chirurgischen Kohorte der CE

	Postoperative Komplikation	Anzahl (N)	Prozent (%) innerhalb Subkohorte	Kumulierte Prozent (%)
R0	no	21	61,8	60,0
	yes	13	38,2	97,1
R1	no	0	0	97,1
	yes	1	100	100

Abb.53: Darstellung Fallzahlen der postoperativen Komplikationen bei der chirurgischen Kohorte der CE, differenziert nach dem Resektionsstatus

Bei differenzierter Analyse zeigt sich bei der chirurgischen Kohorte der CE bezüglich der postoperativen Komplikationen zufolge der Clavien Dindo Classification folgendes Bild:

Clavien Dindo Classification (I- V)	Anzahl % innerhalb von Behandlung	R0 Behandlung	R1 Behandlung	Gesamt
I	Anzahl (n =) %	2 15,4 %	0 0,0 %	2 14,3 %
II	Anzahl (n =) %	8 61,5 %	0 0,0 %	8 57,1 %
III a	Anzahl (n =) %	0 0,0 %	1 100 %	1 7,1 %
III b	Anzahl (n =) %	3 23,1 %	0 0,0 %	3 21,4 %
Gesamt	Anzahl (n =) %	13 100,0%	1 100,0%	14 100,0%

Abb.54: Darstellung der postoperativen Komplikationen bei der chirurgischen Kohorte der CE zufolge Clavien Dindo Classification

Wenn man die Clavien Dindo Classification heranzieht und die postoperativ entstandenen Komplikationen genauer durchleuchtet, ergibt sich bei unserer Studie, dass vor allem folgende Komplikationen gehäuft bei der Kohorte der CE auftraten:

- Portalvenenthrombose
- Perihepatischer Verhalt
- Postoperativ ausgeprägte Aszites- Bildung
- Gerinnungsstörung
- Leberperfusionsstörung
- Pleuraerguss, Pneumothorax

5.2.5. Verlaufskomplikationen internistische Kohorte CE

Auch die internistisch versorgten Patienten wurden auf Komplikationen hin untersucht, um zu erfahren, ob eine alleinige Therapie mit Albendazol und Mebendazol in Kombination mit einer „watch and wait“ Strategie eine erhöhte Komplikationsrate aufzeigt, wie zum Beispiel eine Ruptur der Zysten und andere diverse Komplikationen. Dies konnte innerhalb der Studie bei keinem, der acht konservativ versorgten Patienten mit diagnostizierter cystischer Echinokokkose beobachtet werden.

5.2.6. Rekurrenz- Progredienz CE

5.2.6.1 Rekurrenz chirurgische Kohorte CE

Im Rahmen der Studie wurde auch untersucht, ob in den einzelnen Kohorten ein Wiederauftreten der Erkrankung beobachtet werden konnte.

Dabei konnte festgestellt werden, dass innerhalb des Follow Ups bei zwei der 43 Patienten mit cystischer Echinokokkose ein Rezidiv der Erkrankung aufgetreten ist und somit einen Anteil von 4,7% ausmacht.

Es muss jedoch angemerkt werden, dass bei insgesamt zehn Patienten kein Follow Up erhoben werden konnte.

Um genauer differenzieren zu können, welche Patientengruppe ein erhöhte Rezidivrate aufzeigt, haben wir in der Studie die einzelnen Patientenkohorten gesondert analysiert. Aufgrund der Strichprobenmengengröße kann keine Signifikanz evaluiert werden, jedoch kann in unserer Studie ein Trend beobachtet werden.

Es stellte sich heraus, dass die zwei beobachteten Rezidive nur in der chirurgischen Kohorte bei den R0- Patienten aufgetreten sind. Dabei sind beide Geschlechter gleich häufig betroffen.

Bei den Patienten, die R1 reseziert wurden, konnte kein Rezidiv festgestellt werden.

Zudem wurde evaluiert, ob die neoadjuvante sowie adjuvante Therapie mit Albendazol oder Mebendazol Auswirkungen auf die Rezidivrate zeigt.

Es konnte bei der Analyse der Daten festgestellt werden, dass bei den zwei Patienten, die ein Rezidiv im Beobachtungszeitraum aufwiesen, die Dauer der neoadjuvanten Therapie im Median viermal so lange andauerte, als bei Patienten ohne Rezidiv (siehe Abb. 55)

Bei der Analyse des Einflusses der adjuvanten Therapie auf die Rezidivneigung konnte ebenfalls der Trend beobachtet werden, dass die Patienten mit Rezidiv im Verlauf eine längere adjuvante Therapie erhalten haben, jedoch ist der Unterschied hier nicht so signifikant ausgeprägt wie bei der neoadjuvanten Therapie.

	Gültige Anzahl	Rekurrenz	Median	25.Perzentile	75.Perzentile
R0	23	no	28	4	56
	2	yes	118	56	
R1	1	no	84	84	84
	0	yes			

Abb.55: Time of neoadjuvant treatment(d) of surgical treated patients CE in correlation to recurrence- rate

	Gültige Anzahl	Rekurrenz	Median	25.Perzentile	75.Perzentile
R0	24	no	70	0	168
	2	yes	84	84	84
R1	1	no	56	56	56
	0	yes			

Abb.56: Time of adjuvant treatment(d) of surgical treated patients CE in correlation to recurrence- rate

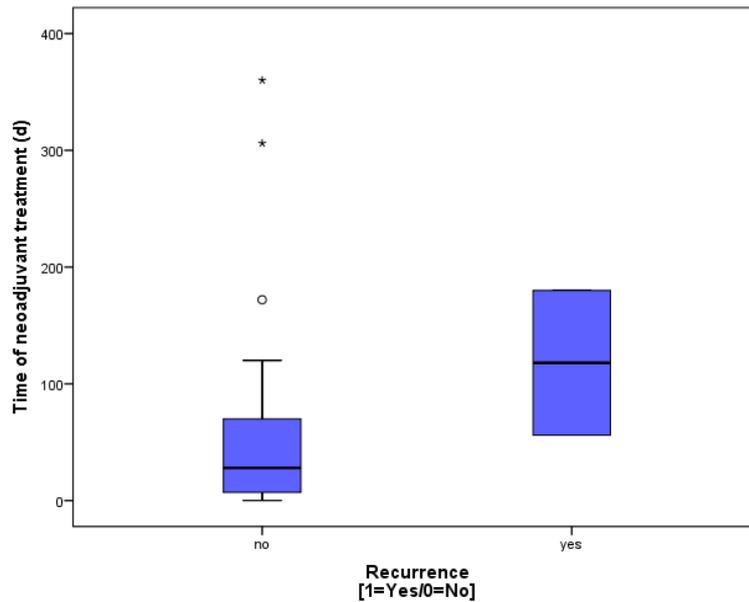


Abb.57: Boxplots o time of neoadjuvant treatment(d) of surgical treated patients CE in correlation to recurrence- rate

5.2.6.2. Progredienz internistische Kohorte CE

Bei der konservativ versorgten Kohorte wurde ebenfalls die Rezidivneigung untersucht. Bei drei Patienten konnten keine Daten im Verlauf des durchgeführten Follow- Ups ermittelt werden.

Bei der konservativen Kohorte handelt es sich korrekter Weise nicht um eine Rekurrenz, sondern um eine Progredienz der Erkrankung.

Hier wurde beobachtet, dass bei den fünf Patienten, die konservativ behandelt wurden keine Progredienz unter der Behandlung mit Albendazol/ Mebendazol während des gesamten Follow Up Fensters beobachtet werden konnte.

	Gültige Anzahl	Rekurrenz	Median	25.Perzentile	75.Perzentile
konservativ	4	no	336	0	6834
	0	yes			

Abb.58: Time of adjuvant treatment(d) of internistic treated patients CE in correlation to recurrence- rate

5.2.7. Survival CE

5.2.7.1 Übersicht Survival gesamte CE Kohorte

Letztlich wurde im Rahmen der Studie das Überleben aller Kohorten überprüft, um heraus zu finden, welche Patientengruppe das beste Outcome aufzeigt. Zur Signifikanztestung wurde hierbei der Chi Quadrat Test verwendet.

Die Analyse der Kohorte mit der diagnostizierten zystischen Echinokokkose in unserer Studie zeigt, dass das Outcome hier- unabhängig von der Subkohorten-Zugehörigkeit- gut ist.

Im gesamten Follow up Fenster konnte hier kein einziger Sterbefall bei der Kohorte der 43 CE- Patienten registriert werden- weder bei den R0-, R1- und den konservativ versorgten Patienten.

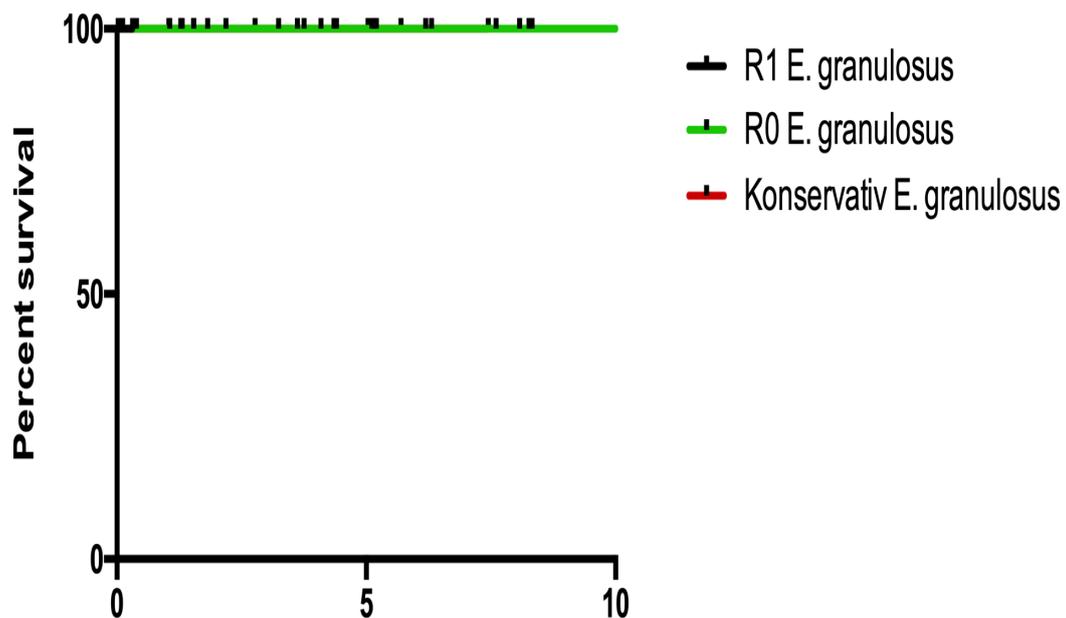


Abb.59: Kaplan Meier Kurve der gesamten CE- Kohorte, aus technischen Gründen dargestellt im Vergleich zur gesamten AE Kohorte

5.3. Alveoläre Echinokokkose

5.3.1 Patientenkollektiv AE

Bei der Kohorte der alveolären Echinokokkose setzt sich das Patientenkollektiv aus 50 Patienten zusammen, die in die Studie effektiv aufgenommen wurden. Dabei wurden 36 Patienten primär chirurgisch versorgt, wobei bei 28 Patienten intraoperativ ein R0- Status erreicht und bei insgesamt acht Person ein R1 Status reseziert wurde. 14 Patienten wurden rein konservativ therapiert.

Echinococcus multilocularis	Chirurgische Kohorte	Konservative Kohorte
Mittleres Erkrankungsalter	48,7 Jahre	50,4 Jahre
Geschlechterverteilung	2:3 (m:w)	2:3 (m:w)
Herkunft: Deutschland	80,9 %	83,1 %
Herkunft: Balkanstaaten, Türkei, VAE	19,1 %	16,9 %
Haupt- Symptome	<ul style="list-style-type: none"> - Rechtsseitige Oberbauchschmerzen, - Völlegefühl, - Atemnot. - Ikterus 	<ul style="list-style-type: none"> - Rechtsseitige Oberbauchschmerzen, - Völlegefühl, - Atemnot. - Ikterus
Beruf	<ul style="list-style-type: none"> - Landwirtschaft, - Gesundheitsberufe, - Handwerker, - Hausfrauen 	<ul style="list-style-type: none"> - Landwirtschaft, - Gesundheitsberufe, - Handwerker, - Hausfrauen
Therapie	<ul style="list-style-type: none"> - Chirurgische Sanierung - ggf. neoadjuvante & adjuvante Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> Albedanzol, Mebendazol - ERCP inkl. Stent- Einlage

Abb.60: Patientencharakteristika AE Kohorte

Bei Analyse der gesamten AE Kohorte zeigt sich bei der Geschlechterverteilung ein inhomogenes Bild mit einer ungleichmäßigen Verteilung zu Ungunsten der weiblichen Kohorte, sodass in unserer Studie festgehalten werden kann, dass 30 Patienten weiblich sind und 20 männlich. Der weibliche Anteil der Kohorte macht somit 60% aller AE Patienten aus.

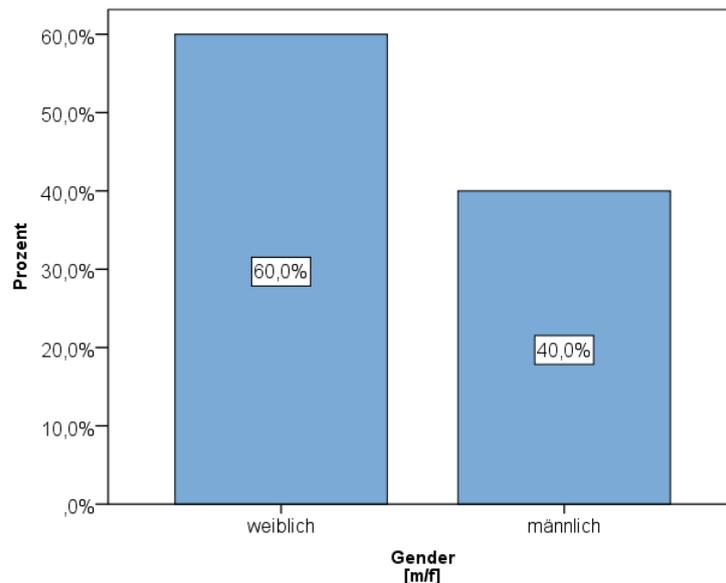


Abb.61: Darstellung Geschlechterverteilung der gesamten Kohorte der AE

Das mittlere Diagnosealter liegt bei der alveolären Echinokokkose bei 50,42 Jahren mit einer Standardabweichung von +/- 16,93 Jahren. Diese Standardabweichung erklärt sich teils durch die inhomogene Verteilung des Diagnosealters zwischen dem männlichen und dem weiblichen Geschlecht, da das männliche Geschlecht tendenziell ein früheres Erkrankungsalter aufweist. (s. Abb. 62).

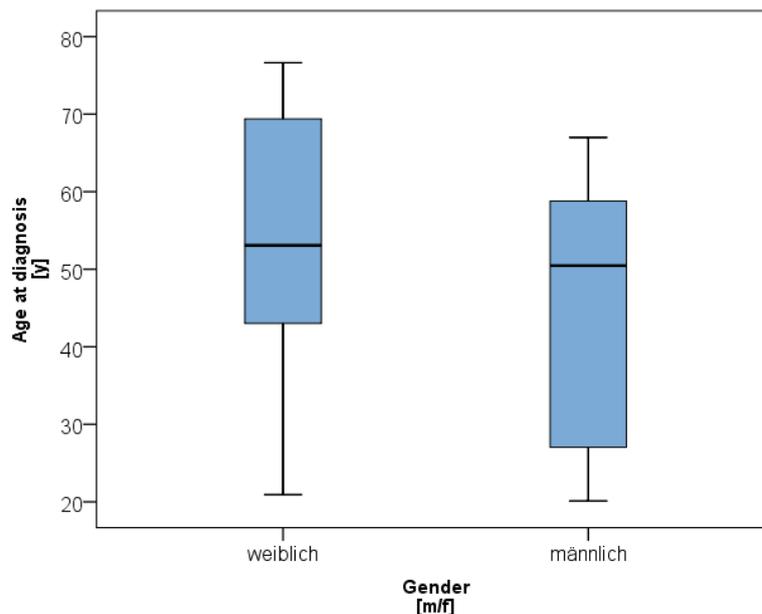


Abb.62: Darstellung des Diagnosealters in Korrelation zum betroffenen Geschlecht bei AE

Im nächsten Schritt wurde eine differenzierte Analyse der Herkunftsländer der Patienten durchgeführt. Hier zeigt sich unerwartet, dass die alveoläre Echinokokkose in der durchgeführten Studie eine signifikante Häufigkeitsverteilung in Deutschland aufzeigt:

82% (n=41) der in die Studie integrierten Patienten, bei denen eine alveoläre Echinokokkose diagnostiziert wurde, stammen aus Deutschland, beziehungsweise sind hier geboren.

Bei sechs Patienten konnte ein anderes Herkunftsland ermittelt werden. Bei drei Patienten war kein Herkunftsland in unseren Daten vermerkt.

Man kann somit bei unserem Patientenkollektiv festhalten, dass die alveoläre Echinokokkose eine gehäufte Inzidenz in Deutschland in unserer Studie aufzeigt. Zudem ist bei der alveolären Echinokokkose der weibliche Anteil erhöht, ebenso signifikant das Diagnosealter.

5.3.2. Diagnostik AE

Die alveoläre sowie auch die cystische Echinokokkose wird - wie bereits im Kapitel 5.2.2 der cystischen Echinokokkose beschrieben- anhand von den anamnestisch erhobenen Daten, wie der Herkunft, den Auslandsaufenthalten, der beruflichen sowie sozialen Anamnese, den klinischen Befunden, inklusiver serologischer Marker, und anhand von diversen Bildgebungen diagnostiziert. Als bildgebende Verfahren kommt auch hier die Sonographie, die CT oder die MRT- Untersuchung zum Einsatz. Zur Sicherung der Diagnosestellung erfolgte zudem immer eine histopathologische Untersuchung des Befundes.

5.3.2.1. Bildgebung AE

Bei der durchgeführten Studie wurden die in Kapitel 5.2.2 aufgeführten relevanten Daten gesammelt und zielführend analysiert. Hierfür wurde analysiert, welche weitere Bildgebung neben der Sonographie einen exponierten Stellenwert in der Diagnostik der AE an unserem Zentrum der LMU München genießt.

Hierbei zeigt sich bei der Analyse der Kohorte der AE – Patienten, dass neben der Sonographie gerne synergistisch die CT- sowie MRT- Untersuchung zur Diagnosestellung angewandt wird.

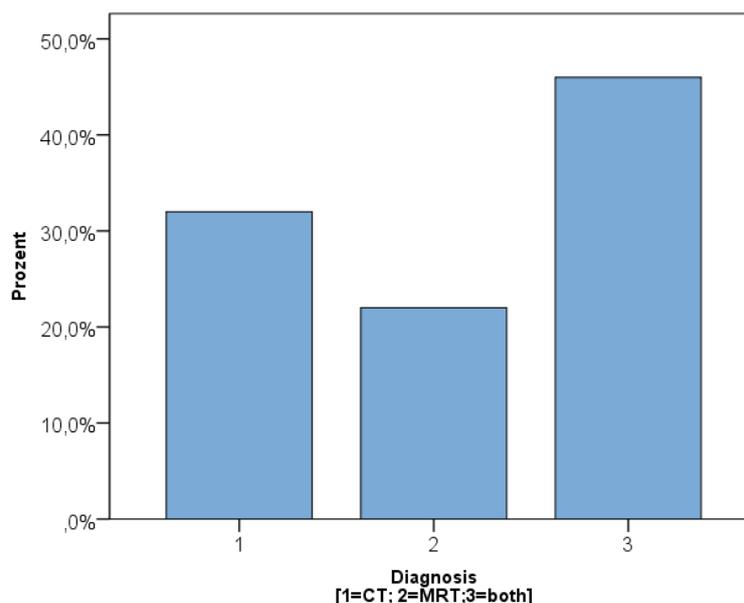


Abb.63: Darstellung Verteilung der durchgeführten Diagnostik AE

5.3.2.2 Lokalisation AE

Beobachtete Zielstruktur der Invasion des *Echinococcus multilocularis* stellt in erster Linie den Lobus hepaticus dexter dar. Bei der Untersuchung unserer Daten zeigte sich auffällig, dass bei differenzierter Betrachtung der einzelnen Segmente nach Couinaud, das Segment II doppelt so häufig vom weiblichen Geschlecht infiltriert wird. Bei Segment III ist es sogar dreimal mal so oft. Auch das Segment IVa sowie IVb wird überwiegend vom weiblichen Geschlecht mit dem Parasit *Echinococcus multilocularis* besiedelt. Bei den Segmenten V- VIII können keine relevanten Auffälligkeiten zwischen der weiblichen und der männlichen Kohorte beschrieben werden.

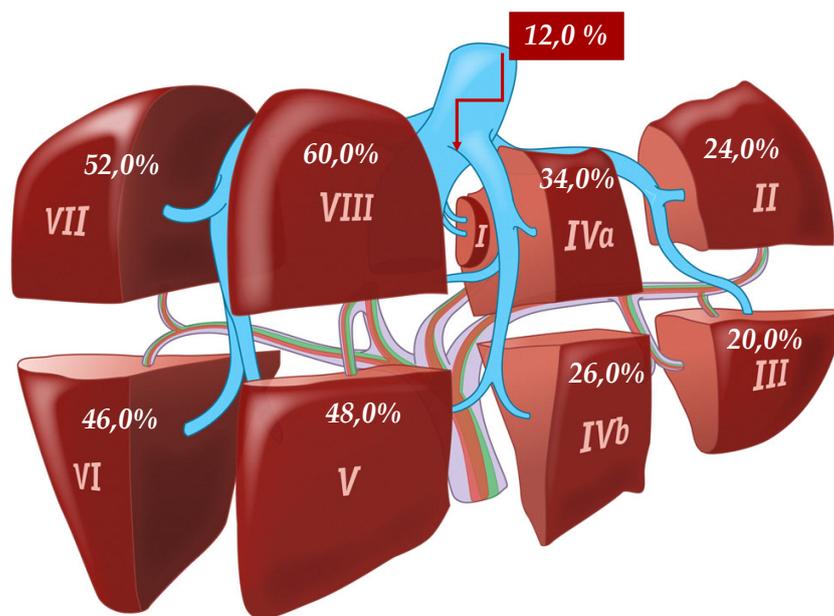


Abb.64: Darstellung Segmentbefall Overview Patientenkollektiv AE

Bei der alveolären Echinokokkose ist in 64% der Fälle keine extrahepatische Metastasierung bei Diagnosestellung gegeben. Grund hierfür ist, dass die Patienten bereits früher, aufgrund der ausgeprägten hepatischen Infiltration, symptomatisch in Erscheinung treten.

In der Studie kann trotz dessen ein marginal erhöhter extrahepatischer Befall beobachtet werden, verglichen mit der CE. Jedoch kann hier, aufgrund der kleinen Stichprobenzahl, keine signifikante Aussage getroffen werden.

Vor allem das Diaphragma mit 6% sowie das Peritoneum und die Milz mit jeweils 4% ist primärer Ort metastatischer Absiedlung.

Bei der weiblichen Kohorte der alveolären Echinokokkose kann im Vergleich zu der männlichen Kohorte ein stärker ausgeprägter multipler extrahepatischer Befall in unserer Studie vermerkt werden. Der multiple Befall hat in 10% der Fälle bei Diagnosestellung der AE bereits stattgefunden.

Innerhalb der Subkohorten der AE können keine Auffälligkeit hinsichtlich der Metastasierung beobachtet werden, welche im Verlauf für die Analyse hinsichtlich Survival sowie Rezidiv relevant wären.

Häufig wird auch das umgebende Weichteilgewebe mitinfiltriert- dies wurde hier bei der Datenanalyse unter dem Aspekt „other“ zusammengefasst.

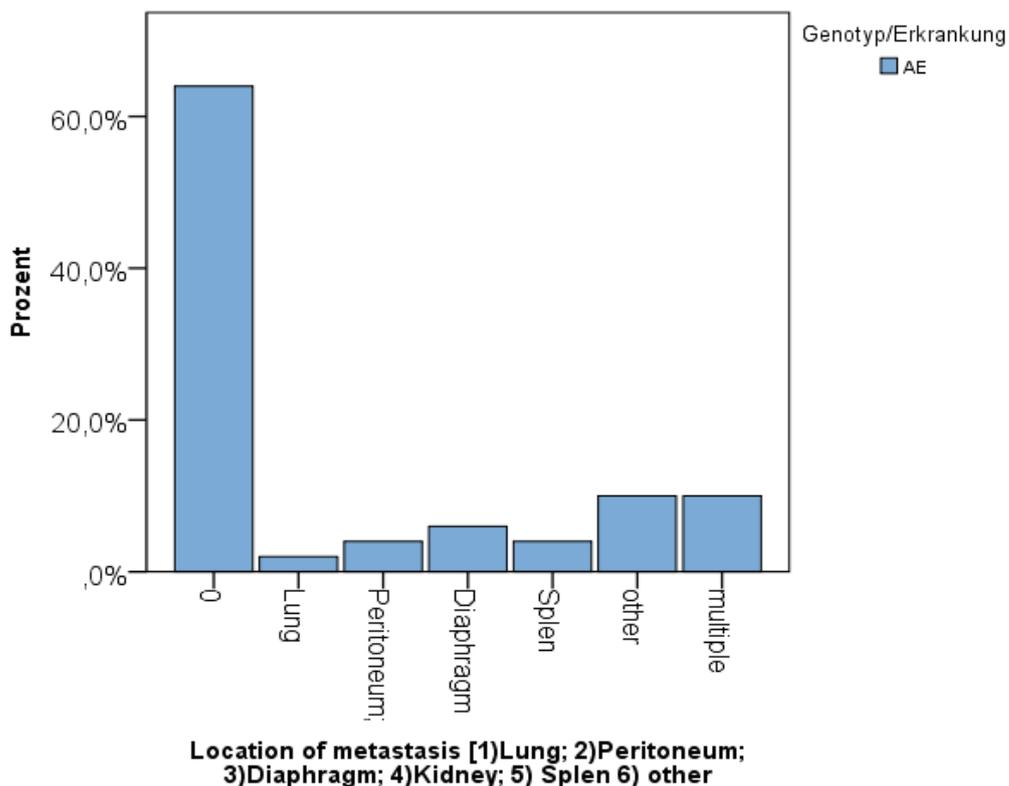


Abb.65: Prozentuale Darstellung extrahepatischer Befall Overview Patientenkollektiv AE
Legende: 0 = keine Metastasen, 1 = Lunge, 2 = Peritoneum, 3 = Diaphragma, 4 = Niere, 5 = Milz, 6 = andere Lokalisation

5.3.2.3. Serologie, Klinische Chemie, Scores AE

5.3.2.3.1 Serologie AE

Ergänzt wurde die Bildgebung durch eine serologische Sicherung der alveolären Echinokokkose. Hierfür wurden mehrere speziell aufgereinigte sowie rekombinante Antikörper verwendet. Diese serologisch angewandten Testverfahren werden in der Literatur mit einer Spezifität von 95-100% und einer Sensitivität von 90-100% beschrieben.

Wie auch bei der cystischen Echinokokkose wurden bei der alveolären Echinokokkose die einzelnen Testverfahren analog zu Kapitel 5.2.2.3.1 analysiert. Für die Testung auf Antikörper wurden die selben Verfahren, wie ELISA (= *Enzyme-linked immunosorbent Assay*), das Immunfluoreszenz-Verfahren sowie der Indirekte Hämagglutinationstest (=IHA) angewandt. Die angewandten Testverfahren wurden bereits in Kapitel 5.2.2.3.1 näher erklärt und erläutert. kurz dargestellt.

Es konnten bei der Analyse der Testverfahren folgende Ergebnisse gewonnen werden:

Testverfahren	Detektierte AE Fälle (= n)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Youden Index	Signifikanz
E. granulosus AK	42	66,7	50	0,167	0,220
E. multilocularis AK	38	88,0	92,3	0,803	0,001
E. multilocularis IHA	30	78,9	81,8	0,607	0,002
E. granulosus IHA	30	18,2	21,1	-0,607	0,002
E. multilocularis ELISA	50	90,9	70,6	0,615	0,000
E. granulosus ELISA	29	38,5	56,3	-0,052	0,537

Abb.66: Tabellarische Darstellung der Wertigkeiten der Antikörper- Testverfahren zur Detektion der alveolären Echinokokkose.

Es konnte für die alveoläre Echinokokkose ermittelt werden, dass die direkte E. multilocularis Antikörper Testung die höchste diagnostische Wertigkeit aufweist.

Es muss jedoch auch heri angemerkt werden, dass im Rahmen der Testung Kreuzreaktion mit anderen Helminthen Antigenen stattfinden können, welche auch die geringen Spezifitäten anderer Testverfahren erklären können.

5.3.2.3.2 Klinische Chemie, Scores AE

In unserer durchgeführten Studie wurden bei Diagnosestellung und im Verlauf diverse Laborparameter bestimmt und in unsere Datenbank aufgenommen. Hierfür wurde ein spezifisches Blutbild am Tag der stationären Aufnahme bei Diagnosestellung und im weiteren Verlauf drei Tage und 10 Tage postoperativ bzw. nach Therapieeinleitung und bei Entlassung (Ex) angefertigt.

	Gender	Anzahl l (N)	Mittelwert	Standard- abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
PTT (s) pre-op	f	27	30,1111	5,21339	1,00332
	m	17	31,6471	5,55587	1,34750
PTT (s) Ex	f	19	30,7895	8,34385	1,91421
	m	15	30,5333	6,66405	1,72065
INR pre-op	f	21	1,0857	0,15901	0,03470
	m	16	1,1000	0,08165	0,02041
INR Ex	f	15	1,1200	0,14243	0,03677
	m	13	1,0923	0,13821	0,03833
Albumin (g/l) pre-op	f	20	4,2350	0,62515	0,13979
	m	13	4,3231	0,65084	0,18051
Albumin (g/l) Ex	f	14	3,4429	0,47832	0,12784
	m	9	3,400	0,55678	0,18559
MELD- Score (6-40)	f	19	8,53	3,963	0,909
	m	16	8,13	2,391	0,598

Abb.67: Darstellung definierter Laborwerte präoperativ und bei Entlassung (Ex) bei AE

Nach Analyse der Labordaten mithilfe des Levene- Tests der Varianzgleichheit sowie mithilfe des T-Test für die Mittelwertgleichheit, konnten keine signifikanten Differenzen in den Laborwerten identifiziert werden, sodass sich hieraus aus auch keine signifikanten prädikativen Faktoren für die AE ergeben.

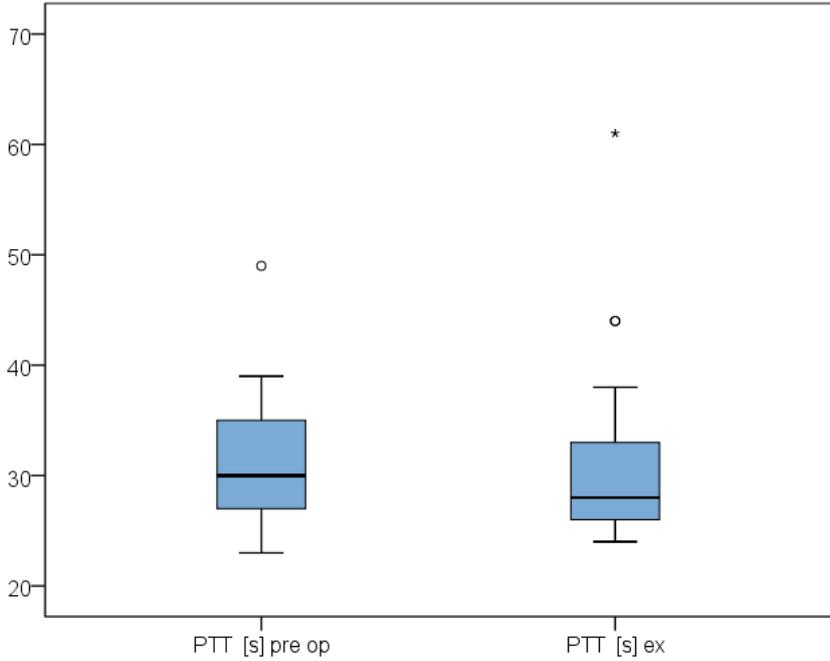


Abb.68: Darstellung PTT präoperativ und bei Entlassung (Ex) bei AE

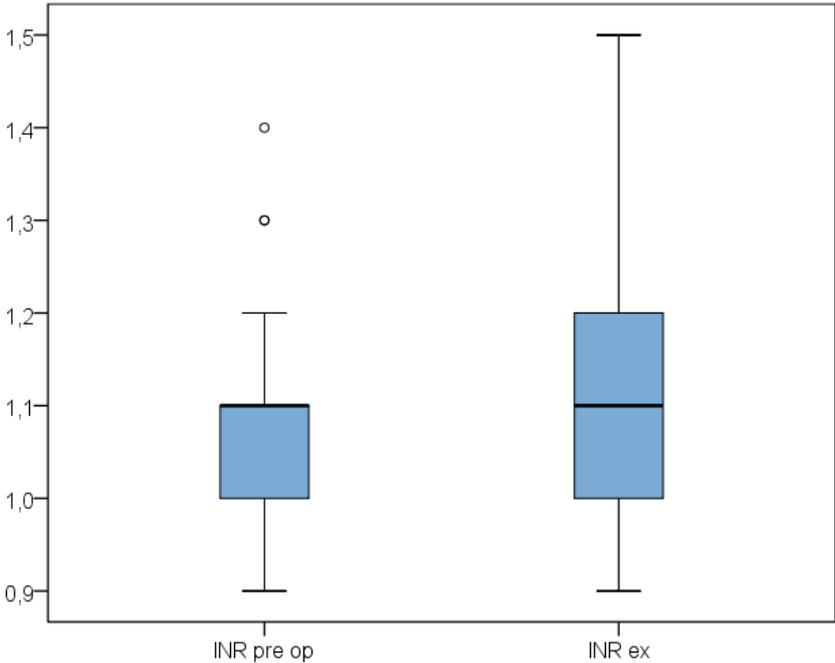


Abb.69: Darstellung INR präoperativ und bei Entlassung (Ex) bei AE

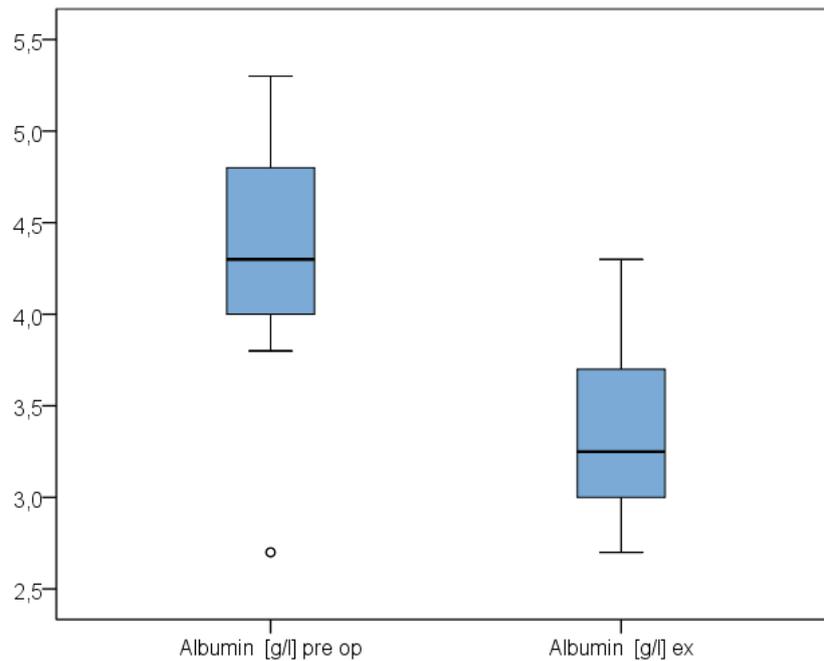


Abb.70: Darstellung Albumin präoperativ und bei Entlassung (Ex) bei AE

Es kann bei der AE, äquivalent zur CE in Kapitel 5.2.2.3.2, ein dezenter Abfall des Albuminwertes bei der Auswertung unserer Studiendaten am Tag der Entlassung beobachtet werden. Auch hier hat der Abfall des Wertes keine statistische Relevanz und ist vernachlässigbar.

Im Weiteren wurde der MELD- Score zur Ermittlung der Schwere der Lebererkrankung errechnet und analysiert. Der Score ermöglicht eine Priorisierung bei der Organzuteilung im Rahmen von Lebertransplantationen, die eine mögliche kurative Therapieoption darstellen. Hierbei kann beobachtet werden, dass die Streuungsvarianz des MELD-Scores beim weiblichen Geschlecht gegenüber dem männlichen Geschlecht erhöht ist.

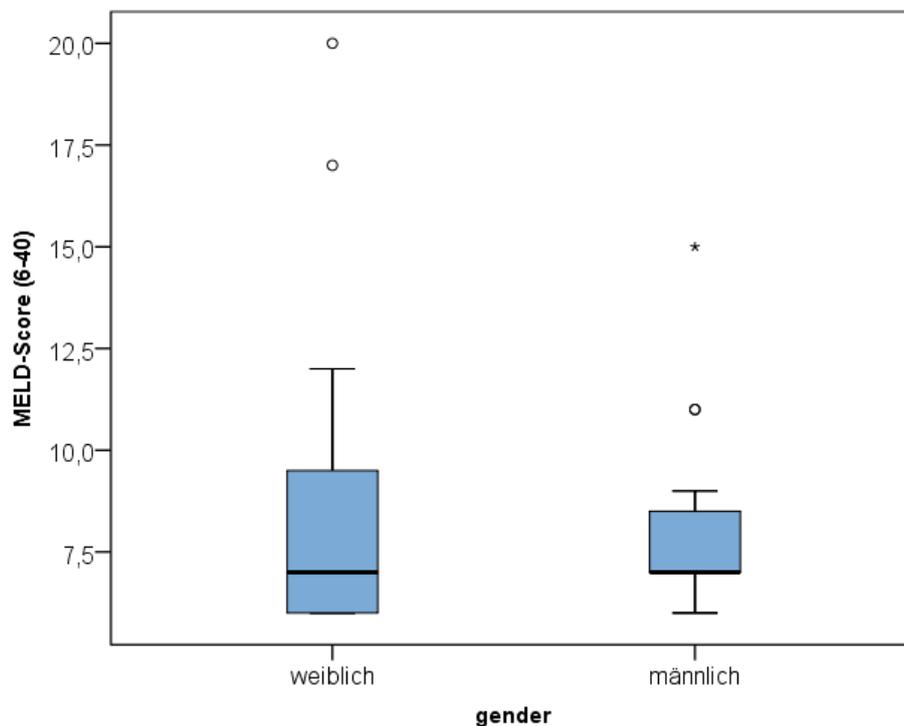


Abb.71: Darstellung MELD-Score in Korrelation zum Geschlecht bei AE

Es wurde zudem der Einfluss von HBV und HCV- Infektionen im Rahmen der Studie bei der AE untersucht. Hier konnten in keiner Weise Korrelationen erstellt werden.

5.3.3. Behandlungsstrategie AE

5.3.3.1. Übersicht Behandlungsstrategie Patientenkollektiv AE

Das gesamte Patientenkollektiv umfasst 93 Patienten, von denen 50 Patienten eine alveoläre Echinokokkose diagnostiziert wurde.

In der Kohorte der alveolären Echinokokkose ist der Anteil der chirurgisch versorgten Patienten mit insgesamt 72% höher als der Anteil der rein konservativ versorgten Patienten, die mithilfe von Albendazol oder Mebendazol behandelt wurden.

	Anzahl (N)	Prozent (%)	Kumulierte Prozent (%)
R0	28	56,0	56,0
R1	8	16,0	72,0
konservativ	14	28,0	100
Gesamt	50	100	100

Abb.72: Behandlungszahlen gesamte Kohorte AE

5.3.3.2. Behandlungsstrategie chirurgische Kohorte AE

Bei der chirurgischen Kohorte setzt sich der optimale Therapieplan aus einer neoadjuvanten Therapie, einer chirurgischen Versorgung und einer adjuvanten Therapie zusammen.

5.3.3.2.1. Neoadjuvante Therapie AE

Hierfür wurde zuerst untersucht, ob und wenn wie lange eine neoadjuvante Therapie mit Albendazol / Mebanedazol angewandt wurde.

Dabei wurde als Median der erfolgten neoadjuvanten Therapie ein Wert von 28,0 Tagen (25.Perzentile: 17d/ 75.Perzentile 56d) für die gesamte chirurgische Kohorte ermittelt.

Bei getrennter Analyse der Subkohorten R0 und R1 zeigt sich jedoch, dass die R1- Kohorte eine fast doppelt so lange neoadjuvante Therapie im Median erhalten hat, verglichen mit der R0- Kohorte.

Man kann somit rückschlüssig festhalten, dass bei Patienten, bei denen bereits präoperativ nur eine R1 Resektion zu erwarten ist, nicht von einer längeren neoadjuvanten Therapie bezüglich des Resektionsergebnisses profitieren.

	Anzahl (n)	Median (d)	25. Perzentile	75. Perzentile
Fehlend:	25			
Gültig gesamt:	25	28	17	56
R0	19	28	7	40
R1	6	52,5	38,5	96

Abb.73: Time of neoadjuvant treatment (d) of surgical treated patients AE

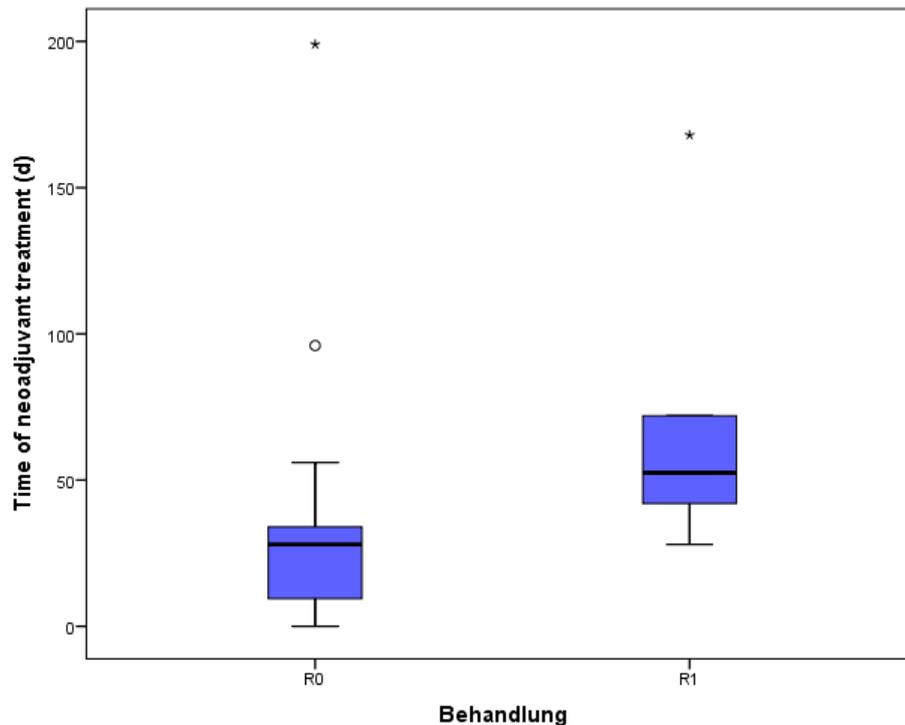


Abb.74: Boxplots of time of neoadjuvant treatment (d) of surgical treated patients AE

5.3.3.2.2. Operative Therapie AE

Bei den Patienten der chirurgischen Kohorte der AE mit 36 Patienten wurden im Verlauf unterschiedliche operative Verfahren angewandt, die je nach Befall und Ausmaß ausgesucht wurden.

Primäres Ziel bei der operativen Versorgung dieser Patienten ist dabei, dass durch die Operation ein R0 Status erlangt wird, was bedeutet, dass makroskopisch wie auch mikroskopisch das Gewebe im Gesunden reseziert wird.

Um dieses Ziel zu erreichen, wurden folgende Operationen bei der Kohorte der AE angewandt:

- In 24 % der Fälle wurde eine atypische Resektion durchgeführt.
- Am zweithäufigsten fand mit 16% eine Hemihepatektomie rechts praktische Anwendung.
- In 14,0% der Fälle wurde eine erweiterte Hemihepatektomie rechts und bei 10% eine Perizystektomie durchgeführt. In 6% wurde eine Hemihepatektomie links angewandt.
- In 8% der der Fälle wurde die erweiterte Hemihepatektomie links angewandt. Diese Operationsart wurde vor allem beim weiblichen

Geschlecht durchgeführt, aufgrund der häufigeren linksseitigen Infiltration der Segmente II- IV.

- Eine Segmentresektion wurde in 12% der Fälle angewandt.
- Eine Bisegmentektomie links wurde lediglich in 2% der Fälle durchgeführt.
- Rechtsseitig wurde eine Bisegmentektomie bei der chirurgischen Kohorte der AE nie als operatives Verfahren benützt.

Um das Outcome zu optimieren, wurden zumeist mehrere Operationstechniken miteinander kombiniert, deren Auswahl auf dem Boden des Befallsmusters getroffen wurde. Auch konnte bei der Auswahl der angewandten Techniken auf Erfahrungswerte der Chirurgen zurückgegriffen werden. Zudem wird das Therapie- Schema immer individuell und interdisziplinär entschieden.

Im Rahmen der durchgeführten Operationen erfolgte meist eine Lymphknotenadenektomie, eine Cholezystektomie, sowie eine Adhäsiolyse.

Bei extrahepatischer Metastasierung erfolgte bei 36 % der Fälle eine multiviszerele Resektion.



Abb.75: Prozentuale Darstellung der durchgeführten multiviszeralen Resektion bei der chirurgischen Kohorte der AE

5.3.3.2.3. Adjuvante Therapie AE

Nach erfolgter operativer Versorgung wurde im Anschluss zumeist adjuvant mit Albendazol / Mebendazol behandelt. Auch hier wurde in unserer Studie untersucht, ob und wenn wie lange hier eine Therapie erfolgte.

	Anzahl (n)	Median (d)	25. Perzentile	75. Perzentile
Fehlend:	14			
Gültig gesamt:	36	336	84	840
R0	28	168	84	672
R1	8	462	105	672

Abb.76: Time of adjuvant treatment (d) of surgical treated patients AE

Das Median der adjuvanten Therapie der gesamten chirurgischen AE Kohorte liegt bei 336 Tagen.

Der mediane Wert bei den Patienten, bei denen ein R0- Status operativ erreicht werden konnte, liegt mit 168 Tagen unterhalb des Median der gesamten chirurgischen Kohorte.

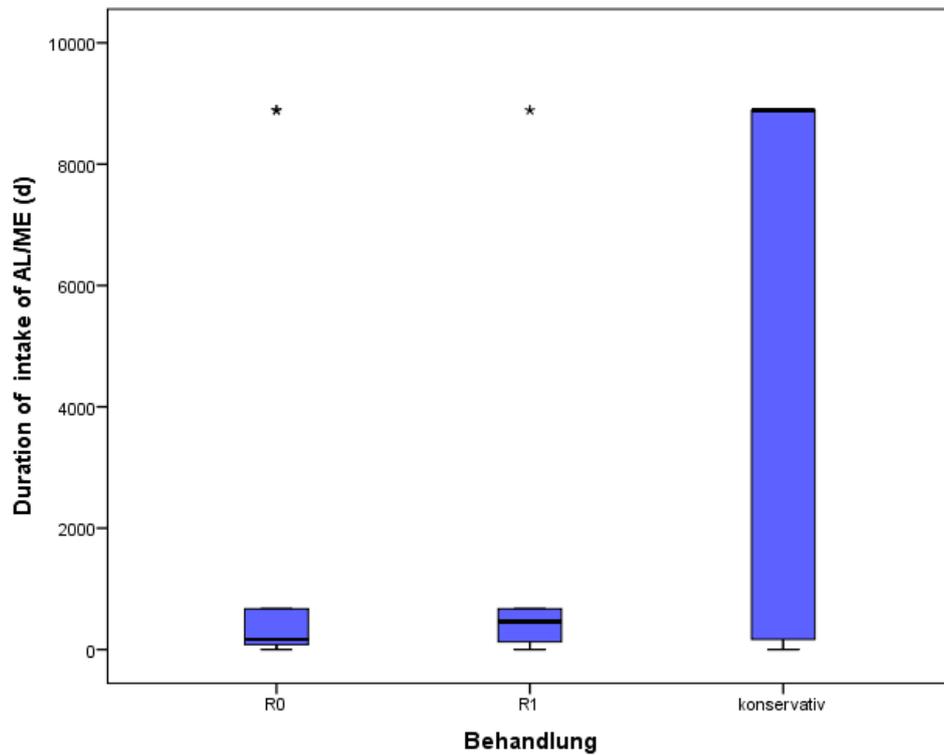


Abb.77: Boxplots Dauer der Einnahme AL/ME bei den Subkohorten der AE.

Bei weiterer Analyse der chirurgisch versorgten Patienten konnte anhand der operativ gewonnen Daten, wie der Blutverlust, die Operationszeit oder auch anhand vom ASA- Score keine relevanten Unterschiede im Verlauf der Analyse beim Outcome sowie Survival festgestellt werden

5.3.3.3. Behandlungsstrategie internistische Kohorte AE

Bei der konservativen Kohorte der AE wurde primär medikamentös mithilfe von Albendazol oder Mebendazol unter Kontrolle der Laborwert sowie Bildgebung therapiert.

In unserer Studie wurde untersucht wie lange die anthelminthische Therapie bei der Kohorte der CE im Median in der gesamten Follow up Zeit erfolgte. Da bei der Therapiedauer große Schwankungen aufgrund unterschiedlicher Diagnosedaten existieren, wurde beschlossen das Median unter Angabe der 25. und 75. Perzentilen als Beschreibung der Therapiedauer anzugeben.

Die Behandlung der internistischen Patienten basierte auf einer rein medikamentösen und symptomatischen Therapie. Die konservative Therapie der Internisten umfasste somit auch die Aszites-Punktion sowie interventionelle Eingriffe, wie die ERCP- inklusive Stent-Einlage, bei gegebenen Ikterus, bedingt durch den Aufstau von Gallenflüssigkeit par Exempel.

Zur Codierung der Daten der Studie sowie zur statistischen Auswertung beschreibt der Wert „8888“ eine lebenslange Therapie mit Albendazol (AL) oder Mebendazol (ME). Hierbei wurde bevorzugt Albendazol eingesetzt.

Die hierzu erhobenen Daten der konservativen Kohorte der AE wurden hierbei in Relation zur adjuvanten medikamentösen Therapie der gesamten AE Kohorte tabellarisch dargestellt.

	Anzahl (n)	Median (d)	25. Perzentile	75. Perzentile
Fehlend :	1			
Chirurgie:	36	336	84	840
konservativ	13	8888	126	8888

Abb.78: Duration intake Albendazol/ Mebendazol (d) of internistic vs. surgical treated patients AE

5.3.4. Postoperative Komplikationen chirurgische Kohorte AE

Bei der chirurgischen Kohorte der AE wurde im Hinblick auf das Outcome untersucht, ob sich postoperativ im stationären Aufenthalt eine relevante Komplikation ergeben hat. Dabei wurde die *Clavien Dindo Classification* herangezogen.

Die Komplikationsrate beträgt bei der chirurgisch versorgten Kohorte der AE insgesamt 27,8%.

Wenn man die einzelnen Subkohorten getrennt analysiert, so kann beobachtet werden, dass bei den Patienten, bei denen eine R0 Resektion erreicht werden konnte, postoperativ eine erhöhte Komplikationsrate von 17,9% gegeben ist. Bei den R1- resezierten Patienten beträgt die Rate sogar 62,5%.

In die Berechnung eingeschlossen wurden hierbei Komplikationen ab Clavien Dindo Grad III.

	Postoperative Komplikation	Anzahl (N)	Prozent (%)	Kumulierte Prozent (%)
AE-Kohorte ges. Chirurgie	no	19	52,8	52,8
	yes	17	47,2	100,0

Abb.79: Darstellung Fallzahlen der postoperativen Komplikationen bei der gesamten chirurgischen Kohorte der AE

	Postoperative Komplikation	Anzahl (N)	Prozent (%) innerhalb Subkohorte	Kumulierte Prozent (%)
R0	no	16	57,1	44,4
	yes	12	42,1	77,7
R1	no	3	37,5	86,0
	yes	5	62,5	100,0

Abb.80: Darstellung Fallzahlen der postoperativen Komplikationen bei der chirurgischen Kohorte der AE, differenziert nach dem Resektionsstatus

Bei Analyse der Datenbank der LMU München ergibt sich bei der chirurgischen Kohorte der AE zufolge der Clavien Dindo Classification folgendes Bild:

Clavien Dindo Classification (I- V)	Anzahl % innerhalb von Behandlung	R0 Behandlung	R1 Behandlung	Gesamt
I	Anzahl (n =) %	2 16,7 %	0 0,0 %	2 11,8 %
II	Anzahl (n =) %	5 41,7 %	0 0,0 %	5 29,4 %
III a	Anzahl (n =) %	1 8,3 %	1 20,0 %	2 11,8 %
III b	Anzahl (n =) %	3 25,0 %	1 20,0 %	4 23,5 %
IVa	Anzahl (n =) %	1 8,3 %	2 40,0 %	3 17,6 %
IVb	Anzahl (n =) %	0 0,0 %	1 20,0 %	1 5,9 %
Gesamt	Anzahl (n =) %	12 100,0 %	5 100,0%	17 100,0%

Abb.81: Darstellung der postoperativen Komplikationen bei der chirurgischen Kohorte der AE zufolge Clavien Dindo Classification

Bei differenzierter Analyse der postoperativen Komplikationen zeigt sich bei der Kohorte der AE ein anderes Bild als bei der CE, auch Fallzahl der postoperativen Komplikationen ist bei der AE höher, als bei der Kohorte der CE.

Das Spektrum der Komplikationen bei der operativen Sanierung der AE ist größer und zeigt eine besondere klinische Relevanz in Schwere und Ausmaß:

- Portalvenenthrombose
- Galleleck, sowie Insuffizienz der biliodegestiven Anastomose
- Perihepatischer Verhalt
- Postoperativ ausgeprägte Aszites- Bildung
- Gerinnungsstörung
- Leberperfusionsstörung
- Lebernekrose
- Pleuraerguss, Pneumothorax
- Respiratische Insuffizienz

5.3.5. Verlaufskomplikationen internistische Kohorte AE

Zur Vervollständigung wurden auch die internistisch versorgten Patienten auf Komplikationen hin untersucht, um zu erfahren, ob eine alleinige Therapie mit Albendazol und Mebendazol in Kombination mit einer „watch and wait“ Strategie eine erhöhte Komplikationsrate aufzeigt, wie zum Beispiel eine Ruptur der Zysten und anderen diversen Komplikationen. Dies konnte innerhalb der Studie bei keinem, der 14 konservativ versorgten Patienten mit diagnostizierter alveolärer Echinokokkose beobachtet werden.

5.3.6. Rekurrenz- Progredienz AE

Im Rahmen der Studie wurde untersucht, ob in den einzelnen Kohorten ein Wiederauftreten der Erkrankung beobachtet werden konnte.

Dabei konnte festgestellt werden, dass innerhalb des Follow ups bei vier der 50 Patienten mit alveolärer Echinokokkose ein Rezidiv der Erkrankung aufgetreten ist und somit einen Anteil von 8,0% ausmacht.

Bei drei der 50 Patienten konnte kein Follow up erhoben werden.

Um ein genaues Bild erhalten zu können, welche Patientengruppe ein erhöhte Rezidivrate aufzeigt, haben wir in der Studie die einzelnen Patientenkohorten separat analysiert. Aufgrund der Strichprobenmengengröße kann keine Signifikanz evaluiert werden, jedoch kann in unserer Studie ein Trend beobachtet werden.

Es stellte sich heraus, dass die beobachteten Rezidive in der chirurgischen Kohorte bei den R0- Patienten in drei Fällen aufgetreten sind und bei den konservativ behandelten Patienten ein Patient eine Progredienz aufwies. Bei den Patienten, die R1 reseziert wurden, konnte kein Rezidiv festgestellt werden.

Im weiteren Verlauf wurde untersucht, ob es Unterschiede bei den Kohorten in Bezug auf das Geschlecht vorliegt und ob hier gegebenenfalls Auffälligkeiten im Rekurrenz- Verhalten beobachtet werden können. Hierfür wurden erneut mithilfe von Kreuztabellen Analysen durchgeführt und mithilfe des Chi-Quadrat Tests nach Pearson auf Signifikanz geprüft.

Es wurde festgestellt, dass bei der alveolären Echinokokkose, bezogen auf das Auftreten eines Rezidivs, eine Geschlechterverteilung zuungunsten des weiblichen Geschlechts vorliegt. Jedoch konnte hierfür keine Signifikanz aufgrund der geringen Patientenzahl nachgewiesen werden.

5.3.6.1 Rekurrenz chirurgische Kohorte AE

Es konnte innerhalb unserer Studie ermittelt werden, dass die beobachteten Rezidive in der chirurgischen Kohorte bei den R0- Patienten in drei Fällen aufgetreten sind. Hierbei handelte es sich um lokale Rezidive der Leber. Bei den Patienten, die R1 reseziert wurden, konnte kein Rezidiv festgestellt werden.

	Rekurrenz / Progredienz	Männlich	Weiblich	Gesamt
Gesamte AE Kohorte	no	17	26	43
	Yes	1	3	4
R0	no	11	12	23
	Yes	1	2	3
R1	no	3	5	0
	Yes	0	0	0

Abb.82: Darstellung Rekurrenz in Korrelation zum Geschlecht bei AE

Anschließend wurde evaluiert, ob die neoadjuvante sowie adjuvante Therapie mit Albendazol oder Mebendazol Auswirkungen auf die Rezidivrate zeigt.

Es muss beachtet werden, dass die Therapiedauern Schwankungen unterliegen, da manche Patienten durch die medikamentöse Vorbehandlung in einen operablen Status übergegangen sind, der zuvor nicht gegeben war. Bei diesen Patienten wird daher zur Abschätzung die 25te sowie 75te Perzentile herangezogen.

Abb. 83 sowie in Abb. 84 fassen statistisch die ermittelten Ergebnisse zusammen.

Es zeigt sich hierbei kein relevanter Unterschied bezüglich der medianen neoadjuvanten Therapiedauer bei der R0 Kohorte. Auch bei der R1 Kohorte

kann keine Korrelation zwischen neoadjuvanter Therapiedauer und dem Auftreten eines Rezidivs beobachtet werden.

Patienten mit R1 Resektion wurden länger adjuvant therapiert als die R0 Kohorte. Auch zeigt sich, dass bei längerer adjuvanten Therapie ein Rezidiv auftreten kann.

Neo- adjuvant / Rezurrenz	Gültige Anzahl (N)	Rezurrenz	Median	25. Perzentile	75. Perzentile
R0	15	no	28	7	28
	3	yes	28	0	
R1	6	no	52,5	38,5	96
	0	yes			

Abb.83: Time of neoadjuvant treatment(d) of surgical treated patients AE in correlation to recurrence-rate

Adjuvant / Rezurrenz	Gültige Anzahl (N)	Rezurrenz	Median	25. Perzentile	75. Perzentile
R0	23	no	168	84	672
	3	yes	226	56	
R1	8	no	462	105	672
	0	yes			

Abb.84: Time of adjuvant treatment(d) of surgical treated patients AE in correlation to recurrence-rate

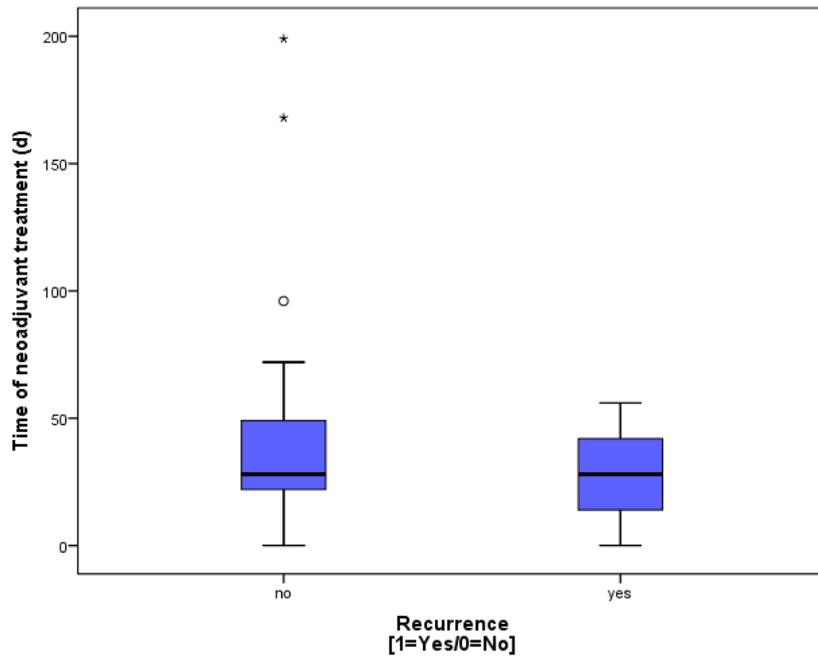


Abb.85: Boxplots of time of neoadjuvant treatment(d) of surgical treated patients AE in correlation to recurrence- rate

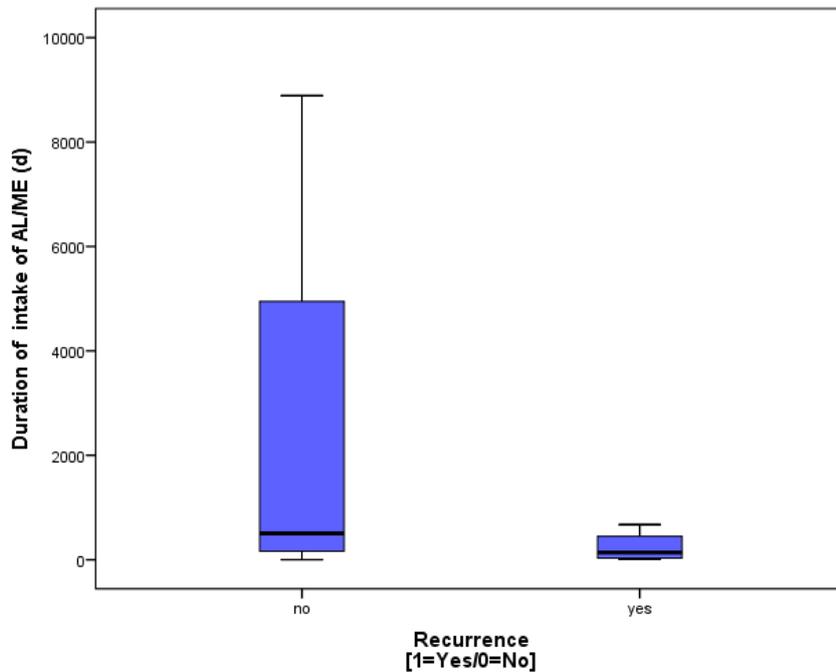


Abb.86: Boxplots of time of duration intake of AL/ME (d) of surgical treated patients AE in correlation to recurrence- rate

5.3.6.2. Progredienz internistische Kohorte AE

Bei der konservativen Kohorte handelt es sich korrekter Weise nicht um eine Rekurrenz, sondern um eine Progredienz der Erkrankung.

Bei den konservativ behandelten Patienten konnte bei einer Patientin eine Progredienz nachgewiesen werden.

	Rekurrenz / Progredienz	Männlich	Weiblich	Gesamt
Gesamte AE Kohorte	no	17	26	43
	Yes	1	3	4
konservativ	no	3	9	12
	Yes	0	1	1

Abb.87: Darstellung Progredienz in Korrelation zum Geschlecht bei AE

Es wurde erneut die Therapie in diesem Kontext geprüft, wobei sich herausstellte, dass die betroffene rekurrente Patientin im Median deutlich unter der üblichen Therapiedauer lag, die bei der konservativen Kohorte üblich ist.

	Gültige Anzahl	Rekurrenz	Median	25.Perzentile	75.Perzentile
konservativ	12	no	8888	378	8888
	1	yes	6	6	6

Abb.88: Duration intake AL/ ME of internistic treated patients AE in correlation to recurrence- rate

5.3.7. Survival AE

5.3.7.1 Übersicht Survival gesamte AE Kohorte

Letztlich wurde im Rahmen der Studie das Überleben aller Kohorten der AE überprüft, um heraus zu finden, welche Patientengruppe das beste Outcome aufzeigt.

Zur Signifikanztestung wurde hierbei der Chi Quadrat Test verwendet.

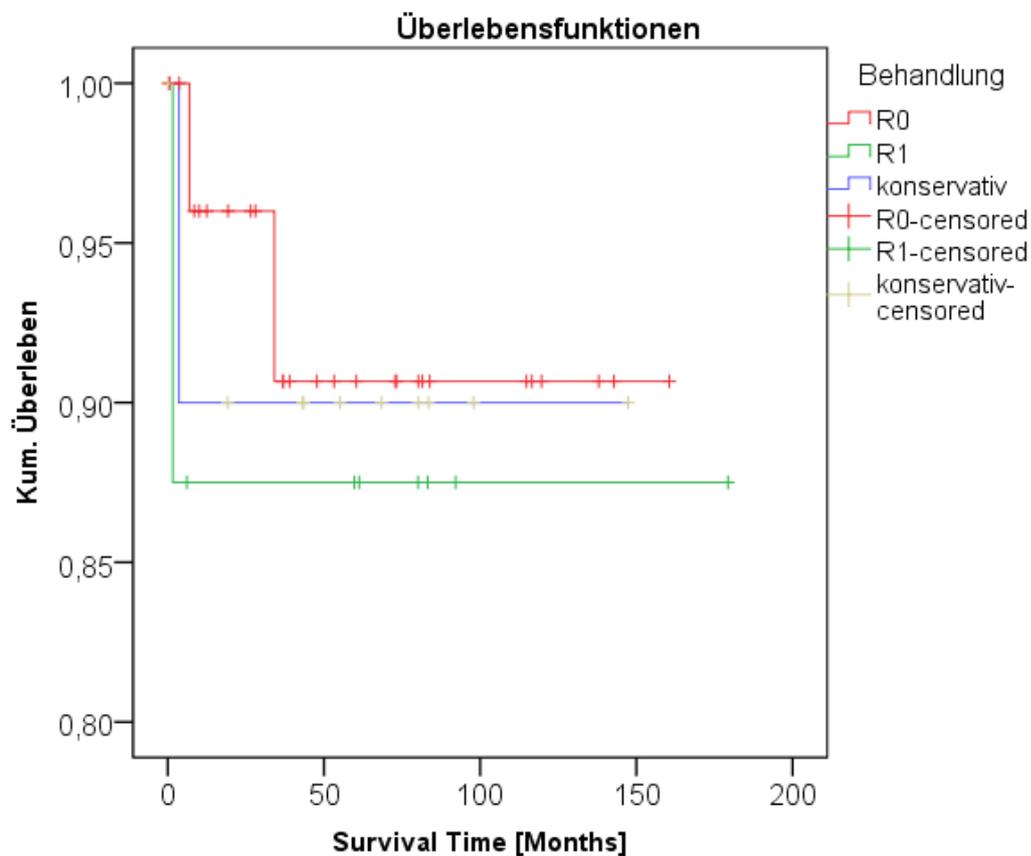


Abb.89: Kaplan Meier Kurve der gesamten AE- Kohorte, nach Subtypen differenziert

Das Diagramm (Abb.89) stellt für die 3 Subgruppen für jeden Zeitpunkt den Anteil der Überlebenden dar, wobei auch die zensierten Patienten bei der Berechnung des Anteils der Überlebenden mit eingehen.

Am Beginn der Zeitrechnung, Monat 0, leben alle Patienten, also ist der Anteil der Überlebenden 1 (~100%).

Jede Treppenstufe im Diagramm entspricht einem Todesfall.

R0 ist mit 28 Patienten die größte Subgruppe. In dieser Subgruppe ereignen sich 2 Todesfälle, zensiert sind 26 Patienten (93% der Patienten). Nach dem ersten Todesfall nach 6,9 Monaten ist der Anteil der Überlebenden 0,96. Nach dem zweiten Todesfall nach 34 Monaten ist der Anteil der Überlebenden 0,91. Die Überlebensfunktion bleibt auf diesem Niveau bis zum Zensierungszeitpunkt des letzten Patienten nach 160,66 Monaten.

Die Subgruppe R1 enthält nur 8 Patienten. In dieser Subgruppe ereignet sich 1 Todesfall, zensiert sind 7 Patienten (87,5%).

Nach dem Todesfall nach 1,6 Monaten ist der Anteil der Überlebenden 0,875. Die Überlebensfunktion bleibt auf diesem Niveau bis zum Zensierungszeitpunkt des letzten Patienten nach 179,34 Monaten.

Die Subgruppe „konservativ“ enthält 11 Patienten. In dieser Subgruppe ereignet sich ebenfalls nur 1 Todesfall, zensiert sind 10 Patienten (90,9%).

Nach dem Todesfall nach 3,6 Monaten ist der Anteil der Überlebenden 0,90. Die Überlebensfunktion bleibt auf diesem Niveau bis zum Zensierungszeitpunkt des letzten Patienten nach 147,38 Monaten.

Dabei zeigte sich bei Behandlungsbeginn kein signifikanter Unterschied zwischen den Subkohorten bezüglich des ASA bzw. Karnofsky- Indexes sowie ECOG- Status.

Da in allen 3 Subgruppen der Anteil der Überlebenden weit über 50% liegt, kann eine mediane Überlebenszeit nicht berechnet werden.

Wie der Logrank-Test zeigt, gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den 3 Subgruppen($p=0,898$).

Im Folgenden werden die einzelnen Behandlungsgruppen einzeln analysiert:

5.3.7.2. Survival chirurgische Kohorte AE

Bei Untersuchung der Daten der chirurgischen Kohorte der AE zeigte sich auffällig, dass das Outcome im Follow up bei der R1 Kohorte deutlich schlechter ausfällt.

Lediglich bei 7,1 % der R0- resezierten Patienten konnte kein positives Outcome evaluiert werden. Die Rate bei der R1 Kohorte liegt mit 12,5% hierbei fast doppelt so hoch.

	Gültige Anzahl (N)	Survival	Prozent (%)
R0	2	no	7,1
	26	Yes	92,1
	28		100,0

Abb.90: Darstellung Kohorte AE R0 bezogen auf das Survival

	Gültige Anzahl (N)	Survival	Prozent (%)
R1	1	no	12,5
	7	Yes	87,5
	8		100,0

Abb.91: Darstellung Kohorte AE R1 bezogen auf das Survival

Bei der chirurgischen Kohorte wurde innerhalb unserer Studie erneut analysiert, ob die neoadjuvante sowie die adjuvante Therapie mit Albendazol oder Mebendazol Auswirkungen auf das Survival aufzeigt. Dabei konnten folgende Werte ermittelt werden

	Gültige Anzahl	Survival	Median	25.Perzentile	75.Perzentile
R0	18	yes	28	5,25	44
	1	no	28	28	28
R1	5	yes	56	45,50	120
	1	no	28	28	28

Abb.92: Time of neoadjuvant treatment(d) of surgical treated patients AE in correlation to survival

	Gültige Anzahl	Survival	Median	25.Perzentile	75.Perzentile
R0	26	yes	168	84	672
	2	no	364	56	
R1	7	yes	672	168	672
	1	no	0	0	0

Abb.93: Time of adjuvant treatment(d) of surgical treated patients AE in correlation to survival

Bezogen auf das Outcome konnte kein eindeutig relevanter Zusammenhang ermittelt werden. Es zeigte sich allerdings, dass Patienten mit durchgeführter R1- Resektion ein schlechteres Outcome im Verlauf aufzeigen.

Ursächlich hierfür ist, dass diese Patienten im Median deutlich kürzer neo- sowie adjuvant therapiert wurden, als dies bei den R0- resezierten Patienten der Fall war.

Im nachfolgenden Schritt wurde untersucht, ob eine relevante Korrelation zwischen der postoperativen Komplikation und der Sterblichkeit existiert. Dabei stellte sich heraus, dass zufolge Chi- Quadrat- Tests aufgrund der geringen Stichprobengröße keine absolute Signifikanz gemessen werden kann. Es kann jedoch beobachtet werden, dass das Survival bei der R1 resezierten Kohorte mit postoperativen Komplikationen eingeschränkt ist: Bei 16 % der R0 Patienten, die eine postoperative Komplikation aufwiesen, zeigt sich ein negatives Outcome. Bei der R1 Kohorte liegt die Rate bei 20%.

AE- R0	Post-OP Komplikation	Post-OP Komplikation	total
	yes	no	
Death yes	2	0	2
Death no	10	16	26
total	12	16	28

Abb.94: Darstellung Survival Kohorte AE-R0- Kohorte in Korrelation zu postoperativen Komplikation

AE- R1	Post-OP Komplikation	Post-OP Komplikation	total
	yes	no	
Death yes	1	0	1
Death no	4	3	7
total	5	3	8

Abb.95: Darstellung Survival Kohorte AE-R1- Kohorte in Korrelation zu postoperativen Komplikation

5.3.7.3. Survival internistische Kohorte AE

In unserer Studie zeigte sich, dass die Sterberate bei der konservativ versorgten Kohorte der alveolären Echinokokkose zufolge Fisher gegenüber der R0 erhöht ist. Bei der konservativ behandelten AE liegt die Mortalität bei 9,1%.

Das bedeutet im Hinblick für die Patienten, dass trotz der niedrigen Komplikationsraten und der Rezidivraten bzw. Progredienzraten, das Outcome bei den rein internistisch versorgten Patienten bei der AE auf längere Sicht hin eingeschränkt ist, verglichen mit der R0- Kohorte.

	Gültige Anzahl (N)	Survival	Prozent (%)
konservativ	1	no	9,1
	10	Yes	90,9
	11		100,0

Abb.96: Darstellung internistische Kohorte AE bezogen auf das Survival

Folgend wurde untersucht, ob die Therapie mit Albendazol oder Mebendazol das Survival der konservativen Kohorten erklären könnte. Dabei konnten folgende Werte ermittelt werden:

	Gültige Anzahl	Survival	Median	25.Perzentile	75.Perzentile
konservativ	10	yes	8888	588	8888
	1	no	4486	25,5	8888

Abb.97: Time of treatment(d) of internistic treated patients AE in correlation to survival

Die Abbildung 97 verdeutlicht, dass die Patienten ein negatives Survival aufzeigen, die im Median deutlich kürzer therapiert worden sind, beziehungsweise bei denen die Therapie im Verlauf im Wieder pausiert worden ist.

Ursächlich für diese Therapie- Unterbrechungen waren in erster Linie Unverträglichkeiten gegenüber dem Präparat sowie eine unzureichende Compliance.

Die Kodierung „8888“ bei der konservativen Kohorte steht für eine lebenslange Therapie mittels Albendazol oder Mebendazol. Es dient der statistischen Beschreibung.

5.3.7.4. Ergänzende Survival – Analysen Gesamt-Kohorte AE

Im Folgenden wurden abschließend Kreuztabellen erstellt, die das Ziel hatten zu ermitteln, ob ein geschlechtsspezifischer Unterschied beim Überleben gegeben ist.

Hierbei zeigt sich bei der Datenanalyse, dass das weibliche Geschlecht ein schlechteres Survival aufzeigt, da der Anteil der weiblichen Patienten, die gestorben sind, im Vergleich zu den männlichen Patienten 6:1 ist.

	Survival	Männlich	Weiblich	Gesamt
Gesamte AE Kohorte	no	1	6	7
	Yes	19	24	43
R0	no	1	1	2
	Yes	12	14	26
R1	no	0	1	1
	Yes	3	4	7
konservativ	no	0	1	1
	Yes	4	6	10

Abb.98: Darstellung Survival in Korrelation zum Geschlecht bei AE

5.3.7.5. Fazit Survival Gesamt-Kohorte AE

Insgesamt zeigte sich ein signifikant besseres Gesamtüberleben der R0-resezierten Patienten im Vergleich zu den konservativ behandelten Patienten.

R1- resezierte Patienten zeigten ein schlechteres Überleben als die R0-resezierten Patienten, wobei hier keine statistische Signifikanz erreicht werden konnte.

Es kann somit als Fazit der Studie ein schlechteres Gesamtüberleben für die konservative sowie R1- resezierten Patienten festgehalten werden, verglichen mit den R0- resezierten Patienten mit hepatischen Befall einer AE.

6. Konklusion

6.1. Cystische Echinokokkose

Bei Analyse unserer Daten konnten mehrere Auffälligkeiten beobachtet werden, die im Folgenden aufgeführt werden:

Die CE betrifft das weibliche sowie männliche Geschlecht gleichermaßen. Jedoch zeigen sich bestimmte örtlich bevorzugte Lokalisation bezüglich des Auftretens aus bestimmten Herkunftsländern:

Die Hälfte der Patienten mit diagnostizierter CE stammen aus den Balkanstaaten, weitere 20% aus Deutschland. Bei weiteren 20% kommen die Patienten beispielsweise aus den Vereinigten Arabischen Emiraten. Bei ca. 10% der Patienten konnte das Herkunftsland nicht zuverlässig ermittelt werden.

Vor allem Berufe mit landwirtschaftlichen Kontakt, sowie auch im Haushalt tätige Patienten machen den größten Anteil des Patientenkollektivs der CE bei unserer Studie aus.

Bei der Diagnostik zeigt sich, dass synergistisch die Sonographie, die CT sowie MRT Anwendung finden. Bevorzugte Lokalisation bei der CE stellt der Lobus hepaticus dexter dar- hier zeigen sich auch in den Subkohorten keine Unterschiede.

Bei Sicherung der Diagnose der CE mittels serologischer Testverfahren findet sich die größte Spezifität mit 71,4% bei E. AK HA, jedoch die größte Sensitivität bei E. granulosis IHA.

Bei der klinischen Chemie zeigen sich keine prädikativen Faktoren.

In unserer Studie wurde zudem das Behandlungskonzept genau geprüft. Bei der chirurgischen Kohorte setzt sich das Therapie- Konzept aus einer neoadjuvanten Therapie, einer operativen Versorgung und einer anschließenden adjuvanten Therapie zusammen. Bezüglich der neoadjuvanten Therapie zeigt sich bei der chirurgischen Kohorte der CE keine relevanten Einflüsse.

Bei der operativen Sanierung wurde jeweils in 23 % der Fälle eine atypische Resektion sowie eine Perizystektomie durchgeführt, gefolgt von einer Hemihepatektomie rechts. Keine praktische Anwendung bei der CE fand die

erweiterte Hemihepatektomie links. 23% unserer Patienten wurden multiviszeral reseziert.

Bei der adjuvanten Therapie konnte ermittelt werden, dass die R1- resezierten Patienten im Median mit 56 Tagen kürzer therapiert worden sind, als die R0- resezierten Patienten mit 84 Tagen im Median.

Die konservative Kohorte zeigte eine mediane Therapiedauer von ebenfalls 56 Tagen.

Interessant hierbei ist, dass die R0- Kohorte bezogen auf das Survival hier in Relation keine Überlegenheit im Survival aufzeigt- in der gesamten Kohorte der CE konnte kein einziges negatives Ereignis bezogen auf das Outcome beobachtet werden.

6.2. Alveoläre Echinokokkose

Resultierend können aus der Studie mehrere Rückschlüsse für die AE gezogen werden:

Bei Analyse der Daten konnte ermittelt werden, dass sich bezüglich der Geschlechterverteilung ein inhomogenes Bild bei der alveolären Echinokokkose vorliegt - in 60% der Fälle war das weibliche Geschlecht betroffen.

Eine differenzierte Analyse der der Herkunftsländer ergibt, dass die alveoläre Echinokokkose in der durchgeführten Studie eine signifikante Häufigkeitsverteilung mit 81% in Deutschland aufzeigt. Lediglich 19 % stammen aus der Türkei, den Balkanstaaten sowie den VAE.

Betroffen sind vor allem Patienten, die in der Landwirtschaft tätig sind, jedoch sind ebenso Gesundheitsberufe betroffen.

Männliche Patienten weisen in unserer Studie in der Regel ein früheres Erkrankungsalter auf, den weiblichen Patienten wurde meist postmenopausal erstmalig die Diagnose der AE gestellt.

Im Rahmen der Studie wurden die diagnostischen Schritte bewertet und untersucht. Hierbei zeigte sich, ebenso wie bei der CE, dass die Sonographie, die CT und die MRT synergistisch angewendet werden. Bei der durchgeführten Bildgebung fällt auf, dass in den meisten Fällen, der Lobus hepatis dexter die Zielstruktur der Invasion des Echinococcus multilocularis darstellt.

Jedoch zeigen sich hier deutlich geschlechtsspezifische Unterschiede: Segment II- IV wird zwei bis dreimal so häufig beim weiblichen Geschlecht besiedelt. Neben dem hepatischen Befall ist häufig ein extrahepatischer Befall in der Bildgebung zu beobachten, die je nach Befallsmuster und –schwere auch eine symptomatische Klinik mit sich bringen können. Hierbei zeigt sich am häufigsten ein metastatischer Befall des Diaphragmas, bedingt durch die Anatomie. Oft wurde das umgebende Weichgewebe bei hepatischem Befall mitinfiltriert. Zudem konnte in unserer Studie beobachtet werden, dass sich pulmonale sowie splenale Metastasen ausbilden. Auch kann es zu peritonealen Aussaat kommen, ähnlich einer peritonealen Karzinose. Der multiple extrahepatische Befall ist bei der weiblichen Kohorte der alveolären Echinokokkose im Vergleich zu der männlichen Kohorte stärker ausgeprägt. Im Vergleich hierzu konnte diese multiple Befallsstruktur bei der cystischen Echinokokkose nicht revidiert werden.

Die serologische Sicherung der Diagnose der alveolären Echinokokkose erfolgte über diverse speziell aufgereinigte sowie rekombinante Antikörper. Diese serologische Testverfahren weisen in der Literatur bei der AE mit 90-100% eine hohe Sensitivität sowie Spezifität mit 95-100% auf. Bei der differenzierten Analyse der einzelnen diagnostischen Antikörper aus den Daten unserer Studie konnte dies jedoch nicht bestätigt werden.

Bei der Diagnose der AE erweisen sich jedoch bezogen auf die Spezifität der E. EM2+AK mit 88,9% als hilfreich. Die größte Wertigkeit bezüglich der Sensitivität zeigen bei der AE der E. multilocularis- AK mit 88,0%, der und der E. multilocularis ELISA mit 90,9%.

Bezüglich der klinischen Chemie kann kein prädikativer Wert für ein krankheitsfreies Überleben bei der AE ermittelt werden. Auch beim MELD-Score kann kein prädikativer Wert ermittelt werden, der sich als signifikant erweisen würde. Auch der ASA Score ist nicht richtungsweisend.

Im Verlauf wurde zudem das Behandlungskonzept genau geprüft. Wie bereits aufgeführt setzt sich bei der chirurgischen Kohorte das Therapie- Konzept aus einer neoadjuvanten Therapie, einer operativen Versorgung und einer anschließend adjuvanten Therapie zusammen.

Bei getrennter Analyse der neoadjuvanten Therapie der chirurgischen Subkohorten R0 und R1 zeigt sich jedoch, dass die R1- Kohorte eine fast doppelt so lange neoadjuvante Therapie im Median erhalten hat, verglichen mit der R0- Kohorte. Man kann rückschlüssig festhalten, dass bei Patienten, bei denen bereits präoperativ nur eine R1 Resektion zu erwarten ist, nicht von einer längeren neoadjuvanten Therapie bezüglich des Resektionsergebnisses profitieren.

Operativ wurde bei der Kohorte der AE in erster Linie mit 24% eine atypische Resektion durchgeführt, gefolgt von der Hemihepatektomie rechts mit 16%. Ungleich der CE wurde eine erweiterte Hemihepatektomie links in 8% der Fälle bei der AE durchgeführt. Dies ist auf den bereits beschriebenen vermehrten Befall der Segmente II bis IV zurück zu führen.

Bei extrahepatischer Metastasierung erfolgte in 36% der Fälle eine multiviszerales Resektion.

Bei Analyse des Einflusses der adjuvanten Therapie zeigt sich, dass die R1 Kohorte zwar im Median mit 462 Tagen länger adjuvant therapiert wurde als die R0- Subkohorte mit 168 Tagen, jedoch zeigte diese Therapieoptimierung keinen positiven Effekt auf das Survival, welches im folgenden genauer besprochen wird.

Bei der Analyse der Survivals konnte ein signifikant schlechteres Outcome für die konservative, sowie R1- Kohorte beobachtet werden:

9,1 % der konservativ behandelten Patienten konnten im Follow up kein positives Ereignis aufzeigen, bei der R1- Kohorte lag die Rate an Todesfällen bei 12,5%. Die Sterberate bei den Patienten, bei denen chirurgisch ein R0- Resektionsstatus erreicht werden konnte, liegt lediglich bei 7,1%.

Es scheint daher empfehlenswert, Patienten, bei denen realistisch ein R0- Status intraoperativ erreicht werden kann, primär chirurgisch zu versorgen, um das Outcome zu erhöhen.

Ist kein R0- Status zu erwarten, gilt es abzuwägen, ob eine operative Versorgung dieser Patienten sinnvoll erscheint, da bei diesen Patienten das postoperative Komplikationsrisiko, trotz des besseren Follow ups, deutlich mit 62,5% innerhalb dieser Kohorte erhöht ist.

Fazit:

Den größten Benefit, und somit ein prädikativer Faktor für ein krankheitsfreies Überleben nach Leberresektion, haben Patienten mit diagnostizierter AE von einer R0 Resektion.

7. Diskussion/Aussicht

In dieser Übersichtsarbeit zeigt sich, dass bei der alveolären Echinokokkose das weibliche Geschlecht häufiger und in einem anderen Ausmaß, verglichen mit der cystischen Echinokokkose, betroffen ist.

Es zeigt sich zudem, dass bei der cystischen Echinokokkose ein homogener Mittelwert bezüglich des Diagnosealters gegeben ist, bei welchem das männlichen Geschlecht mit ca. 44,2 Jahren und die weiblichen Patienten mit ca. 41 Jahren erkrankt.

Dieses Bild bestätigt sich nicht bei der alveolären Echinokokkose. Hier zeigt sich eine Differenz von 10 Jahren bei der Inzidenz der Erkrankung, sodass hier von einem signifikanten Unterschied bei dem Auftretsalter der Erkrankung gesprochen werden kann. Statistisch konnte in unserer Studie ermittelt werden, dass das weibliche Geschlecht im Durchschnitt bei Diagnosestellung im Mittel 57,5 Jahre alt ist und die männlichen Patienten mit 35,8 Jahren erstdiagnostiziert werden. Man könnte hier den Abfall Östrogenspiegels in der Menopause als schützenden Faktor spekulieren.

Dass das weibliche Geschlecht eine zunehmend interessante Rolle in der Erforschung der Erkrankung der Echinokokkose zu spielen scheint, zeigt aktuell ein Paper aus Argentinien, bei welchem bei der cystischen Echinokokkose der positive Nutzen von Tamoxifen, einem selektiven Östrogen- Rezeptor-Modulator (SERM), bestätigt wurde.

In dieser Studie konnte ein signifikanter Rückgang der Zystengröße bei Applikation von Tamoxifen nachgewiesen werden.⁽³²⁾ Aktuell gibt es hierfür keine Studien, die die Auswirkung von SERM auf die alveoläre Echinokokkose aufzeigen, jedoch könnte dies ein interessantes Forschungsfeld in naher Zukunft sein, wenn man die Dynamik der Erkrankung bei dem weiblichen Geschlecht in unserer Studie betrachtet.

Ein aktueller Ansatz bei der medikamentösen Therapie der alveolären Echinokokkose stellt, neben Albendazol und Mebendazol⁽¹⁾, die Gabe eines Kinase- Inhibitors, z.B. in Form eines Tyrosin-Kinase-Inhibitors, eines MAP-Kinase- Inhibitors oder eines ribosomalen S6 Kinase – Inhibitors.^(15,28) Es konnte in Studien, unter anderem an der Universitätsklinik Würzburg, aufgezeigt werden, dass solch eine Inhibition des Signalweges einen effektiven Langzeit-Effekt in der Modell- Therapie aufweist. Dies konnte in Studien bei der alveolären sowie cystischen Echinokokkose bestätigt werden.

Von Koziol et al. konnte zudem gezeigt werden, dass zwischen Echinokokkus und Säugern der wingless-related (wnt)-Signalweg eine wichtige Rolle spielt.^(4,24,25) Dabei ist es interessant, dass Tumore beim Menschen auch häufig auch mit Störungen des wnt-Signalwegs assoziiert sind, was einen Zusammenhang zwischen Tumorwachstum und dem Metazestoden-Wachstum von Echinococcus herstellen lässt.

Wenn man die aktuellen Forschungsarbeiten zu möglichen neuen und innovativen therapeutischen Ansätzen bei der cystischen Echinokokkose durchleuchtet, so stößt man des Weiteren auf eine Kooperationsarbeit zwischen China und Frankreich, welche gezeigt hat, dass Protoscolices, die mit dem p38-MAPK- Inhibitor ML3403 behandelt wurden, effektiv supprimiert werden konnten. In ihrer Studie konnte die Arbeitsgruppe beweisen, dass die Behandlung mit TGF-β1 in-vitro-kultivierten Protoscolices eine Egp38 Phosphorylation induziert. Es kann bei dieser Studie somit zusammengefasst werden, dass MAPK und Egp38 bei der cystischen Echinokokkose als anti-CE drug target agieren können.⁽¹⁵⁾

Einen neuen Ansatz stellt eine Forschungsgruppe in Amerika unter der Leitung von Wang J. vor, die einen neuen Ansatz in der Therapie der alveolären Echinokokkose in der Suppression des Transkriptionsfaktors FoxP3 sieht.⁽⁴⁷⁾ Hierzu wurde eine Übersichtsarbeit im August 2018 in der American Society of Microbiology in „Infection and Immunity“ publiziert. Ein sicherlich interessanter Ansatz im Zuge dieser Arbeit wäre die Erprobung der Wirkung von JAK/STAT – Inhibitoren.

Einen neuen Ansatz der Therapie der CE stellt zudem Metformin dar.⁽²⁷⁾ In einer argentinischen Studie konnte belegt werden, dass Metformin die Aktivierung von AMPK induziert, welches zur Folge hat, dass die Glukogenolyse sowie die homolaktische Fermentation angeregt wird. Metformin steigert zudem die Transkription von intermediären Genen, die für den Metabolismus, und somit für den Wachstumsprozess relevant sind.

Ein anderes Konzept beschäftigt sich mit der Anwendung von Bortezomib, einem Proteasom- Inhibitor.⁽³³⁾ Dieser soll im Larven- Stadium bei der CE seine Wirkung zeigen: Bortezomib induziert einen endoplasmatischen Stress sowie eine Autophagie der Echinokokken- Zellen und somit in Konsequenz den Tod der Larven.

Einen interessanten Ansatz stellt auch eine Studie von der Universität Bern dar, bei welcher *in vitro* die orale Wirksamkeit von Mefloquin mit einer intraabdominalen Mefloquin-Gabe bei *E. multilocularis metacestodes* verglichen wurde. ⁽²⁶⁾ Es zeigte sich bei letzterer Kohorte eine gleichwertige Zystenreduktion wie bei der Gabe von Albendazol p.o. Eine *in vivo* Studie soll folgen.

Es ist ersichtlich, dass das Feld der medikamentösen Therapie ein zunehmend großes und interessantes Forschungsgebiet darstellt, welches viele innovative Ideen aufzeigt. Auch die Herstellung von Vaccinen wird intensiv beforscht. ⁽¹²⁾ Vor allem erscheint zufolge unserer Studiendaten eine konservative Therapie der CE eher empfehlenswert, jedoch nicht bei der AE.

Das Interesse die Erkrankungen zu verstehen und somit in Zukunft therapeutische Angriffspunkte zu generieren, ist von enormer Wichtigkeit, da die Inzidenzraten, eine steigende Tendenz aufweisen. Dies kann anhand der steigenden Meldungen an das RKI objektiviert werden, da es sich bei der Echinokokkose um eine meldepflichtige Erkrankung in Deutschland zufolge IfSG handelt.

In einem Arbeitsbericht vom TAB (Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim deutschen Bundestag) von Februar 2017 wird die Erforschung neuer Arzneimittel gegen vernachlässigte armutsassoziierte Krankheiten in Deutschland mithilfe von FuE-Projekten unterstützt, darunter fällt auch die Erforschung der Therapie der Helminthosen. ⁽⁹⁾

Zudem handelt es sich bei Echinokokkose zumeist um eine Multisystem Erkrankung. In der Literatur finden sich Anhäufungen, die einen zerebralen, orbitalen und okulären Befall der Subretina beschreiben. ⁽¹⁸⁾ Auch ossäre Manifestationen sind in der Literatur beschrieben worden. ⁽²⁰⁾ beschreiben. Auch in diesen Fällen würden Patienten von einer innovativen medikamentösen Therapie profitieren. Zudem zeigt sich in unserer Studie, dass das Outcome bei Patienten, die die Diagnose einer alveolären Echinokokkose erhalten, auf lange Sicht hin eingeschränkt ist, sodass eine supportive medikamentöse Therapie die chirurgische Therapie bezüglich des Outcomes in Zukunft optimieren könnte.

Nicht zu verachten ist zuletzt auch die Tatsache, dass sich durch die globale Völkerwanderung die Endemiegebiete der CE und AE verändern werden. So sieht man auch bei der differenzierten Analyse der Herkunftsländer, dass die alveoläre Echinokokkose in der durchgeführten Studie eine signifikante Häufigkeitsverteilung in Deutschland aufzeigt.

Da die alveoläre Echinokokkose vor allem in den Balkanstaaten und in der südlichen Hemisphäre beheimatet ist, kann diese signifikante Inzidenz-Zunahme der AE auf den zunehmenden Migrationsstrom aus diesen Ländern zurückgeführt werden. Auch die verlaufenden Migrationsrouten durch diese Länder, aufgrund der aktuellen politischen Lage, kann hierbei eine Rolle spielen.

Zuletzt kann festgehalten werden, dass in dieser von uns durchgeführten Studie viele interessante Tendenzen und Aspekte beobachtet werden konnten. Aufgrund der kleinen Kohortengröße konnte leider nicht immer eine Signifikanz beschrieben werden. Daher erscheint ein Zusammenschluss mehrerer Kompetenzzentren als sinnvoll, um diese doch zunehmend relevante, sowie auch höchst interessante und anspruchsvolle Erkrankung besser analysieren zu können und in Zukunft besser therapieren zu können.

8. Quellenverzeichnis:

8.1. Abbildungen:

Abb. 1 Charity Apelo, Human Biology 153- Dr. D. Scott Smith, ParaSites Final Project

Abb. 2 Centers for disease Control and prevention,

DPDx- Laboratory Identification of parasites of Public Health Concern

Abb. 3 Charity Apelo, Human Biology 153- Dr. D. Scott Smith, ParaSites Final Project

Abb. 4a Prey-model Raw, exemplarisch für Verfütterung Innereien

Abb. 4b Bento- Verlag, Spiegel-Online GmbH

Abb. 5 Robert Koch Institut, Daten Echinokokkose 2017 Deutschland

Abb.6 „Echinokokkose – vernachlässigte Herausforderung für den Kliniker“,

P. Pongratz, Infektiologie Klinik 06/12

Abb. 7 „Echinokokkose – vernachlässigte Herausforderung für den Kliniker“,

P.Pongratz, Infektiologie Klinik 06/12

Abb. 8 World Health Organization: who.int/echinococcosis

Abb. 9 Universitätsklinik Heidelberg, Abt. für Allgemein-, Viszeral- und

Transplantationsmedizin, Prof. Dr. med. Jens Werner,

ehm. Oberarzt Universitätsklinik Heidelberg,

aktuell Direktor der AVGT, LMU München, Klinikum Großhadern

Abb. 10 World Health Organization: who.int/echinococcosis

Abb. 11 Charity Apelo, Human Biology 153- Dr. D. Scott Smith, ParaSites Final Project

Abb. 12 Institut für Parasitologie, Universität Zürich

Abb. 13 Review „The impact of globalisation on the distribution of echinococcosis multilocularis“

Rebecca K. Davidson, Thomas Romig, Emily Jenkins, Morten Tryland,
Lucy J. Robertson - Trends in Parasitology

Abb. 14 Infektionsbiologische Seite: infektionsbiologie.ch

Abb. 15 Universitätsklinikum der LMU, Pathologisches Institut

Abb. 16 Universitätsklinik der LMU, AVGT Klinikum Großhadern,
in Kooperation mit dem Radiologischen Institut der LMU München

Abb. 17 Universitätsklinik der LMU, AVGT Klinikum Großhadern,
in Kooperation mit dem Radiologischen Institut der LMU München

Abb. 18 Universitätsklinik der LMU, AVGT Klinikum Großhadern,
in Kooperation mit dem Radiologischen Institut der LMU München

Abb. 19 Universitätsklinik der LMU, AVGT Klinikum Großhadern,
in Kooperation mit dem Radiologischen Institut der LMU München

Abb. 20 Universitätsklinik der LMU, AVGT Klinikum Großhadern,
in Kooperation mit dem Radiologischen Institut der LMU München

Abb. 21 World Health Organization: who.int/echinococcosis

Abb. 22 Universitätsklinik Heidelberg, Abt. für Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationsmedizin, Prof. Dr. med. Jens Werner,
ehm. Oberarzt Universitätsklinik Heidelberg,
aktuell Direktor der AVGT, LMU München, Klinikum Großhadern

Abb. 23 Universitätsklinik Heidelberg, Abt. für Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationsmedizin, Prof. Dr. med. Jens Werner,
ehm. Oberarzt Universitätsklinik Heidelberg,
aktuell Direktor der AVGT, LMU München, Klinikum Großhadern

Abb. 24 Universitätsklinik Heidelberg, Abt. für Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationsmedizin, Prof. Dr. med. Jens Werner,
ehm. Oberarzt Universitätsklinik Heidelberg,
aktuell Direktor der AVGT, LMU München, Klinikum Großhadern

Abb. 25 Europäisches Arzneibuch, Ph. Eur. 9.0

Abb. 26 Universitätsklinik Heidelberg, Abt. für Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationsmedizin, Prof. Dr. med. Jens Werner,
ehm. Oberarzt Universitätsklinik Heidelberg,
aktuell Direktor der AVGT, LMU München, Klinikum Großhadern

Abb. 27 Universitätsspital Zürich, Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie

Abb. 28 Liver Transplantation: State of the Art, Abinav Humar, Amit Tevar and
Christopher Hughes, World Scientific

Abb. 29 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 30 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 31 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 32 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 33 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 34 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 35 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Illustrationen Organisation E.V., Berufsverband für Illustrationen

Abb. 36 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 37 <https://www.abiweb.de/biologie-immunologie/methoden-in-der-immunologie>

Abb. 38 Cell Signaling Technology (Danvers, MA, 01923, United States)

Abb. 39: Untersuchungsamt Baden- Württemberg:

www.ua-bw.de/pub/beitrag.asp?subid=1&Thema_ID=8&ID=670&Pdf=No

Abb. 40 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 41 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 42 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 43 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 44 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 45 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 46 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 47 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 48 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 49 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 50 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 51 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 52 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 53 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 54 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 55 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 56 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 57 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 58 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 59 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 60 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 61 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 62 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 63 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 64 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 65 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 66 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 67 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 68 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 69 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 70 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 71 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 72 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 73 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Illustrationen Organisation E.V., Berufsverband für Illustrationen

Abb. 74 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 75 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 76 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 77 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 78 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 79 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 80 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 81 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 82 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 83 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 84 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

Abb. 85 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©
Abb. 86 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©
Abb. 87 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©
Abb. 88 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©
Abb. 89 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©
Abb. 90 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©
Abb. 91 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©
Abb. 92 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©
Abb. 93 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©
Abb. 94 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©
Abb. 95 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©
Abb. 96 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©
Abb. 97 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©
Abb. 98 statistische Datenauswertung Studiendaten Sarah Barbara Zwingelberg©

8.2. Literatur:

1. **Ammann, R.W.** „Neo- und adjuvante Therapie bei Echinokokkose“, *Der Chirurg* 2000, Jan;71(1):9-15, PMID: 10662996, DOI: 10.1007/s001040050002
2. **Billmann, Frank** „Facharztwissen Viszeral- und Allgemein Chirurgie“, 2017, Springer Verlag
3. **Bitton, M. et al.** "Anaphylactic Shock After Traumatic Rupture of a Splenic Echinococcal Cyst." *Harefuah*. 1992 Feb 16;122(4):226-8, PMID: 1563683
4. **Brehm K., Koziol U.**, „On the importance of targeting parasite stem cells in anti-echinococcosis drug development“, *Parasite*. 2014; 21:72. doi: 10.1051/parasite/2014070. Epub 2014 Dec 22., PMID: 25526547, PMCID: PMC4271656
5. **Brehm K.**, „Echinococcus-Host Interactions at Cellular and Molecular Levels“ *Adv Parasitol*. 2017; 95:147-212. , DOI: 10.1016/bs.apar.2016.09.001., Epub 2016 Nov 21.
6. **Brunetti E. et al.**, „Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans.“ *Acta Trop*, 2010, Apr; 114(1):1-16. DOI 10.1016/j.actatropica.2009.11.001, Epub 2009 Nov 30.
7. **Brunetti, Enrico, Peter Kern, Dominique Vuitton**, "Expert Consensus for the Diagnosis and Treatment of Cystic and Alveolar Echinococcosis in Humans." *Acta Tropica*, 2010, Apr;114(1):1-16. , DOI: 10.1016/j.actatropica.2009.11.001. , Epub 2009 Nov 30.
8. **Budke, Christine M. et. al.**, “Global Socioeconomic Impact of Cystic Echinococcosis.” *Emerging Infectious Disease* 2006, Feb;12(2):296-303., PMID: 16494758, PMCID: PMC3373106, DOI: 10.3201/eid1202.050499

9. Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim deutschen Bundestag (TAB)

10. CDC: <http://www.dpd.cdc.gov/DPDx/html/Echinococcosis.htm>

11. **Craig, Philip S. et al.**, "Prevention and Control of Cystic Echinococcosis." *Lancet Infectious Disease* 2007, Jun;7(6):385-94., PMID: 17521591, DOI: 10.1016/S1473-3099(07)70134-2

12. **Dang, Zhisheng et al.**, "Evaluation of Echinococcus multilocularis Tetraspanins as Vaccine Candidates Against Primary Alveolar Echinococcosis." *Vaccine* 2009, Dec 9;27(52):7339-45., DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.09.045., PMID: 19782112 DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.09.045, Epub 2009 Sep 25

13. **Davidson, Rebecca et. al.**, „The impact of globalisation on the distribution of echinococcosis multilocularis“, *Trends Parasitol.* 2012 Jun;28(6):239-47., PMID: 22542923, DOI: 10.1016/j.pt.2012.03.004, Epub 2012 Apr 28

14. **Eckert, Johannes et. al.**, "Biological, Epidemiological, and Clinical Aspects of Echinococcosis, a Zoonosis of Increasing Concern." *Clinical Microbiology Reviews* 2004 Jan;17(1):107-35., PMID: 14726458, PMCID: PMC321468, DOI: 10.1128/cmr.17.1.107-135.2004

15. **Escobedo, Glilio et al.**, „A new MAP Kinase Protein involved in Estradiol-stimulated reproduction oft he Helminth Parasite Taenia crassiceps“, *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2010 -747121., DOI: 10.1155/2010/747121, PMID: 20145710, PMCID: PMC2817376, Epub 2010 Jan 21.,

16. **Fasina, Oluyemi, Olabiyi G. Ogun**, „Hytatid cyst of the orbit in young Nigerian female: a case report“ (2017), *Ghana Med J.* 2017 Dec;51(4):204-206, PMID: 29622837 PMCID: PMC5870786

17. **Grüner B et al.** „Comprehensive diagnosis and treatment of alveolar echinococcosis: A single-center, long-term observational study of 312 patients in Germany“, *GMS Infect Dis* 2017 Jan 6;5: Doc01., DOI: 10.3205/id000027. eCollection 2017, PMID: 30671323, PMCID: PMC6301735

18. **Guo, Chunying et al.** „Subretinal echinococcosis: a case report , *BMC Ophthalmol.* 2017 Oct 5;17(1):185., DOI: 10.1186/s12886-017-0581-5., PMID: 28982354, PMCID: PMC5629765

19. **Hemphill, Andrew et. al.** „Treatment of echinococcosis: albendazole and mebendazole- what else?“, *Parasite* 2014 ;21:70., DOI: 10.1051/parasite/2014073. Epub 2014 Dec 22., PMID: 25526545, PMCID: PMC4271654

20. **Howorth, MB.** "Echinococcosis Of Bone." *Journal of Bone and Joint Surgery* 27. (1945)

21. **Jarnagin, William** „Blumgart’s Surgery Of The Liver, Biliary Tract And Pankreas“, (2016)

22. **John, David T. and William A. Petri** „Markell and Voge's Medical Parasitology. 9th ed. St. Louis“, MI: Saunders Elsevier, (2006)

23. **Kemp, Charles, Amy Roberts** "Infectious Diseases: Echinococcosis (Hydatid Disease)." *Wiley InterScience Logo Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 2001 Aug;13(8):346-7., DOI: 10.1111/j.1745-7599.2001.tb00047x , PMID: 11930567

24. **Koziol U et al.** „Comparative analysis of Wnt expression identifies a highly conserved developmental transition in flatworms.“, *BMC Biol* 2016 Mar 4;14:10., DOI: 10.1186/s12915-016-0233-x.,

25. **Koziol U et al.**, „The unique stem cell system of the immortal larva of the human parasite *Echinococcus multilocularis*“ *Evodevo*. 2014 Mar 6;5(1):10., DOI 10.1186/2041-9139-5-10.

26. **Küster, Tatiana et al.**, „In vitro and in vivo efficacies of Mefloquin- based treatment against alveolar echinococcosis“, *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Feb;55(2):713-21., DOI: 10.1128/AAC.01392-10., Epub 2010 Dec 6.

27. **Loos, Julia et al.**, „Metformin exhibits preventive and therapeutic efficacy against experimental cystic echinococcosis“, *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Feb 9;11(2): e0005370., DOI: 10.1371/journal.pntd.0005370., eCollection 2017 Feb.

28. **Lü, Guodong et al.**, „Molecular Cloning and Characterization of a P38- Like Mitogen-Activated Protein Kinase from *Echinococcus granulosus*“, *Korean J Parasitol*. 2016 Dec;54(6):759-768, DOI: 10.3347/kjp.2016.54.6.759., Epub 2016 Dec 31.

29. **Macpherson, Calum N.L., Ruth Milner**, "Performance Characteristics and Quality Control of Community Based Ultrasound Surveys for Cystic and Alveolar Echinococcosis." *Acta Trop*. 2003 Feb;85(2):203-9., DOI: 10.1016/s0001-706x(02)00224-3, PMID: 12606098

30. **Mandell, Gerald L., Mandell, Douglas and Bennetts**, „Principles and Practice of Infectious Diseases“ 7th ed. Philadelphia, Elsevier

31. **Nakao M, et al.**, "State-of-the-art *Echinococcus* and *Taenia*: Phylogenetic taxonomy of human-pathogenic tapeworms and its application to molecular diagnosis." *Infection, Genetics and Evolution: Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Disease* 2010, May;10(4):444-52., DOI: 10.1016/j.meegid.2010.01.011., Epub 2010 Feb 2.

32. **Nicolao, Maria Celeste et al.**, „In vitro an in vivo effects of Tamoxifen against Larval Stage Echinococcus granulosus“, Antimicrobial Agents and Chemotherapy ACC 2014 Sep;58(9):5146-54., DOI: 10.1128/AAC.02113-13., Epub 2014 Jun 16.

33. **Nicolao, Maria Celeste et al.**, „Bortezomib initiates endoplasmic reticulum stress, elicits autophagy and death in Echinococcus granulosus larval stage, PLoS One. 2017 Aug 17;12(8): e0181528, DOI: 10.1371/journal.pone.0181528., eCollection 2017

34. **Park, Kyung-Hwa et. al.**, "First Successful Puncture, Aspiration, Injection, and Re-Aspiration of Hydatid Cyst in the Liver Presenting with Anaphylactic Shock in Korea.", Yonsei Med J. 2009 Oct 31;50(5):717-20., DOI: 10.3349/ymj.2009.50.5.717., Epub 2009 Oct 21.

35. **Public Health Agency of Canada**, „Echinococcus granulosus - Material Safety Data Sheets (MSDS)" (2001)

36. **Robert Koch Institut (RKI)**: Ratgeber Infektionskrankheiten: Echinokokkose. Epid Bull (2005)

37. **Sakhri J., A Ben Ali**, „Le cyste hydatique de foie“, Journal de Chirurgie viscérale, Elsevier Masson SAS (2004)

38. **Schumpelick, Volker**, „Praxis der Viszeralchirurgie: Gastroenterologische Chirurgie“ Springer Verlag

39. **Schumpelick, Volker**, Reinhard Kasperk, Michael Stumpf, „Operationsatlas Chirurgie“ 4te Auflage, Thieme- Verlag

40. **Serefettin, Canda, M. et al.**, "The Pathology of Echinococcosis and the Current Echinococcosis Problem in Western Turkey."

41. **Sharma, Deborshi, et al.**, "Laparoscopy for Liver Hydatid Disease: Where Do We Stand Today?" *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques* 2009 Dec;19(6):419-23., DOI 10.1097/SLE.0b013e3181c30ed1.

42. **Sréter, Tamás et al.**, "Echinococcus multilocularis: an Emerging Pathogen in Hungary and Central Eastern Europe." *Emerging Infectious Disease* 2003 Mar;9(3):384-6, DOI: 10.3201/eid0903.020320, PMID: 12643838, PMCID: PMC2958538

43. **Michael N. Thomas, S.Zwingelberg**, M. Angele, M. Guba, J. Werner „Da steckt der (Band-)Wurm drin, *MMW- Fortschritte der Medizin*, 2017 Aug;159(14):38-42, DOI: 10.1007/s15006-017-9948-z.

44. **Tappe, Dennis et al.**, "Emergence of Polycystic Neotropical Echinococcosis." *Emerging Infectious Disease* 14.2 2008 Feb;14(2):292-7. , DOI: 10.3201/eid1402.070742.

45. **Tsaroucha, Alexandra K, et al.** , "Hydatid Disease of the Abdomen and Other Locations." *World Journal of Surgery* 29 2005 Sep;29(9):1161-5, DOI: 10.1007/s00268-005-7775-3, PMID: 16088421

46. **U.S. Air Force USAF -- Public Health Information and Resources**, "Helminth Taxonomy."

47. **Wang J. et al.**, "Foxp3⁺ Tregs as a potential target for immunotherapy against primary infection with *Echinococcus multilocularis* eggs" (2018), *Infect Immun*. 2018 Sep 21; 86 (10). pii: e00542-18. , DOI: 10.1128/IAI.00542-18. , Print 2018 Oct.

48. **WHO**: <http://www.who.int/zoonoses/diseases/echinococcosis/en/index.html>

*„Der Kluge lernt aus allem und von jedem,
der Normale aus seinen Erfahrungen
und der Dumme weiß alles besser“*

Socrates
(469 v. Chr.- 399 v. Chr.)





LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Sarah Barbara Zwingelberg

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Prädikative Faktoren für ein krankheitsfreies Überleben nach Leberresektion bei Patienten mit Echinokokkose

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 09.07.2020, Sarah Barbara Zwingelberg

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand