

Universität Ulm

Zentrum für Innere Medizin

Klinik für Innere Medizin I

Ärztlicher Direktor Prof. Dr. T. Seufferlein

**Auswertung bildmorphologischer Kriterien bei
alveolärer Echinokokkose der Leber anhand der
EMUC-CT-Klassifikation**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Eva Leitner

Bad Reichenhall

2017

Amtierender Dekan:	Prof. Dr. Thomas Wirth
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Wolfgang Kratzer
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Meinrad Beer
Tag der Promotion:	17.11.2017

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie	1
1.2 Ätiologie und Pathogenese	2
1.3 Klinischer Verlauf der Infektion	4
1.4 Diagnosestellung.....	5
1.5 Therapie	7
1.6 Fragestellung	9
2 Material und Methoden.....	11
2.1 Hintergrund der Studie	11
2.2 Studienkollektiv	13
2.3 Ethikkommission und Anonymisierung	16
2.4 Statistik.....	16
3 Ergebnisse	17
3.1 Geschlechtsverteilung.....	17
3.2 Altersverteilung	17
3.3 Falldefinition nach Brunetti.....	20
3.4 Body Mass Index.....	20
3.5 Fettleber	20
3.6 Primärmorphologietypen.....	20
3.7 Kalzifikationsmuster	24
3.8 Grad der Kalzifikation	34
3.9 Lebergröße	35
3.10 Größe der größten Raumforderung.....	36
3.11 Anzahl der Läsionen bei den einzelnen Primärmorphologietypen	43
3.12 Lokalisation der größten Raumforderung.....	50
3.13 Extrahepatische Beteiligung	52
3.14 Vaskuläre und biliäre Beteiligung	54
3.15 Verhalten zystoider Anteile bei Typ I „Diffus infiltrierend“ und Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ im Verlauf	57

3.16	Verhalten von randlich solideren Anteilen bei Typ III „Primär zystoid“ im Verlauf....	59
4	Diskussion.....	62
5	Zusammenfassung	77
6	Literaturverzeichnis	79
	Lebenslauf.....	85

Abkürzungsverzeichnis

Abs.	Absatz
AE	alveoläre Echinokokkose
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body Mass Index
BMZ	Benzimidazol
bzw.	beziehungsweise
CE	zystische Echinokokkose
cm	Zentimeter
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computer Tomographie
E. multilocularis	Echinococcus multilocularis
ED	Erstdiagnose
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
Em18	Echinococcus multilocularis 18
Em2	Echinococcus multilocularis 2
Em2G11	Echinococcus multilocularis 2G11
EMUC	Echinococcus multilocularis Ulm Classification
EMUC-CT	Echinococcus multilocularis Ulm Classification – Computed tomography
EMUC-US	Echinococcus multilocularis Ulm Classification - Ultrasound

EPI	Endoskopisch/perkutane Intervention
EuEchiReg	Europäisches Echinokokkoseregister
F-18-FDG	F-18-Fluorodesoxyglucose
ggfs.	gegebenenfalls
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IgE	Immunglobulin E
IHA	Indirekte Hämagglutination
mm	Millimeter
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
n	Anzahl
OP	Operation
PACS	Picture Archiving and Communicating System
PCR	Polymerase Chain Reaction
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PMS	Patienten-Management-System
PNM	Parasitäre Läsion-Nachbarorgane-Metastasen
RF	Raumforderung
SAP	Systems, Applications and Products in Data Processing
SAS	Statistical Analysis System
SD	Standardabweichung
spems	small particles of Echinococcus multilocularis

spp.	subspezies
TNM	Tumormasse-Lymphknotenbefall-Metastasen
U/l	Units pro Liter
US	Ultraschall
WHO	World Health Organization
WHO IWGE	World Health Organization Informal Working Group on Echinococcosis
z.B.	zum Beispiel
γ -Globulin	Gamma-Globulin
$\mu\text{mol/l}$	Mikromol pro Liter

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das weltweite Ausbreitungsgebiet des Fuchsbandwurms, *Echinococcus multilocularis* (*E. multilocularis*), beschränkt sich auf kalte und mäßig temperierte Regionen der nördlichen Hemisphäre, wo er als die gefährlichste parasitäre Zoonose gilt (Romig 2003). Das Endemiegebiet ist größer als bisher angenommen und beinhaltet neben zahlreichen europäischen Ländern (zum Beispiel (z.B.) Belgien, Deutschland, Frankreich, Schweiz, Österreich) (Romig 2009) auch Gebiete im Nahen Osten, Russland, China, Japan und Alaska (WHO/OIE 2002, Piarroux et al. 2013). Auch in bisher nicht endemischen Ländern wie Dänemark oder Schweden wurden infizierte Füchse entdeckt (Wahlström et al. 2015). Die Inzidenz der auf den Menschen übertragenen alveolären Echinokokkose (AE) ist insgesamt sehr gering und liegt aktuell zwischen 0,02 und 1,4 pro 100.000 Einwohner, kann aber regional deutlich höher sein (WHO/OIE 2002). In Gansu (China) liegt die Prävalenzrate beispielsweise bei 4,1 % (Craig et al. 2000). Neue Studien zeigen, dass sich nicht nur das Endemiegebiet vergrößert, sondern auch die Inzidenz- und Prävalenzraten sowohl beim Endwirt (Fuchs) als auch beim Fehlwirt (Mensch) steigen (Torgerson et al. 2010). In Mitteldeutschland ist die Prävalenz des Parasiten in Rotfüchsen zwischen 1990 und 2009 von 12 % auf 42 % angestiegen (Davidson et al. 2012). Auch beim Menschen hat sich die Prävalenz in Zentraleuropa erhöht und liegt geschätzt zwischen zwei und 40 pro 100.000 Einwohner (Romig 2003). Die Inzidenz der alveolären Echinokokkose hat sich in der Schweiz von 0,1 pro 100.000 Einwohner im Jahr 2000 auf 0,26 pro 100.000 Einwohner im Jahr 2005 mehr als verdoppelt (Schweiger et al. 2007). Auch in Österreich ist mit 13 neu diagnostizierten Patienten im Jahr 2011 ein deutlicher Anstieg der Inzidenz zu beobachten (Schneider et al. 2013). Erklärt wird dieser Anstieg zum einen durch wachsende Fuchspopulationen nach erfolgreicher Tollwutbekämpfung und deren vermehrte Einwanderung in städtische Gebiete (Eckert u. Deplazes 2004). Zum anderen haben die Auswirkungen wachsender Globalisierung wie steigende Reisezahlen, zunehmender internationaler Handel und Tierimporte einen wichtigen Einfluss (Davidson et al. 2012). Durch die lange Latenzzeit zwischen Infektion und ersten Symptomen, die zur Diagnose der Erkrankung führen, steigt die Inzidenz der AE beim Menschen erst etwa zehn bis 15 Jahre nach dem Anstieg in der Fuchspopulation. Da dieses Phänomen bereits in der Schweiz beobachtet wurde, wird ein ähnlicher Anstieg in anderen Ländern, wie z.B. den Niederlanden, erwartet (Piarroux et al. 2013). Die alveoläre Echinokokkose wird in Deutschland gemäß §

7 Abs. 3 Infektionsschutzgesetz (IfSG) direkt an das Robert-Koch-Institut gemeldet. 2014 wurden hierdurch 25 Patienten mit neu gestellter Erstdiagnose „alveoläre Echinokokkose“ in Deutschland verzeichnet (Robert Koch-Institut 2015). All dies hat zur Folge, dass das Interesse an verbesserter Prävention, Diagnose und Behandlung der alveolären Echinokokkose wächst (Conraths u. Deplazes 2015, Craig 2003).

1.2 Ätiologie und Pathogenese

Beim typischen Lebenszyklus von *Echinococcus multilocularis*, dem sogenannten sylvatischen Zyklus, fungieren meist Füchse (in Mitteleuropa der Rotfuchs, *Vulpes Vulpes*) als Endwirt und kleine Nagetiere als Zwischenwirt (Berke et al. 2008, Romig et al. 2006). In anderen Regionen können neben anderen Fuchsarten auch Kojoten, Marderhunde oder Wölfe als Endwirt auftreten (Eckert u. Deplazes 2004). Haushunde und Katzen können ebenfalls Überträger sein (Zhang et al. 2014, McManus et al. 2003), wobei sich gezeigt hat, dass sowohl Hauskatzen, als auch Wildkatzen hierbei keine signifikante Rolle spielen (Umhang et al. 2015).

Der adulte Bandwurm entwickelt sich etwa 28-35 Tage post infektionem und lebt dann sechs bis zwölf Monate im Darm des Endwirts. Die dort produzierten Fuchsbandwurmeier gelangen über den Kot in die Umwelt, wo sie sogar bei Temperaturen bis zu -50°C monatelang überleben können. Nachdem der Zwischenwirt die Eier mit seiner Nahrung aufgenommen hat, bilden sich sogenannte Onkosphären (Embryonen), die die Dünndarmmukosa durchdringen und über die Portalvene zur Leber wandern. Hier entwickeln sie sich rasch weiter zu Metazestoden (Finnen), die innerhalb von zwei bis vier Monaten hochinfektiöse *Protoscolices* bilden. Diese *Protoscolices* infizieren schließlich wieder den Endwirt, wenn dieser den Zwischenwirt frisst, wodurch sich der Zyklus schließt (Craig 2003).

Infiziert sich der Mensch mit Fuchsbandwurmeiern, entweder durch direkten Kontakt mit Wirtstieren oder durch kontaminierte Nahrungsmittel, wird er zum Fehlwirt (Lass et al. 2015). Dieser Status ist durch ein wesentlich langsames Wachstum der Metazestoden, sowie die fehlende Produktion von *Protoscolices* charakterisiert (Craig 2003).

Durch das menschliche Verdauungssystem wird die Hülle der Eier zerstört und die Embryonen werden freigesetzt. Auch beim Menschen wandern diese nach Passage der Dünndarmmukosa über die Portalvene oder das lymphatische System in die Leber, wo dann

die Metazestoden entstehen (Kantarci et al. 2012). Dieses Larvenstadium ist durch ein tumorartiges, infiltratives Wachstum gekennzeichnet, wobei zahlreiche kleine Vesikel (<1 Millimeter (mm) bis 3 Zentimeter (cm) Durchmesser) gebildet werden, die durch ihre alveoläre Struktur der Erkrankung ihren Namen gegeben haben. Jedes einzelne dieser Vesikel ist von einer larvalen Lamellarmembran und einer Keimepithelschicht umgeben. Diese initial kleinen Läsionen können im Laufe der Erkrankung eine Größe von 15-20 cm erreichen (Eckert u. Deplazes 2004).

Die eigentliche Läsion ist zentral nicht vaskularisiert und weist teilweise Nekroseareale auf. Es ist häufig keine scharfe Abgrenzung zwischen Läsion und Leberstroma erkennbar. Durch chronische Entzündung ist sie meist von Fibrose und teils von Kalzifikationen umgeben. Diese Fibrose trennt die Läsion vom Wirtsgewebe, kann aber auch Gefäße und Gallenwege einengen oder verschließen. Durch den Gefäßbefall ist das umliegende Lebergewebe meist atrophisch und weist Kapselretraktionen auf (Kantarci et al. 2012). Behandlungsbedürftige hepatobiliäre Komplikationen werden in etwa 10 % der Fälle beobachtet (Graeter et al. 2015). Zudem kann es zu bakteriellen oder fungiziden Superinfektionen mit möglichen Komplikationen wie Leberabszessen oder Sepsis kommen (Kantarci et al. 2012).

In etwa 98 % der Fälle liegt die Primärinfektion in der Leber, wobei meistens der rechte Leberlappen betroffen ist (91,6 %) (Craig 2003, Farrokh et al. 2015). Ein primär extrahepatischer Befall ist selten und kommt nur in 2,3 % der Fälle vor, wobei unter anderem Milz, Lunge oder Gehirn befallen sein können. Die Morphologie der Läsionen ähnelt hierbei denen der Leber (Reuter et al. 2000).

Im Laufe der Erkrankung kann sich die Infektion durch lokales Wachstum in benachbarte Strukturen oder durch hämatogene und lymphatische Metastasierung auch in weiter entfernte Organe ausbreiten. Hierbei ist die Lunge in 7-20 %, das Gehirn in 1-3 % und Knochen in nur etwa 1 % der Fälle betroffen, Subkutangewebe und viszerale Organe extrem selten (Kantarci et al. 2012). In einer Studie des Europäischen Echinokokkose Registers (EuEchiReg) sind bei 34 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose neben der Leber bereits weitere Organe befallen (Kern et al. 2003).

In Deutschland werden eine Tätigkeit in der Landwirtschaft, Hundehaltung, der Verzehr ungewaschener Erdbeeren, das Kauen von Gras, sowie Holzsammeln zu den wichtigsten Risikofaktoren gezählt (Kern et al. 2004). In einer aktuellen Studie konnten

Fuchsbandwurmeier auf Früchten, Gemüse und Pilzen nachgewiesen werden. Dies stellt möglicherweise eine weitere Infektionsquelle dar (Lass et al. 2015).

1.3 Klinischer Verlauf der Infektion

Beim Mensch kann der Infektionsverlauf der AE in mehrere Hauptphasen eingeteilt werden: die Initialphase, die progrediente Phase, die fortgeschrittene Phase, die Stabilitätsphase und der abortive Verlauf.

Die Initialphase verläuft immer asymptomatisch und kann spontan ausheilen oder in die progrediente Phase übergehen, wobei die Inkubationszeit zwischen fünf und 15 Jahren variiert. Im Gegensatz zu malignen Neoplasmen der Leber haben Patienten mit AE bis zum Auftreten größerer Komplikationen kaum klinische Symptome (Polat et al. 2002). Sobald Symptome durch Befall größerer Teile der Leber oder Beeinträchtigung wichtiger Funktionen auftreten, spricht man von der progredienten Phase. Etwa ein Drittel der Patienten präsentieren sich mit cholestatischem Ikterus, ein weiteres Drittel mit abdominellen Schmerzen. Die restlichen Fälle manifestieren sich durch unspezifische Symptome wie Gewichtsverlust, Müdigkeit, Hepatomegalie, Fieber und Anämie (McManus et al. 2003), oder es sind Zufallsbefunde im Rahmen einer Ultraschalluntersuchung oder durch Auffälligkeiten im Routinelabor (Brunetti et al. 2010).

Die fortgeschrittene Phase ist durch eine schwere hepatische Dysfunktion charakterisiert, die mit Aszites und Splenomegalie bei portaler Hypertension einhergehen kann (Nunnari et al. 2012). Unter medikamentöser Langzeittherapie kann die Infektion in eine stabile Phase ohne weitere Proliferation des Parasiten übergehen. Bei asymptomatischen Patienten wurde ein abortiver Verlauf mit Absterben oder Mineralisation des Parasiten beobachtet (Eckert u. Deplazes 2004).

Die Dauer der Erkrankung variiert zwischen Wochen und Jahren. Die Mortalitätsrate ist bei unbehandelten oder nicht adäquat behandelten Patienten sehr hoch. Die durchschnittliche 10-Jahres Überlebensrate nach Diagnose beträgt 29 %, nach 15 Jahren 0 % (Torgerson et al. 2008). Die durchschnittliche Lebenserwartung bei Diagnosestellung ist jedoch durch verbesserte Therapiemöglichkeiten zwischen 1970 und 2005 von drei auf 20 Jahre angestiegen (Nunnari et al. 2012).

1.4 Diagnosestellung

Brunetti et al. haben 2010 Diagnosekriterien eingeführt, mit denen die Wahrscheinlichkeit einer AE bei Verdachtsfällen abgeschätzt werden kann. Zu diesen Kriterien zählen:

- Typische Organläsion in der Bildgebung (z.B. abdomineller Ultraschall (US), Computer Tomographie (CT), Magnet Resonanz Tomographie (MRT))
- Nachweis von *Echinococcus* subspezies (spp.) spezifischen Serumantikörpern in einem hochsensitiven serologischen Test und Bestätigung durch einen hochspezifischen serologischen Test
- Positive Histopathologie in klinischen Proben
- Nachweis von *E. multilocularis* Nukleinsäure-Sequenzen in klinischen Proben

Anhand dieser Kriterien kann zwischen möglichen, wahrscheinlichen und bestätigten Fällen unterschieden werden (Possible, probable, confirmed case) (Brunetti et al. 2010).

Der abdominelle Ultraschall stellt bei Verdacht auf AE eines des wichtigsten diagnostischen Instrumente dar, sollte aber von einem erfahrenen Untersucher durchgeführt werden (Bartholomot et al. 2002). Für 70 % der Fälle wurde das Vorliegen typischer Ultraschallbefunde angegeben. Die häufig großen AE-Läsionen können sich mitunter als Pseudo-Tumor mit irregulärer Begrenzung und heterogenem Inhalt mit Juxtaposition von hyper- und hypoechogenen Zonen darstellen. Sehr häufig zeigen sich verstreute, hyperechogene Kalzifikationen mit typischen dorsalen Schallschatten. Des Weiteren wurde ein pseudo-zystisches Aussehen beschrieben, das durch eine große Läsion mit zentraler Nekrose, die von einem hyperechogenen Ring umgeben ist, charakterisiert wird. Dennoch ist es gerade in endemischen Regionen wichtig auch weitere US-Aspekte der AE zu erkennen. Die von Kratzer et al. 2015 veröffentlichte Ultraschallklassifikation der alveolären Echinokokkose „*Echinococcus multilocularis* Ulm Classification – Ultrasound“ (EMUC-US) stellt erstmals eine systematische Beschreibung der unterschiedlichen Läsionsmorphologien dieser Erkrankung dar.

Die CT ist hilfreich, um die genaue Anzahl, Größe und Lokalisation der Leberläsionen zu bestimmen und zudem die beste Technik um die typischen Kalzifikationen darzustellen. In der CT werden Läsionen mit unscharfer Begrenzung und heterogenem Inhalt verschiedener Dichte beschrieben. Die erstmalige systematische Aufarbeitung sämtlicher CT-morphologischer Kriterien dieser Läsionen erfolgte von Graeter et al. 2016 anhand der „*Echinococcus multilocularis* Ulm Classification – Computed tomography“ (EMUC-CT).

F-18-Fluorodesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie (F-18-FDG-PET) ist hilfreich um zwischen zystischer Echinokokkose (CE) und AE zu unterscheiden. Während die meisten AE-Läsionen eine erhöhte F-18-FDG-Aufnahme (F-18-FDG-PET positiv), vor allem in den peripheren Bereichen der Läsion, zeigen (Sensitivität 81 %), weisen CE-Läsionen in den meisten Fällen keine erhöhte F-18-FDG-Aufnahme auf (F-18-FDG-PET negativ) (Spezifität 92 %). Eine fehlende F-18-FDG-Aufnahme in AE-Läsionen kann allerdings nicht mit einer Inaktivität der Läsion gleichgesetzt werden (Stumpe et al. 2007).

Die Magnet Resonanz Tomographie (MRT) stellt die typischen kleinen vesikulären Strukturen dar. Auch kann die Ausdehnung des parasitären Gewebes in Gefäße und Gallenwege sowie in benachbarte Strukturen gut dargestellt werden (Bresson-Hadni et al. 2006). Eine MRT-Klassifikation, die fünf verschiedene Typen von AE-Leber-Läsionen unterscheidet, wurde 2003 von Kodama et al. vorgestellt (Kodama et al. 2003).

Im Routinelabor von Patienten mit AE zeigen sich meist keine diagnoseweisenden Veränderungen. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist meist erhöht, Cholestaseparameter sind bei Patienten mit Gallenwegsbefall erhöht. Eosinophilie ist dagegen selten. Hypergammaglobulinämie kommt bei den meisten Patienten vor, wobei sich nur bei der Hälfte der Fälle spezifisches anti-E. multilocularis-Immunglobulin E (IgE) nachweisen lässt (Tappe et al. 2009). Für eine spezifische Diagnostik gibt es serologische Test zum Antikörpernachweis (WHO/OIE 2002). Diese Tests haben eine Sensitivität von 90-100 % und eine Spezifität von 95-100 % (Brunetti et al. 2010). Mit dem „Echinococcus multilocularis 2 plus Enzyme Linked Immunosorbent Assay“ - Test (Em2plus-ELISA), einem E. multilocularis-spezifischen Enzymimmunttest kann in fast 95 % der Fälle zwischen AE und CE unterschieden werden (WHO/OIE 2002). „Anti-Echinococcus multilocularis 18“ (Anti-EM18) kann helfen zwischen neu diagnostizierten aktiven Erkrankungen und der inaktiven Form zu unterscheiden (Craig et al. 2003, Farrokh et al. 2015).

Anhand von „Polymerase Chain Reaction“ (PCR) kann die Diagnose in besonderen Fällen durch den direkten Nukleinsäurenachweis gesichert werden. Der monoklonale Antikörper „Echinococcus multilocularis 2G11“ (Em2G11) stellt eine hoch spezifische und sensitive Diagnosemöglichkeit von AE in paraffinkonservierten Gewebeproben dar und erleichtert die Unterscheidung zwischen AE und CE. Er färbt ebenso sogenannte „spems“ (small particles of E. multilocularis) außerhalb der Hauptläsion an und könnte weitere, immunopathologische Informationen über die Interaktion von Parasit und Wirt liefern (Barth et al. 2012).

Die “World Health Organization (WHO) Informal Working Group of Echinococcosis” und das “European Network for Concerted Surveillance of Alveolar Echinococcosis” haben in Anlehnung an das TNM-Staging-System (T = Tumormasse, L = Lymphknotenbefall, M = Metastasen) für Tumorerkrankungen die auf bildgebenden Verfahren beruhende PNM-Klassifikation (P = parasitärer Leberherd, N = Befall von Nachbarorganen, M = Metastasen) entwickelt. Dieses AE-Staging schafft ein einheitliches System, mit der sich Kliniker über das jeweilige Befallsmuster austauschen können. Ebenso erleichtert es die Therapieplanung und die Behandlungscoordination (Kern et al. 2006).

1.5 Therapie

Die Behandlungsmöglichkeiten der AE setzen sich aus medikamentöser Therapie, Chirurgie und interventionellen Methoden zusammen (Eckert u. Deplazes 2004). Die Therapie der AE ist noch nicht standardisiert und bedarf der Erfahrung von Spezialisten, weshalb Patienten längerfristig in ein auf AE spezialisiertes Zentrum überwiesen werden sollten (WHO/OIE 2002).

Therapie der Wahl ist in allen operablen Fällen eine komplette chirurgische Resektion der Leberareale, die parasitäre Läsionen aufweisen. Dabei folgt die Chirurgie den Regeln der Tumorchirurgie und wird ebenso eingeteilt: R0: makroskopisch und mikroskopisch frei von parasitärem Residualgewebe, R1: mikroskopisch parasitäres Residualgewebe nachweisbar, R2: makroskopisch parasitäres Residualgewebe nachweisbar. Als kurativ wird hierbei nur eine R0-Resektion betrachtet, da jedes zurückbleibende, parasitäre Gewebe zu erneutem Wachstum führen kann. Wie auch in der Onkologie sollte bei der Resektion ein Sicherheitsrand von 2 cm zwischen Läsion und gesundem Lebergewebe eingehalten werden. Die regionalen Lymphknoten sollten routinemäßig mitentfernt werden (Buttenschoen et al. 2009). Aber auch bei einer R0-Resektion ist ein rezidivfreies Überleben nicht garantiert, da sich der parasitäre Fokus möglicherweise den heutigen Bildgebungsmöglichkeiten entzieht (Buttenschoen et al. 2009).

Zum Zeitpunkt der Diagnose ist eine kurative Resektion nur bei 20-40 % der Patienten möglich, da in den restlichen Fällen die Erkrankung schon so weit fortgeschritten ist, dass eine komplette Entfernung der Läsionen nicht mehr möglich ist. Gründe dafür sind ausgeprägte intrahepatische Läsionen, Fernmetastasen sowie eine direkte Invasion der Vena cava, der Strukturen des Leberhilus, des Diaphragmas oder des Retroperitonealraums (Buttenschoen et al. 2009).

Die palliative Chirurgie ist von 1983 bis 2004 von 92 % auf 19 % zurückgegangen und spielt somit heute nur noch eine untergeordnete Rolle (Bresson-Hadni et al. 2006). Sie ist den Fällen vorbehalten, in denen Komplikationen nicht durch konservative oder interventionelle Methoden beherrscht werden können. Ansonsten bringt sie gegenüber alleiniger medikamentöser Therapie keine Vorteile (Kadry et al. 2005).

Endoskopische/perkutane Interventionen (EPIs) sind indiziert, wenn eine totale Resektion nicht sicher durchgeführt werden kann oder ein chirurgischer Eingriff ein zu hohes Risiko darstellt. Hauptindikationen sind Leberabszesse durch bakterielle Infektion einer nekrotischen Läsion, Ikterus durch Gallengangsobstruktion mit oder ohne Cholangitis, Leber- oder Portalvenenthrombose und durch portale Hypertension verursachte Blutungen von Ösophagusvarizen. Dilatation und Stentimplantation in Gefäße und/oder Gallengänge sowie endoskopische Sklerosierung von Ösophagusvarizen machen den Großteil der palliativ interventionellen Eingriffe aus (WHO/OIE 2002). Zusätzlich kann die perkutane Drainage von Nekrosehöhlen zu einer Schrumpfung der Läsion führen, sodass gegebenenfalls (ggfs.) eine anfangs nicht resezierbare Läsion im Verlauf entfernt werden kann. EPIs können allerdings zur Streuung von parasitärem Gewebe führen und sind kontraindiziert, wenn eine post-interventionelle Benzimidazol-Therapie nicht möglich ist.

Die Kombination von endoskopischen/perkutanen Interventionen mit medikamentöser Therapie kann zu einer verbesserten Lebenserwartung und Lebensqualität von AE Patienten führen (Brunetti et al. 2010).

Inoperable Patienten oder Patienten nach inkompletter Resektion müssen über mehrere Jahre, oder sogar lebenslang Benzimidazole einnehmen. Da auch nach einer R0-Resektion parasitäres Gewebe intrahepatisch verbleiben kann, sollte für mindestens zwei Jahre postoperativ mit Benzimidazolen therapiert und die Patienten mindestens über zehn Jahre überwacht werden (Vuitton 2009). In den meisten Patienten wirken Benzimidazole nur parasitostatisch, bei einigen Patienten haben sie aber auch einen parasitozidalen Effekt (Azizi et al. 2015). Die Hauptnebenwirkungen einer Benzimidazoltherapie sind Neutropenie, Alopezie und Hepatotoxizität; außerdem ist die Medikation potenziell embryotoxisch und teratogen (WHO/OIE 2002), was vor allem die Behandlung von Frauen im gebärfähigen Alter problematisch macht (Gottstein et al. 2015).

1.6 Fragestellung

Bei den Patienten, bei welchen eine kurative Resektion der Läsion nicht möglich ist, stellt sich nach jahrelanger Einnahme von Benzimidazolen häufig die Frage nach einer möglichen Therapieunterbrechung, sofern die Erkrankung in der Bildgebung nicht progredient ist (Vuitton 2009). Auch die Werte serologischer Nachweise für AE werden im Verlauf der Erkrankung häufig niedriger oder sogar negativ (Tappe et al. 2009, WHO/OIE 2002). Die F-18-FDG-PET zeigt ebenfalls im Krankheitsverlauf häufig keinen Hinweis mehr auf Aktivität. Benzimidazole wirken meist nur parasitostatisch. Bei einigen Patienten hat sich aber auch ein parasitozidaler Effekt gezeigt. Eine Therapieunterbrechung erscheint bei solchen Patienten möglich (Azizi et al. 2015). Da weder die Abnahme der Läsionsgröße, noch die Zunahme an Kalzifikationen oder die Dauer der medikamentösen Therapie Rückschlüsse auf eine parasitäre Aktivität und Vitalität ziehen lassen (Reuter et al. 2004, Caoduro et al. 2013), ist diese Entscheidungsfindung allerdings schwierig. Auch eine negative PET-CT-Untersuchung reicht nicht aus, um auf Inaktivität der Läsion schließen zu können (Crouzet et al. 2010), da nur inflammatorische Prozesse und nicht das Pathogen selbst dargestellt werden (Rolle et al. 2015). Somit ist eine genaue und vor allem auch vergleichbare Beobachtung verschiedener klinischer Verläufe wichtig, um auf mögliche prognostische Tendenzen schließen zu können.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass keine der drei gängigen Bildgebungstechniken (US, CT, MRT) alleine den anderen überlegen ist (Reuter et al. 2001).

Seit 2003 gibt es bereits eine von Kodama et al. entwickelte MRT-Klassifikation, bei der AE-Leber-Läsionen in fünf Typen unterteilt werden können: Typ 1: Multiple kleine runde Zysten ohne solide Komponente; Typ 2: Multiple kleine runde Zysten mit solider Komponente; Typ 3: Solide Komponente, die eine große und/oder irreguläre Pseudozyste mit multiplen kleinen runden Zysten umgibt; Typ 4: Solide Komponente ohne Zysten; Typ 5: große Zyste ohne solide Komponente; (Kodama et al. 2003).

Mit der von W. Kratzer et al. eingeführten Ultraschallklassifikation EMUC-US können nun auch im Ultraschall fünf Morphologietypen unterschieden werden: 1. Sturm- und Hagelmuster, 2. Metastasenartiges Muster, 3. Pseudozystisches Muster, 4. Hämangiomartiges Muster, 5. Verknöcherungsmuster (Kratzer et al. 2015);

In der CT werden mitunter die für diese Erkrankung typischen Kalzifikationen besonders gut erfasst (Becce et al. 2014). Für die Computer Tomographie gab es bisher noch keine

systematische Klassifikation. Vor kurzem wurde nun von T. Graeter et al. eine CT-morphologische Klassifikation der E. multilocularis Läsionen der Leber (EMUC-CT-Klassifikation) vorgestellt (Graeter et al. 2016).

Die EMUC-CT-Klassifikation soll das Erkennen und die Interpretation von Läsionen bei hepatischer AE erleichtern, da differentialdiagnostisch mitunter die morphologische Abgrenzung zu Neoplasmen in der Leber wie dem Cholangiozellulären Karzinom, dem Biliären Zystadenom beziehungsweise (bzw.) Biliären Zystadenokarzinom oder Metastasen schwerfällt (Kantarci et al. 2012, Karçaaltincaba u. Sirlin 2011). Sie kann ermöglichen unterschiedliche klinische Verläufe der AE besser zu interpretieren und soll helfen im Rahmen von wissenschaftlichen Studien die Vergleichbarkeit von CT-Befunden zu verbessern (Graeter et al. 2016).

Die EMUC-CT Klassifikation besteht aus zwei Säulen: der Primärmorphologie mit fünf Typen, welche teils weitere Subkriterien aufweisen, sowie sechs Kalzifikationsmustern. Primärmorphologiemuster (ggfs. mit Subkriterien, falls solche für den jeweiligen Typ definiert sind) und Kalzifikationsmuster werden zunächst getrennt voneinander betrachtet und dann zu einem Befund kombiniert. Hierbei sind als Ausnahmen zu beachten, dass das Kalzifikationsmuster „mit zentraler Kalzifikation“ ausschließlich beim Primärmorphologie Typ IV „Kleinzystoid/metastatisch“ vorkommt und dass dem Primärmorphologietyp V „Überwiegend verkalkt“ generell kein weiteres Kalzifikationsmuster zugeordnet wird.

Anders als im Falle der bekannten Ultraschall WHO-Klassifikation bei zystischer Echinokokkose (Macpherson et al. 2003), bezieht sich vorliegende CT-Klassifikation (und auch die US-Klassifikation) der alveolären Echinokokkose nicht primär auf unterschiedliche Verlaufsstadien der Erkrankung, sondern definiert die sehr unterschiedlichen vorkommenden Erscheinungsbilder letzterer Parasitose in der Leber in erster Linie unabhängig vom Krankheitsverlauf.

In dieser Studie sollen die morphologischen Kriterien der AE-Läsionen anhand der EMUC-CT-Klassifikation im Rahmen einer Datenbank-Analyse untersucht werden. Ziel der Untersuchung soll es sein, die Kriterien der EMUC-CT-Klassifikation bei Patienten unter Benzimidazoltherapie im Verlauf zweier PET-CT-Untersuchungen zu vergleichen.

2 Material und Methoden

2.1 Hintergrund der Studie

Die Universitätsklinik Ulm hat 1992 eine interdisziplinäre Echinokokkose-Spezialambulanz innerhalb der Sektion Infektiologie und Klinische Immunologie eingerichtet. Seither ist der Standort Ulm für Patienten mit diagnostizierter alveolärer Echinokokkose oder dem Verdacht auf AE nationales Kompetenzzentrum. In diesem Zusammenhang wurde eine umfassende Echinokokkus-Datenbank erstellt, die mittlerweile über etwa 410 Patienten verfügt, die zwischen 01.01.1992 und 31.12.2014 erstmalig am Universitätsklinik Ulm vorstellig wurden.

In der Datenbank des Gesamtkollektivs werden folgende Daten erfasst:

- Persönliche Daten (Alter, Geschlecht, Vitalstatus, Körpergröße, Körpergewicht, Body Mass Index (BMI), Nationalität)
- Epidemiologische Daten (Wohnort, Beruf (insbesondere Jäger), landwirtschaftliche Tätigkeit, Gartenarbeit, Hund oder Katze als Haustier, wissentlicher Fuchskontakt)
- Nebendiagnosen
- Datum der Erstdiagnose (ED) und Alter bei ED
- Datum der Erstvorstellung in Ulm
- Symptomatik bei ED (Schmerzen, abdominelle Beschwerden, Ikterus, Gewichtsverlust, Müdigkeit/Leistungsminderung, Fieber)
- Datum der ersten auffälligen Bildgebung nach Erstsymptomatik
- Diagnose im Rahmen eines Zufallsbefundes
- Laborparameter (Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), Alkalische Phosphatase (AP), Bilirubin, (Referenzwerte siehe Tabelle 1); Eosinophilie, C-reaktives Protein (CRP), Gamma-Globuline (γ -Globuline), Gesamt IgE, spezifisches IgE für Echinococcus multilocularis, spezifische Antikörper gegen E. multilocularis Antigen Em2plus im ELISA, indirekte Hämagglutination (IHA) als Suchtest im Titer; Albendazolspiegel)

Tabelle 1: Referenzwerte laborchemischer Parameter der Klinischen Chemie des Universitätsklinikums Ulm; ALT=Alanin-Aminotransferase, AST=Aspartat-Aminotransferase, GGT=Gamma-Glutamyl-Transferase, AP=Alkalische Phosphatase, U/l=Units per Liter, $\mu\text{mol/l}$ =Mikromol per Liter

	Referenzbereich Frauen	Referenzbereich Männer
ALT	<34 U/l	<45 U/l
AST	<35 U/l	<50 U/l
GGT	<40 U/l	<60 U/l
AP	35-105 U/l	40-130 U/l
Bilirubin	2-21 $\mu\text{mol/l}$	2-21 $\mu\text{mol/l}$

- Ultraschall-, CT-, PET-CT- und MRT- Befunde
- Vorhandensein histopathologischer Befunde
- Einteilung in die Falldefinition nach Brunetti
- Ultraschallklassifikation, größte Raumforderung der alveolären Echinokokkose in der Leber und Lokalisation dieser
- Datum und Art der chirurgischen Interventionen
- Beginn, Art und Dauer der medikamentösen Therapie
- Komplikationen und Nebenwirkung der chirurgischen und medikamentösen Therapie
- Rezidive nach postoperativer medikamentöser Behandlung
- Einteilung in die PNM-Klassifikation
- Verlaufsuntersuchungen, bei denen Alter, BMI, Symptome, Laborparameter, PET-CT Befunde, medikamentöse Therapie und deren Nebenwirkungen erneut erfasst werden

Alle Daten wurden retrospektiv aus den digitalen Krankenakten und den jeweils nach Ambulanztermin des Patienten erstellten Arztbriefen aus dem Datenbanksystem „Systems, Applications and Products in Data Processing“ (SAP) der Universitätsklinik Ulm und dem elektronischen Arztbriefsystem „Patienten-Management-System“ (PMS) der Klinik für Innere Medizin, sowie den Bildverarbeitungsprogrammen „Picture Archiving and Communicating System“ (PACS) und ViewPoint gewonnen. Die Datenbank wurde mit dem Programm Microsoft Excel erstellt.

2.2 Studienkollektiv

Die Patienten waren anhand der WHO-Kriterien von Brunetti et al. in bestätigte (positive Histopathologie, bzw. nachgewiesene Nukleinsäure-Sequenzen in klinischen Proben), wahrscheinliche (positive Serologie in zwei unterschiedlichen Verfahren und positive Bildgebung für AE in zwei Bildgebungsverfahren) und mögliche (Patienten mit entsprechender Anamnese und positivem Befund für eine Bildgebung und positiver Serologie) Fälle unterteilt worden.

Auf Grundlage der Datenbank des Gesamtkollektivs wurde die retrospektiv erhobene CT-Morphologie von Leberläsionen von 32 Patienten mit bestätigter AE und 40 Patienten mit wahrscheinlicher AE ausgewertet.

Für die Verlaufsbeurteilung der CT-Morphologie wurden meist bereits erhobene Auswertungen von CT-Datensätzen von PET-CT-Untersuchungen verwendet, die zumeist kontrastmittelgestützt in venöser Phase, teils nativtechnisch vorlagen. Alle Untersuchungen waren im Zeitraum zwischen März 2006 und Dezember 2014 am Universitätsklinikum Ulm durchgeführt worden, wobei folgende CT-Scanner verwendet wurden: Siemens, Biograph mCT-S(40) (CT: Somatom Definition AS 40; Kollimation 16*1,2 mm), General Electrics, Discovery LS (CT: Lightspeed plus; Kollimation 4*5,0 mm). Externe Aufnahmen wurden nicht berücksichtigt.

Die morphologischen Befunde waren im Rahmen der Etablierung der EMUC-CT-Klassifikation von T. Graeter et al. erhoben worden. Zur Beurteilung des Verlaufs wurde sowohl die initiale Auswertung als auch die Daten der zum Zeitpunkt der Auswertung aktuellsten Bildgebung verwendet. Die initiale Bildgebung war hierbei nicht zwingend die erste Untersuchung des Patienten, sondern die erste, die im elektronischen Bildverarbeitungsprogramm PACS verfügbar war. In Fällen mit multiplen Leberläsionen wurde die jeweils größte Raumforderung der Leber zur Klassifikation verwendet.

Der durchschnittliche Zeitraum zwischen der Baseline-PET-CT und der Follow-Up-PET-CT betrug $39,8 \pm 16,7$ Monate.

In dieser Arbeit wurden nur Patienten analysiert, deren Datenerfassung den Ein- und Ausschlusskriterien entspricht. Die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien wurden für das Patientenkollektiv in der Studie festgelegt:

Einschlusskriterien:

- Sicher diagnostizierte AE (anhand der Falldefinition nach Brunetti: bestätigte und wahrscheinliche Fälle)
- Hepatische Manifestation der AE
- Ausreichende Bildqualität der PET-CT-Untersuchungen zur adäquaten Erhebung und Auswertung der Befunde
- Vorliegen von mindestens zwei PET-CT-Untersuchungen an der Universitätsklinik Ulm
- Keine Operation einer E. multilocularis-bedingten Leberläsion
- Kontinuierliche, medikamentöse Therapie der alveolären Echinokokkose mittels Benzimidazolen

Ausschlusskriterien:

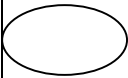
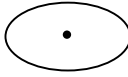
- Nicht den Einschlusskriterien entsprechend

Im Rahmen der Datenerhebung zur Etablierung der EMUC-CT-Klassifikation waren aus den SAP, PACS und ViewPoint Systemen folgende Informationen gewonnen worden. Diese wurden nun in eine separate Tabelle eingetragen:

- Persönliche Daten (Name, Geschlecht, Geburtsdatum)
- Datum der ED und Alter bei ED
- Datum der Erstvorstellung in Ulm
- Datum der ersten PET-CT-Aufnahme in Ulm und Alter bei erster PET-CT-Aufnahme in Ulm
- Datum der aktuellsten PET-CT-Aufnahme in Ulm
- OP; wenn ja:
 - Art der OP (Hemihepatektomie rechts/links, Leberteilresektion rechts/links, Lebersegmentresektion)
 - Rezidiv nach OP
- Auswertung der PET-CT-Aufnahmen hinsichtlich:
 - Kalzifikation
 - Lebergröße (in mm)
 - Fettleber
 - Anzahl der Leberläsionen
 - Größe der größten Raumforderung (in mm)
 - Lokalisation der größten Raumforderung

- Betroffene Lebersegmente
- Extrahepatische Beteiligung
- Vaskuläre/biliäre Beteiligung
- Eingruppierung in die EMUC-CT-Klassifikation (siehe Tabelle 2):
 - Primärmorphologietyp (Typ I-V)
 - Subkriterien (für die Typen I-III)
 - mit zystoidem Anteil, ohne zystoiden Anteil (für die Typen I und II)
 - mit randlich soliden Anteilen, ohne randlich solidere Anteile (für Typ III)
 - Kalzifikationsmuster

Tabelle 2: EMUC-CT-Klassifikation (Echinococcus multilocularis Ulm Classification – Computed tomography) im Detail. A) Primärmorphologien mit für Typ I bis Typ III möglichen Subkriterien. B) Die dargestellten Kalzifikationsmuster werden unabhängig von der Primärmorphologie betrachtet und anschließend mit dieser kombiniert. Das Kalzifikationsmuster „mit zentraler Kalzifikation (*)“ kann ausschließlich beim Primärmorphologie Typ IV „Kleinzystoid/metastatisch“ (*) auftreten. Dem Primärmorphologie Typ V „Überwiegend verkalkt“ wird generell kein weiter ergänzendes Kalzifikationsmuster zugeordnet. (Graeter et al. 2016)

Primärmorphologie (A)	Kalzifikationsmuster (B)	
I. Diffus infiltrierend - mit zystoidem Anteil - ohne zystoiden Anteil	ohne Kalzifikationen	
II. Primär umschrieben tumorartig - mit zystoidem Anteil - ohne zystoiden Anteil	mit zarten Kalzifikationen	
III. a) Primär zystoid, intermediär (~ 3-8 cm) - mit randlich soliden Anteilen - ohne randlich solidere Anteile b) Primär zystoid, großflächig (~ > 8 cm) - mit randlich soliden Anteilen - ohne randlich solidere Anteile	mit fokalen Kalzifikationen	
	mit zentraler Kalzifikation*	
IV. Kleinzystoid/metastatisch* (~ < 3 cm)	mit diffusen Kalzifikationen	
V. Überwiegend verkalkt	mit primär randlichen Kalzifikationen	

Anhand der EMUC-CT-Klassifikation ist somit eine umfassende, systematische Beschreibung aller wichtigen Läsionskriterien möglich.

2.3 Ethikkommission und Anonymisierung

Die Studienplanung wurde bei einer unabhängigen Ethikkommission eingereicht, die der Durchführung der Studie zustimmte (Antrag Nummer 409/15).

Da die Studie retrospektiv erfolgte, war es nicht möglich eine schriftliche Einverständniserklärung der Patienten einzuholen. Aus diesem Grund erfolgte vor der statistischen Auswertung der Daten eine Anonymisierung.

2.4 Statistik

Die statistische Auswertung der anonymisierten Daten erfolgte mit der Statistiksoftware „Statistical Analysis System“ (SAS), Version 9.2 des nordamerikanischen Unternehmens SAS Institute. Die Daten wurden zuerst deskriptiv untersucht und hinsichtlich Häufigkeit, Mittelwert und Standardabweichung abgebildet. Normalverteilte Daten wurden auf Grundlage des zentralen Grenzwertsatzes mittels des t-Tests ausgewertet. Nicht normalverteilte Daten wurden mit dem Wilcoxon-Rangsummentest berechnet. Die stochastische Unabhängigkeit dichotomer Merkmale wurde mittels des Chi²-Vierfeldertests analysiert. Zur Überprüfung eines Zusammenhangs nominalskalierter Variablen wurde der Cramers V Test angewandt. Bei allen Testverfahren wurde als Signifikanzniveau $p < 0.05$ ($\alpha = 0.05$) festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Geschlechtsverteilung

Das Studienkollektiv von 72 Patienten setzt sich aus 38 weiblichen (52,8 %) und 34 männlichen (47,2 %) Patienten zusammen. Die prozentuale Geschlechtsverteilung zeigt Abbildung 1.

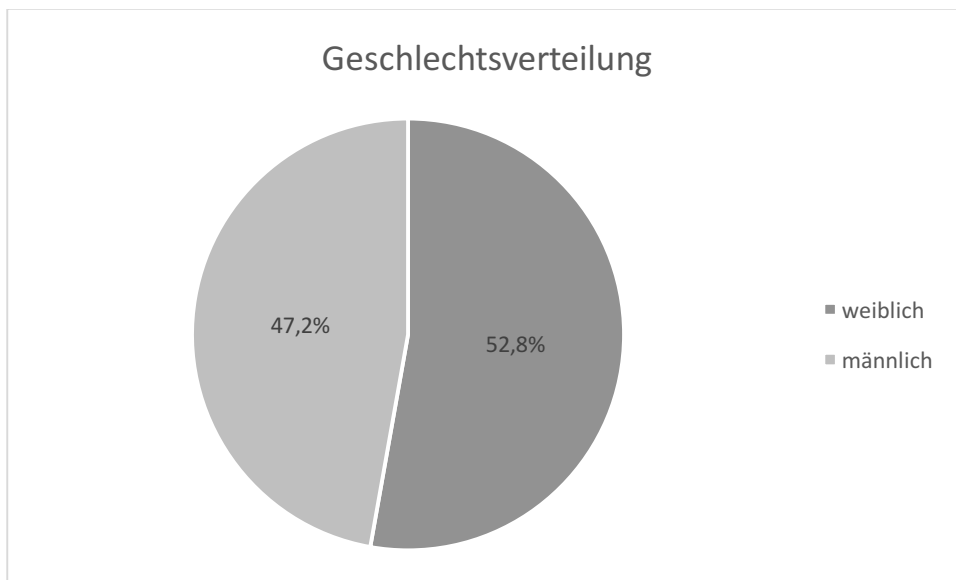


Abbildung 1: Prozentuale Geschlechtsverteilung innerhalb des Studienkollektivs (N=72). (Universitätsklinikum Ulm 2006–2014)

3.2 Altersverteilung

3.2.1 Alter des Studienkollektivs

Das mittlere Alter des Studienkollektivs beträgt zum Zeitpunkt der Auswertung $65,8 \pm 16,2$ Jahre. Der jüngste Patient ist zum Zeitpunkt der Auswertung 29 Jahre alt, der älteste Patient 89 Jahre alt.

8 Patienten (11,1 %) sind jünger als 41 Jahre, 5 Patienten (6,9 %) sind zwischen 41 und 50 Jahren alt, 10 Patienten (13,9 %) sind zwischen 51 und 60 Jahren alt, 16 Patienten (22,2 %) sind zwischen 61 und 70 Jahren alt und 33 Patienten (45,8 %) sind älter als 70 Jahre.

Die absolute Häufigkeitsverteilung ist grafisch in Abbildung 2 dargestellt.

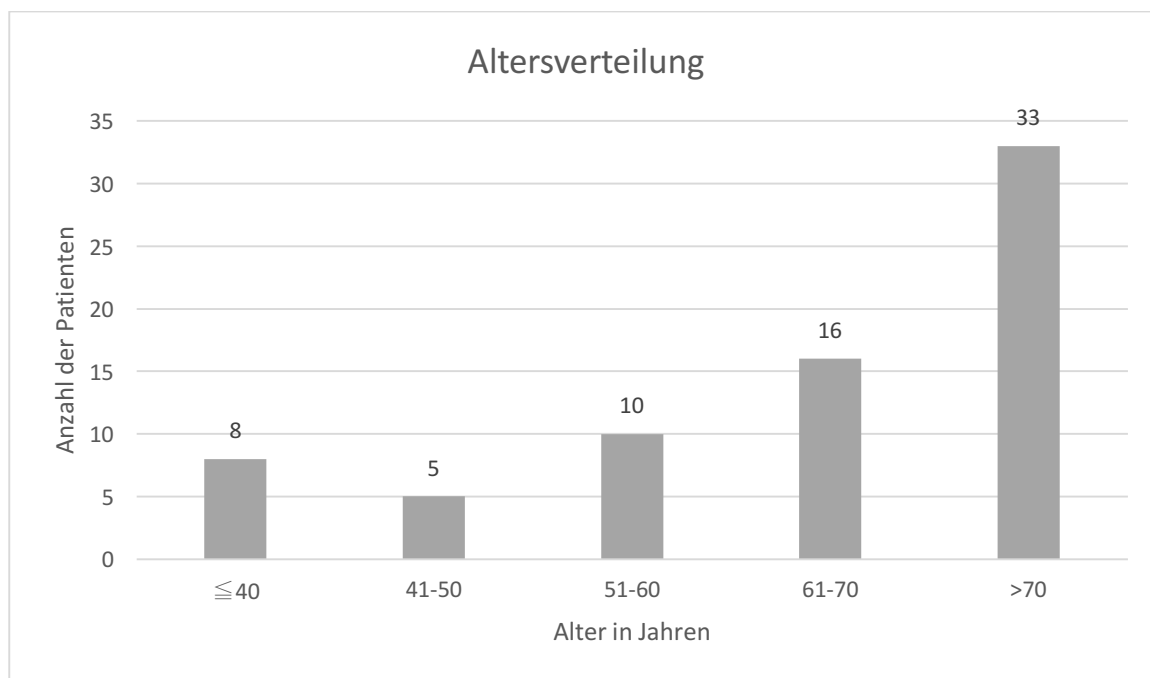


Abbildung 2: Absolute Altersverteilung des Studienkollektivs zum Zeitpunkt der Auswertung unterteilt nach Altersgruppen (N=72). (Universitätsklinikum Ulm 2006–2014)

Die Verteilung lässt einen deutlichen Gipfel bei den über 70-Jährigen erkennen. Den geringsten Anteil machen dagegen die Patienten mit einem Alter zwischen 41 und 50 Jahren aus.

3.2.2 Alter zum Zeitpunkt der Erstvorstellung an der Universitätsklinik Ulm

Das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt ihrer Erstvorstellung in Ulm betrug $58,8 \pm 16,0$ Jahre. Der jüngste Patient war 22 Jahre alt, der älteste Patient war 83 Jahre alt. Die Patienten wurden somit bis zum Zeitpunkt der Auswertung unserer Studie durchschnittlich bereits 7,0 Jahre in unserer Spezialambulanz betreut.

12 Patienten (16,7 %) waren jünger als 41 Jahre, 5 Patienten (6,9 %) waren zwischen 41 und 50 Jahren alt, 19 Patienten (26,4 %) waren zwischen 51 und 60 Jahren alt, 16 Patienten (22,2 %) waren zwischen 61 und 70 Jahren alt und 20 Patienten (27,8 %) waren älter als 70 Jahre.

Die absolute und relative Häufigkeitsverteilung des Alters der Patienten zum Zeitpunkt ihrer Erstvorstellung in Ulm unterteilt nach Altersgruppen zeigt Tabelle 3.

Tabelle 3: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung des Alters der Patienten bei ihrer Erstvorstellung in Ulm unterteilt nach Altersgruppen (N=72). (Universitätsklinikum Ulm 2006–2014)

Alter (Jahre)	Anzahl der Patienten	
≤40	12	16,7 %
41-50	5	6,9 %
51-60	19	26,4 %
61-70	16	22,2 %
>70	20	27,8 %

3.2.3 Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt ihrer Erstdiagnose der alveolären Echinokokkose betrug $54,8 \pm 15,8$ Jahre. Der jüngste Patient war 22 Jahre alt, der älteste Patient war 82 Jahre alt. 13 Patienten (18,1 %) waren jünger als 41 Jahre, 11 Patienten (15,3 %) waren zwischen 41 und 50 Jahren alt, 18 Patienten (25,0 %) waren zwischen 51 und 60 Jahren alt, 18 Patienten (25,0 %) waren zwischen 61 und 70 Jahren alt und 12 Patienten (16,7 %) waren älter als 70 Jahre.

Die absolute und relative Häufigkeitsverteilung des Alters der Patienten zum Zeitpunkt ihrer Erstdiagnose unterteilt nach Altersgruppen zeigt Tabelle 4.

Tabelle 4: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung des Alters der Patienten bei ihrer Erstdiagnose der alveolären Echinokokkose unterteilt nach Altersgruppen (N=72). (Universitätsklinikum Ulm 2006–2014)

Alter (Jahre)	Anzahl der Patienten	
≤40	13	18,1 %
41-50	11	15,3 %
51-60	18	25,0 %
61-70	18	25,0 %
>70	12	16,7 %

3.3 Falldefinition nach Brunetti

Das Studienkollektiv von 72 Patienten kann anhand der WHO-Kriterien der Falldefinition nach Brunetti in 32 bestätigte Fälle (44,4 %) und 40 wahrscheinliche Fälle (55,6 %) unterteilt werden.

3.4 Body Mass Index

Der mittlere Body Mass Index unseres Studienkollektivs beträgt $24,3 \pm 3,9$.

45 Patienten (62,5 %) sind mit einem BMI < 25 normalgewichtig. 23 Patienten (31,9 %) haben einen BMI von 25-30 und sind somit präadipös. 4 Patienten (5,6 %) sind mit einem BMI > 30 adipös.

3.5 Fettleber

In der Baseline-PET-CT-Untersuchung haben 23 Patienten (31,9 %) eine Fettleber. In der Follow-Up-PET-CT-Untersuchung haben 14 Patienten (19,4 %) eine Fettleber.

Somit haben in der Baseline-PET-CT-Untersuchung 49 Patienten (68,1 %) keine Fettleber, in der Follow-Up-PET-CT-Untersuchung 58 Patienten (80,6 %).

Die Berechnung des p-Wertes ergibt $p=0,086$ und der Chi²-Test ergibt $\text{Chi}^2=2,946$. Das heißt, es besteht kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeitsverteilung des Vorliegens einer Fettleber zwischen Baseline-PET-CT und Follow-Up-PET-CT.

3.6 Primärmorphologietypen

Die jeweils größte Raumforderung in der Leber wurde in beiden PET-CT-Untersuchungen den fünf Primärmorphologietypen der EMUC-CT-Klassifikation zugeordnet.

Typ I „Diffus infiltrierend“ kommt hierbei am häufigsten vor. Sowohl in der Baseline-PET-CT als auch in der Follow-Up-PET-CT konnten 33 Patienten (45,8 %) diesem Typ zugeordnet werden.

Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ liegt sowohl in der Baseline-PET-CT als auch in der Follow-Up-PET-CT bei 15 Patienten (20,8 %) vor. Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ ist somit der am zweithäufigsten vorkommende Primärmorphologietyp.

Fasst man die Typen IIIa „Primär zystoid, intermediär“ und IIIb „Primär zystoid, großflächig“ zu Typ III „Primär zystoid“ zusammen, dann können in der Baseline-PET-CT 13 Patienten (18,1 %) und in der Follow-Up-PET-CT 12 Patienten (16,7 %) Typ III „Primär zystoid“ zugeordnet werden. Typ III „Primär zystoid“ ist somit der am dritthäufigsten vorkommende Primärmorphologietyp. Der Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“ kommt in der Baseline-PET-CT bei 5 Patienten (6,9 %), in der Follow-Up-PET-CT bei 4 Patienten (5,6 %) vor. Dem Typ IIIb „Primär zystoid, großflächig“ konnten in beiden Untersuchungen jeweils 8 Patienten (11,1 %) zugeordnet werden.

Typ IV „Kleinzystoid/metastatisch“ kommt in beiden Untersuchungen bei jeweils 10 Patienten (13,9 %) vor und stellt hiermit den zweitseltensten Primärmorphologietyp dar.

Typ V „Überwiegend verkalkt“ wurden in der Baseline-PET-CT 1 Patient (1,4 %) und in der Follow-Up-PET-CT 2 Patienten (2,8 %) zugeordnet. Typ V „Überwiegend verkalkt“ ist somit der am seltensten vorkommende Primärmorphologietyp.

Die Verteilung der Primärmorphologietypen unterscheidet sich in den nach Geschlechtern getrennten Subkollektiven nicht wesentlich. Die Verteilung der Primärmorphologietypen zwischen Frauen und Männern in der Baseline-PET-CT und der Follow-Up-PET-CT zeigt Tabelle 5.

Abbildung 3 stellt die absolute Häufigkeitsverteilung der Primärmorphologietypen des Gesamtkollektivs im Verlauf Baseline-PET-CT zu Follow-Up-PET-CT grafisch dar.

Tabelle 5: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der Primärmorphologietypen der EMUC-CT-Klassifikation (Echinococcus multilocularis Ulm Classification – Computed tomography) in nach Geschlechtern getrennten Subkollektiven in der Baseline-PET-CT-Untersuchung (Positronen-Emissions-Tomographie – Computer Tomographie) und in der Follow-Up-PET-CT-Untersuchung; Das Kalzifikationsmuster „mit zentraler Kalzifikation (*)“ kann ausschließlich bei Typ IV (*) „Kleinzystoid/metastatisch“ auftreten. (Universitätsklinikum Ulm 2006–2014)

Primärmorphologie-Typ		Baseline			Follow-Up		
		Gesamt	Frauen	Männer	Gesamt	Frauen	Männer
I	Diffus infiltrierend	33 (45,83%)	19 (50,00%)	14 (41,18%)	33 (45,83%)	19 (50,00%)	14 (41,18%)
II	Primär umschrieben tumorartig	15 (20,83%)	7 (18,42%)	8 (23,53%)	15 (20,83%)	7 (18,42%)	8 (23,53%)
III	Primär zystoid	13 (18,05%)	6 (15,79%)	7 (20,58%)	12 (16,67%)	6 (15,79%)	6 (17,64%)
IIIa	intermediär	5 (6,94%)	2 (5,26%)	3 (8,82%)	4 (5,56%)	2 (5,26%)	2 (5,88%)
IIIb	großflächig	8 (11,11%)	4 (10,53%)	4 (11,76%)	8 (11,11%)	4 (10,53%)	4 (11,76%)
IV	Kleinzystoid/metastatisch* ($\sim < 3$ cm)	10 (13,89%)	5 (13,16%)	5 (14,71%)	10 (13,89%)	5 (13,16%)	5 (14,71%)
V	Überwiegend verkalkt	1 (1,39%)	1 (2,63%)	0 (0,00%)	2 (2,78%)	1 (2,63%)	1 (2,94%)

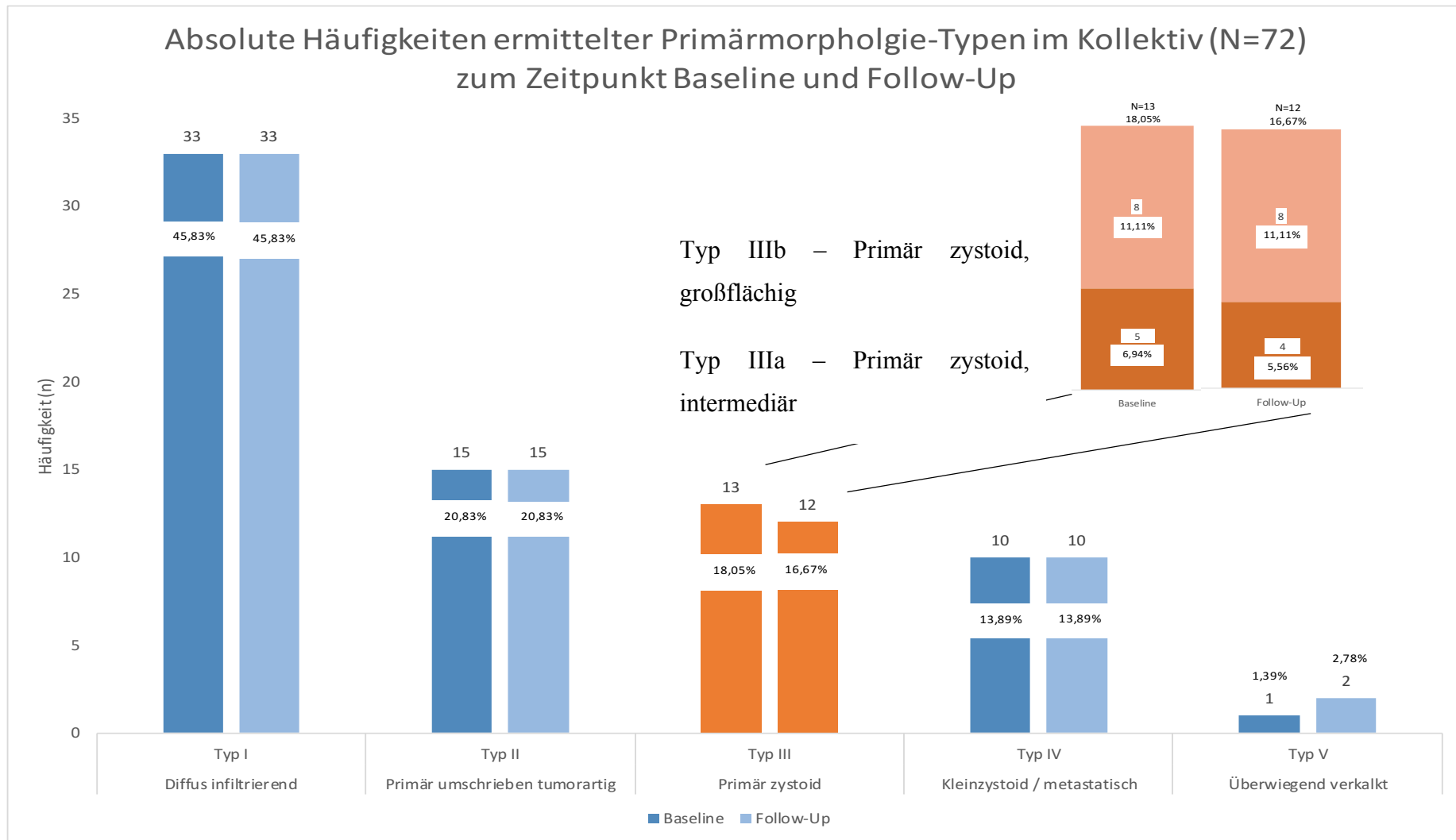


Abbildung 3: Absolute und prozentuale Häufigkeitsverteilung der Primärmorphologietypen der EMUC-CT-Klassifikation (Echinococcus multilocularis Ulm Classification – Computed tomography) im Verlauf Baseline-PET-CT-Untersuchung (Positronen-Emissions-Tomographie – Computer Tomographie) zu Follow-Up-PET-CT-Untersuchung. (Universitätsklinikum Ulm 2006–2014)

Der Primärmorphologietyp hat sich nur bei einem Patienten im Verlauf von Baseline-PET-CT zu Follow-Up-PET-CT verändert. Dieser Patient wurde in der Baseline-PET-CT Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“ zugeordnet, in der Follow-Up-PET-CT Typ V „Überwiegend verkalkt“.

3.7 Kalzifikationsmuster

In der EMUC-CT-Klassifikation kann jedem Primärmorphologietyp ein Kalzifikationsmuster zugeordnet werden. Eine Ausnahme stellt Typ V „Überwiegend verkalkt“ dar, da diesem Primärmorphologietyp kein Kalzifikationsmuster zugeordnet wird. Das Kalzifikationsmuster „mit zentraler Kalzifikation“ kommt nur bei Typ IV „Kleinzystoid/metastatisch“ vor.

In der Baseline-PET-CT-Untersuchung haben 6 Patienten (8,3 %) das Kalzifikationsmuster „ohne Kalzifikationen“. 15 (20,8 %) Patienten weisen das Kalzifikationsmuster „mit zarten Kalzifikationen“ auf, 10 Patienten (13,9 %) haben das Kalzifikationsmuster „mit fokalen Kalzifikationen“ und 6 Patienten (8,3 %) das Kalzifikationsmuster „mit zentraler Kalzifikation“. Das Kalzifikationsmuster „mit diffusen Kalzifikationen“ kommt bei 24 Patienten (33,3 %) vor, 10 Patienten (13,9 %) haben das Kalzifikationsmuster „mit primär randlichen Kalzifikationen“.

In der Follow-Up-PET-CT-Untersuchung haben 2 Patienten (2,8 %) das Kalzifikationsmuster „ohne Kalzifikationen“. Das Kalzifikationsmuster „mit zarten Kalzifikationen“ kommt bei 12 Patienten (16,7 %) vor. 12 Patienten (16,7 %) haben das Kalzifikationsmuster „mit fokalen Kalzifikationen“, 5 Patienten (6,9 %) das Kalzifikationsmuster „mit zentraler Kalzifikation“. Das Kalzifikationsmuster „mit diffusen Kalzifikationen“ kommt bei 29 Patienten (40,3 %) vor. 10 Patienten (13,9 %) weisen das Kalzifikationsmuster „mit primär randlichen Kalzifikationen“ auf.

Die prozentuale Häufigkeitsverteilung der Kalzifikationsmuster im Verlauf Baseline-PET-CT-Untersuchung zu Follow-Up-PET-CT-Untersuchung zeigt Abbildung 4. Den Fällen, die dem Primärmorphologietyp V „Überwiegend verkalkt“ zugeordnet worden waren (ein Fall in der Baseline- und zwei Fälle in der Follow-Up-Untersuchung) wurden entsprechend der Klassifikationsrichtlinien kein Kalzifikationsmuster zugeordnet. Diese Fälle sind aber in Abbildung 4 der Vollständigkeit halber durch die Kennzeichnung „Keine Angaben“ ganz links im Diagramm mit abgebildet.

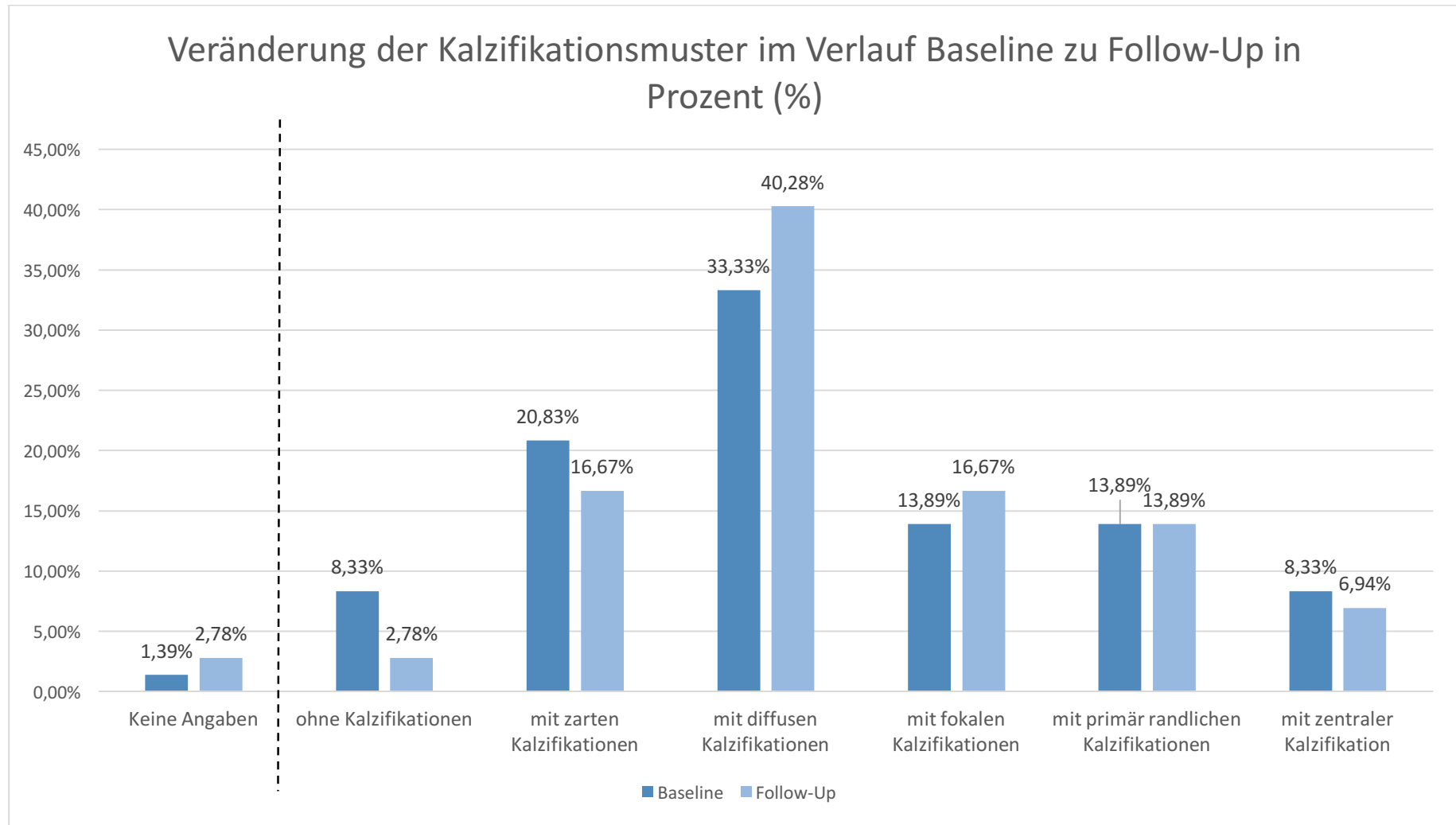


Abbildung 4: Veränderung der Kalzifikationsmuster der EMUC-CT-Klassifikation (Echinococcus multilocularis Ulm Classification – Computed tomography) im Verlauf von Baseline-PET-CT-Untersuchung (Positronen-Emissions-Tomographie – Computer Tomographie) zu Follow-Up-PET-CT-Untersuchung. Die Fälle des Primärmorphologie-Typ V „Überwiegend verkalkt“, dem kein Kalzifikationsmuster zugeordnet wird, sind zur Vervollständigung des Kollektivs im Schaubild ganz links mit aufgeführt. (Universitätsklinikum Ulm 2006–2014)

3.7.1 Änderung des Kalzifikationsmusters im Verlauf

Bei 12 Patienten (16,7 %) ändert sich das Kalzifikationsmuster im Verlauf von Baseline-PET-CT zu Follow-Up-PET-CT. 60 Patienten (83,3 %) haben in beiden PET-CT-Untersuchungen das gleiche Kalzifikationsmuster.

Die Veränderung des Kalzifikationsmusters bei diesen 12 Patienten zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6: Veränderung der Kalzifikationsmuster der EMUC-CT-Klassifikation (Echinococcus multilocularis Ulm Classification – Computed tomography) untereinander im Verlauf von Baseline-PET-CT-Untersuchung (Positronen-Emissions-Tomographie – Computer Tomographie) zu Follow-Up-PET-CT-Untersuchung. (Universitätsklinikum Ulm 2006–2014)

Kalzifikationsmuster Baseline-PET-CT		Kalzifikationsmuster Follow-Up-PET-CT	Häufigkeit (n)
ohne Kalzifikationen	→	mit zarten Kalzifikationen	1
ohne Kalzifikationen	→	mit fokalen Kalzifikationen	1
ohne Kalzifikationen	→	mit diffusen Kalzifikationen	2
mit zarten Kalzifikationen	→	mit fokalen Kalzifikationen	1
mit zarten Kalzifikationen	→	mit diffusen Kalzifikationen	2
mit zarten Kalzifikationen	→	mit primär randlichen Kalzifikationen	1
mit fokalen Kalzifikationen	→	mit diffusen Kalzifikationen	1
mit zentraler Kalzifikation	→	mit fokalen Kalzifikationen	1
mit diffusen Kalzifikationen	→	Primärmorphologietyp V „Überwiegend verkalkt“	1
mit primär randlichen Kalzifikationen	→	mit diffusen Kalzifikationen	1

3.7.2 Kalzifikationsmuster bei den einzelnen Primärmorphologietypen

Baseline-PET-CT:

Die absolute Häufigkeitsverteilung der Kalzifikationsmuster der einzelnen Primärmorphologietypen in der Baseline-PET-CT-Untersuchung zeigt Abbildung 5. Abbildung 6 stellt zusätzlich die den Primärmorphologietypen nachgeordneten Subkriterien im Sinne von ggfs. vorliegenden zystoiden Anteilen bei Typ I „Diffus infiltrierend“ und Typ II „Primär umschrieben tumorartig“, sowie die möglichen randlich solideren Anteile bei Typ III „Primär zystoid“ dar.

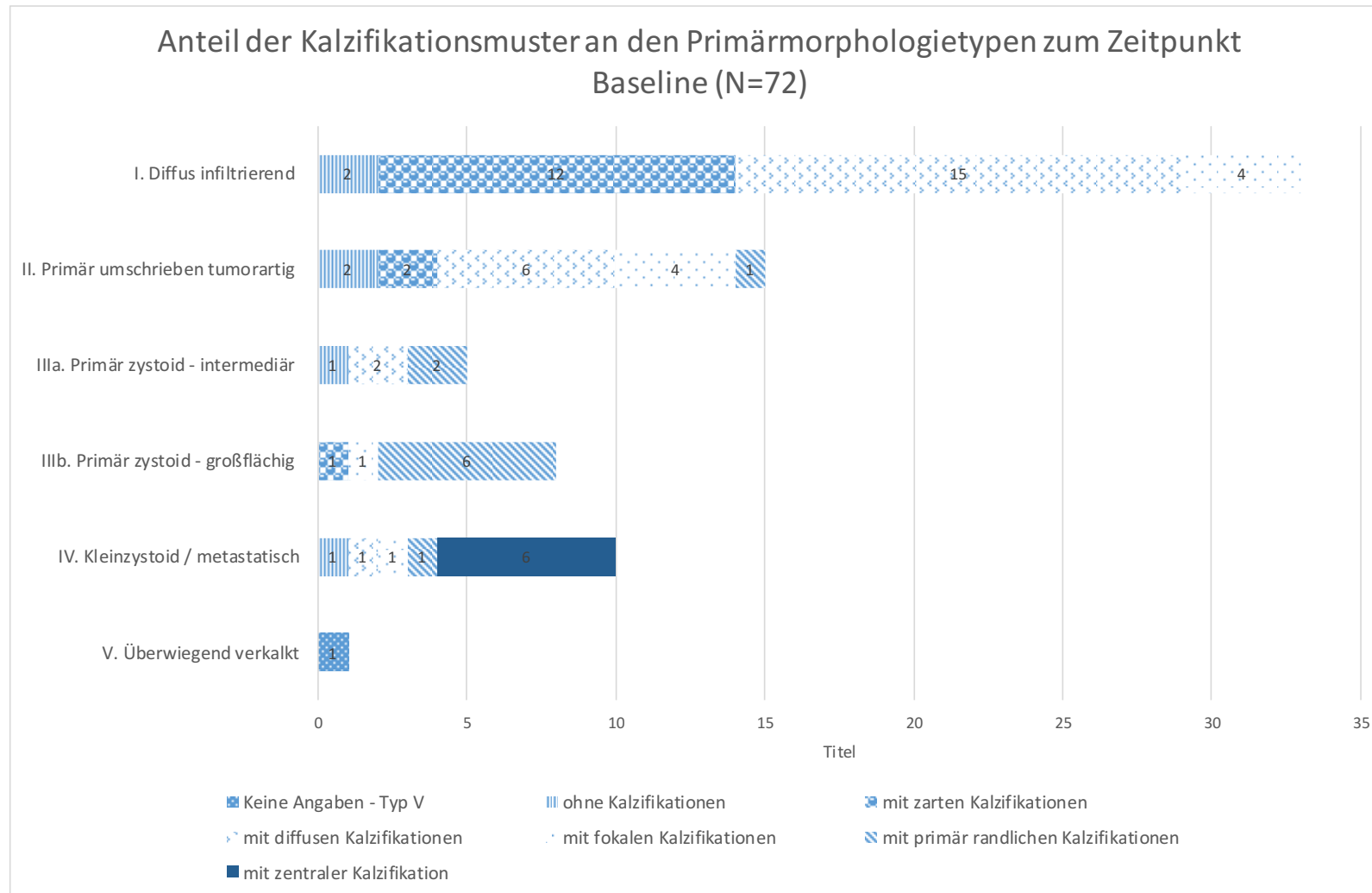


Abbildung 5: Absolute Häufigkeitsverteilung der einzelnen Kalzifikationsmuster in Bezug auf die jeweiligen Primärmorphologietypen der EMUC-CT-Klassifikation (Echinococcus multilocularis Ulm Classification – Computed tomography) in der Baseline-PET-CT-Untersuchung (Positronen-Emissions-Tomographie – Computer Tomographie). (Universitätsklinikum Ulm 2006–2014)

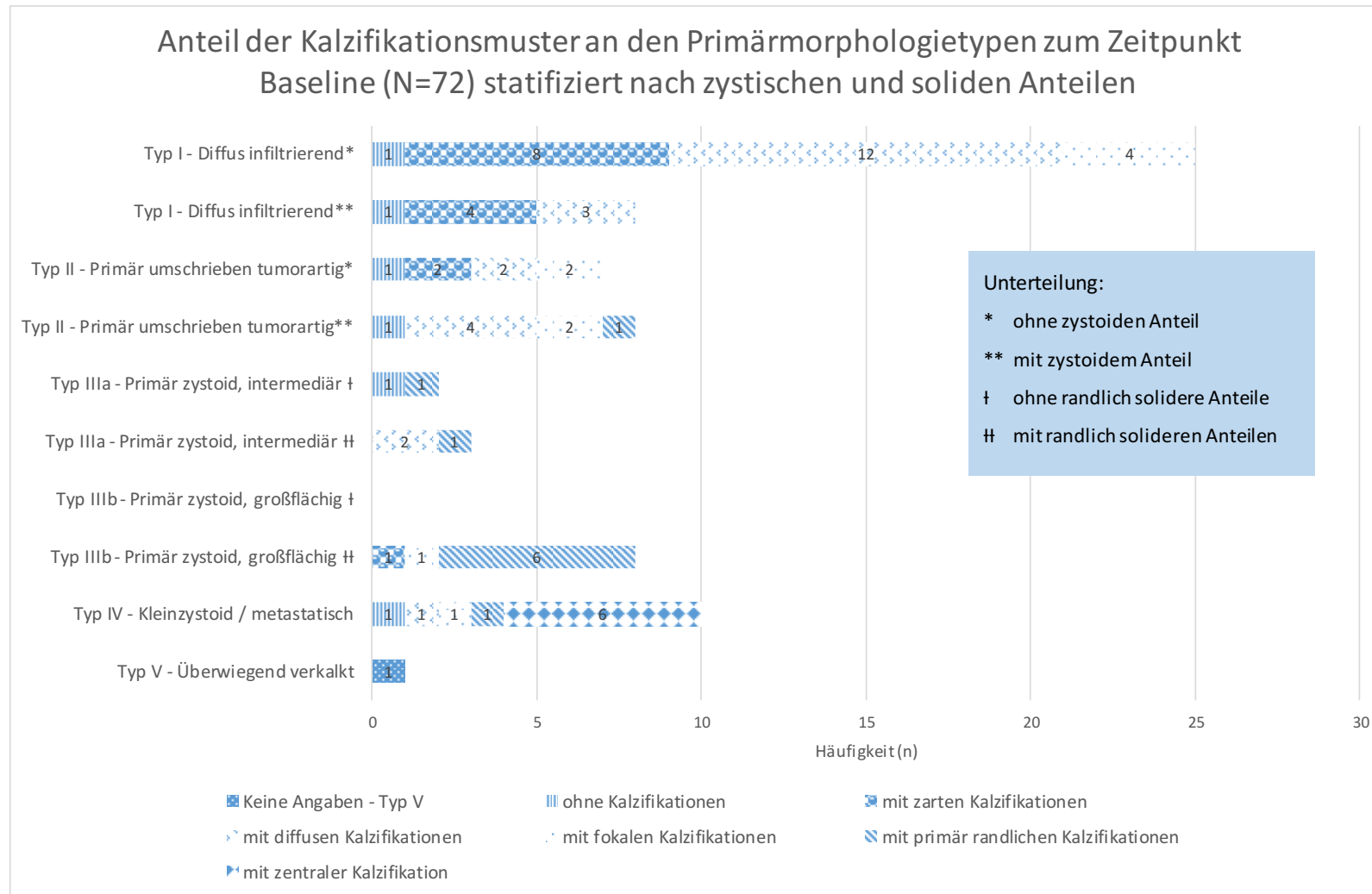


Abbildung 6: Absolute Häufigkeitsverteilung der einzelnen Kalzifikationsmuster bei den unterschiedlichen EMUC-CT-Primärmorphologietypen (Echinococcus multilocularis Ulm Classification – Computed tomography) unter Berücksichtigung möglicher Subkriterien im Rahmen der Baseline-PET-CT-Untersuchung (Positronen-Emissions-Tomographie – Computer Tomographie). (Universitätsklinikum Ulm 2006–2014)

In der Baseline-PET-CT stellt sich die Häufigkeitsverteilung der Kalzifikationsmuster bei den einzelnen Primärmorphologietypen folgendermaßen dar:

Bei Typ I „Diffus infiltrierend“ kommt am häufigsten das Kalzifikationsmuster „mit diffusen Kalzifikationen“ (45,5 %) vor, gefolgt von den Kalzifikationsmustern „mit zarten Kalzifikationen“ (36,4 %) und „mit fokalen Kalzifikationen“ (12,1 %). 0,1 % haben das Kalzifikationsmuster „ohne Kalzifikationen“. Das Kalzifikationsmuster „mit primär randlichen Kalzifikationen“ (0,0 %) kommt nicht vor.

Bei Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ kommt am häufigsten das Kalzifikationsmuster „mit diffusen Kalzifikationen“ (40,0 %) vor, gefolgt vom Kalzifikationsmuster „mit fokalen Kalzifikationen“ (26,7 %). 13,3 % haben das Kalzifikationsmuster „ohne Kalzifikationen“, 13,3 % haben das Kalzifikationsmuster „mit zarten Kalzifikationen“ und 6,7 % haben das Kalzifikationsmuster „mit primär randlichen Kalzifikationen“.

Bei Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“ kommen am häufigsten die Kalzifikationsmuster „mit primär randlichen Kalzifikationen“ (40,0 %) und „mit diffusen Kalzifikationen“ (40,0 %) vor, gefolgt vom Kalzifikationsmuster „ohne Kalzifikationen“ (20,0 %). Die Kalzifikationsmuster „mit zarten Kalzifikationen“ (0,0 %) und „mit fokalen Kalzifikationen“ (0,0 %) kommen nicht vor.

Bei Typ IIIb „Primär zystoid, großflächig“ kommt am häufigsten das Kalzifikationsmuster „mit primär randlichen Kalzifikationen“ (75,0 %) vor, gefolgt von den Kalzifikationsmustern „mit zarten Kalzifikationen“ (12,5 %) und „mit fokalen Kalzifikationen“ (12,5 %). Die Kalzifikationsmuster „mit diffusen Kalzifikationen“ (0,0 %) und „ohne Kalzifikationen“ (0,0 %) kommen nicht vor.

Bei Typ IV „Kleinzystoid/metastatisch“ kommt am häufigsten das Kalzifikationsmuster „mit zentraler Kalzifikation“ (60,0 %) vor. Die Kalzifikationsmuster „ohne Kalzifikationen“, „mit diffusen Kalzifikationen“, „mit fokalen Kalzifikationen“ und „mit primär randlichen Kalzifikationen“ kommen bei jeweils 10,0 % vor. Das Kalzifikationsmuster „mit zarten Kalzifikationen“ (0,0 %) kommt nicht vor.

Follow-Up-PET-CT:

Die absolute Häufigkeitsverteilung der Kalzifikationsmuster der einzelnen Primärmorphologietypen in der Follow-Up-PET-CT-Untersuchung zeigt Abbildung 7. Abbildung 8 stellt zusätzlich die den Primärmorphologietypen nachgeordneten Subkriterien

im Sinne von ggfs. vorliegenden zystoiden Anteilen bei Typ I „Diffus infiltrierend“ und Typ II „Primär umschrieben tumorartig“, sowie die möglichen randlich solideren Anteile bei Typ III „Primär zystoid“ dar.

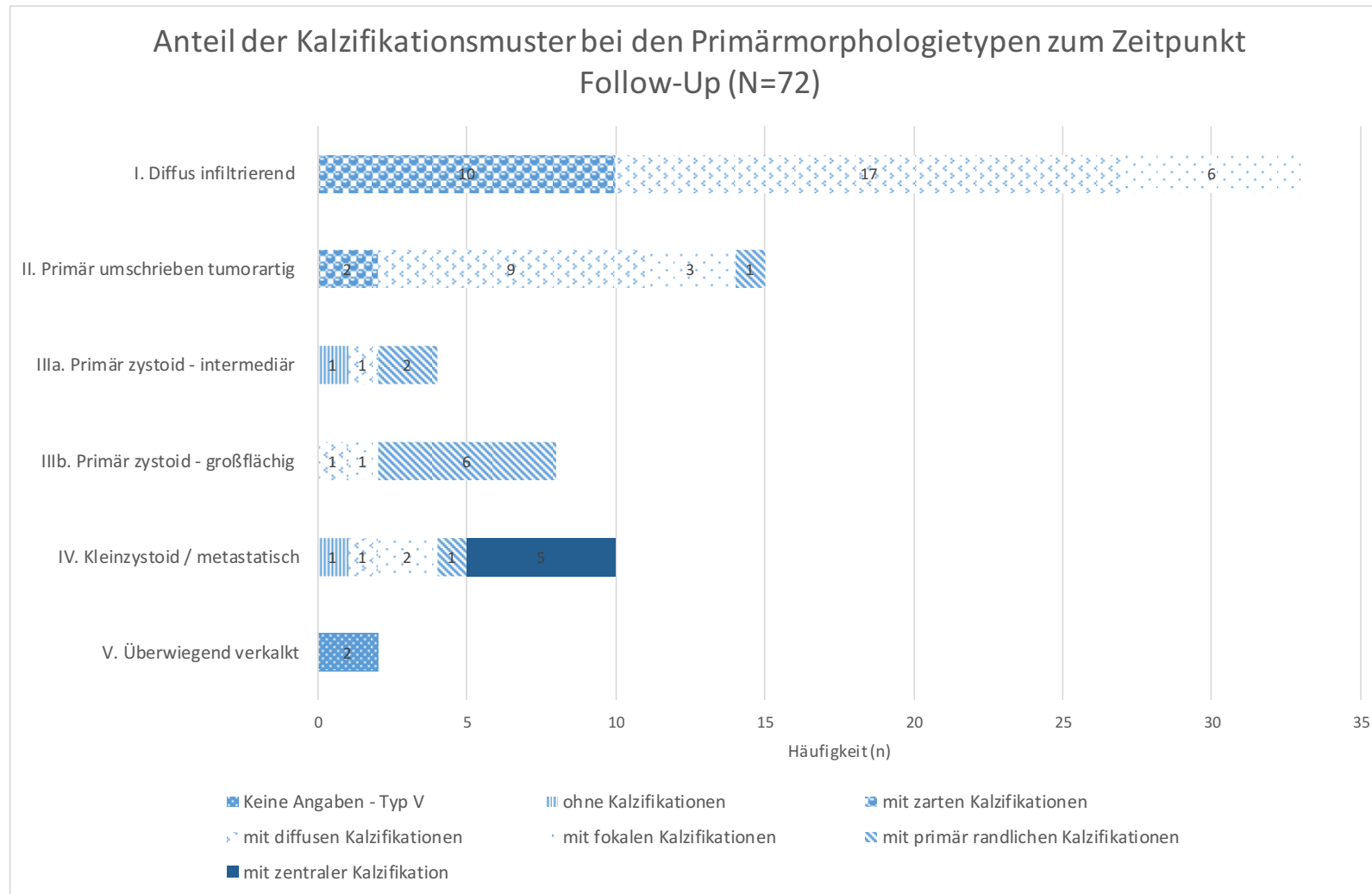


Abbildung 7: Absolute Häufigkeitsverteilung der einzelnen Kalzifikationsmuster in Bezug auf die jeweiligen Primärmorphologietypen der EMUC-CT-Klassifikation (Echinococcus multilocularis Ulm Classification – Computed tomography) in der Follow-Up-PET-CT-Untersuchung (Positronen-Emissions-Tomographie – Computer Tomographie). (Universitätsklinikum Ulm 2006–2014)

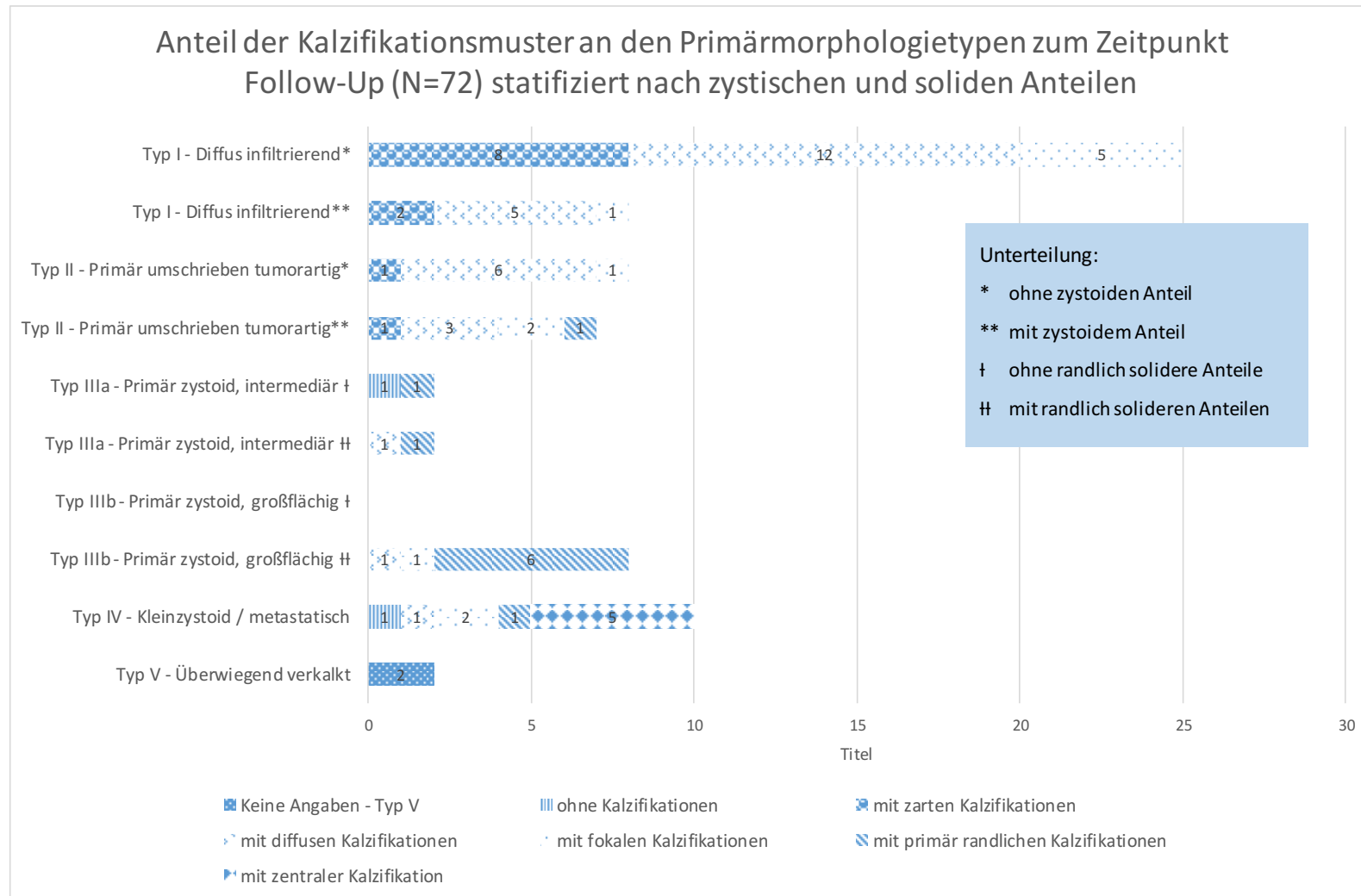


Abbildung 8: Absolute Häufigkeitsverteilung der einzelnen Kalzifikationsmuster bei den unterschiedlichen EMUC-CT-Primärmorphologietypen (Echinococcus multilocularis Ulm Classification – Computed tomography) unter Berücksichtigung möglicher Subkriterien im Rahmen der Follow-Up-PET-CT-Untersuchung (Positronen-Emissions-Tomographie – Computer Tomographie). (Universitätsklinikum Ulm 2006–2014)

In der Follow-Up-PET-CT stellt sich die Häufigkeitsverteilung der Kalzifikationsmuster bei den einzelnen Primärmorphologietypen folgendermaßen dar:

Bei Typ I „Diffus infiltrierend“ kommt am häufigsten das Kalzifikationsmuster „mit diffusen Kalzifikationen“ (51,5 %) vor, gefolgt von den Kalzifikationsmustern „mit zarten Kalzifikationen“ (30,3 %) und „mit fokalen Kalzifikationen“ (18,2 %). Die Kalzifikationsmuster „ohne Kalzifikationen“ (0,0 %) und „mit primär randlichen Kalzifikationen“ (0,0 %) kommen nicht vor.

Bei Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ kommt am häufigsten das Kalzifikationsmuster „mit diffusen Kalzifikationen“ (60,0 %) vor, gefolgt vom Kalzifikationsmuster „mit fokalen Kalzifikationen“ (20,0 %). Das Kalzifikationsmuster „mit zarten Kalzifikationen“ kommt bei 13,3 % vor. Das Kalzifikationsmuster „mit primär randlichen Kalzifikationen“ kommt bei 6,7 %. Das Kalzifikationsmuster „ohne Kalzifikationen“ (0,0 %) kommt nicht vor.

Bei Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“ kommt am häufigsten das Kalzifikationsmuster „mit primär randlichen Kalzifikationen“ (50,0 %) vor, gefolgt von den Kalzifikationsmustern „mit diffusen Kalzifikationen“ (25,0 %) und „ohne Kalzifikationen“ (25,0 %). Die Kalzifikationsmuster „mit zarten Kalzifikationen“ (0,0 %) und „mit fokalen Kalzifikationen“ (0,0 %) kommen nicht vor.

Bei Typ IIIb „Primär zystoid, großflächig“ kommt am häufigsten das Kalzifikationsmuster „mit primär randlichen Kalzifikationen“ (75,0 %) vor, gefolgt von den Kalzifikationsmustern „mit diffusen Kalzifikationen“ (12,5 %) und „mit fokalen Kalzifikationen“ (12,5 %). Die Kalzifikationsmuster „mit zarten Kalzifikationen“ (0,0 %) und „ohne Kalzifikationen“ (0,0 %) kommen nicht vor.

Bei Typ IV „Kleinzystoid/metastatisch“ kommt am häufigsten das Kalzifikationsmuster „mit zentraler Kalzifikation“ (50,0 %) vor, gefolgt vom Kalzifikationsmuster „mit fokalen Kalzifikationen“ (20,0 %). Die Kalzifikationsmuster „ohne Kalzifikationen“, „mit diffusen Kalzifikationen“ und „mit primär randlichen Kalzifikationen“ kommen bei jeweils 10,0 % vor. Das Kalzifikationsmuster „mit zarten Kalzifikationen“ (0,0 %) kommt nicht vor.

3.8 Grad der Kalzifikation

Bei der Auswertung der PET-CT-Untersuchungen wurde insbesondere in Hinblick auf die Verlaufsbeurteilung neben dem Kalzifikationsmuster auch der insgesamt Grad der Kalzifikation nach den Kriterien „keine, wenig, mittel, viel“ eingeschätzt.

In der Baseline-PET-CT haben 5 Patienten (6,9 %) keine Kalzifikation, 29 Patienten (40,3 %) zeigen wenig Kalzifikation, 24 Patienten (33,3 %) haben eine mittelstark ausgeprägte Kalzifikation und 14 Patienten (19,4 %) haben viel Kalzifikation.

In der Follow-Up-PET-CT haben 2 Patienten (2,8 %) keine Kalzifikation, 14 Patienten (19,4 %) zeigen wenig Kalzifikation, 30 Patienten (41,7 %) haben eine mittelstark ausgeprägte Kalzifikation und 26 Patienten (36,1 %) haben viel Kalzifikation.

Abbildung 9 stellt den Verlauf des Kalzifikationsgrades grafisch dar.

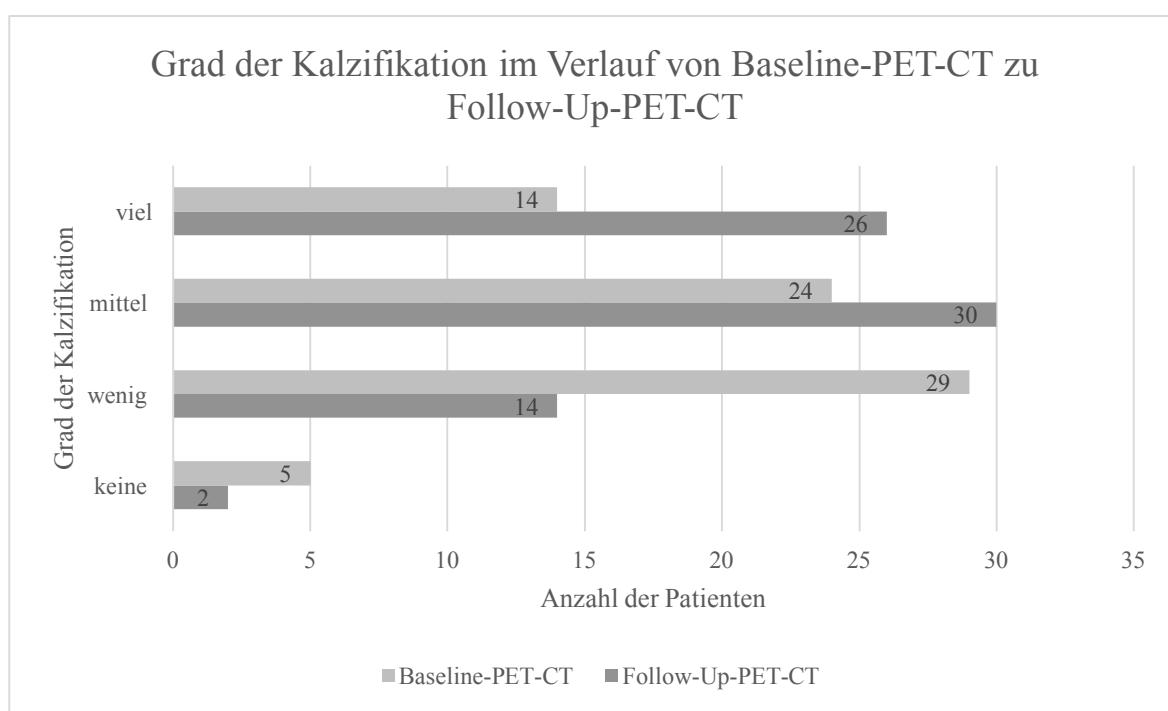


Abbildung 9: Absolute Häufigkeitsverteilung des Grades der Kalzifikation der jeweils größten durch *Echinococcus multilocularis* bedingten Raumforderung in der Leber im Verlauf der Baseline-PET-CT-Untersuchung (Positronen-Emissions-Tomographie – Computer Tomographie) zur Follow-Up-PET-CT-Untersuchung. (Universitätsklinikum Ulm 2006–2014)

3.9 Lebergröße

Die Lebergröße wurde bei Patienten des Studienkollektivs sowohl in der Baseline-PET-CT-Untersuchung, sowie in der Follow-Up-PET-CT-Untersuchung bestimmt.

Die mittlere Lebergröße der Patienten in der Baseline-PET-CT-Untersuchung beträgt $137,6 \pm 23,6$ mm, in der Follow-Up-Untersuchung $135,7 \pm 23,8$ mm (siehe 3.10.1, Abbildung 10).

Die Berechnung des Wilcoxon Rangsummentests ergibt einen p-Werts von $p=0,1006$ ($\alpha=0,05$). Das bedeutet, dass keine signifikante Größendifferenz der Lebergröße im Verlauf von Baseline-PET-CT zu Follow-Up-PET-CT besteht.

3.10 Größe der größten Raumforderung

3.10.1 Größe der größten Raumforderung ohne Berücksichtigung der Primärmorphologietypen

Bei der Auswertung wurde die Größe der jeweils größten Raumforderung in der Leber des Patienten sowohl in der Baseline-PET-CT-Untersuchung, wie auch in der Follow-Up-PET-CT-Untersuchung bestimmt.

Während die mittlere Größe der größten Raumforderung in der Baseline-PET-CT $86,2 \pm 42,4$ mm beträgt, misst sie in der Follow-Up-PET-CT $80,9 \pm 41,8$ mm (siehe Abbildung 10).

Die Berechnung des Wilcoxon Rangsummentests ergibt einen p-Werts von $p=<0,0001$ ($\alpha=0,05$). Das bedeutet, es besteht eine signifikante Differenz der Größe der größten Raumforderung im Verlauf von Baseline-PET-CT zu Follow-Up-PET-CT.

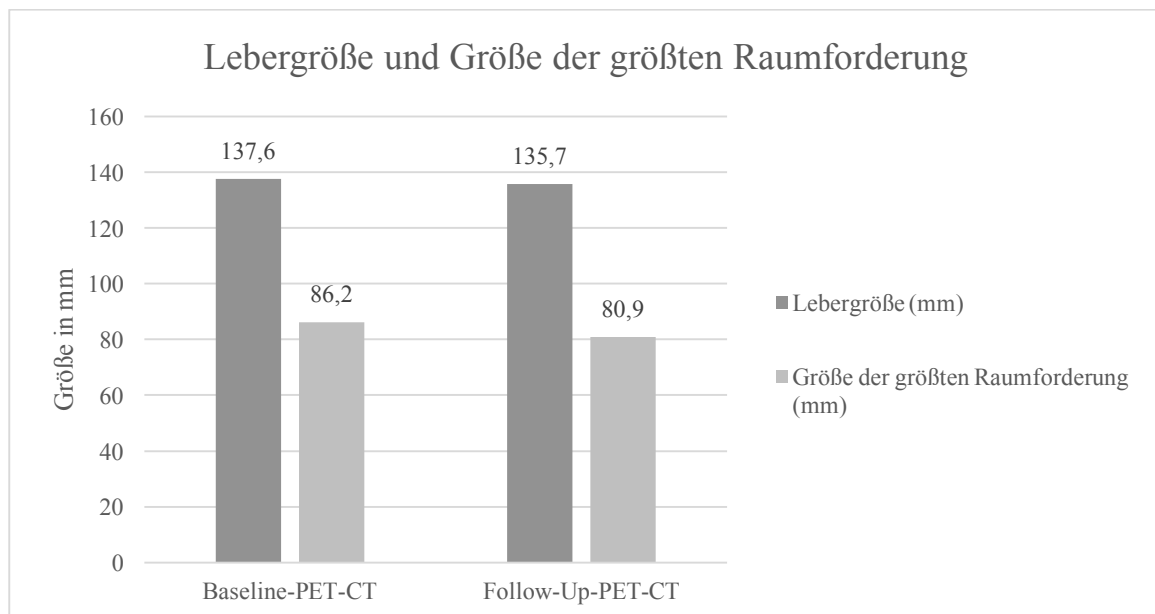


Abbildung 10: Lebergröße (mm) und Größe der größten Echinococcus multilocularis Raumforderung in der Leber (mm) in der Baseline-PET-CT-Untersuchung (Positronen-Emissions-Tomographie – Computer Tomographie) und der Follow-Up-PET-CT-Untersuchung. (Universitätsklinikum Ulm 2006–2014)

3.10.2 Partialkorrelation der Lebergröße und der Größe der größten Raumforderung

Abbildung 11 zeigt die Partialkorrelation der Lebergröße und der Größe der größten Raumforderung in beiden Untersuchungen unter Berücksichtigung des Alters. Tabelle 7 enthält die dazugehörigen Korrelationskoeffizienten und die p-Werte.

Tabelle 7: Korrelationskoeffizient r nach Cohen und p -Wert der Partialkorrelation der Lebergröße und der Größe der größten Raumforderung in der Leber in der Baseline-PET-CT-Untersuchung (Positronen-Emissions-Tomographie – Computer Tomographie) und in der Follow-Up-PET-CT-Untersuchung. (Universitätsklinikum Ulm 2006–2014)

	Größe der größten Raumforderung Baseline-PET-CT	Lebergröße Baseline-PET-CT
Größe der größten Raumforderung Follow-Up-PET-CT	$r=0,95050$ $p<0,0001$	$r=0,50453$ $p<0,0001$
Lebergröße Follow-Up-PET-CT	$r=0,48202$ $p<0,0001$	$r=0,75852$ $p<0,0001$

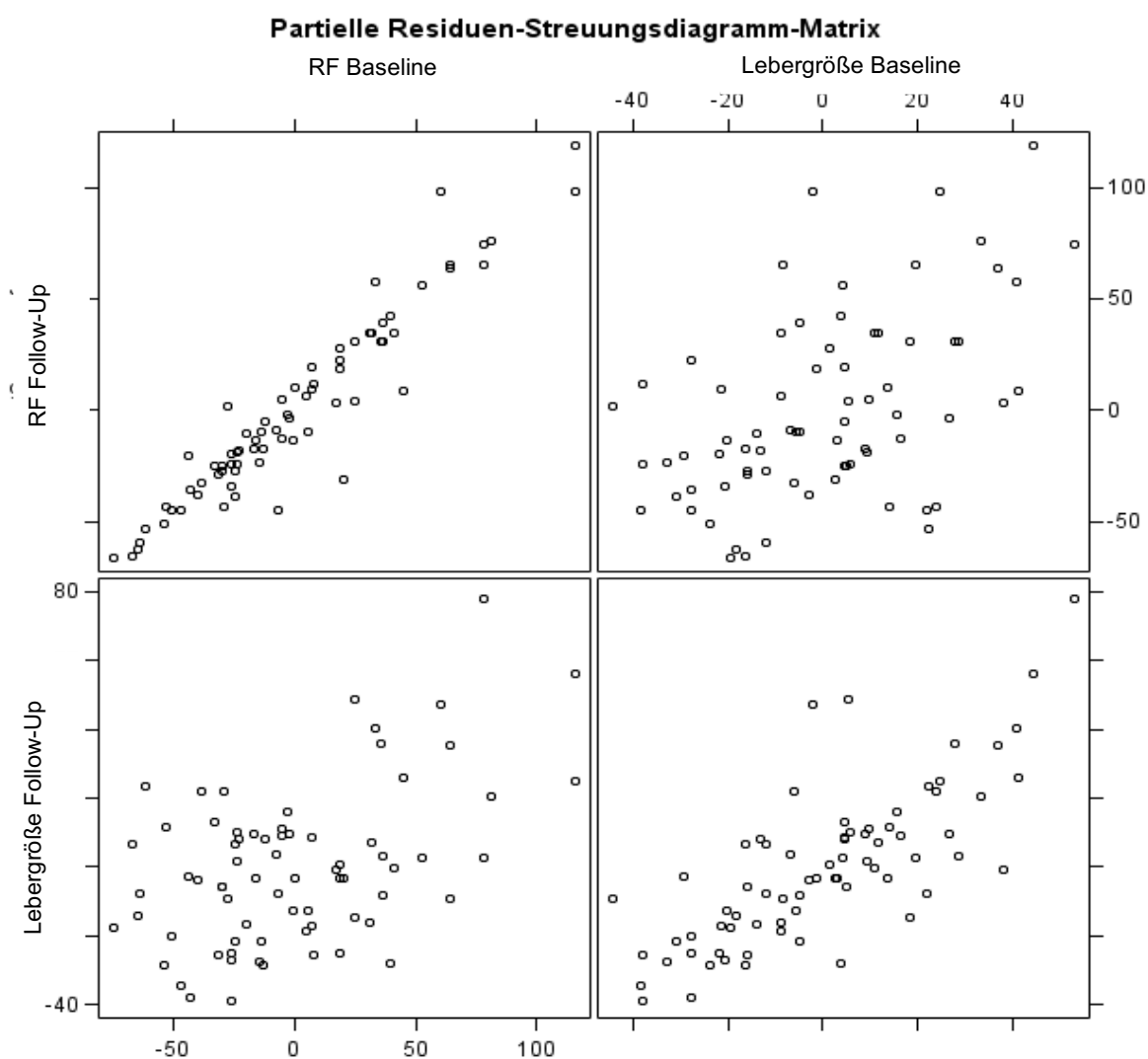


Abbildung 11: Partialkorrelation der Lebergröße und der Größe der größten Raumforderung in der Leber in der Baseline-PET-CT-Untersuchung (Positronen-Emissions-Tomographie – Computer Tomographie) und der Follow-Up-PET-CT-Untersuchung. RF=größte Raumforderung; (Universitätsklinikum Ulm 2006–2014)

Für den Zusammenhang der Größe der größten Raumforderung in der Baseline-PET-CT und in der Follow-Up-PET-CT ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von $r=0,95050$ und $p=<0,0001$. Das heißt, es besteht ein großer Zusammenhang zwischen der Größe der größten Raumforderung in der Baseline-PET-CT und der Größe der größten Raumforderung in der Follow-Up-PET-CT.

Bei der Betrachtung der Lebergröße im Verlauf Baseline-PET-CT zu Follow-Up-PET-CT ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von $r=0,75852$ und ein p-Wert von $p=<0,0001$. Auch hier besteht ein großer Zusammenhang der Werte.

Berechnet man den Zusammenhang der Größe der größten Raumforderung in der Baseline-PET-CT und der Lebergröße in der Follow-Up-PET-CT ergibt sich $r=0,48202$ und $p=<0,0001$. Das zeigt, dass die Größe der größten Raumforderung in der Baseline-PET-CT in keinem engeren Zusammenhang mit der Lebergröße in der Follow-Up-PET-CT steht.

Der Vergleich der Lebergröße in der Baseline-PET-CT mit der Größe der größten Raumforderung in der Follow-Up-PET-CT ergibt $r=0,50453$ und $p=<0,0001$. Das zeigt, dass die Lebergröße in der Baseline-PET-CT in keinem engeren Zusammenhang mit der Größe der größten Raumforderung in der Follow-Up-PET-CT steht.

3.10.3 Größe der größten Raumforderung im Bezug auf das Geschlecht

Tabelle 8 zeigt die mittlere Läsionsgröße im Verlauf unterteilt nach Männern und Frauen. Die Berechnung des p-Wertes ergibt weder in der Baseline-PET-CT, noch in der Follow-Up-PET-CT eine signifikante Differenz der Läsionsgröße zwischen Männer und Frauen.

Tabelle 8: Mittelwert und Standardabweichung der Größe der größten Echinococcus multilocularis Leberläsion (mm) im Vergleich von Männer und Frauen in der Baseline-PET-CT-Untersuchung (Positronen-Emissions-Tomographie – Computer Tomographie) und in der Follow-Up-PET-CT-Untersuchung. (Universitätsklinikum Ulm 2006–2014)

	Baseline-PET-CT		Follow-Up-PET-CT	
Geschlecht	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich
Läsionsgröße (mm)	89,9±49,1	83,0±35,7	85,0±48,8	77,3±34,5
p-Wert ($\alpha=0,05$)	0,3868		0,3507	

3.10.4 Größe der größten Raumforderung im Bezug auf die Lokalisation in den Leberlappen

Die mittlere Größe der größten Raumforderungen in den jeweiligen Leberlappen in beiden PET-CT-Untersuchungen zeigt Tabelle 9.

Tabelle 9: Mittelwerte und Standardabweichung der Größe der größten Echinococcus multilocularis-Läsion (mm) nach Lokalisation in der Leber; jeweils in der Baseline-PET-CT-Untersuchung (Positronen-Emissions-Tomographie – Computer Tomographie) und in der Follow-Up-PET-CT-Untersuchung. (Universitätsklinikum Ulm 2006–2014)

	Läsionsgröße (mm)	Läsionsgröße (mm)	Wilcoxon- Rangsummentest
	Baseline-PET-CT	Follow-Up-PET-CT	p-Wert ($\alpha=0,05$)
Rechter Leberlappen	84,1±43,8	80,2±46,1	0,0008
Linker Leberlappen	68,7±26,7	64,2±23,0	0,2666
Beide Leberlappen	104,4±44,3	97,5±39,2	0,0485

Die größten Raumforderungen finden sich in beiden Untersuchungen bei Befall beider Leberlappen. Die Raumforderungen im rechten Leberlappen sind in beiden Untersuchungen größer als die im linken Leberlappen.

Der Unterschied der Größe der größten Raumforderung ist im Verlauf von Baseline-PET-CT zu Follow-Up-PET-CT für die drei hier unterschiedenen Lokalisationen signifikant.

3.10.5 Größe der größten Raumforderung bei den einzelnen Primärmorphologietypen

Die Größe der größten Raumforderung bei Typ I „Diffus infiltrierend“ beträgt in der Baseline-PET-CT 80,6±25,1 mm, in der Follow-Up-PET-CT 75,3±28,5 mm. Dieser Größenunterschied ist nach Durchführung des Wilcoxon Rangsummentests mit einem p-Wert von $p=0,0092$ signifikant.

Die Größe der größten Raumforderung bei Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ beträgt in der Baseline-PET-CT 110,9±39,4 mm, in der Follow-Up-PET-CT 105,4±39,2 mm. Dieser Größenunterschied ist nach Durchführung des Wilcoxon Rangsummentests mit einem p-Wert von $p=0,0166$ signifikant.

Die Größe der größten Raumforderung bei Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“ beträgt in der Baseline-PET-CT $69,2 \pm 23,5$ mm, in der Follow-Up-PET-CT $65,8 \pm 13,1$ mm. Aufgrund einer zu kleinen Stichprobengröße ist hier keine Berechnung des p-Wertes möglich.

Die Größe der größten Raumforderung bei Typ IIIb „Primär zystoid, großflächig“ beträgt in der Baseline-PET-CT $141,0 \pm 48,3$ mm, in der Follow-Up-PET-CT $132,4 \pm 46,8$ mm. Dieser Größenunterschied ist nach Durchführung des Wilcoxon Rangsummentests mit einem p-Wert von $p=0,0156$ signifikant.

Des Weiteren wurde berechnet, ob sich die Werte der mittleren Läsionsgrößen für die größten Raumforderungen für Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“ und Typ IIIb „Primär zystoid, großflächig“ Läsionen mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit von 5 % signifikant unterscheiden. Nach entsprechenden Konventionen bestätigt der errechnete p-Wert von $p=0,0157$ für die Baseline-Untersuchung und $p=0,0138$ für die Follow-Up-Untersuchung diese Vermutung.

Die Größe der größten Raumforderung bei Typ IV „Kleinzystoid/metastatisch“ beträgt in der Baseline-PET-CT $39,1 \pm 23,4$ mm, in der Follow-Up-PET-CT $39,1 \pm 22,0$ mm. Dieser Größenunterschied ist nach Durchführung des Wilcoxon Rangsummentests mit einem p-Wert von $p=0,9766$ nicht signifikant.

Die Größe der größten Raumforderung bei Typ V „Überwiegend verkalkt“ beträgt in der Baseline-PET-CT 20,0 mm, in der Follow-Up-PET-CT $24,5 \pm 10,6$ mm. Aufgrund einer zu kleinen Stichprobengröße ist hier keine Berechnung des p-Wertes möglich.

Abbildung 12 zeigt die Mittelwerte der Größe der jeweils größten Raumforderung in der Leber bei den einzelnen Primärmorphologietypen zu beiden Untersuchungszeitpunkten.

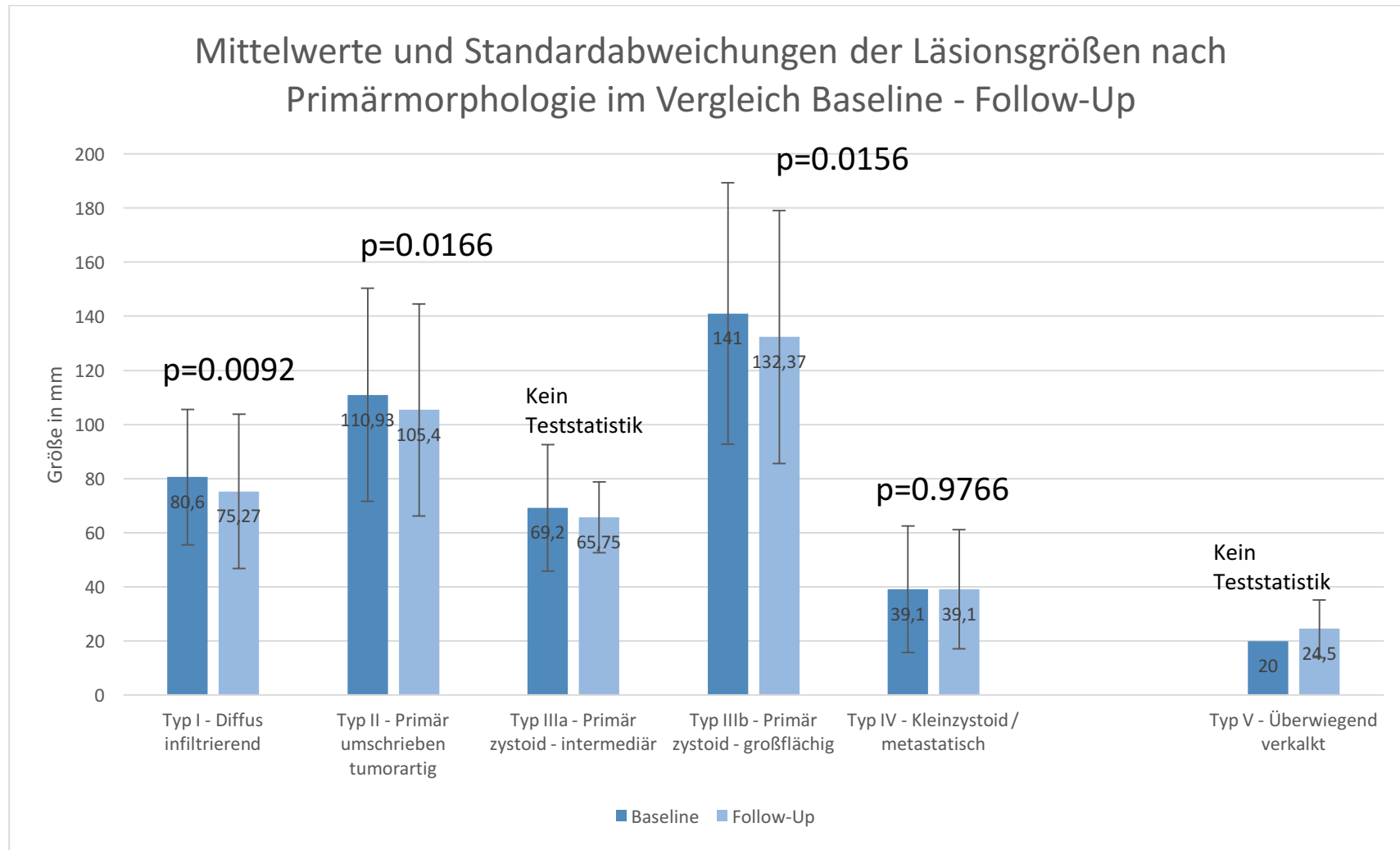


Abbildung 12: Mittelwerte der Größe der jeweils größten Echinococcus multilocularis Leberläsionen (mm) nach Primärmorphologietypen der EMUC-CT-Klassifikation (Echinococcus multilocularis Ulm Classification – Computed tomography) im Vergleich Baseline-PET-CT (Positronen-Emissions-Tomographie – Computer Tomographie) zu Follow-Up-PET-CT. (Universitätsklinikum Ulm 2006–2014)

Dabei zeigt sich, dass die Läsionen sowohl in der Baseline-PET-CT, als auch in der Follow-Up-PET-CT bei Typ IIIb „Primär zystoid, großflächig“ am größten sind. Die kleinsten Läsionen in beiden Untersuchungen kommen bei Typ IV „Kleinzystoid/metastatisch“ und Typ V „Überwiegend verkalkt“ vor.

Bei Typ I „Diffus infiltrierend“, Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ und Typ III „Primär zystoid“ ist die Läsionsgröße in der Follow-Up-Untersuchung kleiner als in der Baseline-PET-CT-Untersuchung, bei Typ IV „Kleinzystoid/metastatisch“ bleibt sie gleich. Die scheinbare Größenzunahme bei Typ V „Überwiegend verkalkt“ resultiert aus der Wandlung eines Falles von Primärmorphologietyp IIIa „Primär zystoid, intermediär“ zu Typ V „Überwiegend verkalkt“. Zudem kann das Phänomen auch aufgrund der zu geringen Fallzahl in diesem Zusammenhang nicht gewertet werden.

3.11 Anzahl der Läsionen bei den einzelnen Primärmorphologietypen

Die absolute und relative Häufigkeitsverteilung der Anzahl der Leberläsionen bei den einzelnen Primärmorphologietypen in der Baseline-PET-CT und der Follow-Up-PET-CT zeigt Tabelle 10.

Tabelle 10: Absolute und relative Häufigkeit der Anzahl der Echinococcus multilocularis Leberläsionen bei den jeweiligen Primärmorphologietypen der EMUC-CT-Klassifikation (Echinococcus multilocularis Ulm Classification – Computed tomography) in der Baseline-PET-CT-Untersuchung (Positronen-Emissions-Tomographie – Computer Tomographie) und in der Follow-Up-PET-CT-Untersuchung; Mean = Mittelwert, SD = Standardabweichung; (Universitätsklinikum Ulm 2006–2014)

	Baseline-PET-CT		Follow-Up-PET-CT	
	Häufigkeit (n)	Mean ± SD	Häufigkeit (n)	Mean ± SD
Typ I				
1 Läsion	14 (42,4 %)	2,4±2,0	14 (42,4 %)	2,4±2,0
2 Läsionen	9 (27,3 %)		8 (24,2 %)	
3 Läsionen	4 (12,1 %)		5 (15,2 %)	
4 Läsionen	3 (9,1 %)		3 (9,1 %)	
5 Läsionen	1 (3,0 %)		1 (3,0 %)	
6 Läsionen	1 (3,0 %)		1 (3,0 %)	
11 Läsionen	1 (3,0 %)		1 (3,0 %)	
Typ II				
1 Läsion	13 (86,7 %)	1,3±0,7	12 (80,0 %)	1,3±0,6
2 Läsionen	0 (0,0 %)		2 (13,3 %)	

3 Läsionen	2 (13,3 %)		1 (6,7 %)	
Typ IIIa				
2 Läsionen	1 (20,0 %)	3,8±1,6	0 (0,0 %)	4,3±1,5
3 Läsionen	2 (40,0 %)		2 (50,0 %)	
5 Läsionen	1 (20,0 %)		1 (25,0 %)	
6 Läsionen	1 (20,0 %)		1 (25,0 %)	
Typ IIIb				
1 Läsion	6 (75,0 %)	1,4±0,7	6 (75,0 %)	1,4±0,7
2 Läsionen	1 (12,5 %)		1 (12,5 %)	
3 Läsionen	1 (12,5 %)		1 (12,5 %)	
Typ IV				
3 Läsionen	1 (10,0 %)	24,7±23,9	1 (10,0 %)	24,7±23,9
4 Läsionen	2 (20,0 %)		2 (20,0 %)	
7 Läsionen	1 (10,0 %)		1 (10,0 %)	
10 Läsionen	1 (10,0 %)		1 (10,0 %)	
18 Läsionen	1 (10,0 %)		1 (10,0 %)	
34 Läsionen	1 (10,0 %)		1 (10,0 %)	
43 Läsionen	1 (10,0 %)		1 (10,0 %)	
59 Läsionen	1 (10,0 %)		1 (10,0 %)	
65 Läsionen	1 (10,0 %)		1 (10,0 %)	
Typ V				
2 Läsionen	0 (0,0 %)	5,0±0,0	1 (50,0 %)	3,5±2,1
5 Läsionen	1 (100,0 %)		1 (50,0 %)	

Dabei zeigt sich, dass Typ I „Diffus infiltrierend“ am häufigsten nur ein bis zwei Läsionen und im vorliegenden Kollektiv maximal elf Läsionen aufweist. Mit einer mittleren Läsionsanzahl von 2,4±2,0 Läsionen stellt Typ I „Diffus infiltrierend“ den Primärmorphologietyp mit den drittwenigsten Läsionen dar.

Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ bildet im Studienkollektiv maximal drei Leberläsionen aus, wobei am häufigsten nur eine Leberläsion vorhanden ist. Die mittlere Läsionsanzahl von 1,3±0,7 Läsionen in der Baseline-PET-CT und 1,3±0,6 in der Follow-

Up-PET-CT stellt auch insgesamt die geringste Läsionsanzahl aller Primärmorphologietypen dar.

Bei Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“ finden sich im Kollektiv bis zu sechs Leberläsionen. Mit einer mittleren Läsionszahl von $3,8 \pm 1,6$ Läsionen in der Baseline-PET-CT und $4,3 \pm 1,5$ Läsionen in der Follow-Up-PET-CT bildet Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“ im Vergleich mit den anderen Primärmorphologietypen in der Baseline-PET-CT die drittmeisten und in der Follow-Up-PET-CT die zweitmeisten Läsionen aus.

Typ IIIb „Primär zystoid, großflächig“ hingegen bildet im vorliegenden Kollektiv nur bis zu drei Leberläsionen aus, womit er mit einer mittleren Läsionsanzahl von $1,4 \pm 0,7$ Läsionen in beiden PET-CT-Untersuchungen den Primärmorphologietyp mit den zweitwenigsten Läsionen darstellt.

Typ IV „Kleinzystoid/metastatisch“ bildet im Studienkollektiv bis zu 65 Leberläsionen aus. Mit einer mittleren Läsionsanzahl von $24,7 \pm 23,9$ Läsionen in beiden PET-CT-Untersuchungen stellt er den Primärmorphologietyp dar, der mit Abstand die meisten Leberläsionen ausbildet.

Typ V „Überwiegend verkalkt“ bildet im Kollektiv zwei bis fünf Leberläsionen aus. Die mittlere Läsionsanzahl beträgt $5,0 \pm 0,0$ Läsionen in der Baseline-PET-CT und $3,5 \pm 2,1$ Läsionen in der Follow-Up-PET-CT. Aufgrund der Wandlung eines Falles von Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“ zu Typ V „Überwiegend verkalkt“ im Verlauf und in Anbetracht dessen, dass im Baseline-Kollektiv nur ein Fall dem Typ V „Überwiegend verkalkt“ zugeschrieben worden war, ist diese Beobachtung allerdings nicht suffizient zu bewerten.

Vergleicht man die Anzahl der Läsionen innerhalb von Typ III „Primär zystoid“, Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“ gegen Typ IIIb „Primär zystoid, großflächig“, fällt auf, dass sich die mittlere Läsionsanzahl beider Typen klar unterscheidet. Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“ weist im Mittel $3,8 \pm 1,6$ Läsionen auf, während Typ IIIb „Primär zystoid, großflächig“ nur $1,4 \pm 0,7$ Läsionen ausbildet. Mit einer mittleren Läsionsanzahl von $24,7 \pm 23,9$ Läsionen unterscheidet sich Typ IV „Kleinzystoid/metastatisch“ auch deutlich von Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“ und IIIb „Primär zystoid, großflächig“.

3.11.1 Größe der größten Raumforderung nach der durchschnittlichen Anzahl vorkommender Läsionen

Abbildung 13 zeigt die mittlere Läsionsgröße der unterschiedlichen Primärmorphologietypen im Bezug zur durchschnittlichen Anzahl vorkommender Läsionen.

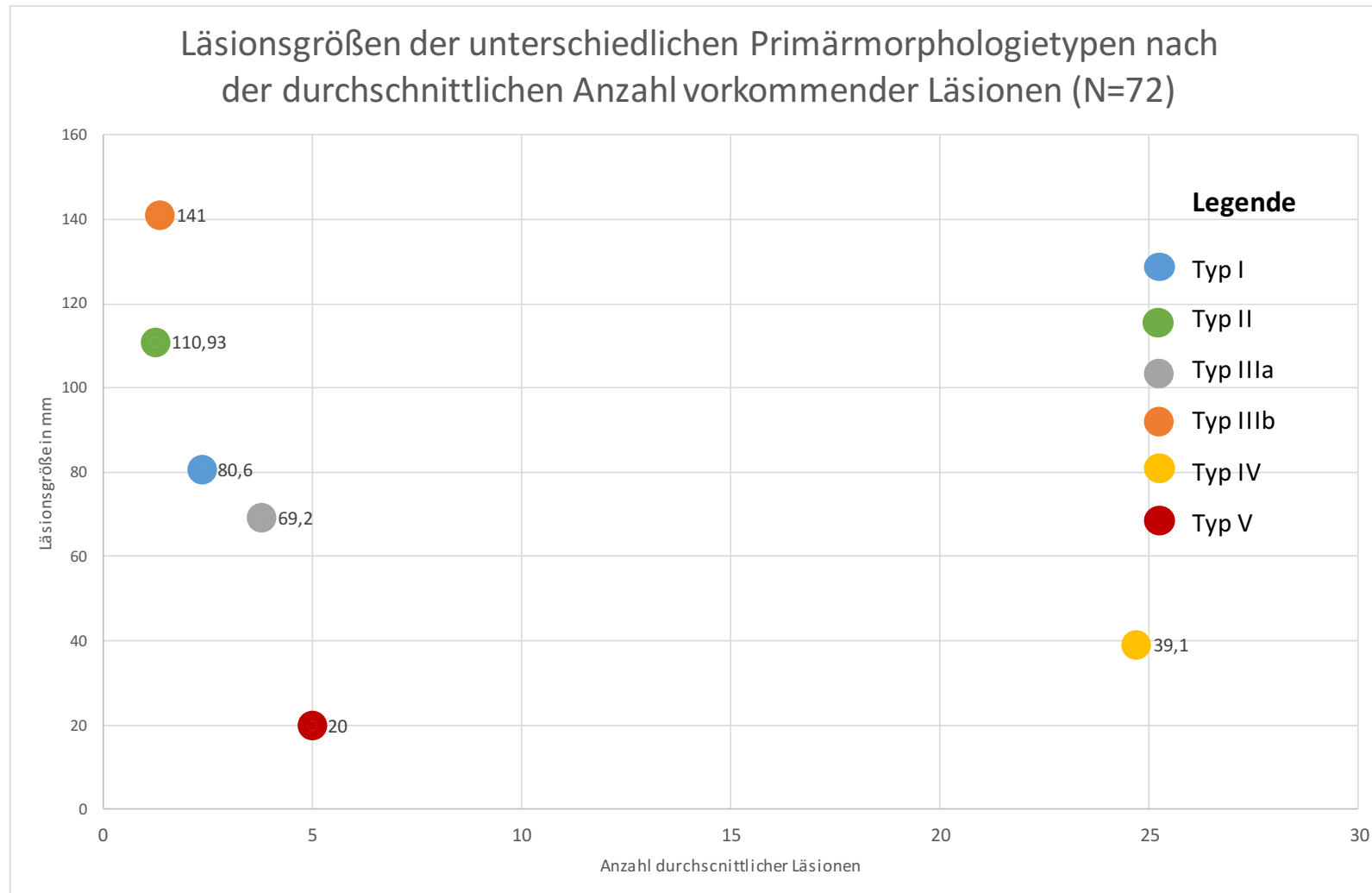


Abbildung 13: Mittlere Größen der jeweils größten *Echinococcus multilocularis* Raumforderung in der Leber (mm) in Bezug auf die durchschnittliche Anzahl vorkommender Raumforderungen unterteilt nach den einzelnen Primärmorphologietypen der EMUC-CT-Klassifikation (*Echinococcus multilocularis* Ulm Classification – Computed tomography) (N=72). (Universitätsklinikum Ulm 2006–2014)

Typ IV „Kleinzystoid/metastatisch“ bildet durchschnittlich 24,7 Leberläsionen aus. Diese Läsionen sind mit 39,1 mm die kleinsten im Vergleich mit denen der anderen Primärmorphologietypen. Die zweitmeisten Läsionen bildet Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“ aus (3,8 Läsionen in der Baseline-PET-CT, 4,3 Läsionen in der Follow-Up-PET-CT) und diese Läsionen sind mit 69,2 mm in der Baseline-PET-CT und 65,8 mm in der Follow-Up-PET-CT auch die zweitkleinsten. Typ I „Diffus infiltrierend“ bildet zahlenmäßig vergleichsweise eine mittlere Anzahl von Läsionen aus (2,4 Läsionen), welche mit 80,6 mm in der Baseline-PET-CT und 75,3 mm in der Follow-Up-PET-CT innerhalb des Gesamtkollektivs auch von mittlerer Größe sind. Typ IIIb „Primär zystoid, großflächig“ bildet mit durchschnittlich 1,4 Läsionen die zweitwenigsten Läsionen. Diese Läsionen sind mit 141,0 mm in der Baseline-PET-CT und 132,4 mm in der Follow-Up-PET-CT insgesamt die größten Läsionen. Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ bildet mit durchschnittlich 1,3 Läsionen die wenigsten Läsionen aus, welche mit 110,9 mm in der Baseline-PET-CT und 105,4 mm in der Follow-Up-PET-CT ebenfalls sehr groß und im Gesamtkollektiv im Schnitt die zweitgrößten Läsionen sind. Somit besteht ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Läsionen und der Läsionsgröße bei den unterschiedlichen Primärmorphologietypen. Da Typ V „Überwiegend verkalkt“ vollständig verkalkt ist und somit am ehesten eine Art inaktives Stadium bzw. ggfs. ein mögliches Residuum unterschiedlicher Typen darstellen kann, wurde er im Folgenden bei dieser Betrachtung ausgeklammert.

Abbildung 14 zeigt nach Herausnahme von Typ V „Überwiegend verkalkt“ erneut den Zusammenhang zwischen Anzahl der Läsionen und der Läsionsgrößen für die unterschiedlichen Primärmorphologietypen. Das Bestimmtheitsmaß $R^2=0,5744$ deutet auf eine mittlere bis starke Korrelation zwischen mittlerer Läsionsanzahl und mittlerer Läsionsgröße (bezogen auf die jeweils größte Läsion) der unterschiedlichen Primärmorphologietypen hin.

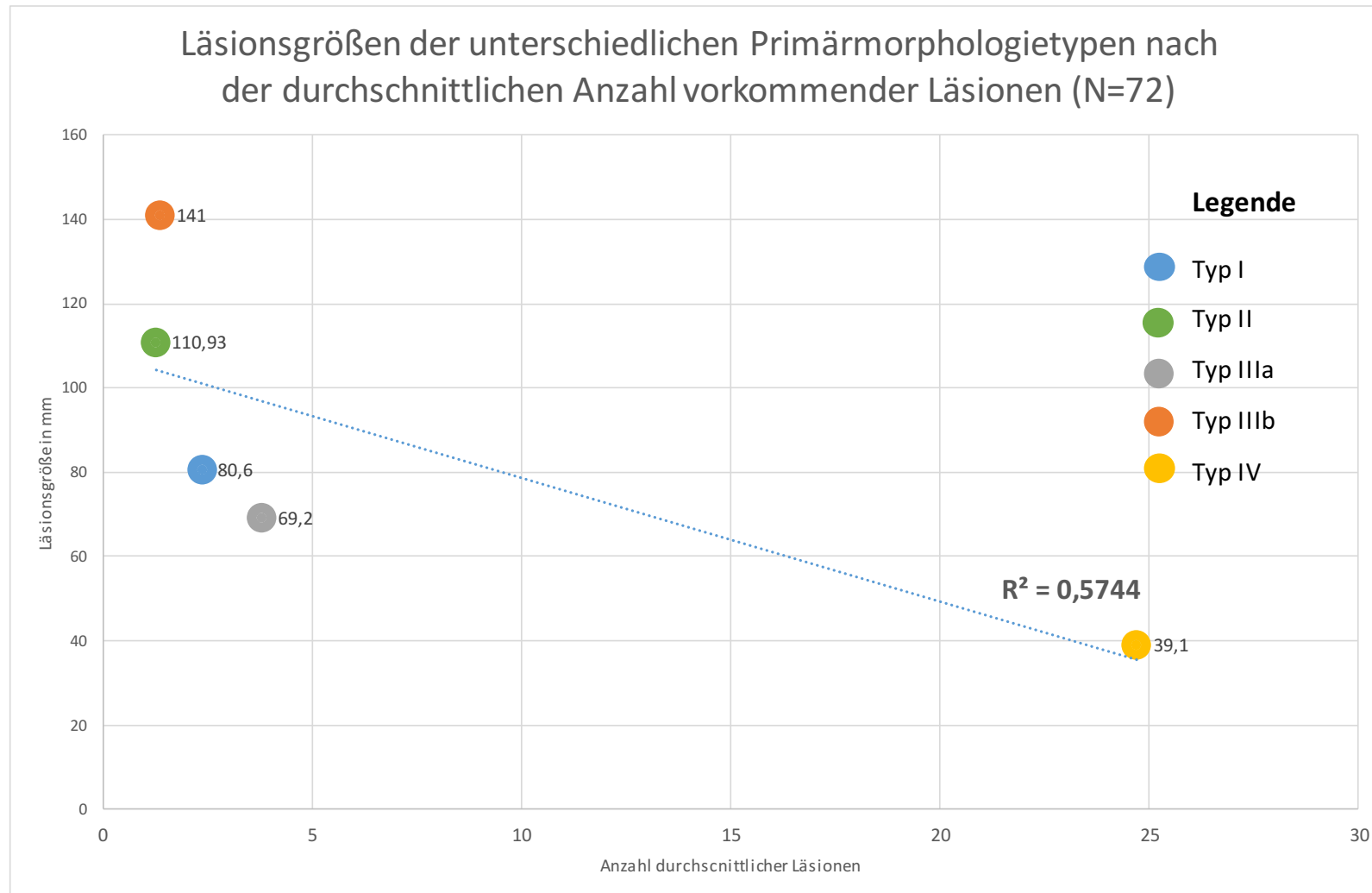


Abbildung 14: Mittlere Größen der jeweils größten *Echinococcus multilocularis* Raumforderung in der Leber (mm) in Bezug auf die durchschnittliche Anzahl vorkommender Raumforderungen unterteilt nach den einzelnen Primärmorphologietypen der EMUC-CT-Klassifikation (*Echinococcus multilocularis* Ulm Classification – Computed tomography) nach Herausnahme von Typ V „Überwiegend verkalkt“ (N=72). R^2 = Bestimmtheitsmaß; (Universitätsklinikum Ulm 2006–2014)

3.12 Lokalisation der größten Raumforderung

3.12.1 Lokalisation in den Leberlappen

Tabelle 11 zeigt die absolute und relative Häufigkeitsverteilung der Lokalisation der größten Raumforderung in den Leberlappen in der Baseline-PET-CT und in der Follow-Up-PET-CT.

Tabelle 11: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der Lokalisation der größten Echinococcus multilocularis Raumforderung in den Leberlappen in der Baseline-PET-CT-Untersuchung (Positronen-Emissions-Tomographie – Computer Tomographie) und in der Follow-Up-PET-CT-Untersuchung. (Universitätsklinikum Ulm 2006–2014)

	Baseline-PET-CT		Follow-Up-PET-CT	
Rechter Leberlappen	38	52,8 %	40	55,6 %
Linker Leberlappen	15	20,8 %	15	20,8 %
Beide Leberlappen	19	26,4 %	17	23,6 %

Bei 38 Patienten (52,8 %) ist in der Baseline-PET-CT-Untersuchung der rechte Leberlappen betroffen, bei 15 Patienten (20,8 %) der linke Leberlappen und bei 19 Patienten (26,4 %) sind beide Leberlappen von der größten Raumforderung betroffen.

In der Follow-Up-PET-CT-Untersuchung ist die Lokalisation der größten Läsion wie folgt: bei 40 Patienten (55,6 %) im rechten Leberlappen, bei 15 Patienten (20,8 %) im linken Leberlappen und bei 17 Patienten (23,6 %) in beiden Leberlappen.

3.12.2 Betroffene Lebersegmente

Die absolute und relative Häufigkeitsverteilung des Befalls der einzelnen Lebersegmente im Verlauf von Baseline-PET-CT zu Follow-Up-PET-CT zeigt Tabelle 12.

Tabelle 12: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung des Echinococcus multilocularis Befalls der einzelnen Lebersegmente durch die jeweils größte Läsion in der Baseline-PET-CT-Untersuchung (Positronen-Emissions-Tomographie – Computer Tomographie) und in der Follow-Up-PET-CT-Untersuchung sowie Chi²-Wert und p-Wert ($\alpha=0,05$) für die einzelnen Segmente im Verlauf. *=Exacter Fisher Test; (Universitätsklinikum Ulm 2006–2014)

Lebersegment	Baseline-PET-CT		Follow-Up-PET-CT		Chi²-Wert	p-Wert
I	4	5,6 %	5	6,9 %		0,999*
II	7	9,7 %	7	9,7 %	0,000	1,000
III	9	12,5 %	10	13,9 %	0,061	0,806
IVa	26	36,1 %	26	36,1 %	0,000	1,000
IVb	12	16,7 %	13	18,1 %	0,048	0,826
V	18	25,0 %	19	26,4 %	0,036	0,849
VI	22	30,6 %	23	31,9 %	0,032	0,857
VII	24	33,3 %	25	34,7 %	0,031	0,860
VIII	39	54,2 %	37	51,4 %	0,111	0,738

Segment VIII ist bei 39 Patienten (54,2 %) in der Baseline-PET-CT und bei 37 Patienten (51,4 %) in der Follow-Up-PET-CT betroffen und somit auch insgesamt das am häufigsten durch die größte Läsion befallene Lebersegment.

Segment I ist bei 4 Patienten (5,6 %) in der Baseline-PET-CT und bei 5 Patienten (6,9 %) in der Follow-Up-PET-CT betroffen und somit das am seltensten durch die größte Läsion befallene Lebersegment.

Der Unterschied der Häufigkeitsverteilung des Befalls der einzelnen Lebersegmente durch die größte Läsion im Verlauf von Baseline-PET-CT zu Follow-Up-PET-CT ist für keines der Segmente signifikant.

3.13 Extrahepatische Beteiligung

3.13.1 Extrahepatische Beteiligung ohne Berücksichtigung der Primärmorphologietypen

In den PET-CT-Untersuchungen wird nicht nur die Leber als häufigster Läsionsort untersucht, sondern auch das Vorliegen von extrahepatischen Läsionen überprüft.

In der Baseline-PET-CT weisen 21 Patienten (29,2 %) eine extrahepatische Beteiligung auf. In der Follow-Up-PET-CT weisen 20 Patienten (27,8 %) eine extrahepatische Beteiligung auf.

Damit haben 51 Patienten (70,8 %) zum Zeitpunkt der Baseline-PET-CT, beziehungsweise 52 Patienten (72,2 %) zum Zeitpunkt der Follow-Up-PET-CT keine extrahepatischen Läsionen.

Die Berechnung des p-Wertes ergibt $p=0,853$ und der χ^2 -Test ergibt $\chi^2=0,034$. Das bedeutet, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeitsverteilung zwischen Baseline-PET-CT und Follow-Up-PET-CT gibt.

Abbildung 15 stellt die absolute Häufigkeitsverteilung der extrahepatischen Beteiligung grafisch dar.

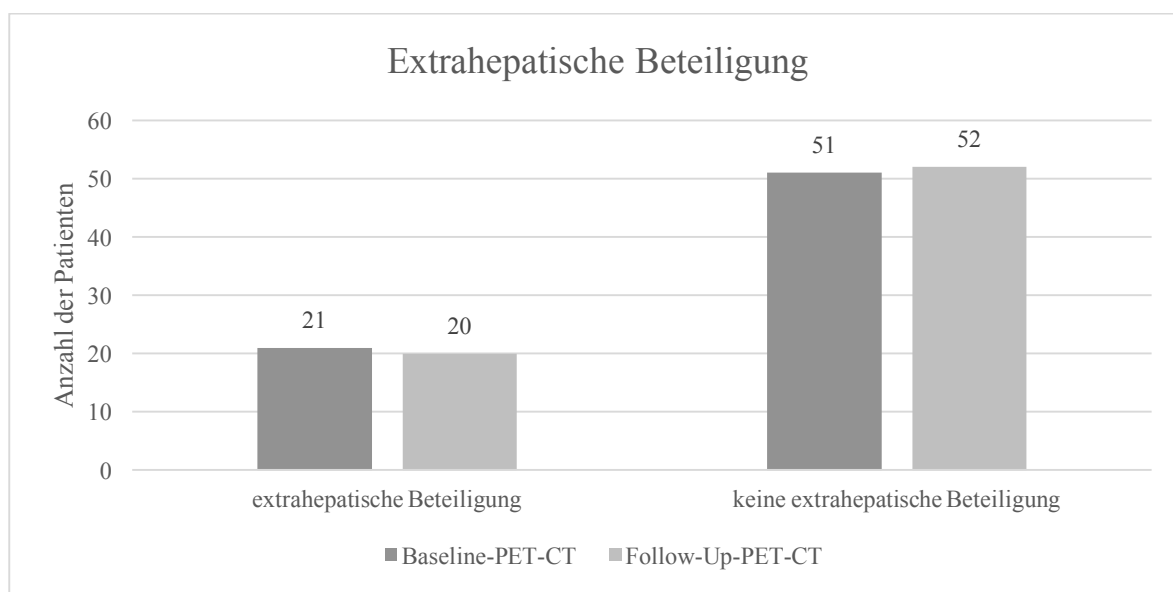


Abbildung 15: Absolute Häufigkeit der extrahepatischen Beteiligung bei alveolärer Echinokokkose in der Baseline-PET-CT-Untersuchung (Positronen-Emissions-Tomographie – Computer Tomographie) und der Follow-Up-PET-CT-Untersuchung. (Universitätsklinikum Ulm 2006–2014)

3.13.2 Extrahepatische Beteiligung bei den einzelnen Primärmorphologietypen

Tabelle 13 zeigt die absolute Häufigkeitsverteilung der extrahepatischen Beteiligung bei den jeweiligen Primärmorphologietypen sowie den prozentualen Anteil bezogen auf die einzelnen Typen.

Tabelle 13: Absolute Häufigkeit von extrahepatischer Beteiligung bei alveolärer Echinokokkose bei den verschiedenen Primärmorphologietypen der EMUC-CT-Klassifikation (Echinococcus multilocularis Ulm Classification – Computed tomography) sowie relative Häufigkeit dieser bezogen auf den jeweiligen Typ. (Universitätsklinikum Ulm 2006–2014)

Primär-morphologie-typ	Baseline-PET-CT				Follow-Up-PET-CT			
	keine extrahepatische Beteiligung		extrahepatische Beteiligung		keine extrahepatische Beteiligung		extrahepatische Beteiligung	
I	23	69,7 %	10	30,3 %	25	75,8 %	8	24,2 %
II	11	73,3 %	4	26,7 %	10	66,7 %	5	33,3 %
IIIa	2	40,0 %	3	60,0 %	2	50,0 %	2	50,0 %
IIIb	5	62,5 %	3	37,5 %	5	62,5 %	3	37,5 %
IV	10	100,0 %	0	0,0 %	10	100,0 %	0	0,0 %
V	0	0,0 %	1	100,0 %	0	0,0 %	2	100,0 %

Prozentual gesehen weißt zwar mit 100 % sowohl in der Baseline-PET-CT als auch in der Follow-Up-PET-CT Typ V „Überwiegend verkalkt“ die meisten extrahepatischen Läsionen auf, allerdings ist dies aufgrund des sehr kleinen Subkollektivs von nur einem Patienten im Rahmen der Baseline-PET-CT und zwei Patienten im Rahmen der Follow-Up-PET-CT nicht weiter aussagekräftig. Zudem war der zusätzliche Fall in der Follow-Up Untersuchung initial einem anderen Typen (Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“) zugeordnet gewesen.

Absolut betrachtet weist Typ I „Diffus infiltrierend“ bei 10 Patienten in der Baseline-PET-CT und 8 Patienten in der Follow-Up-PET-CT die meisten extrahepatischen Läsionen auf.

Letztendlich können sämtlich bei den Typen I „Diffus infiltrierend“, II „Primär umschrieben tumorartig“, IIIa „Primär zystoid, intermediär“ und IIIb „Primär zystoid, großflächig“ extrahepatische Beteiligungen mit unterschiedlicher Häufigkeit beobachtet werden. Nur bei

Typ IV „Kleinzystoid/metastatisch“ kommen weder in der Baseline-PET-CT noch in der Follow-Up-PET-CT extrahepatische Läsionen vor (0,0 %).

3.14 Vaskuläre und biliäre Beteiligung

3.14.1 Vaskuläre und biliäre Beteiligung ohne Berücksichtigung der Primärmorphologietypen

Da die alveoläre Echinokokkose eine invasiv wachsende Erkrankung ist, wurde auch der Befall von vaskulären und biliären Strukturen anhand des CT-morphologischen Bildes beurteilt.

In der Baseline-PET-CT haben 21 Patienten (29,2 %) keinen Befall von vaskulären oder biliären Strukturen. Bei 4 Patienten (5,6 %) sind nur vaskuläre Strukturen betroffen, bei keinem Patienten (0,0 %) nur biliäre Strukturen und bei 47 Patienten (65,3 %) sowohl vaskuläre als auch biliäre Strukturen.

In der Follow-Up-PET-CT zeigt sich eine ähnliche Verteilung: 21 Patienten (29,2 %) haben keinen Befall von vaskulären oder biliären Strukturen. Bei 6 Patienten (8,3 %) besteht nur eine vaskuläre Beteiligung, bei keinem Patienten (0,0 %) nur eine biliäre Beteiligung und bei 45 Patienten (62,5 %) sind beide Strukturen mitbetroffen.

Bei etwa zwei Drittel der Patienten sind somit vaskuläre und biliäre Strukturen betroffen. Es sind wesentlich häufiger beide Strukturen mitbetroffen, als nur vaskuläre Strukturen alleine. Ein ausschließlich biliärer Befall kommt nicht vor.

Die Berechnung des Cramers V ergibt 0,9051. Das heißt, es besteht ein großer Zusammenhang der Häufigkeitsverteilung der vaskulären und biliären Beteiligung in der Baseline-PET-CT und der Follow-Up-PET-CT.

Abbildung 16 zeigt die absolute Häufigkeitsverteilung der vaskulären und biliären Beteiligung im Verlauf von Baseline-PET-CT zu Follow-Up-PET-CT.

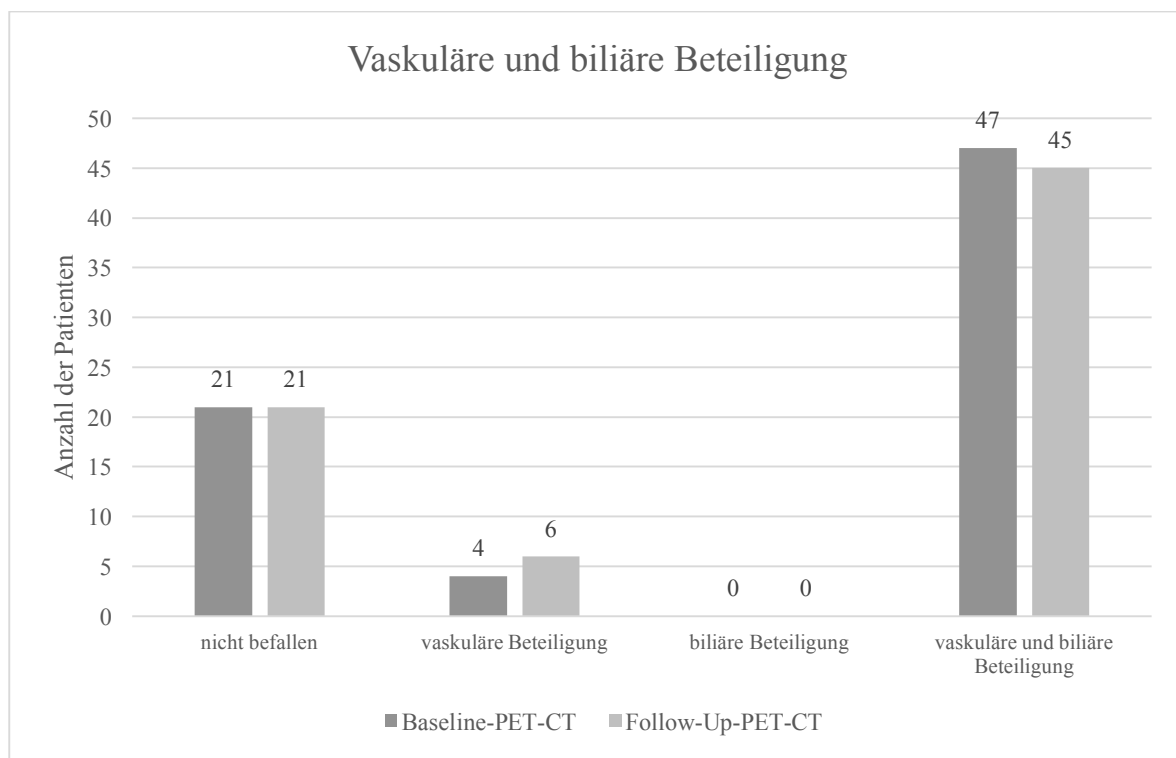


Abbildung 16: Absolute Häufigkeitsverteilung der vaskulären und biliären Beteiligung bei *Echinococcus multilocularis*-Leberläsionen in der Baseline-PET-CT-Untersuchung (Positronen-Emissions-Tomographie – Computer Tomographie) und der Follow-Up-PET-CT-Untersuchung. (Universitätsklinikum Ulm 2006–2014)

3.14.2 Vaskuläre und biliäre Beteiligung bei den einzelnen Primärmorphologietypen

Tabelle 14 zeigt die absolute Häufigkeitsverteilung der Beteiligung vaskulärer und biliärer Strukturen im Bezug auf die verschiedenen Primärmorphologietypen in der Baseline-PET-CT, sowie die relative Häufigkeitsverteilung bezogen auf den jeweiligen Primärmorphologietyp. Tabelle 15 zeigt diese Verteilung für die Follow-Up-PET-CT.

Tabelle 14: Absolute Häufigkeit von vaskulärer und biliärer Beteiligung von Echinococcus multilocularis Leberläsionen bei den verschiedenen Primärmorphologietypen der EMUC-CT-Klassifikation (Echinococcus multilocularis Ulm Classification – Computed tomography) in der Baseline-PET-CT-Untersuchung (Positronen-Emissions-Tomographie – Computer Tomographie) sowie ihre relative Häufigkeit bezogen auf den jeweiligen Primärmorphologietyp. (Universitätsklinikum Ulm 2006–2014)

Baseline-PET-CT								
Primär-morphologietyp	Nicht befallen		Vaskuläre Beteiligung		Biliäre Beteiligung		Vaskuläre & biliäre Beteiligung	
I	6	18,2 %	2	6,1 %	0	0,0 %	25	75,8 %
II	5	33,3 %	1	6,7 %	0	0,0 %	9	60,0 %
IIIa	2	40,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	3	60,0 %
IIIb	1	12,5 %	0	0,0 %	0	0,0 %	7	87,5 %
IV	6	60,0 %	1	10,0 %	0	0,0 %	3	30,0 %
V	1	100,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %

Tabelle 15: Absolute Häufigkeit von vaskulärer und biliärer Beteiligung von Echinococcus multilocularis Leberläsionen bei den verschiedenen Primärmorphologietypen der EMUC-CT-Klassifikation (Echinococcus multilocularis Ulm Classification – Computed tomography) in der Follow-Up-PET-CT-Untersuchung (Positronen-Emissions-Tomographie – Computer Tomographie) sowie ihre relative Häufigkeit bezogen auf den jeweiligen Primärmorphologietyp. (Universitätsklinikum Ulm 2006–2014)

Follow-Up-PET-CT								
Primär-morphologietyp	Nicht befallen		Vaskuläre Beteiligung		Biliäre Beteiligung		Vaskuläre & biliäre Beteiligung	
I	6	18,2 %	3	9,1 %	0	0,0 %	24	72,7 %
II	5	33,3 %	1	6,7 %	0	0,0 %	9	60,0 %
IIIa	1	25,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	3	75,0 %
IIIb	1	12,5 %	1	12,5 %	0	0,0 %	6	75,0 %
IV	6	60,0 %	1	10,0 %	0	0,0 %	3	30,0 %
V	2	100,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %

Sowohl in der Baseline-PET-CT, als auch in der Follow-Up-PET-CT fällt auf, dass Typ I „Diffus infiltrierend“ meistens und Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ und Typ III „Primär zystoid“ überwiegend eine vaskuläre und biliäre Beteiligung aufweisen, während bei Typ IV „Kleinzystoid/metastatisch“ diese Strukturen nur bei einem Drittel der Patienten befallen sind und bei Typ V „Überwiegend verkalkt“ gar nicht. Wenn eine entsprechende Beteiligung vorliegt, sieht man insgesamt, dass aufgrund ihres engen anatomischen Bezugs meistens sowohl vaskuläre als auch biliäre Strukturen gemeinsam betroffen sind. Eine alleinige vaskuläre Beteiligung ist selten und eine alleinige biliäre Beteiligung kommt im Kollektiv nicht vor.

3.15 Verhalten zystoider Anteile bei Typ I „Diffus infiltrierend“ und Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ im Verlauf

Typ I „Diffus infiltrierend“ und Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ können beide noch in die Subkriterien „mit zystoidem Anteil“ und „ohne zystoiden Anteil“ untergliedert werden.

Bei Typ I „Diffus infiltrierend“ kommen bei jeweils 8 Patienten (24,2 %) in beiden PET-CT-Untersuchungen zystoide Anteile vor, bei 25 Patienten (75,8 %) kommt kein zystoider Anteil vor.

Bei Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ kommen bei 8 Patienten (53,3 %) in der Baseline-PET-CT und bei 7 Patienten (46,7 %) in der Follow-Up-PET-CT zystoide Anteile vor. In der Baseline-PET-CT zeigen 7 Patienten (46,7 %) keinen zystoiden Anteil, in der Follow-Up-PET-CT sind es 8 Patienten (53,3 %).

Somit hat der überwiegende Anteil der Patienten mit Typ I „Diffus infiltrierend“ keinen zystoiden Anteil, während die Häufigkeitsverteilung bei Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ in etwa ausgeglichen ist.

Hinsichtlich des Vorliegens zystoider Anteile im Vergleich Baseline/Follow-Up ist im Studienkollektiv keine relevante Dynamik zu verzeichnen.

Abbildung 17 stellt die absolute Häufigkeitsverteilung zystoider Anteile bei Typ I „Diffus infiltrierend“ und Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ im Verlauf von Baseline-PET-CT zu Follow-Up-PET-CT grafisch dar.

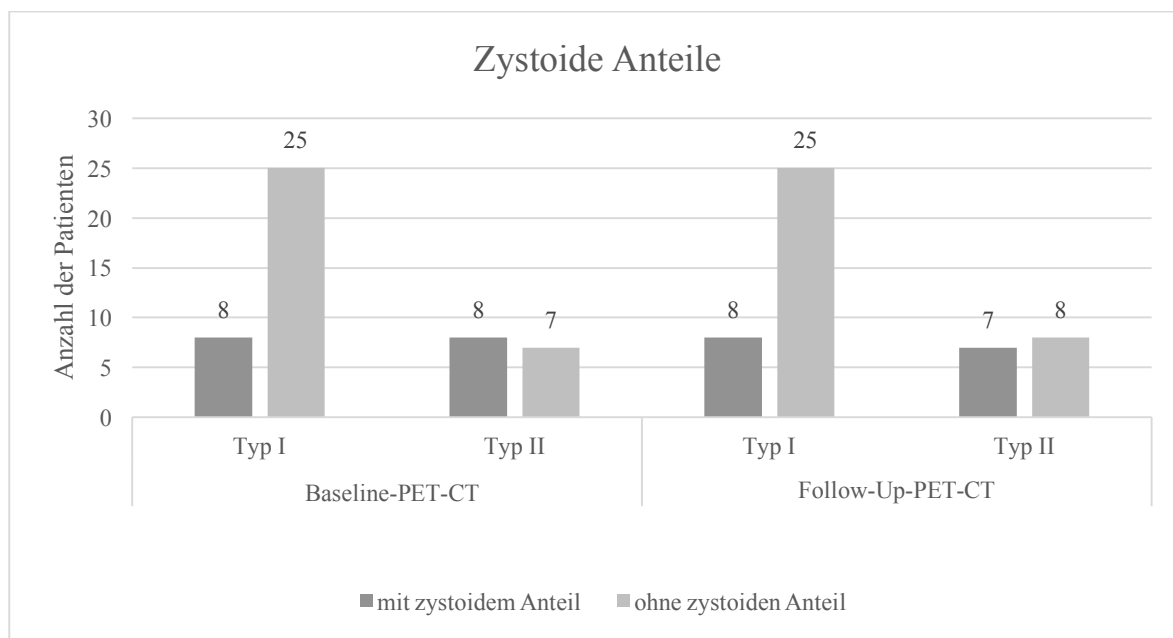


Abbildung 17: Absolute Häufigkeitsverteilung von zystoiden Anteilen bei den Primärmorphologietypen I und II der EMUC-CT-Klassifikation (Echinococcus multilocularis Ulm Classification – Computed tomography) in der Baseline-PET-CT-Untersuchung (Positronen-Emissions-Tomographie – Computer Tomographie) und der Follow-Up-PET-CT-Untersuchung. (Universitätsklinikum Ulm 2006–2014)

Tabelle 16 zeigt die mittlere Größe der zystoiden Anteile bei Typ I „Diffus infiltrierend“ und Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ im Verlauf von Baseline-PET-CT zu Follow-Up-PET-CT. Dabei zeigt sich, dass der zystoide Anteil bei Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ in beiden PET-CT-Untersuchungen deutlich größer ist als bei Typ I „Diffus infiltrierend“. Sowohl bei Typ I „Diffus infiltrierend“, als auch bei Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ mussten jeweils drei Patienten aus der Messung ausgeschlossen werden, da bei ihnen der zystoide Anteil nicht zu beiden Untersuchungszeitpunkten vorhanden war, sondern nur entweder in der Baseline-PET-CT oder in der Follow-Up-PET-CT.

Eine signifikante Änderung der Größenausdehnung zystoider Anteile bei Typ I „Diffus infiltrierend“ und Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ lässt sich im Vergleich Baseline/Follow-Up nicht ableiten.

Tabelle 16: Mittlere Größe (mm) der zystoiden Anteile $\pm$ Standardabweichung (SD) bei den Primärmorphologietypen I „Diffus infiltrierend“ und II „Primär umschrieben tumorartig“ der EMUC-CT-Klassifikation (Echinococcus multilocularis Ulm Classification – Computed tomography) in der Baseline-PET-CT-Untersuchung (Positronen-Emissions-Tomographie – Computer Tomographie) und in der Follow-Up-PET-CT-Untersuchung; N=3 Patienten wurden jeweils bei Typ I und bei Typ II ausgeschlossen, da bei ihnen der zystoide Anteil nicht zu beiden Untersuchungszeitpunkten vorhanden war. (Universitätsklinikum Ulm 2006–2014)

	Mittlere Größe zystoider Anteile (mm) $\pm$ SD	
	Baseline-PET-CT	Follow-Up-PET-CT
Typ I (N=6)	46,3 $\pm$ 20,0	47,3 $\pm$ 32,0
Typ II (N=6)	64,9 $\pm$ 28,7	62,3 $\pm$ 29,9

3.16 Verhalten von randlich soliden Anteilen bei Typ III „Primär zystoid“ im Verlauf

Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“ und Typ IIIb „Primär zystoid, großflächig“ können beide noch in die Subkriterien „mit randlich soliden Anteilen“ und „ohne randlich solide Anteile“ untergliedert werden. Die „randlich soliden Anteile“ konkurrieren dabei hinsichtlich ihrer Ausdehnung in unterschiedlichem Ausmaß mit dem zystoiden Hauptanteil der Läsionen.

Bei Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“ kommen in der Baseline-PET-CT bei 3 Patienten (60,0 %) randlich solide Anteile vor. 2 Patienten (40,0 %) haben keinen randlich soliden Anteil. In der Follow-Up-PET-CT haben 2 Patienten (50,0 %) randlich solide Anteile, 2 Patienten (50,0 %) haben keine randlich soliden Anteile.

Bei Typ IIIb „Primär zystoid, großflächig“ haben sowohl in der Baseline-PET-CT als auch in der Follow-Up-PET-CT alle 8 Patienten (100,0 %) randlich solide Anteile.

Abbildung 18 stellt die absolute Häufigkeitsverteilung randlich soliden Anteile bei Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“ und Typ IIIb „Primär zystoid, großflächig“ im Verlauf von Baseline-PET-CT zu Follow-Up-PET-CT grafisch dar.

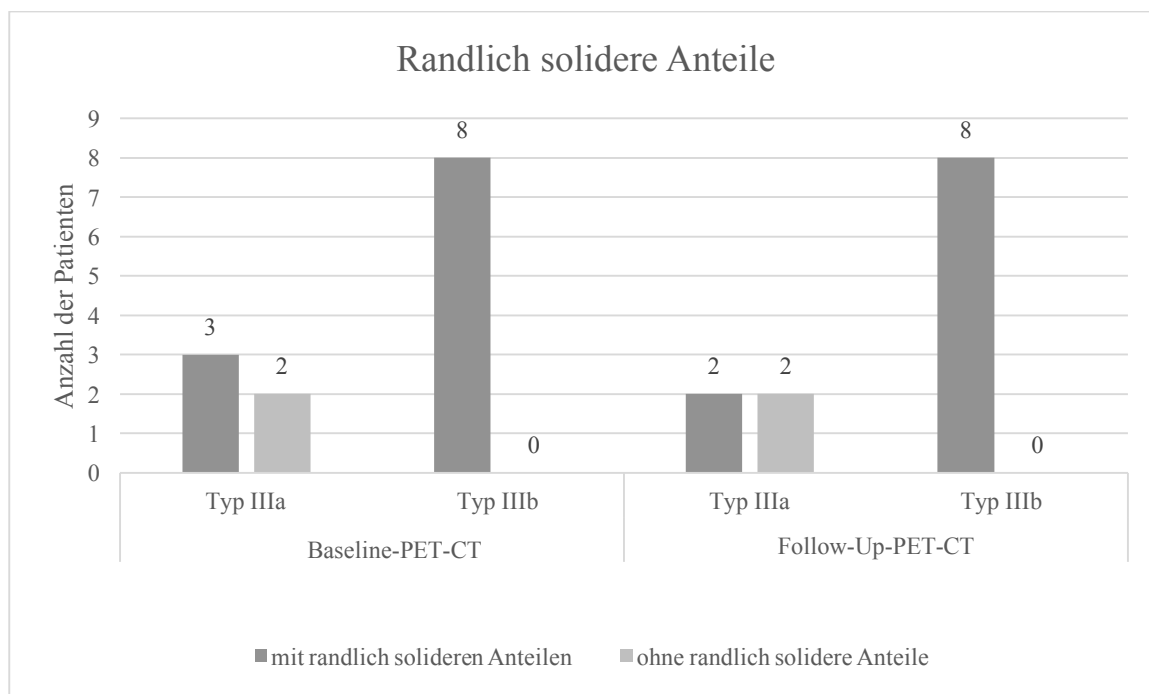


Abbildung 18: Absolute Häufigkeitsverteilung von randlich soliden Anteilen bei den Primärmorphologietypen IIIa „Primär zystoid, intermediär“ und IIIb „Primär zystoid, großflächig“ der EMUC-CT-Klassifikation (Echinococcus multilocularis Ulm Classification – Computed tomography) in der Baseline-PET-CT-Untersuchung (Positronen-Emissions-Tomographie – Computer Tomographie) und der Follow-Up-PET-CT-Untersuchung. (Universitätsklinikum Ulm 2006–2014)

Tabelle 17 zeigt die mittlere Größe randlich soliderer Anteile bei Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“ und Typ IIIb „Primär zystoid, großflächig“ im Verlauf von Baseline-PET-CT zu Follow-Up-PET-CT.

Tabelle 17: Mittlere Größe (mm) randlich soliderer Anteile $\pm$ Standardabweichung (SD) bei den Primärmorphologietypen IIIa „Primär zystoid, intermediär“ und IIIb „Primär zystoid, großflächig“ der EMUC-CT-Klassifikation (Echinococcus multilocularis Ulm Classification – Computed tomography) in der Baseline-PET-CT-Untersuchung (Positronen-Emissions-Tomographie – Computer Tomographie) und in der Follow-Up-PET-CT-Untersuchung; N=1 Patient wurden ausgeschlossen, da er zum Zeitpunkt der Follow-Up-PET-CT Primärmorphologietyp V zugeordnet wurde. (Universitätsklinikum Ulm 2006–2014)

	Mittlere Größe randlich soliderer Anteile (mm) $\pm$ SD	
	Baseline-PET-CT	Follow-Up-PET-CT
Typ IIIa (N=2)	28,5 $\pm$ 4,9	33,5 $\pm$ 9,2
Typ IIIb (N=7)	29,4 $\pm$ 11,3	29,7 $\pm$ 10,5

Für die Messung der Größe der randlich solideren Anteile wurde jeweils die dickste und die dünnste Stelle des randlich solideren Anteils gemessen. Die beiden Werten wurden dann addiert und der Mittelwert daraus gebildet. Wenn der randlich solidere Anteil nicht zirkulär

verlaufend war, was meistens der Fall ist, wurde nur die Größe der dicksten Stelle des Randes gemessen. Die hier abgebildeten Werte stellen aufgrund der geringen Fallzahlen Einzelfallbeobachtungen dar, ohne dass hieraus statistisch verwertbare Tendenzen abgeleitet werden könnten.

4 Diskussion

Die alveoläre Echinokokkose, verursacht durch das Larvenstadium von *Echinococcus multilocularis*, stellt nach wie vor eine diagnostische Herausforderung dar (Kern 2010). Weder Serologie noch bildgebende Verfahren alleine führen zu einer sicheren Diagnose (Brunetti et al. 2010). Durch steigende Prävalenz- und Inzidenzraten und ein sich ständig vergrößerndes Endemiegebiet wächst das Interesse an dieser ernstzunehmenden parasitären Zoonose (Gottstein et al. 2015).

Die Bildgebung stellt eines der wichtigsten diagnostischen Werkzeuge dieser invasiv wachsenden Erkrankung dar (Farrokh et al. 2015). Die für AE typischen Kalzifikationen können am besten in der CT zur Darstellung gebracht werden. Im Ultraschall wirken sie sich oft störend aus und auch in der MRT können sie nicht optimal dargestellt werden (Bresson-Hadni et al. 2006). In der MRT dagegen kommen die kleinen, vesikulären Strukturen am klarsten zur Darstellung (Becce et al. 2014). Seit 2003 gibt es die von Kodama vorgestellte MRT-Klassifikation (Kodama et al. 2003) und mit der von W. Kratzer eingeführten Ultraschallklassifikation wurde auch eine Basis für die Beschreibung sonographischer Befunde geschaffen (Kratzer et al. 2015).

Die alveoläre Echinokokkose präsentiert sich mit einer breiten Variabilität an CT-morphologischen Erscheinungsbildern. Mit der Vorstellung der EMUC-CT-Klassifikation durch T. Graeter wurde nun auch für die CT eine Grundlage zur systematischen Beschreibung von *Echinococcus multilocularis* bedingten Leberläsionen geschaffen, welche die Vergleichbarkeit von CT-Befunden und die Diagnosestellung verbessern soll. Sie beschreibt dabei nicht verschiedene Stadien im Verlauf der Erkrankung; die verschiedenen Primärmorphologietypen stellen dabei vielmehr die sich sehr unterschiedlich darstellenden Erscheinungsbilder der AE dar (Graeter et al. 2016). Da weder eine Abnahme der Läsionsgröße, noch die Zunahme an Kalzifikationen oder die Dauer der medikamentösen Therapie sichere Rückschlüsse auf die parasitäre Aktivität und Vitalität schließen lassen (Reuter et al. 2004), ist eine genaue und vor allem vergleichbare Beobachtung verschiedener klinischer Verläufe wichtig.

In dieser Studie wurde die EMUC-CT-Klassifikation im Verlauf von zwei PET-CT-Untersuchungen (Baseline-PET-CT zu Follow-Up-PET-CT) bei Patienten unter antihelminthischer Therapie mittels Benzimidazolen anhand eines Studienkollektivs von 72 Patienten beurteilt. Patienten mit operativem Therapieansatz waren ausgeschlossen worden.

Es sollte ermittelt werden ob bestimmte morphologische Kriterien unter medikamentöser Therapie und im Verlauf der Erkrankung Veränderungen unterworfen sind, bzw. wie stabil sich Primärmorphologie (Typ I-V), Subkriterien und Kalzifikationsmuster der EMUC-CT-Klassifikation verhalten.

I. „Diffus infiltrierend“

Typ I „Diffus infiltrierend“ stellt den am häufigsten innerhalb unseres Studienkollektivs vorkommenden Primärmorphologietyp dar. Bei Typ I „Diffus infiltrierend“ kommen am häufigsten die Kalzifikationsmuster „mit diffusen Kalzifikationen“ und „mit zarten Kalzifikationen“ vor, gefolgt vom Kalzifikationsmuster „mit fokalen Kalzifikationen“. In der Follow-Up-PET-CT bleibt die Häufigkeitsreihenfolge der Kalzifikationsmuster gleich, wobei vor allem der Anteil des Kalzifikationsmusters „mit diffusen Kalzifikationen“ zunimmt. Die Zunahme des Kalzifikationsmusters „mit diffusen Kalzifikationen“ im Verlauf wurde von Graeter et al. ebenfalls beschrieben. Verglichen mit den anderen Primärmorphologietypen bildet Typ I „Diffus infiltrierend“ die drittgrößten Raumforderungen aus. Eine extrahepatische Beteiligung der AE kommt bei Typ I „Diffus infiltrierend“ zu 30,3 % in der Baseline-PET-CT und zu 24,2 % in der Follow-Up-PET-CT vor. Damit liegt dieser Typ hinsichtlich dieses Aspektes im Vergleich zu den anderen Primärmorphologietypen im Mittelfeld, führt aber durch das häufige Vorkommen von Typ I „Diffus infiltrierend“ für die AE absolut betrachtet recht oft zu einer extrahepatischen Beteiligung. Eine Beteiligung der vaskulären und biliären Strukturen ist mit 75,8 % in der Baseline-PET-CT und 72,7 % in der Follow-Up-PET-CT in der Mehrheit der Fälle vorhanden. Die mittlere Läsionsanzahl bei Typ I „Diffus infiltrierend“ beträgt 2,4 Leberläsionen. Im Kollektiv bildet dieser Typ nicht mehr als elf Leberläsionen aus. Das Subkriterium „mit zystoidem Anteil“ kommt in der überwiegenden Zahl der Fälle nicht vor. Wenn ein zystoider Anteil bereits in der Baseline-PET-CT vorhanden war, hat seine Größe im Verlauf tendenziell leicht zugenommen.

II „Primär umschrieben tumorartig“

Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ ist der in unserer Studie am zweithäufigsten vorkommende Primärmorphologietyp. Bei Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ kommen in der Baseline-PET-CT am häufigsten die Kalzifikationsmuster „mit diffusen Kalzifikationen“ und „mit fokalen Kalzifikationen“ vor. In der Follow-Up-PET-CT nimmt der Anteil des Kalzifikationsmusters „mit diffusen Kalzifikationen“ zu. Auch Graeter et al.

beschreibt die Kalzifikationsmuster „mit fokalen Kalzifikationen“ und „mit diffusen Kalzifikationen“ als die am häufigsten mit Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ assoziierten Kalzifikationsmuster. Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ bildet von allen Primärmorphologietypen die zweitgrößten Raumforderungen in der Leber aus. Eine extrahepatische Beteiligung der AE ist mit 26,7 % in der Baseline-PET-CT und 33,3 % in der Follow-Up-PET-CT bei knapp einem Drittel der Fälle vorhanden. Ein Befall von vaskulären und biliären Strukturen weisen dagegen 60,0 % der Patienten auf. Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ hat eine mittlere Läsionsanzahl von 1,3 Leberläsionen. Keiner der Patienten im Kollektiv hat mehr als drei Läsionen ausgebildet. Das Subkriterium „mit zystoidem Anteil“ kommt in etwa der Hälfte der Fälle vor. Die Größe des zystoiden Anteils von Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ ist dabei größer als bei Typ I „Diffus infiltrierend“ und hat im Verlauf von Baseline-PET-CT zu Follow-Up-PET-CT tendenziell leicht abgenommen.

III. „Primär zystoid“

Fasst man die Typen IIIa „Primär zystoid, intermediär“ und IIIb „Primär zystoid, großflächig“ zusammen, so ist Typ III „Primär zystoid“ der am dritthäufigsten vorkommende Primärmorphologietyp.

Die mittleren Läsionsgrößen für die größten Raumforderungen für Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“ und Typ IIIb „Primär zystoid, großflächig“ Läsionen unterscheiden sich signifikant sowohl für die Baseline-Untersuchung wie auch für die Follow-Up-Untersuchung.

Diese Beobachtung unterstreicht die von Graeter et al. getroffene Unterteilung dieses Typs in die Subtypen IIIa „Primär zystoid, intermediär“ und IIIb „Primär zystoid, großflächig“.

IIIa „Primär zystoid, intermediär“

Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“ kommt im Vergleich zu Typ IIIb „Primär zystoid, großflächig“ in beiden PET-CT-Untersuchungen seltener vor. Ein Patient, der in der Baseline-PET-CT Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“ zugeordnet wurde, wurde in der Follow-Up-PET-CT Typ V „Überwiegend verkalkt“ zugeordnet. Dies ist der einzige Patient im gesamten Studienkollektiv, bei dem sich der Primärmorphologietyp im Verlauf verändert hat. Bei Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“ kommen am häufigsten die Kalzifikationsmuster „mit primär randlichen Kalzifikationen“ und „mit diffusen

Kalzifikationen“ vor. Graeter et al. beschreibt ebenfalls eine Assoziation des Kalzifikationsmusters „mit primär randlichen Kalzifikationen“ mit Typ III „Primär zystoid“. Bei Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“ kommen die dritt kleinsten Raumforderungen vor. Die mittlere Größe der größten Raumforderungen fällt in den von der EMUC-CT-Klassifikation in etwa umrissenen Rahmen von 3-8 cm (Graeter et al. 2016). Eine extrahepatische Beteiligung der AE kommt mit 60,0 % in der Baseline-PET-CT und 50,0 % in der Follow-Up-PET-CT relativ häufig vor. Vaskuläre und biliäre Strukturen sind in der Baseline-PET-CT bei 60,0 % betroffen, in der Follow-Up-PET-CT bei 75,0 %. Bei Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“ beträgt die mittlere Läsionsanzahl 3,8 Läsionen in der Baseline-PET-CT und 4,3 Läsionen in der Follow-Up-PET-CT. Insgesamt kommen im Kollektiv bis zu sechs Leberläsionen vor. Das Subkriterium „mit randlich soliden Anteilen“ kommt in etwa der Hälfte der Fälle vor. Die Größe der randlich soliden Anteile hat dabei im Verlauf von Baseline-PET-CT zu Follow-Up-PET-CT etwas zugenommen.

IIIb „Primär zystoid, großflächig“

Typ IIIb „Primär zystoid, großflächig“ kommt in unserem Kollektiv insgesamt fast doppelt so häufig vor wie Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“. Bei Typ IIIb „Primär zystoid, großflächig“ kommt in beiden PET-CT-Untersuchungen am häufigsten das Kalzifikationsmuster „mit primär randlichen Kalzifikationen“ vor. Diese Assoziation ist auch von Graeter et al. beschrieben. Bei Typ IIIb „Primär zystoid, großflächig“ kommen verglichen mit den anderen Primärmorphologietypen die größten Raumforderungen vor. Mit einer mittleren Größe der jeweils größten Raumforderung, die den für Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“ in etwa umrissenen Rahmen von 3-8 cm übersteigt, grenzt sich Typ IIIb „Primär zystoid, großflächig“ hinsichtlich dieses Kriteriums klar von Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“ ab (Graeter et al. 2016). Typ IIIb „Primär zystoid, großflächig“ zeigt in mittlerer Häufigkeit, zu 37,5 % der Fälle eine extrahepatische Beteiligung der AE. Mit einem Befall von vaskulären und biliären Strukturen von 87,5 % in der Baseline-PET-CT und 75,0 % in der Follow-Up-PET-CT, stellt Typ IIIb „Primär zystoid, großflächig“ den Typ dar, bei dem diese Strukturen am häufigsten befallen sind. Typ IIIb „Primär zystoid, großflächig“ weist eine mittlere Läsionsanzahl von 1,4 Läsionen auf und bildet im Kollektiv insgesamt nicht mehr als drei Leberläsionen aus. Auch dieses Kriterium unterscheidet Typ IIIb „Primär zystoid, großflächig“ von Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“, bei welchem die mittlere Läsionsanzahl deutlich höher ist. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Aussagen von Graeter et al. Das Subkriterium „mit randlich soliden Anteilen“ kommt bei allen Typ

IIIb „Primär zystoid, großflächig“ Patienten vor. Die Größe der randlich soliden Anteile ist dabei im Verlauf von Baseline-PET-CT zu Follow-Up-PET-CT innerhalb unseres Kollektivs annähernd gleich geblieben.

IV. „Kleinzystoid/metastatisch“

Typ IV „Kleinzystoid/metastatisch“ stellt in beiden PET-CT-Untersuchungen den am vierthäufigsten vorkommenden Primärmorphologietyp dar. Bei Typ IV „Kleinzystoid/metastatisch“ kommt in beiden PET-CT-Untersuchungen am häufigsten das für diesen Typ charakteristische Kalzifikationsmuster „mit zentraler Kalzifikation“ vor, am zweithäufigsten ist das Kalzifikationsmuster „mit fokalen Kalzifikationen“. Typ IV „Kleinzystoid/metastatisch“ bildet verglichen mit den anderen Primärmorphologietypen die zweitkleinsten Raumforderungen aus. Die Größe der größten Raumforderung zeigt im Verlauf von Baseline-PET-CT zu Follow-Up-PET-CT keinen signifikanten Größenunterschied. Es sind die einzigen Raumforderungen, die im Verlauf nicht kleiner werden. Bei Graeter et al. werden Läsionen des Typs IV „Kleinzystoid/metastatisch“ näherungsweise als meist kleiner als 3 cm angegeben. In unserer Studie sind sie mit $39,1 \pm 23,4$ mm etwas größer als 3 cm dargestellt, wobei sich die Auswertung bei der Größenbetrachtung nur auf die jeweils größte Läsion bezieht. Ein solches Ergebnis ist demnach zu erwarten und steht in keinem Widerspruch zu den Angaben von Graeter et al. Eine extrahepatische Beteiligung der AE kommt hier nicht vor. In 60,0 % der Fälle sind auch keine vaskulären und biliären Strukturen befallen. Typ IV „Kleinzystoid/metastatisch“ hat eine mittlere Läsionsanzahl von 24,7 Läsionen und bildet bis zu 65 Leberläsionen aus. Er stellt somit den Primärmorphologietyp dar, der mit Abstand die meisten Leberläsionen ausbildet. Damit unterscheidet sich Typ IV „Kleinzystoid/metastatisch“ deutlich von Typ III „Primär zystoid“, bei welchem in unserem Kollektiv maximal sechs Läsionen vorkommen. Auch dieser Aspekt wird von Graeter et al. bereits hervorgehoben.

V. „Überwiegend verkalkt“

Typ V „Überwiegend verkalkt“ stellt in beiden PET-CT-Untersuchungen den am seltensten vorkommenden Primärmorphologietyp dar. In der Follow-Up-PET-CT wurde ein zusätzlicher Patient Typ V „Überwiegend verkalkt“ zugeordnet, der in der Baseline-PET-CT noch als Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“ klassifiziert worden war. Dem Typ V „Überwiegend verkalkt“ wird kein zusätzliches Kalzifikationsmuster zugeordnet. Verglichen mit den anderen Primärmorphologietypen bildet Typ V „Überwiegend verkalkt“

die kleinsten Raumforderungen aus. Graeter et al. beschreibt die Läsionen dieses Typs ebenfalls als eher klein. Eine extrahepatische Beteiligung kommt bei diesem Typen zwar vor, allerdings ist dies aufgrund des sehr kleinen Subkollektivs von nur einem Patienten im Rahmen der Baseline Untersuchung und zwei Patienten im Rahmen der Follow-Up-PET-CT nicht weiter aussagekräftig. Vaskuläre oder biliäre Strukturen sind hingegen in unserer Studie bei diesem Typ nicht mitbefallen. Die mittlere Läsionsanzahl beträgt im Kollektiv 5,0 Läsionen in der Baseline-PET-CT und 3,5 Läsionen in der Follow-Up-PET-CT. Typ V bildet hierbei insgesamt nicht mehr als fünf Leberläsionen aus (unter Vorbehalt oben angeführter deutlicher Einschränkungen hinsichtlich der statistisch/tendenziellen Verwertbarkeit der Ergebnisse).

Bewertung der Ergebnisse

In unserer Studie stellt Typ I „Diffus infiltrierend“ in beiden PET-CT-Untersuchungen den mit Abstand am häufigsten vorkommenden Primärmorphologietyp dar. Am zweithäufigsten kommt Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ vor. Typ III „Primär zystoid“ ist der am dritthäufigsten vorkommende Primärmorphologietyp, wobei Typ IIb „Primär zystoid, großflächig“ fast doppelt so häufig vorkommt wie Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“. Typ IV „Kleinzystoid/metastatisch“ kommt am vierthäufigsten vor, gefolgt von Typ V „Überwiegend verkalkt“, der somit den am seltensten vorkommenden Primärmorphologietyp darstellt. Diese Häufigkeitsverteilung stimmt mit der Häufigkeitsverteilung in der Studie von Graeter et al., die das in vorliegender Studie ausgewertete Kollektiv aber bereits miteinschließt, überein.

Im Verlauf von Baseline-PET-CT zu Follow-Up-PET-CT hat sich der Primärmorphologietyp bei nur einem Patienten (1,4 %) verändert. Der Primärmorphologietyp bleibt somit in den meisten Fällen über die Zeit unverändert. Dieses Ergebnis entspricht der Einschätzung von T. Graeter, der die Primärmorphologie als den konstantesten Teil des Klassifikationsschemas vermutet. Graeter et al. stellt zur Diskussion, dass die der Primärmorphologie untergeordneten Subkriterien „mit zystoidem Anteil“ für Typ I „Diffus infiltrierend“ und Typ II „Primär umschrieben tumorartig“, sowie „mit randlich solideren Anteilen“ für Typ III „Primär zystoid“ gegebenenfalls ebenfalls als mitunter variabler Teil der Klassifikation auftreten. Das Vorhandensein dieser Subkriterien hat sich in unserer Studie im Verlauf nur bei zwei PET-CT-Untersuchungen verändert. Eine signifikante Änderung des Vorhandenseins dieser Subkriterien lässt sich folglich in unserer Studie im Verlauf der beiden PET-CT-Untersuchungen aufgrund einem hinsichtlich dieser

Subkriterien recht kleinen Subkollektiv nicht berechnen. Eine signifikante Änderung der Größenausdehnung zystoider Anteile bei Typ I „Diffus infiltrierend“ und Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ lässt sich im Vergleich Baseline/Follow-Up anhand des sehr kleinen Subkollektivs nicht ableiten. Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“ und Typ IIIb „Primär zystoid, großflächig“ können beide noch in die Subkriterien „mit randlich soliden Anteilen“ und „ohne randlich solidere Anteile“ untergliedert werden. Die „randlich soliden Anteile“ konkurrieren dabei hinsichtlich ihrer Ausdehnung in unterschiedlichem Ausmaß mit dem zystoiden Hauptanteil der Läsionen. Die Größe der randlich soliden Anteile bei Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“ hat im Verlauf zu Ungunsten des zystoiden Hauptanteils der Läsion zugenommen. Bei Typ IIIb „Primär zystoid, großflächig“ sind die randlich soliden Anteile annähernd gleichgeblieben. Die hier diesbezüglich ermittelten Werte stellen aufgrund der geringen Fallzahlen allerdings Einzelfallbeobachtungen dar, ohne dass hieraus statistisch verwertbare Tendenzen abgeleitet werden könnten. Die Beobachtung an weiteren Fällen der Typen IIIa „Primär zystoid, intermediär“/ IIIb „Primär zystoid, großflächig“ der Ulmer Echinokokkus-Datenbank, die aber nicht im Studienkollektiv enthalten sind, zeigt hinsichtlich der Dynamik randlich soliden Anteile prinzipiell ein sehr unterschiedliches mögliches Verhalten. Dies könnte auf unterschiedliche Krankheitsaktivitäten hinweisen. Diesbezüglich wäre insbesondere ein Vergleich mit dem MR-morphologischen Erscheinungsbild solcher Läsionen insbesondere in Hinblick auf das Vorliegen kleiner vesikulärer Elemente interessant.

Generell bleibt künftig an einem größeren Kollektiv im Verlauf und anhand eines MR-tomographischen Vergleichs zu klären in welchen Fällen zystoide Anteile der Typen I „Diffus infiltrierend“, II „Primär umschrieben tumorartig“ und III „Primär zystoid“ teils nekrotische Läsionanteile oder mitunter vitale Läsionsareale im Sinne von Konglomeraten kleiner vesikulärer Elemente repräsentieren.

Die zweite Säule der Klassifikation, das Kalzifikationsmuster hat sich im Gegensatz zum konstanten Primärmorphologietyp bei 12 Patienten (16,7 %) im Verlauf verändert und stellt damit den variablen Teil der EMUC-CT-Klassifikation dar. Auch dieses Ergebnis deckt sich mit der Annahme von Graeter et al. In der Baseline-PET-CT ist das Kalzifikationsmuster „mit diffusen Kalzifikationen“ am häufigsten, gefolgt von den Kalzifikationsmustern „mit zarten Kalzifikationen“, „mit fokalen Kalzifikationen“ und „mit primär randlichen Kalzifikationen“. Die Kalzifikationsmuster „mit zentraler Kalzifikation“ und „ohne Kalzifikationen“ kommen am seltensten vor. In der Follow-Up-PET-CT nimmt

der Anteil des Kalzifikationsmusters „mit diffusen Kalzifikationen“ noch weiter zu. Auch das Kalzifikationsmuster „mit fokalen Kalzifikationen“ kommt häufiger vor. Der Anteil des Kalzifikationsmusters „mit zarten Kalzifikation“ hat sich hingegen leicht verringert. Der Anteil des Kalzifikationsmusters „mit primär randlichen Kalzifikationen“ blieb konstant. Das Kalzifikationsmuster „mit zentraler Kalzifikation“ kommt am zweitseltensten vor, gefolgt vom Kalzifikationsmuster „ohne Kalzifikationen“, dessen Anteil sich nochmals verringert hat. Eine Zunahme des Kalzifikationsmusters „mit diffusen Kalzifikationen“, sowie der Kalzifikation insgesamt, wurde auch von Graeter et al. beschrieben.

Das Kalzifikationsmuster „mit zarten Kalzifikationen“ kommt am häufigsten bei Typ I „Diffus infiltrierend“ vor, das Kalzifikationsmuster „mit fokalen Kalzifikationen“ bei Typ I „Diffus infiltrierend“ und Typ II „Primär umschrieben tumorartig“. Das Kalzifikationsmuster „mit zentraler Kalzifikation“ ist für Typ IV „Kleinzystoid/metastatisch“ charakteristisch und kommt nur hier vor. Das Kalzifikationsmuster „mit diffusen Kalzifikationen“ kommt am häufigsten bei Typ I „Diffus infiltrierend“ und Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ vor, das Kalzifikationsmuster „mit primär randlichen Kalzifikationen“ bei Typ III „Primär zystoid“. Somit konnte die von Graeter et al. beschriebene Assoziation von einzelnen Primärmorphologietypen mit bestimmten Kalzifikationsmustern auch in vorliegendem Subkollektiv der initialen Kohorte der Klassifikationsentwicklung bestätigt werden.

Unabhängig vom speziellen Kalzifikationsmuster hat sich der generelle Grad der Verkalkung (keine, wenig, mittel, viel) im Verlauf deutlich verändert. Während in der Baseline-PET-CT noch 6,9 % der Patienten keine Kalzifikation aufwiesen, waren es in der Follow-Up-PET-CT nur noch 2,8 %. Der Anteil an Patienten mit viel Kalzifikation hat sich von 19,4 % auf 36,1 % erhöht. Somit hat der Grad der Kalzifikation im Verlauf von Baseline-PET-CT zu Follow-Up-PET-CT insgesamt zugenommen. Das für die AE typische Merkmal der Kalzifikation hat sich also in unserer Studie im Verlauf von Baseline-PET-CT zu Follow-Up-PET-CT zunehmend deutlicher ausgeprägt.

Eine extrahepatische Beteiligung der AE kommt mit unter 30 % beim kleineren Anteil der Patienten vor. Aufgrund der insgesamt geringen Fallzahlen der Subkollektive ist die Betrachtung des diesbezüglichen Verhaltens der einzelnen Typen mit Einschränkungen zu sehen. Ist eine extrahepatische Beteiligung vorhanden, liegt sie prozentual insbesondere bei Typ IIIa mit 60 % in der Baseline-Untersuchung und 50 % in der Follow-Up-Untersuchung relativ häufig vor.

In der prozentualen Häufigkeit der extrahepatischen Beteiligung folgen dem Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“ in absteigender Reihenfolge Typ IIIb „Primär zystoid, großflächig“, Typ I „Diffus infiltrierend“ und Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ für die Baseline-Untersuchung und Typ IIIb „Primär zystoid, großflächig“, Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ und Typ I „Diffus infiltrierend“ für die Follow-Up-Untersuchung. Bei Typ IV „Kleinzystoid/metastatisch“ kommt insgesamt keine extrahepatische Beteiligung vor.

Das Verhalten von Typ V „Überwiegend verkalkt“ ist hier wie auch im Folgenden aufgrund des hier sehr kleinen Subkollektivs von nur einem Patienten im Rahmen der Baseline Untersuchung und zwei Patienten im Rahmen der Follow-Up-PET-CT nicht weiter aussagekräftig. Zudem war der zusätzliche Fall in der Follow-Up Untersuchung initial einem anderen Typen (Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“) zugeordnet gewesen.

Eine Beteiligung vaskulärer und biliärer Strukturen ist in der Baseline-PET-CT bei Typ IIIb „Primär zystoid, großflächig“ am häufigsten, gefolgt von Typ I „Diffus infiltrierend“. Am dritthäufigsten ist sie bei Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ und Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“, gefolgt von Typ IV „Kleinzystoid/metastatisch“. Typ V „Überwiegend verkalkt“ weist keine vaskuläre oder biliäre Beteiligung auf. In der Follow-Up-PET-CT weist weiterhin Typ IIIb „Primär zystoid, großflächig“ den größten Anteil an vaskulärer und biliärer Beteiligung auf. Hier hat allerdings Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“ den gleichen Prozentsatz wie Typ IIIb „Primär zystoid, großflächig“, gefolgt von Typ I „Diffus infiltrierend“ und Typ II „Primär umschrieben tumorartig“. Typ IV „Kleinzystoid/metastatisch“ weist weiterhin den zweitkleinsten Anteil an vaskulärer und biliärer Beteiligung auf, Typ V „Überwiegend verkalkt“ hat ebenfalls weiterhin keine Beteiligung dieser Strukturen.

Die einzelnen Primärmorphologietypen unterscheiden sich zum Teil sehr hinsichtlich der Anzahl aber auch der Größe der ausgebildeten Leberläsionen. Dabei besteht ein statistischer Zusammenhang zwischen Anzahl der Läsionen und der Läsionsgrößen für die unterschiedlichen Primärmorphologietypen im Sinne einer mittleren bis starken Korrelation zwischen mittlerer Läsionsanzahl und mittlerer Läsionsgröße (bezogen auf die jeweils größte Läsion) der unterschiedlichen Primärmorphologietypen. Dieses Phänomen, welches darlegt, dass Typen mit kleineren Läsionen meist multiple Läsionen ausbilden, wohingegen Typen mit großen Läsionen meist nur wenige Läsionen ausbilden, wirft eine interessante

weitere Fragestellung auf: Kommt es womöglich zu einer gegenseitigen Beeinflussung der parasitären Läsionen untereinander?

Aus den erhobenen Daten lassen sich vermutlich künftig einige prognostische Tendenzen ableiten:

Typ I „Diffus infiltrierend“ bildet meist nur wenige Leberläsionen aus, die im Vergleich mit denen der anderen Primärmorphologietypen etwa mittelgroß sind. Eine extrahepatische Beteiligung ist mit einem Anteil von unter einem Drittel der Patienten von mittlerer bis eher geringerer Häufigkeit. Die Läsionen dieses Typs zeigen allerdings häufig eine vaskuläre und biliäre Beteiligung, was eine Operabilität erschweren kann.

Bei Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ findet sich in den meisten Fällen nur eine Leberläsion, welche allerdings relativ groß ist. Auch hier ist eine extrahepatische Beteiligung bei weniger als einem Drittel der Patienten vorhanden. Eine Beteiligung vaskulärer und biliärer Strukturen ist zwar seltener als bei Typ I „Diffus infiltrierend“, allerdings auch hier bei über der Hälfte der Patienten vorhanden. Bei günstigen Konstellationen könnte beim Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ eine Operabilität aber etwas häufiger als bei Typ I „Diffus infiltrierend“ gegeben sein.

Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“ bildet mehrere Leberläsionen aus, die im Vergleich zu denen der anderen Primärmorphologietypen mittelgroß bis eher klein sind. Eine extrahepatische Beteiligung der AE kommt bei diesem Typ relativ häufig vor. Auch vaskuläre und biliäre Strukturen sind häufig mitbetroffen. Diese Kombination aus vielen Läsionen mit vaskulärer, biliärer und extrahepatischer Beteiligung erscheint prognostisch eher ungünstig.

Typ IIIb „Primär zystoid, großflächig“ bildet von allen Primärmorphologietypen die größten Leberläsionen aus, allerdings findet sich hier meist nur eine Leberläsion. Eine extrahepatische Beteiligung findet sich bei über einem Drittel der Patienten. Typ IIIb „Primär zystoid, großflächig“ weist den höchsten Anteil an vaskulärer und biliärer Beteiligung auf. Je nach Lage der Läsion und falls keine extrahepatische Beteiligung vorliegt, kann aufgrund der häufig singulären Leberläsion trotz deren Größe eine Operabilität durchaus gegeben sein.

Bei Typ IV „Kleinzystoid/metastatisch“ findet man meist sehr viele Läsionen, diese sind allerdings eher klein. Bei diesem Typ findet sich in unserem Kollektiv keine extrahepatische

Beteiligung. Auch die vaskuläre und biliäre Beteiligung ist hier von allen Primärmorphologietypen am zweitgeringsten. Obwohl dieser Typ also sehr viele Läsionen ausbildet, scheinen diese kleinen Läsionen primär weniger infiltrativ als bei anderen Primärmorphologietypen zu wachsen. Aufgrund der in der Regel vorliegend Multifokalität ist zwar eine Operabilität meistens nicht gegeben; ob andererseits eine medikamentöse Therapie bei diesem Typ (auch in Anbetracht einer zu beobachtenden PET-Negativität) zeitlebens nötig ist bleibt weiter zu untersuchen.

Typ V „Überwiegend verkalkt“ bildet erfahrungsgemäß nur wenige Leberläsionen aus, welche zudem im Vergleich mit denen der anderen Primärmorphologietypen die kleinste Läsionsgröße aufweisen. Selbst tendenziell verwertbare Stellungnahmen hinsichtlich der extrahepatischen, bzw. auch der vaskulären und biliären Beteiligung lassen sich aufgrund des zu kleinen Subkollektivs aus dieser Studie nicht ableiten. Bisherige Beobachtungen und auch die Tatsache, dass in unserer Studie die Konversion eines Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“ in Typ V „Überwiegend verkalkt“ im Verlauf erfolgte, sprechen dafür, dass es sich wie bereits von Graeter et al. angenommen, bei Läsionen dieses Primärmorphologietyps möglicherweise um ältere, inaktive Foki handeln könnte.

Der Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ steht in mancherlei Hinsicht zwischen Typ I „Diffus infiltrierend“ und Typ III „Primär zystoid“. Durch die Ergebnisse unserer Studie lässt sich der morphologisch mitunter schwierig vom Typ I „Diffus infiltrierend“ abzugrenzende Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ gut als eigener Primärmorphologietyp herausstellen. Von Typ I „Diffus infiltrierend“ ist er durch größere Raumforderungen zu unterscheiden, die in der Hälfte der Fälle einen zystoiden Anteil haben, was bei Typ I „Diffus infiltrierend“ eher selten ist. Zudem kommen bei Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ im Kollektiv nur bis zu drei Läsionen vor, bei Typ I „Diffus infiltrierend“ dagegen bis zu elf Läsionen. In Abgrenzung von Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ gegen Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“ zeigt Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“ kleinere Läsionen als Typ II „Primär umschrieben tumorartig“, die etwa in der Hälfte der Fälle randlich solidere Anteile enthalten. Rein zystoide Läsionen des Typs IIIa „Primär zystoid, intermediär“ können ohnehin zweifelsfrei vom Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ differenziert werden. Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“ bildet mit bis zu sechs Läsionen innerhalb unseres Kollektivs deutlich mehr Läsionen als Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ aus. Typ IIIb „Primär zystoid, großflächig“ zeigt größere Raumforderungen als Typ II „Primär umschrieben tumorartig“. Primär randliche

Kalzifikationen sind typisch für Typ III „Primär zystoid“, bei Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ dagegen selten.

Auch kann Typ IV „Kleinzystoid/metastatisch“ deutlich von Typ III „Primär zystoid“ abgegrenzt werden. Typ IV „Kleinzystoid/metastatisch“ bildet kleinere Raumforderungen aus als Typ III „Primär zystoid“. Zudem kommen bei Typ IV „Kleinzystoid/metastatisch“ innerhalb des Studienkollektivs bis zu 65 Läsionen vor, während es bei Typ III „Primär zystoid“ nur bis zu sechs Läsionen sind. Das Kalzifikationsmuster „mit zentraler Kalzifikation“ ist – falls es vorliegt - ebenfalls ein charakteristisches und ausschließlich hier vorkommendes Merkmal von Typ IV „Kleinzystoid/metastatisch“, welches somit auch bei Typ III „Primär zystoid“ nicht vorkommt; hier ist dagegen das Kalzifikationsmuster „mit primär randlichen Kalzifikationen“ häufig. Außerdem kann Typ III „Primär zystoid“ durch das Vorkommen von randlich solideren Anteilen von Typ IV „Kleinzystoid/metastatisch“ unterschieden werden.

Die sekundäre Unterteilung von Typ III „Primär zystoid“ in IIIa „Primär zystoid, intermediär“ und IIIb „Primär zystoid, großflächig“ ist sinnvoll, da diese Subtypen trotz morphologisch überwiegender Gemeinsamkeiten auch Unterschiede aufweisen. Bei beiden Subtypen kommt am häufigsten das Kalzifikationsmuster „mit primär randlichen Kalzifikationen“ vor. Das Subkriterium „mit randlich soliderem Anteil“ kommt in unserem Kollektiv bei allen Patienten des Typs IIIb „Primär zystoid, großflächig“ vor und bei etwa der Hälfte der Patienten mit Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“. Die beiden Subtypen unterscheiden sich aber hinsichtlich ihrer Größe. Die Raumforderungen bei Typ IIIb „Primär zystoid, großflächig“ präsentieren sich dabei deutlich größer als bei Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“. Auch die Anzahl ihrer Raumforderungen zeigt deutliche Unterschiede. Aufgrund einer zu geringen Fallzahl ist hier allerdings keine Berechnung des Signifikanzniveaus möglich. Während bei Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“ im Studienkollektiv bis zu sechs Läsionen vorkommen, bildet Typ IIIb „Primär zystoid, großflächig“ hier maximal drei Läsionen, meistens aber nur eine Läsion aus.

Da zum Zeitpunkt der Studie bisher keine andere publizierte CT-morphologische Klassifikation der AE existiert und dies die erste Studie anhand der EMUC-CT-Klassifikation ist, können nur die allgemeinen Ergebnisse mit der momentanen Literatur verglichen werden.

Kalzifikationen

Die für die alveoläre Echinokokkose charakteristischen Kalzifikationen kommen in unserer Studie in der Baseline-PET-CT bei 93,1 % der Patienten und in der Follow-Up-PET-CT sogar bei 97,2 % der Patienten vor. Somit ist die Häufigkeit von Kalzifikationen in unserer Studie höher als bei Czermak et al. mit 90 % (Czermak et al. 2001), als bei Azizi et al. mit 85,7 % (Azizi et al. 2015) und als bei Farrokh et al. mit 83 % (Farrokh et al. 2015).

Ehrhardt et al. bestätigt ebenfalls, dass die CT die Methode der Wahl ist, um die für AE pathognomischen Kalzifikationen darzustellen. In seiner Studie konnte er Kalzifikationen in der CT bei 82,4 % der Patienten zeigen, während es im Ultraschall nur 52,9 % waren (Ehrhardt et al. 2007). Ähnliche Ergebnisse werden von Kratzer et al. berichtet, wo Kalzifikationen bei 80 % der Patienten in der CT und nur bei 46,6 % der Patienten im Ultraschall nachgewiesen wurden (Kratzer et al. 2005).

Auch Czermak et al. berichtet von soliden und zystischen Anteilen der Läsionen, die in der EMUC-CT-Klassifikation miterfasst werden. Er beschreibt verschiedene Formen der Kalzifikation: punktuell, multipel unregelmäßig verteilt, peripher, großflächig homogen kalzifiziert; (Czermak et al. 2008). Zusammen mit den Kalzifikationsmustern der EMUC-CT-Klassifikation können diese nun erstmals systematisch erfasst werden.

Lebergröße

Die Lebergröße hat sich im Verlauf der Baseline-PET-CT zur Follow-Up-PET-CT erwartungsgemäß nicht signifikant verändert und lag in der Baseline-PET-CT bei 137,6 $\pm$ 23,6 mm und in der Follow-Up-PET-CT bei 135,7 $\pm$ 23,8 mm. Diese Größe ist mit dem durchschnittlichen Normwert vereinbar.

Größe der größten Raumforderung

In unserer Studie beträgt die mittlere Größe der jeweils größten Raumforderung in der Baseline-PET-CT 86,2 mm und in der Follow-Up-PET-CT 80,9 mm. Azizi et al. beschreibt einen mittleren Durchmesser der Läsionen von 6,3 cm (Azizi et al. 2015). Auch Becce et al. berichtet von einer kleineren mittleren Läsionsgröße von 3,4 $\pm$ 3,0 cm (Becce et al. 2014). Somit ist die mittlere Größe der Raumforderungen in unserer Studie größer als bei Azizi et al. und bei Becce et al. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass es sich bei den Größenangaben sowohl bei Azizi et al., wie auch bei Becce et al., um einen Mittelwert der

Größe aller Läsionen handelt. In unserer Studie wurde hingegen nur die Größe der jeweils größten Raumforderung betrachtet.

Lokalisation in den Leberlappen

In unserer Studie sind in der Baseline-PET-CT 52,8 % der Raumforderungen im rechten Leberlappen lokalisiert, 20,8 % im linken Leberlappen und 26,4 % in beiden Leberlappen. In der Follow-Up-PET-CT ist die Verteilung ähnlich: 55,6 % der Raumforderungen sind im rechten Leberlappen, 20,8 % im linken Leberlappen und 23,6 % in beiden Leberlappen. Azizi et al. beschreibt folgende Verteilung der Raumforderungen auf die Leberlappen: 54,8 % rechter Leberlappen, 16,7 % linker Leberlappen, 28,5 % beide Leberlappen (Azizi et al. 2015); Somit ist in unserer Studie der Anteil der Raumforderungen im rechten Leberlappen ähnlich wie bei Azizi et al., allerdings sind in unserer Studie mehr Raumforderung nur im linken Leberlappen und weniger in beiden Leberlappen lokalisiert. Auch zwei weitere Studien zeigen, dass die Raumforderungen meist im rechten Leberlappen lokalisiert sind (Becce et al. 2014, Brunetti et al. 2010). Dies ist nicht verwunderlich, da der rechte Leberlappen im Allgemeinen ein größeres Volumen als der linke Leberlappen einnimmt.

Lokalisation in den Lebersegmenten

Die einzelnen Lebersegmente waren bei unserem Studienkollektiv prozentual häufiger befallen als bei Becce et al. Eine Ausnahme stellen Segment I und II dar. Segment I ist bei Becce et al. bei 11 % der Patienten betroffen, bei uns allerdings nur bei 5,6 % (Baseline-PET-CT) bzw. 6,9 % (Follow-Up-PET-CT). Segment II ist bei Becce et al. bei 14 % der Patienten betroffen, bei uns allerdings nur bei 9,7 %. Segment VII mit 21 % und Segment VIII mit 22 % sind bei Becce et al. die am häufigsten befallenen Segmente. Auch in unserer Studie sind diese Segmente (Segment VII: 33,3 % Baseline-PET-CT, 34,7 % Follow-Up-PET-CT; Segment VIII 54,2 % Baseline-PET-CT, 51,4 % Follow-Up-PET-CT) zusammen mit Segment IVa (36,1 % in beiden PET-CTs) die am häufigsten betroffenen Lebersegmente.

Extrahepatische Beteiligung

Eine extrahepatische Beteiligung der AE kommt in unserer Studie in der Baseline-PET-CT bei 29,2 % der Patienten vor, in der Follow-Up-PET-CT bei 27,8 % und ist somit mit den Ergebnissen von Nahorski et al. vergleichbar, der von einer extrahepatischen Beteiligung von 25,8 % berichtet (Nahorski et al. 2013). Die Angaben anderer Studien liegen mit 34 %

extrahepatischen Läsionen (Kern et al. 2003) und mit 47 % Invasion benachbarter Organe (Buttenschoen et al. 2009) etwas höher.

Vaskuläre und biliäre Beteiligung

Azizi et al. berichtet eine vaskuläre Beteiligung von 31,0 % (Azizi et al. 2015), bei Becce et al. sind in 82 % vaskuläre Strukturen und in 68 % biliäre Strukturen befallen (Becce et al. 2014). Farrokh et al. hingegen beschreibt eine vaskuläre Invasionsrate von nur 15,7 % und eine biliäre Invasionsrate von 11,4 % (Farrokh et al. 2015).

Mit einem Befall vaskulärer und biliärer Strukturen von 65,3 % (Baseline-PET-CT) bzw. 62,5 % (Follow-Up-PET-CT) liegen unsere Ergebnisse zwischen denen von Azizi et al. und Becce et al., während Farrokh et al. geringere Invasionsraten beschreibt. Eine Beteiligung von vaskulären oder biliären Strukturen alleine ist in unserer Studie mit 5,6 % (Baseline-PET-CT) bzw. 8,3 % (Follow-Up-PET-CT) für vaskuläre Strukturen und 0,0 % für biliäre Strukturen hingegen deutlich seltener. Aufgrund des engen anatomischen Bezugs vaskulärer und biliärer Strukturen ist bei einem Befall derselben die häufig gleichzeitige Beteiligung beider Strukturen sehr naheliegend.

Die Ergebnisse unserer Studie sind somit mit denen aus anderen Studien vergleichbar. Mit der Einführung der EMUC-CT-Klassifikation wurde eine Basis für die systematische Beschreibung CT-morphologischer Erscheinungsbilder der AE geschaffen. Die Klassifikation erfasst dabei die für die AE pathognomischen Kalzifikationen und unterteilt diese weiter in verschiedene Kalzifikationsmuster. Neben Anzahl und Größe der Läsionen werden auch zystoide und randlich solidere Anteile berücksichtigt. Die einzelnen Primärmorphologietypen unterscheiden sich in verschiedenen Kriterien voneinander und in unserer Studie konnte gezeigt werden, dass sich der Primärmorphologietyp im Verlauf meist nicht verändert. Aus den verschiedenen Primärmorphologietypen lassen sich vermutlich einzelne prognostische Tendenzen erkennen, die in Zukunft möglicherweise in Therapieentscheidungen miteinbezogen werden können.

5 Zusammenfassung

Die alveoläre Echinokokkose gilt als die gefährlichste parasitäre Zoonose Europas, da sie unbehandelt eine hohe Letalität aufweist. Da eine kurative Behandlung durch Resektion der Läsionen meist nur in einem frühen Stadium der Erkrankung möglich ist, ist es wichtig, sie möglichst frühzeitig zu erkennen. Allerdings stellt die Diagnose der alveolären Echinokokkose nach wie vor eine Herausforderung dar. Bildgebende Verfahren wie Ultraschall, Computer Tomographie und Magnet Resonanz Tomographie sind dabei wichtige diagnostische Werkzeuge. Ziel dieser Arbeit ist es, die unlängst von T. Graeter et al. vorgestellten EMUC-CT-Klassifikation (Echinococcus multilocularis Ulm Classification - Computed tomography) im Verlauf von zwei PET-CT-Untersuchungen (Positronen-Emissions-Tomographie - Computer Tomographie) unter medikamentöser Therapie mit Benzimidazolen zu bewerten. Dabei wurden die Daten von 72 Patienten der Echinococcus-multilocularis-Datenbank der Universitätsklinik Ulm retrospektiv ausgewertet, die mindestens zwei PET-CT-Untersuchungen an der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum von 2006 bis 2014 erhalten hatten.

Die EMUC-CT Klassifikation unterscheidet fünf Primärmorphologietypen: I: Diffus infiltrierend, II: Primär umschrieben tumorartig, III: Primär zystoid – IIIa intermediär / IIIb großflächig, IV: Kleinzystoid/metastatisch, V: Überwiegend verkalkt; Jedem Primärmorphologietyp wird ein Kalzifikationsmuster zugeordnet, mit Ausnahme von Typ V „Überwiegend verkalkt“. Durch die zusätzlichen Subkriterien „mit zystoidem Anteil“ für die Typen I und II und mit „randlich soliderem Anteil“ für Typ IIIa/b ist eine umfassende Beschreibung der Läsionen möglich. Aus unseren Ergebnissen lassen sich vermutlich künftig einige prognostische Tendenzen ableiten.

Typ I „Diffus infiltrierend“ bildet meist nur wenige Leberläsionen aus, die im Vergleich mit denen der anderen Primärmorphologietypen etwa mittelgroß sind. Eine extrahepatische Beteiligung ist mit einem Anteil von unter einem Drittel der Patienten von mittlerer bis eher geringerer Häufigkeit. Die Läsionen dieses Typs zeigen allerdings häufig eine vaskuläre und biliäre Beteiligung, was eine Operabilität erschweren kann.

Bei Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ findet sich in den meisten Fällen nur eine Leberläsion, welche allerdings relativ groß ist. Auch hier ist eine extrahepatische Beteiligung bei weniger als einem Drittel der Patienten vorhanden. Eine Beteiligung vaskulärer und biliärer Strukturen ist zwar seltener als bei Typ I „Diffus infiltrierend“,

allerdings auch hier bei über der Hälfte der Patienten vorhanden. Bei günstigen Konstellationen könnte beim Typ II „Primär umschrieben tumorartig“ eine Operabilität aber etwas häufiger als bei Typ I „Diffus infiltrierend“ gegeben sein.

Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“ bildet mehrere Leberläsionen aus, die im Vergleich zu denen der anderen Primärmorphologietypen mittelgroß bis eher klein sind. Eine extrahepatische Beteiligung der alveolären Echinokokkose kommt bei diesem Typ relativ häufig vor. Auch vaskuläre und biliäre Strukturen sind häufig mitbetroffen. Diese Kombination aus vielen Läsionen mit vaskulärer, biliärer und extrahepatischer Beteiligung erscheint prognostisch eher ungünstig. Typ IIIb „Primär zystoid, großflächig“ bildet von allen Primärmorphologietypen die größten Leberläsionen aus, allerdings findet sich hier meist nur eine Leberläsion. Eine extrahepatische Beteiligung findet sich bei über einem Drittel der Patienten. Typ IIIb „Primär zystoid, großflächig“ weist den höchsten Anteil an vaskulärer und biliärer Beteiligung auf. Je nach Lage der Läsion und falls keine extrahepatische Beteiligung vorliegt, kann aufgrund der häufig singulären Leberläsion trotz deren Größe eine Operabilität durchaus gegeben sein.

Bei Typ IV „Kleinzystoid/metastatisch“ findet man meist sehr viele Läsionen vor, diese sind allerdings eher klein. Bei diesem Typ findet sich in unserem Kollektiv keine extrahepatische Beteiligung. Auch die vaskuläre und biliäre Beteiligung ist hier von allen Primärmorphologietypen am zweitgeringsten. Obwohl dieser Typ also sehr viele Läsionen ausbildet, scheinen diese kleinen Läsionen primär weniger infiltrativ als bei anderen Primärmorphologietypen zu wachsen. Aufgrund der in der Regel vorliegend Multifokalität ist zwar eine Operabilität meistens nicht gegeben; ob andererseits eine medikamentöse Therapie bei diesem Typ (auch in Anbetracht einer zu beobachtenden PET-Negativität) zeitlebens nötig ist bleibt weiter zu untersuchen.

Typ V „Überwiegend verkalkt“ bildet erfahrungsgemäß nur wenige Leberläsionen aus, welche zudem im Vergleich mit denen der anderen Primärmorphologietypen die kleinste Läsionsgröße aufweisen. Selbst tendenziell verwertbare Stellungnahmen hinsichtlich der extrahepatischen, bzw. auch der vaskulären und biliären Beteiligung lassen sich aufgrund des zu kleinen Subkollektivs aus dieser Studie nicht ableiten. Bisherige Beobachtungen und auch die Tatsache, dass in unserer Studie die Konversion eines Typ IIIa „Primär zystoid, intermediär“ in Typ V „Überwiegend verkalkt“ im Verlauf erfolgte, sprechen dafür, dass es sich wie bereits von Graeter et al. angenommen, bei Läsionen dieses Primärmorphologietyps möglicherweise um ältere, inaktive Foki handeln könnte.

6 Literaturverzeichnis

1. Azizi A, Blagosklonov O, Lounis A, Berthet L, Vuitton D-A, Bresson-Hadni S, Delabrousse E: Alveolar echinococcosis: correlation between hepatic MRI findings and FDG-PET/CT metabolic activity. *Abdom. Imaging* 40: 56-63 (2015)
2. Barth T F E, Herrmann T S, Tappe D, Stark L, Gruener B, Buttenschoen K, Hillenbrand A, Juchems M, Henne-Bruns D, Kern Petra, Seitz H M, Moeller P, Rausch R L, Kern Peter, Deplazes P: Sensitive and specific immunohistochemical diagnosis of human alveolar echinococcosis with the monoclonal antibody Em2G11. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 6: e1877 (2012)
3. Bartholomot G, Vuitton D A, Harraga S, Shi D Z, Giraudoux P, Barnish G, Wang Y H, Macpherson C N L, Craig P S: Combined ultrasound and serologic screening for hepatic alveolar echinococcosis in central China. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 66: 23-29 (2002)
4. Becce F, Pomoni A, Uldry E, Halkic N, Yan P, Meuli R, Schmidt S: Alveolar echinococcosis of the liver: diffusion-weighted MRI findings and potential role in lesion characterisation. *Eur. J. Radiol.* 83: 625-631 (2014)
5. Berke O, Romig T, von Keyserlingk M: Emergence of *Echinococcus multilocularis* among Red Foxes in northern Germany, 1991-2005. *Vet. Parasitol.* 155: 319-322 (2008)
6. Bresson-Hadni S, Delabrousse E, Blagosklonov O, Bartholomot B, Koch S, Miguet J-P, Manton G A, Vuitton D A: Imaging aspects and non-surgical interventional treatment in human alveolar echinococcosis. *Parasitol. Int.* 55 Suppl: 267-272 (2006)
7. Brunetti E, Kern P, Vuitton D A: Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop.* 114: 1-16 (2010)
8. Buttenschoen K, Gruener B, Buttenschoen D C, Reuter S, Henne-Bruns D, Kern P: Palliative operation for the treatment of alveolar echinococcosis. *Langenbecks Arch. Surg.* 394: 199-204 (2009)
9. Buttenschoen K, Kern P, Reuter S, Barth T F E: Hepatic infestation of *Echinococcus multilocularis* with extension to regional lymph nodes. *Langenbeck's Arch. Surg.* 394: 699-704 (2009)

10. Caoduro C, Porot C, Vuitton D A, Bresson-Hadni S, Grenouillet F, Richou C, Boulahdour H, Blagosklonov O: The Role of Delayed 18F-FDG PET Imaging in the Follow-up of Patients with Alveolar Echinococcosis. *J. Nucl. Med.* 54: 358-363 (2013)
11. Buttenschoen K, Buttenschoen C D, Gruener B, Kern P, Beger H G, Henne-Bruns D, Reuter S: Long-term experience on surgical treatment of alveolar echinococcosis. *Langenbecks. Arch. Surg.* 394: 689-698 (2009)
12. Conraths F J, Deplazes P: Echinococcus multilocularis: Epidemiology, surveillance and state-of-the-art diagnostics from a veterinary public health perspective. *Vet. Parasitol.* 7714: 1-13 (2015)
13. Craig P S, Giraudoux P, Shi D, Bartholomot B, Barnish G, Delattre P, Quere J P, Harraga S, Bao G, Wang Y, Lu F, Ito A, Vuitton D A: An epidemiological and ecological study of human alveolar echinococcosis transmission in south Gansu, China. *Acta Trop.* 77: 167-177 (2000)
14. Craig P, Rogan M T, Campos-Ponce M: Echinococcosis: disease, detection and transmission. *Parasitology* 127 Suppl: 5-20 (2003)
15. Craig P: Echinococcus multilocularis. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 16: 437-344 (2003)
16. Crouzet J, Grenouillet F, Delabrousse E, Blagosklonov O, Thevenot T, Di Martino V, Piarroux R, Mantion G A, Bresson-Hadni S: Personalized management of patients with inoperable alveolar echinococcosis undergoing treatment with albendazole: usefulness of positron-emission-tomography combined with serological and computed tomography follow-up. *Clin. Microbiol. Infect.* 16: 788-791 (2010)
17. Czermak B V, Akhan O, Hiemetzberger R, Zelger B, Vogel W, Jaschke W, Rieger M, Kim S Y, Lim J H: Echinococcosis of the liver. *Abdom. Imaging* 33: 133-143 (2008)
18. Czermak B V, Unsinn K M, Gotwald T, Waldenberger P, Freund M C, Bale R J, Vogel W, Jaschke W R: Echinococcus multilocularis revisited. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 176: 1207-1212 (2001)
19. Davidson R K, Romig T, Jenkins E, Tryland M, Robertson L J: The impact of globalisation on the distribution of Echinococcus multilocularis. *Trends Parasitol.* 28: 239-247 (2012)
20. Eckert J, Deplazes P: Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. *Clin. Microbiol. Rev.* 17: 107-135 (2004)

21. Ehrhardt A R, Reuter S, Buck A K, Haenle M M, Mason R A, Gabelmann A, Kern P, Kratzer W: Assessment of disease activity in alveolar echinococcosis: a comparison of contrast-enhanced ultrasound, three-phase helical CT and [18F]fluorodeoxyglucose positron-emission tomography. *Abdom. Imaging* 32: 730-736 (2007)
22. Farrokh D, Zandi B, Pezeshki Rad M, Tavakoli M: Hepatic alveolar echinococcosis. *Arch. Iran. Med.* 18: 199-202 (2015)
23. Gottstein B, Stojkovic M, Vuitton D A, Millon L, Marcinkute A, Deplazes P: Threat of alveolar echinococcosis to public health – a challenge for Europe. *Trends Parasitol.* 31: 1-6 (2015)
24. Graeter T, Ehing F, Oeztuerk S, Mason R A, Haenle M M, Kratzer W, Seufferlein T, Gruener B: Hepatobiliary complications of alveolar echinococcosis: A long-term follow-up study. *World J. Gastroenterol.* 21: 4925-4932 (2015)
25. Graeter T, Kratzer W, Oeztuerk S, Haenle M M, Mason R A, Hillenbrand A, Kull T, Barth T F, Kern P, Gruener B: Proposal of a computed tomography classification for hepatic alveolar echinococcosis. *World J. Gastroenterol.* 22: 3621-3631 (2016)
26. Kadry Z, Renner E C, Bachmann L M, Attigah N, Renner E L, Ammann R W, Clavien P-A: Evaluation of treatment and long-term follow-up in patients with hepatic alveolar echinococcosis. *Br. J. Surg.* 92: 1110-1116 (2005)
27. Kantarci M, Bayraktutan U, Karabulut N, Aydinli B, Ogul H, Yuce I, Calik M, Eren S, Atamanalp S S, Oto A: Alveolar echinococcosis: spectrum of findings at cross-sectional imaging. *Radiographics* 32: 2053-2070 (2012)
28. Karçaaltincaba M, Sirlin C B: CT and MRI of diffuse lobar involvement pattern in liver pathology. *Diagnostic Interv. Radiol.* 17: 334-342 (2011)
29. Kern P, Ammon A, Kron M, Sinn G, Sander S, Petersen L R, Gaus W, Kern P: Risk factors for alveolar echinococcosis in humans. *Emerg. Infect. Dis.* 10: 2088-2093 (2004)
30. Kern P, Bardonnnet K, Renner E, Auer H, Pawlowski Z, Ammann R W, Vuitton D A, Kern P: European echinococcosis registry: Human alveolar echinococcosis, Europe, 1982-2000. *Emerg. Infect. Dis.* 9: 343-349 (2003)
31. Kern P, Wen H, Sato N, Vuitton D A, Gruener B, Shao Y, Delabrousse E, Kratzer W, Bresson-Hadni S: WHO classification of alveolar echinococcosis: principles and

- application. *Parasitol. Int.* 55: 283-287 (2006)
32. Kern P: Clinical features and treatment of alveolar echinococcosis. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 23: 505-512 (2010)
 33. Kodama Y, Fujita N, Shimizu T, Endo H, Nambu T, Sato N, Todo S, Miyasaka K: Alveolar echinococcosis: MR findings in the liver. *Radiology* 228: 172-177 (2003)
 34. Kratzer W, Gruener B, Kaltenbach T E M, Ansari-Bitzenberger S, Kern P, Fuchs M, Mason R A, Barth T F E, Haenle M M, Hillenbrand A, Oeztuerk S, Graeter T: Proposal of an ultrasonographic classification for hepatic alveolar echinococcosis: Echinococcosis multilocularis Ulm classification-ultrasound. *World J. Gastroenterol.* 21: 12392-12402 (2015)
 35. Kratzer W, Reuter S, Hirschbuehl K, Ehrhardt A R, Mason R A, Haenle M M, Kern P, Gabelmann A: Comparison of contrast-enhanced power Doppler ultrasound (Levovist) and computed tomography in alveolar echinococcosis. *Abdom Imaging* 30: 286-290 (2005)
 36. Lass A, Szostakowska B, Myjak P, Korzeniewski K: The first detection of *Echinococcus multilocularis* DNA in environmental fruit, vegetable, and mushroom samples using nested PCR. *Parasitol Res* 114: 4023-4029 (2015)
 37. Macpherson CNL, Vuitton DA, Gharbi HA, Caremani M, Frider B, Brunettii E, Perdomo R, Schantz PM, Felice C, Teggi A, da Silva A, Pawlowski ZS, Todorov T, Pelaez V, Salama H, Tinelli M, Guarnera E, Lapini L, Akhan O, Hao W: International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. *Acta Trop.* 85: 253-261 (2003)
 38. McManus D P, Zhang W, Li J, Bartley P B: Echinococcosis. *Lancet* 263: 1295-1304 (2003)
 39. Nahorski W L, Knap J P, Pawłowski Z S, Krawczyk M, Polański J, Stefaniak J, Patkowski W, Szostakowska B, Pietkiewicz H, Grzeszczuk A, Felczak-Korzybska I, Goła E, Wnukowska N, Paul M, Kacprzak E, Sokolewicz-Bobrowska E, Niscigorska-Olsen J, Czyrznikowska A, Chomicz L, Cielecka D, Myjak P: Human Alveolar Echinococcosis in Poland: 1990-2011. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 7: 1-8 (2013)
 40. Nunnari G, Pinzone M R, Gruttadauria S, Celesia B M, Madeddu G, Malaguarnera G, Pavone P, Cappellani A, Cacopardo B: Hepatic echinococcosis: Clinical and

- therapeutic aspects. *World J. Gastroenterol.* 18: 1448-1458 (2012)
41. Piarroux M, Piarroux R, Knapp J, Bardonnnet K, Dumortier J, Watelet J, Gerard A, Beytout J, Abergel A, Bresson-Hadni S: Populations at Risk for Alveolar. *Emerg. Infect. Dis.* 19: 721-728 (2013)
 42. Polat K Y, Balik A A, Celebi F: Hepatic alveolar echinococcosis: clinical report from an endemic region. *Can. J. Surg.* 45: 415-419 (2002)
 43. Reuter S, Buck A, Manfras B, Kratzer W, Seitz H M, Darge K, Reske S N, Kern P: Structured treatment interruption in patients with alveolar echinococcosis. *Hepatology* 39: 509-517 (2004)
 44. Reuter S, Nüssle K, Kolokythas O, Haug U, Rieber A, Kern P, Kratzer W: Alveolar liver echinococcosis: a comparative study of three imaging techniques. *Infection* 29: 119-125 (2001)
 45. Reuter S, Seitz H M, Kern P, Junghanss T: Extrahepatic alveolar echinococcosis without liver involvement: a rare manifestation. *Infection* 28: 187-192 (2000)
 46. Robert Koch-Institut: Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2014. Datenstand 1. März 2015: 72-75 (2015)
 47. Rolle A-M, Soboslay P T, Reischl G, Hoffmann W H, Pichler B J, Wiehr S: Evaluation of the Metabolic Activity of *Echinococcus multilocularis* in Rodents Using Positron Emission Tomography Tracers. *Mol. Imaging Biol.* 17: 512-520 (2015)
 48. Romig T, Dinkel A, Mackenstedt U: The present situation of echinococcosis in Europe. *Parasitol. Int.* 55: 187-191 (2006)
 49. Romig T: Epidemiology of echinococcosis. *Langenbecks. Arch. Surg.* 388: 209-217 (2003)
 50. Romig T: *Echinococcus multilocularis* in Europe--state of the art. *Vet. Res. Commun.* 33 Suppl 1: 31-34 (2009)
 51. Schneider R, Aspöck H, Auer H: Unexpected increase of alveolar echinococcosis, Austria, 2011. *Emerg. Infect. Dis.* 19: 475-477 (2013)
 52. Schweiger A, Ammann R W, Candinas D, Clavien P A, Eckert J, Gottstein B, Halkic N, Muellhaupt B, Prinz B M, Reichen J, Tarr P E, Torgerson P R, Deplazes P: Human alveolar echinococcosis after fox population increase, Switzerland. *Emerg. Infect. Dis.*

- 13: 878-882 (2007)
53. Stumpe K D M, Renner-Schneider E C, Kuenzle A K, Grimm F, Kadry Z, Clavien P-A, Deplazes P, von Schulthess G K, Muellhaupt B, Ammann R W, Renner E L: F-18-fluorodeoxyglucose (FDG) positron-emission tomography of *Echinococcus multilocularis* liver lesions: prospective evaluation of its value for diagnosis and follow-up during benzimidazole therapy. *Infection* 35: 11-18 (2007)
 54. Tappe D, Frosch M, Sako Y, Itoh S, Gruener B, Reuter S, Nakao M, Ito A, Kern P: Close relationship between clinical regression and specific serology in the follow-up of patients with alveolar echinococcosis in different clinical stages. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 80: 792-797 (2009)
 55. Torgerson P R, Keller K, Magnotta M, Ragland N: The global burden of alveolar echinococcosis. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 4: e722 (2010)
 56. Torgerson P R, Schweiger A, Deplazes P, Pohar M, Reichen J, Ammann R W, Tarr P E, Halkik N, Muellhaupt B: Alveolar echinococcosis: from a deadly disease to a well-controlled infection. Relative survival and economic analysis in Switzerland over the last 35 years. *J. Hepatol.* 49: 72-77 (2008)
 57. Umhang G, Forin-Wiart M-A, Hormaz V, Caillot C, Boucher J-M, Poulle M-L, Boué F: *Echinococcus multilocularis* detection in the intestines and feces of free-ranging domestic cats (*Felis s. catus*) and European wildcats (*Felis s. silvestris*) from northeastern France. *Vet. Parasitol.* 7659: 1-5 (2015)
 58. Vuitton D A: Benzimidazoles for the treatment of cystic and alveolar echinococcosis: what is the consensus? *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 7: 145-149 (2009)
 59. Wahlstroem H, Enemark H L, Davidson R K, Oksanen A: Present status, actions taken and future considerations due to the findings of *E. multilocularis* in two Scandinavian countries. *Vet. Parasitol.* 7724: 1-10 (2015)
 60. WHO/OIE: Manual on Echinococcosis in Humans and Animals: A Public Health Problem of Global Concern. *Veterinary Parasitology* 104: 1-357 (2002)
 61. Zhang W, Zhang Z, Wu W, Shi B, Li J, Zhou X, Wena H, McManus D P: Epidemiology and control of echinococcosis in central Asia, with particular reference to the People's Republic of China. *Acta Trop.* 141: 235-243 (2014)

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.