

Aus der klinischen Abteilung

BERNHARD-NOCHT-INSTITUT FÜR TROPENMEDIZIN

FREIE UND HANSESTADT HAMBURG

Leiter: Prof. Dr. med. M. Dietrich

**VERHALTEN DER ENTZÜNDUNGSPARAMETER
BEI DER BEHANDLUNG DER INVASIVEN AMÖBIASIS**

Retrospektive Untersuchungen an 153 Patienten des
Bernhard-Nocht-Institutes
1976-1996

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Christoph Brachhäuser
aus Ludwigshafen am Rhein

Hamburg, 2001

Angenommen vom Fachbereich Medizin der
Universität Hamburg am 8. Januar 2002

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin der Universität Hamburg

Dekan: Prof. Dr. C. Wagener
Koreferent: Prof. Dr. R. Laufs

"... in patients coming first under observation with an already formed amoebic liver abscess, whenever possible, the treatment of election should be repeated aspirations and subcutaneous injections of emetine in preference to incision, while when such an abscess has eventually to be opened some form of sterile syphon drainage should be made use of. "

Sir Leonard Rogers, The Lancet (Rogers L 1922)

"The variation in the pathology and clinical expression of amoebiasis in different parts of the world requires that the preferred treatment regimen should be based on local experience in both optimal chemotherapy and surgical interventions."

World Health Organisation (WHO 1985)

"In the treatment of an amebic liver abscess, metronidazole is the amebicide of choice. Open drainage is contraindicated. For cases that fail to respond to therapy with amebicides, closed drainage guided by CT or ultrasound is performed. "

A. J. Donovan, World Journal of Surgery (Donovan AJ et al. 1991)

Im Text verwendete Abkürzungen:

AC	Amöbenkolitis
AG	Antigen
AKE	Antikörpereinheiten
ALA	Amöbenleberabszeß (-erkrankung)
AP	Alkalische Phosphatase
BNI	Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg
BSG	Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit
cm	Zentimeter
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computer-Tomographie
d	Tag(e)
DHE	Dihydroemetin
dl	Deziliter
Dm	Durchmesser
Ed	Entamoeba dispar
Eh	Entamoeba histolytica
EIT	Enzymimmunotest
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
g	Gramm
h	Stunde(n)
iA	Invasive Amöbiasis
Ig	Immunglobulin(e)
IHA	Indirekte Hämagglutination
IQR	Interquartilabstand
j	Jahr(e)
KBR	Komplementbindungsreaktion
kDa	Kilo-Dalton
kg KG	Kilogramm Körpergewicht
l	Liter
LA	Latex-Agglutination
m	Monat(e)
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
MIF	Merthiolat-Jod-Formaldehyd (Anreicherungsverfahren)
min	Minute(n)

Mio	Million
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
MNZ	Metronidazol
n	Anzahl Ergebnisse
NIZ	5-Nitro-Imidazolderivate
nm	Nanometer
nmol	Nanomol
PCR	Polymerase Chain Reaction
PT	Prothrombinzeit, Thromboplastinzeit, TPZ
s	Standardabweichung
SAF	Sodium-Acetat-Formalin (Anreicherungsverfahren)
SCheBNI	Zeitraum der im BNI eingeleiteten bzw. fortgeführten systemisch wirksamen amöbiziden Chemotherapie
1SCheBNI	Zwecks Vereinheitlichung des zeitlichen Verlaufes definierter Zeitpunkt 0: Einleitung einer systemisch wirksamen amöbiziden Chemotherapie im BNI bzw. anderenorts unter Fortsetzung im BNI (ohne zeitliche Unterbrechung)
sec	Sekunde(n)
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (= ASAT: Aspartataminotransferase)
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (=ALAT: Alaninaminotransferase)
syn.	Synonym
U	Unit (Enzymaktivität)
UpM	Umdrehungen pro Minute
µl	Mikroliter
µm	Mikrometer
WHO	World Health Organisation

INHALTSVERZEICHNIS

Im Text verwendete Abkürzungen:.....	4
1. EINLEITUNG:.....	9
1.1 DEFINITION DER AMÖBIASIS.....	9
1.2 GESCHICHTLICHER RÜCKBLICK.....	10
1.2.1 Klinische Forschung.....	10
1.3 ERREGER.....	12
1.3.1 Zyste.....	13
1.3.2 Trophozoit.....	14
1.3.3 Entamoeba histolytica und nicht pathogene Entamoebae	14
1.4 EPIDEMIOLOGIE.....	16
1.4.1 Risikogruppen.....	19
1.5 PATHOPHYSIOLOGIE UND IMMUNOLOGIE.....	19
1.6 KLINIK UND DIAGNOSE.....	25
1.6.1 Anamnese.....	25
1.6.2 Klinische Syndrome durch Entamoeba-histolytica-Infektion.....	26
1.6.3 Diagnostik.....	28
1.7 KOMPLIKATIONEN.....	29
1.7.1 Fulminante Amöbenkolitis.....	29
1.7.2 Komplikationen bei Amöbenleberabszessen.....	29
1.7.2.1 Amöbenleberabszeß: Ruptur in die Bauchhöhle, Peritonitis	29
1.7.2.2 Amöbenleberabszeß: transdiaphragmale Ruptur	30
1.7.2.3 Seltene Komplikationen des Amöbenleberabszesses.....	32
1.8 THERAPIE.....	32
1.8.1 Systemische Chemotherapie	33
1.8.1.1 Metronidazol und andere 5-Nitroimidazole.....	33
1.8.1.2 Chloroquin	33
1.8.1.3 Dihydroemetin	33
1.8.2 Topische (nicht-systemische) Chemotherapie.....	33
1.8.3 Therapieversager	34
1.8.4 Invasives/chirurgisches Vorgehen.....	37
1.9 PROBLEMSTELLUNG.....	37
1.10 ZIEL DER DISSERTATION.....	38
2. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN:.....	40
2.1 EINSCHLUSSKRITERIEN.....	40
2.2 ZEITLICHE STANDARDISIERUNG UND THERAPEUTISCHE EINFLÜSSE.....	41
2.3 DIAGNOSTIK	44
2.3.1 Nachweis von Amöben im Stuhl.....	44
2.3.2 Endoskopische Verfahren.....	44
2.3.3 Bildgebende Verfahren	44
2.3.4 Immundiagnostische Verfahren.....	44
2.3.5 Physikalische Verfahren	46
2.3.5.1 Körpertemperatur	46
2.3.5.2 Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit	46
2.3.6 Laborparameter.....	46
2.3.6.1 Leukozyten.....	46
2.3.6.2 C-reaktives Protein.....	47

2.3.6.3 Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT, ALAT), -Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT, ASAT) und alkalische Phosphatase (AP).....	47
2.3.6.4 Bilirubin (gesamt).....	48
2.3.6.5 Fibrinogen	48
2.3.6.6 Quickwert und Prothrombinzeit (PT).....	48
2.3.6.7 Haptoglobin.....	49
2.3.6.8 Serumprotein-Elektrophoresefraktionen.....	49
2.3.6.9 Neopterin.....	49
2.4 DOKUMENTATION UND AUSWERTUNG.....	50
2.4.1 Datenerhebung und Dokumentation.....	50
2.4.2 Statistische Auswertung und graphische Darstellung.....	51
3. ERGEBNISSE:.....	54
3.1 Übersicht über das Patientenkollektiv.....	54
3.1.1 Herkunft der Patienten und möglicher Ort der Infektion.....	56
3.1.2 Krankengeschichten und körperlicher Untersuchungsbefund.....	61
3.1.3 Begleiterkrankungen.....	63
3.1.4 Übersicht über die diagnostischen Verfahren.....	66
3.1.4.1 Nachweis von Amöben.....	66
3.1.4.2 Endoskopische Verfahren.....	67
3.1.4.3 Histologie	68
3.1.4.4 Röntgenuntersuchung des Thorax	68
3.1.4.5 Sonographie der Oberbauchorgane.....	69
3.1.5 Beobachtungszeiträume.....	69
3.2 BEOBACHTUNGSPARAMETER UNTER UND NACH KONSERVATIVER THERAPIE.....	70
3.2.1 Bildgebende Verfahren zur Darstellung von Amöbenleberabszessen.....	70
3.2.2 Physikalische Parameter	78
3.2.2.1 Körpertemperatur	78
3.2.2.2 Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit	81
3.2.3 Laborparameter.....	83
3.2.3.1 Leukozyten.....	83
3.2.3.2 C-reaktives Protein (CRP).....	85
3.2.3.3 Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT, ALAT), -Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT, ASAT) und alkalische Phosphatase (AP).....	87
3.2.3.4 Bilirubin.....	90
3.2.3.5 Fibrinogen	91
3.2.3.6 Prothrombinzeit und Quickwert	92
3.2.3.7 Haptoglobin.....	94
3.2.3.8 Serumprotein-Elektrophoresefraktionen.....	94
3.2.3.9 Neopterin.....	100
3.3 MÖGLICHE THERAPIEVERSAGER, REZIDIVE UND REINFEKTIONEN.....	102
3.4 KOMPLIKATIONEN	112
3.5 INVASIVE/CHIRURGISCHE INTERVENTIONEN	114
3.6 AUSGÄNGE.....	116
3.6.1 Exitus letalis.....	118
4. DISKUSSION	121
4.1 ÜBERSICHT ÜBER DAS PATIENTENKOLLEKTIV	121

4.2 BEOBACHTUNGSPARAMETER UNTER UND NACH KONSERVATIVER THERAPIE.....	125
4.3.1 Bildgebende Verfahren	125
4.3.2 Körpertemperatur und Laborparameter.....	128
4.3 MÖGLICHE THERAPIEVERSAGER, REZIDIVE UND REINFEKTIONEN.....	135
4.4 KOMPLIKATIONEN	140
4.5 INVASIVE / CHIRURGISCHE INTERVENTIONEN	143
4.7 AUSGÄNGE.....	148
4.8 SCHLUSSFOLGERUNGEN UND AUSBLICK	149
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	151
6. LITERATURVERZEICHNIS.....	152
7. DANKSAGUNG.....	173
8. LEBENSLAUF.....	174
9. ERKLÄRUNG	175
ANHANG.....	176

1. EINLEITUNG:

1.1 DEFINITION DER AMÖBIASIS

Unter dem Begriff Amöbiasis wird laut Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 1969 die Infektion durch *Entamoeba histolytica* (Eh) verstanden, unabhängig von dem Vorhandensein klinischer Symptome. Invasive Amöbiasis (iA) bedeutet dagegen das aktive Eindringen von Eh in das Gewebe des Wirtes, also in die Kolonschleimhaut im Sinne einer Amöbenkolitis (AC, syn. Amöbenruhr oder Amöbendysenterie) und in das Pfortadersystem, von wo aus sich eine metastatische Streuung vollzieht. In der ganz überwiegenden Zahl derartiger Streuungen kommt es zu einer Einnistung in die Leber, einer nachfolgenden konzentrischen Ausbreitung um den Ursprungsherd herum und zur Entwicklung eines sogenannten Amöbenleberabszesses (ALA). Diese Bezeichnung ist irreführend, da es sich im strengen Sinne nicht um einen Abszeß, sondern vielmehr um eine Kolliquationsnekrose im Zentrum des Herdes handelt, welche nicht leukozytenhaltig ist. In sehr viel selteneren Fällen kann es auch zur Entwicklung derartiger Herde in anderen Organen kommen, wie z. B. in der Lunge oder im Gehirn, welche ebenso irreführend als Abszeß bezeichnet werden. Seltene Erscheinungsformen der iA sind das sogenannte Amöbom, eine pseudotumoröse Gewebswucherung der Darmschleimhaut, und die Haut- und Urogenitalamöbiasis (WHO 1969).

Die Gewebsinvasion geht klinisch mit einer meist fieberhaften schweren Erkrankung einher, die akut oder subakut bis chronisch verlaufen kann (Katzenstein D et al. 1982). Der Nachweis pathogener Amöben oder hoher Titer spezifischer Antikörper gegen Eh-AG in Verbindung mit dysenterischen Beschwerden oder der bildlichen Darstellung eines oder mehrerer "Abszesse" macht die Diagnose einer iA sicher. Der Nachweis pathogener Eh sensu stricto im Stuhl und deren Differenzierung von apathogenen, morphologisch aber nicht unterscheidbaren *Entamoeba dispar* (Ed) ist zur Zeit noch recht aufwendig, langwierig und speziellen Laboratorien vorbehalten, während der Nachweis in der Darmschleimhaut-Biopsie bei Kolitis relativ einfach ist. In den meisten Fällen von ALA stellt die Gewebeentnahme aus dem Randbereich des ALA, wo vitale Eh zu finden sind, aber eine unverhältnismäßig invasive Vorgehensweise dar, sie wird daher als Routinediagnostikum im Hinblick auf die hohe Spezifität und Sensitivität der üblichen immundiagnostischen und parasitologischen Verfahren im Allgemeinen nicht empfohlen. Mit der heute üblichen Immundiagnostik steht ein Bestätigungsverfahren der klinischen Verdachtsdiagnose zur Verfügung, das aber wegen Transport und Inkubation zeitraubend und in einzelnen Fällen bei Erkrankungsbeginn noch falsch negativ ausfallen kann (Katzenstein D et al. 1982). Eine Wiederholung der Immundiagnostik wird in solchen

Fällen nach 5-7 Tagen empfohlen. Rascher gelingt der Nachweis von Magnaformen von Eh im körperwarmen Stuhl, wenn auch mit geringerer Sensitivität.

1.2 GESCHICHTLICHER RÜCKBLICK

1.2.1 Klinische Forschung

1875 beschrieb Fedor Aleksandrovich Lösch in St. Petersburg einen Fall einer letal endenden Ruhr anhand klinischer und anschließend in der Autopsie gewonnener Beobachtungen und identifizierte erstmals Amöbentrophozoiten als auslösendes Agens, welche er zu dieser Zeit als *Amoeba coli* bezeichnete. Er konnte durch Verfütterung von Stuhl des Patienten an den Hund die Pathogenität der Amöben anhand der im Darm des Hundes induzierten Läsionen zeigen, jedoch nicht alle Postulate nach Koch zum Beweis einer Infektionserkrankung erfüllen, da der Hund nicht dasselbe Krankheitsbild entwickelte wie der Patient. Dieser Beweis wurde dann 1913 durch Walker und Sellards in ethisch ausgesprochen fragwürdiger Weise erbracht, die sogenannte freiwillige Strafgefangene auf den Philippinen mit Zysten von Eh oral infizierten (Walker EL und Sellards AW 1913). In dieser Arbeit wurde anhand einer Infektionskette auch klar demonstriert, daß eine Infektion mit Eh nicht unbedingt zu einer iA führen muß und die Mehrzahl der Infektionen asymptomatisch verläuft. Ein Zusammenhang zwischen Amöben und Läsionen in Darm *und* Leber bei an Diarrhoe leidenden Patienten wurde erstmals 1886 von Kartulis in Ägypten postuliert, 1890 von William Osler anhand einer Kasuistik eines Patienten mit Amöbenruhr und Leberabszeß näher beschrieben und 1891 von Councilman und Lafleur, Pathologen der John Hopkins University, in einer detaillierten Studie untermauert. Innerhalb dieser Studie wurden auch die Begriffe Amöbendysenterie und ALA geprägt.

Sir Leonard Rogers (Rogers 1922) beschrieb erstmals die Effektivität von Emetin aus der Wurzel von *Cephaelis ipecacuanha* (südamerikanische Brechwurz), welche von William Piso 1658 von Brasilien nach Europa eingeführt worden war, gegen Eh *in vitro* und bei der Behandlung der AC und der extraintestinalen Amöbiasis (Guerrant RL 1986; Ravdin JI 1995; Ravdin JI und Petri WAJ 1995; Farthing MJG et al. 1996). In seinen "Lettsomian Lectures" riet er von der offenen chirurgischen Behandlung strikt ab. Deren hohe Mortalität wurde mittlerweile auch anderweitig mannigfaltig belegt (Ribaud JM und Ochsner A 1973; Sarda AK et al. 1989; Hai AA et al. 1991; N'Gbesso R et al. 1993; Akgun Y et al. 1999). Er hob damals bereits die Überlegenheit der medikamentösen Therapie (mit wiederholter Aspiration) bzw. der geschlossenen Siphondrainage (mit Instillation amöbizider Substanzen) im Vergleich zur offenen chirurgischen Behandlung deutlich hervor. Er erkannte die sekundäre Infektion als

wesentlichen limitierenden Faktor der Prognose bei der offenen chirurgischen Behandlung und erreichte mit seiner Methode bei den britischen Truppen in Indien eine Senkung der Mortalität bei ALA von vormals 57% auf 14,4-37% (Rogers 1922). Es folgte Ludlow, welcher nach seinen chirurgischen Erfahrungen, veröffentlicht 1923, die Behandlung des ALA mit Aspiration und Emetin als die Methode der Wahl darstellte. DeBakey und Ochsner kamen in ihren Veröffentlichungen 1935 und 1951 zu ähnlicher Einschätzung, sie relativierten aber die Notwendigkeit der Aspiration (DeBakey ME und Ochsner A 1951). Lamont wies 1958 darauf hin, daß lediglich der ALA im linken Leberlappen bei frustriertem Aspirationsversuch eine Indikation zur Laparotomie darstellt, da die Ruptur in das Perikard die schwerste Komplikation mit sehr hoher Letalität darstellt (Lamont NM und Pooler NR 1958).

1948 wurde Chloroquin zur Behandlung der Amöbiasis eingeführt, synthetisches Dihydroemetin folgte 1959. Auch Tetracyclin wurde bei AC eingesetzt. Schließlich demonstrierte Powell 1966 die Effektivität von Metronidazol, welches zur Behandlung der Trichomoniasis bereits seit 1958 gebräuchlich war, zur Behandlung der invasiven Amöbiasis (Powell SJ et al. 1966; Knight R 1980).

Bis 1955 wurde auch die klinische Erscheinungsform einer diffusen Amöbenhepatitis postuliert, da bei Patienten mit intestinaler Amöbiasis erhöhte Leberenzymwerte gemessen wurden, direkte bildgebende Verfahren aber nicht zur Verfügung standen und eine Aspiration nicht immer durchgeführt wurde bzw. nicht immer erfolgreich war. Bei der Revision von 4626 Autopsien von Patienten aus Endemiegebieten mit einer durchschnittlichen Amöbiasis-Inzidenz von 8,5-20%, davon 148 letaler Fälle von Amöbiasis, sowie von 50 Leberbiopsien von Patienten mit der klinischen Diagnose "Amöbenhepatitis", konnten aber in keinem einzigen Fall Trophozoiten von Eh in der Leber demonstriert werden, ohne daß ein ALA vorlag. Auch in vorausgegangenen Autopsiestudien konnte in weiteren 15.910 Fällen kein Hinweis auf eine diffuse Infiltration der Leber durch Eh gefunden werden (Kean BH 1955). Der Begriff "Amöbenhepatitis" gilt daher heute als obsolet. Unklar bleibt, welcher Anteil an tatsächlichen ALA in denjenigen klinischen Studien enthalten war, welche die "Amöbenhepatitis" bis zur Einführung der bildgebenden Verfahren untersuchten, soweit keine diagnostische Aspiration stattfand. Die Berücksichtigung dieser frühen Studien im Rahmen eines Literaturvergleiches muß daher aus heutiger Sicht mit großer Zurückhaltung betrachtet werden.

Bar geeigneter bildgebender und immundiagnostischer Verfahren definierte Kean in seiner Veröffentlichung von 1955 Kriterien zur Diagnose einer "Amöbenlebererkrankung", namentlich Hepatomegalie mit Fieber, Ansprechen auf

eine amöbicide Therapie, moderate Leukozytose und eingeschränkte Leberfunktion sowie Symptome einer Ruhr in der Vorgeschichte. Lamont und Pooler modifizierten diese Kriterien 1958, indem sie letztgenanntes Kriterium fallen ließen und dafür verdächtige Röntgenbefunde im Sinne indirekter Hinweise und die Demonstration von "Abszeß"-Inhalt, gewonnen durch Aspiration oder Spontanruptur, hinzufügten und eine Mindestanzahl der zu erfüllenden Kriterien als Grundlage der Diagnose forderten (Lamont NM und Pooler NR 1958). Zuletzt wurde 1979 ein stark verändertes Punktsystem entworfen, nach dem die Diagnose einer "Amöbenlebererkrankung" ohne Sonographie und immundiagnostische Methoden zu stellen sei. Mit der raschen Verbesserung und zunehmenden Verfügbarkeit der Ultraschalluntersuchung und immundiagnostischer Verfahren verloren diese klinischen Kriterien jedoch rasch an Bedeutung.

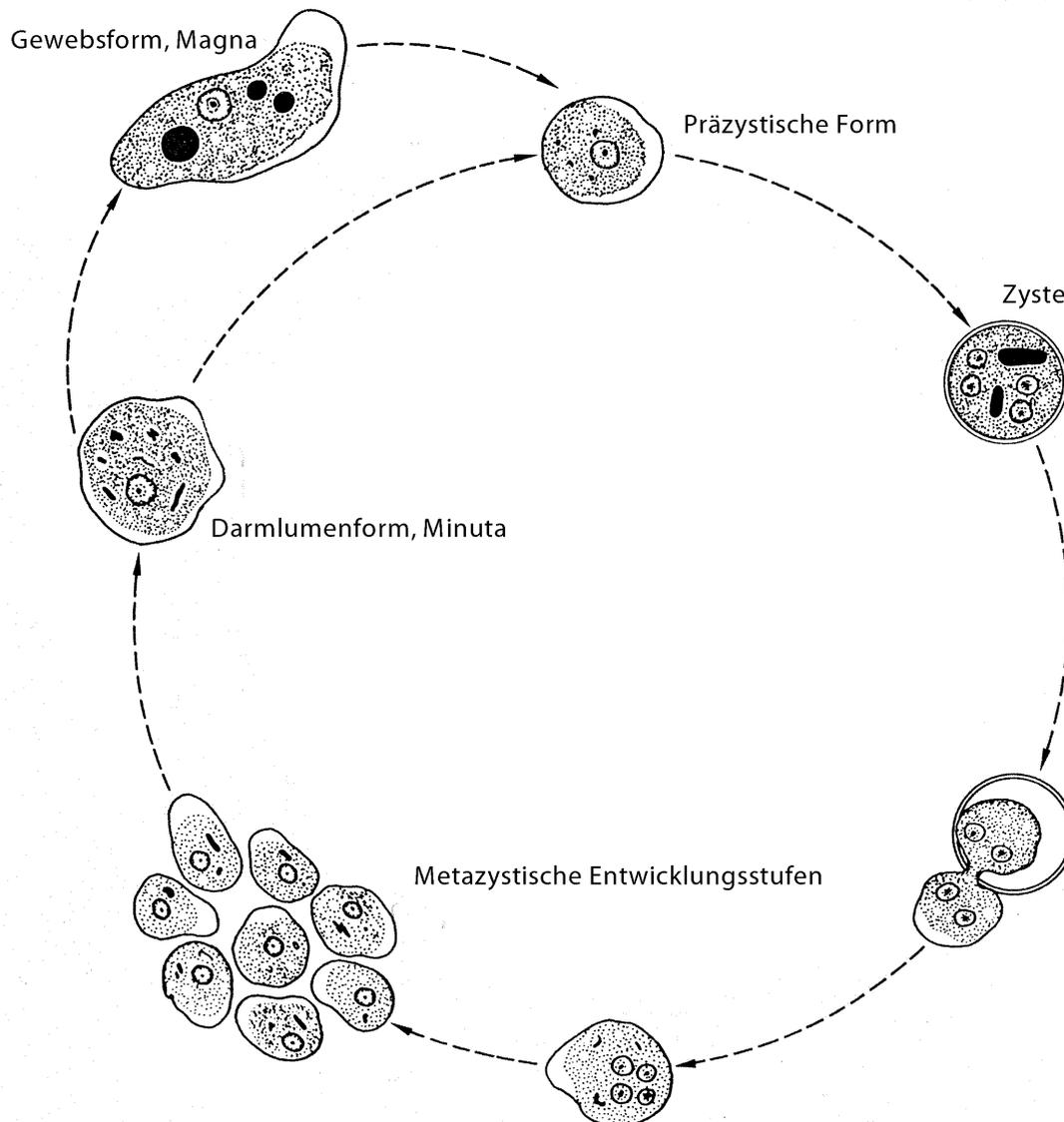
1.3 ERREGER

Eh gehört nach der derzeit gültigen Klassifikation des Committee on Systematics and Evolution of the Society of Protozoologists taxonomisch zum Stamm der Sarcostigmaphora, Unterstamm III Sarcodina, Superklasse Rhizopoda, Klasse Lobosea, Unterklasse Gymnamoebia und zur Ordnung der Amoebida, Unterordnung Tubulina (Levine ND et al. 1980).

Eh ist ein Darmprotozoon, welches als Trophozoit oder Zyste existiert. Die morphologische Erstbeschreibung des Parasiten im Stuhl erfolgte 1869 durch Lewis und 1893 durch Quincke und Roos. 1925 gelang erstmals die Anzucht des Organismus in Kultur (Boeck WC und Drbohlav J 1925), später wurden auch andere Methoden der kulturellen Anzucht beschrieben (Diamond LS 1968; Robinson GL 1968).

Der Lebenszyklus ist im Vergleich zu anderen Protozoen relativ einfach, wie in Abbildung 1.1 veranschaulicht.

Abb. 1.1. Entwicklungszyklus von *Entamoeba histolytica* (aus: Manson's Tropical Diseases, Manson-Bahr PEC und Bell DR, Baillière Tindall, London 1987)



1.3.1 Zyste

Die infektiösen Zysten von Eh haben einen Durchmesser von 10 bis 16 μm (5-20 μm), ein bis vier Nuklei, selten bis zu acht. Mit zunehmender Reife werden die Glykogenvakuolen kleiner und die Anzahl der Kerne erhöht sich meist auf vier. Exzentrisch gelegene Karyosomen und unregelmäßig verteiltes Chromatin am Rand des Kernes bei *Entamoeba coli* stehen dem zentrischen Karyosom und der regelmäßigen Chromatinverteilung bei Eh als morphologische Merkmale gegenüber. Weitere Differenzierungsmerkmale zwischen beiden Spezies sind die Chromidialkörper als zytoplasmatische Einschlüsse, welche bei Eh runde, bei *Entamoeba coli* aufgesplitterte Enden aufweisen (Diamond LS und Clark CG 1993).

Die Zyste ist nach der Ausscheidung mit dem Stuhl außerhalb des Wirtskörpers Wochen bis Monate lang infektiös, je nach der Beschaffenheit der Umgebungsbedingungen. Sie ist für die Neuinfektion verantwortlich und wird oral mit dem Trinkwasser, dessen übliche Chlorierung zur Abtötung der Zysten nicht ausreicht, oder kontaminierten Nahrungsmitteln aufgenommen. Die Zyste überlebt im sauren Milieu des Magens durch den Schutz der chitinhaltigen Zellwand, exzystiert sich im Dünndarm und wandelt sich in Trophozoiten (Minutaformen) um, wobei die Anzahl der primär entstehenden Trophozoiten gleich der Anzahl der Kerne der ursprünglichen Zyste ist.

1.3.2 Trophozoit

Trophozoiten von Eh sind im Gegensatz zur Zyste nicht infektiös. Die Trophozoiten (syn. vegetativen Formen) sind asymmetrisch und haben einen Durchmesser von 20 bis 40 µm. Während der Passage durch den Gastrointestinaltrakt des Wirtes vermehren sie sich weiter durch Zellteilung und erreichen schließlich den Dickdarm, das Zielorgan. Als Nahrung dienen Bakterien und Zellebris. Aus dem Trophozoiten entwickelt sich dann wieder die Zyste, welche schließlich mit dem Stuhl ausgeschieden wird. Während einer akuten Kolitis können auch Trophozoiten mit dem Stuhl ausgeschieden werden.

Die Trophozoiten werden im deutschen Sprachraum weiter unterteilt in die Minuta- und Magnaformen. Die Magnaform (syn. Gewebsform) hat die Eigenschaft, in das Gewebe des Wirtes eindringen zu können (Invasion) und entwickelt sich unter noch nicht genau geklärten Umständen aus der Minutaform. Interessant ist die Feststellung, daß die invasive Gewebsform offensichtlich kein notwendiger Bestandteil des Entwicklungszyklus von Eh ist. Das natürliche Reservoir von Eh ist der Mensch. Ferner können Primaten, Hunde, Katzen und Ratten Wirte des Protozoon sein.

1.3.3 Entamoeba histolytica und nicht pathogene Entamoebae

Die Existenz zweier morphologisch identischer Spezies - Eh und Ed - gilt heute als hinreichend bewiesen (Jackson TF 1998). 1925 wurde erstmals der Begriff Ed geprägt zur Bezeichnung nicht invasiver Amöben (Brumpt E 1925). Zunächst blieb die Theorie von der Existenz zweier morphologisch nicht zu unterscheidenden Amöbenspezies relativ unbeachtet, bis 1978 mittels Isoenzymelektrophorese der Hexokinase und Phosphoglukomutase erstmals eine Differenzierung pathogener Eh von nicht pathogenen Stämmen gelang (Sargeant PG et al. 1978). Es folgte der erste Nachweis genetischer Unterschiede zwischen den beiden Stämmen (Tannich E et al. 1989). Der genetische Unterschied zwischen beiden Spezies ist dabei sehr groß und

wurde mit dem zwischen Mensch und Maus verglichen (Clark CG und Diamond LS 1991). Eine Wiederbeschreibung der Differenzierung zwischen Eh und Ed unter Berücksichtigung sämtlicher bekannter biochemischen, immunologischen und genetischen Unterschiede folgte 1993 (Diamond LS und Clark CG 1993). Die Infektion durch Ed ist asymptomatisch, während die Infektion durch Eh symptomatisch oder asymptomatisch sein kann (Weinke T et al. 1988; Haque R et al. 1990). Nach klinischen Merkmalen wird wie folgt unterschieden:

- "Eh ist eine pathogene Spezies von unterschiedlicher Virulenz und fähig zur Invasion verschiedener Gewebe des Wirtes einschließlich der des Kolon und der Leber, seltener der Lunge, der Haut, des Urogenitaltraktes, des Hirnes und der Milz.
- Dieses Merkmal der Invasion unterscheidet Eh von Ed, welche selbst nicht als gewebsinvasiv identifiziert wurde, obwohl sie (im Tierexperiment und möglicherweise auch beim Menschen) oberflächliche Erosionen der Kolonschleimhaut hervorrufen kann."(Diamond LS und Clark CG 1993)

Die Koexistenz sowohl pathogener wie auch nicht pathogener Isolate in ein und demselben Wirtsorganismus kommt vor (Sargeant PG et al. 1982), wobei auch hier deutliche regionale Unterschiede der Häufigkeit zu bestehen scheinen: Innerhalb einer Studie an 1381 Individuen in Südafrika konnte eine Koinfektion bei drei (0,2%) Personen gefunden werden (Gathiram V und Jackson TF 1985). Bei 10% (139 von n=1381) der Studienpopulation wurde Ed nachgewiesen, 1% (14 von n=1381) beherbergten Eh. In einer weiteren Studie in Mexiko wurden in 25 Fällen von 201 Probanden (12%) Eh bzw. Ed im Stuhl mikroskopisch nachgewiesen und mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) differenziert. 14 von 25 mikroskopisch positiven Proben zeigten eine positive PCR sowohl auf Eh als auch auf Ed. Nur in einer einzigen Probe wurden ausschließlich Ed identifiziert. In 23 von 25 Proben wurde Eh identifiziert (Acuna-Soto R et al. 1993). Ebenfalls mittels PCR wurde in einer anderen Studie an mexikanischen Schulkindern ein Doppelbefall mit pathogenen und nicht pathogenen Stämmen in der Mehrzahl der Fälle beschrieben, von denen wiederum 60% Symptome der Dysenterie boten (Romero JL et al. 1992). In einer Studie in Zentraläthiopien fand Gatti bei 123 untersuchten Proben in 84,9% der Fälle Doppelinfektionen (Gatti S et al. 1998).

Angesichts der Tatsache, daß eine Differenzierung derzeit noch nicht routinemäßig üblich ist, stellt sich die Frage, ob auf eine Behandlung verzichtet werden kann, wenn bei einem asymptomatischen Zystenausscheider Ed bzw. Eh ohne Differenzierung gefunden wurde oder bei Differenzierung von Ed eine Doppelinfektion mit Eh nicht

sicher ausgeschlossen werden kann. Diese Frage erlangt eine besondere Bedeutung bei Patienten ohne Reinfektionsrisiko, die außerhalb eines Endemiegebietes leben, da mit Diloxanidfuroat eine relativ risikoarme und effektive Behandlung zur Verfügung steht. Derzeit zieht man zu dieser Entscheidung noch die Immundiagnostik heran, da bei 94-100% der mit Eh infizierten Personen - ob symptomatisch oder asymptomatisch - AK gegen Eh-AG nachweisbar sind, in den meisten Fällen in hoher Konzentration, während bei Befall mit Ed nur in 21% ein positives Ergebnis gefunden wird und nur 3% hohe AK-Titer aufweisen (Jackson TF et al. 1985).

In jüngerer Zeit wird an der Entwicklung von AG-Stuhltests gearbeitet, die eine einfachere Differenzierung von Eh erlauben. Leider ist auch dieser Test noch verhältnismäßig teuer. Es muß daher davon ausgegangen werden, daß derzeit eine Differenzierung zwischen Ed und Eh nur in Ausnahmefällen, ganz sicher aber nicht in ländlichen Regionen der Endemiegebiete, möglich ist.

Andere den Darm des Menschen bewohnende Amöben, z.B. *Entamoeba coli*, *Entamoeba hartmanni*, *Endolimax nana*, *Dientamoeba fragilis* und *Iodamoeba bütschlii*, sind apathogen und unterscheiden sich von Eh durch morphologische Merkmale und ihre Isoenzymmuster (Sargeant PG und Williams JE 1979). Sie sind grundsätzlich nicht invasiv.

1.4 EPIDEMIOLOGIE

Ohne Berücksichtigung einer Differenzierung zwischen pathogenen und nicht pathogenen Stämmen werden hohe Infektionsraten auf dem indischen Subkontinent, im südlichen und westlichen Afrika, im Fernen Osten und in Regionen Lateinamerikas beobachtet. Von der Infektion sind überwiegend Personen mit niedrigem sozioökonomischem Status in Entwicklungsländern betroffen. Es resultieren ca. 48 Mio. Fälle invasiver Amöbiasis und ca. 40.000 bis 110.000 Todesfälle durch Eh pro Jahr (Tab. 1.1). Somit verursacht das Protozoon Eh die dritthöchste Mortalität an parasitären Erkrankungen weltweit und steht in dieser Hinsicht nur der Malaria und der Schistosomiasis nach (Walsh JA 1986). Die Amöbiasis ist neben akuten Diarrhöen, Infektionen der Atmungsorgane, der Malaria, der Schistosomiasis, den Masern, dem Keuchhusten, der Tuberkulose (Walsh JA und Warren KS 1979) und in jüngerer Zeit AIDS eine der häufigsten Todesursachen in Entwicklungsländern.

Tab. 1.1: Globale Prävalenz und Inzidenz der Amöbiasis, 1981 (Walsh 1986):

Kontinent	Anzahl Infektionen	Anzahl Kolitiden und Abszesse	Anzahl der Todesfälle
Nord- und Südamerika	90 Mio.	10 Mio.	10.-30.000
Asien	290 Mio.	15-30 Mio.	20.-50.000
Afrika	80 Mio	10 Mio	10.-30.000
Europa	20 Mio	0	0
Summen	480 Mio.	34-50 Mio.	40.-110.000

Man geht heute davon aus, daß ca. 90% der 480 Mio. Infizierten tatsächlich nur Ed beherbergen und daß 10%, also etwa 50 Mio. Menschen mit Eh infiziert sind. Etwa 10% der mit Eh Infizierten entwickelten in einer südafrikanischen Longitudinalstudie Symptome einer iA, während bei der Mehrheit der Probanden innerhalb eines Jahres keine Eh mehr nachweisbar waren (Gathiram V und Jackson TF 1987). Wahrscheinlich ist die Anzahl Kolitiden und ALA also deutlich kleiner als in der Tabelle oben angegeben, nämlich ca. 5 Mio. pro Jahr, entsprechend 10% der tatsächlich mit Eh Infizierten (Jackson TF 1998). Bei 40.000 bis 110.000 tödlich endenden Fällen einer iA pro Jahr entspräche das etwa einer Letalität von 1%.

Schätzungsweise 10% der Weltbevölkerung (ca. 480 Mio) sind mit Eh und/oder Ed infiziert. Die gemeinsame Prävalenz beider Parasiten ist jedoch sehr unterschiedlich verteilt: In den Industrienationen liegt die Prävalenz bei 0 bis ca. 1%, in den Tropen bis zu 55% (Carrada-Bravo T 1989). Es existieren aber nur sehr wenige epidemiologische Daten über die Prävalenz von Eh-sensu stricto. In einer Studie in Südafrika wurden bei 10% von 1381 Probanden Amöben gefunden, aber nur bei 1% pathogene Stämme, welche durch Isoenzymelektrophorese identifiziert wurden (Gathiram V und Jackson TF 1985). Bei einer prospektiven klinischen Studie im Niger fiel auf, daß die Häufigkeit des ALA dort deutlich geringer war als in der Elfenbeinküste, Kamerun oder im Kongo, obwohl die Häufigkeit von Amöbenzystenausscheidern mit 2,2 bis 31,7% recht hoch war. Eine Differenzierung zwischen pathogenen und nicht pathogenen Eh fand dabei nicht statt (Develoux M et al. 1987).

Die Amöbiasis wurden durch Wechsel der Lebensgewohnheiten und des Hygienestandards weitgehend aus den geographischen Regionen der Industrieländer verdrängt. Bis 1930 wurde die Häufigkeit der Zystenausscheider beispielsweise in der US-amerikanischen Gesellschaft auf 5-10% geschätzt. Heute liegen die Schätzungen deutlich niedriger, auch wenn weiterhin Foki innerhalb und außerhalb von Institutionen vorkommen und Übertragungen von Individuum zu Individuum unter eingeschränkten sanitären Bedingungen durchaus noch vorkommen (Krogstad DJ et al. 1978). Der letzte Ausbruch durch kontaminiertes Wasser fand in den USA 1933 statt, als von Chicago aus über 700 Infizierte sich auf 206 Städte verteilten (Bundesen HN et al. 1934). Auch in Europa scheinen noch sporadische Fälle aufzutreten, so hatten nach einer französischen klinischen Studie 3,7% der an ALA Erkrankten Frankreich nie verlassen (Lapierre J et al. 1982).

Klimatische Faktoren scheinen bei der weitgehenden Verdrängung von Eh aus den gemäßigten Klimazonen nur von untergeordneter Bedeutung zu sein. So wurde innerhalb einer seroepidemiologischen Studie in Mexiko gezeigt, daß die geographische Verteilung der Amöbiasis in Mexiko nicht mit klimatischen Faktoren korreliert (Caballero-Salcedo A et al. 1994).

In den Ländern mit hohem sozioökonomischen Standard wurden noch gehäuft Übertragungen von Eh bei Insassen von Institutionen zur Unterbringung geistig Retardierter und bei homosexuellen Männern beobachtet. Bei nur wenigen dieser Studien wurde jedoch zwischen pathogenen und nicht pathogenen Stämmen unterschieden. In einer jüngeren italienischen Studie wurden von 238 Patienten psychiatrischer Institutionen kein einziger Ausscheider von Eh gefunden, während nicht pathogene Amöben bei 65 Individuen aus dem Stuhl isoliert wurden (Giacometti A et al. 1997). In einer noch größeren Studie aus Taiwan (n=565) fanden sich nur 1,1% Zystenausscheider von Eh oder Ed, die nicht unterschieden wurden. Bei nur zwei Patienten fanden sich Antikörper gegen Eh-AG (Cheng HS und Wang LC 1999).

Unter homosexuellen Männern finden sich in 16,3% Infizierte, jedoch fast ausschließlich nicht pathogene Stämme (Thompson J Jr. et al. 1983; Takamizawa S et al. 1990; Weinke T et al. 1990; Burchard GD et al. 1991; Law CL et al. 1991). Auch über vereinzelte Fälle heterosexueller Übertragung durch oroanale Kontakte mit Zystenausscheidern wurde berichtet (Verhelst JA et al. 1986).

Durch die in den letzten Jahrzehnten anwachsenden internationalen Reise- und Immigrationsbewegungen wurde die Amöbiasis auch außerhalb der Hyperendemiegebiete zu einer zunehmend häufig beobachteten Erkrankung. Bei aus

Endemiegebieten zurückkehrenden Reisenden werden in ca. 4% der Fälle Eh oder Ed im Stuhl gefunden, über 80% davon wurden als nicht pathogene Isolate identifiziert. Es resultiert für diesen Personenkreis ein Risiko von weniger als 1%, an einer invasiven Amöbiasis zu erkranken, nach einer Schätzung aufgrund von Beobachtungen an 3.700 Rückkehrern (Weinke T et al. 1988; Weinke T et al. 1990).

1.4.1 Risikogruppen

Risikogruppen bzw. Risikofaktoren einer schwer verlaufenden invasiven Amöbiasis sind:

- Kinder, insbesondere Säuglinge (Lewis EA und Antia AU 1969; Villalobos AL et al. 1972; Balikian JP et al. 1977)
- Schwangerschaft und Postpartalphase (Lewis EA und Antia AU 1969)
- gleichzeitige Verabreichung von Kortikoiden (El-Hennawy M und Abd-Rabbo H 1978; Stuiver PC und Goud TJ 1978)
- gleichzeitig bestehende maligne Erkrankungen
- Unterernährung (Lewis EA und Antia AU 1969; Ravdin JI 1988)

1.5 PATHOPHYSIOLOGIE UND IMMUNOLOGIE

Der Name Eh leitet sich ab von der Fähigkeit des Parasiten, Gewebe zu lysieren. Die Pathogenität ist darüber hinaus im Wesentlichen geprägt durch die Fähigkeit des Parasiten zur Adhäsion an Schleim- und Epithelzellen des Dickdarmes und der Interaktion mit Entzündungszellen des Wirtes: Der erste Schritt der Pathogenese der invasiven Amöbiasis ist nach derzeitigem Kenntnisstand die Adhäsion des galaktosespezifischen Oberflächenlektins, einem Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 260 kDa, bestehend aus zwei Untereinheiten von 170 kDa und 35 kDa (Petri WAJ et al. 1989; Tannich E et al. 1991b), an Muzine der Kolonschleimhaut (Petri WAJ und Mann BJ 1993). IgA wird durch Cystein-Proteasen des Parasiten rasch zersetzt und stellt bei der invasiven Amöbiasis wohl keine wesentliche Abwehrfunktion dar, da bei Patienten mit IgA-Mangel eine Häufung oder ein besonders schwerer Verlauf einer AC nicht beobachtet wurde (Kelsall BL und Ravdin JI 1993).

Das Oberflächenlektin spielt auch eine Schlüsselrolle bei der kontaktvermittelten Lyse von Zellen des Wirtes, namentlich menschlicher Makrophagen, Erythrozyten, neutrophiler Granulozyten, Monozyten und T-Lymphozyten, durch Eh und ist umgekehrt Ziel der humoralen und zellvermittelten Immunantwort des Wirtsorganismus (Chadee K et al. 1978; Ravdin JI und Guerrant RL 1981; Ravdin JI et al. 1985; Salata RA et al. 1985). Auch bei der Komplementresistenz von Eh ist das

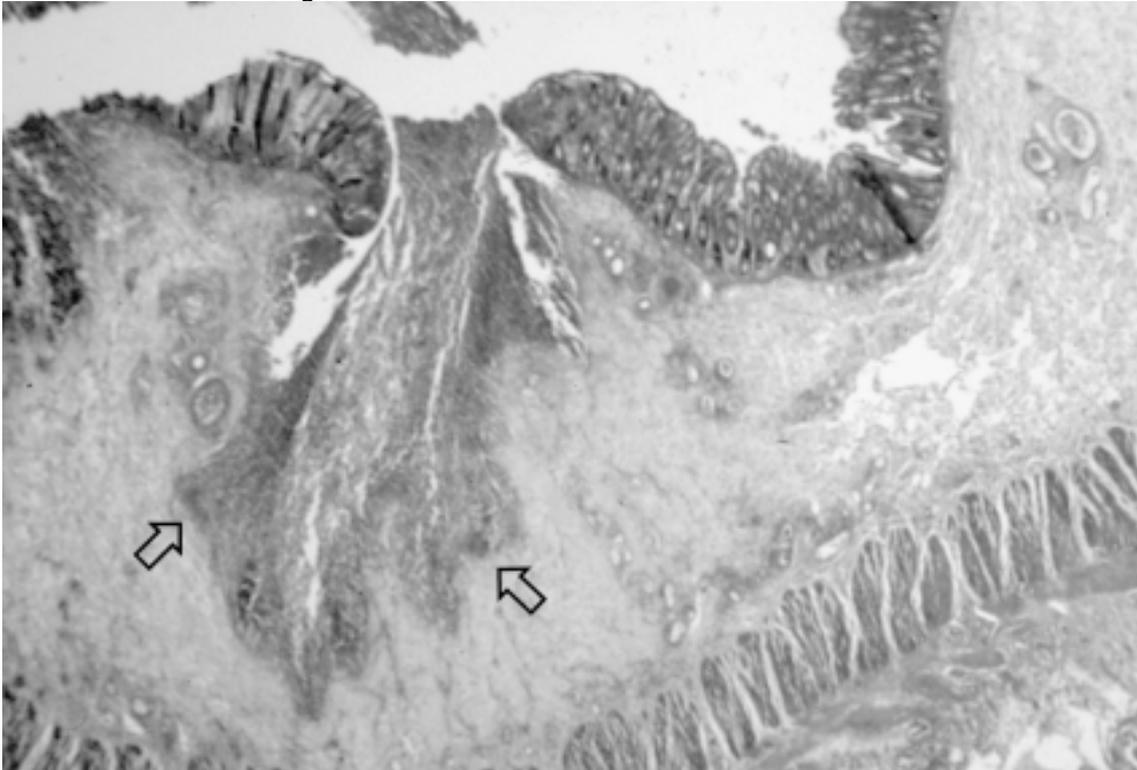
Lektin ein wesentlicher Mediator: Durch die 170 kDa-Untereinheit wird die Einbindung der C8- und C9-Komponenten in den membranzerstörenden Komplex gehemmt (Braga LL et al. 1992).

Die Trophozoiten docken an die intestinalen Epithelzellen an, welche lysieren mit der Folge einer Invasion in die Submukosa. In vitro und in vivo konnte gezeigt werden, daß diese Epithelzellen durch Inkubation bzw. Infektion zur Produktion von Entzündungs-Zytokinen, einschließlich Interleukin-1 und Interleukin-8, veranlaßt werden (Seydel KB et al. 1997). Bei der Lyse scheint die Nekrose der einzelnen Wirtszelle eher der zugrundeliegende Mechanismus zu sein denn eine Apoptose (Berninghausen O und Leippe M 1997). Es resultiert eine unspezifische Schwellung der Schleimhaut oder eine die Mukosa unterminierende, im histologischen Schnitt somit als "Flaschenhalsulkus" imponierende Läsion (Abbildung 1.2).

Der Abbau von Typ-I-Kollagen durch eine Kollagenase von Eh spielt dabei wahrscheinlich eine wesentliche Rolle. Über diese Kollagenase verfügt Ed nicht. Eine neutrale Cystein-Proteinase, welche sich in endosomenartigen Vesikeln von Eh findet, ist in drei Genen kodiert, von denen eines, ACP 1, in Ed fehlt. Auch diese Proteinase scheint bei der Invasion von wesentlicher Bedeutung zu sein (Petri W Jr. et al. 1994). All diese Faktoren scheinen eine Auswirkung auf die Pathogenität von Eh zu besitzen. So wurden auch Hämolysine, welche auch zytotoxisch auf Epithelzellen des Darmes wirken, bei besonders virulenten Stämmen gefunden (Martinez-Palomo A 1987; Jansson A et al. 1994).

Die Verschleppung in die Leber erfolgt nach Einbruch in das portale Gefäßsystem (Abbildung 1.3). Im Tierexperiment am Hamster wurde in der Frühphase der Entstehung eines ALA eine zelluläre Infiltration durch polymorphkernige Leukozyten um die Trophozoiten herum, mit Ansammlungen von Histiocyten und lysierten Leukozyten weiter peripher, beschrieben. Ein direkter Kontakt zwischen Leberparenchymzellen und Trophozoiten wurde nur selten gesehen. In der Spätphase treten ausgedehnte Nekrosezonen auf, Makrophagen und Epitheloidzellen treten anstelle der meisten leukozytären Infiltrate, es entstehen organisierte Granulome (Tsutsumi V et al. 1984).

Abb. 1.2. Histologischer Schnitt durch ein sogenanntes Flaschenhalsulkus bei Amöbenkolitis (HE-Färbung). Die Pfeile markieren Gewebsformen von *Entamoeba histolytica* bei der Invasion des Darmwandgewebes.



Nekrosezonen innerhalb der Leber bilden sich offensichtlich sowohl durch Lyse von Leukozyten und des Gewebes, als auch durch Gefäßobstruktion und Ischämie aus (Aikat BK et al. 1979; Krishnan K et al. 1986). Der durch Vereinigung benachbarter kleiner Herde und Kolliquation entstehende ALA enthält proteinreichen Zelldebris ohne intakte Zellen. Die Trophozoiten dringen im Randbereich weiter in das Gewebe ein, wo die eingewanderten neutrophilen Granulozyten durch Kontakt mit den Trophozoiten aktiv lysiert werden und somit in dem verflüssigten nekrotischen Material im Inneren des ALA nicht mehr zu finden sind. Durch die Zerstörung der Neutrophilen werden deren toxische nicht oxidative Produkte freigesetzt, welche zur rasch fortschreitenden Zerstörung des gesunden Gewebes beitragen (Abbildungen 1.4 und 1.5). Die Entwicklung eines ALA beim Menschen geht dabei sehr rasch innerhalb weniger Tage vor sich (Robinson SP et al. 1998), wiederholte Anwendung bildgebender Verfahren, vorzugsweise der Sonographie, sind bei Verdacht daher essentiell (Abbildung 1.6).

Abb. 1.3. Trophozoit von *Entamoeba histolytica* (Magnaform) im Leberzellverband. (PAS-Färbung)

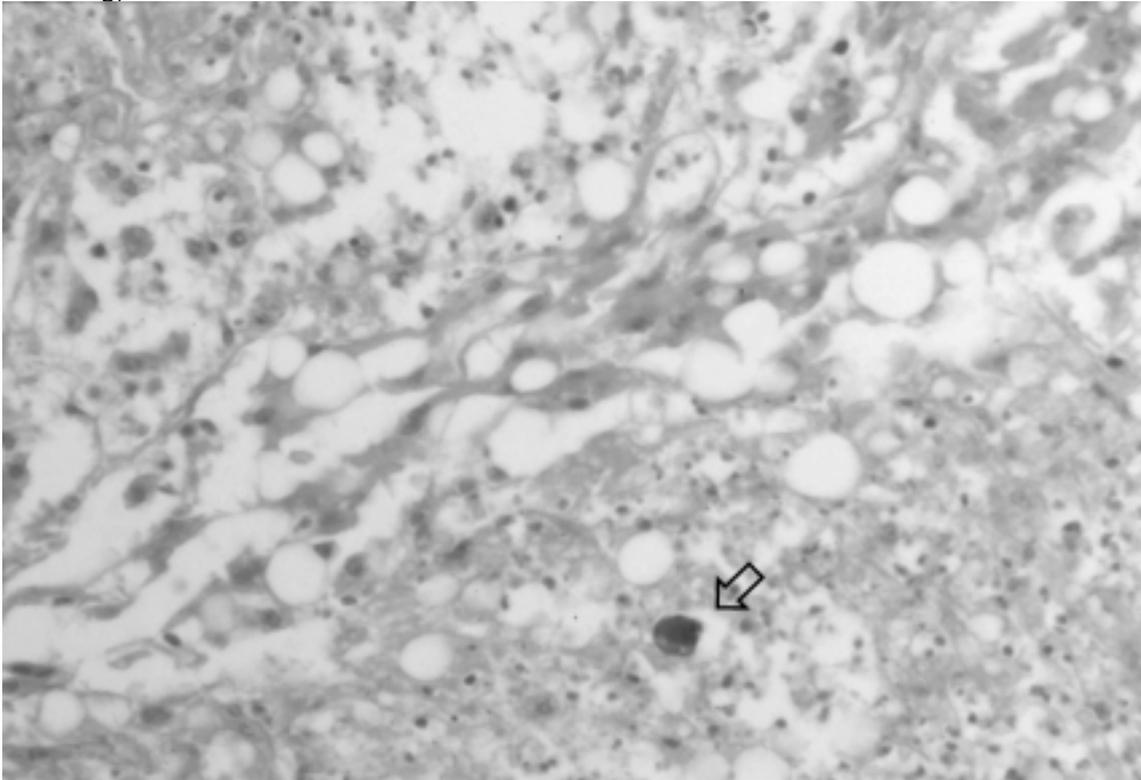


Abb. 1.4. In Entwicklung begriffener Amöbenleberabszeß (Formalinpräparat aus der historischen Sammlung des Bernhard-Nocht-Institutes)

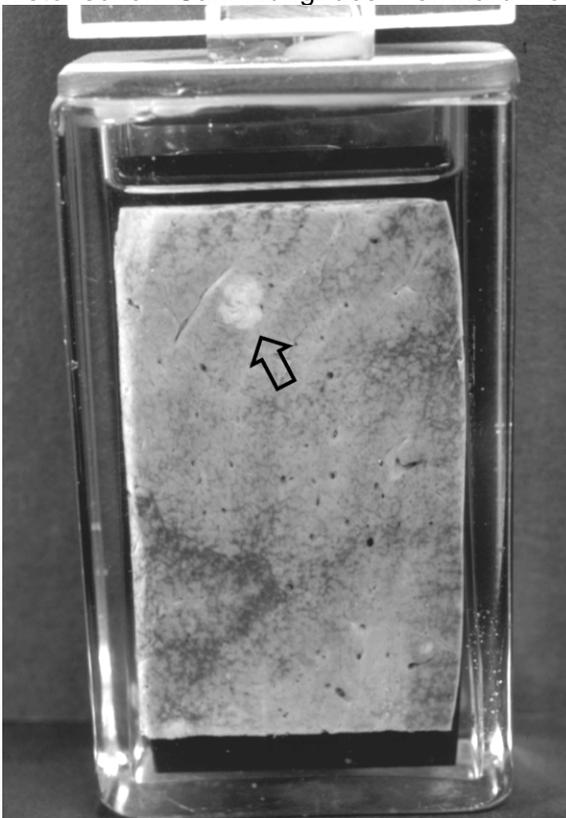
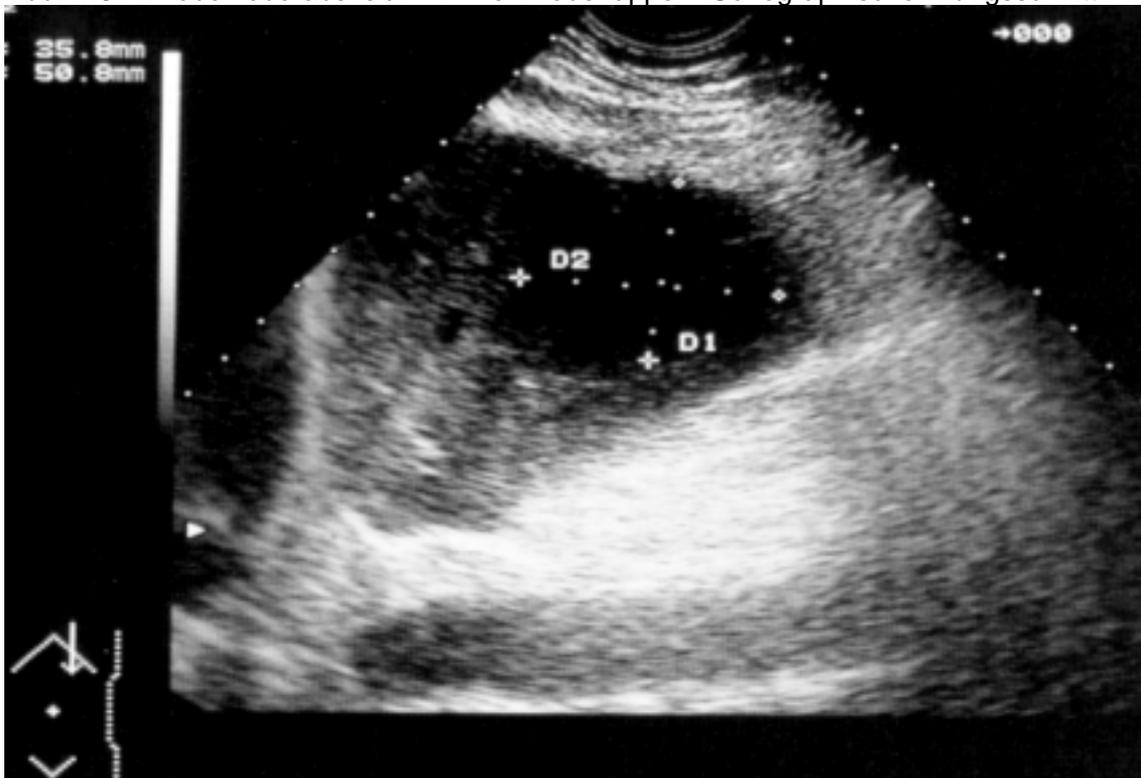


Abb. 1.5 Multiple Amöbenleberabszesse, Zustand nach chirurgischer Spaltung, Drainage (Pfeil) in situ. Letaler Ausgang. (Formalinpräparat aus der historischen Sammlung des Bernhard-Nocht-Institutes)



Abb. 1.6. Amöbenleberabszeß im linken Leberlappen. Sonographischer Längsschnitt



Aus Tierexperimenten an immunologisch inkompetenten Mäusen vermutet man, daß die Gewebeerstörung durch Eh auch in Abwesenheit von Entzündungszellen möglich ist (Velazquez C et al. 1998). Die Beeinträchtigung des restlichen Lebergewebes ist offenbar gering, wie klinische, biochemische, makro- und mikroskopische Untersuchungen zeigten (Hai AA et al. 1991). Die Erhöhung der Leberenzymwerte, welche bei AC ohne begleitenden ALA gelegentlich beobachtet werden kann, beruht auf einer periportal Entzündungsreaktion ohne demonstrierbare Trophozoiten in diesem Bereich, möglicherweise ausgelöst durch angeschwemmte toxische Abbauprodukte (Kean BH 1955; Lamont NM und Pooler NR 1958; Ravdin JI 1995). Bei ALA-Patienten ist eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase bei 80% der Patienten und eine Erhöhung der Transaminasen bei aggressivem Krankheitsverlauf beschrieben (Adams EB und MacLeod IN 1977b). Eine Erhöhung des Bilirubinspiegels tritt in bis zu 15% der Fälle auf (Ahmed M et al. 1992).

Bei Patienten mit ALA wurden deutlich erhöhte Spiegel von Interleukin-6 gemessen, während der Tumornekrosefaktor (TNF) nicht erhöht war (Gonzalez-Amaro R et al. 1994). Interleukin-1 aktiviert neuronale Reaktionen mit Entstehung von Fieber und stimuliert die Freisetzung weiterer Interleukine (Brück K 1989). Eine Vermehrung der neutrophilen Granulozyten ist als Zeichen einer frischen Infektion zu werten. Der Anstieg der Serumkonzentration von Akute-Phase-Proteinen wie c-reaktives Protein, Fibrinogen und Haptoglobin zeigt eine Gewebeentzündung an, sei sie durch Trauma, Ischämie, Infektion oder andere Ursachen hervorgerufen (International Committee for Standardisation in Haematology 1988; Ahmed M et al. 1992). Neben dem Anstieg dieser Proteine ist eine Hypoalbuminämie im Rahmen dieser Abwehrreaktion bekannt (Stadnyk AW und Gauldie J 1991). Eine vermehrte Bildung von Akute-Phase-Proteinen ist an der Erhöhung der BSG beteiligt (International Committee for Standardisation in Haematology 1988).

Nach einer invasiven Amöbiasis entwickelt sich eine gewisse Immunität des Wirtsorganismus. So konnte in einer mexikanischen Studie gezeigt werden, daß bei 1021 Fällen von ALA innerhalb einer Nachbeobachtungsphase von fünf Jahren nur fünf Rezidive auftraten (De-Leon A 1970). Dabei und bei der Limitierung der Ausdehnung der invasiven Amöbiasis scheint die zellvermittelte Immunität eine wesentliche Funktion innezuhaben: Die Produktion von Lymphokinen, darunter Interferon-gamma, aktivieren die Abtötung von Trophozoiten durch Makrophagen (Salata RA et al. 1986; Salata RA et al. 1987), während andere wie Tumornekrosefaktor alpha die amöbizide Aktivität der neutrophilen Granulozyten mobilisieren (Denis M und Chadee K 1988). Eine gegen Trophozoiten gerichtete

zytotoxische T-Zellaktivität wird zumindest in vitro durch die Inkubation immuner CD8-Lymphozyten ausgelöst. Es existieren jedoch offensichtlich lösliche Faktoren im Serum von Patienten mit ALA, welche die zellvermittelte Immunantwort zu unterdrücken vermögen (Salata RA et al. 1990).

1.6 KLINIK UND DIAGNOSE

1.6.1 Anamnese

Die Inkubationszeit der Amöbiasis ist extrem variabel, sie liegt meist zwischen ein und vier Wochen, kann aber zwischen wenigen Tagen und mehreren Jahren variieren (Walker EL und Sellards AW 1913). Nach Rückkehr oder Emigration aus einem Endemiegebiet entwickelt sich ein ALA in 95% der Fälle innerhalb von fünf Monaten (Knobloch J und Mannweiler E 1983). Es wurde von Einzelfällen berichtet, die erst mehrere Dekaden nach Exposition einen ALA entwickelten (Hoffbrand BI 1975).

Die klinische Trias des ALA - Fieber, Oberbauchschmerz und Hepatomegalie - ist relativ unspezifisch, nur ca. 7% der Fälle von Hepatomegalie sind beispielsweise in Durban, Südafrika, auf ALA zurückzuführen (Maharaj B et al. 1986). Die Diagnose ist durch die qualitative Verbesserung der Sonographie und deren zunehmend routinemäßigen Verfügbarkeit und Anwendung in der Frühphase der Diagnostik entscheidend erleichtert worden. Abdominalschmerzen werden von bis zu 100% der Patienten angegeben, während Fieber (92,2%), Hepatomegalie (45,4%) und Gewichtsverlust (39,6%) seltener auftreten (Njoya O et al. 1999). Als unregelmäßig auftretende Symptome werden beschrieben:

- Sogenannte stille Abszesse: In ca. 5% der Fälle deutet die klinische Symptomatik nicht auf das Vorliegen eines ALA hin, es fehlen Hepatomegalie, Spontan- und Druckschmerz der Leber (Vakil BJ et al. 1970).
- Subileus und Zeichen des akuten Abdomens: ca. 4% der Fälle kommen mit Subileus und / oder Zeichen des akuten Abdomens zur Aufnahme (Vakil BJ et al. 1970).
- Hyperbilirubinämie: In ca. 15% der Fälle, meist hepatozellulärer Typ, selten auch cholestatischer Typ. Letalität ca. 56% (Vakil BJ et al. 1970). Die Häufigkeit eines Ikterus bei ALA ist in einigen Studien sehr unterschiedlich. So berichten verschiedene Autoren aus Indien über eine relativ häufige Assoziation, während sie in einer anderen großen Studie aus Südafrika als eher selten beschrieben wird. Jedenfalls wird das Auftreten eines Ikterus als Indikator einer schweren Erkrankung angesehen (Ahmed M et al. 1992).
- Epigastrischer Tumor: ca. 13% der Fälle, davon befindet sich in über 50% der Fälle der ALA im linken Leberlappen (Vakil BJ et al. 1970).

- Hepatisches Koma und Praekoma: meist mit anderen Lebererkrankungen wie Hepatitis oder Zirrhose assoziiert mit einer sehr hohen Letalität von über 90% (Vakil BJ et al. 1970).

Patienten mit ALA wurden teilweise in der Literatur, in Abhängigkeit zur Dauer der vorausgegangenen Symptome und dem klinischen Verlauf, in zwei weitere Untergruppen unterteilt:

1. Patienten mit akuten Symptomen von bis zu zehn Tagen
2. Patienten mit einer Krankheitsdauer zwischen zwei Wochen und sechs Monaten mit subakuten Symptomen (Adams EB und MacLeod IN 1977b; Katzenstein D et al. 1982).

1.6.2 Klinische Syndrome durch *Entamoeba-histolytica*-Infektion

Unter dem Sammelbegriff Amöbiasis unterscheidet man zwischen asymptomatischen Amöbeninfektionen (sogenannte Amöbenzystenausscheider, die das natürliche Reservoir des Parasiten darstellen), der symptomatischen nicht invasiven intestinalen/luminalen Amöbiasis und der invasiven Amöbiasis. Die iA wiederum wird unterteilt in verschiedene klinische Erscheinungs- und Verlaufsformen der akuten (Dysenterie/Ruhr) oder chronischen nicht dysenterischen Amöben-Kolitis, sowie die extraintestinale Amöbiasis, die sich in der ganz überwiegenden Zahl der Fälle als ALA manifestiert, gelegentlich auch als Lungen- oder Hirnabszeß sowie als kutane oder urogenitale Amöbiasis, siehe Tabelle 1.2.

Tab 1.2: Klinische Syndrome durch Infektion mit *Entamoeba histolytica*:

a) Intestinale Erkrankungen:

- Asymptomatische Zystenausscheider (Kolonisation)
- Symptomatische Zystenausscheider
- Akute Rektokolitis (Dysenterie, Ruhr)
- Fulminante Kolitis mit Perforation
- Toxisches Megakolon
- Chronische nicht dysenterische Kolitis
- Pseudopolypöse Schleimhautveränderungen (sogenanntes Amöbom)
- Perianale Ulzeration

b) Extraintestinale Erkrankungen:

- Amöbenleberabszeß
- Amöbenleberabszeß, kompliziert durch Peritonitis
- Amöbenleberabszeß, kompliziert durch Empyem
- Amöbenleberabszeß, kompliziert durch Perikarditis
- Amöbenlungenabszeß
- Amöbenhirnabszeß (Orbison JA et al. 1951; Ohnishi K et al. 1994; Shah AA et al. 1994)
- Urogenitale Infektion

(Ravdin JI 1988; Ravdin 1995)

Die asymptomatische oder symptomatische *nicht* invasive Infektion ist nach folgenden Gesichtspunkten definiert:

1. Unspezifische gastrointestinale Symptome mit (intermittierenden) nicht blutigen Diarrhöen
2. Nachweis von Zysten oder Trophozoiten (Minutaformen) von Eh, jedoch keiner erythrozytenphagozytierenden Trophozoiten (Magnaformen) in mindestens drei verschiedene Stuhlproben
3. wiederholt negativer Nachweis von okkultem Blut im Stuhl
4. normale Schleimhaut bei der Darmspiegelung
5. Meist nur in geringer Konzentration nachweisbaren Antikörper gegen Eh-AG im Serum.

Die stets symptomatische *invasive* Kolitis (Akute Rektokolitis, fulminante Kolitis, toxisches Megakolon, chronische nicht dysenterische Kolitis, sogenannte Amöbom) wird definiert als:

1. Meist schleimig-blutige ("himbeergeleeartige") Stühle mit oder ohne (intermittierenden) Diarrhöen, eventuell auch Fieber in ca. 37% der Fälle
2. Nachweis von Zysten oder Trophozoiten einschließlich erythrozytenphagozytierender Magnaformen
3. Nachweis von Ulzerationen oder pseudopolypösen Schleimhautveränderungen bei der Darmspiegelung
4. Nachweis von (okkultem) Blut im Stuhl
5. Nachweis von Antikörpern gegen Eh-AG im Serum.

Heute wird die Amöbiasis in Mittel- und Nordeuropa sowie Nordamerika von Reisenden und Bewohnern der Endemiegebiete eingeschleppt. Die Amöbiasis kann nach Jahren eines symptomlosen Verlaufes im Sinne einer rein intestinal-luminalen Infektion (Zysträgerstatus) unvorhersehbar in eine invasive Verlaufsform

übergehen. Diese Eigenschaft hat in Einzelfällen immer wieder fatale Folgen für den Erkrankten, da ein kausaler Zusammenhang zwischen einem oft zeitlich weit zurückliegenden Aufenthalt in einem Endemiegebiet und einer plötzlich hochakut einsetzenden schweren und lebensbedrohlichen Erkrankung, sowohl seitens des Erkrankten als auch seitens der Ärzte, übersehen werden kann. Ohne eine gezielte Anamneseerhebung vorausgegangener Auslandsaufenthalte wird die iA häufig primär nicht in die differentialdiagnostischen Erwägungen miteinbezogen und die richtige Diagnose zeitlich erheblich verzögert. Die Seltenheit des Krankheitsbildes außerhalb der Endemiegebiete stellt ein weiteres Problem bei dessen Erkennung dar. Auch die relativ unspezifische klinische Präsentation kann zu einer Verzögerung der Diagnose beitragen.

1.6.3 Diagnostik

Die Diagnostik der iA richtet sich nach dem Manifestationsort der Erkrankung. Bei der intestinalen Form steht der mikroskopische Erregernachweis im Stuhl mittels MIF- (Merthiolat-Jod-Formaldehyd) oder SAF- (Natrium-Acetat-Formalin) fixierter Stuhlproben im Vordergrund. Aufgrund geringer Sensitivität, vor allem bei niedrigen Parasitendichten, werden heute zunehmend neuere Verfahren wie Stuhl-ELISA und -PCR eingesetzt (Troll H et al. 1997). Bei unklaren Fällen ist der koloskopische Nachweis entsprechender Schleimhautveränderungen mit Erregernachweis im Biopsiematerial möglich. Bei extraintestinalen Manifestationen ist die Sonographie die Methode der Wahl. Die Raumforderung ist meist echoarm, mit feinen Binnenechos und mit dorsaler Schallverstärkung. Die Diagnose muß durch den Nachweis spezifischer Serumantikörper gesichert werden. Der mikroskopische Nachweis von Trophozoiten im Inhaltmaterial eines ALA ist schwierig und gelingt in der Mehrzahl der Fälle nicht. Eine höhere Sensitivität wurde durch Darstellung mittels indirekter Fluoreszenz-Antikörper beschrieben, jedoch hat sich diese Methode routinemäßig nicht durchgesetzt (Wright R 1966).

Knobloch und Mannweiler zeigten 1983 erstmals den Langzeitverlauf der immundiagnostischen Parameter (Knobloch J und Mannweiler E 1983). Serum-Antikörper gegen Eh-AG sind innerhalb von sieben Tagen nach Krankheitsbeginn nachweisbar, erreichen ihre höchste Konzentration nach zwei bis acht Wochen und fallen nach vier bis sechs Monaten wieder ab. Sie können jedoch in Einzelfällen bis zu zehn Jahren persistieren, wobei es sich hierbei aber möglicherweise um unerkannte persistierende Infektionen handelt. Der Befall mit Ed verursacht keine Synthese von Serumantikörpern, während auch eine asymptomatische Infektion durch Eh eine spezifische Antikörperproduktion induziert (Ravdin JI et al. 1990). Sämtliche Antikörpertests haben den Nachteil, daß sie nach einer iA persistieren und so in

Endemiegebieten weniger hilfreich sind bei der Einschätzung, ob es sich um eine aktuelle oder zeitlich zurückliegende Infektion handelt.

1.7 KOMPLIKATIONEN

1.7.1 Fulminante Amöbenkolitis

Faktoren, die mit der Entstehung einer fulminanten AC assoziiert sind, sind Alter über 60, assoziierter Leberabszeß, zunehmende abdominale Schmerzen, Leukozytose, Hyponatriämie, Hypokaliämie und Hypalbuminämie (Chuah SK et al. 1996).

Die fulminante AC hat eine sehr hohe Mortalität von 89%. Häufigste klinische Zeichen sind abdominelle Schmerzen, Diarrhöe, rektale Blutung und Fieber. Ein ALA liegt nur in etwa der Hälfte der Fälle gleichzeitig vor. Die zeitliche Verzögerung bis zur Diagnosestellung wird als ein wesentlicher, zur schlechten Prognose beitragender Faktor angesehen. Als die mit der Mortalität korrelierenden Variablen wurden bei 55 Patienten retrospektiv die Dauer der Symptome, niedrige Leukozytenspiegel, nicht chirurgische Behandlung und nicht resezierende chirurgische Maßnahmen identifiziert (Takahashi T et al. 1997).

Perforation und Peritonitis mit dem Bild einer nekrotisierenden AC (Ellyson JH et al. 1986) sowie toxisches Megakolon sind weitere Verlaufsformen einer fulminanten AC (Gradon JD und Lutwick LI 1988).

1.7.2 Komplikationen bei Amöbenleberabszessen

In einer Studie mit 503 Fällen mit ALA fanden sich während eines 21jährigen Zeitraumes 110 Perforationen (22%) (Meng XY und Wu JX 1994). In einer retrospektiven Studie zeigten sich bei 140 Patienten mit Komplikationen bei ALA erhöhte Werte für Hämoglobin, Hämatokrit, Prothrombinzeit, Gesamtprotein, Albumin, LDH, Harnstoff-Stickstoff. Partielle Prothrombinzeit, Bilirubin, Albumin LDH, Harnstoff-Stickstoff und Leukozyten waren bei den letalen Fällen (n=6, 4,2%) stärker verändert (Munoz LE et al. 1992).

1.7.2.1 Amöbenleberabszeß: Ruptur in die Bauchhöhle / Peritonitis

Eine intraperitoneale Ruptur des ALA findet in 2-7% der Fälle statt (Lamont NM und Pooler NR 1958, Adams EB und MacLeod IN 1977b). Sie ist mit einer hohen Letalität von ca. 42% assoziiert (Eggleston FC et al. 1982). Seltene Komplikationen sind: Perforation in den Magen (Choudhury CR et al. 1975; Sakazaki S et al. 1987; De-Lima E et al. 1989), duodenohepatische Fistel (Duus BR und Sorensen L 1986), Budd-Chiari-Syndrom (Stoopen M et al. 1971).

1.7.2.2 Amöbenleberabszeß: transdiaphragmale Ruptur

Der ALA kann initial in den subphrenischen Raum perforieren mit nachfolgender Perforation in die Pleura, oder die Perforation erfolgt direkt transdiaphragmal (Abbildung 1.7.a und 1.7.b). Ein schlagartig und brutal einsetzendes Schmerzereignis, klassisches Symptom einer Perforation, fehlt in etwa der Hälfte der Fälle (Rasaretnam R et al. 1974). Die häufigsten Symptome sind Fieber, Husten und thorakale Schmerzen.

Der genaue Zeitpunkt der Ruptur läßt sich klinisch selten bestimmen, da die vage initiale Symptomatik häufig einer langsamen Progression, manchmal über Wochen hinweg, folgt. Klinisch imponieren Zeichen eines Pleuraergusses. Durch die Röntgen-Thoraxuntersuchung kann fast regelmäßig ein deutlicher Zwerchfellhochstand und Pleuraerguß demonstriert werden kann. Beide Zeichen sind jedoch keinesfalls beweisend für eine Perforation, da ein Pleuraerguß im Sinne eines Exsudates auch ohne Perforation eines ALA zustande kommen kann. In einer größeren klinischen Studie aus dem Jahre 1979 wurden 170 Fälle thorakaler Komplikationen bei ALA retrospektiv analysiert, bei 98% des Studienkollektives lag eine transdiaphragmale Ruptur vor mit einer Letalität von 18%. In 62% der Fälle wurde neben der medikamentösen Therapie eine chirurgische Intervention vorgenommen (Rohde FC et al. 1979). Innerhalb einer weiteren klinischen Studie in Sri Lanka aus dem Jahr 1974 über 31 Fälle eines Pleuraempyems nach Ruptur eines ALA wurde eine Letalität von ca. 16% bestimmt, die invasiven bzw. chirurgischen Interventionen bestanden aus Aspiration, Drainage und / oder Pleuradekortikation neben einer systemischen amöbiziden Chemotherapie (Rasaretnam R et al. 1974). Das klassische Symptom Anchovis- oder Schokoladen-saucenfarbigen Sputums wurde innerhalb dieses Kollektives übrigens nur in einem einzigen Fall beschrieben. 40 Jahre zuvor war diese Komplikation noch mit einer Letalität von 77% behaftet (Ochsner A und DeBaakey ME 1936).

In einer späteren mexikanischen Studie über 501 Fälle thorakaler Komplikationen bei ALA fanden sich 326 Rupturen, davon 175 in das Bronchialsystem (Letalität 5,2%), 106 in den Pleuraraum (Letalität 14,2%), fünf in das Perikard (Letalität 60%), 39 in Pleura und Bronchialsystem (Letalität 23%) und einen Fall einer gleichzeitig vorliegenden Ruptur in Pleura und Perikard (Letalität 100%).

Abb. 1.7.a. Transdiaphragmale Ruptur (Pfeil) eines Amöbenleberabszesses. Sonographischer Interkostalschnitt rechts.

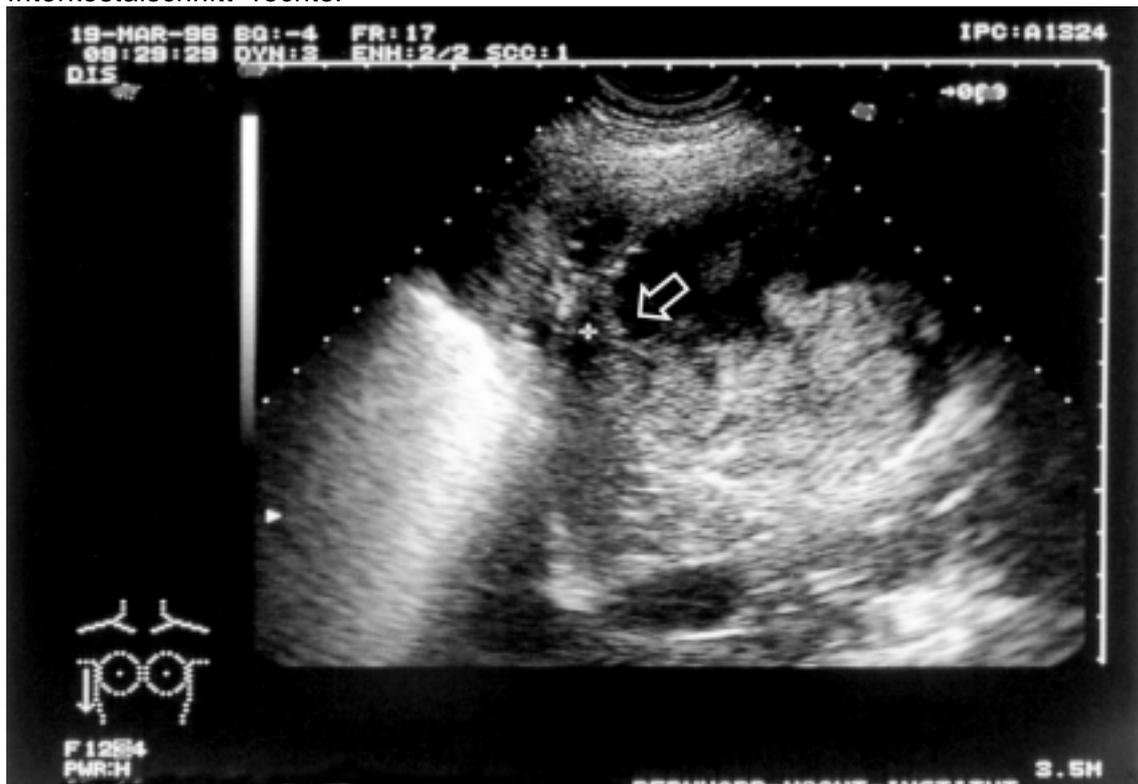


Abb. 1.7.b. Transdiaphragmale Ruptur eines Amöbenleberabszesses. Sonographischer Interkostalschnitt rechts, zwei Tage später.



Die Gesamtleletalität bei Ruptur lag in dieser Studie bei 11,4%. Als klinische Zeichen wurden eine Schmerzverstärkung oder -verlagerung nach thorakal, Dyspnoe, respiratorische Insuffizienz, Hämoptyse und Expektoration nekrotischen Materials sowie Sepsis, Tamponade und Schock beschrieben. Therapeutisch kamen neben einer amöbiziden Chemotherapie mit Metronidazol (2,4 g/d/10 Tage), Dihydroemetin (1 mg/kg KG/10 Tage) und Chloroquin (500-750 mg/d/15 - 21 Tage) und die großlumige transthorakale Drainage (min. Charrière 30) mit hohem kontinuierlichem Sog zur Anwendung. Amöben wurden in dem gewonnenen Material in 10% der Fälle beobachtet. Eine natürliche Drainage über das Bronchialsystem hatte per se eine günstige Prognose mit rascher klinischer Besserung, insbesondere dann, wenn unterstützende Maßnahmen wie Physiotherapie, Absaugung via Bronchoskopie und sekundäre transbronchiale Drainage angeschlossen wurden. Allerdings wurde nicht mit einer Kontrollgruppe mit rein konservativer Therapie verglichen. (Ibarra-Perez C 1981)

Die perikardiale Amöbiasis bei ALA im linken Leberlappen ist eine seltene und gefürchtete Komplikation. Die Häufigkeit beträgt 2,8% im Vergleich zur Häufigkeit der ALA-Ruptur und 7,5% im Vergleich zur Häufigkeit der pleuropulmonalen Amöbiasis. Die Letalität liegt zwischen 95% und 100% (Kapoor OP und Shah NA 1972; Adeyemo AO und Aderounmu A 1984).

1.7.2.3 Seltene Komplikationen des Amöbenleberabszesses

Cavathrombose und Lungenembolie (Krishnan K et al. 1986; Fuad M et al. 1994), Thrombose der V. cava und des rechten Vorhofes (Hodkinson J et al. 1988) sowie intrabiliäre ALA-Ruptur (Ibrarullah M et al. 1994; Agarwal DK et al. 1995) sind als seltene Komplikationen des ALA beschrieben worden.

1.8 THERAPIE

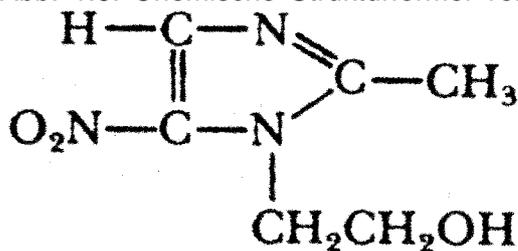
Alle Formen der Amöbiasis sind durch alleinige Chemotherapie fast immer behandelbar. Prinzipiell muß bei der Therapie darauf geachtet werden, daß möglichst sowohl eine Lumenwirksamkeit als auch eine systemische Wirksamkeit mit den Medikamenten beziehungsweise den Kombinationen von Medikamenten zur Anwendung kommt (Dietrich M 1980).

1.8.1 Systemische Chemotherapie

1.8.1.1 Metronidazol und andere 5-Nitroimidazole

Metronidazol (MNZ) (Abbildung 1.8) wurde erstmals 1961 von Cosar als effektives Chemotherapeutikum gegen Eh beschrieben. Seit 1974 stellt diese Substanz das Therapeutikum der ersten Wahl bei der Behandlung der invasiven Amöbiasis dar (Trevino-Garcia-Manzo N 1989). MNZ ist das Mittel der Wahl zur Behandlung der iA und wird in der Dosierung von 750 mg dreimal täglich über 5

Abb. 1.8. Chemische Strukturformel von Metronidazol



bis 10 Tage oral empfohlen (Powell SJ et al. 1966; Adeyemo AO und Aderounmu A 1984; Maltz G und Knauer CM 1991; Freeman CD et al. 1997).

Ornidazol wird in einer Dosierung von 1-2 g täglich über 7-10 Tage eingesetzt. Die Wirksamkeit gegen Eh ist mit der von MNZ vergleichbar (Bassily S et al. 1987). Daneben ist auch Tinidazol in einer Dosis von 2 g pro Tag wirksam.

1.8.1.2 Chloroquin

Chloroquin (Chq) ist beim ALA wirksam und kann in schweren Fällen zusätzlich gegeben werden. Die initiale Dosierung beträgt 600 mg Chloroquinbase pro Tag über zwei Tage, dann 300 mg pro Tag für 2 (- 3) Wochen (Jayawickrema US und Lionel NDW, 1975).

1.8.1.3 Dihydroemetin

Dihydroemetin (DHE) ist bei der iA wirksam und wird in einer Dosierung von 60 mg/kg KG über 10 Tage in Kombination mit MNZ und /oder Chloroquin eingesetzt (Martinez-Palomo A 1986).

1.8.2 Topische (nicht-systemische) Chemotherapie

Die systemisch wirksamen amöbiziden Chemotherapeutika sind nicht ausreichend wirksam gegen Zysten von Eh im Lumen des Darmes. In einer prospektiven Studie fand man eine asymptomatische Darmkolonisation mit ausschließlich pathogenen Eh in 72% der Patienten mit ALA. Obwohl 100% der ALA klinisch auf MNZ ansprachen (n=50), konnte dadurch bei 55,5% keine Darmlumensanierung erreicht werden. Eine

Reinvasion fand in etwa 15% dieser Fälle statt. Dies unterstreicht die Notwendigkeit der Darmlumensanierung bei Patienten mit ALA bereits aus epidemiologischer Sicht (Irusen EM et al. 1992). Es ist daher notwendig, bei nachgewiesener Eh-Infektion (mit Differenzierung von Ed oder mit Nachweis spezifischer Antikörper gegen Eh-AG) luminal wirksame Substanzen einzusetzen. Bei iA wird einheitlich empfohlen, eine luminale Therapie der systemischen unmittelbar anzuschließen, selbst wenn im Stuhl bei mehrmaliger Untersuchung keine Zysten nachweisbar sind.

Wirksame Medikamente zur Darmlumensanierung sind Diloxanidfuroat in einer Dosierung von 3 mal 500 mg pro Tag für 10 Tage oder alternativ Paromomycin in der Dosierung von 30 mg/kg/d in drei Dosen über 5 bis 10 Tage (McAuley JB et al. 1992; McAuley JB und Juranek DD 1992).

Weniger Konsens besteht in der Behandlungsindikation asymptomatischer Amöben-Ausscheider. So werden diese in den Endemiegebieten der Entwicklungsländer aufgrund des hohen Reinfektionsrisikos, der Kosten, der hohen Seroprävalenz (25% der Gesamtbevölkerung) und weil ein billiger und einfach durchzuführender Test wie der AGtest im Stuhl zur Differenzierung zwischen Eh und Ed noch nicht allgemein zur Verfügung steht, üblicherweise nicht behandelt. Es bleibt abzuwarten, ob sich diese Praxis mit der zunehmenden Verfügbarkeit eines solchen Testes ändern wird. Bei asymptomatischen Amöben-Ausscheidern in Nicht-Endemiegebieten, welche die Infektion anderweitig erworben haben, sollte grundsätzlich eine Immundiagnostik und bei Verfügbarkeit auch eine Differenzierung zwischen Ed und Eh angestrebt werden. Eine Behandlungsindikation mit luminal wirksamen amöbiziden Chemotherapeutika ist bei diesem Personenkreis in jedem Fall gegeben, wenn spezifische Antikörper gegen oder Eh selbst identifiziert wird. Sind dagegen keine Antikörper nachweisbar und eine Differenzierung nicht praktikabel, wird man sich bei fehlendem Reinfektionsrisiko angesichts der recht gut verträglichen luminalen Therapie in den meisten Fällen für eine solche entscheiden. Diese Diskussion wird mit der zunehmenden Verfügbarkeit des Stuhl-AGtestes zur Differenzierung zwischen Eh und Ed ohnehin von abnehmendem Interesse sein.

1.8.3 Therapieversager

Immer wieder wurde und wird über Fälle von Therapieversagern bei Therapie mit MNZ und anderen amöbiziden Chemotherapeutika bei iA berichtet (Weber DM 1971; Griffin F Jr. 1973; Henn RM und Collin DB 1973; Fisher LS et al. 1976; Koutsaimanis KG et al. 1979; Gouet D et al. 1982; Thompson J Jr. et al. 1985). Häufig sind diese Fallberichte unvollständig und somit in ihrer Aussage anfechtbar. Folgende Probleme tauchen bei der Beurteilung derartiger Fälle auf:

1. Unterschiedliche Applikationsart: Interessanterweise wurden 12 Stunden nach oraler Gabe höhere MNZ-Konzentrationen in der ALA-Flüssigkeit gemessen, als postoperativ nach intravenöser Applikation (Houghton GW et al. 1979; Cushing AH et al. 1985). Dies wird mit einer veränderten Pharmakokinetik im Nekroseprozeß zu erklären versucht. Die orale Gabe von MNZ wird daher im Allgemeinen bevorzugt.
2. Fehlende oder mangelhafte Messung von Serum- und Kompartmentspiegeln der eingesetzten amöbiziden Substanz und deren Metabolite, da beispielsweise die Eliminationshalbwertszeit von kommerziellen MNZ-Darreichungen bei verschiedenen Individuen deutliche Unterschiede aufweist (McGilveray II et al. 1978). Dosierung und Dauer der medikamentösen Therapie differieren ebenfalls zwischen und teilweise auch innerhalb der einzelnen Studien.
3. Unterlassene luminal wirksame Chemotherapie während oder unmittelbar nach der systemisch-amöbiziden Chemotherapie und dadurch mögliche Rezidiventwicklung (Irusen EM 1992).
4. Möglichkeiten der Reinfektionen durch Exposition, z.B. innerhalb von Lebensgemeinschaften auch außerhalb eines Endemiegebietes.

Noch ist nicht gänzlich geklärt, ob der klinische Terminus "Therapieversager" ein biologisches, pharmakokinetisches oder gar ein reines Definitionsproblem darstellt. Von biologischer Seite gibt es keine Beweise für eine in-vitro Resistenz von Eh gegen MNZ und -metabolite. Auch scheint es keine Unterschiede in der minimalen Hemmkonzentration von MNZ gegenüber verschiedenen Stämmen von Eh aus unterschiedlichen Erdteilen zu geben (Chintana T et al. 1986; de-la-Rey-Nel J et al. 1989; Ravdin JI 1995). Von pharmakokinetischer Seite gibt es allerdings Hinweise auf eine geringgradig veränderte Bioverfügbarkeit von MNZ bei bestehenden Kolitiden und hospitalisierten bzw. schwerkranken Patienten (Lau AH et al. 1992).

Nach einer Veröffentlichung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird das Versagen der Therapie bei Amöbiasis wie folgt definiert (Powell SJ 1969):

AC: Persistierender oder wiederkehrender Nachweis von Trophozoiten oder Zysten von Eh nach Abschluß der Therapie. Verdächtig als Versagen der Therapie ist die nachweisliche Persistenz rektaler Ulzerationen auch bei nicht persistierendem Nachweis von Eh.

ALA: Persistierende oder wiederkehrende Symptome nach Abschluß der Therapie. Beweisend ist die Darstellung von Eh durch Aspiration.

Darüber hinaus werden aber auch Phänomene wie die ALA-Ruptur (Thompson J Jr. et al. 1985), die Entwicklung eines neuen ALA (Fisher LS et al. 1976) oder eine Größenzunahme des ALA unter konservativer Behandlung als Indizien des Therapieversagens gewertet.

Dabei wurde aber dem Zeitfaktor bisher nur unzureichend Rechnung getragen. So gibt es bisher offensichtlich keinen einheitlichen Konsens darüber, bis wann denn ein Patient auf die konservative Therapie klinisch ansprechen müsse, oder umgekehrt, ab wann denn ein mangelndes klinisches Ansprechen als Therapieversagen anzusprechen sei und welche Symptome und Kriterien dazu hinzu zu ziehen seien. Die Definition eines Therapieversagers ist uneinheitlich und meist subjektiv gefärbt, da klinische Beobachtungsparameter hinzugezogen werden wie z.B. die Schmerzintensität. Keine Besserung der Beschwerden wie Fieber und Schmerz innerhalb der ersten drei bis fünf Tage nach Therapieeinleitung wird von den meisten Autoren als Versagen der Therapie gewertet (Ravdin 1995; Ravdin JI und Petri WJ 1995). Bezüglich Laborparametern gibt es dahingehend keine einheitlichen Empfehlungen.

Prospektive randomisierte Vergleichsstudien zu der Frage, wie die sog. Therapieversager optimal zu behandeln seien, sind rar und zeichnen sich meist durch relativ kleine Fallzahlen aus: Singh et al. untersuchten prospektiv 50 Patienten, die bereits einer Feinnadelpunktion unterzogen worden waren und auf MNZ in hoher Dosis nicht angesprochen hatten (Singh JP und Kashyap A 1989). Es geht jedoch nicht aus der Veröffentlichung hervor, wie und zu welchem Zeitpunkt dieses Nichtansprechen definiert wurde (Bias). Die Wiederholung der konservativen Vorgehensweise, diesmal mit Dihydroemetin, wurde randomisiert verglichen mit therapeutischer Aspiration, offener chirurgischer Drainage und perkutaner Drainage. Die besten Ergebnisse im Hinblick auf subjektive Besserung (Schmerz), Komplikationen, Therapieversagen, Hospitalisierungsdauer und Rückbildungsgeschwindigkeit des ALA erzielte die perkutane Drainage. Wie in anderen klinischen Studien wurde aber auch hier offensichtlich die offene chirurgische Drainage und Peritoneallavage via Laparotomie als ultima ratio bei intraperitonealer Perforation angesehen, was die Randomisierung und die Aussagekraft entsprechend einschränkt, da die schwerkranken Patienten in diese Gruppe aufgenommen wurden mit im Vergleich entsprechend schlechten Gesamtergebnissen.

In einer großen mexikanischen prospektiven Studie mit 170 Therapieversagern wurden diese einer oder wiederholter perkutanen Drainage unterzogen. Nur in fünf

Fällen ergaben sich Komplikationen, allerdings war die Nachbeobachtungszeit nur sehr kurz (Mogollon Prado A et al. 1999).

1.8.4 Invasives / chirurgisches Vorgehen

Bei der Behandlung des ALA ist MNZ das Amöbizid der Wahl. Die offene chirurgische Behandlung ist kontraindiziert. Im Falle eines Versagens der amöbiziden Therapie ist eine CT- oder ultraschallgesteuerte Drainageeinlage indiziert (Donovan AJ et al. 1991). Diese Vorgehensweise wird mittlerweile auch bei Komplikationen wie der ALA-Ruptur, selbst bei begleitendem Peritonismus und Schock empfohlen (Ken JG et al. 1989; Baijal SS et al. 1995).

1.9 PROBLEMSTELLUNG

Ausgehend von den vorausgegangenen Überlegungen ist es wünschenswert, das Versagen einer konservativen Therapie präziser zu definieren. Dazu muß zunächst die Dynamik des normalen Verlaufes beschrieben werden. Zur Beurteilung des klinischen Verlaufes ist neben der subjektiven ärztlichen Beobachtung und Untersuchung auch die Veränderung der meßbaren Parameter von Bedeutung. Weder der immundiagnostische, noch der bildgebende zeitliche Verlauf gibt aber Aufschluß über den Erfolg einer amöbiziden Therapie während und unmittelbar nach deren Abschluß, da sich diese Größen nur sehr langsam und weit über die Behandlungsphase hinaus noch verändern und sogar monate- bis jahrelang persistieren können (Knobloch J und Mannweiler E 1983; Sharma MP et al. 1995).

In der Vergangenheit wurden zahlreiche pathologische Laborparameter bei der iA, insbesondere bei ALA, beschrieben. Vereinzelt wurden diese auch im zeitlichen Verlauf unter und nach Therapie beschrieben, jedoch wurde bei älteren Studien das Grundkollektiv nicht strikt auf ALA beschränkt und die heute obsolete "Amöbenhepatitis" mit in das Studienkollektiv aufgenommen (Ramachandran S et al. 1972a; Ramachandran S et al. 1972b), oder die Beobachtungen beschränkten sich auf einige wenige Parameter (Ahmed M et al. 1992). Die Persistenz bestimmter Laborparameter wie Leukozyten und BSG sowie der erhöhten Körpertemperatur wurden zum Teil als Kriterien für ein Versagen der Therapie hinzugezogen (Käser TE, 1992). Unserer Kenntnis nach liegt bisher jedoch keine Studie vor, innerhalb derer an einem größeren Kollektiv verschiedene Laborparameter und die bildgebenden Verfahren bei ALA parallel im zeitlichen Verlauf untersucht und dargestellt wurden. Es gilt, die zeitliche Veränderung dieser objektivierbaren Größen der Routinediagnostik, insbesondere während der konservativen Behandlung von üblicherweise zehn Tagen, zu beschreiben. Geprüft werden soll die Frage, ob und

welche dieser Parameter geeignet sind, die Aussage über den Genesungsverlauf unter und nach Therapie zu erleichtern und zu erhärten und damit eine Basis zu einer präziseren Definition eines Therapieversagens zu schaffen.

1.10 ZIEL DER DISSERTATION

Hypothese: Die Verlaufparameter erreichen innerhalb von acht bis zehn Tagen nach Einleitung der konservativen Therapie den Normbereich.

Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie ist es in erster Linie, den zeitlichen Verlauf der verschiedenen objektiven Verlaufparameter während und nach Therapie der invasiven Amöbiasis zu beschreiben und untereinander zu vergleichen, um Vorschläge zur Vereinheitlichung der Definition eines Therapieversagens erarbeiten zu können. Es geht also um die Beschreibung des "Normalfalles" eines seltenen Krankheitsbildes anhand eines relativ großen Kollektives. Außerdem sollen einzelne interessante Krankheitsverläufe als Kasuistiken dargestellt werden.

2. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN:

2.1 EINSCHLUSSKRITERIEN

Gesichtet wurden zunächst sämtliche Krankenakten von den 518 Fällen mit der Abschlußdiagnose "Amöbiasis", welche im Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin in den Jahren 1976 bis 1996 stationär behandelt worden waren. Von den darin enthaltenen 202 Fällen mit der Abschlußdiagnose einer invasiven Amöbiasis erfüllten 153 die Einschlußkriterien dieser Studie:

1.: Amöbenleberabszeß:

- Systemische-amöbizide Therapie mit Nitroimidazol-Derivaten oder DHE unter stationären Bedingungen im BNI, 1976 bis 1996
- bekannter Zeitpunkt des Beginnes der amöbiziden Chemotherapie, die im BNI entweder eingeleitet oder fortgesetzt wurde
- Klinik: Akuter oder subakuter Verlauf und
- Darstellung einer oder mehrerer Raumforderungen in der Leber mittels Sonographie (hypodense Raumforderung), Szintigraphie (Aktivitätsaussparung) oder Computertomographie (hyperdense Raumforderung, gegebenenfalls mit Kontrastmittelanreicherung im Randbereich bei Anwendung von Kontrastmitteln) und
- Nachweis von Antikörpern gegen Eh-AG oder histologischer/zytologischer Nachweis von Eh.

2.: Amöbenkolitis:

- Systemische-amöbizide Therapie mit Nitroimidazol-Derivaten oder DHE unter stationären Bedingungen im BNI, 1976 bis 1996
- bekannter Zeitpunkt des Beginnes der amöbiziden Chemotherapie, die im BNI entweder eingeleitet oder fortgesetzt wurde
- Klinik: Akute oder chronisch verlaufende Diarrhöen und/oder Blut- und/oder Schleimbeimengungen im Stuhl und
- histologischer Nachweis von Amöben in der Gewebebiopsie oder Magnaformen von Eh im Stuhl
- Nachweis von Zysten und/oder Minutaformen von Eh im Stuhl und Nachweis von Antikörpern gegen Eh-AG.

49 Fälle (30 ALA, 19 AC) erfüllten diese Einschlußkriterien nicht, wie in der folgenden Tabelle 2.1 aufgeschlüsselt.

Tab. 2.1: Gründe und Anzahl der nicht eingeschlossenen Fälle

Nicht erfüllte Einschlusskriterien:	ALA:	AC:	Summe:
1SCheBNI unbekannt (Nachuntersuchungen oder späte Verlegungen) oder ausschließlich obsolete amöbizide Chemotherapeutika :	23	5	28
Gutachten-Erstellung:	2	0	2
Nicht ausreichend gesicherte Diagnose:	3	12	15
Akte nicht verfügbar:	1	1	2
Nur ambulante Behandlung:	1	1	2
Summe:	30	19	49

Wurden während derselben stationären Behandlung die Diagnosen AC und ALA bei demselben Patienten gestellt, wurde dieser dem Kollektiv ALA zugeteilt.

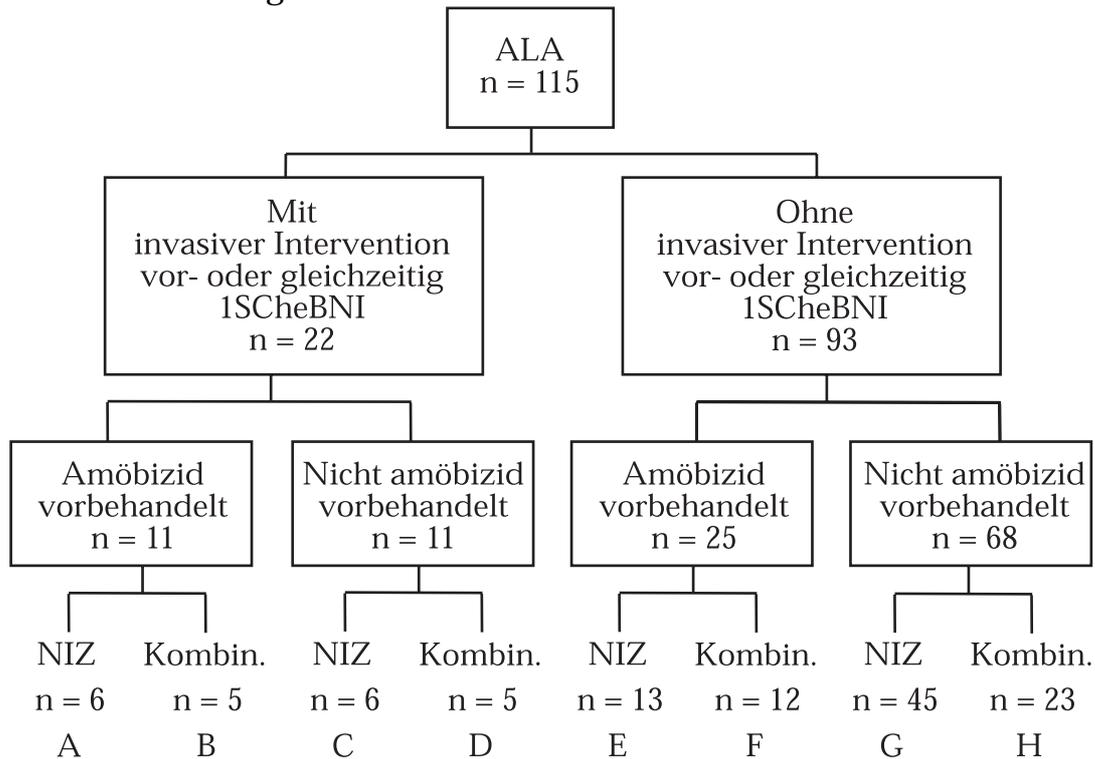
2.2 ZEITLICHE STANDARDISIERUNG UND THERAPEUTISCHE EINFLÜSSE

Aus Gründen der Datenverfügbarkeit konnte die erste systemisch-amöbizide Chemotherapie leider nicht in allen Fällen zur Standardisierung des Zeitpunktes 0 innerhalb dieser Studie herangezogen werden. Als Zeitpunkt 0 wurde daher der erste Tag der systemisch-amöbiziden Chemotherapie, die im BNI entweder eingeleitet oder fortgeführt wurde, festgelegt. 36 von 115 ALA- und 5 von 38 AC-Fällen werden daher als "amöbizid vorbehandelt" bezeichnet.

In Abhängigkeit zu den einzelnen therapeutischen Einflüssen im zeitlichen Verlauf ergibt sich für das Kollektiv ALA folgende Verteilung¹:

¹ In der Gruppe "ohne invasive Intervention vor- oder gleichzeitig 1SCheBNI" sind auch 12 Patienten enthalten, die nach Einleitung der SCheBNI einer invasiven Intervention unterzogen wurden, wovon zwei nicht im Zusammenhang mit der iA standen. Dies wurde der Übersichtlichkeit wegen dort nicht gesondert dargestellt.

Abb.2.1: Verteilung des Patientenkollektivs



Definitionen:

1ScheBNI: Zeitpunkt 0 der im BNI eingeleiteten oder dort fortgeführten systemischen amöbiziden Chemotherapie

Kombin. : Kombinationstherapie: 5-Nitroimidazolderivat + Chloroquin oder Dihydroemetin + Chloroquin oder 5-Nitroimidazolderivat+Chloroquin+Dihydroemetin

Die folgende Tabelle 2.2 gibt Auskunft über die Herkunft der Patienten, unterteilt nach den in der oben wiedergegebenen Grafik definierten Gruppen A bis H.

Tab. 2.2: Herkunft und Diagnose pro Gruppe A-H: (5-Nitroimidazol-Monotherapie vs. Kombinationstherapie)

	Gruppe: A	B	C	D	E	F	G	H	Summe
Diagnose und Herkunft:									
ALA aus Endemiegebiet	2	2	3	1	4	2	17	9	40
ALA aus Nicht-Endemiegebiet	4	3	3	4	9	10	28	14	75
Summe ALA	6	5	6	5	13	12	45	23	115
A.-Kolitis aus Endemiegebiet	0	0	0	0	0	1	5	0	6
A.-Kolitis aus Nicht-Endemiegebiet	0	0	0	0	3	1	27	1	32
Summe A.-Kolitis	0	0	0	0	3	2	32	1	38
Summe gesamt	6	5	6	5	16	14	77	24	153

Diese Graphik und Tabelle verdeutlichen, daß ein Gruppenvergleich aufgrund der mannigfaltigen Einflüsse und Merkmale innerhalb dieser Studie nicht sinnvoll wäre und daß ein Ausschluß von Patienten mit bestimmten Merkmalen zwangsläufig zu einem unerwünschten Bias bzw. zu einer deutlichen Reduktion der Fallzahl beigetragen hätte. Vielmehr war die Absicht, durch eine möglichst große Fallzahl eine entsprechend hohe Datendichte pro Zeitklasse entsprechend der zeitlichen Standardisierung zu erreichen. Somit ist auch die Anzahl der Meßwerte in den Zeitklassen innerhalb einer Graphik nicht identisch, da die Messungen mit unterschiedlicher Häufigkeit und unterschiedlichen Zeitintervallen vorgenommen wurden. Dabei ist jeder Patient aber pro Zeitklasse maximal mit einem Wert vertreten. Lagen mehrere Messwerte eines Patienten pro Zeitklasse vor, wurde daraus jeweils das arithmetische Mittel errechnet und eingebracht.

Es handelt sich also bei der vorliegenden retrospektiven Studie im strengeren Sinne nicht um eine Verlaufsbeschreibung, sondern um die Beschreibung der Höhe der einzelnen Entzündungsparameter in zeitlicher Abhängigkeit zu einem fest definierten Ereignis, nämlich der Einleitung der amöbiziden Therapie, anhand eines relativ großen Kollektives. Dies ist bei der Interpretation der Graphiken streng zu berücksichtigen. Dementsprechend kann auch keine Aussage zum "normalen" oder "abnormen Verlauf" eines Parameters gemacht werden, ebenso wie die Ergebnisse nicht verallgemeinert werden können und auch keine prognostische Aussage abgeleitet werden kann. Vielmehr sollte die Beschreibung der Höhe der Entzündungsparameter in den einzelnen Zeitklassen als Einzelereignis mit klar definiertem zeitlichen Abstand zum Zeitpunkt 0 verstanden und interpretiert werden. Bei den Berechnungen der Signifikanzen der Veränderung eines Parameters nach Wilcoxon wurden daher grundsätzlich die paarigen Stichproben am Tag 0 ± 1 und am Tag 8-10 verarbeitet, da die meisten Patienten über diesen Zeitraum behandelt und beobachtet werden. Es ist daher von Interesse festzustellen, ob sich innerhalb dieser Zeitspanne signifikante Veränderungen der Wertepaare der einzelnen Parameter ergeben. In diese Berechnungen gingen natürlich jeweils nur die Fälle ein, bei denen auch entsprechende Wertepaare vorlagen, weswegen n hier regelmäßig kleiner ist als in den entsprechenden Graphiken, in die alle vorliegenden Werte Eingang fanden. Lediglich bei der Darstellung der relativen Veränderung der ALA-Durchmesser mußten Patienten ausgeschlossen werden, bei denen nur ein Meßwert vorlag oder bei denen kein Ausgangswert als Referenzwert vorlag.

2.3 DIAGNOSTIK

2.3.1 Nachweis von Amöben im Stuhl

Der Nachweis von Amöben im Stuhl erfolgte nach drei verschiedenen Verfahren:

1. Nativstuhl: Eine körperwarme, frische Stuhlprobe wird mit physiologischer (0,9%) Kochsalzlösung aufgeschwemmt, zur Färbung mit Lugol-Lösung versetzt und sogleich mikroskopisch untersucht. Vitale Trophozoiten sind dabei an der charakteristischen amöboiden Fließbewegung erkennbar, ebenso sind auch Zysten gut erkennbar.
2. Merthiolat-Jod-Formaldehyd-Konzentrationsstechnik (MIF): Die mit Merthiolat-Formaldehyd-Lösung fixierte und konservierte Stuhlprobe wird mit Lugol-Lösung zur Anfärbung der glykogenhaltigen Strukturen der Amöben und mit Diethylether versetzt und durchmischt. Nach grober Filtrierung (Drahtsieb) und zweiminütigem Stehen wird über eine Minute bei 1.600-2.000 UpM zentrifugiert und anschließend, nach Entfernung des Detrituspfropfes und des flüssigen Überstandes, das Sediment mikroskopisch durchsucht. Neben Protozoen werden auch Helmintheneier und -larven erfaßt. Neben der Anreicherung hat diese Methode den Vorteil der Konservierung, die auch einen Versand der Stuhlproben erlaubt.
3. Kultur nach Robinson (Tannich E et al. 1991a).

2.3.2 Endoskopische Verfahren

Unter den endoskopischen Verfahren kam in der überwiegenden Zahl der Fälle die starre Rektoskopie zur Anwendung.

2.3.3 Bildgebende Verfahren

Die Szintigraphie der Leber wurde mittels $^{99}\text{Tc(m)}$ -Schwefelkolloid (3-5 μCi) vorgenommen. Die Ultraschalluntersuchungen wurden entsprechend dem Stand der technischen Entwicklung schrittweise verfeinert, bis hin zu einem modernen real-time B-mode scan mit 3,5 MHz Linear- und Sektorschallköpfen. Die Röntgendarstellung der Thoraxorgane erfolgte standardmäßig in zwei Ebenen. Der Befund wurde durch den Chefarzt der radiologischen Abteilung des Hafenkrankehauses Hamburg erhoben und schriftlich dokumentiert.

2.3.4 Immundiagnostische Verfahren

Die vier immundiagnostischen Verfahren, welche bei dem hier beschriebenen Studienkollektiv zur Anwendung kamen, wurden 1983 in einer anderen am Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin durchgeführten kontrollierten Studie

über 216 Patienten mit ALA bezüglich ihrer Sensitivität und der zeitlichen Dynamik der Antikörperkonzentrationen im Serum untersucht. Ab Erkrankungsbeginn ergaben sich folgende Sensitivitäten:

Tab. 2.3: Sensitivität (in %) und Verlauf verschiedener immundiagnostischer Verfahren

Test	Woche 1	Woche 2	Woche 3	max. Konzentration	Beginn Konzentration-abfall
EIA:	100	100	100	3. Woche	6. Monat
KBR:	72,7	89,7	99,1	2. Monat	4. Monat
IHA:	72,7	72,4	86,9	4. Woche	6. Monat
LA:	60	88	96	2. Woche	2. Jahr

(Modifiziert nach Knobloch J und Mannweiler E 1983)

Ein wesentlicher Abfall der Serumkonzentrationen war in den meisten Fällen innerhalb des ersten Jahres nach amöbizider Chemotherapie zu verzeichnen, in Einzelfällen waren spezifische Antikörper aber noch nach zehn Jahren nachweisbar. Die längste Persistenz zeigte der EIA-, die kürzeste der IHA-Test. Die stärksten Schwankungen in und nach der Akutphase wiesen EIA und KBR auf.

Aus diesen Ergebnissen läßt sich zusammenfassend ableiten, daß EIA und KBR aufgrund ihrer hohen Sensitivität in der Akutphase von wesentlicher diagnostischer Bedeutung sind, während in der Nachbeobachtungsphase die Antikörperkonzentrationen weniger hilfreich sind in der Beurteilung der Genesung (Knobloch J und Mannweiler E 1983).

Der positive immundiagnostische Befund wurde in der vorliegenden Studie als Einschlußkriterium definiert. Auf Grund der Beobachtungsperiode zwischen 1976 und 1996 und den 1983 veröffentlichten Ergebnissen von Knobloch kamen die vier immundiagnostischen Verfahren unterschiedlich häufig zur Anwendung (Tab. 2.4).

Tab. 2.4: Anwendung der verschiedenen immundiagnostischen Verfahren

Test	ALA (n = 115)		AC (n = 38)	
	Anzahl	davon positiv	Anzahl	davon positiv
EIA	60	60 (100%)	9	7 (77,7%)
IHA	46	40 (86,9%)	9	7 (77,7%)
KBR	115	1 (0,9%)	18	14 (77,7%)
LA	36	34 (94,4%)	12	11 (91,7%)

2.3.5 Physikalische Verfahren

2.3.5.1 Körpertemperatur

Definiert wurde Fieber als Körpertemperatur über 38° C. Gemessen wurde die Körpertemperatur mit den üblichen Quecksilber- oder elektronischen Thermometern. Die maximale Körpertemperatur pro Tag wurde direkt aus der Temperaturkurve der Krankenblätter entnommen, die mit einer Genauigkeit von 0,1°C ablesbar war. Da teils rektal, teils oral oder axillar gemessen worden war, aber die Methode der Messungen nur unregelmäßig dokumentiert worden war, wurde keine Korrektur der Werte vorgenommen.

2.3.5.2 Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit

Die Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit (BSG) wurde nach dem Verfahren nach Westergren entsprechend den Empfehlungen des International Committee for Standardization in Haematology (ICSH) von 1977, bzw. der DIN-Norm 58935, Teil 1, von 1982 bestimmt. Dabei wurde eine mit Citrat versetzte Blutprobe in einem mit Millimeterskalierung versehenen Röhrchen aufgezogen und senkrecht positioniert. Die Ablesung des Abstandes zwischen der Flüssigkeitsoberfläche und dem oberen Rand der Erythrozytensäule erfolgte nach einer (und zwei) Stunde(n). Da die Ablesung nach zwei Stunden keine wesentlichen Zusatzinformationen lieferte, wurde hier lediglich der Meßwert nach einer Stunde erfaßt.

Die Referenzbereiche sind abhängig von Geschlecht und Alter des Patienten, siehe folgende Tabelle.

Tab. 2.5: Referenzbereiche der Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit (Thomas, 1992)

Alter:	< 50 Jahre	>50 Jahre
Weiblich:	<20 mm/h	bis 30 mm/h
Männlich:	<15 mm/h	bis 20 mm/h

2.3.6 Laborparameter

2.3.6.1 Leukozyten

Die Bestimmung der Leukozyten erfolgte mittels Coulter. Das Coulter Prinzip beruht auf der Messung von Widerstandsänderungen, die von Teilchen hervorgerufen werden, die in einer leitfähigen Flüssigkeit suspendiert sind und durch eine kleine Kapillaröffnung gezogen werden. Die Anzahl der Impulse ergibt die Anzahl der gezählten Zellen.

Beim Erwachsenen liegt der Referenzbereich der normalen Leukozytenzahl zwischen 4,4-11,3 (Median 7,8) · 10⁹/l (Williams WJ et al. 1990).

2.3.6.2 C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein (CRP) wurde nach dem Verfahren der Immunnephelometrie quantitativ bestimmt. Dabei kam ein spezifischer Antikörper (Behring-Werke) zum Einsatz. Die daraus und mit dem in der Serumprobe enthaltenen CRP gebildeten Immunkomplexe ergeben eine Trübung, deren Dichte proportional zur gegebenen Konzentration von CRP in der Probe ist und die durch Messung der Extinktion bei 290 nm photometrisch quantitativ bestimmt wird. Der Referenzbereich beim Erwachsenen beträgt 0,068-8,2 mg/l (Hind C und Pepys M 1984).

2.3.6.3 Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT, ALAT), -Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT, ASAT) und alkalische Phosphatase (AP)

Die Enzyme Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase syn. Alanin-Aminotransferase (SGPT, ALAT), Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase syn. Aspartat-Aminotransferase (SGOT, ASAT) und alkalische Phosphatase (AP) im Serum wurden spektralphotometrisch quantitativ bestimmt (Datta DV et al. 1978):

Reaktion zur Bestimmung der Serumkonzentration der SGOT:



Reaktion zur Bestimmung der Serumkonzentration der SGPT:



Reaktion zur Bestimmung der Serumkonzentration der AP:



Gemessen wurde mittels optischer Spektrometrie die Abnahme der NADH-Konzentration pro Zeiteinheit bei 334 nm (SGOT, SGPT) bzw. die Konzentration des p-Nitrophenol bei 405 nm (AP). Ab 1995 wurden im BNI diese Analysen von lösungs- auf trockenchemische Verfahren umgestellt, eine Vergleichbarkeit der gemessenen Werte wurde durch Abgleich nach internationalen Standards bzw. der Gesellschaft für klinische Chemie gewährleistet (Bergmeyer 1974).

Referenzbereiche:

ASAT/SGOT: ≤ 17 U/l

ALAT/SGPT: ≤ 23 U/l

Alkalische Phosphatase: 40-190 U/l

2.3.6.4 Bilirubin (gesamt)

Bis Dezember 1994 erfolgten die Bilirubinbestimmungen mit der naßchemischen Methode nach Jendrassik/Grof. Bilirubin bildet mit diazotierter p-Aminobenzolsulfonsäure einen Azofarbstoff, der quantitativ durch Messung der Extinktion bei 540 und 460 nm gemessen wird. Nach Dezember 1994 erfolgten die Bestimmungen trockenchemisch. Bei der trockenchemischen Bestimmung befinden sich die Reagenzien und Indikatoren fest auf den aus mehreren Schichten aufgebauten Testplättchen. Der Meßvorgang erfolgt mittels Reflexionsbestimmung. Der Referenzbereich beträgt für Bilirubin (gesamt) im Serum: 0,3-1 mg/dl (Appel W und Thomas L 1984).

2.3.6.5 Fibrinogen

Die während der Fibrinbildung auftretende Trübung wird während der Thromboplastinzeitbestimmung nephelometrisch bestimmt. Zwischen dem bei 630 nm gemessene Extinktionssignal und der Fibrinogenkonzentration besteht eine lineare Beziehung.

Der Referenzbereich für Fibrinogen beträgt 150-500 mg/dl (Appel W und Thomas L 1984).

2.3.6.6 Quickwert und Prothrombinzeit (PT)

Zur Bestimmung des Quickwerts wird im plättchenarmen Plasma nach Zusatz von Gewebsthromboplastin und Calcium die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin gestartet. Thrombin löst durch die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin die Bildung eines Gerinnsels aus. Die Messung erfolgt im Nephelometrikanal eines Rotors durch Messung der Streulichtverteilung. Die Fibrinbildungszeit wird in Sekunden gemessen (Prothrombinzeit). Der Quickwert wird im Vergleich zu einem Normalplasma (=100%) angegeben (Barthels M und Poliwoda H 1987).

Referenzbereich:

Quickwert: $>75\%$ (sicher pathologisch: $<60\%$)

Prothrombinzeit (PT): 11-14 sec.

2.3.6.7 Haptoglobin

Haptoglobin wurde mittels zweier verschiedener Verfahren gemessen:

- Mittels Immunnephelometrie unter Zuhilfenahme kommerziell verfügbarer spezifischer Antikörper (Behring-Werke) gegen Haptoglobin als AG. Das Verfahren wurde bereits unter CRP beschrieben.
- Da bei der zweiten Methode lediglich bis zu einer Höchstgrenze von 570 mg/dl gemessen wurde, wurden höhere Werte bei der Bestimmung nach der ersten Methode mit >570 mg/dl angeglichen.

Der Referenzbereich beträgt 70-380 mg/dl (Rijn H et al. 1984).

2.3.6.8 Serumprotein-Elektrophoresefraktionen

Die Bestimmung der Serumproteinfraktionen erfolgte in zwei Schritten: Zunächst wurde das Gesamteiweiß im Serum quantitativ durch Messung der Extinktion bei 578 nm nach Färbung mit Bradford-Lösung (Coomasi-blue) bestimmt (Bradford MM 1976). Es folgte eine Folien-elektrophoretische Auftrennung des Gesamteiweiß und Färbung mit Aminoschwarz 10 B (Fa. Merck) und optisch-spektrometrischer Bestimmung des relativen Anteiles der jeweiligen Proteinfraktion. Daraus lassen sich die Absolutwerte pro Serumproteinfraktion anhand der bekannten Konzentration des Gesamteiweiß in der Serumprobe berechnen (Kohn J 1964). Die graphische Darstellung erfolgte, wie allgemein üblich, durch Darstellung der Integralableitung der Extinktion.

Referenzbereiche:

Albumin: 38-59 g/l (57-68% rel.)

alpha 1-Globuline: 1,2-3,5 g/l (1-6% rel.)

alpha 2-Globuline: 3,3-7,8 g/l (5-11% rel.)

beta-Globuline: 5,5-10,8 g/l (7-13% rel.)

gamma-Globuline: 8-16,5 g/l (10-18% rel.)

2.3.6.9 Neopterin

Die Bestimmung von Neopterin erfolgte mittels RIA. Dabei werden die Proben mit einem Tracer (Jod¹²⁵-Neopterin) versetzt und mit einer Antiserum-Suspension durchmischt. Das nicht markierte Neopterin konkurriert mit dem markierten Neopterin. Nach einem Waschvorgang wird die Radioaktivität im Überstand mit einem Gamma-Counter gemessen. Die Radioaktivität ist der Menge des zugesetzten Neopterin proportional.

Referenzbereich: <10 nmol/l

2.4 DOKUMENTATION UND AUSWERTUNG

2.4.1 Datenerhebung und Dokumentation

Die 153 Fälle einer IA (115 ALA, 38 AC), welche zwischen den Jahren 1976 bis 1996 im Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg, behandelt worden waren, wurden anhand der vorhandenen stationären und ambulanten Krankenakten retrospektiv analysiert. Dabei wurden auch diejenigen Fälle mit eingeschlossen, die primär oder sekundär auch in anderen Krankenhäusern oder anderweitig ambulant behandelt worden waren. Um keinen Fall einer invasiven Amöbiasis aufgrund einer Fehldokumentation zu übersehen, wurden ferner alle Akten mit der Abschlußdiagnose Amöbiasis im selben Zeitraum gesichtet.

Bei der computergestützten Analyse wurde, nach Sichtung von mehreren stichprobenartig entnommenen Akten verschiedener Jahre, ein Erhebungsbogen konzipiert. Dieser Erhebungsbogen wurde nach mehreren Testreihen an wiederum stichprobenartig entnommenen Akten modifiziert. Die Erhebung der Daten erfolgte später mit der vorliegenden Form des Erhebungsbogens (siehe Anhang 1) direkt in dem Datenbankprogramm Omnis 7,0 auf einem Macintosh Computer. Da die Datenerhebung ausschließlich durch den Autor selbst erfolgte, wurden bei der Gestaltung des Erhebungsbogens die möglichen Antworttypen, soweit es sich nicht um reine Zahlenwerte handelte, weitestgehend vorgegeben, um ein Bias zu vermeiden.

Es ergaben sich folgende Antworttypen:

1. Auswahl: ja / nein / keine Angaben
2. Ein- oder Mehrfachauswahl (Maximal sechs verschiedene vorgegebene Antworten)
3. Freitextantworten (Dieser Antworttyp wurde gewählt, wenn der Umfang der möglichen Antworten zu Beginn der Erhebung nicht feststand: Bei der Beschreibung möglicher Fehldiagnosen und deren Erläuterung, bei seltenen Begleiterkrankungen, Komplikationen und chirurgischen Eingriffen)

Da der zeitliche Verlauf im Rahmen der vorliegenden Studie von besonderem Interesse war, wurde zur Vermeidung von Fehleingaben auf eine primäre Berechnung von Zeitintervallen grundsätzlich verzichtet. Dadurch wurde auch eine spätere Überprüfung auf Eingabefehler ermöglicht. Zahlenwerte und dazugehörige Datumangaben wurden direkt übernommen und in einem zweiten Durchlauf überprüft, Zeitreihen anhand der direkt eingegebenen Datumangaben später mit dem Computer berechnet.

Alle vorhandenen Meßwerte zu folgenden Parametern wurden erhoben:

Alkalische Phosphatase (AP)
Bilirubin (gesamt)
Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit (BSG)
C-reaktives Protein (CRP)
Durchmesser (des größten) ALA
Fibrinogen
Haptoglobin
Körpertemperatur
Leukozyten
Neopterin
Serumproteinelektrophorese-Fractionen, absolut und relativ
Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT, ALAT)
Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT, ASAT)
Thromboplastinzeit und Quickwert

2.4.2 Statistische Auswertung und graphische Darstellung

Zeitreihen, Datum und zugehöriger Meßwert der einzelnen Parameter wurden anschließend zur weiteren Bearbeitung auf ein Tabellenkalkulationsprogramm (Excel 5,0) geladen. Die Berechnung des Wilcoxon-Testes für paarige Stichproben und die graphische Darstellung der Box-Whisker-Plots über die ersten zehn Behandlungstage erfolgte schließlich auf dem Statistikprogramm SPSS.

Zur Vereinheitlichung des zeitlichen Verlaufes wurde als Zeitpunkt 0 (1ScheBNI) definiert: Tag der Einleitung der systemisch-amöbiziden Chemotherapie im BNI. (Bei mehrmaliger Behandlung einer iA im BNI wurde grundsätzlich die erste Therapie gewählt). Bei Patienten, die während einer bereits anderenortes eingeleiteten systemisch amöbiziden Chemotherapie ins BNI verlegt wurden und deren Therapie dort fortgeführt wurde, galt analog als Zeitpunkt 0 der Beginn dieser Therapie. 36 von 115 ALA- und 5 von 38 AC-Fällen waren daher zum Zeitpunkt 0 amöbizid vorbehandelt. Vom Zeitpunkt 0 ausgehend wurden die Daten zeitlich in Klassen von je einem bis fünf Tagen klassiert. Die jeweils erste Zeitklasse umfaßt daher den Tag 0 bei Klassen zu einem Tag, 0 ± 1 bei Klassen zu drei Tagen oder 0 ± 2 Tage bei Klassen zu 5 Tagen. Pro Zeitklasse wurde dann der Median und die erste und dritte Quartile pro Parameter berechnet und dargestellt. Soweit von demselben Patienten pro Zeitklasse mehr als ein Wert vorlag, wurde das arithmetische Mittel daraus berechnet und dieses als Einzelwert der entsprechenden Zeitklasse zugeordnet. Die n =Anzahl der Patienten pro Klasse sind jeweils in der Graphik gesondert eingetragen.

Zusätzlich wurden die Meßwerte der ersten 10 Behandlungstage in Form von Box-Whiskers-Plots dargestellt und eine Berechnung nach Wilcoxon für paarige Stichproben zwischen der ersten Klasse und der Klasse, die den zehnten Behandlungstag einschließt, vorgenommen. Im Allgemeinen wurden die Patienten 10 Tage lang behandelt und stationär beobachtet, so daß aus dieser Zeitspanne auch die meisten Meßwerte vorliegen. Die wesentliche Frage lautet also, welche der untersuchten Parameter sich innerhalb dieser Zeitspanne tatsächlich bei welchem prozentualen Anteil des Studienkollektives veränderten. Zur graphischen Veranschaulichung leistet der Box-Whiskers-Plot gute Dienste, da er neben dem Median (fetter Horizontalstrich) und der ersten und dritten Quartile (Box/Kasten) auch den Minimal- und Maximalwert der jeweiligen Verteilung pro Klasse darstellt (Vertikallinien mit horizontalem ("Schnurrbart": sog. Whiskers), soweit diese nicht über das 1,5fache des jeweiligen Interquartilabstandes (IQR) hinausgehen. Werte außerhalb von 1,5 IQR, aber noch innerhalb von 3 IQR, gelten als Ausreißer und werden einzeln als Kreis dargestellt. Extremwerte liegen mehr als 3 IQR von der Box entfernt und werden durch Sterne markiert.

3. ERGEBNISSE:

3.1 ÜBERSICHT ÜBER DAS PATIENTENKOLLEKTIV

Abbildung 3.1 zeigt absolute Häufigkeit pro Jahr und Diagnose des Studienkollektives (n=153). Zu beobachten ist ein mäßiger Rückgang der Fallzahl seit Mitte der achtziger Jahre:

Abb. 3.1. Gesamtstudienkollektiv:
Anzahl der Fälle ALA + AC pro Jahr im Bernhard-Nocht-Institut (n=153)

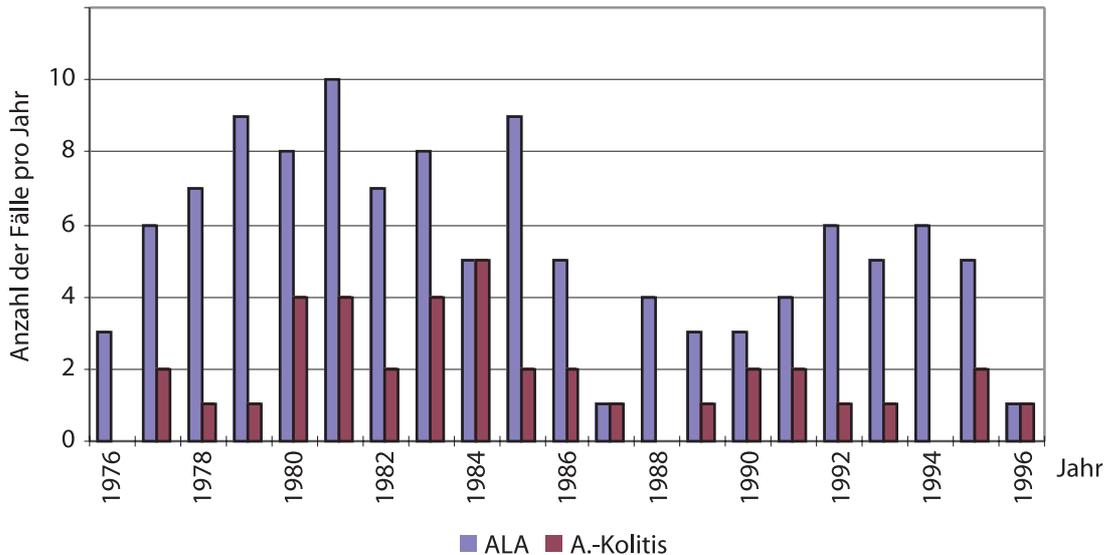
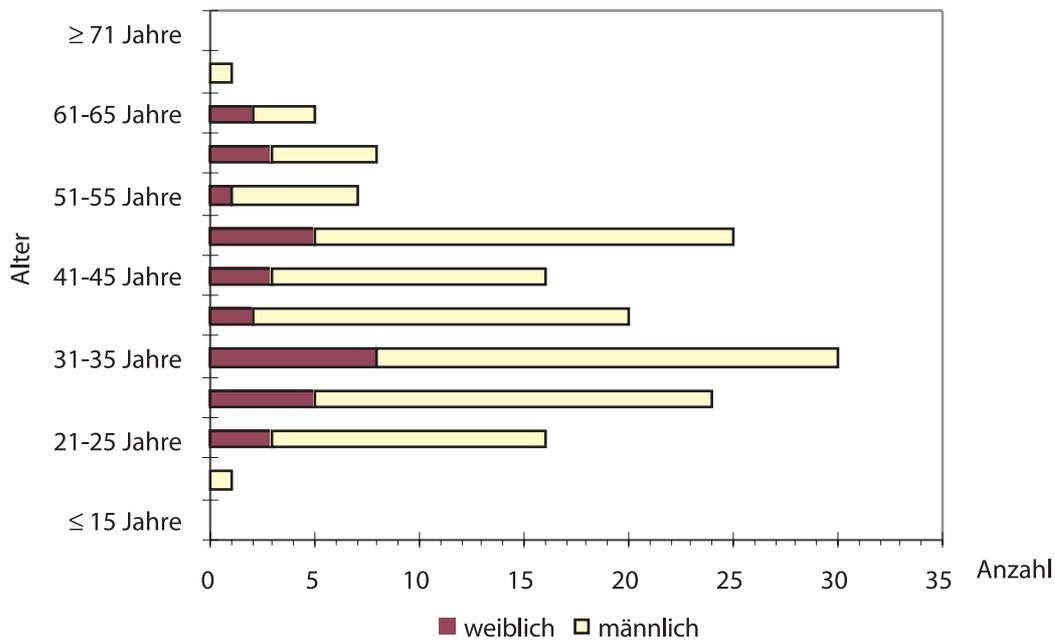


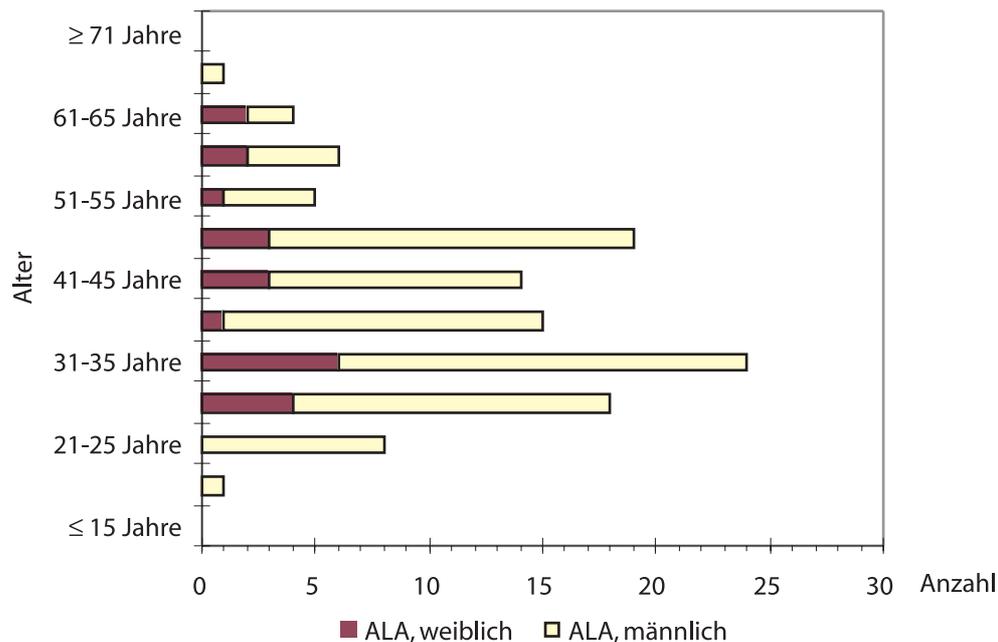
Abbildung 3.2 zeigt die Geschlechtsverteilung und die Altersstruktur zum Zeitpunkt der Diagnose. Das Durchschnittsalter betrug 38,2 Jahre, der jüngste Patient war 17 Jahre alt, der älteste 66 Jahre. 32 Patienten waren Frauen (20,9%), 121 Männer (79,1%).

Abb. 3.2: Alters- und Geschlechtsverteilung des Gesamtstudienkollektives invasive Amöbiasis zum Zeitpunkt der Diagnose (n=153)



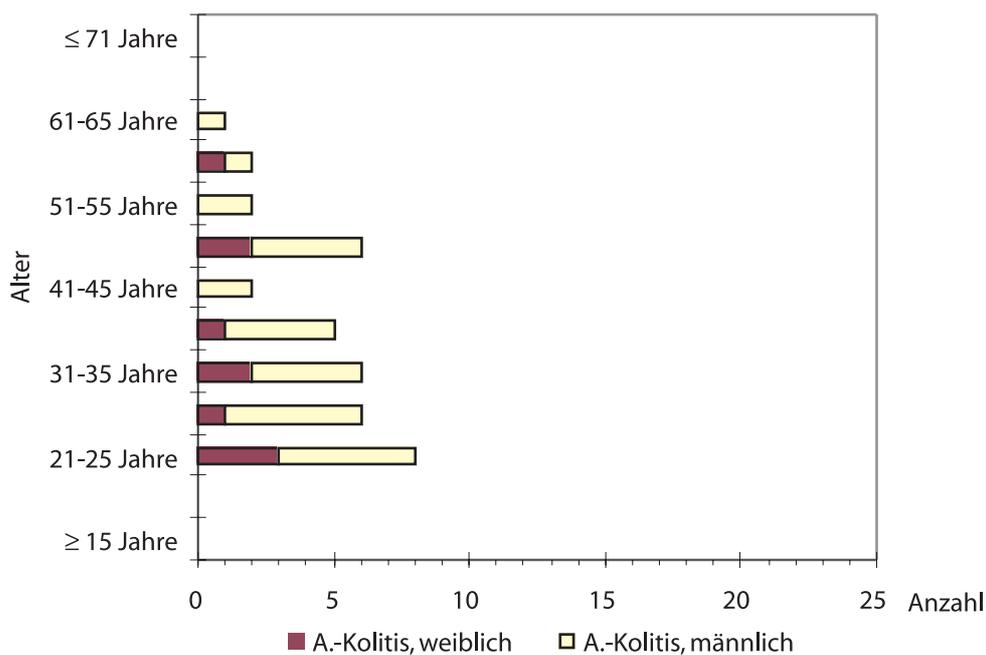
Vorausgegangenes Diagramm wurde in den zwei folgenden Abbildungen 3.3 und 3.4 entsprechend der jeweiligen Diagnose weiter unterteilt. Der Anteil des männlichen Geschlechtes betrug im Studienkollektiv ALA 80,9% (22 Frauen, 93 Männer), im Studienkollektiv AC 73,7% (10 Frauen, 28 Männer). Im Studienkollektiv zeigte sich eine Häufung der dritten bis fünften Lebensdekade zum Zeitpunkt der Diagnose:

Tab. 3.3: Alters- und Geschlechtsverteilung des Studienkollektives ALA zum Zeitpunkt der Diagnose (n=115)



Diejenigen Patienten, bei welchen gleichzeitig die Diagnose ALA und AC gestellt wurde, wurden dem Studienkollektiv ALA zugeordnet, da nur bei einem Teil der Patienten mit ALA eine Darmspiegelung durchgeführt wurde. Demzufolge kann innerhalb dieser Studie auch keine Aussage zur Häufigkeit des gleichzeitigen Auftretens von ALA und AC innerhalb des Gesamtstudienkollektives gemacht werden.

Abb. 3.4: Alters- und Geschlechtsverteilung des Studienkollektives AC zum Zeitpunkt der Diagnose (n=38)



3.1.1 Herkunft der Patienten und möglicher Ort der Infektion

Insgesamt 46 Patienten des Gesamtstudienkollektives iA (ALA: 40, AC: 6) waren in bekannten Endemiegebieten von Eh aufgewachsen oder hatten sich dort mindestens 10 Jahre ganz überwiegend aufgehalten. Zum Zeitpunkt der Diagnose einer iA hatten davon 30 (ALA: 26, AC: 4) seit weniger als einem Jahr das Endemiegebiet verlassen, 11 (ALA: 11, AC: 0) lebten seit einem bis zehn Jahren überwiegend außerhalb eines Endemiegebietes, 4 (ALA: 2, AC: 2) länger als zehn Jahre. Bei einem im Endemiegebiet aufgewachsenen Patienten mit ALA war aus der Akte nicht zu ersehen, seit wann er nicht mehr dauerhaft dort lebte. 106 Patienten (ALA: 75, AC: 31) waren außerhalb eines Endemiegebietes aufgewachsen und hatten sich weniger als 10 Jahre in einem Endemiegebiet aufgehalten. Ein Patient mit AC war nie in einem Endemiegebiet gewesen, war aber mit einer nachweislichen Zystenausscheiderin von Eh aus Indien verheiratet. Tabelle 3.1 (Kollektiv ALA) und Tabelle 3.2 (Kollektiv AC) geben Aufschluß über die Subkontinente, wo sich die Patienten innerhalb von drei Jahren vor bzw. während ihrer Erkrankung aufgehalten hatten. Der oben genannte Kasus einer autochthonen Infektion außerhalb eines Endemiegebiets ist darin nicht

enthalten, er hatte sich in der BRD, höchstwahrscheinlich an seiner Ehefrau, infiziert. In einem Fall von ALA waren keine Angaben über die Herkunft der Infektion aus der Akte zu entnehmen. Insgesamt 49 Patienten hatten sich innerhalb der vergangenen drei Jahre auf mehr als einem Subkontinent aufgehalten.

Tab. 3.1: Aufenthaltsorte der Patienten mit ALA nach Subkontinenten innerhalb der letzten 3 Jahre vor bzw. während der Erkrankung (n=115)

	aus Endemiegebiet	aus Nicht-Endemiegebiet	Summe
Lateinamerika	0	7	7
Nahost (einschl. Türkei)	3	3	6
Afrika	15	7	22
Indischer Subkontinent	4	15	19
Südostasien	1	19	20
>1 Kontinent in 3 Jahren	17	23	40
Keine Angaben:	0	1	1
Summe	40	75	115

Tab. 3.2: Aufenthaltsorte der Patienten mit AC nach Subkontinenten innerhalb der letzten 3 Jahre vor bzw. während der Erkrankung (n=37/38) ¹

	aus Endemiegebiet	aus Nicht-Endemiegebiet	Summe
Lateinamerika	1	0	1
Nahost (einschl. Türkei)	1	0	1
Afrika	3	6	9
Indischer Subkontinent	0	8	8
Südostasien	1	8	9
>1 Kontinent in 3 Jahren	0	9	9
Keine Angaben:	0	0	0
Summe	6	31	37

Berücksichtigt man dagegen nur denjenigen Subkontinent, wo sich ein Patient zuletzt vor bzw. während seiner Erkrankung aufgehalten hatte, ergibt sich ein nur wenig abweichendes Verteilungsmuster, wie aus Tabelle 3.3 (ALA) und Tabelle 3.4 (AC) ersichtlich wird. Die Fallzahlen sind dagegen verständlicherweise etwas größer, da der letzte Aufenthaltsort im Ausland fast immer aus der Anamnese zu entnehmen war. Hier war lediglich bei vier Patienten keine Zuordnung möglich.

¹Der einzelne Kasus einer autochthonen Infektion außerhalb eines Endemiegebietes (siehe Text) ist in diesen Tabellen nicht enthalten.

Tab. 3.3: Letzter Aufenthaltsort der Patienten mit ALA nach Subkontinenten vor bzw. während der Erkrankung (n=115)

	aus Endemiegebiet	aus Nicht-Endemiegebiet	Summe
Lateinamerika	2	12	14
Nahost (einschl. Türkei)	4	4	8
Afrika	19	10	29
Indischer Subkontinent	12	23	35
Südostasien	2	23	25
Keine Angaben:	1	3	4
Summe	40	75	115

Tab. 3.4: Letzter Aufenthaltsort der Patienten mit AC nach Subkontinenten vor bzw. während der Erkrankung (n=37/38)

	aus Endemiegebiet	aus Nicht-Endemiegebiet	Summe
Lateinamerika	1	2	3
Nahost (einschl. Türkei)	1	0	1
Afrika	3	6	9
Indischer Subkontinent	0	12	12
Südostasien	1	11	12
Keine Angaben:	0	0	0
Summe	6	31	37

Schlüsselt man die vorausgegangenen Tabellen 3.3 und 3.4 weiter nach Ländern in den Endemiegebieten auf, wo sich die Patienten zuletzt vor oder während der Erkrankung befanden, zeigt sich eine Verteilung, die einerseits durch bevorzugte Urlaubsziele, internationale marktwirtschaftliche Beziehungen (z. B. Geschäftsreisen) und Einwanderungs- bzw. Flüchtlingsbewegungen, andererseits durch die sehr variable Latenzzeit vom Infektionszeitpunkt bis zur Entwicklung einer iA verzerrt sein dürfte (Tabelle 3.5 und 3.6).

Tab. 3.5: Letzter Aufenthaltsort der Patienten mit ALA nach Ländern vor bzw. während der Erkrankung (n=115)

	aus Endemiegebiet	aus Nicht-Endemiegebiet	Summe
Lateinamerika:			
Brasilien	0	1	1
Chile	0	1	1
Mexiko	0	10	10
Peru	1	0	1
Venezuela	1	0	1
Nahost (einschl. Türkei):			
Irak	0	2	2
Iran	0	1	1
Saudi-Arabien	0	1	1
Türkei	4	0	4
Afrika:			
Burkina Faso	0	1	1
Elfenbeinküste	2	0	2
Ghana	7	1	8
Kamerun	1	1	2
Kapverdische Inseln	1	0	1
Kenia	0	2	2
Libyen	0	1	1
Nigeria	4	1	5
Ruanda	1	0	1
Sierra Leone	2	0	2
Südafrika	0	1	1
Tansania	0	1	1
Tunesien	0	1	1
Uganda	1	0	1
Indischer Subkontinent:			
Bangladesch	1	0	1
Indien	8	14	22
Nepal	0	1	1
Pakistan	1	3	4
Sri Lanka	2	5	7
Südostasien:			
Indonesien	0	5	5
Korea	1	0	1
Myanmar	0	1	1
Philippinen	1	1	2
Thailand	0	15	15
Vietnam	0	1	1
Keine Angaben:	1	3	4
Summe:	40	75	115

Tab.3.6 : Letzter Aufenthaltsort der Patienten mit AC nach Ländern vor bzw. während der Erkrankung (n=37/38)

	aus Endemiegebiet	aus Nicht-Endemiegebiet	Summe
Lateinamerika:			
Kolumbien	1	0	1
Mexiko	0	2	2
Nahost (einschl. Türkei):			
Türkei	1	0	1
Afrika:			
Elfenbeinküste	0	1	1
Ghana	2	1	3
Kamerun	0	1	1
Kenia	1	0	1
Nigeria	0	1	1
Senegal	0	1	1
Sudan	0	1	1
Indischer Subkontinent:			
Indien	0	8	8
Pakistan	0	1	1
Sri Lanka	0	3	3
Südostasien:			
Indonesien	1	4	5
Malaysia	0	2	2
Thailand	0	5	5
Keine Angaben:	0	0	0
Summe:	6	31	37

Erheblich mehr Aufschluß über die weitestgehend gesicherte Infektionsherkunft gibt die folgende Aufstellung (Tabelle 3.7). Es handelt sich hierbei um Länder, in denen sich einzelne Patienten des Gesamtkollektives iA (n=75/153) innerhalb der letzten drei Jahre vor oder während der Erkrankung als Einziges innerhalb eines Endemiegebietes aufgehalten hatten. Auf Subkontinente bezogen wurden die meisten Infektionen mit Eh in Lateinamerika, Afrika, auf dem indischen Subkontinent und in Südostasien erworben. Länderbezogen fallen insbesondere die typische Hyperendemiegebiete Mexiko, Indien und Afrika südlich der Sahara auf. Die jeweilige Motivation eines Auslandsaufenthaltes im Endemiegebiet wurde innerhalb der vorliegenden Studie nicht im Einzelnen analysiert, da hierzu nur vereinzelt Angaben nach Aktenlage ersichtlich waren.

Tab. 3.7: Weitestgehend gesicherter Ort der Infektion nach Ländern, Studienkollektiv invasive Amöbiasis (n=75/153)

	Anzahl Patienten
Lateinamerika:	
Kolumbien	1
Mexiko	7
Nahost (einschl. Türkei):	
Irak	2
Saudi-Arabien	1
Türkei	4
Afrika:	
Elfenbeinküste	2
Ghana	9
Kamerun	1
Kenia	2
Nigeria	6
Senegal	1
Sierra Leone	1
Sudan	1
Tansania	1
Uganda	1
Indischer Subkontinent:	
Bangladesch	1
Indien	10
Pakistan	1
Sri Lanka	6
Südostasien:	
Indonesien	5
Korea	1
Thailand	10
Vietnam	1
Summe:	75

3.1.2 Krankengeschichten und körperlicher Untersuchungsbefund

Fieber in der Anamnese gaben 96 (83,5%) der an ALA erkrankten Patienten an, lediglich vier (3,5%) verneinten dies, 15 (13%) Krankengeschichten gaben darüber keinen Aufschluß. Bei AC hatten zehn Patienten (26,3%) Fieber in der Vorgeschichte, 19 (50%) nicht, keine Angaben dazu fanden sich bei neun (23,7%) Patienten dieses Kollektives. 47 (78,3%, n= 60) ALA-Patienten mit Fieber in der Anamnese entwickelten dieses erst nach Verlassen des Endemiegebietes. Im Median lag die Zeitspanne vom Verlassen des Endemiegebietes bis zum Einsetzen des Fiebers in dieser Gruppe bei 46 Tagen (maximal 532 Tage; minimal ein Tag; s=142,27). Bei AC waren nur in drei Fällen diese Zeitpunkte dokumentiert. Vom Zeitpunkt des Fieberbeginnes bis zur Einleitung der ersten systemisch wirksamen amöbiziden

Chemotherapie bei ALA vergingen im Median 11 Tage (n=70, maximal 77 Tage; minimal 1 Tag; s=13,84).

Durchfälle in der Anamnese gaben 65 (56,5%) ALA- und 37 (97,4%) AC-Patienten an und wurden von 30 (26,1%) ALA- und 1 (2,6%) AC-Patienten verneint. Bei 20 (17,4%) ALA-Patienten fanden sich dazu keine Angaben. Erstmalige Durchfälle entwickelten 15 von 36 (41,6%, n= 36) ALA- und 6 von 22 (27,3%, n= 22) AC-Patienten, in deren Krankengeschichte beide Zeitpunkte dokumentiert sind, erst nach Verlassen des Endemiegebietes. Das dazwischen liegende Zeitintervall betrug bei ALA im Median 14 Tage (n= 15, maximal 362 Tage; minimal 3 Tage; s=90,01), bei AC im Median 77 Tage (n= 6, maximal 548 Tage; minimal 1 Tag; s=224,63). Datumsangaben über den Beginn der Durchfälle und erster systemisch wirksamer amöbizider Behandlung lagen bei 36 von 65 ALA- und 24 von 37 AC-Patienten vor. Das dazwischenliegende Zeitintervall maß bei ALA im Median 33 Tage (maximal 432 Tage; minimal 0 Tage; s=106,81), bei AC 57 Tage (maximal 556 Tage; minimal 11 Tage; s= 119,18).

Die Zeitspanne zwischen initialem Fieber und 1SCheBNI betrug bei ALA im Median 13 Tage (n= 74, maximal 643 Tage; minimal 1 Tag; s=78,02), die zwischen Beginn der Durchfälle und 1SCheBNI bei AC im Median 62 Tage (n= 25, maximal 556 Tage; minimal 13 Tage; s=123,27). Eine erste systemisch wirksame amöbizide Chemotherapie hatten vor SCheBNI 36 von 115 ALA- und 5 von 38 AC-Patienten erhalten, d.h. 41 von 153 Patienten des Gesamtstudienkollektives waren systemisch amöbizid vorbehandelt. Zwischen 1SChe und 1SCheBNI lag bei ALA eine Zeitspanne von im Median 32 Tagen (maximal 623 Tage; minimal 4 Tage; s=133,27).

Das in der Anamnese angegebene Beschwerdebild und körperliche Untersuchungsbefunde sind aus Tabelle 3.8 zu ersehen. Bezüglich der Spontanschmerzen fanden sich bei 109 ALA- und 33 AC-Patienten konkrete Angaben in der Anamnese. Lokalisiert wurde der Schmerz von diesen Patienten am häufigsten im rechten oberen Abdominalquadranten bei ALA (63,3%) und diffus abdominal bei AC (33,3%).

Tab.3.8: Anamnestische Angaben zum Beschwerdebild und körperlicher Untersuchungsbefund

	ALA (n=115)			AC (n=38)		
	ja	nein	keine Angaben	ja	nein	keine Angaben
Fieber (>38,3°C)	96 (83,5%)	4 (3,5%)	15 (13%)	10 (26,3%)	19 (50%)	9 (23,7%)
Durchfälle i.d. Anamnese	65 (56,5%)	30 (26,1%)	20 (17,4%)	37 (97,4%)	1 (2,6%)	0
Gewichtsverlust	71 (61,7%)	20 (17,4%)	24 (20,9%)	13 (34,2%)	17 (44,7%)	8 (21%)
Nachtschweiß	28 (24,3%)	3 (2,6%)	84 (73%)	3 (7,9%)	0	35 (92,1%)
Spontan-Schmerzen	96 (83,5%)	13 (11,3%)	6 (5,2%)	18 (47,4%)	15 (39,5%)	5 (13,2%)
(Skleren-)ikterus	11 (9,6%)	94 (81,7%)	10 (8,7%)	0	37 (97,4%)	1 (2,6%)
Akutes Abdomen	4 (3,5%)	102 (88,7%)	9 (7,8%)	0	37 (97,4%)	1 (2,6%)
(Sub-)ileus	4 (3,5%)	100 (87%)	11 (9,6%)	1 (2,6%)	36 (94,7%)	1 (2,6%)
Leberdruckschmerz	71 (61,7%)	21 (18,3%)	23 (20%)	4 (10,5%)	28 (73,7%)	6 (15,8%)
Leberkontusionsschmerz	47 (40,9%)	6 (5,2%)	62 (53,9%)	0	12 (31,6%)	26 (68,4%)
Hepatomegalie	56 (48,7%)	39 (33,9%)	20 (17,4%)	4 (10,5%)	31 (81,6%)	3 (7,9%)

3.1.3 Begleiterkrankungen

Über die erfaßten Begleiterkrankungen des Gesamtkollektives iA gibt Tabelle 3.9 Auskunft. Als Kriterien für die Begleitdiagnose (latenter) Diabetes mellitus wurde ein Nüchtern-Blutzucker von >120 mg/dl und/oder pathologischer Glukosetoleranztest und/oder Glukosurie definiert. Für die Diagnose einer HIV-Infektion wurde nur das Vorliegen des immundiagnostischen Originalbefundes (ELISA-Screeningtest und IHA- und Immunoblot-Bestätigungstest) akzeptiert. Dies war nur bei einem ALA-Patienten der Fall. Bei insgesamt 14 ALA- und 5 AC-Patienten war zumindest ein screening-Test durchgeführt worden, die bis auf den oben genannten Fall allesamt negative Ergebnisse lieferten.

Tab. 3.9: Erfaßte Begleiterkrankungen des Studienkollektives iA

	ALA (n=115)			AC (n=38)		
	ja	nein	keine Angaben	ja	nein	keine Angaben
Diabetes mellitus	6 (5,2%)	101 (87,8%)	8 (7%)	0	30 (78,9%)	8 (21,1%)
HIV-Infektion	1 (0,9%)	13 (11,3%)	101 (87,8%)	0	5 (13,2%)	33 (86,8%)
(Vd. a.) Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	4 (3,5%)	73 (63,5%)	38 (33%)	5 (13,2%)	21 (55,3%)	12 (31,6%)
Andere nachgewiesene Darminfektionen	11 (9,6%)	105 (91,3%)	0	14 (36,8%)	24 (63,2%)	0

Bei einem Patienten aus der Elfenbeinküste (Nr. 109) wurden während der Behandlung der Amöbiasis auch Gametozyten von *Plasmodium falciparum* im Blut, sowie Eier von Schistosomen im Urin gefunden. Bei einem anderen Patienten mit ALA wurde ein IgA-Mangelsyndrom festgestellt. Der klinische Verlauf unter Behandlung des ALA zeigte keine wesentlichen Auffälligkeiten. Bei einem ALA-Patienten wurde zwei Wochen vor der Diagnose einer iA eine akute Zytomegalievirus-Infektion durch Nachweis spezifischer IgM-AK nachgewiesen (Nr. 60), der Verlauf der iA gestaltete sich in diesem Falle ebenfalls unauffällig. Der Verdacht auf Cholangitis ergab sich bei einem Patienten (Nr. 172) mit computertomographisch dargestellter Gasansammlung im Gallengangssystem, einem ätiologisch unklaren Weichteiltumor zwischen Magen und linkem Leberlappen bei zwei ALA im rechten Leberlappen sowie mehreren mäßig (bis 1 cm Durchmesser) vergrößerten Lymphknoten beidseits axillär. Ein follow up fand nicht statt.

Andere Darminfektionen wurden bei 11 ALA (9,6%)- und 14 AC-Patienten (26,8%) nachgewiesen. Die einzelnen auslösenden Organismen sind in Tabelle 3.10 zusammengestellt.

Tab.3.10: Andere, nicht den Amöben zuzuordnende, nachgewiesene Darminfektionen

	ALA (n=115)	AC (n=38)
keine	104 (90,4%)	24 (63,2%)
Salmonellose/Shigellose	1 (0,9%)	4 (10,5%)
Trichuriasis	3 (2,6%)	3 (7,9%)
Lambliasis	0	6 (15,8%)
Askariasis	2 (1,7%)	0
Schistosomiasis	2 (1,7%)	1 (2,6%)
Ankylostomiasis	1 (0,9%)	0
Taeniasis	1 (0,9%)	0
Cryptosporidiasis	1 (0,9%)	0
Summe	115 (100%)	38 (100%)

Salmonellen der Gruppe C waren bei einem Patienten mit ALA einen Tag vor 1SCheBNI im Stuhl nachgewiesen worden, zweimalige Kontrollkultur ergab später ein jeweils negatives Ergebnis, ohne daß eine spezifische Therapie durchgeführt worden war (Pat. Nr. 5). Bei drei AC-Patienten wurde im Rahmen der Differentialdiagnostik auch eine Salmonellose nachgewiesen. Im Einzelnen handelte es sich um einen Fall eines Typhus abdominalis mit kulturellem Nachweis von *Salmonella typhi* in der Blutkultur und im Stuhl (Nr. 20), einen Fall von Salmonellen der Gruppe D ohne weitere Differenzierung (Nr. 180), sowie einen Fall von *Salmonella newbrunswick* (Nr. 177). Die einzige nachgewiesene Shigellose war durch *Shigella flexneri* ausgelöst und betraf ebenfalls einen Patienten mit AC (Nr. 169).

3.1.4 Übersicht über die diagnostischen Verfahren

3.1.4.1 Nachweis von Amöben

Nativstuhluntersuchungen, MIF-Anreicherungsverfahren und Amöbenkultur kamen unterschiedlich häufig zur Anwendung, wie die folgende Tabelle 3.11 verdeutlicht.

Tab.3.11: Absolute und relative Häufigkeit der Nativstuhluntersuchungen und MIF-Anreicherungsverfahren und deren Ergebnisse

	ALA			AC		
	positiv	negativ	kein Befund	positiv	negativ	kein Befund
1. Nativstuhl	7 (18,4%)	31 (81,6%)	77	14 (56%)	11 (44,0%)	13
2. Nativstuhl	1 (9,1%)	10 (90,9%)	104	4 (23,5%)	13 (76,5%)	21
1. MIF	13 (11,6%)	99 (88,4%)	3	18 (47,4%)	20 (52,6%)	0
2. MIF	11 (10,4%)	95 (89,6%)	9	13 (37,1%)	22 (62,9%)	3
3. MIF	7 (7,1%)	92 (92,9%)	16	9 (29,0%)	22 (71,0%)	7

Mindestens einer von drei MIF-Anreicherungen war positiv in 22 von ALA-Fällen (19,6%) und in 24 von 38 AC-Fällen (63,2%). Bei drei ALA-Patienten lagen keine MIF-Befunde vor. In 12 von 38 AC-Fällen führte die erste Nativstuhl- und MIF-Probe nicht zum Nachweis von Amöben. Von diesen gelang der Amöbennachweis bei vier Fällen in der zweiten Stuhlprobe und bei je einem Patienten in der dritten bzw. vierten Nativ- bzw. MIF-Probe, während in vier Fällen (Nr. 79, 150, 177, 180) sich der Amöbennachweis ausschließlich endoskopisch-histologisch erbringen ließ. In einem der 12 Fälle schließlich waren Histologie und Amöbenkultur positiv, bei einem Patienten führte ausschließlich die Kultur zum positiven Nachweis.

Eine Amöbenkultur aus dem Stuhl wurde bei 31 (27%) ALA- und 14 (36,8%) AC-Patienten des Gesamtstudienkollektives durchgeführt. Die Ergebnisse lassen sich aus Tabelle 3.12 ablesen.

Tab.3.12: Durchführung und Ergebnisse der Amöbenkultur im Stuhl (Anzahl absolut; prozentualer Anteil am Studienkollektiv ALA oder AC in runden Klammern)

	ALA (n=115)	AC (n=38)
Keine Amöbenkultur:	84 (73%)	24 (63,2%)
Entamoeba histolytica:	3 (2,6%)	5 (13,2%)
Entamoeba dispar:	0	2 (5,3%) ¹
Ohne genetische Differenzierung:	8 (7%)	6 (15,8%)
Negativer Befund:	20 (17,4%)	3 (7,9%) ²

3.1.4.2 Endoskopische Verfahren

Endoskopische Verfahren kamen in 88 iA-Fällen (57,5%), bei 51 ALA-Patienten (44,3%) und bei AC 37-Patienten (97,4%) zur Anwendung. Lediglich bei einem AC-Patienten (Nr. 123), der wegen schwerer ulzerierender-nekrotisierender Kolitis und Sepsis mit Multiorganversagen verstarb, wurde keine Endoskopie durchgeführt. Die Diagnose war in diesem Fall durch mehrfachen Nachweis von Gewebsformen von Eh im Stuhl gesichert worden.

Die Rektoskopie war die am häufigsten benützte endoskopische Technik, sie wurde bei 45 ALA (88,2%)- und 27 AC-Fällen (72,1%) primär angewandt. Zwei ALA- und vier AC-Patienten wurden sigmoidoskopiert und vier ALA sowie vier AC-Patienten koloskopiert. Bei 2 AC-Patienten war aus der Akte nicht genau ersichtlich, bis zu welcher Höhe die endoskopische Darmuntersuchung vorgenommen wurde.

¹In beiden Fällen wurden zwei Kulturen angefertigt, von denen bei je einer pathogene Eh mittels genetischer Differenzierung nachgewiesen wurden. Beide Fälle sind daher auch in den fünf Fällen, bei welchen pathogene Eh nachgewiesen wurden, enthalten. In einem dieser beiden Fälle wurden bei der ersten Kultur ausschließlich Ed nachgewiesen, erst bei der zweiten Kultur auch Eh.

²Bei einem der drei Patienten waren trotz zweimaliger Kultur beide Ergebnisse negativ. Die Diagnose AC stützte sich in diesem Fall auf den mehrmaligen Nachweis von Magnaformen im Stuhl und sehr hohe immundiagnostische Befunde. In den beiden anderen Fällen wurde nur je eine Kultur angesetzt.

3.1.4.3 Histologie

In 31 Fällen von AC (81,6%) lag auch ein histologischer Befund von einer Biopsie des Darmes vor. Diese erbrachte in 16 von 31 Fällen (51,6%) den Nachweis einer AC, während in den 15 negativen Befunden die Diagnose aus dem positiven Stuhlnachweis (Nativ: 9; MIF: 15; Amöbenkultur: 6) und der immundiagnostischen Befunde gestellt worden war. Bei 38 von 51 ALA-Patienten (74,5%) wurde eine Gewebeprobe zur histologischen Aufarbeitung gewonnen. Nur in vier Fällen (10,5%) wurde dabei ein positiver Befund erhoben.

3.1.4.4 Röntgenuntersuchung des Thorax

Mindestens eine Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane in zwei Ebenen wurde bei 113 (98,3%) von 115 ALA-Patienten und bei 24 (63,2%) von 38 AC-Patienten vorgenommen. Davon lagen bei 7 ALA- Patienten kein schriftlicher Befundbericht vor. 49 (46,2%) von 106 ALA-Patienten boten einen Normalbefund, ebenso 22 (91,7%) von 24 AC-Patienten. 57 (53,8%) von 106 ALA- und 2 (8,3%) von 24 AC-Patienten schließlich hatten mindestens einen pathologischen Befund:

Bei ALA wurde ein Zwerchfellhochstand rechts in 47 (44,3%) von 106 Fällen beschrieben, ein Zwerchfellbuckel rechts in 8 (7,5%) von 106 Fällen, während der entsprechende Befund auf der Gegenseite in fünf (4,7%) bzw. in einem (0,9%) von 106 Fällen darstellbar war. Die Perforation des Zwerchfelles oder der Verdacht auf eine derartige Komplikation wurde in 7 ALA-Fällen radiologischerseits beschrieben. Ein Pleuraerguß wurde in 17 (16%) Fällen rechts, in 2 Fällen (1,9%) links und in weiteren 2 Fällen (1,9%) beidseits gesehen. Ein Pneumothorax kam nicht vor. Entzündliche Infiltrate der Lunge wurden am häufigsten rechts-basal beschrieben (7 Fälle; 6,6%; n=106), während eine linksseitige Pneumonie nur in einem Fall vorlag (0,9%, n=106). Dieser Patient litt an insgesamt fünf ALA, von denen zwei im linken Leberlappen lokalisiert waren. 2 ALA-Patienten hatten beidseitige Infiltrate (1,9%, n=106). Beidseitige basale entzündliche Infiltrate entwickelte komplizierend der einzige HIV-positive Patient nach Bronchoskopie zum Ausschluß einer Tuberkulose bei beidseitigem Pleuraerguß. Der Verdacht auf eine Tuberkulose ließ sich allerdings nicht bestätigen. Kurze Zeit nach ALA wurden in der Blutkultur dieses Patienten atypische Mykobakterien (Mykobakterium-avium-Komplex) nachgewiesen. Ein weiterer Fall einer beidseitigen Pneumonie komplizierte den klinischen Verlauf bei einem anderen ALA-Patienten, der deswegen vorübergehend einer Respiratortherapie zugeführt wurde. Dystelektatische bzw. atelektatische Veränderungen sah der Radiologe in 37 Fällen (34,9%, n = 106), auch hierbei lag die mit Abstand häufigste Lokalisation rechts-basal, nämlich in 24 Fällen (22,6%, n = 106).

In 4 Fällen war die Lokalisation wiederum beidseits. Einseitige Infiltrate ohne Zuordnung der Ätiologie schließlich wurden in 33 ALA-Fällen (31,1%, n=106) rechts und in 9 Fällen (8,5%, n=106) links gesehen.

Einer der AC-Patienten hatte einen Zwerchfellhochstand beidseits bei schwerer ulzerös-nekrotisierender Kolitis mit Ileus, Pyocyaneus-Septikämie und Multiorganversagen mit letalem Ausgang. In dem zweiten Kasus eines pathologischen Röntgen-Thoraxbefundes bei AC wurde eine Dystelektase links basal beschrieben.

3.1.4.5 Sonographie der Oberbauchorgane

An bildgebenden Verfahren zur Darstellung der ALA kam am häufigsten die Sonographie der Oberbauchorgane zur Anwendung. Entsprechend der rasch fortschreitenden technischen Entwicklung und Verfügbarkeit der Ultraschalluntersuchung innerhalb der letzten Dekaden verdrängte sie zunehmend die Szintigraphie und die Computertomographie und wurde auch im Laufe der Zeit immer häufiger als einziges Verfahren zur Darstellung der Leber durchgeführt. Tabelle 3.13 gibt die Häufigkeit der Anwendung der einzelnen Verfahren wieder. Die Ergebnisse der Sonographie werden unter 3.2.1 dargestellt.

Tab. 3.13: Absolute Häufigkeit der Anwendung verschiedener bildgebender Verfahren zur Darstellung der Leber während der Gesamtbeobachtungszeit (Prozentualer Anteil in Klammern)

bildgebendes Verfahren	Sonographie	Computer-tomographie	Szintigraphie	Sonographie, CT oder Szintigraphie
ALA	106 (92,2%)	70 (60,9%)	28 (24,3%)	115 (100%)
AC	34 (89,5%)	4 (10,5%)	1 (2,6%)	38 (100%)

3.1.5 Beobachtungszeiträume

Die Dauer der Nachbeobachtung im Kollektiv ALA lag im Median bei 61 Tagen nach Einleitung der systemisch amöbiziden Chemotherapie (Min: 3 d, Max: 4872 d, s = 595). Berücksichtigt wurden hierbei nur die Wiedervorstellungen, bei denen spezifische Nachuntersuchungen im Rahmen der iA stattfanden (bildgebende Verfahren der Leber, Amöben-Immundiagnostik), da einige Patienten später auch wegen anderer Erkrankungen bzw. erneuter Tropenrückkehreruntersuchungen gesehen wurden. Würde man auch diese, für die vorliegende Studie wenig

aufschlußreichen Wiedervorstellungen mit berücksichtigen, ergäbe sich ein Median von 74 Tagen (Min.: 3 d; Max.: 4872 d; s = 706) für die Nachbeobachtungszeit.

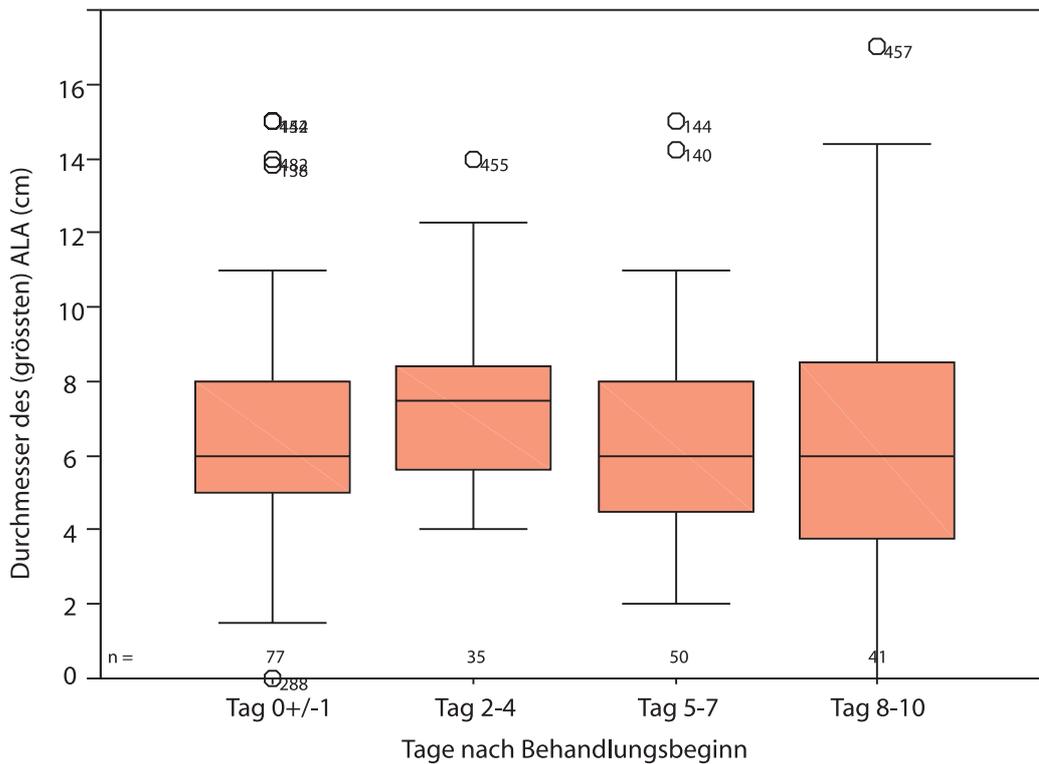
3.2 BEOBACHTUNGSPARAMETER UNTER UND NACH KONSERVATIVER THERAPIE

3.2.1 Bildgebende Verfahren zur Darstellung von Amöbenleberabszessen

Bis zum vollständigen Verschwinden des ALA wurden 39 der 115 Patienten nachverfolgt, im Median 129 Tage nach 1SCheBNI (Min: 8 d, Max: 4062 d, Standardabweichung s = 660), am häufigsten kam bei der Verlaufsbeobachtung die Sonographie der Oberbauchorgane zur Anwendung.

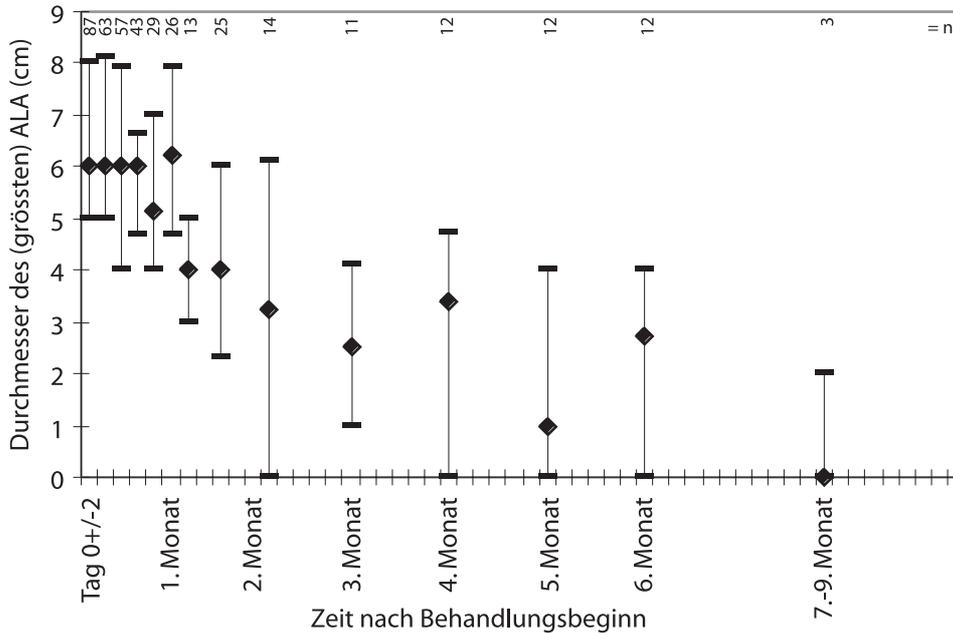
Der größte gemessene ALA-Durchmesser im Kollektiv betrug 17 cm am Tag 10 nach Behandlungsbeginn, ausgehend von 15 cm; erst am 18. Tag ist eine Rückbildung auf 15 cm dokumentiert. Der kleinste ALA-"Durchmesser" betrug bei Therapiebeginn 0 cm, da dieser sich erst am Folgetag mit 4 cm Durchmesser darstellte, was offensichtlich einem in Entwicklung befindlichen ALA entsprach. Der durchschnittliche ALA-Durchmesser betrug bei konservativem Behandlungsbeginn 6,4 cm. Abbildung 3.5 zeigt die sonographisch gemessenen Durchmesser des jeweils größten ALA eines Patienten pro Zeitklasse zu je 3 Tagen ab konservativem Behandlungsbeginn ± 1 Tag als Box-Whiskers-Plots. Um eine bessere Vergleichbarkeit der Meßwerte untereinander zu ermöglichen, wurden bei dieser Darstellung nur die sonographisch ermittelten Werte verwendet und die mittels Computertomographie oder Szintigraphie ermittelten nicht berücksichtigt. Entsprechend ist n kleiner als in den weiter unten folgenden Graphiken, die alle zur Anwendung gekommenen bildgebenden Verfahren in hierarchischer Reihenfolge berücksichtigen. Von den n=35 Fällen, die am Tag 2-4 sonographisch untersucht wurden, waren 29 bereits am Tag 0 ± 1 sonographiert worden. Davon zeigte sich bei sieben Patienten keine Veränderung des Durchmessers im Vergleich zum Vortag, während dieser bei sieben weiteren Fällen abgenommen, aber in 15 Fällen um durchschnittlich 1,45 cm (maximal 4 cm, minimal 0,25 cm) zugenommen hatte. Median und Verteilung liegen daher in der zweiten Zeitklasse höher als in der ersten, die Zunahme des Medians beträgt 25%. Am Tag acht bis zehn (vierte Zeitklasse) ist der Median=6 cm identisch mit dem der ersten und dritten Zeitklasse, lediglich die Streuung der Meßwerte um den Median herum ist in der vierten Zeitklasse am größten. Es ergibt sich auch kein signifikanter Unterschied zwischen den Meßwerten aller drei bildgebenden Verfahren (Sonographie, Computertomographie und Szintigraphie) am Tag 0 ± 2 und den zugehörigen Folgewerten am Tag 8-12 ($p > 0,5$, n=44).

Abb. 3.5. Verteilung der sonografisch gemessenen Durchmesser des (grössten) ALA vs t ab konservativem Behandlungsbeginn: Mediane und 1. u. 3. Quartile pro Zeitintervall; n=106



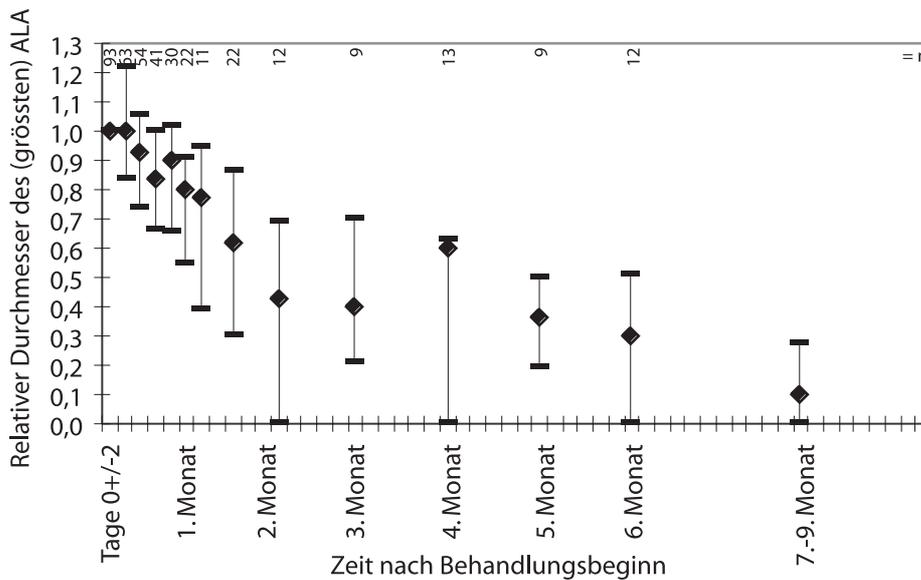
Um die Zeitachse bei der graphischen Darstellung ausdehnen zu können, wurde in den folgenden Abbildungen zu den bildgebenden Verfahren die Länge einer Zeitklasse auf mindestens fünf Tage willkürlich festgelegt. Die zuvor beschriebene Zunahme des ALA-Durchmessers bei der Mehrzahl der am Tag 2-4 sonographierten Patienten wird dadurch "verschluckt". Die folgende Abbildung 3.6 stellt Median und erste und dritte Quartile der sonographischen Messungen pro Zeitintervall ab konservativem Behandlungsbeginn dar. Durch die Länge der Zeitachse über neun Monate ergibt sich ein starker drop-out von Patienten und ein entsprechend kleineres n, je weiter die jeweiligen Zeitklassen auf der x-Achse vom Zeitpunkt 0 entfernt sind. Man kann daraus schließen, daß die Reduzierung des ALA-Durchmessers weit längere Zeit in Anspruch nimmt, als üblicherweise therapiert wird und auch über einen Zeitraum von sechs Monaten hinaus gehen kann.

Abb. 3.6. Verteilung der sonografisch gemessenen Durchmesser des (grössten) ALA vs t ab konservativem Behandlungsbeginn: Mediane und 1. u. 3. Quartile pro Zeitintervall; n=106



Werden die Messungen aller drei zur Anwendung gekommenen bildgebenden Verfahren zusammengenommen und die Veränderung des ALA-Durchmessers relativ zum jeweiligen Ausgangswert am Tag 0 ± 2 dargestellt, so ergibt sich die folgende Abbildung 3.7. Lagen dabei pro Zeitintervall mehrere Meßdaten desselben Patienten von verschiedenen bildgebenden Verfahren vor, so wurde einer dieser Werte hierarchisch ausgewählt nach der Reihenfolge Computertomographie, Sonographie und Szintigraphie. Ein kleineres n als in der vorausgegangenen Abbildung ergibt sich dennoch, da als Voraussetzung der Berechnung der relativen Veränderung pro Patient mindestens ein Wert als Ausgangswert in der Zeitklasse 0 ± 2 d liegen und mindestens ein Folgewert vorliegen mußte.

Abb. 3.7. Relative Veränderung des (grössten) ALA-Durchmessers, bezogen auf den Ausgangswert am Tag 0+/-2, vs. t ab konservativem Behandlungsbeginn: Mediane und 1. u. 3. Quartile pro Zeitintervall; n=93



Von den Mitte bis Ende des zweiten Monates (Tag 48-62) Nachuntersuchten (n=12) hatte sich bei sieben Patienten (58,3%) der Durchmesser des größten ALA um mindestens 50% des Ausgangswertes verkleinert. In allen vorausgegangenen Zeitklassen war der ALA-Durchmesser bei über der Hälfte der in diesem Zeitraum Nachuntersuchten noch größer als 50% seines ursprünglichen Durchmessers gefunden worden. Vier (33,3%) dieser 12 Patienten wurden auch einer invasiven Intervention unterzogen, im Vergleich zu 27,8% im gesamten ALA-Kollektiv: Zwei der Patienten waren einer diagnostischen ALA-Punktion sechs Tage vor bzw. gleichzeitig 1ScheBNI unterzogen worden, einer wurde am Tag der konservativen Therapieeinleitung wegen ALA-Ruptur und Peritonitis laparotomiert und Leber- teilreseziert und ein weiterer Patient wurde sechs Wochen nach dem Zeitpunkt 0 punktiert, ohne daß eine weitere amöbizide Behandlung vorgenommen wurde. Der ALA-Durchmesser hatte sich in diesen sechs Wochen von ursprünglich 9,8 cm um 1,8 cm verkleinert. Trotz Punktion wurde bei einer Nachuntersuchung vier Monate später noch immer ein ALA-Durchmesser von 4 cm beschrieben. Stellt man die Meßwerte dieser 12 Patienten isoliert als Diagramm dar, ergibt sich Abbildung 3.8, die im Vergleich zur vorangegangenen Abbildung aufgrund des wesentlich kleineren n größere Schwankungen aufweist.

Abb. 3.8. Relative Veränderung des (grössten) ALA-Durchmessers vs. t der Fälle, die 48-62 Tage nach 1ScheBNI nachuntersucht wurden. Mediane und 1. u. 3. Quartile pro Zeitklasse; n=12

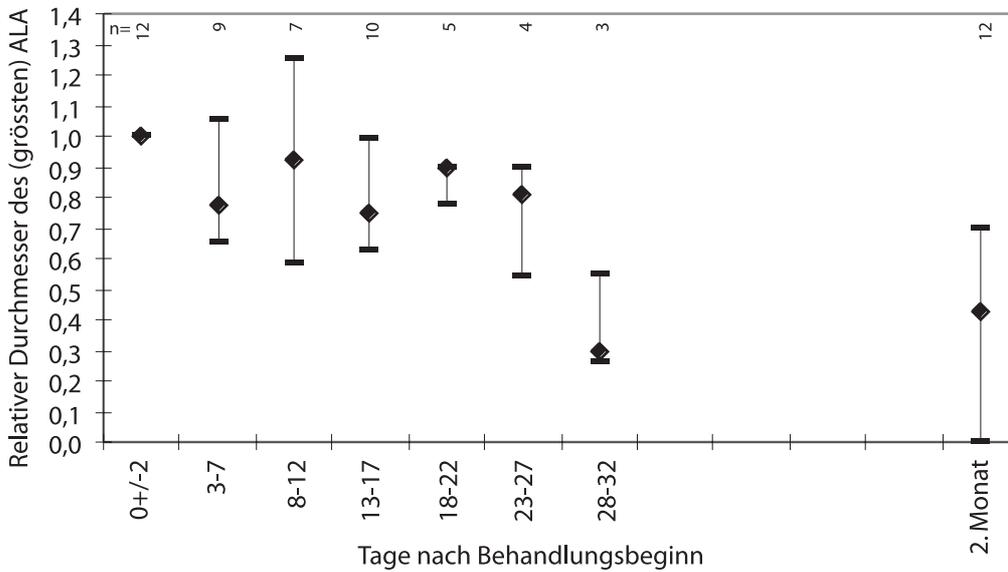
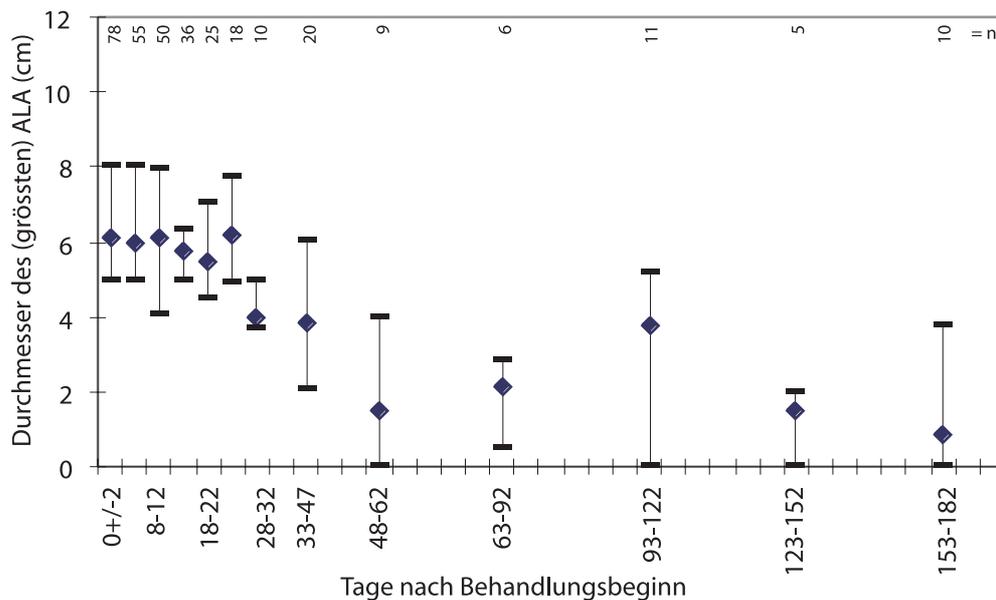


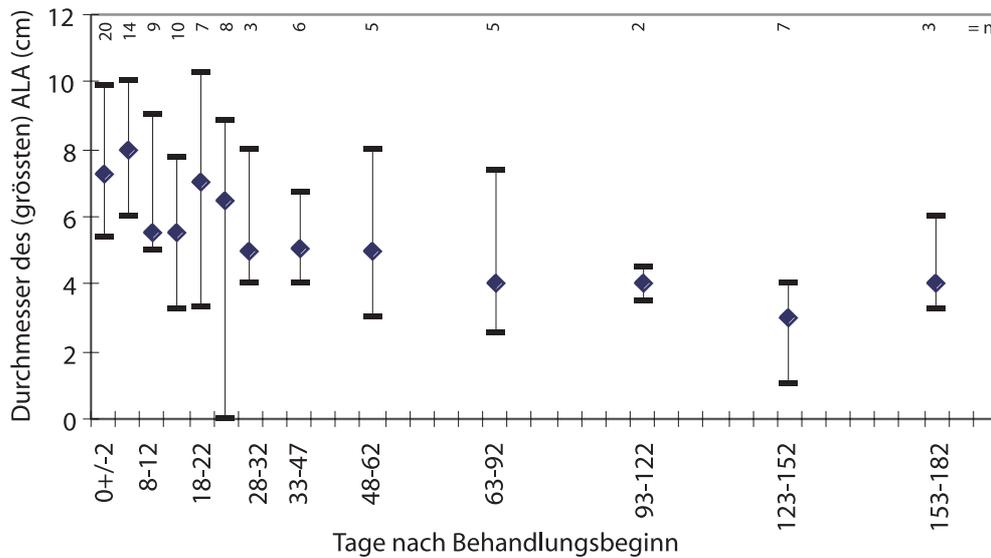
Abbildung 3.9 zeigt die Verteilung der absoluten Meßwerte des größten ALA-Durchmessers ab Zeitpunkt 0 bei denjenigen Patienten, die rein konservativ behandelt wurden, also auch keiner Punktion unterzogen wurden (n=83). Wieder sind die Ergebnisse der drei angewandten bildgebende Verfahren wie oben beschrieben hierarchisch eingebracht. Auch hier ist gut erkennbar, daß sich in der Behandlungsphase, also meist innerhalb der ersten zehn Tage, keine wesentlichen Veränderungen außer einer Vergrößerung der Streuung ergeben. Der Median liegt im ersten Zeitintervall d 0±2 bei 6,1 cm Durchmesser (min. 1,5 cm, max. 15 cm) und liegt im Zeitintervall d 48-62, das heißt Mitte bis Ende des zweiten Beobachtungsmonats, erstmals unter 3 cm (n=9 von 83).

Abb. 3.9. Verteilung der gemessenen Durchmesser des (grössten) ALA bei rein konservativer Therapie vs. t: Mediane und 1. u. 3. Quartile pro Zeitintervall ab Behandlungsbeginn; n=83



Im Vergleich dazu sind in der folgenden Abbildung 3.10 nur diejenigen Fälle enthalten, die zu beliebigem Zeitpunkt einer invasiven Intervention im Rahmen der ALA-Erkrankung unterzogen wurden. Elf perkutane Aspirationen, sechs perkutane Abszeßdrainagen und 12 ALA-Drainagen via Laparotomie sind darin enthalten. Drei Patienten, bei denen ebenfalls Drainagen via Laparotomie eingebracht wurden, sind nicht vertreten, da bei einem das Datum der einmaligen auswärtig angefertigten Szintigraphie (ALA-Durchmesser 1 cm) nicht eruierbar war, bei einem anderen die Größenangabe des ALA fehlte und bei dem dritten Patienten nur einmal der Durchmesser des ALA 18 Tage vor 1SCheBNI mit 14 cm dokumentiert war. Der initiale Median in der ersten Zeitklasse d 0±2 beträgt 7,2 cm Durchmesser (min. 0 cm, max. 13,8 cm) und liegt somit etwas über dem bei rein konservativ behandelten Patienten. Man erkennt eine stärkere Streuung innerhalb der jeweiligen Zeitklasse im Vergleich zur vorausgegangenen Graphik, aber auch eine stärkere Schwankung der Mediane in den verschiedenen Zeitklassen. Nach dem Zeitintervall d 18-22 ist durch hohen drop out pro Zeitklasse n<10, so daß daraus nur der Schluß gezogen werden kann, daß die invasive Intervention in Einzelfällen eine langwierige Rückbildung bzw. eine Vernarbung des ALA nicht verhindern konnte.

Abb. 3.10. Verteilung der gemessenen Durchmesser des (grössten) ALA bei konservativer Therapie und invasiver Intervention vs. t: Mediane und 1. u. 3. Quartile pro Zeitintervall ab konservativem Behandlungsbeginn; n=29/32



Um dennoch einen vorsichtigen Vergleich zwischen rein konservativ behandelten und invasiv und konservativ behandelten Patienten zu ermöglichen, wurden in die folgenden zwei Diagramme (Abbildung 3.11 und 3.12) nur diejenigen Fälle aus den vorangegangenen Diagrammen aufgenommen, bei denen innerhalb der ersten drei Monate nach Einleitung der konservativen Therapie mindestens je eine Größenmessung des ALA in einer ersten und zweiten, sowie dritten oder vierten Zeitklasse vorgenommen wurde. Pro Patient sind also drei bis vier Meßwerte in jeweils eine der beiden Graphiken eingegangen. Die Zeitklassen wurden etwas größer gewählt. Wenn auch in der Graphik der invasiv und konservativ behandelten Fälle n=9 ist, so kann man dennoch erkennen, daß der Effekt einer initial etwas rascheren Größenabnahme des ALA mit zunehmender zeitlicher Entfernung vom Zeitpunkt 0 bei einem Großteil der in dieser Graphik enthaltenen Fälle weitgehend aufgehoben wurde, während der Verlauf des ALA-Durchmessers bei den rein konservativ Behandelten annähernd linear abnimmt. Dies kann natürlich nicht auf die übrigen Fälle verallgemeinert werden, da es möglich ist, daß gerade die atypisch erscheinenden Verläufe von den behandelnden Ärzten häufiger nachuntersucht wurden als die anderen.

Abb. 3.11. Verteilung der gemessenen Durchmesser des (grössten) ALA bei rein konservativer Therapie vs. t: Mediane und 1. u. 3. Quartile pro Zeitintervall ab Behandlungsbeginn; n=29/83: 1. Mess. d0+/-5, 2. Mess. d6-30, 3. Mess. d31-90

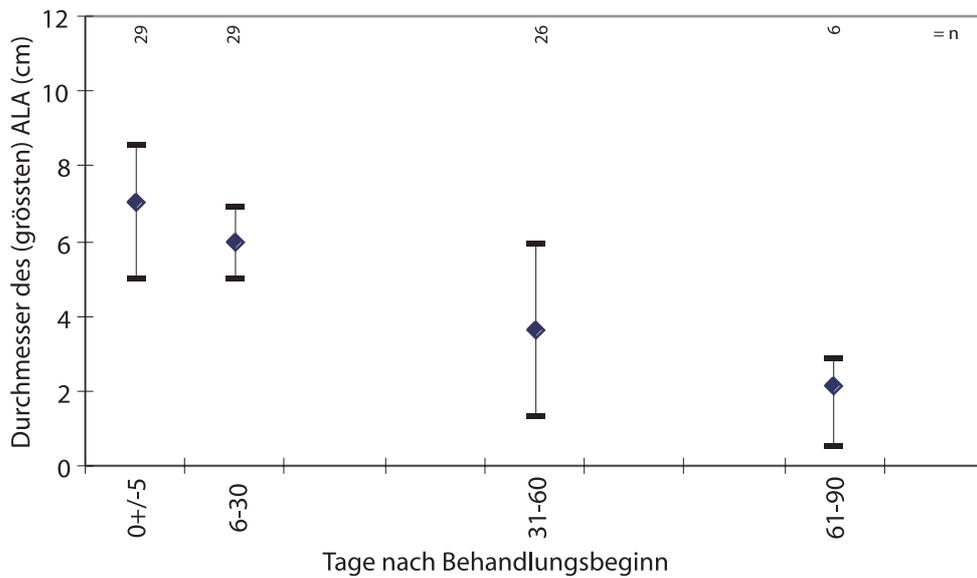
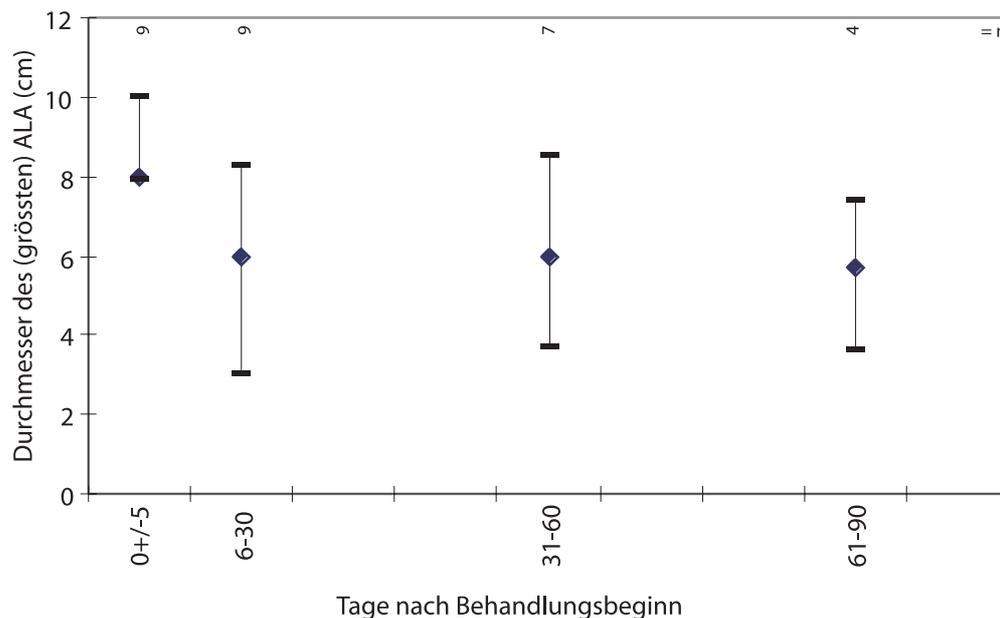


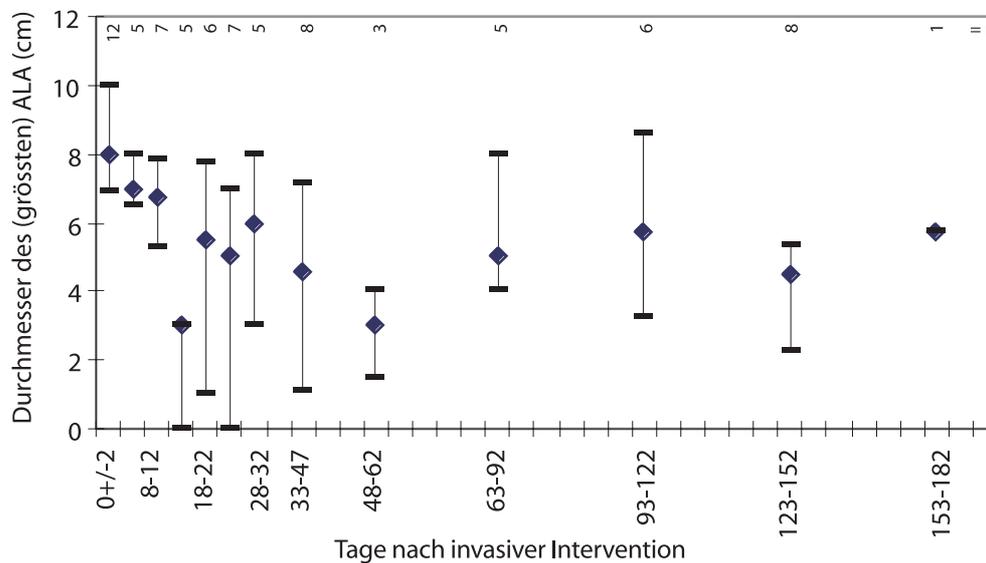
Abb. 3.12. Verteilung der gemessenen Durchmesser des (grössten) ALA bei konservativer Therapie und invasiver Intervention vs. t: Mediane und 1. u. 3. Quartile pro Zeitintervall ab 1SCheBNI; n=9/32: 1. Mess. d0+/-5, 2. Mess. d6-30, 3. Mess. d31-90



Wenn als Zeitpunkt 0 nicht 1SCheBNI, sondern der Zeitpunkt der invasiven Intervention - bei mehreren invasiven Prozeduren an demselben Patienten jeweils die erste - zur zeitlichen Standardisierung herangezogen wird, ergibt sich Abbildung 3.13. Bei 12 (80%) von 15 der über den zweiten Monat nach invasiver Intervention hinaus nachuntersuchten Patienten war noch ein erheblicher Restbefund von >2 cm Durchmesser nachweisbar. Mindestens 37,5% aller ALA-Fälle des Studienkollektives, die sich einer invasiven Prozedur unterzogen (n=32), boten also drei bis sechs Monate

nach Drainage oder Punktion einen Restbefund oder eine Defektheilung von über 2 cm Durchmesser.

Abb. 3.13. Verteilung der gemessenen Durchmesser des (grössten) ALA bei invasiver Intervention und konservativer Therapie vs. t: Mediane und 1. u. 3. Quartile pro Zeitintervall ab Datum der invasiven Intervention; n=27/32

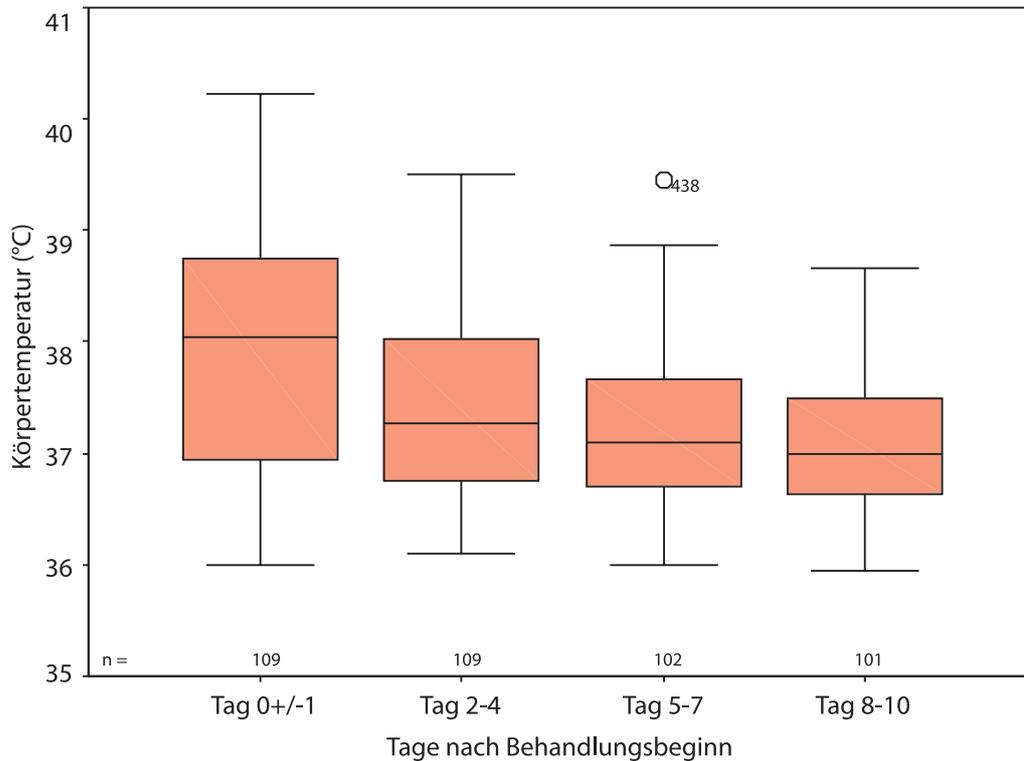


3.2.2 Physikalische Parameter

3.2.2.1 Körpertemperatur

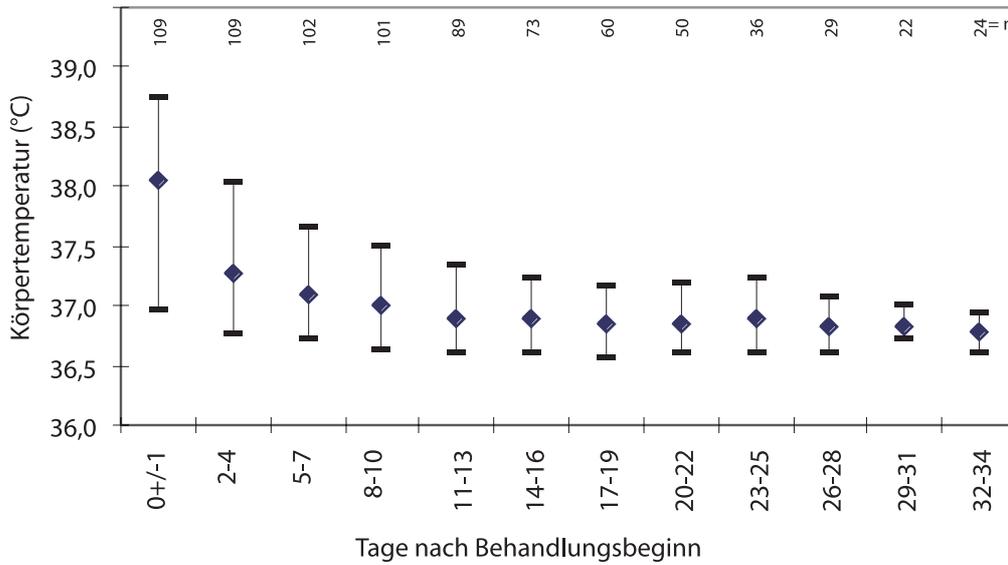
Die Ergebnisse der Körpertemperaturmessung sind in den Krankenblättern in Form einer Verlaufskurve dokumentiert. Aus dieser Verlaufskurve wurden die Einzelwerte abgelesen. Abbildung 3.14 zeigt den Box-Whiskers-Plot über den Zeitraum der ersten zehn Tage nach konservativem Behandlungsbeginn. Der Median lag am Tag 0±1 d bei 38,05 °C, am Tag 8-10 bei 37,0 °C. Die erste Quartile liegt in der ersten Zeitklasse bei 36,95 °C, das heißt knapp 75% der Patienten hatte eine initial erhöhte Körpertemperatur von 37 °C und darüber. Anders am Tag 8-10, die dritte Quartile lag hier bei 37,5 °C. Am Tag 8-10, also bei Abschluß der üblichen amöbiziden Therapie, wurden noch bei einem Viertel der gemessenen Körpertemperaturen febrile Werte >37,5 °C gefunden. Nur 50% des ALA-Kollektives, von denen am Tag 8-10 ein Temperaturmeßwert vorlag (n=101), waren zu diesem Zeitpunkt vollständig entfiebert mit Körpertemperaturen ≤ 37 °C. Die Veränderung der Körpertemperaturmeßwerte, verglichen zwischen Tag 0±1 und Tag 8-10 der amöbiziden Behandlung, ist bei ALA signifikant (p<0,001, n=97).

Abb. 3.14. Verteilung der gemessenen Körpertemperaturen ab konservativem Behandlungsbeginn bei ALA vs. t: Boxplots pro Zeitintervall bis Tag 10



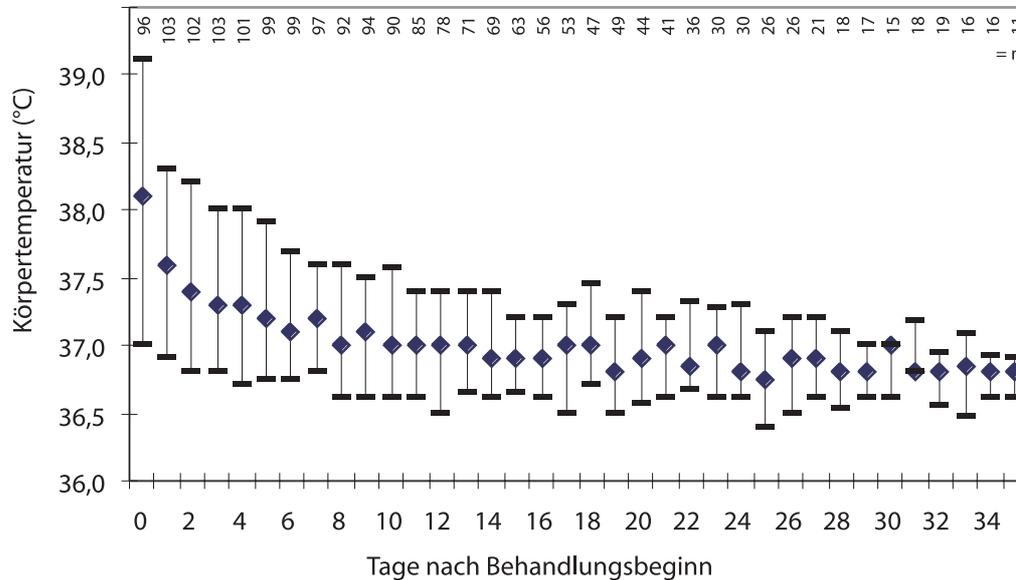
Betrachtet man die gemessenen Körpertemperaturwerte wiederum als Einzelereignis und trägt Mediane und erste und dritte Quartile pro Zeitklasse als modifizierte Box-Whiskers-Diagramme ab konservativem Behandlungsbeginn gegen die Zeit auf, so ergibt sich Abbildung 3.15. Man erkennt bereits am Tag 2-4 ein promptes Absinken der Temperaturen, aber auch ein langes Persistieren subfebriler Temperaturen bei einem Teil der Patienten, die weit über die Dauer einer üblichen konservativen Therapie hinausgehen.

Abb.3.15. Verteilung der Körpertemperaturen vs. t bei ALA: Mediane und 1. u. 3. Quartile pro Zeitintervall ab konservativem Behandlungsbeginn; n=115



Da zur Körpertemperatur sehr viele Daten vorlagen, war hier eine graphische Darstellung mit Zeitklassen von einem Tag möglich, wie in Abbildung 3.16 dargestellt. Der initiale Temperaturabfall wird dadurch noch deutlicher.

Abb.3.16. Verteilung der Körpertemperaturen vs. t bei ALA: Mediane und 1. u. 3. Quartile pro Tag ab konservativem Behandlungsbeginn; n=115



Die Veränderungen der Körpertemperatur-Meßwerte, verglichen zwischen Tag 0±1 und Tag 8-10 der amöbiziden Behandlung, ist bei AC nicht signifikant ($p > 0,5$, $n = 11$).

3.2.2.2 Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit

Auch von der BSG lagen relativ viele Meßwerte vor, die bei der ersten Messung am Tag 0±1 der konservativen Behandlung bei fast allen Patienten mit ALA ≥ 20 mm/h lagen (Abbildung 3.16). Nur drei von 81 Patienten lagen zu dieser Zeit mit der BSG in der ersten Stunde unter 20 mm: Einer dieser Patienten hatte bei stationärer Aufnahme im BNI bereits drei Wochen zuvor eine amöbizide Behandlung mit MNZ, jedoch keine luminal wirksame Chemotherapie erhalten. Der ALA war innerhalb von drei Wochen von sechs auf 2 cm geschrumpft, im Stuhl konnten jedoch noch Magnaformen von Eh nachgewiesen werden, weshalb eine erneute systemisch und luminal wirksame Therapie angeschlossen wurde. Eine weitere Patientin war ebenfalls anderenorts amöbizid behandelt worden, sie wurde wegen persistierender Körpertemperaturen zwischen 36,5 °C und 37,9 °C und mäßiger persistierender Leukozytose zwischen 11.000/ μ l und 15.500/ μ l nochmals behandelt, obwohl sich der größte von sechs ALA mittlerweile von 8 cm auf 5 cm verkleinert hatte. Bei der Patientin handelte es sich um eine starke Raucherin. Durch die erneute Behandlung ergab sich keine wesentliche Änderung der vorgenannten Parameter, solange die Patientin bis zum vierten Tag nach Abschluß der Therapie nachbeobachtet wurde. Der dritte Patient stammte aus einem Endemiegebiet von Eh und war dort vor weniger als einem Jahr ausgereist. Bei stationärer Aufnahme im BNI war er bereits mit Doxycyclin vorbehandelt. Während der gesamten Beobachtungszeit hatte er kein Fieber und keine Leukozytose, die BSG jedoch stieg unter der Therapie von 15 mm auf 70 mm/1.h an, um anschließend wieder kontinuierlich abzufallen. Eine andere Erklärung für diesen Verlauf wie z. B. eine komplizierende Infektion war in der Akte nicht dokumentiert.

Aus Abbildung 3.17 geht weiter hervor, daß die Meßwerte der BSG einer weiten Streuung unterliegen. Die am Tag 8-10 gemessenen BSG-Werte lagen allesamt noch ≥ 20 mm/h. Die Veränderung der BSG-Werte, verglichen zwischen Tag 0±1 und Tag 8-10 der amöbiziden Therapie, ist bei ALA dennoch signifikant ($p < 0,05$, $n=31$).

Abb.3.17. Verteilung der gemessenen BSGWerte ab konservativem Behandlungsbeginn bei ALA vs. t: Boxplots pro Zeitintervall bis Tag 10

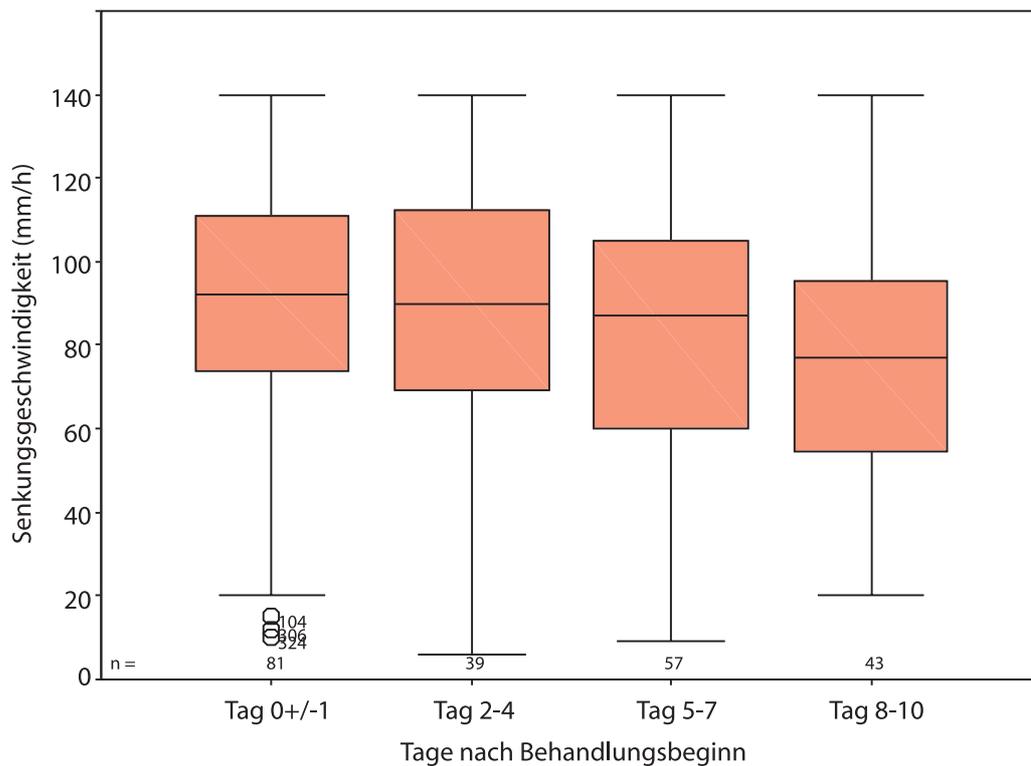
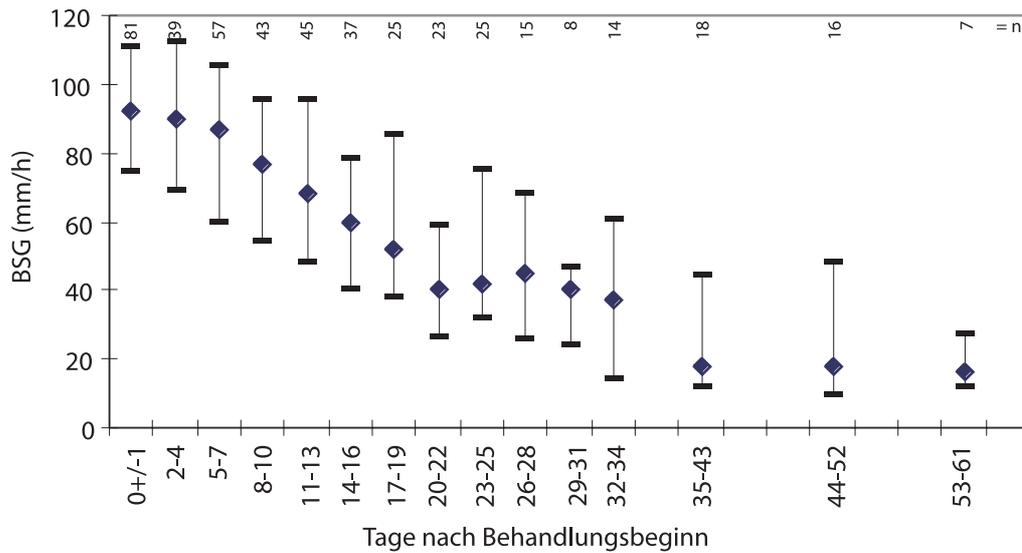


Abbildung 3.18 zeigt Mediane und erste und dritte Quartile der BSG-Werte pro Zeitklasse bei verlängerter Zeitachse bis Tag 61 nach Induktion der amöbiziden Chemotherapie. Ist das Absinken der BSG innerhalb der ersten zehn Tage bereits signifikant, so erkennt man hier, daß auch danach mit zunehmendem zeitlichen Abstand vom Zeitpunkt 0 immer niedrigere BSG-Werte gemessen wurden. Innerhalb des ersten Monates wurden aber regelmäßig in jeder einzelnen Zeitklasse bei >75% der ALA-Patienten BSG-Werte >20 mm/1.h erhoben.

Abb.3.18. Verteilung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit vs. t bei ALA: Mediane und 1. u. 3. Quartile pro Zeitintervall ab konservativem Behandlungsbeginn; n=113



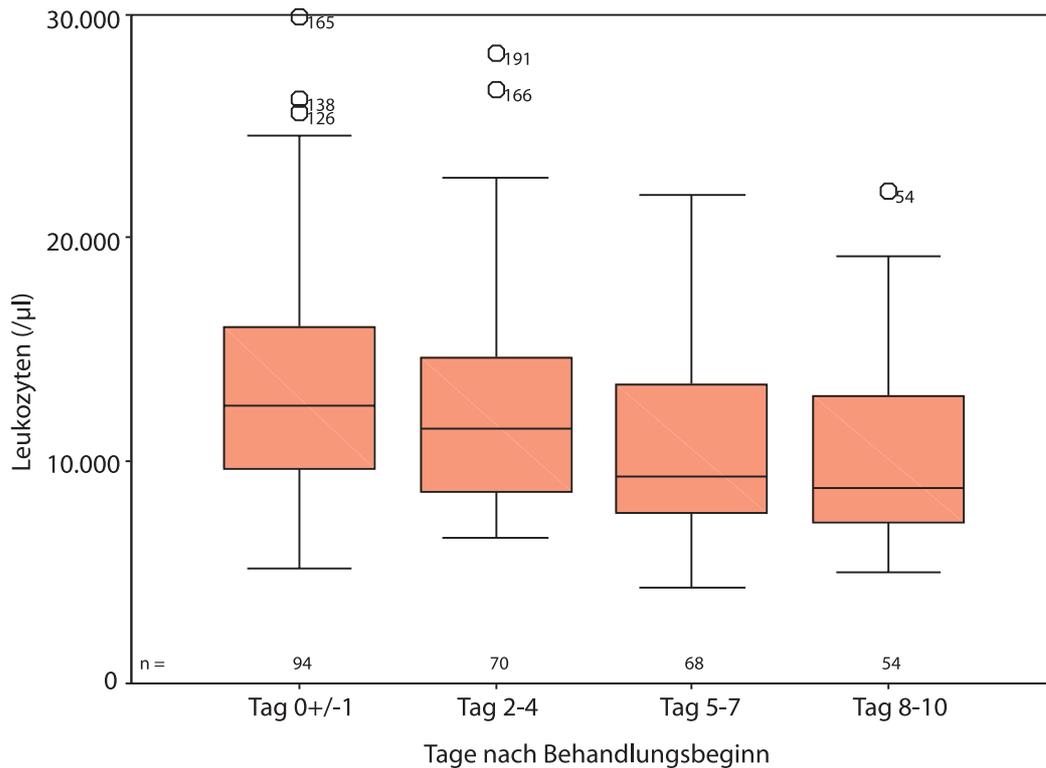
Im Kollektiv AC fanden sich nur drei BSG-Wertepaare in den Zeitklassen Tag 0±1 und Tag 8-10, weswegen ein statistischer Vergleich nicht möglich war.

3.2.3 Laborparameter

3.2.3.1 Leukozyten

71,3% der am Tag 0±1 gemessenen Leukozytenspiegel (n=94) bei ALA lagen außerhalb des Referenzbereiches bis 10.000/ μl , Median =12.500/ μl , Maximalwert =29.900/ μl , Minimalwert =5.200/ μl . Am Tag 8-10 lagen noch 25% (n=54) der in dieser Zeitspanne bestimmten Leukozytenspiegel $\geq 12.900/\mu\text{l}$, das heißt über ein Viertel der ALA-Patienten hatte zum Ende der amöbiziden Behandlung noch eine deutliche Leukozytose. Der Median lag bereits in der Zeitklasse Tag 5-7 unterhalb von 10.000/ μl . Das heißt über 50% der am Tag 5-7 untersuchten Blutbilder (n=68) wiesen keine Leukozytose auf, siehe Abbildung 3.19.

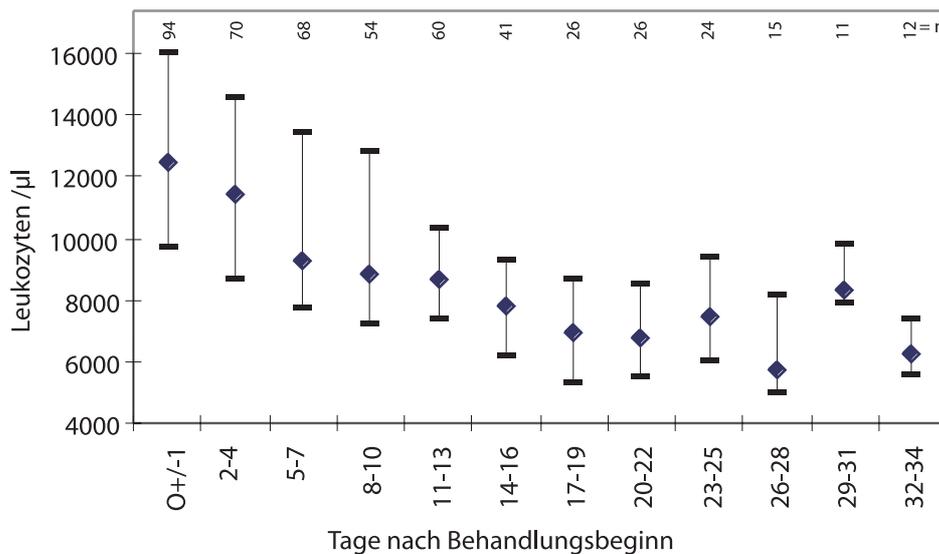
Abb. 3.19. Verteilung der gemessenen Leukozytenspiegel ab konservativem Behandlungsbeginn bei ALA vs. t: Boxplots pro Zeitintervall bis Tag 10



Mit auf 34 Tage verlängerter Zeitachse stellt sich das modifizierte Box-Whiskers-Diagramm wie in Abbildung 3.20 dar. Auch hier läßt sich erkennen, daß mit zunehmendem Zeitabstand zum Zeitpunkt 0 immer niedrigere Leukozytenspiegel gemessen werden. Dies setzt sich auch über den zehnten Behandlungstag hinaus fort. Über 75% der in diesem Zeitraum nach Einleitung der konservativen Therapie oder später bis zum 34. Tag bestimmten Leukozytenspiegel lagen im Referenzbereich $\leq 10.000/\mu\text{l}$. Der Basiswert zwischen 7.000 und 8.000 Leukozyten/ μl wird ab der Zeitklasse Tag 14-16 erreicht.

Das Phänomen der Linksverschiebung durch verschiedene Differenzierungsgrade der Granulozyten wurde nicht berücksichtigt, ebenso wurden die Leukozyten-Subpopulationen nicht einzeln ausgewertet.

Abb.3.20. Verteilung der gemessenen Leukozytenspiegel vs. t bei ALA: Mediane und 1. u. 3. Quartile pro Zeitintervall ab konservativem Behandlungsbeginn; n=115



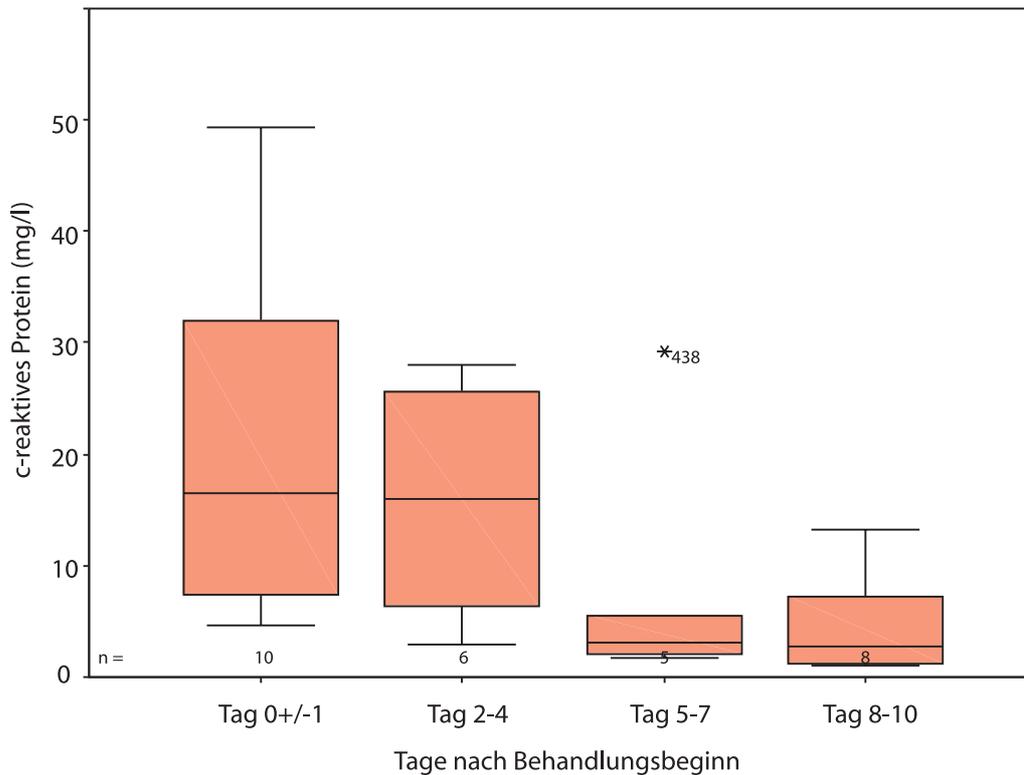
Die Veränderung der Leukozytenspiegel, verglichen zwischen Tag 0±1 und Tag 8-10 der amöbiziden Therapie, ist bei ALA signifikant ($p < 0,001$, $n = 45$). Im Kollektiv AC waren nur sechs Leukozyten-Wertepaare am Tag 0±1 und Tag 8-10 verfügbar, die Veränderung dieser Wertepaare ist nicht signifikant ($p > 0,5$).

3.2.3.2 C-reaktives Protein (CRP)

Bestimmungen des C-reaktiven Proteins wurden nur in Ausnahmefällen von ALA-Erkrankungen durchgeführt ($n = 24$). Der Maximalwert bis Tag 32-34 betrug 49,4 mg/l (Nr. 108). Bei diesem Patienten mit 2 ALA wurde drei Tage später eine gedeckte ALA-Perforation mittels Computertomographie nachgewiesen. Die amöbizide Chemotherapie war bereits am selben Tag eingeleitet worden, an dem auch diese CRP-Bestimmung vorgenommen wurde. Laut chirurgischem Konsil bestand keine Operationsindikation. Der Folgewert am vierten Tag betrug 16,4 mg/l, 5 Tage später 9,2 mg/l, sechs Tage darauf 3,6 mg/l und schließlich weitere sechs Tage danach 1,9 mg/l. Es ergaben sich außer medikamentenassoziierten Nebenwirkungen keine weiteren Komplikationen in diesem Fall.

Aus der Abbildung 3.21 kann man ersehen, daß sämtliche am Tag 0±1 der konservativen Therapie erhobenen CRP-Werte außerhalb des Referenzbereiches lagen. Die gemessenen Werte liegen ab der dritten Zeitklasse (Tag 5-7, $n = 5$) deutlich niedriger als in den ersten beiden Klassen ($n = 15$), mit ebenso deutlich geringerer Streuung der Einzelwerte. Zwei von $n = 8$ Meßwerten (25%) am Tag 8-10 lagen allerdings noch außerhalb des Referenzbereiches von $\leq 8,2$ mg/l.

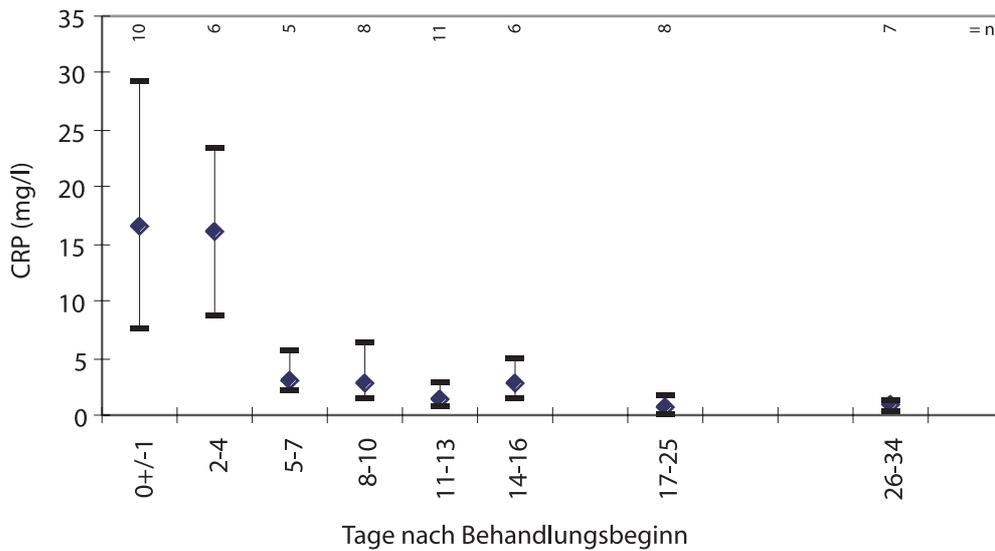
Abb.3.21. Verteilung der gemessenen CRP-Werte ab konservativem Behandlungsbeginn bei ALA vs. t: Boxplots pro Zeitintervall bis Tag 10



Wertepaare des C-reaktiven Proteins, entnommen am Tag 0±1 und Tag 8-10 der amöbiziden Therapie bei ALA, fanden sich nur in vier Fällen. Die Anwendung eines statistischen Testes ist daher hier nicht sinnvoll. Im Kollektiv AC fanden sich überhaupt keine CRP-Wertepaare in den entsprechenden Zeitklassen.

Auch bei verlängerter Zeitachse bis Tag 34 ergibt sich der Eindruck, daß CRP bereits vor Abschluß der medikamentösen Behandlung abfällt und danach bei einem Teil der Patienten mit ALA auf niedrigerem Niveau, aber immer noch außerhalb des Referenzbereiches, persistieren kann, siehe Abbildung 3.22.

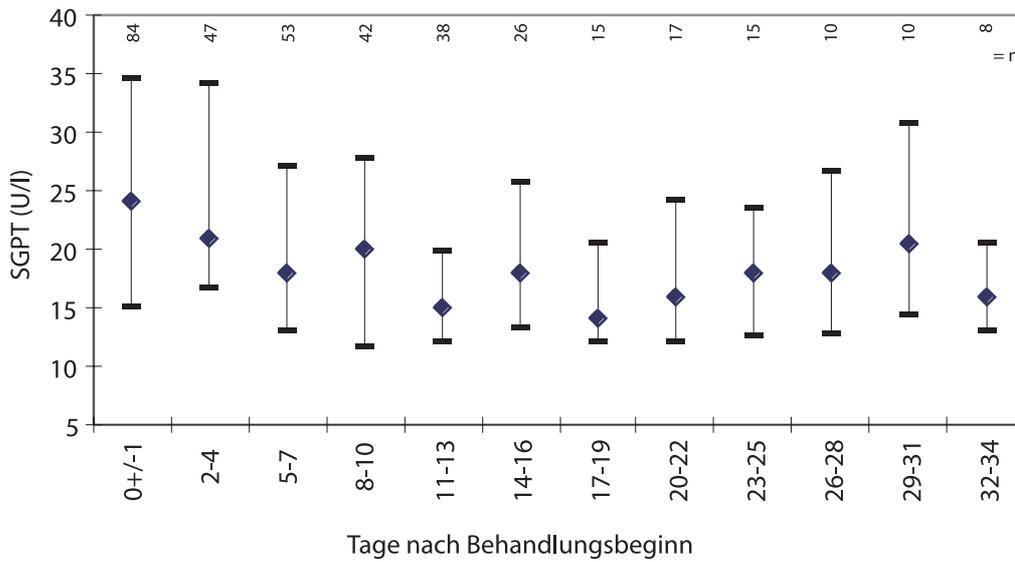
Abb.3.22. Verteilung der Messwerte des c-reaktiven Proteins vs. t bei ALA: Mediane und 1. u. 3. Quartile pro Zeitintervall ab konservativem Behandlungsbeginn; n=24



3.2.3.3 Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT, ALAT), -Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT, ASAT) und alkalische Phosphatase (AP)

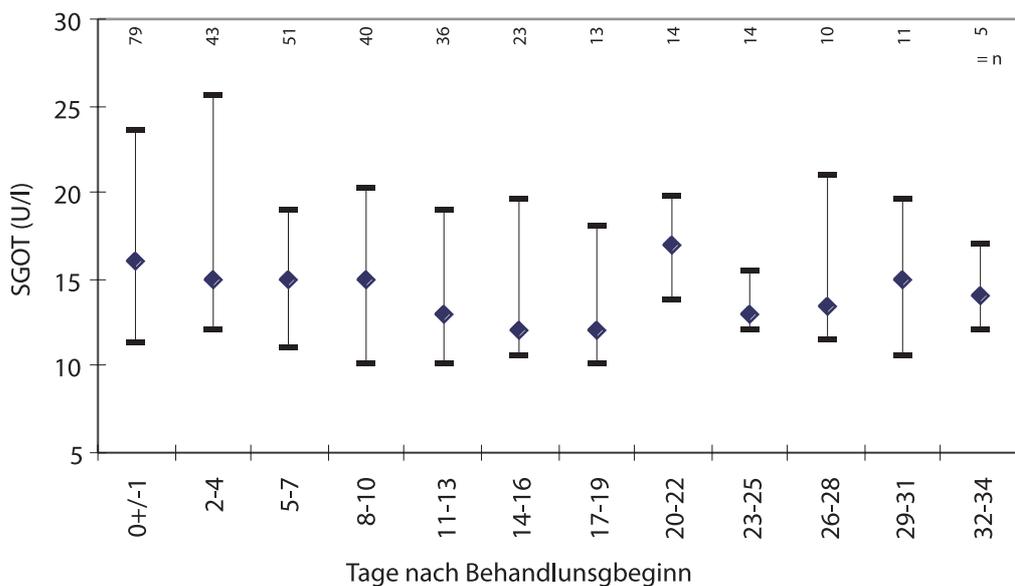
Nur in der Zeitklasse Tag 0±1 lagen mehr als die Hälfte (n=84) der gemessenen Glutamat-Pyruvat-Transaminase-Werte außerhalb des Referenzbereiches, wie Abbildung 3.23 verdeutlicht; Median=24 U/l, Maximalwert=317 U/l (Nr. 95, dieser Patient verstarb im Multiorganversagen bei ALA). In den übrigen Zeitklassen bis Tag 32-34 lag der Median regelmäßig innerhalb des Referenzbereiches der SGPT. Die Veränderung der SGPT-Spiegel im Serum, verglichen zwischen Tag 0±1 und Tag 8-10 der amöbiziden Therapie, ist bei ALA dennoch signifikant ($p < 0,05$, $n = 33$). Im Kollektiv AC fanden sich nur drei SGPT-Wertepaare am Tag 0±1 und Tag 8-10, die Durchführung eines statistischen Testes ist daher nicht sinnvoll.

Abb. 3.23. Verteilung der gemessenen SGPT-Werte vs. t bei ALA: Mediane und 1. u. 3. Quartile pro Zeitintervall ab konservativem Behandlungsbeginn; n=112



Im Vergleich zur SGPT ist das Absinken der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase-Spiegel (SGOT) im Serum, entnommen am Tag 0±1 und Tag 8-10 der amöbiziden Therapie, bei ALA nicht signifikant ($p > 0,5$, $n = 28$). In allen Zeitklassen bis Tag 32-34 liegt der Median innerhalb des Referenzbereiches der SGOT, wie in Abbildung 3.24 deutlich wird. Der Maximalwert innerhalb dieses Zeitraumes betrug 897 U/l (Nr. 95), der Patient verstarb. Im Kollektiv AC fanden sich nur zwei SGOT-Wertepaare, entnommen am Tag 0±1 und Tag 8-10, die Durchführung eines statistischen Testes ist daher nicht sinnvoll.

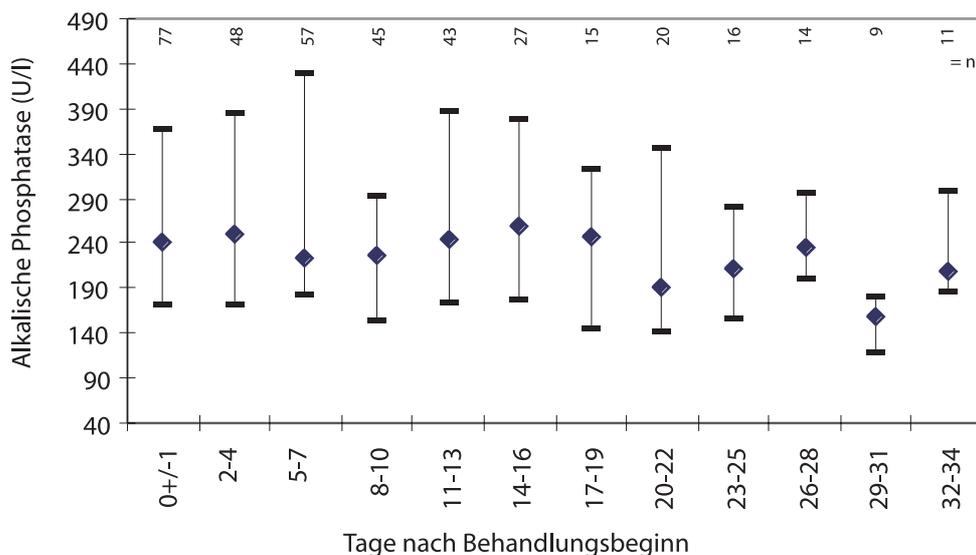
Abb. 3.24. Verteilung der gemessenen SGOT-Werte vs. t bei ALA: Mediane und 1. u. 3. Quartile pro Zeitintervall ab konservativem Behandlungsbeginn; n=111



67,5% (n=77) der am Tag 0±1 gemessenen AP-Werte lagen über dem Referenzbereich. Bei 78,64% der bis zum zehnten Behandlungstag gemessenen Serumspiegel der Alkalischen Phosphatase (n=103) ergab sich keine oder eine nur moderate Erhöhung bis 450 U/l. Mindestens die Hälfte der pro Zeitklasse bestimmten Spiegel der alkalischen Phosphatase (AP) lagen bis zum 28. Tag nach Einleitung der systemisch-amöbiziden Chemotherapie jenseits des Referenzbereiches, wie durch den Median pro Zeitintervall in Abbildung 3.25 verdeutlicht wird. Man erkennt nur geringe Unterschiede der Mediane und Quartile in den verschiedenen Zeitklassen.

Den Maximalwert der alkalischen Phosphatase=1.485 U/l (Nr. 96) erreichte bis Tag 32-34 ein Patient mit gleichzeitig mäßiger Leberenzymwerterhöhung. Die Behandlung erfolgte mit Ornidazol. Die Werte zeigten sich bei mehrfacher Kontrolle rückläufig bis zum Erreichen der Referenzbereiche. Bilirubin gesamt war bei diesem Patienten nicht erhöht, Komplikationen traten nicht auf.

Abb. 3.25 Verteilung der Messwerte der Alkalischen Phosphatase vs. t bei ALA: Mediane und 1. u. 3. Quartile pro Zeitintervall ab konservativem Behandlungsbeginn; n= 110

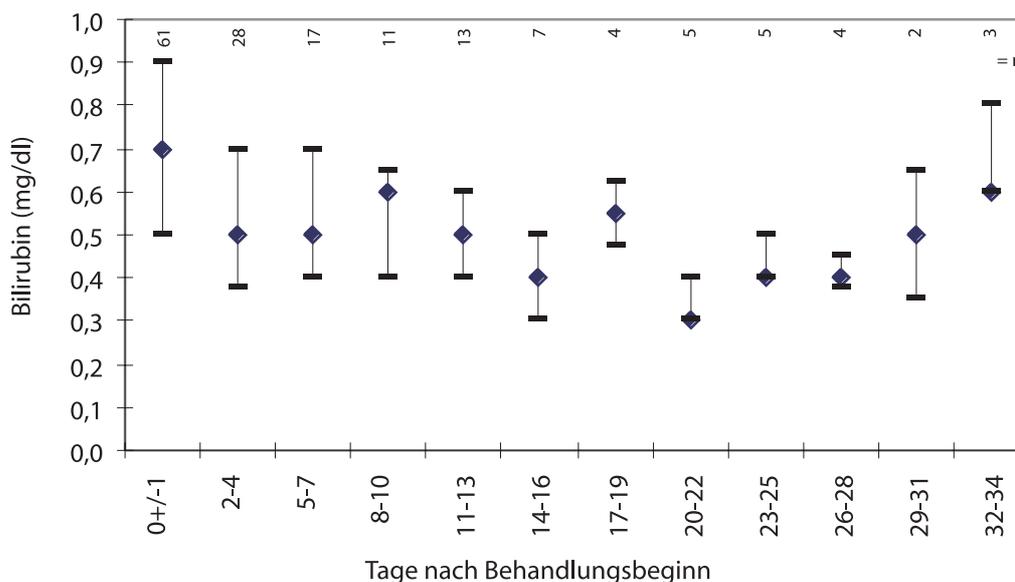


Die Veränderung der Serumspiegel der alkalischen Phosphatase (AP), verglichen zwischen Tag 0±1 und Tag 8-10 der amöbiziden Behandlung, ist bei ALA nicht signifikant ($p > 0,1$, $n = 32$). Im Kollektiv AC fanden sich nur vier AP-Wertepaare an den Tagen 0±1 und 8-10, die Durchführung eines statistischen Testes ist daher nicht sinnvoll.

3.2.3.4 Bilirubin

Bilirubin wurde bei 88 von 115 ALA-Patienten (76,5%) bestimmt, siehe Abbildung 3.26. Elf dieser Patienten (12,5%) boten einen Meßwert >1,0 mg/dl, bei nur vier Patienten wurde ein Wert >2,0 mg/dl erfaßt: Ein Patient verstarb (Nr. 95), bei einem anderen wurde Mykobakterium-avium-Komplex mittels Blutkultur bei HIV-Infektion nachgewiesen (Nr. 198). Dieser Patient war auch der Einzige im Studienkollektiv ALA mit einem Bilirubin-gesamt-Spiegel >3,5 mg/dl. Ein anderer, nicht aus einem Endemiegebiet von Eh stammender Patient (Nr. 122) wurde bei bereits stattgefundenener ALA-Ruptur in die freie Bauchhöhle nach Kortikoidgabe wegen Verdachtes auf Pleuritis ohne amöbizide Medikation laparotomiert und drainiert. Im Rahmen starker Darmblutungen erhielt er auch Bluttransfusionen post operationem. Bilirubin-gesamt war aber bereits praeoperativ auf 4,3 mg/dl deutlich erhöht, während die Leberenzyme und die alkalische Phosphatase nur vorübergehend leicht erhöht waren. Der Patient überlebte, es kam jedoch komplizierend zur Ausbildung einer Hautfistel, ausgehend von der ALA-Höhle. Der vierte Patient (Nr. 145) bot eine erhöhte alkalische Phosphatase bei grenzwertigen Leberenzymwerten, was als intrahepatische Cholestase gewertet wurde, deren Ätiologie jedoch nicht differentialdiagnostisch abgeklärt wurde. Unter den elf Patienten mit erhöhtem Bilirubin fanden sich als Komplikation ein weiterer cholestatischer Verlauf mit Perikarderguß (Nr. 142), eine Malaria tropica und Schistosomiasis (Nr. 109). Ein Patient (Nr. 197) hatte eine vorübergehende Leberenzymwerterhöhung mit führender Gamma-GT, wahrscheinlich toxischer oder nutritiver Ätiologie. Eine

Abb. 3.26. Verteilung der Bilirubin (gesamt)-Messwerte vs. t bei ALA: Mediane und 1. u. 3. Quartile pro Zeitintervall ab konservativem Behandlungsbeginn; n= 88

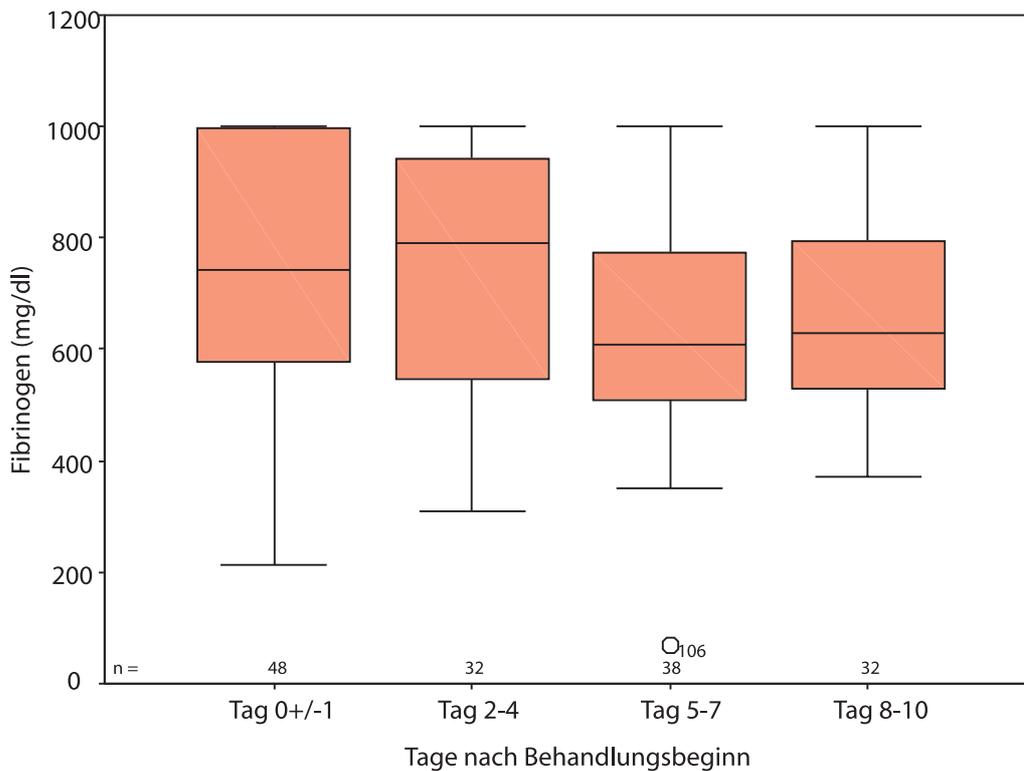


Virus-Hepatitis B oder C wurden ausgeschlossen. Wertepaare von Bilirubin gesamt, entnommen am Tag 0±1 und Tag 8-10 der amöbiziden Therapie, fanden sich im Studienkollektiv ALA in nur vier Fällen, im Kollektiv AC in zwei Fällen. Die Anwendung eines statistischen Testes ist daher hier nicht sinnvoll.

3.2.3.5 Fibrinogen

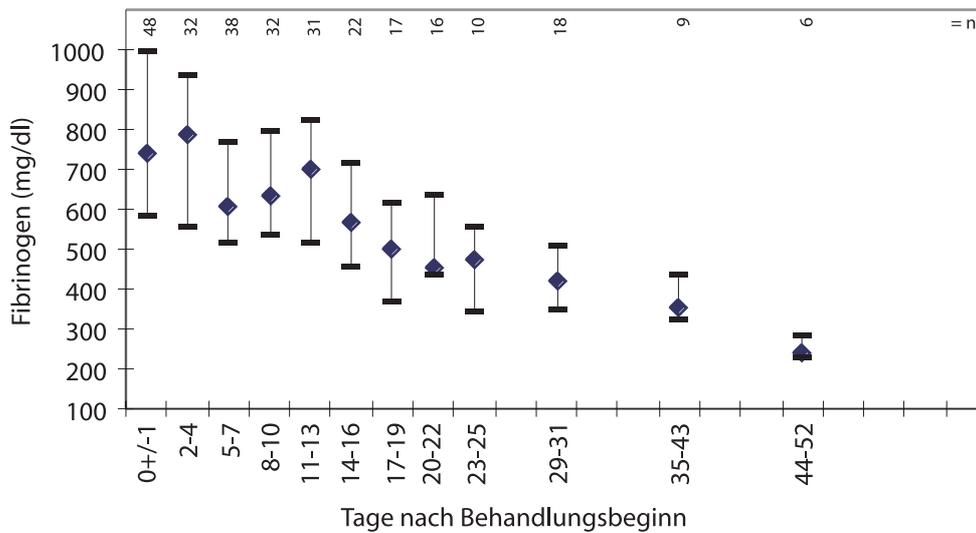
41 von 48 (85,4%) der in der ersten Zeitklasse Tag 0±1 enthaltenen Fälle wiesen pathologische Fibrinogenwerte auf, am Tag 8-10 waren es immer noch 25 von 32 Fällen (78,1%), wie in Abbildung 3.27 demonstriert. Die Veränderung der Meßwerte, verglichen zwischen Tag 0±1 und Tag 8-10 der amöbiziden Therapie, ist bei ALA dennoch signifikant ($p < 0,005$, $n = 20$). Der Maximalwert von 1.000 mg/dl Fibrinogen fand sich in allen Zeitklassen vom Tag 0±1 bis Tag 17-19.

Abb. 3.27. Verteilung der gemessenen Fibrinogen-Werte ab konserativem Behandlungsbeginn bei ALA vs. t: Boxplots pro Zeitintervall bis Tag 10



Die in der Zeitklasse Tag 26-34 erhobenen Fibrinogen-Meßwerte lagen in 72,2% der Fälle (13 von $n = 18$) im Referenzbereich, wie Abbildung 3.28 mit verlängerter Zeitachse über zwei Monate zeigt. Bis zur Zeitklasse Tag 44-52 wurden von Klasse zu Klasse immer niedrigere Werte gemessen, eine base line ist nicht erkennbar.

Abb. 3.28. Verteilung der gemessenen Fibrinogenwerte vs. t bei ALA: Mediane und 1. u. 3. Quartile pro Zeitintervall ab konservativem Behandlungsbeginn, n=79

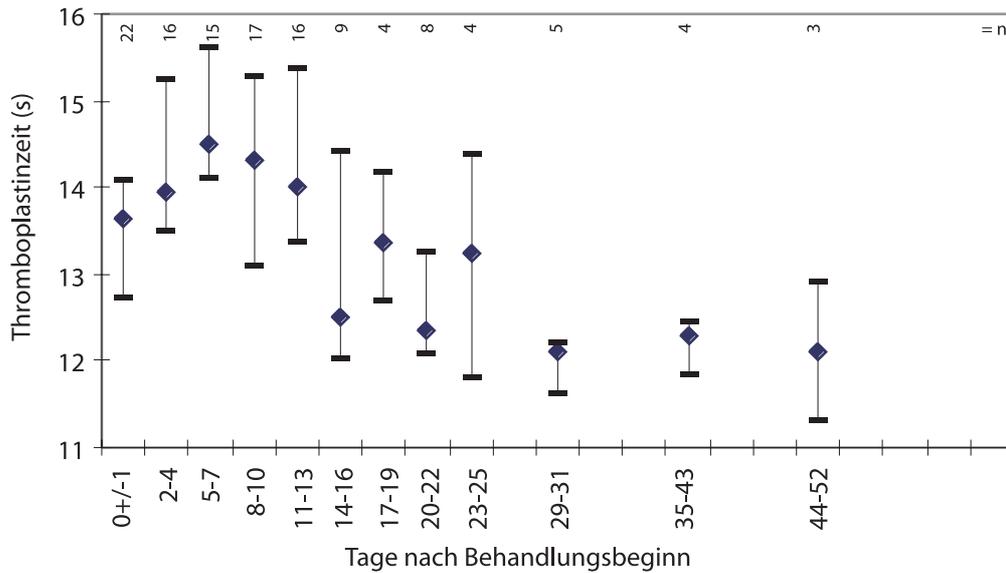


Im Kollektiv AC fanden sich nur zwei Fibrinogen-Wertepaare an den Tagen 0±1 und 8-10, die Durchführung eines statistischen Testes ist daher nicht sinnvoll.

3.2.3.6 Prothrombinzeit und Quickwert

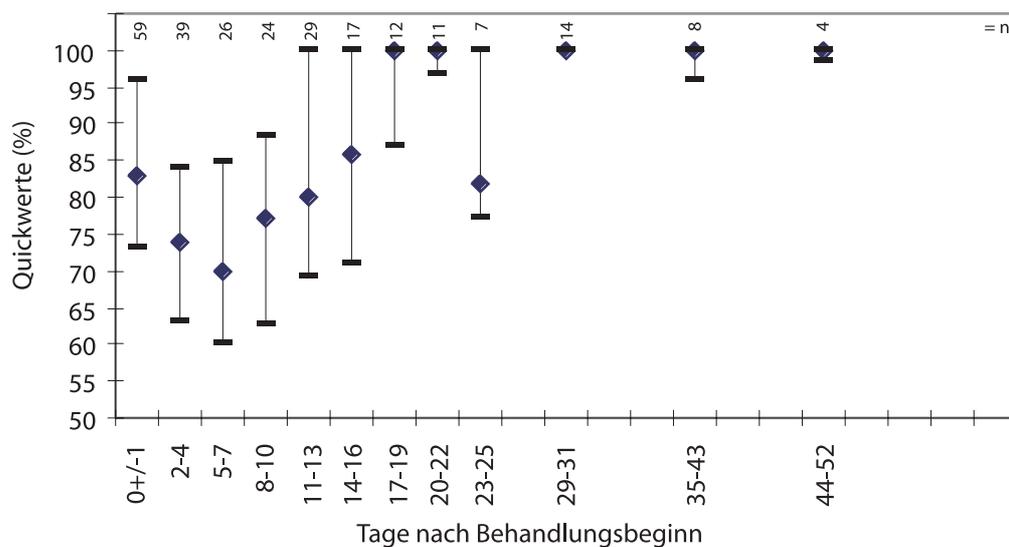
Bei der Darstellung der gemessenen Thromboplastinzeiten (Abbildung 3.29) kann zunächst eine zunehmende Verlängerung dieser Gerinnungszeit vom konservativen Behandlungsbeginn bis zur Zeitklasse Tag 5-7 beobachtet werden. Danach wurden wieder zunehmend kürzere Thromboplastinzeiten gemessen. Allerdings liegen mindestens die Hälfte der erhobenen Werte nur in den Zeitklassen zwischen Tag 5-7 und Tag 11-13 außerhalb des Referenzbereiches. Die Veränderung der Thromboplastin-Meßwerte, verglichen zwischen Tag 0±1 und Tag 8-10 der amöbiziden Therapie, ist bei ALA nicht signifikant ($p > 0,1$, $n = 12$). Bei AC lag lediglich ein einziges Wertepaar vor.

Abb. 3.29. Verteilung der gemessenen Thromboplastinzeiten (PT) vs. t bei ALA: Mediane und 1. u. 3. Quartile pro Zeitintervall ab konservativem Behandlungsbeginn; n= 30



Eine vergleichbare Verteilung ergab sich bei der graphischen Darstellung der Quickwerte (Abbildung 3.30). Auf Grund der Berechnung dieser Werte erscheint die Verteilung reziprok zu der vorausgegangenen Graphik. Da insbesondere in älteren Krankenblättern nur der Quickwert dokumentiert war, nicht aber die Thromboplastinzeit, ist n=93 hier erheblich größer. 16 Wertepaare fanden sich in den Zeitklassen Tag 0±1 und Tag 8-10, deren Veränderung bei ALA ist im Vergleich zueinander nicht signifikant ($p>0,3$). Im Kollektiv AC war wiederum nur ein einziges Wertepaar verfügbar.

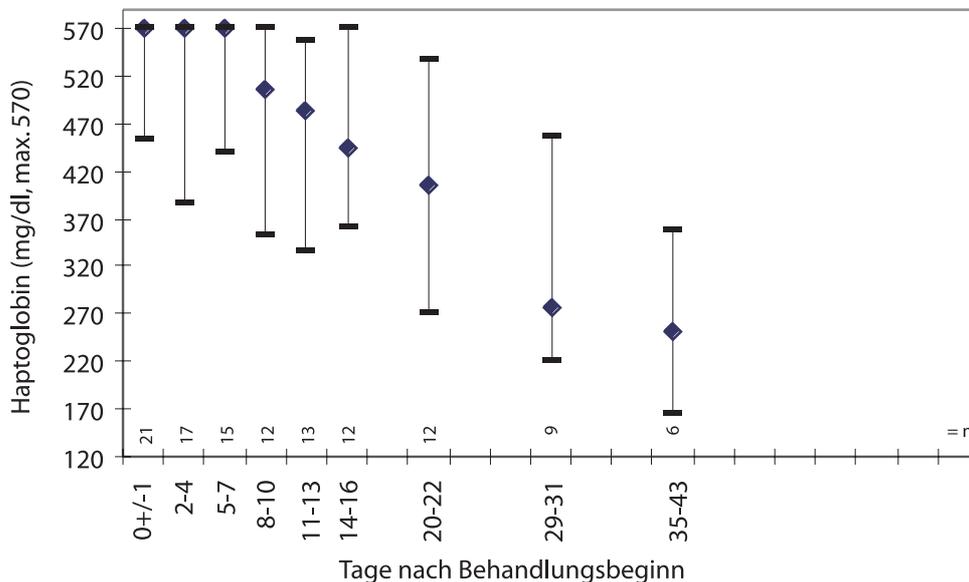
Abb. 3.30. Verteilung der gemessenen Quickwerte vs. t bei ALA: Mediane und 1. u. 3. Quartile pro Zeitintervall ab konservativem Behandlungsbeginn; n=93



3.2.3.7 Haptoglobin

17 von 21 (81%) der am Tag 0±1 der konservativen amöbiziden Chemotherapie gemessenen Haptoglobinwerte lagen oberhalb des Referenzbereiches, am Tag 8-10 immerhin noch 8 von 12 (66,7%). Die Veränderung der entsprechenden Wertepaare ist bei ALA nicht signifikant ($p > 0,3$, $n = 5$). Im Kollektiv AC lagen keine Wertepaare entsprechend diesen Zeitklassen vor. Ähnlich wie bei BSG und Fibrinogen erkennt man eine abnehmende Verteilung der Haptoglobinwerte mit zunehmendem zeitlichen Abstand vom Zeitpunkt 0, auch weit über den zehnten Tag der konservativen Behandlung hinaus, siehe Abbildung 3.31.

Abb. 3.31. Verteilung der gemessenen Haptoglobinwerte vs. t bei ALA: Mediane und 1. u. 3. Quartile pro Zeitintervall ab konservativem Behandlungsbeginn; $n = 50$



3.2.3.8 Serumprotein-Elektrophoresefraktionen

Die Serumprotein-Elektrophoresefraktionen werden im Folgenden sowohl in der absoluten wie zueinander relativen Konzentration dargestellt. In beiden Studienkollektiven ALA und AC waren nur vier bzw. ein Wertepaar in den Zeitklassen Tag 0±1 und Tag 8-10 vorhanden, so daß die Durchführung des Wilcoxon-Testes für paarige Stichproben nicht sinnvoll bzw. möglich war. Die Aussagekraft der folgenden Darstellungen ist ferner durch ein besonders hohes drop-out eingeschränkt, da bei 41 von $n = 89$ Fällen (46,1%) keine Wiederholungsmessung vorgenommen wurde. Dies gilt für sämtliche Darstellungen zur Serumprotein-Elektrophorese, da deren Fraktionen stets parallel miteinander bestimmt wurden.

In den ersten drei Zeitklassen (Tag 0±1 bis Tag 5-7) wurden die Albumin-Meßwerte absolut und relativ mit zunehmendem zeitlichen Abstand zum Zeitpunkt 0 kleiner, um danach wieder höher auszufallen (Abbildung 3.32 und 3.33). Dieser Trend wurde

bereits oben bei Prothrombinzeit und Quickwert beschrieben. Nur in den Zeitklassen Tag 26-34 und Tag 44-52 lagen mehr als die Hälfte der in diesen Zeiträumen gemessenen absoluten Albuminwerte innerhalb des Referenzbereiches, der relative Anteil von Albumin am Gesamteiweiß lag in allen dargestellten Zeitklassen bei über der Hälfte der jeweils erfaßten Patienten unterhalb von 57%, also außerhalb des Referenzbereiches. Eine absolute Hypalbuminämie lag bei 87,3% (62 von n=71) der bis zum siebten Tag erfaßten ALA-Patienten mindestens einmal vor, eine relative Hypalbuminämie wurde gar in 94,4% (67 von n=71) während dieses Zeitraumes erfaßt. Bis Ende des zweiten Beobachtungsmonats konnte eine relative Hypalbuminämie in allen Zeitklassen bei über der Hälfte der jeweils erfaßten Patienten beobachtet werden. Da n bereits ab der zweiten Zeitklasse ≤ 16 und in den letzten drei Zeitklassen ≤ 7 ist, können aus diesen Beobachtungen sicherlich keine weiteren Schlüsse gezogen werden, außer daß eine Hypalbuminämie bei ALA initial sehr häufig gemessen wird und zumindest bei einem Teil der Patienten auch noch lange nach der Behandlung beobachtet werden kann.

Abb. 3.32. Verteilung der Absolutwerte von Albumin in der Serumproteinelektrophorese vs. t bei ALA: Mediane und 1. u. 3. Quartile pro Zeitintervall ab konservativem Behandlungsbeginn; n=89

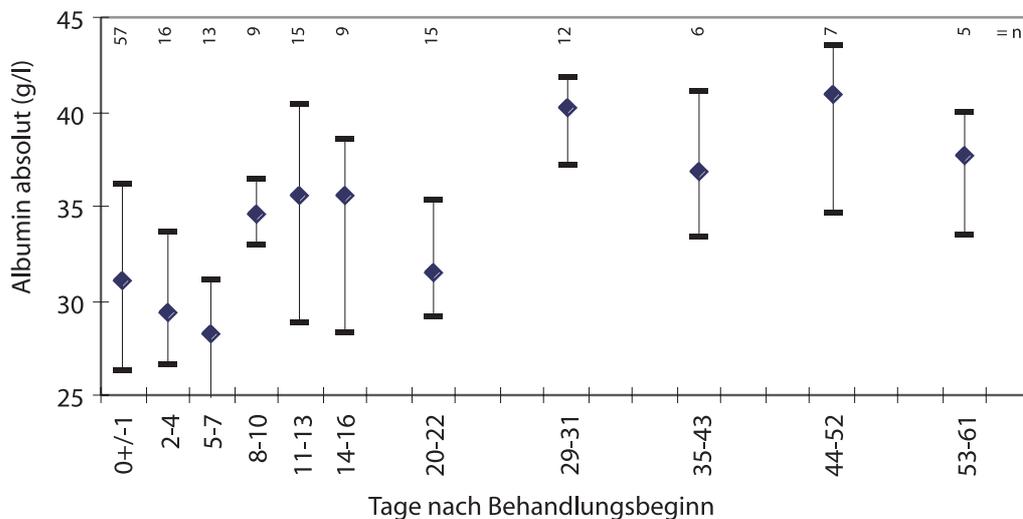
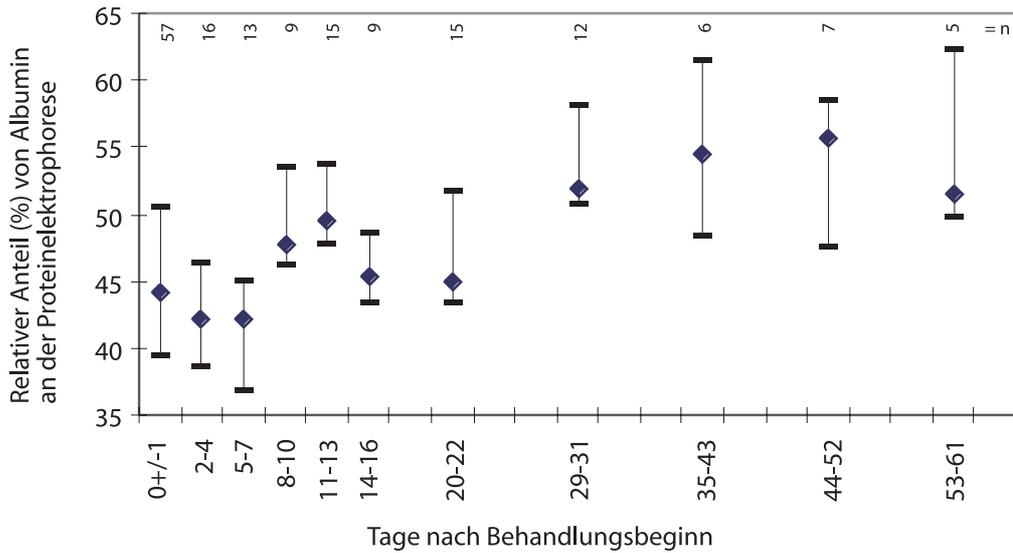


Abb. 3.33. Verteilung des relativen Anteiles von Albumin an der Serumproteinelektrophorese vs. t: Mediane und 1. u. 3. Quartile pro Zeitintervall ab konservativem Behandlungsbeginn; n=89



Die folgenden zwei Abbildungen 3.34 und 3.35 zeigen die Mediane der Absolutwerte bzw. der relativen Anteile der übrigen Serumprotein-Elektrophoresefraktionen am Gesamteiweiß pro Zeitklasse übersichtlich in jeweils einem Diagramm. Auf die gleichzeitige Darstellung der Quartile wurde der Übersicht wegen hier verzichtet.

Abb. 3.34. Verteilung der Absolutwerte der alpha-, beta- und gamma-Fractionen in der Serumproteinelektrophorese vs. t bei ALA: Mediane pro Zeitintervall (Raute=alpha-1, Kästchen=alpha-2, Dreiecke=beta, Kreuze=gamma) ab konservativem Behandlungsbeginn; n=89

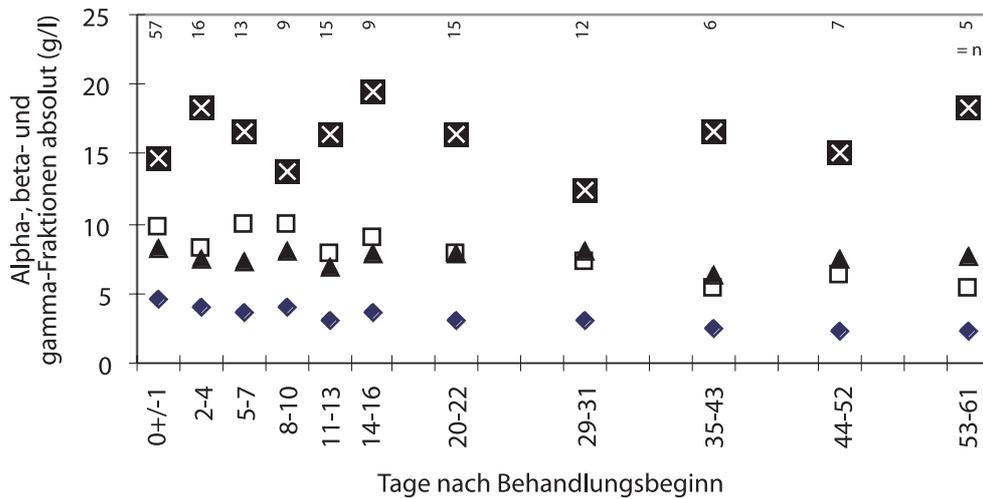
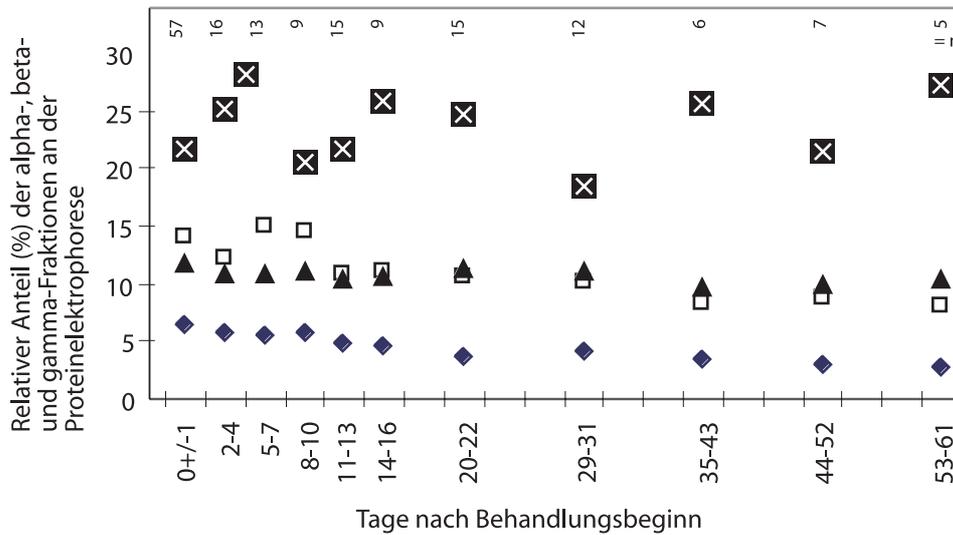


Abb.3.35. Verteilung der relativen Anteile der alpha-, beta- und gamma-Fractionen an der Serumproteinelektrophorese vs. t bei ALA: Mediane pro Zeitintervall (Raute=alpha-1, Kästchen=alpha-2, Dreiecke=beta, Kreuze=gamma) ab konservativem Behandlungsbeginn; n=89



Zur Vergleichbarkeit mit den anderen untersuchten Parametern sind im Folgenden die Mediane der alpha-, beta- und gamma-Fractionen noch einmal einzeln mit Quartilen dargestellt (Abb. 3.36 bis 3.41). Die relativ geringgradigen Unterschiede der Mediane - der Leser beachte den Maßstab - und schwankende Quartilabstände zwischen den einzelnen Zeitklassen der alpha-1- und alpha-2-Fractionen legen nahe, daß es sich dabei nicht um sehr regelmäßig auftretende Veränderungen handelt. Lediglich die Absolutwerte und die relativen Anteile der alpha-2-Fraktion lagen initial in >75% außerhalb des Referenzbereiches. Die Mediane der alpha-1- und alpha-2-Fractionen absolut lagen nach der Zeitklasse Tag 14-16 stets innerhalb des Referenzbereiches, während die Mediane der beta-Fraktion (Abb. 3.40), absolut und relativ, nie den Referenzbereich verließen.

Abb. 3.36 Verteilung der Absolutwerte der alpha-1-Fraktion in der Serumproteinelektrophorese vs. t bei ALA: Mediane und 1. u. 3. Quartile pro Zeitintervall ab konservativem Behandlungsbeginn; n=89

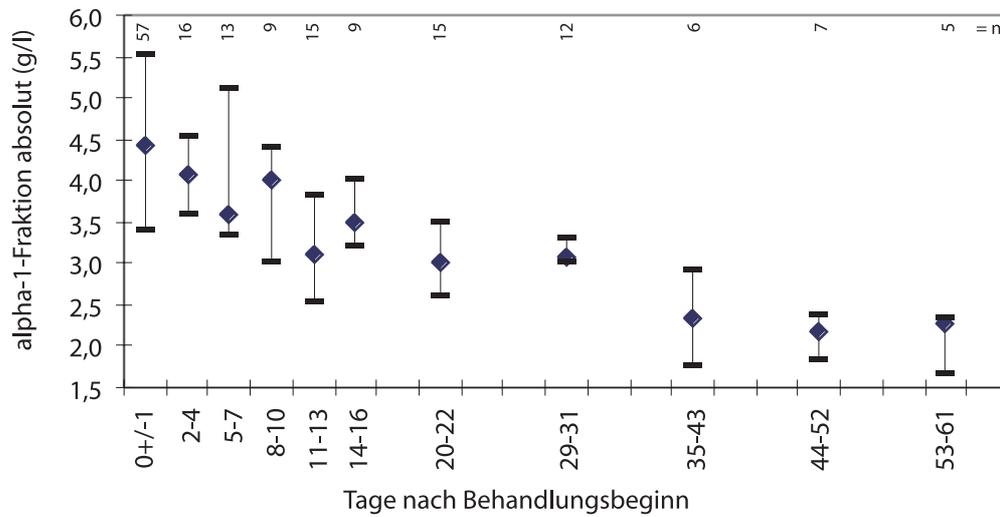


Abb. 3.37. Verteilung des relativen Anteiles der alpha-1-Fraktion an der Serumproteinelektrophorese vs. t bei ALA: Mediane und 1. u. 3. Quartile pro Zeitintervall ab konservativem Behandlungsbeginn; n=89

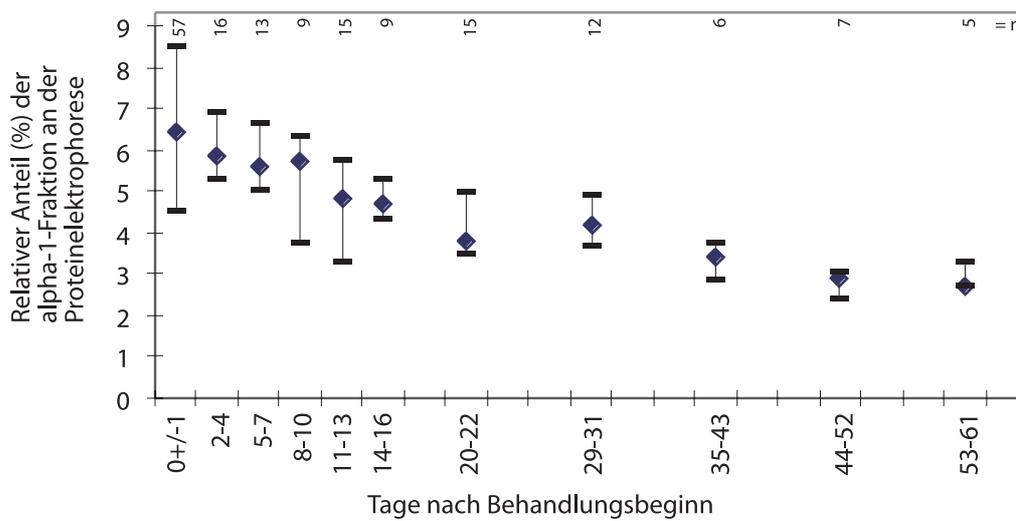


Abb. 3.38. Verteilung der Absolutwerte der alpha-2-Fraktion in der Serumproteinelektrophorese vs. t bei ALA: Mediane und 1. u. 3. Quartile pro Zeitintervall ab konservativem Behandlungsbeginn; n=89

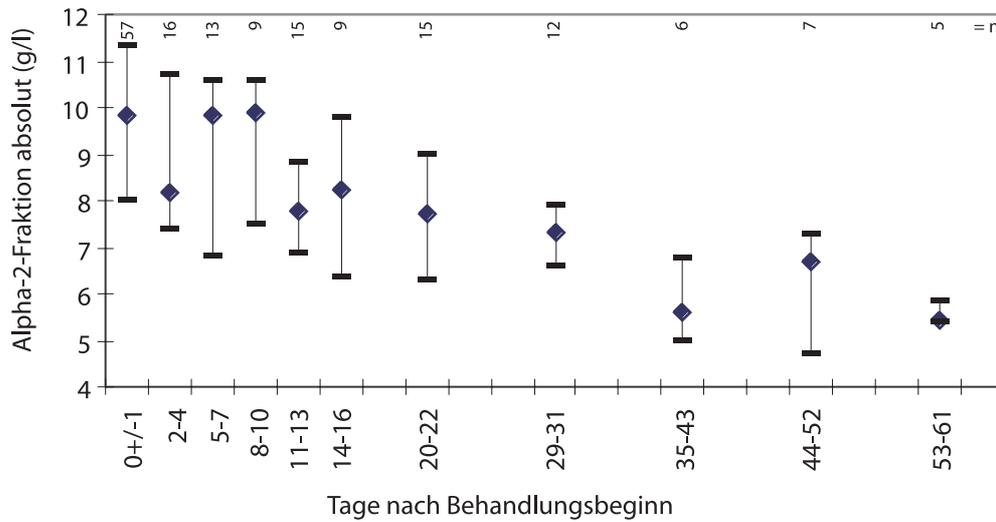
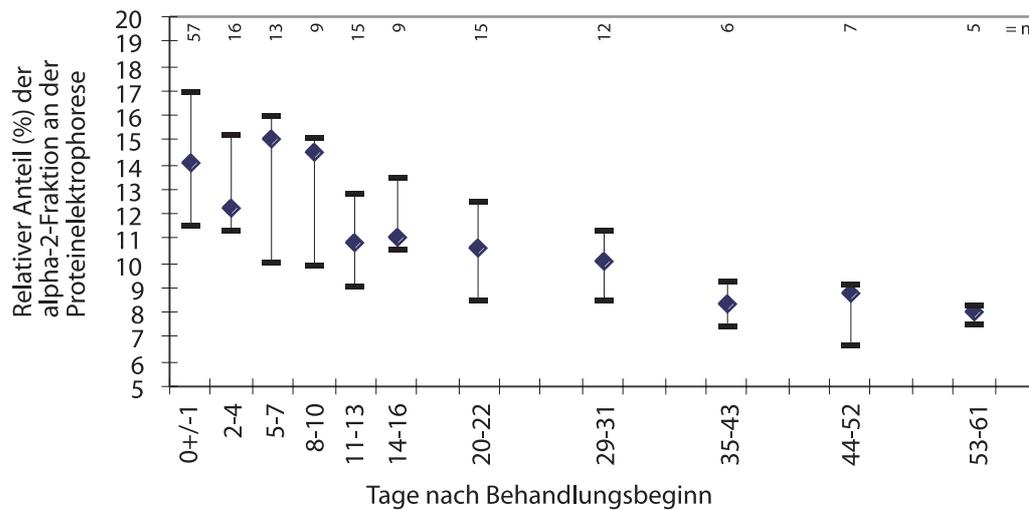
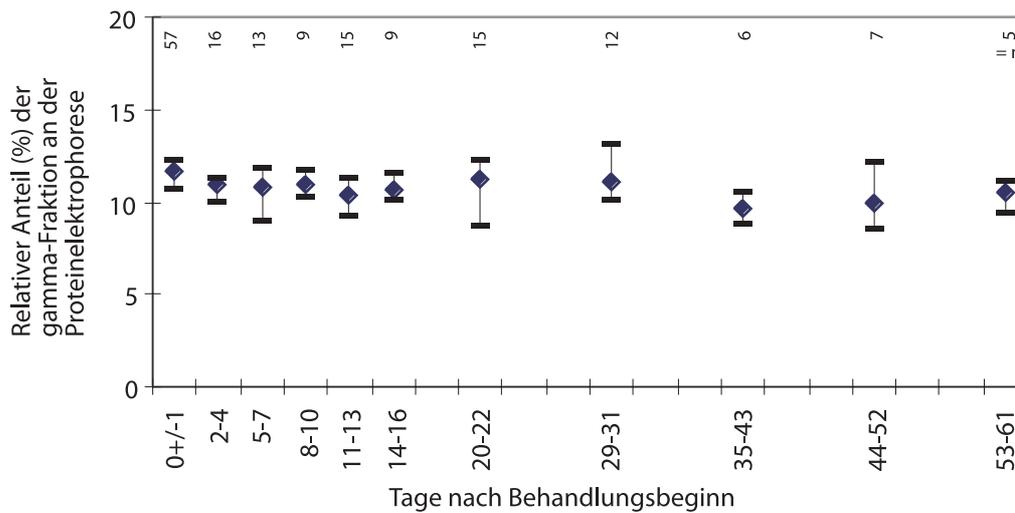


Abb. 3.39. Verteilung des relativen Anteiles der alpha-2-Fraktion an der Serumproteinelektrophorese vs. t bei ALA: Mediane und 1. u. 3. Quartile pro Zeitintervall ab konservativem Behandlungsbeginn; n=89



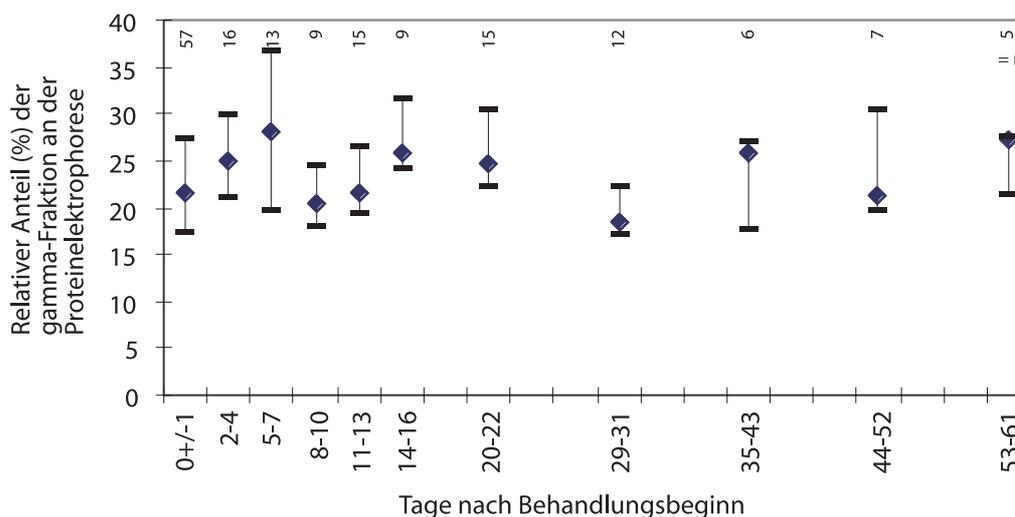
Die beta-Globulinfraktion scheint von der ALA-Erkrankung wenig oder gar nicht beeinflusst zu werden. Weder die Mediane der Absolutwerte, noch der relativen Anteile am Gesamteiweiß (Abbildung 3.40), lagen außerhalb der Referenzbereiche, die Streuung ist gering.

Abb. 3.40. Relativer Anteil der beta-Fraktion an der Serumproteinelektrophorese vs. t bei ALA: Mediane und 1. u. 3. Quartile ab konservativem Behandlungsbeginn; n=89



Aus der folgenden Abbildung 3.41 kann man erkennen, daß auch der relative Anteil der gamma-Globulinfraktion am Gesamteiweiß in mindestens der Hälfte der pro Zeitklasse erfaßten ALA-Patienten bis Ende des zweiten Monats nach Behandlungsbeginn jenseits des Referenzbereiches lag. Die Mediane der entsprechenden Absolutwerte lagen während desselben Beobachtungszeitraumes teils innerhalb, teils außerhalb des Referenzbereiches.

Abb. 3.41. Verteilung des relativen Anteiles der gamma-Fraktion in der Serumproteinelektrophorese vs. t bei ALA: Mediane und 1. u. 3. Quartile pro Zeitintervall ab konservativem Behandlungsbeginn; n=89



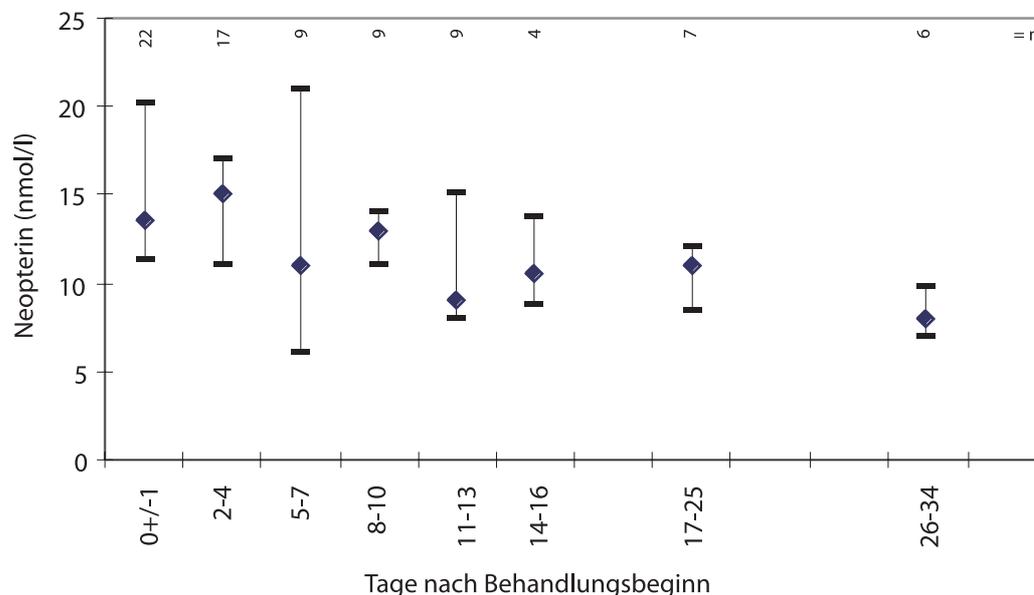
3.2.3.9 Neopterin

Neopterin als Marker der Makrophagen-Aktivierung lag bei 17 von 22 (77,3%) ALA-Patienten in der ersten Zeitklasse oberhalb des Referenzbereiches, Median=13,5 nmol/l (s. Abbildung 3.42). Zwei Ausreißer boten sehr hohe

Neopterinwerte weit jenseits der 3. Quartile: 78 nmol/l (Nr. 163) und 66 nmol/l (Nr. 14). Bei beiden Patienten ergaben sich keine Komplikationen, eine akute lymphotrope Zytomegalievirus- oder Epstein-Barr-Virus-Infektion wurde nur in einem der beiden Fälle (Nr. 163) immundiagnostisch ausgeschlossen. In beiden Fällen sank das Neopterin über mehrere Monate langsam ab, ähnlich wie die parallel beobachtete Rückbildung des ALA in der Sonographie. In den übrigen ALA-Fällen mit wiederholten Neopterinbestimmungen über einen längeren Zeitraum ließ sich diese Parallelentwicklung allerdings nur zum Teil nachvollziehen: Neopterin erreichte dabei den Referenzbereich schon weit vor der vollständigen Rückbildung des ALA in den bildgebenden Verfahren. Ein HIV-Screening wurde bei beiden Patienten nicht vorgenommen. Der einzige bekannte HIV-Patient im Gesamtkollektiv (Nr. 198) bot bei wiederholten Neopterin-Bestimmungen einen Maximalwert von 21 nmol/l. Es handelte sich dabei nicht um eine Akutinfektion, sondern um ein bereits vorgerücktes Stadium.

Aus Abbildung 3.42 geht auch hervor, daß ein geringgradig erhöhtes Neopterin bei einem Teil der Bestimmungen auch nach Abschluß der konservativen Therapie vorlag. Daraus Schlüsse zu ziehen verbietet sich aufgrund des hohen drop-out: Bereits ab der dritten Zeitklasse ist $n < 10$.

Abb. 3.42. Verteilung der Neopterin-Messwerte vs. t bei ALA: Mediane und 1. u. 3. Quartile pro Zeitintervall ab konservativem Behandlungsbeginn; $n=39$



Wertepaare in den Zeitklassen Tag 0±1 und Tag 8-10 lagen bei ALA nur in vier Fällen, bei AC in keinem Fall vor, so daß die Durchführung des Wilcoxon-Testes nicht sinnvoll ist.

3.3 MÖGLICHE THERAPIEVERSAGER, REZIDIVE UND REINFEKTIONEN

34 von 153 Patienten (22,2%) wurden als sogenannte Therapieversager, Rezidive oder Reinfektionen behandelt. Da sich die Bedeutungen dieser Begriffe teilweise überschneiden und eine klare beweisende Zuordnung des Einzelfalles teilweise nicht möglich war, sollen diese 34 Fälle hier einzeln zur kritischen Diskussion dargestellt werden:

Patient Nr. 1: Die Patientin kam mit einem ALA nach Pakistanaufenthalt zur stationären Aufnahme und wurde mit MNZ 1.200 mg/d/22 d und Chloroquin behandelt. Ab dem elften Behandlungstag wurde Dihydroemetin zusätzlich gegeben, da das Fieber zwar fiel, aber immer noch persistierte (39,5 °C auf 38,7 °C). Die Leukozyten waren inzwischen von 16.000 auf 13.200/µl gefallen, BSG und Fibrinogen unverändert hoch, der ALA-Durchmesser relativ stabil geblieben (6,5 cm am Tag 0 bzw. 6,1 cm am Tag 11). Amöbennachweis mittels MIF und Kultur waren negativ, aber AK gegen Eh-AG wurden in mittlerer Konzentration nachgewiesen. Eine Darmlumensanierung fand nicht statt. Der weitere Verlauf gestaltete sich unproblematisch, es kam zu einer deutlichen Rückbildung des ALA und zur vollständigen und dauerhaften Entfieberung.

Patient Nr. 4: Der Patient, der sich die Infektion in Vietnam zugezogen hatte, wurde zunächst in einem anderen Krankenhaus auf AC und ALA (max. 4,3 cm Durchmesser) mit MNZ und Diloxanidfuroat in unbekannter Dosis und Dauer behandelt. Via Koloskopie war eine polypöse Wucherung im Zäkum beschrieben worden und Verdacht auf ein Amöbom geäußert worden. Die amöbizide Chemotherapie wurde trotz mißlungenem histologischen Nachweis einer iA bei positivem Nachweis von AK gegen Eh-AG eingeleitet. Erst danach wurden Zysten im Stuhl nachgewiesen, die Kultur identifizierte pathogene Eh. Der größte von 3 ALA maß mittlerweile 7,5 cm im Durchmesser. Der Patient wurde dann erneut mit MNZ 2.250 mg/d/10 d und Diloxanidfuroat 1.500 mg/d/10 d behandelt, danach war die Amöbenkultur und MIF negativ, sämtliche Beschwerden sistierten, der ALA verkleinerte sich innerhalb von 10 Tagen um 3 cm.

Patient Nr. 18: Die Patientin wurde wiederholt mit verschiedenen Nitroimidazolderivaten in Indonesien, wo eine AC bereits nachgewiesen worden war, oral behandelt, ohne daß eine Lumensanierung stattfand. Diese wurde dann zweimal mit Diloxanidfuroat 1.500 mg/d/10 d durchgeführt, 11 Tage bzw. 6 Tage nach Abschluß einer Nitroimidazol-Behandlung. Danach wurden weiterhin Zysten und Minutaformen im Stuhl nachgewiesen, ferner wurde sonographisch und

endoskopisch die Diagnose eines Amöboms im Zäkumbereich gestellt, die Amöbenkultur verlief positiv (pathogene Eh). Es kam letztlich zu einer klinischen Heilung und Sanierung (MIF und Amöbenkultur je zweimal negativ), nachdem mit Diloxanidfuroat 1.500 mg/d/10 d, DHE 60 mg/d/10 d und Chloroquin 500 mg/d/38 d simultan behandelt wurde.

Patient Nr. 50: Die 24-jährige Patientin wurde im BNI auf AC behandelt, welche durch Nachweis von Magnaformen im Stuhl, hochpositive Immundiagnostik und den endoskopisch-makroskopischen Aspekt einer floriden Kolitis gesichert worden war. Allerdings kam es unter der systemischen und luminalen amöbiziden Behandlung zu keiner wesentlichen klinischen Besserung.

Patient Nr. 56: Der weitgereiste Patient wurde wegen zweier ALA mit MNZ 2.250 mg/d/10 d und Diloxanidfuroat 1.500 mg/d/10 d behandelt, die Entzündungsparameter fielen, der Durchmesser des größeren ALA verringerte sich von 11 cm auf 2,5 cm innerhalb von 2 1/2 Monaten. Der Verdacht auf Therapieversager wurde 1 1/2 Jahre später geäußert, als der verbleibende sonographische Restbefund noch immer einen Durchmesser von 2,3 cm, bei ansonsten normalen Untersuchungsergebnissen und gutem Allgemeinbefinden, aufwies. Auf eine zweite Behandlung wurde aber verzichtet. Bei erneuter sonographischer Kontrolle ein Jahr später wurde kein Restbefund mehr beschrieben.

Patient Nr. 59: Bei diesem männlichen Patienten mit AC wurden während der Akuterkrankung und innerhalb der drei folgenden Monate nie AK gegen Eh nachgewiesen, die Diagnose stützte sich auf den Nachweis von Magnaformen von Eh im Stuhl und zusätzlich dem histologischen Nachweis in der Kolonbiopsie. Nach Therapie mit MNZ 1.500 mg/d und Diloxanidfuroat 1.500 mg/d über je 10 d wurde noch einmal kulturell Eh oder Ed (ohne Differenzierung) nachgewiesen und erneut mit Diloxanidfuroat und Ornidazol behandelt. Zwei weitere Kulturen, eine MIF-Anreicherung und ein Nativstuhl sowie eine weitere endoskopische Untersuchung verliefen danach negativ. Der Patient war - abgesehen von Meteorismus - bereits nach der Initialbehandlung beschwerdefrei.

Patient Nr. 68: Dieser Patient sprach klinisch und seitens des Fiebers, der BSG, der Leukozyten, des Fibrinogens und des Haptoglobins gut auf die Behandlung mit MNZ 1.500 mg/d über 15 d und Chloroquin gut an, der Durchmesser der ALA nahm jedoch in den ersten sechs Tagen der Behandlung von vier auf sechs cm zu und persistierte in dieser Größe über die folgenden 2 Wochen, bevor er sich verkleinerte. Es wurde daher eine zweite Therapie mit MNZ in höherer Dosierung (2.250 mg/d)

und DHE eingeleitet, wiederum ohne Darmlumensanierung. Insgesamt neun MIF-Stuhluntersuchungen verliefen negativ, davon fünf nach Therapie. Bei einem fünf Jahre später angefertigten CT war noch ein verkalkter Leberherd von 1,8 cm Größe sichtbar, der Patient war gesund.

Patient Nr. 75: Dieser nicht aus einem Endemiegebiet stammende Patient wurde bei ALA im rechten Leberlappen, sonographisch und computertomographisch dargestellt, mit MNZ 1.500 mg/d/11 d und Chloroquin 500 mg/d/8 d behandelt. Nachdem sich der ALA über die ersten vier Behandlungstage noch vergrößerte, trat danach eine stetige Verkleinerung ein, das Fieber fiel ebenso wie die initial deutlich erhöhten Leukozyten (16.700/ μ l), BSG (45 mm/1.h) und Fibrinogen (680 mg/dl). Eine Darmlumensanierung fand nicht statt. Der Patient wurde als geheilt entlassen. Vier Monate später wurde er in einem anderen Krankenhaus appendektomiert, zu diesem Zeitpunkt war sonographisch keine Raumforderung in der Leber mehr beschrieben worden, histologisch war die Appendix als nicht entzündlich verändert befunden worden, Entfieberung trat nach Gabe eines Cefalosporins der dritten Generation ein. Er wurde daraufhin entlassen und vier Wochen später, ohne einem Reinfektionsrisiko ausgesetzt gewesen zu sein, erneut mit einer hypodensen Raumforderung, die ebenfalls sonographisch und computertomographisch diesmal im lobus caudatus lokalisiert wurde, stationär aufgenommen. Subfebrile Temperaturen, Leukozyten 6.400/ μ l, BSG 8 mm/1.h, Fibrinogen 199 mg/dl, immundiagnostisch vergleichbar hohe Titer wie bei Erstbehandlung. Die Therapie erfolgte diesmal mit Ornidazol 1.000 mg/d/10 d. Amöbennachweis im Stuhl mittels MIF achtmal negativ, davon vier nach Ersttherapie und einer nach der zweiten Therapie. Sechs Monate später sind bei sonographischer und computertomographischer Kontrolle keine Raumforderungen mehr sichtbar.

Patient Nr. 78: Der Patient wurde wiederholt mit verschiedenen systemisch und luminal wirksamen amöbiziden Substanzen inklusive MNZ und Diloxanidfuroat auf AC behandelt. Initial waren Magnaformen von Eh im Stuhl gesehen worden, hohe AK-Titer gegen Eh-AG, die nach vorübergehendem Abfall wieder deutlich anstiegen. Zysten und Minutaformen waren auch nach den Therapien immer wieder im Stuhl nachweisbar, bis die Lebenspartnerin des Patienten als Amöbenzystenausscheiderin identifiziert und saniert werden konnte.

Patient Nr. 85: Der nicht aus einem Endemiegebiet stammende Patient wurde wegen einem ALA im rechten Leberlappen nach Keniaaufenthalt mit Ornidazol 1.000 mg/d/8 d behandelt. In der ersten Behandlungswoche fiel die BSG von 104 auf 75 mm/1.h, die Leukozyten von 17.900/ μ l auf 13.700/ μ l und das Fieber von 38,6 °C

auf 38,2 °C, während der ALA-Durchmesser von initial 10 cm auf 12 cm zunahm. Ab dem siebenten Behandlungstag wurde dann bei Verdacht auf Versagen der Nitroimidazoltherapie auf Dihydroemetin, Chloroquin und Doxycyclin umgestellt. Bereits drei Tage danach betrug der ALA-Durchmesser noch 10 cm und weitere 15 Tage später noch 8 cm. Amöben wurden bei achtfacher MIF, davon fünf nach Therapie, nie nachgewiesen, aber hohe AK-Titer gegen Eh-AG. MNZ wurde bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt eingesetzt, auch eine Darmlumensanierung unterblieb.

Patient Nr. 88: Die Patientin hatte sich in Thailand infiziert und kam mit einem 9 cm großen ALA im rechten Leberlappen zur Aufnahme. Kein Fieber, keine Leukozytose, aber BSG 111 mm/1.h. Primär wurde sie mit DHE und Chloroquin über neun Tage behandelt, die BSG fiel darunter auf 85 mm/1.h ab. Am neunten Tag entwickelte die Patientin plötzlich Fieber, BSG 96 mm/1.h, Leukozyten 19.000/ μ l. Dies wurde auf eine gleichzeitig radiologisch beschriebene Durchwanderungspleuritis zurückgeführt, die Therapie auf MNZ 2.250 mg/d/11 d umgestellt und auch andere Antibiotika zugegeben, worauf Heilung eintrat. Amöben wurden direkt nicht nachgewiesen (Nativstuhl, vier MIF, davon eine nach Therapie, Rektoskopie). Der ALA schrumpfte innerhalb von 10 Tagen auf 5 cm und war 4 Monate später völlig verschwunden.

Patient Nr. 99: Bei diesem Patienten ergab sich der Verdacht des Versagens der Ornidazol-Therapie durch die Größenzunahme des ALA von initial 7 cm auf 11 cm am fünften Behandlungstag. Er wurde daher an diesem Tag auf DHE und Chloroquin umgestellt. Das Fieber war zu diesem Zeitpunkt gesunken, die Leukozyten jedoch von 12.000 auf 14.600/ μ l leicht gestiegen. Keine luminale Therapie, MIF zweimal vor und dreimal nach Therapie negativ. Eine Abnahme des ALA-Durchmessers wurde erstmals am zehnten Behandlungstag dokumentiert, er betrug drei Monate danach noch immer 6 cm.

Patient Nr. 104: Dieser Patient mit ALA wurde zunächst auswärts mit MNZ 1.000 mg/d behandelt, worauf sich Entfieberung und eine Verringerung der vorbestehenden Leukozytose (14.000 auf 7.200/ μ l) und BSG-Erhöhung (110 auf 42 mm/1.h) einstellte. Unmittelbar danach wurden Zysten und Minutaformen im Nativstuhl nachgewiesen, während die am Folgetag durchgeführte Rektoskopie und -biopsie negativ verliefen. Daraufhin hochdosierte MNZ-Behandlung mit Chloroquin, aber wie bei der ersten Behandlung wiederum keine Darmlumensanierung. Unter dieser Behandlung gelang noch einmal ein positiver Zystennachweis, danach war MIF jedoch dreimal negativ.

Patient Nr. 112: Dieser aus Indien stammende Patient war in einem anderen Krankenhaus operiert worden mit Verdacht auf Leberechinokokkose. Es erfolgte eine Abszeßspaltung und -drainage und nachfolgend mehrere Pleurapunktionen wegen Verdachtes auf Zwerchfellperforation, sowie eine Pleurabiopsie. Erst eine Woche nach der Operation wurde der Verdacht auf ALA aus dem Operationspräparat gestellt und erstmals eine spezifische Therapie mit DHE und Chloroquin eingeleitet. Fünf Wochen später wurde er ins BNI verlegt. Zu diesem Zeitpunkt lag noch leichtes Fieber und eine hohe BSG vor, während die Leukozyten bereits im Normbereich lagen. Weitere Therapien wurden wegen unterschiedlicher immundiagnostischer Befunde (zwischenzeitlicher IHA-Titeranstieg um zwei Stufen), unklarer rezidivierender Leberenzymwerterhöhungen (auch unabhängig von der Therapie, GPT führend, Hepatitis B ausgeschlossen, massiver Anstieg von IgG quantitativ bis 7360 mg%, histologisch narbige Fibrose und chronisch-entzündliche Infiltration) und zögerlicher ALA-Rückbildung vorgenommen. Alle Amöbennachweise verliefen negativ, auch drei MIF-Anreicherungen nach der letzten Behandlung. Eine Darmlumensanierung fand nicht statt. Es resultierte eine ausgedehnte Pleuraverschwartung mit Einschränkung der Zwerchfellbeweglichkeit rechts und chronischen Schmerzen.

Patient Nr. 114: Die Patientin war nach Aufenthalt in Indien und Nepal in einem anderen Krankenhaus wegen zwei ALA im rechten Leberlappen mit MNZ 1.000 mg/d/17 d und Paromomycin behandelt worden. Der größere der beiden ALA maß 13 cm im Durchmesser und lagerte dicht unter dem Diaphragma. Die Raumforderung maß nach 4 Monaten noch immer 9 cm im Durchmesser. Die Entzündungsparameter waren zwar deutlich gefallen im Vergleich zu den Ausgangsbefunden, aber immer noch leicht erhöht (BSG 32 mm/1.h, Leukozyten 12.400/ μ l, Fibrinogen 620 mg/dl) im Vergleich zur Norm. Wegen der niedrigen Tagesdosis bei der ersten MNZ-Behandlung wurde diese mit 2.250 mg/d/10 d in Kombination mit Diloxanidfuroat erneut eingeleitet. Am 10. Tag dieser Therapie perforierte der ALA in das Bronchialsystem und die Patientin hustete große Mengen einer geruchlosen rotbraunen Flüssigkeit ab, die Entzündungsparameter stiegen vorübergehend an (BSG 70 mm/1.h, Leukozyten 23.000/ μ l, Fibrinogen 702 mg/dl, Haptoglobin 398 mg/dl), Temperatur kurzfristig auf 37,6 °C ansteigend. Die Therapie wurde daraufhin wegen Verdachtes auf Versagen der MNZ-Behandlung auf Dihydroemetin und Chloroquin umgestellt. Der weitere Verlauf war problemlos, der ALA aber 4 Monate später noch immer sichtbar, Durchmesser 5,2 cm. Amöben konnten in besagtem Sputum auch kulturell nicht nachgewiesen werden. Vor der ersten Behandlung waren Magnaformen im

Nativstuhl und in der Kolonbiopsie nachgewiesen worden, dies gelang später bei dreimaliger MIF-Anreicherung nicht mehr.

Patient Nr. 125: Auch dieser Patient, ein Seemann aus Indien, wurde wegen Zunahme des ALA-Durchmessers innerhalb einer Woche von sechs auf acht cm von MNZ 1.500 mg/d über 7 d auf DHE und Chloroquin umgestellt, obwohl er mittlerweile entfiebert war und die Leukozyten von 18.400/ μ l in den Referenzbereich abgesunken waren. Amöben wurden bei dreimaliger MIF im Stuhl nicht nachgewiesen. Eine lumenale Therapie wurde nicht vorgenommen.

Patient Nr. 136: Dieser Patient, ebenfalls ein Seemann aus Indien, wurde wegen unter Therapie deutlich ansteigender immundiagnostischer Befunde (IHA vierfacher, KBR zweifacher Titeranstieg) erneut mit derselben Medikamentenkombination und -dosierung (MNZ 2.250 mg/d) behandelt. Amöbennachweis im Stuhl (MIF) viermal negativ.

Patient Nr. 138: Der Patient entwickelte 6 Monate nach erfolgreicher Erstbehandlung zweier ALA einen neuen Leberherd in unterschiedlicher Lokalisation. Eine Lumensanierung war primär unterlassen worden. Am fünften Tag der zweiten Behandlung perforierte der ALA in die freie Bauchhöhle mit Ileus, Peritonitis und Perikarderguß, es folgte eine chirurgische Versorgung mittels Debridement, Lavage und Drainage. Als Langzeitfolge blieb eine Pleuraverschwartung rechts zurück.

Patient Nr. 142: Der Patient wurde wegen zweier ALA, je einer im linken und rechten Leberlappen, mit MNZ 2.250 mg/d und Chloroquin behandelt. Darunter kam es zwar zu einer raschen und zunächst andauernden Entfieberung und Besserung des Allgemeinbefindens, aber gleichzeitig zu einer Vergrößerung des ALA von 9,5 cm zu 14 cm Durchmesser bis zum 8. Behandlungstag. Die Leukozyten waren zwischenzeitlich von 22.000/ μ l auf 11.400/ μ l gefallen, BSG und Fibrinogen nach initialem Abfall jedoch wieder mäßig angestiegen. Nebenfundlich wurden auch Aszites, linksseitige intrahepatische Cholestase und Perikarderguß beschrieben. Es wurde daher ab dem 11. Tag Dihydroemetin zugegeben, MNZ und Chloroquin wurden fortgeführt, insgesamt für 19 Tage. Wiederum 13 Tage später entwickelte der Patient erneut Fieber und die Entzündungsparameter stiegen an, diesmal auch die Leukozyten. Es wurde eine akute Bronchitis diagnostiziert und Klebsiella pneumoniae und Proteus vulgaris in der Sputumkultur identifiziert. Die dauerhafte Entfieberung trat dann unter Zugabe anderer Antibiotika ein. Eine Darmlumensanierung fand nicht statt, zweimalige MIF-Anreicherung im Stuhl nach Abschluß der Behandlung brachten negative Befunde.

Patient Nr. 147: Zunächst wurde nur ein ALA im rechten Leberlappen mit MNZ, jedoch ohne Darmlumensanierung, behandelt. Vier Monate später dann fünf ALA, ebenfalls im rechten Leberlappen lokalisiert. Dazwischen waren klinische Besserung, normale Entzündungsparameter und sonographische Rückbildung des solitären ALA von 5 auf 3,5 cm Durchmesser dokumentiert worden. Bei der zweiten Behandlung wurde nach 7 tägiger MNZ-Therapie Dihydroemetin und Chloroquin zugegeben, da die Leukozyten von 12.300 auf 15.300/ μ l leicht angestiegen waren und noch subfebrile Temperaturen gemessen wurden. Die Leukozyten fielen darunter, ebenso wie die subfebrilen Temperaturen, nur zögerlich ab. Der Patient wurde als geheilt entlassen, als eine deutliche Verkleinerung der ALA dokumentiert worden war. Nach Therapieabschluß wurde keine Stuhluntersuchung auf Amöben durchgeführt, zuvor war eine Probe negativ.

Patient Nr. 148: Der aus Indien stammende Seemann wurde wegen solitärem ALA von 5,5 cm Durchmesser im rechten Leberlappen mit MNZ 1.500 mg/d/10 d und Chloroquin, jedoch ohne Darmlumensanierung behandelt. Darunter kam es zu einer Verkleinerung des ALA auf 4,2 cm innerhalb von 20 Tagen. Bei Entlassung bestand die anfänglich dokumentierte Leukozytose von 13.000/ μ l nicht mehr, die BSG war von 120 mm/1.h auf 45 mm/1.h gefallen, das Fieber von initial 39 °C bestand nicht mehr. Der Patient wurde 15 Monate später in Indien einer erneuten amöbiziden Chemotherapie mit perkutaner Punktion unterzogen, bei Fieber mit rechtsseitigen Oberbauchschmerzen. Leider lagen keine Befunde zu den Untersuchungsergebnissen vor.

Patient Nr. 151: Der an einer AC erkrankte Patient erhielt primär eine hochdosierte MNZ-Therapie und eine Darmlumensanierung mit Diloxanidfuroat. Als der Patient mit ähnlichen Beschwerden und Befunden erneut 5 Monate später aufgenommen wurde und auch wieder Magnaformen von Eh im Stuhl nachweisbar waren, wurde auch die aus Thailand stammende Lebenspartnerin untersucht und als Amöbenzystenausscheiderin identifiziert und behandelt. Bei der Nachuntersuchung ein Jahr später waren sämtliche Befunde normal und beide Patienten beschwerdefrei. Insgesamt fünf MIF-Stuhlanreicherungen und eine Amöbenkultur verliefen nach Abschluß der Behandlung des Mannes negativ.

Patient Nr. 154: Bei diesem Patienten kam es zu einer Vergrößerung des ALA von 5 auf 6,5 cm Durchmesser unter Therapie mit MNZ 4 g/d/8 d oral bis zum elften Tag nach konservativer Therapieeinleitung, mit persistierenden subfebrilen Temperaturen. Die Leukozyten waren von 18.000/ μ l auf 13.200/ μ l abgefallen, BSG,

Fibrinogen und Haptoglobin nur unwesentlich vermindert. Keine Darmlumensanierung. Es wurde dann mit Ornidazol oral und Chloroquin intramuskulär behandelt, auch dabei kam es zu einem nur zögerlichen Sistieren der subfebrilen Temperaturen, die Entzündungsparameter fielen weiter. Komplizierend kam es darunter zu einem Spritzenabszeß. Knapp 2 Monate später war der ALA vollständig verschwunden. Bekannter Laxanzienabusus mit Bisacodyl, 10-15 Tabletten täglich, Übergewicht. Amöben waren in dreifacher MIF-Anreicherung und Kolonbiopsie vor bzw. unter Behandlung nicht nachgewiesen worden, entsprechende Nachuntersuchungen wurden nicht vorgenommen.

Patient Nr. 155: Eine Therapie mit Dihydroemetin und Chloroquin wurde eingeleitet, weil die Patientin einige Monate nach Primärversorgung mehrerer ALA mit MNZ und Drainage noch subfebrile Temperaturen hatte und eine schwankende Leukozytose zwischen 11.000/ μ l und 15.900/ μ l aufwies, woran die zweite Therapie allerdings auch nicht viel änderte. Es handelte sich um eine starke Raucherin. Darmlumensanierung oder follow up fanden nicht statt.

Patient Nr. 157: Dieser Patient wurde wegen insgesamt 9 ALA mit MNZ in unbekannter Dosierung behandelt, wegen drohender Perforation erfolgte am zehnten Tag eine Laparotomie mit Drainage. Als der Patient bei gutem Allgemeinzustand entlassen wurde, maß der größte ALA noch 1,4 cm im Durchmesser. Drei Monate später wurde erneut ein *solitärer* ALA von 7,5 cm diagnostiziert, nachdem er hohes Fieber und eine Leukozytose von 18.200/ μ l entwickelt hatte. Eine Darmlumensanierung hatte bei der ersten Behandlung nicht stattgefunden. Nachdem dies später nachgeholt worden war, verliefen vier MIF-Stuhlanreicherungen und eine Amöbenkultur aus dem Stuhl negativ. Vorbefunde lagen nicht vor.

Patient Nr. 159: Der Patient kam zunächst mit AC zur Behandlung ins BNI. Die Diagnose stützte sich auf den Nachweis von Magna-, Minutaformen und Zysten in der MIF-Anreicherung sowie den endoskopischen Befund. Er wurde mit Ornidazol und einem heute obsoleten Amöbizid behandelt, eine einmalige MIF-Stuhluntersuchung danach war negativ. Zehn Monate später kam er erneut zur Aufnahme, diesmal mit einem ALA, der mit MNZ behandelt wurde. Zwischenzeitlich hatte er sich in der Türkei aufgehalten.

Patient Nr. 178: Dieser Patient wurde innerhalb von 4 Monaten zweimal auf einen solitären ALA im rechten Leberlappen behandelt. Leider ließ sich aus den Unterlagen nicht mehr klären, ob es sich dabei um dieselbe oder eine unterschiedliche Lokalisation handelte. Zwischenuntersuchungen fanden nicht statt. Eine

Darmlumensanierung hatte aber auch in diesem Fall primär nicht stattgefunden. Vier MIF-Stuhlanreicherungen fünf Monate nach der letzten Therapie verliefen negativ.

Patient Nr. 179: Bei diesem Patienten wurden insgesamt vier konservative Therapiezyklen mit unterschiedlichen amöbiziden Mitteln innerhalb eines Zeitraumes von 1 1/2 Jahre durchgeführt, ohne daß eine Darmlumensanierung stattfand. Amöben wurden direkt nie nachgewiesen trotz neunfacher MIF-Stuhlanreicherung, davon drei zwei Jahre nach der letzten Therapie, zweier Amöbenkulturen und Kolonbiopsie. Der ALA bildete sich während dieser Zeit, nach anfänglicher Vergrößerung um 1 cm, nur zögerlich zurück. Fieber oder erhöhte Entzündungsparameter waren nicht mehr aufgetreten, lediglich die Komplementbindungsreaktion war vorübergehend um zwei Titerstufen angestiegen, während der EIT-Titer gleichzeitig von 38 auf 8 AKE abgesunken war. Auch nach fast vier Jahren war noch ein 1,5 cm (CT) bzw. 3 cm (Ultraschall) großer Restbefund in der Leber sichtbar, der zuletzt als verkalkte Narbe beschrieben wurde.

Patient Nr. 181: Dieser Patient war in Ruanda aufgewachsen und befand sich seit weniger als einem Jahr außerhalb des Endemiegebietes. Er wurde primär einer diagnostischen Aspiration zweier ALA unterzogen, gleichzeitig wurde eine Therapie mit MNZ und Diloxanidfuroat durchgeführt. Amöben wurden direkt nie nachgewiesen, insgesamt zehn MIF-Anreicherungen waren nach Darmlumensanierung über einen Zeitraum von drei Monaten negativ.

Patient Nr. 182: Der Patient wurde primär wegen ALA mit MNZ behandelt ohne Darmlumensanierung, obwohl Zysten von Eh in der MIF-Anreicherung gefunden worden waren. Sieben Monate später wurden erneut Zysten und Minutaformen im Stuhl und eine invasive Rektokolitis histologisch nachgewiesen, während der ALA bereits verschwunden war. Eine vollständige Sanierung wurde nach erneuter systemischer und diesmal auch luminaler amöbizider Chemotherapie erreicht und durch fünfmalige MIF-Anreicherung und normalen rektoskopischen Befund nach Therapieabschluß dokumentiert.

Patient Nr. 183: Dieser Patient unterlag einem Reinfektionsrisiko während wiederholter Aufenthalte in Nigeria, nachdem er wegen ALA und AC mit Nitroimidazolen behandelt worden war. Der solitäre ALA im linken Leberlappen war primär problemlos abgeheilt, während die AC weiterhin bestand. Vier Monate nach erneuter systemischer und luminaler Behandlung konnten aber wiederum Zysten und Minutaformen im Stuhl zweimal nachgewiesen werden. Rektoskopisch fand sich zu diesem Zeitpunkt ein Normalbefund, nachdem zuvor makro- und mikroskopisch

eine Rektokolitis durch Eh nachgewiesen worden war. Die AK-Titer waren im Vergleich zum Vorbefund abgesunken. Eine Differenzierung zu Ed fand nicht statt, eine spontane Sanierung wurde durch wiederholte Nachuntersuchungen über die folgenden fünf Jahre dokumentiert.

Patient Nr. 185: Die Diagnose eines ALA im rechten Leberlappen war bereits in Kamerun gestellt und die konservative Behandlung mit MNZ 2 g/d über 13 Tage eingeleitet worden. Eine Punktion war nicht durchgeführt worden. Unter dieser Behandlung nahm der Durchmesser des ALA von 5,2 cm auf 7 cm innerhalb von 17 Tagen zu, während das Fieber von 40 °C auf 37,3 °C fiel, ebenso wie die Leukozyten von 17.300/ μ l auf 9.200/ μ l und die BSG von 115 mm/1.h auf 65 mm/h abnahmen. Die Behandlung wurde dann am 18. Tag auf Ornidazol plus Diloxanidfuroat umgestellt, zehn Tage später erstmals eine Größenminderung des ALA in den bildgebenden Verfahren dokumentiert. Außer der Größenzunahme des ALA ergab sich also kein Hinweis auf ein Versagen der MNZ-Therapie. Vor Darmlumensanierung waren mittels verschiedener Verfahren noch Eh im Stuhl nachgewiesen worden, sie wurden bei dreifacher MIF-Kontrolle danach nicht mehr gefunden.

Patient Nr. 186: Dieser aus Uganda stammende Patient wurde zunächst wegen einer nachgewiesenen AC systemisch amöbizid behandelt, ohne daß eine Darmlumensanierung stattfand. Sieben Monate später mußte er wegen vier ALA erneut behandelt werden. Er erhielt nur 1.200 mg MNZ/d über 5 Tage. Der ALA-Durchmesser nahm von 7,5 cm auf 9 cm über 13 Tage zu, kulturell konnten weiterhin Amöben im Stuhl nachgewiesen werden. Es wurde daraufhin eine dritte Therapie mit Dihydroemetin, Chloroquin, Ornidazol und Diloxanidfuroat eingeleitet. Zu diesem Zeitpunkt war der Patient afebril, Leukozyten fanden sich im Normbereich, Haptoglobin (725 mg/dl) und Fibrinogen (792 mg/dl) sowie BSG (52 mm/1.h) waren noch erhöht. Bei einer Nachuntersuchung acht Monate später bestanden keine Beschwerden mehr im Sinne einer iA, zwei MIF-Stuhlanreicherungen und die rektoskopische Untersuchung, bei der initial eine iA makro- und mikroskopisch nachgewiesen worden war, erbrachten negative Befunde.

Patient Nr. 198: Dieser aus Ghana stammende Patient war der einzige Patient im Studienkollektiv, bei dem eine HIV-Infektion nachgewiesen wurde. Ein kultureller Nachweis von Mykobakterium-avium-Komplex aus der Blutkultur definierte das klinische Stadium C 2 nach Klassifizierung der Centers for Disease Control (Immunstatus: CD4-Helferzellen =330/ mm^3 , T4/T8-Ratio = 0,8). Histoplasrose-AK negativ, HBsAG positiv. Er wurde insgesamt vier Mal auf solitären ALA im rechten

Leberlappen behandelt, zunächst mit MNZ 1.500 mg/d über 21 bzw. 7 Tage. Bei der zweiten Behandlung wurde eine perkutane ALA-Drainage vorgenommen, das dabei gewonnenen leukozytenhaltige Material war bakteriologisch steril, Amöben wurden ebenso nicht nachgewiesen. Der ALA verkleinerte sich nur zögerlich von 14 cm (bzw. 11 cm nach Drainage) auf 8 cm innerhalb von zehn Monaten.

3.4 KOMPLIKATIONEN

Im Gesamtstudienkollektiv iA traten in 60 von 153 Fällen (39,2%), davon 9 von 38 AC-Fällen (23,7%) und 51 von 115 ALA-Fällen (44,3%) Komplikationen auf, einschließlich derjenigen Fälle, die bereits unter "Therapieversager, Rezidive und Reinfektionen" (n=34) einzeln beschrieben wurden. Weitere Komplikationen im Einzelnen (29 von 153 iA=19%; 27 von 115 ALA=23,5%; 2 von 38 AC=5,2%):

- 15 ALA-Rupturen (13% von n=115 ALA-Fällen), davon 7 in das Abdomen, 7 in den Pleuraraum, sowie eine Ruptur in den subdiaphragmalen Raum. Fünf Perforationen traten bereits vor 1SCheBNI auf, darunter eine gedeckte Perforation (Nr. 81), zwei Perforationen in die Bauchhöhle (Nr. 122, 167), zwei transdiaphragmal in den Pleuraraum (Nr. 126, 132). Ein Patient (Nr. 126) mit Perforation in den Pleuraraum wurde insgesamt 3 Pleurapunktionen unterzogen, die vier anderen Patienten wurden operiert und mittels Drainage des ALA versorgt, einer davon auch leberteilreseziert (Nr. 156). Bei drei Patienten mit ALA-Ruptur (eine gedeckte abdominale und zwei in den Pleuraraum) wurde keine invasive Intervention vorgenommen, alle standen zum Zeitpunkt der Ruptur bereits unter amöbizider Behandlung (Nr. 108, 114, 144). Bei sieben Patienten ereignete sich die Ruptur erst nach 1SCheBNI: Drei davon wurden laparotomiert und mittels Drainage versorgt (Nr. 112, 138, 157). Bei einem Patienten mit sieben ALA, davon zwei im linken Leberlappen, wurden perkutane ALA- und wiederholte Pleuradrainagen vorgenommen, er verstarb am zweiten postoperativen Tag (Nr. 95). Drei Patienten wurden punktiert: Eine Punctio sicca bei Ruptur in den Pleuraraum (Nr. 116), ein anderer Patient mit subdiaphragmaler Ruptur mußte später doch noch laparotomiert werden (Nr. 129), beim dritten Patienten war die Ruptur Folge der Punktion am Vortag und führte ebenfalls zur anschließenden Laparotomie (Nr. 149).
- In sechs ALA-Fällen (5,2% von n=115) wurde eine Sekundärinfektion des ALA, jeweils nach invasiver Intervention, nachgewiesen. Staphylokokkus albus wurde in zwei Fällen nachgewiesen, einmal aus einem Bauchhöhlenabszeß (Nr. 129), bei einem anderen Patienten (Nr. 121) mehrmals aus der Drainage. Bei einem weiteren

Patienten wurde *Proteus* spp. (Nr. 115), bei einem anderen *Staphylokokkus aureus* und *Escherichia coli* (Nr. 122) nachgewiesen. Von einer Patientin lag der extern erhobene Befund nicht vor, lediglich aus dem Arztbrief ließ sich der Tatbestand einer Sekundärinfektion ersehen. Ein Fall, bei dem Sporenbildner nachgewiesen wurden, konnte leider nicht nachverfolgt werden (Nr. 130), die anderen litten langfristig an den Folgen wie Verwachsungen und Fistelbildung.

- Zeichen einer Perikarditis bzw. eines Perikardergusses oder Verdacht auf ALA-Ruptur in das Perikard wurden bei vier von 153 Patienten (2,6%) gefunden. Alle hatten mindestens einen ALA im linken Leberlappen. Patient Nr. 95 kam mit 5 ALA im rechten und zwei im linken Leberlappen zur Aufnahme, er wurde amöbizid und breit antibiotisch behandelt und einer perkutanen ALA-Drainage und Thoraxdrainage bei transdiaphragmaler Ruptur zugeführt. Im Röntgenbild der Thoraxorgane wurde ein schlaffes Herz beschrieben, im EKG eine Niedervoltage. Die Behandlung erfolgte mit Dihydroemetin und Chloroquin, später auch Ornidazol. Der Patient verstarb. Patient Nr. 120: Der Patient wurde auswärts wegen Zeichen einer Perikarditis zunächst mit Kortikoiden behandelt, danach wurde er, bei solitärem ALA im linken Leberlappen von 11 cm Durchmesser, laparotomiert und mit ALA-Drainagen versorgt ohne amöbizide Chemotherapie. Diese wurde erst zwei Wochen später eingeleitet. Er überlebte. Patient Nr. 138: Perforation in die Bauchhöhle nach konservativer Therapieeinleitung bei zwei ALA im linken Leberlappen. Zeichen der Peritonitis mit Subileus und Perikarderguß. Patient Nr. 142: Je ein ALA im rechten und linken Leberlappen, Perikarderguß, Aszites und intrahepatische Cholestase. Eine ALA-Ruptur wurde nicht nachgewiesen; keine invasive Intervention.
- Medikamententoxische Nebenwirkungen wurden in neun von 153 (5,9%) Fällen beschrieben, davon in vier Fällen (2,6%) schwere (Nr. 95, 108, 123, 198). Drei der schweren Fälle, von denen zwei verstarben, wurden mit Dihydroemetin, einer mit Gentamycin behandelt.
- Zu Nachblutungen kam es in zwei Fällen: Einmal ein kleines subkapsuläres Hämatom, welches nach ALA-Drainage via Laparotomie bildgebend dargestellt wurde, aber nicht zur Relaparotomie zwang. Anders bei Patient Nr. 167, bei dem eine Relaparotomie notwendig wurde.
- Tiefe Atemwegsinfektionen wurden im Zusammenhang mit der Behandlung der iA in fünf von 153 Fällen (3,3%) beschrieben (Nr. 92, 132, 142, 167, 198).

- Wundheilungsstörungen (Wundinfektionen, Verwachsungen, Strikturen, Kontrakturen), Fistelbildungen oder Pleuraverschwartungen wurden in 12 von 153 iA-Fällen (7,8%) beschrieben (Nr. 94, 112, 115, 116, 121, 122, 129, 132, 138, 144, 174, 194). Nur einer dieser Patienten war keiner invasiven Intervention zugeführt worden (Nr. 144).
- Eine Septikämie wurde in vier von 153 Fällen (2,6%) mittels Blutkultur nachgewiesen: Bei einem Patienten mit gleichzeitig bestehendem Typhus abdominalis Salmonella typhi (Nr. 20), bei einem Patienten mit HIV-Infektion Mykobakterium-avium-Komplex (Nr. 198), bei einem AC-Patienten mit letalem Ausgang Pyocyanus spp. (Nr. 123) und bei einem Patienten mit Diabetes mellitus und Myokarditis Streptokokkus morbillorum (Nr. 202).

3.5 INVASIVE/ CHIRURGISCHE INTERVENTIONEN

Insgesamt 34 ALA-Patienten und 2 AC-Patienten wurden einer invasiven Intervention unterzogen, siehe Tabelle 3.14.

Tab. 3.14: Invasive Interventionen:

	Anzahl:
ALA:	
ohne invasive Intervention zu beliebigem Zeitpunkt:	8 1
mit invasiver Intervention zu beliebigem Zeitpunkt:	3 4
Summe:	1 1 5
AC:	
ohne invasive Intervention zu beliebigem Zeitpunkt:	3 6
mit invasiver Intervention zu beliebigem Zeitpunkt:	2
Summe:	3 8

Nicht im kausalen Zusammenhang mit einer iA standen folgende Eingriffe : Zwei Leber-Stanzbiopsien (1 ALA, Nr. 104, 1AC, Nr. 110) zur differential-diagnostischen Abklärung persistierender Leberenzymwerterhöhungen und eine Appendektomie 4 Monate nach erfolgreicher ALA-Behandlung (Nr. 75).

Unter den verbleibenden 32 ALA-Patienten (27,8% von n=115) wurden CT-gesteuert elf diagnostische Aspirationen und sechs perkutane ALA-Drainagen, sowie via Laparotomie 15 ALA-Drainagen als alleiniger oder erster invasiver Eingriff durchgeführt, wie aus Tabelle 3.15 ersichtlich. Die Punktionsen wurden aus Gründen der gleichzeitigen Differenzierung zum pyogenen Leberabszeß bzw. zur Abklärung einer eventuellen bakteriellen Kontamination des ALA durch aerobe und anaerobe Bakterien vorgenommen.

Tab. 3.15: Art und Zeitpunkt der (ersten) invasiven Intervention bei ALA (n=32)

Art der invasiven Intervention:	zeitlich zu 1SCheBNI:	Fallzahl:
Perkutane Aspiration (n=11)	vor 1SCheBNI	3
	gleichzeitig mit 1SCheBNI	2
	nach 1SCheBNI	6
Perkutane Drainage (n=6)	vor 1SCheBNI	3
	gleichzeitig mit 1SCheBNI	0
	nach 1SCheBNI	3
Drainage via Laparotomie (n=15)	vor 1SCheBNI	1 2
	gleichzeitig mit 1SCheBNI	2
	nach 1SCheBNI	1
Summe		3 2

Das zeitliche Verhältnis zwischen (erster) invasiver Intervention und der im BNI eingeleiteten oder fortgeführten systemisch-amöbiziden Chemotherapie, deren Beginn als Zeitpunkt 0 innerhalb dieser Studie definiert wurde (1SCheBNI), gestaltete sich also wie folgt: Bei 18 Patienten fand die (erste) invasive Intervention vor 1SCheBNI statt, bei 10 Patienten danach und bei 4 wurde sie am selben Tag vorgenommen. Zum Zeitpunkt der (ersten) invasiven Intervention am ALA (n=32) hatten 12 Patienten, von denen 7 nachbeobachtet wurden, noch überhaupt keine systemisch-amöbizide Behandlung, bei 6 Patienten wurde diese am selben Tag eingeleitet und 14 Patienten waren bereits anbehandelt oder hatten die konservative Therapie bereits abgeschlossen. Von diesen 32 Patienten wurden 24 nachbeobachtet.

3.6 AUSGÄNGE

Von den 32 ALA- und einem AC-Patienten, die sich einer invasiven Intervention im kausalen Zusammenhang mit der iA unterzogen, wurden acht nicht mehr nachbeobachtet. Der Ausgang der verbleibenden 24 Patienten gestaltete sich in Abhängigkeit dazu, ob sie zum Zeitpunkt der invasiven Intervention bereits systemisch-amöbizid (an-)behandelt waren (*nicht* 1SCheBNI) oder nicht, wie in Tabelle 3.16 veranschaulicht:

Tab. 3.16: Ausgänge der nachbeobachteten Fälle von ALA, die einer invasiven Intervention unterzogen wurden, in Abhängigkeit zum Zeitpunkt der invasiven Intervention und der ersten systemisch-amöbiziden Chemotherapie (n=24)

	invasive Intervention vor Einleitung der ersten amöbiziden Therapie	invasive Intervention gleichzeitig mit der Einleitung der ersten amöbiziden Therapie	invasive Intervention nach Einleitung der ersten amöbiziden Therapie	Summe
gesund	3	3	7	13
litt an den Folgen oder exitus letalis	4	2	5	11
Summe	7	5	12	24

Der einzige AC-Patient (Nr. 50), der im möglichen Zusammenhang mit der iA einer invasiven Intervention unterzogen wurde, wurde bereits im Kapitel "Mögliche Therapieversager, Rezidive und Reinfektionen" eingehend beschrieben. Dieser Patient wurde der Übersicht wegen nicht in die vorausgegangene Tabelle aufgenommen, in der somit nur ALA-Patienten enthalten sind.

Die folgende Tabelle 3.17 listet die Ausgänge im Gesamtkollektiv iA auf. Die im Kapitel "Therapieversager, Rezidive und Reinfektionen" (n=34) einzeln beschriebenen

Fälle sind in dieser Tabelle als "Komplikationen" (n=60, entspricht 39,2% von 153 iA-Fällen) enthalten. Bei einem der verstorbenen Patienten war keine invasive Intervention vorgenommen worden, daher beträgt die Summe der Patienten, die an den Folgen der iA litten oder verstarben, in Tabelle 3.16 und 3.17 12 bzw. 11.

Tab. 3.17: Ausgänge im Gesamtkollektiv invasive Amöbiasis (n=153)

	kein follow up	gesund	litt an den Folgen	exitus letalis	Summe
ohne Komplikationen:	26	67	0	0	93
mit Komplikationen:	12	35	11	2	60
Summe:	38	102	11	2	153

38 Patienten (24,8%) des Gesamtkollektives iA wurden nach Abschluß der Therapie nicht nachbeobachtet. Als Ausgänge mit längerfristigen Folgen, an denen der Patient zu leiden hatte (n=11), wurden Pleuraverschwartungen (Nr. 112, 138), Verwachsungen und Strikturen (Nr. 129, 167, 194), Fistelbildungen (Nr. 94, 115, 121, 122) und eine zur Relaparotomie zwingende Nachblutung mit anschließender Tracheotomie und Langzeitbeatmung (Nr. 167) ebenso gewertet wie zwei Patienten, die mehrere Monate bis Jahre nach Abschluß der Therapie im möglichen Zusammenhang mit der iA einer invasiven Intervention unterzogen wurden (Nr. 50, 148). Die beiden letztgenannten Fälle wurden bereits unter "Therapieversager, Rezidive und Reinfektionen" eingehend beschrieben. Sechs dieser Patienten waren primär laparotomiert worden mit ALA-Drainage (Nr. 94, 112, 115, 122, 138, 167), einer war perkutan punktiert (Nr. 129) und zwei Patienten mittels perkutaner Drainage versorgt worden (Nr. 121, 194). Fünf dieser Patienten hatten zum Zeitpunkt dieser invasiven Intervention noch keine systemisch-amöbizide Behandlung (Nr. 94, 112, 121, 122, 194), bei zwei weiteren Patienten wurde diese am selben Tag eingeleitet (Nr. 115, 167), die übrigen Patienten standen bereits unter systemisch-amöbizider Therapie (Nr. 129, 138) oder hatten diese bereits abgeschlossen (Nr. 50, 148).

3.6.1 Exitus letalis

In den Jahren 1976 bis 1996 verstarben insgesamt drei von 181 Patienten an den Folgen einer iA im BNI (1,66%):

Patient Nr. 82: Einer dieser Fälle, eine 38 jährige Frau, die sich in Tansania infiziert hatte, wurde in die Studie nicht eingeschlossen, da der genaue Zeitpunkt der MNZ-Therapieeinleitung nicht bekannt war. Die erste Laparotomie war zwecks Appendektomie durchgeführt worden, von diesem Eingriff lag kein Bericht vor. Sechs Tage darauf Relaparotomie in einem anderen Krankenhaus mit Darmresektion, Anlage eines Anus praeter transversalis und ALA-Drainage. Diesmal wurde die Verdachtsdiagnose eines toxischen Megakolon gestellt. MNZ wurde laut Verlegungsbericht erst gegeben, nachdem die Diagnose einer iA histologisch aus dem Resektionspräparat gestellt worden war. Eine Woche nach der zweiten Laparotomie wurde die Patientin ins BNI verlegt. Am Folgetag wurde sie erneut wegen Ileus und "septischem Bild" operiert und multiple Abdominalabszesse gefunden und eröffnet. Der Tod trat zehn Tage später im Multiorganversagen ein.

Patient Nr. 95: Der männliche 39 jähriger Patient, der sich in Mexiko infiziert hatte, wurde ebenfalls zunächst in einem anderen Krankenhaus behandelt und am dritten Tag ins BNI verlegt. Laut Arztbericht war eine Ultraschalluntersuchung bei Aufnahme gemacht worden, ohne daß Substanzdefekte in der Leber beschrieben worden waren. Bei Verlegung fanden sich insgesamt 7 Leberabszesse, von denen zwei im linken Leberlappen lokalisiert waren. Die noch am selben Tag eingeleitete antibiotische und amöbizide Therapie mit Dihydroemetin, Chloroquin und später zusätzlich Ornidazol, sowie die perkutanen ALA- und Thoraxdrainagen am Folgetag bei transdiaphragmaler Ruptur konnten den Tod bei Subileus und Multiorganversagen am vierten Behandlungstag nicht abwenden. Bei der zweiten Thoraxdrainage hatte sich dunkelrote, fast schwarze Flüssigkeit entleert, bei der ersten nur klares gelbes Sekret. Interessanterweise bot der Patient während des stationären Aufenthaltes im BNI kein Fieber und nur eine mäßige Leukozytose von maximal 17.400/ μ l, während er vor der stationären Aufnahme einmalig 28.000 Leukozyten/ μ l hatte. Die genaue Todesursache blieb letztlich unklar, da eine Sektion nicht erfolgte. Radiologisch war zuletzt ein "schlaffes Herz" und im EKG eine Niedervoltage beschrieben worden. Ob es sich dabei um Folgen einer schweren medikamententoxischen Nebenwirkung von Dihydroemetin handelte, oder um die Folgen einer unentdeckten ALA-Perforation ins Perikard, bleibt unbeantwortet. Möglicherweise war auch bei der Thoraxdrainage ein Gefäß verletzt worden, da die gewonnene Flüssigkeit am ersten Tage als gelb-klar und später als rötlich-schwarz

beschrieben wurde. Amöben wurden in diesem Fall nie nachgewiesen, auch die immundiagnostischen Werte lagen nicht sehr hoch (KBR 80, IHA 20, LA 3).

Patient Nr. 123: Der männliche, 53 jährige Patient hatte bereits in Indien Symptome einer Dysenterie entwickelt, wurde aber erst fünf Wochen später erstmals stationär aufgenommen und drei Tage darauf ins BNI verlegt. Nach Diagnosestellung AC ohne ALA wurde er noch am selben Tag mit Dihydroemetin und Chloroquin behandelt. Er verstarb am fünften Behandlungstag in der Sekundärsepsis (*Pyocyanus* spp. in der Blutkultur nachgewiesen) mit Subileus und Multiorganversagen. Die Sektion ergab eine schwere ulzerös-nekrotisierende Kolitis.

4. DISKUSSION

Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine nicht kontrollierte, retrospektive Longitudinalstudie eines spezialisierten Krankenhauses für Tropenkrankheiten außerhalb des Endemiegebietes mit überregionalem Einzugsgebiet. Die verhältnismäßig hohe Fallzahl des in Deutschland seltenen Krankheitsbildes einer iA wurde dadurch erreicht, daß alle stationär behandelten Fälle in einem Zeitraum von 21 Jahren gesammelt und auf Ausschlußkriterien verzichtet wurde. Derartig lange Zeiträume sind auch in der Literatur zu finden (Balasegaram M 1981, DeBakey ME und Ochsner A 1951, Meng XY und Wu JX 1994).

4.1 ÜBERSICHT ÜBER DAS PATIENTENKOLLEKTIV

Die Patienten waren zwischen 17 und 66 Jahre alt, das Durchschnittsalter betrug 38,2 Jahre. Es zeigte sich eine Häufung der dritten bis fünften Lebensdekade zum Zeitpunkt der Diagnose. 121 Patienten waren Männer (79,1%). Der Anteil des männlichen Geschlechtes betrug bei ALA 80,9% (n= 93), bei AC 73,7% (n= 28).

Die Altersverteilung entspricht den Angaben in der Literatur. Das Durchschnittsalter betrug bei Yoo et al. 44,3 Jahre (Yoo HM et al. 1993), bei Thorsen et al. 40 Jahre (Thorsen S et al. 1993). Chang et al. fand eine Häufung in der dritten bis fünften (Chang WY und Chen CY 1970), Thompson et al. eine Häufung in der dritten und vierten Lebensdekade (Thompson J Jr. et al. 1985). Wie auch in zahlreichen anderen klinischen Studien ist eine deutliche Häufung beim männlichen Geschlecht zu beobachten. Der Anteil der Männer schwankt in den Literaturangaben zwischen 66% (Yoo HM et al. 1993) und 90% (Widjaya P et al. 1991).

Bei 75 Patienten (48,6%) konnte die Infektionsherkunft weitgehend gesichert werden, da sich diese Patienten innerhalb der letzten drei Jahre vor oder während der Erkrankung nur innerhalb eines Endemiegebietes aufhielten. Die meisten Infektionen mit Eh wurden in Afrika (33,3%), auf dem indischen Subkontinent (24,0%), in Südostasien (22,7%) und in Lateinamerika (10,7%) erworben, den klassischen Endemiegebieten von Eh in warmen Klimaregionen mit eingeschränkten hygienischen Standards (Walsh JA 1986). Länderbezogen fallen insbesondere typische Hyperendemiegebiete (Mexiko, Indien, Afrika südlich der Sahara) auf. Die relativ hohe Zahl erworbener Infektionen aus Thailand (13,3%) ist vermutlich durch das hohe Tourismusaufkommen bedingt.

In einer Untersuchung von Weinke et al. an 1.000 Tropenrückkehrern fanden sich 36 Patienten mit positivem Nachweis von Eh bzw. Ed, zwischen denen innerhalb dieser Studie nicht unterschieden wurde. Davon bereisten 31% der Tropenrückkehrer Indien, 24% Südasiens, je 14% Lateinamerika und die Türkei und 10% Afrika (Weinke

T et al. 1988). Gründe für den in der vorliegenden Arbeit gefundenen hohen Anteil von in Afrika erworbenen Infektionen konnten nicht gefunden werden.

Die am häufigsten angegebenen Symptome waren bei ALA Fieber (83,5%) und Schmerzen (83,5%) gefolgt von Gewichtsverlust (61,7%) und Durchfällen (56,5%). Bei AC waren es Durchfälle (97,4%), gefolgt von Schmerzen (47,4%), Gewichtsverlust (34,2%) und Fieber (26,3%).

Die in der vorliegenden Arbeit gefundenen Häufigkeiten der Symptome stimmen mit den Angaben in der Literatur gut überein. In prospektiven Studien in Endemiegebieten fanden Sharma et al. in Delhi bei 146 Patienten mit ALA in 73,3% der Fälle Fieber und in 73,9% der Fälle abdominelle Schmerzen (Sharma MP et al. 1995) und Widjaya et al. bei 33 Patienten in Indonesien in 90% Fieber, bei 82% Schmerzen und bei 37% der Fälle Durchfälle (Widjaya P et al. 1991). Retrospektive Untersuchungen in Endemiegebieten zeigten ähnliche Häufigkeitsverteilungen. In einem Beobachtungszeitraum von 21 Jahren fanden Adams et al. in Durban bei 400 Patienten mit ALA bei 75% der Patienten Fieber, bei 99% Schmerzen und bei 14% der Patienten Durchfälle bzw. Dysenterie. Die entsprechenden Angaben bei 300 Patienten mit AC waren bei 12,7% der Patienten Fieber, bei 28,3% Schmerzen und bei 66,3% der Patienten Durchfälle bzw. Dysenterie. (Adams EB und MacLeod IN 1977a; Adams EB und MacLeod IN 1977b). Bei 418 Patienten aus Thailand mit ALA gaben bei einem Beobachtungszeitraum von 20 Jahren 100% Schmerzen und 80% Fieber an (Boonyapisit S et al. 1993). In einer Untersuchung aus Korea fanden Yoo et al. bei 482 Patienten mit Leberabszeß in einem Beobachtungszeitraum von 20 Jahren 100 Patienten mit ALA. Symptome der Patienten mit ALA waren bei 70% Fieber bzw. Schüttelfrost, bei 82% Schmerzen, bei 23% Gewichtsverlust und bei 28% der Fälle Durchfälle bzw. Dysenterie (Yoo HM et al. 1993). Eine Untersuchung aus Südtaiwan fand bei 125 Patienten mit ALA in 89,7% der Fälle Fieber, in 79,4% der Fälle Schmerzen der rechten Oberbauchorgane, in 13,2% der Fälle Gewichtsverlust und in 17,8% der Fälle Durchfälle (Chuah SK et al. 1992). Auch retrospektiv durchgeführte Untersuchungen an Patienten, die an einem ALA erkrankten, nachdem sie die Endemiegebiete verlassen hatten, zeigten ähnliche Ergebnisse. Thompson et al. untersuchten in Los Angeles 48 Patienten mit ALA. Bei 98% traten Fieber, bei 85% Oberbauchschmerzen und bei 19% Durchfälle auf (Thompson J Jr. et al. 1985). In einem Beobachtungszeitraum von vier Jahren fanden Thorsen et al. bei 37 Patienten in Dänemark folgende Symptome: Fieber bei 91%, abdominelle Schmerzen bei 61% und Durchfälle bei 32% der Patienten (Thorsen S et al. 1993). Unterteilt man die Krankheitsverläufe in akut und chronisch bzw. leicht und schwer ergeben sich andere Symptomhäufigkeiten. Katzenstein et al. fanden bei 67 Patienten mit ALA in einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren retrospektiv folgende Symptomhäufigkeit:

Fieber, Gewichtsverlust und Durchfälle in 96%, 20% und 30% bei akutem Verlauf bzw. 31%, 60% und 30% bei chronischem Verlauf. (Katzenstein D et al. 1982). In einer ebenfalls retrospektiv durchgeführten Studie aus Taiwan fanden Chuah et al. bei 125 Patienten mit ALA in einem Beobachtungszeitraum von acht Jahren folgende Symptome: Fieber in 89,2%, abdominelle Schmerzen in 95,7%, Gewichtsverlust in 23,7% und Durchfälle in 9,7% der Fälle bei leichtem Krankheitsverlauf und Fieber in 87,5%, abdominelle Schmerzen in 84,4%, Gewichtsverlust in 21,9% und Durchfälle in 18,8% der Fälle bei schwerem Krankheitsverlauf (Chuah SK et al. 1992). Auffällig ist die Diskrepanz der Beobachtungshäufigkeit eines Gewichtsverlustes in der Anamnese, insbesondere bei ALA. Allerdings wurde dieses Symptom nur in einem Teil der klinischen Studien überhaupt erfaßt.

Andere Darminfektionen waren bei ALA in 11 Fällen (9,6%), bei AC in 14 Fällen (26,8%) nachweisbar. 6 Patienten (5,2%) mit ALA litten an Diabetes, ein Patient mit ALA war HIV infiziert. Bei einem Patienten mit ALA wurde ein IgA-Mangelsyndrom festgestellt, im klinischen Verlauf der AC ergaben sich keine Auffälligkeiten, wie dies auch aus der Literatur bekannt ist (Kelsall BL und Ravdin JI 1993).

Positiv war mindestens eine von drei MIF-Anreicherungen in 22 ALA-Fällen (19,6%) und in 24 AC-Fällen (63,2%). Eine Amöbenkultur aus dem Stuhl wurde bei 31 (27%) ALA- und 14 (36,8%) AC-Fällen durchgeführt. Positive Befunde zeigten sich bei ALA in 11 Fällen (35,5%) und bei AC in 13 Fällen (92,1%).

In der Literatur schwanken die Zahlen über einen Eh-Nachweis im Stuhl von ALA-Patienten sehr stark. In vielen Untersuchungen sind die Zahl der untersuchten Stuhlproben und die Untersuchungsmethoden nicht angegeben. Die veröffentlichten Angaben liegen zwischen 10 und 30%, siehe folgende Tabelle.

Tab. 4.1: Eh-Nachweis bei ALA-Patienten

Anzahl der Patienten	Eh-Nachweis positiv (in%)	Literaturangabe
66	15	(Cohen HG und Reynolds TB 1975)
40	30	(Conter RL et al. 1986)
36	30	(Freeman O et al. 1990)
67	10	(Katzenstein D et al. 1982)
29	28	(Weinke T et al. 1989)

Stuhluntersuchungen auf Parasiten sind störanfällig. Der wesentlichste Faktor ist dabei der Ausbildungsstand des Laborpersonals, ein weiterer Faktor ist das Aufarbeiten des Probenmaterials. So waren bei Nachkontrollen durch ein Expertenteam nur 25% von angeblich Eh enthaltenen Proben in El Salvador wirklich positiv (Walsh JA 1986). Die Proben sollten von drei verschiedenen Tagen sein. Nach Hoefler werden bei drei Proben einer gesicherten Eh-Infektion mit der ersten Probe nur in 62% der Fälle die Erreger gefunden, mit drei Untersuchungen in 85% (Hoefler W et al. 1985).

Endoskopische Verfahren kamen in 88 Fällen (57,5%) zur Anwendung. Bei ALA in 51 Fällen, (57,5%), bei AC in 37 Fällen (97,4%). Die Rektoskopie wurde am häufigsten eingesetzt, bei 45 ALA-Patienten (88,2%) und 27 AC-Patienten (72,1%). In 31 Fällen von AC lag ein histologischer Befund von einer Biopsie des Darmes vor. Diese erbrachte in 16 von 31 Fällen (51,6%) den Nachweis einer AC. Bei den ALA-Patienten wurde in 38 Fällen Gewebeproben gewonnen. In vier Fällen (10,5%) wurde dabei ein positiver Befund erhoben.

Bekanntermaßen ist bei unklaren Fällen der koloskopische Nachweis entsprechender Schleimhautveränderungen mit Erregernachweis im Biopsiematerial möglich (Crowson TD und Hines C Jr. 1978; Blumencranz H et al. 1983).

Mindestens eine Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane wurde bei 113 (98,3%) von 115 ALA-Patienten und bei 24 (63,2%) von 38 AC-Patienten vorgenommen. 57 (53,8%) von 106 ALA- und 2 (8,3%) von 24 AC-Patienten hatten mindestens einen pathologischen Befund. Befunde bei ALA waren Zwerchfellhochstand rechts in 47 Fällen (44,3%), Pleuraerguß rechts in 17 Fällen (16%), Zwerchfellbuckel rechts in 8 Fällen (7,5%) und entzündliche Infiltrate der Lunge rechts-basal in 7 Fällen (6,6%). Dystelektatische bzw. atelektatische Veränderungen waren in 37 Fällen (34,9%) nachweisbar, in 24 Fällen rechts-basal. Bei ALA finden sich in der Literatur Angaben zwischen 59,1% (Cohen HG und Reynolds TB 1975) und 90,7% (Condat M et al. 1979).

Ein Zwerchfellhochstand rechts wurde in einer großen chinesischen Studie mit einer Häufigkeit von 41,6%, rechtsseitige basale Lungeninfiltration mit 27,2% und linksseitige basale Lungeninfiltration mit 8% (Chuah SK et al. 1992) angegeben. Diese Zahlen stimmen mit den 44,3%, 31,1% und 8,5% im vorliegenden Kollektiv gut überein. Ein rechtsseitiger Pleuraerguß wurde in derselben Studie mit 32% allerdings häufiger gesehen als hier mit 16%. Möglicherweise suchten die Patienten in China den Arzt erst in einem späteren Stadium der Erkrankung auf.

Nach Einleitung der systemisch amöbiziden Chemotherapie betrug die Dauer der Nachbeobachtung bei ALA im Median bei 61 Tagen, bei einer minimalen Dauer von 3 und einer maximalen Dauer von 4872 Tagen. Studien insbesondere aus den Endemiegebieten sind naturgemäß von kürzerer Nachbeobachtungsdauer.

4.2 BEOBACHTUNGSPARAMETER UNTER UND NACH KONSERVATIVER THERAPIE

4.3.1 Bildgebende Verfahren

Durch die rasche Entwicklung der Sonographie Ende der siebziger Jahre wurden die Ärzte in die Lage versetzt, die Größenveränderung eines ALA weit engermaschiger zu kontrollieren als dies bis dahin möglich war. Von wenigen szintigraphischen Nachuntersuchungen an kleinen Kollektiven war bis zur Einführung der Sonographie Mitte der siebziger Jahre lediglich bekannt, daß die Rückbildung eines ALA zwischen 2 und 12 Monate in Anspruch nehmen kann (Sheehy TW et al. 1968) und daß bei einem Teil der Patienten ein bis vier Jahre nach Behandlung des ALA noch immer ein Leberdefekt vorlag (Czerniak P et al. 1963, Bunemann H et al. 1976, Gordon F et al. 1982). Mit der Sonographie konnte nun die oft beunruhigend zögerliche Rückbildung oder gar Größenzunahme eines ALA unter amöbizider Therapie beobachtet werden (Ahmed L et al. 1989).

106 Patienten mit ALA (92,2%) und 34 Patienten mit AC (89,5%) wurden sonographiert. Bis zum vollständigen Verschwinden des ALA wurden 39 der 115 Patienten nachverfolgt, im Median 129 Tage nach 1. ScheBNI. Der durchschnittliche ALA-Durchmesser betrug bei konservativem Behandlungsbeginn 6,4 cm. Der größte gemessene ALA-Durchmesser im Kollektiv betrug 17 cm am Tag 10 nach Behandlungsbeginn. Der kleinste ALA-Durchmesser betrug bei Therapiebeginn 0 cm, da dieser sich erst am Folgetag mit 4 cm Durchmesser darstellte. Aufgrund der Daten der vorliegenden Studie muß der Zeitraum bis zur durchschnittlich 50%igen Rückbildung des ursprünglichen ALA-Durchmessers eher auf 6 bis 8 Wochen ausgedehnt werden.

Eine 1976 veröffentlichte Studie an Patienten des BNI (n=52) ergab eine Rückbildung des ursprünglichen ALA-Durchmessers um mindestens 30 % und durchschnittlich 50% innerhalb von vier Wochen nach Behandlungsbeginn (Bunemann H et al. 1976). Bunemann fand auch, daß es nur in 17% der Fälle innerhalb von sechs Monaten zu einer völligen Normalisierung des Leberszintigrammes kam. Systematische Ultraschall-Nachuntersuchungen von ALA-Patienten ergaben eine vollständige Rückbildungsdauer von 1,5 bis 23 Monaten (Ralls PW et al. 1979), 2 bis 20 Monaten (Ahmed L et al. 1989), bzw. 10 bis 300 Tagen (Simjee AE et al. 1985). Dabei wurde nur eine mäßige Korrelation zwischen ursprünglicher ALA-Größe und Rückbildungsdauer gefunden. Auch Ikterus und Alkoholkonsum beeinflussten die Rückbildungsgeschwindigkeit negativ (Breathnach SM et al. 1978; Ahmed L et al. 1989; Sheen IS et al. 1989). Meist kommt es zu einer vollständigen Rückbildung des Prozesses ohne sichtbare Residuen in den gängigen bildgebenden Verfahren. Gelegentliche Restbefunde sind sonographisch hyper- oder hypodenser Struktur, die offensichtlich über längere Zeit unverändert bleiben (Ralls PW et al. 1979; Ralls PW et al. 1983). Auch in der vorliegenden Studie wurden vereinzelt solche Fälle beobachtet. In einer prospektiven Studie von 119 ALA-Erkrankungen heilten 112 (94, 11%) komplett aus mit Rekonstruktion des normalen Leberparenchyms. In den übrigen 7 Fällen (5, 88%) persistierten die Abszesse über mindestens 12 bis 36 Monate. In 26 Fällen war eine perkutane Drainage neben der medikamentösen Standardtherapie vorgenommen worden (N'Gbesso RD und Keita AK 1997).

In der vorliegenden Studie wurde eine mittlere Zunahme des sonographisch ermittelten ALA-Durchmessers von 25% zwischen konservativem Therapiebeginn und zweitem bis viertem Behandlungstag gefunden, ohne daß zwischen rein konservativ Behandelten und Fällen mit invasiver Intervention unterschieden wurde. Bei mehr als der Hälfte der initial und am zweiten bis vierten Tag sonographierten ALA-Patienten (n=29) konnte hier eine Größenzunahme des ALA gesehen werden, und zwar um durchschnittlich 1,45 cm und maximal 4 cm.

Die initiale Größenzunahme bei rein konservativ behandelten ALA betrug in einer prospektiv-randomisierten Studie im Mittel 17% (n=17), nach Aspiration 3,6% (n=6) (de-la-Rey-Nel J et al. 1989). Ahmed fand bei einem Teil seiner Patienten eine initiale Größenzunahme des ALA bis zum dritten Tag (Ahmed L et al. 1989).

Beim Vergleich rein konservativ behandelter ALA-Patienten mit denjenigen, die zusätzlich auch einer invasiven Intervention unterzogen wurden, zeigte sich neben einem etwas kleineren Ausgangswert bei den rein konservativ Behandelten auch eine nur vorübergehend beschleunigte Rückbildung des ALA innerhalb der ersten ein bis zwei Monate nach konservativem Behandlungsbeginn. Mit zunehmendem zeitlichen Abstand war dieser Effekt nicht mehr darstellbar. Die invasive Intervention wurde

jedoch zu unterschiedlichen Zeitpunkten - also vor, gleichzeitig oder nach Einleitung der konservativen Therapie - vorgenommen, so daß diese Beobachtungen auch rein zufällig sein könnten. Die graphische Darstellung der ALA-Durchmesser ab Zeitpunkt der invasiven Intervention zeigte aber eine ähnliche Tendenz. Natürlich ist die Anzahl der Patienten zu gering und die zeitliche Abfolge der Ereignisse zu inhomogen, um allgemeingültige Rückschlüsse zu ziehen. In der Literatur finden sich jedoch ähnliche Beobachtungen: Eine zusätzlich zur konservativen Therapie durchgeführte Aspiration oder Drainage beschleunigt zwar in den ersten drei bis acht Wochen nach dem Eingriff die Rückbildungstendenz (Freeman O et al. 1990; Widjaya P et al. 1991), aber zumindest nach Aspiration scheint dieser Effekt nur vorübergehend zu sein: In einer prospektiven Studie zeigte sich nach sechs Monaten kein Unterschied zwischen rein konservativ behandelten und solchen Patienten, die zusätzlich einer Aspiration unterzogen worden waren (Ramani A et al. 1993). In einem Vergleich zwischen Aspiration und perkutaner Drainage, jeweils mit amöbizider Chemotherapie, wurde eine raschere Rückbildung des ALA innerhalb der ersten zwei Wochen beschrieben, nach 15 Wochen fand sich jedoch wiederum kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Zudem gab es auch keine rein konservativ behandelte Kontrollgruppe (Rajak CL et al. 1998).

Bei 84 von 107 Patienten mit ALA unter prospektiver Langzeitbeobachtung (78,5%) verschwand der Leberdefekt vollständig innerhalb von 9,6 Monaten ($\pm 6,8$ Monate) und bei 23 (21,5%) ergab sich eine Halbierung des Volumens um mindestens 50% bis 3,2 Monate nach Therapiebeginn (Sharma MP et al. 1995). Eine kumulative Reduktion des ALA-Volumens um 30%, 45%, 55% und 85% der ursprünglichen Größe wurde nach einem, zwei, drei und sechs Monaten beschrieben. Die klinische Besserung korrelierte nicht mit dem sonographischen Verlauf. Die Autoren empfahlen daher, den unmittelbaren Therapieerfolg eher an klinischen Parametern als an sonographischen Verlaufsbefunden fest zu machen.

Es ergab sich auch kein signifikanter Unterschied zwischen den Meßwerten aller drei bildgebenden Verfahren (Sonographie, Computertomographie und Szintigraphie) am Tag 0 ± 2 und den zugehörigen Folgewerten am Tag 8-12 ($p > 0,5$, $n=44$).

Durch die Länge der Zeitachse über neun Monate ergibt sich ein starker drop-out von Patienten und ein entsprechend kleineres n , je weiter die jeweiligen Zeitklassen auf der x -Achse vom Zeitpunkt 0 entfernt sind. Man kann daher daraus lediglich schließen, daß die Reduzierung des ALA-Durchmessers weit längere Zeit in Anspruch nimmt, als üblicherweise therapiert wird und auch über einen Zeitraum von sechs Monaten hinaus gehen kann, was bereits aus der Literatur bekannt ist.

4.3.2 Körpertemperatur und Laborparameter

Mehrere klinische Studien liegen vor, die häufige Abweichungen von den Referenzwerten der Laborparameter bei iA aufzeigen, diese aber nicht im zeitlichen Ablauf beschreiben. Studien über den Verlauf des Fibrinogen- bzw. Neopterinpiegels sind bisher nicht durchgeführt worden.

Der Median der Körpertemperatur sank von 38,05 °C am Tag 0±1 auf 37,0 °C am Tag 8-10. Etwa 75% der Patienten hatten eine initial erhöhte Körpertemperatur von 37 °C und darüber. Bereits zwischen Tag 2 und Tag 4 kam es zu einem Absinken der Temperaturen, aber bei einem Teil der Patienten persistierten erhöhte Temperaturen über die Dauer der üblichen konservativen Therapie hinaus. Der Abfall der Körpertemperatur-Meßwerte, verglichen zwischen Tag 0±1 und Tag 8-10 der amöbiziden Behandlung, war bei ALA signifikant ($p < 0,001$). Bei AC zeigten sich keine signifikanten Veränderungen ($p > 0,5$).

Übereinstimmend mit der vorliegenden Arbeit findet sich in der Literatur der schnelle Abfall der Körpertemperatur nach Einleitung der Therapie. Shandera et al. fanden retrospektiv bei 49 Patienten mit ALA bei 46 Patienten (93,8%) Fieber. Die durchschnittliche Dauer bis zur Entfieberung betrug 2 Tage (2-11 Tage) (Shandera WX et al. 1998). In einer retrospektiven Untersuchung mit 21 Patienten dauerte es durchschnittlich 3 Tage bis zur Entfieberung (Van-Allan RJ et al. 1992). Ralls et al. fanden bei 67 Patienten eine durchschnittliche Zeitdauer bis zur Entfieberung von 3 Tagen (Ralls PW et al. 1987). In einer älteren retrospektiven Untersuchung fanden Lamont et al. bei 234 ALA-Patienten mit Fieber eine Entfieberung unter Therapie bei 154 Patienten (65,8%) in einem Zeitraum von weniger als 6 Tagen (Lamont NM und Pooler NR 1958). In einer prospektiven klinischen Verlaufsstudie aus Indien entfieberten von 128 ALA-Patienten mit Fieber unter Therapie 107 Patienten (83,6%). Die Zeitdauer bis zur Entfieberung betrug im Mittel 7,6 Tage ($\pm 4,2$ Tage) (Sharma MP et al. 1995).

Bei drei von 81 Patienten (3,7%) mit ALA lagen zum Zeitpunkt 0±1 die BSG in der ersten Stunde unter 20 mm. Die am Tag 8-10 gemessenen BSG-Werte lagen alle über ≥ 20 mm/h, alle drei waren bereits mit amöbiziden Mitteln vorbehandelt. Die Veränderungen der BSG-Werte zwischen Tag 0±1 und Tag 8-10 der amöbiziden Therapie waren bei ALA signifikant ($p < 0,05$), aber am Ende des ersten Monats wurden immer noch bei über 75% der ALA-Patienten BSG-Werte über 20 mm/h erhoben. Bei Patienten mit AC fanden sich nur drei BSG-Wertepaare bis Tag 8-10, ein statistischer Vergleich war daher nicht möglich.

Die hier beobachtete regelmäßige BSG-Erhöhung sowie die Persistenz der BSG-Erhöhung über das Therapieende hinaus stimmt mit den Angaben in der Literatur

gut überein. Es existieren wenig Untersuchungen, die den zeitlichen Verlauf der BSG nach Einleitung der Therapie beschreiben. So betrug in einer retrospektiven Untersuchung aus Südafrika bei 80 Patienten die BSG im Mittel 93 mm/h (Cowie RL et al. 1972). Guérin et al. fanden retrospektiv bei 38 Patienten in Kambodscha eine Erhöhung der BSG in 95% der Fälle (Guerin B et al. 1995). In einer retrospektiven Untersuchung aus Cairo mit 71 ALA-Patienten mit schwerer Eh-Infektion fanden sich höhere BSG-Werte (Ahmed M et al. 1992). In einer weiteren retrospektiven Untersuchung mit 56 ALA-Patienten aus Angola fand sich ebenfalls eine erhöhte BSG (Chaves FJ et al. 1977). Der Median der BSG betrug in einer retrospektiven Untersuchung bei 23 Patienten aus einem Nicht-Endemiegebiet 98 mm/h (Thorsen S et al. 1993). In der oben erwähnten prospektiven klinischen Verlaufsstudie bei 90 Patienten mit ALA dauerte es im Mittel 42,6 Tage ($\pm 29,4$ Tage) bis zur Normalisierung der BSG (Sharma MP et al. 1995). In einer Verlaufsstudie von Bourgeade war die BSG nach 2 Wochen auf die Hälfte des Ausgangswertes gesunken (Bourgeade A et al. 1986).

Bei 94 Patienten mit ALA (71,3%) bestand am Tag 0 \pm 1 eine Leukozytose (Leukozyten >10.000/ μ l), die bei über einem Viertel der ALA-Patienten bis zum Ende der amöbiziden Behandlung persistierte. Bis zum 34. Tag lagen mehr als 75% der bestimmten Leukozytenspiegel im Referenzbereich. Die Veränderung der Leukozytenspiegel im Behandlungszeitraum war bei Patienten mit ALA signifikant ($p < 0,001$), aber nicht bei Patienten mit AC ($p > 0,5$).

In einer prospektiven Studie mit 33 Patienten aus Indonesien fanden Widjaya et al. bei 90% der Patienten eine Leukozytose (Widjaya P et al. 1991). In den oben genannten Studien betrug bei Cowie et al. die Leukozytenzahl im Mittel 14.000/ μ l (Cowie RL et al. 1972), bei Guerin et al. war bei 95% der Patienten (Guerin B et al. 1995), bei Yoo et al. bei über 80% (Yoo HM et al. 1993) und bei Ahmed et al. bei 62% der Patienten eine Leukozytose nachweisbar (Ahmed M et al. 1992). In einer retrospektiven Untersuchung mit 140 ALA-Patienten aus Mexiko betrug die durchschnittliche Leukozytenzahl 16.000/ μ l (Munoz LE et al. 1992). In weiteren retrospektiven Untersuchungen bei 90 Patienten mit ALA aus Malaysia waren eine Leukozytose bei 81% der Patienten nachweisbar (Goh KL et al. 1987), in einer Studie mit 236 ALA-Patienten aus Indien fanden Nigam et al. bei 46% der Patienten eine Leukozytose (Nigam P et al. 1985). Bei Patienten aus Nicht-Endemiegebieten betrug in der oben erwähnten Studie von Thorsen et al. der Median der Leukozyten 15.000/ μ l (Thorsen S et al. 1993). In einer weiteren retrospektiven Untersuchung aus Los Angeles fanden Hoffner et al. bei 75 ALA-Patienten in 83% der Fälle eine Leukozytose (Hoffner RJ et al. 1999). Der Median der Leukozyten betrug in einer retrospektiven Untersuchung an 50 ALA-Patienten aus Kalifornien 17.600 (Maltz G

und Knauer CM 1991). Unterschiede der Leukozytenwerte bei Patienten mit unterschiedlichem Krankheitsverlauf wurden von Katzenstein und Chuah retrospektiv beschrieben. Katzenstein et al. fand bei 63 von 67 Patienten (94%) eine Leukozytose, dabei lagen die Leukozytenwerte bei akuten Verlaufsformen signifikant höher (Katzenstein D et al. 1982). Chuah et al. fanden bei schweren Verlaufsformen in 93,8% der Fälle und bei leichten Verlaufsformen in 89,2% der Fälle eine Leukozytose, ein nicht signifikanter Unterschied (Chuah SK et al. 1992). In einer retrospektiven Untersuchung an 35 ALA-Patienten aus Chicago war bei 65,6% der Patienten eine Leukozytose nachweisbar (Abuabara SF et al. 1982). In einer Untersuchung an 96 Patienten aus Los Angeles lagen bei 65% der Patienten die Leukozytenwerte über 10.000/ μ l (Barnes PF et al. 1987), Thompson et al. fanden Leukozytenwerte über 10.000/ μ l (Thompson J Jr. und Glasser AJ 1986). Sehr vereinzelt wurden auch reversible leukämoide Reaktionen mit 60.000 Leukozyten/ μ l bei ALA beschrieben (Avasthi R et al. 1995). In der oben genannten klinischen Verlaufsstudie hielt die Leukozytose bei ALA ($>10.000/\mu$ l) im Mittel 32,6 Tage ($\pm 19,6$) an (Sharma MP et al. 1995). Die hierbei angegebene längere Zeitdauer bis zum Absinken der Leukozyten hängt möglicherweise mit dem aus Indien bekannten höheren Anteil ikterischer Patienten zusammen (Datta DV und Chhuttani PN 1971; Joshi VR et al. 1972; Ahmed M et al. 1992): Erhöhte Bilirubinspiegel gehen mit erhöhter Komplikationsrate und aggressivem Verlauf einher (Katzenstein D et al. 1982; Nigam P et al. 1985, Chuah SK et al. 1992). Möglicherweise kommen in einem Land wie Indien die Patienten in einem späteren und damit schwereren klinischen Stadium zur Aufnahme. Die Normalisierung der Leukozytenwerte dauerte in einer retrospektiven Studie von Shandera et al. im Median nur 3 Tage (Shandera WX et al. 1998).

CRP wurde nur bei 24 Patienten bestimmt. Sämtliche zu Beginn der Therapie erhobenen CRP-Werte lagen außerhalb des Referenzbereiches. Ein statistischer Vergleich war aufgrund der geringen Fallzahl weder bei ALA noch bei AC möglich. Übereinstimmend fanden sich signifikant erhöhte CRP-Spiegel in der retrospektiven Studie von Ahmed et al. mit 71 Patienten (Ahmed M et al. 1992).

Zu Beginn der Therapie waren bei mehr als der Hälfte der 84 gemessenen Patienten die SGPT-Werte erhöht. Die SGOT-Spiegel lagen bereits bei Therapiebeginn im Median bei 28 gemessenen ALA-Patienten innerhalb des Referenzbereiches. Die AP war initial bei 65,5% der Patienten erhöht, am Tag 28 lagen noch immer über 50% der gemessenen AP-Werte über der oberen Normgrenze von 190 U/l. Die AP-Erhöhung blieb bei mehr als der Hälfte der Patienten bis zum 28. Tag nach Therapieeinleitung nachweisbar. Die Veränderung der SGPT-Spiegel verglichen zwischen Tag 0 \pm 1 und Tag 8-10 der Therapie ist bei ALA signifikant ($p < 0,05$). Die SGOT- bzw. AP-Spiegel

zeigten in demselben Zeitraum keine signifikante Veränderung ($p > 0,5$ bzw. $p > 0,1$). Beim Kollektiv AC war aufgrund der geringen Fallzahl die Durchführung eines statistischen Testes bei keinem der hier genannten Parameter möglich.

In einer prospektiven Studie mit 40 ALA-Patienten und einer Kontrollgruppe mit 10 Gesunden in Ägypten fanden Omar et al. bei den ALA-Patienten einen signifikant höheren SGOT-Wert (32,5%) bzw. SGPT-Wert (25%) im Vergleich zur Kontrollgruppe (Omar SH et al. 1991). In den Studien aus Endemiegebieten fanden Ahmed et al. bei 52% der Fälle einen erhöhten SGOT-Spiegel und bei 27% der Fälle einen erhöhten SGPT-Spiegel. Der erhöhte SGOT/SGPT-Spiegel war bei akutem Beginn deutlicher ausgeprägt (Ahmed M et al. 1992). Yoo et al. fanden erhöhte SGOT-Spiegel bei über 20% und erhöhte SGPT-Spiegel bei über 10% der Fälle (Yoo HM et al. 1993), Chang et al. erhöhte SGOT-Spiegel in 49,5% der Fälle bzw. erhöhte SGPT-Spiegel in 44,1% der Fälle (Chang WY und Chen CY 1970), Nigam et al. erhöhte SGOT-Spiegel in 17,8% der Fälle bzw. erhöhte SGPT-Spiegel in 20,8% der Fälle (Nigam P et al. 1985), Widjaya et al. erhöhte SGOT-Spiegel in 25% der Fälle (Widjaya P et al. 1991) und Goh et al. einen Anstieg von SGPT in 24% der Fälle (Goh KL et al. 1987). In den bereits erwähnten Studien aus Nicht-Endemiegebieten fanden Barnes et al. in 46% der Fälle erhöhte SGOT- bzw. in 73% der Fälle erhöhte SGPT-Werte (Barnes PF et al. 1987), Maltz et al. in 54% der Fälle erhöhte SGOT- bzw. in 63% der Fälle erhöhte SGPT-Werte (Maltz G und Knauer CM 1991) und Akubara et al. in 37% der Fälle erhöhte SGOT bzw. in 40 % der Fälle erhöhte SGPT-Werte (Abuabara SF et al. 1982). Die durchschnittlich gemessenen SGOT- bzw. SGPT-Werte betrugen bei Hoffner et al. 33 U/l bzw. 34 U/l (Hoffner RJ et al. 1999). Besonders hohe SGOT-Werte wurden bei sehr schweren Fällen von ALA gefunden: Bei den letalen Fällen einer südafrikanischen Studie lag SGOT im Mittel bei 329 U/l, im Vergleich zu 53 U/l bei den Überlebenden (Cowie RL et al. 1972). Katzenstein et al. beschrieben einen erhöhten SGOT-Spiegel über 40 U/l bei 50% der Patienten sowie einen signifikant erhöhten SGOT-Spiegel bei akutem, aggressiven Verlauf. Nach Einleitung der Therapie normalisierten sich die SGOT-Spiegel nach durchschnittlich 1-2 Tagen (Katzenstein D et al. 1982).

In den Studien aus Endemiegebieten beschrieben Goh et al. einen AP-Anstieg bei ALA-Patienten in über 80% der Fälle (Goh KL et al. 1987), Yoo et al. in über 50% (Yoo HM et al. 1993), Nigam et al. in 21,2% der Fälle (Nigam P et al. 1985) und Ahmed et al. in über 56% der Fälle, wobei die AP-Erhöhung bei akutem Beginn schwächer ausgeprägt war (Ahmed M et al. 1992). Omar et al. fand eine AP-Erhöhung in nur 5,5% der Fälle (Omar SH et al. 1991). In einer weiteren retrospektiven Untersuchung aus Simbabwe mit 88 Patienten war die AP bei 71% der Patienten erhöht (Lamont AC und Wicks AC 1976). In den genannten Studien aus Nicht-Endemiegebieten fanden Akubara et al. in 85% der Fälle (Abuabara SF et al. 1982), Barnes et al. in 81% (Barnes

PF et al. 1987), Maltz et al. in 76% (Maltz G und Knauer CM 1991) und Thompson in 37% der Fälle eine AP-Erhöhung (Thompson J Jr. und Glasser AJ 1986). Der durchschnittlich gemessene AP-Wert betrug bei Hoffner et al. 140 U/l (Hoffner RJ et al. 1999). Katzenstein et al. fanden eine Erhöhung der AP bei 84% der ALA-Patienten. Bei chronischen Verlaufsformen war die AP-Erhöhung statistisch häufiger als bei akutem Verlauf. Normale AP-Werte traten nur bei akutem Verlauf auf (Katzenstein D et al. 1982). Chuah et al. fanden eine AP-Erhöhung bei mehr als 80% der Patienten, sowohl bei leichtem als auch bei schwerem Krankheitsverlauf (Chuah SK et al. 1992). In der klinischen Verlaufsstudie von Sharma et al. trat eine AP-Normalisierung bei 104 ALA-Patienten im Mittel nach 34,6 Tagen ($\pm 18,6$ Tage) auf (Sharma MP et al. 1995), bei Katzenstein waren es 2-6 Monate (Katzenstein D et al. 1982). Über 75% der initial gemessenen SGPT- und SGOT-Werte lagen jedoch unterhalb von 35 U/l respektive 25 U/l. Bei 103 Patienten (78,6%) ergab sich keine bzw. nur eine moderate Erhöhung der AP bis 450 U/l. Bei diesen geringgradigen Erhöhungen dürfte die Verwendung dieser Parameter bei der Verlaufskontrolle von untergeordneter Bedeutung sein.

Bilirubin wurde bei 88 von 115 ALA-Patienten (76,5%) bestimmt, bei 11 dieser Patienten (12,5%) lag der Bilirubinspiegel über 1,0 mg/dl. Ein statistischer Vergleich war aufgrund der geringen Zahl von Wertepaaren weder bei Patienten mit ALA, noch bei Patienten mit AC möglich.

Ein erhöhter Bilirubinspiegel wurden von Ahmed et al. bei 13% der Patienten und von Goh et al. bei 29% der Patienten nachgewiesen (Goh KL et al. 1987; Ahmed M et al. 1992). Der Bilirubinspiegel lag in den Untersuchungen von Yoo et al. bei 40% und von Chang et al. bei 55,8% der Patienten über 2,0 mg/dl (Chang WY und Chen CY 1970; Yoo HM et al. 1993). Omar et al. fanden bei 17,5% der Fälle einen erhöhten Bilirubinspiegel (Omar SH et al. 1991), Nigam et al. in 29% der Fälle eine Hyperbilirubinämie. In der Gruppe mit einem Bilirubinspiegel über 17 $\mu\text{mol/l}$ war die Komplikationsrate signifikant höher (Nigam P et al. 1985). Munoz et al. fanden einen durchschnittlichen Bilirubinspiegel von 1,5 mg/dl. (Munoz LE et al. 1992). In den Studien aus Nicht-Endemiegebieten fanden Akubara et al. in 55% der Fälle (Abuabara SF et al. 1982), Barnes et al. in 2% (Barnes PF et al. 1987), Maltz et al. in 36% und Thompson in 17% der Fälle (Thompson J Jr. und Glasser AJ 1986) eine Bilirubinerhöhung über 1,0 mg/dl, der durchschnittlich gemessene Bilirubinwert betrug bei Hoffner et al. 0,8 mg/dl (Hoffner RJ et al. 1999). Katzenstein et al. fanden einen signifikant erhöhten Bilirubinspiegel bei aggressiven Verlaufsformen (Katzenstein D et al. 1982), Chuah et al. fanden bei schweren Verlaufsformen in 59,4% der Fälle einen erhöhten Bilirubinspiegel, bei moderatem Krankheitsverlauf waren es 28,0% (Chuah SK et al. 1992).

41 von 48 (85,4%) gemessene ALA-Patienten wiesen am Tag 0±1 erniedrigte Fibrinogenwerte auf, am Tag 8-10 waren es immer noch 25 von 32 Patienten (78,1%). Die Veränderung der Fibrinogenwerte, verglichen zwischen Tag 0±1 und Tag 8-10 der Therapie, ist bei ALA signifikant ($p < 0,005$). Bei AC-Patienten war aufgrund der geringen Fallzahl ein statistischer Vergleich nicht möglich. In der Literatur wurde dieser Fibrinogenabfall noch nicht beschrieben.

Bis zum Tag 5-7 konnte in 30 gemessenen Fällen eine verlängerte Thromboplastinzeit und bei 93 Patienten ein kleinerer Quickwert beobachtet werden, danach wurden wieder zunehmend kürzere Thromboplastinzeiten gemessen. Die Veränderung der Thromboplastin-Meßwerte als auch des Quickwertes war bei Patienten mit ALA nicht signifikant ($p > 0,1$), bei Patienten mit AC war aufgrund geringer Fallzahl ein Vergleich nicht möglich.

Die beobachteten Veränderungen von Thromboplastinzeit und Quickwert stimmen mit den Angaben in der Literatur gut überein. Yoo et al. fanden bei 19% der Fälle einen Quickwert unter 70% (Yoo HM et al. 1993), bei Thompson et al. lag bei 27,5% der Fälle der Quickwert unter 80% (Thompson J Jr. und Glasser AJ 1986). Bei Nigam et al. wiesen 12,7% der Patienten eine Prothrombinzeit unter 15 Sekunden auf (Nigam P et al. 1985). Chuah et. al beschrieben bei 4% der Patienten eine verlängerte Prothrombinzeit. Bei schweren Verlaufsformen war in 9,4% der Fälle, bei moderaten Verlaufsformen in 2,2% der Fälle die Prothrombinzeit verlängert (Chuah SK et al. 1992).

Zu Beginn der Therapie waren 17 von 21 (81%) gemessenen Haptoglobinwerte erhöht, am Tag 8-10 immerhin noch 8 von 12 (66,7%). Die Veränderung der entsprechenden Wertepaare war bei ALA nicht signifikant ($p > 0,3$). Bei Patienten mit AC war ein Vergleich nicht möglich.

Ein erhöhter Haptoglobinspiegel wurde ebenfalls in einer prospektiven Studie von Migasena et al. mit 11 männlichen ALA-Patienten aus Thailand beobachtet. Als Kontrolle dienten 20 gesunde männliche Probanden. Der durchschnittliche Haptoglobinspiegel war bei ALA-Patienten über 2,5 mal höher als bei den Gesunden (706 mg/dl versus 251 mg/dl) (Migasena P et al. 1979).

Eine Serumproteinelektrophorese wurde in 89 Fällen durchgeführt. Aufgrund eines hohen drop-out konnte in 41 Fällen (46,1%) keine Wiederholungsmessung durchgeführt werden, ein statistischer Vergleich war daher weder bei Patienten mit ALA noch bei Patienten mit AC möglich. Bis Tag 5-7 wurden die Konzentrationen für Albumin zunächst kleiner, um dann wieder anzusteigen. Dieselbe Beobachtung

konnte auch beim Quickwert bzw. reziprok bei der Thromboplastinzeit gemacht werden. Da alle drei Parameter die Syntheseleistung der Leber wiedergeben, kann postuliert werden, daß diese bis zum 5.-7. Tag der Therapie abnimmt, um danach wieder anzusteigen. 87,3% der Fälle zeigten bis zum Tag 7 eine absolute Hypalbuminämie, 94,4% der Fälle eine relative Hypalbuminämie. Die Absolutwerte und die relativen Anteile der alpha-2-Fraktion lagen initial in über 75% der Fälle außerhalb des Referenzbereiches.

Ein erniedrigter Albuminspiegel bei ALA ist aus zahlreichen Veröffentlichungen bekannt. Yoo et al fanden bei 30,7% der Fälle einen Albuminspiegel unter 3 g/dl (Yoo HM et al. 1993), Goh et al. bei über 80% der Fälle einen Albuminspiegel unter 3,5 g/dl (Goh KL et al. 1987). Bei Nigam et al. wiesen 78,6% der Patienten eine Hypalbuminämie auf (Nigam P et al. 1985). Einen erniedrigten Albuminspiegel fanden Ahmed et al. bei 60% der Patienten, bei akutem Krankheitsbeginn waren es 45% (Ahmed M et al. 1992). Bei Migasena betrug der durchschnittliche Albuminspiegel 3,5 g/dl (Migasena P et al. 1979). Sharma et al. wiesen bei 38,5% der Patienten einen erniedrigten Albuminspiegel nach, bei den Patienten die verstarben betrug dieser Anteil 95,8% (Sharma MP et al. 1996). Chuah et. al beschrieben bei 88,8% der Patienten einen Albuminspiegel unter 3,0 g%. Bei schweren Verlaufsformen war in 96,9% der Fälle, bei moderaten Verlaufsformen in 86,2% der Fälle der Albuminspiegel erniedrigt (Chuah SK et al. 1992). Munoz et al. bestimmten einen durchschnittlichen Albuminspiegel von 2,3 g/dl. Bei Patienten mit Komplikationen zeigte sich ein statistisch signifikant erniedrigter Albuminspiegel (Munoz LE et al. 1992). Eine Hypalbuminämie wurde von Cowie et al. bei 68% der Überlebenden und 86% der letalen Ausgänge beschrieben, im Mittel 3,1 bzw. 2,7 g/100 ml (Cowie RL et al. 1972).

Eine Erhöhung des alpha-2-Globulinspiegels wurde von El-Zayadi et al. beschrieben. Sie fanden prospektiv bei 11 ALA-Patienten aus Hamburg bei allen Patienten eine Hypalbuminämie und einen erhöhten alpha2-Globulinspiegel (El-Zayadi AM et al. 1976). Bei Mehta et al. war in 91,2% der Fälle das Albumin/Globulin-Verhältnis geändert (Mehta RB et al. 1989). Einen erhöhten Globulinspiegel fanden Ahmed et al. bei 56% der Patienten, bei akutem Krankheitsbeginn waren es 64% (Ahmed M et al. 1992).

Der Neopterinpiegel war bei 17 von 22 (77,3%) ALA-Patienten erhöht, ein statistischer Vergleich war aufgrund der geringen Fallzahl weder bei Patienten mit ALA noch bei Patienten mit AC möglich. Literaturvergleiche bezüglich dieses Parameters liegen nicht vor.

4.3 MÖGLICHE THERAPIEVERSAGER, REZIDIVE UND REINFEKTIONEN

Thompson beschrieb erstmals das Versagen der Metronidazoltherapie bei 6 von 41 Patienten. Ohne eine präzise Definition subsumierte er unter diesem Begriff ALA-Rupturen (4 von 6). Ein weiterer der sechs Fälle erhielt nur vier Tage lang MNZ und sprach hernach auch nicht auf Emetin plus Chloroquin an. Nur einer der sechs Fälle erhielt MNZ in ausreichender Dauer (elf Tage) und sprach vorübergehend an, er erhielt keine Therapie zur Darmlumensanierung. Bei der vorliegenden Einzelfallanalyse wurden 34 von 153 Fällen (22,2%) zunächst als mögliche Therapieversager angesprochen. Hierbei handelte es sich um Rezidive oder Reinfektionen, initiale Größenzunahme eines ALA, verzögerte ALA-Rückbildung, persistierendes Fieber und persistierende immundiagnostische Befunde. In einem Fall hielten Fieber und blutige Diarrhöen an, in einem Fall wurde die Perforation als Therapieversager gewertet. Bei einem Fall stand das fluktuierende Fieber mit einer Mykobakterium-avium-Infektion im Zusammenhang. Bei drei Patienten wurden Amöben nach Therapie mit MNZ und Darmlumensanierung nachgewiesen.

Rezidive im Sinne eines Amöbennachweises und/oder der Entwicklung neuer ALA nach amöbizider Therapie lagen in 16 von 153 Fällen (10,5%) vor (Nr. 4, 18, 59, 75, 78, 104, 138, 147, 148, 151, 157, 159, 178, 182, 183, 186). In zehn dieser Fälle (Nr. 75, 104, 138, 147, 148, 157, 159, 178, 182, 186) war eine Darmlumensanierung unterlassen worden, in zwei dieser Fälle bestand zusätzlich ein Infektionsrisiko (Nr. 148, 159). In einem Fall (Nr. 178) ließ sich retrospektiv nicht mehr klären, ob es sich bei dem innerhalb von vier Monaten zweimalig behandelten solitären ALA um eine identische Lokalisation handelte im Sinne einer verzögerten Rückbildung oder um einen neuen ALA in unterschiedlicher Lokalisation im Sinne eines Rezidivs. Amöben wurden hier nicht direkt nachgewiesen, eine Darmlumensanierung unterblieb. Bekannterweise ist die Darmlumensanierung mit Diloxanidfuroat zur Vermeidung von Rezidiven ebenso wie aus epidemiologischer Sicht essentiell (Irusen EM et al. 1992).

Ein Reinfektionsrisiko lag auch in weiteren drei Fällen vor, davon zwei Fälle von AC (Nr. 78, 151), bei denen die Lebenspartner als Amöbenzystenausscheider identifiziert wurden. Bei einem Patienten mit ALA und AC (Nr. 183) heilte der ALA primär unter Nitroimidazol ab, während Amöbenzysten und Minutaformen weiterhin im Stuhl gefunden wurden. Gleichzeitig sanken die AK-Titer gegen Eh-AG ab und rektoskopisch ergab sich zum Vorbefund ein Normalbefund. Neben dem Reinfektionsrisiko durch wiederholte Aufenthalte in Nigeria könnte es sich also auch um einen Doppelbefall Eh/Ed gehandelt haben. Im Verlauf der folgenden 5 Jahre wurde eine Spontansanierung mehrfach dokumentiert. Sicherlich handelte es sich hier nicht um einen MNZ-Versager, da der ALA primär ansprach.

Amöbenzysten und/oder Minutaformen von Eh oder Ed (ohne Differenzierung) fanden sich nach systemischer und luminaler Behandlung und ohne Reinfektionsrisiko in 3 Fällen (Nr. 4, 18, 59). Im Fall Nr. 18 lagen zwischen der systemischen und der luminalen Chemotherapie elf bzw. sechs Tage ohne Therapie, währenddessen Zysten im Darm theoretisch Gelegenheit hatten, sich zur Minuta- und Magnaform weiter zu entwickeln und sich damit der Ausrottung zu entziehen. Diese gelang erst durch die Simultanbehandlung, die allerdings mit DHE und Diloxanidfuroat vorgenommen wurde. Im Fall Nr. 59 war der Patient nach Initialbehandlung mit MNZ und Diloxanidfuroat - abgesehen von Meteorismus - beschwerdefrei. Kulturell wurde zwar noch Eh oder Ed (ohne Differenzierung) nachgewiesen, Magnaformen wurden aber auch hier - wie im Fall Nr. 18 - nicht mehr gesehen, im Vergleich zum jeweiligen Befund vor Therapie. Ausgiebige Nachuntersuchungen (MIF, Nativstuhl, Kultur, Endoskopie) nach zweiter Therapie - wiederum mit Nitroimidazol und Diloxanidfuroat - verliefen allesamt negativ. Es könnte sich also um einen Doppelbefall mit Ed und Eh gehandelt haben. Zudem war die MNZ-Dosierung bei der ersten Behandlung mit 1.500 mg/d relativ niedrig. In einem Fall (Nr.4) konnte Eh durch Kultur im Stuhl nachgewiesen werden, nachdem mit MNZ und Diloxamidfuroat behandelt worden war. Dosierung und Therapiedauer waren allerdings nicht zu eruieren, da die erste Behandlung auswärtig stattgefunden hatte. Da letztlich die zweite, diesmal erfolgreiche Behandlung im Sinne einer Heilung und Eradikation mit denselben Medikamenten erreicht wurde, kann man einen Anwendungsfehler bei der Initialtherapie vermuten. Andere amöbizide Substanzen kamen hier nicht zum Einsatz.

Wegen initialer Größenzunahme eines ALA unter Behandlung wurden 7 Patienten als Therapieversager angesehen (Nr. 68, 85, 99, 125, 142, 154, 185). Bei keinem dieser Patienten wurde eine invasive Intervention vorgenommen, sondern lediglich die konservative Behandlung fortgesetzt oder umgestellt. Bei allen diesen Patienten war die rein konservative Behandlung letztlich erfolgreich. Zusätzlich zur ALA-Größenzunahme hatte einer dieser Patienten auch persistierende subfebrile Temperaturen am Tag 11 (Nr. 155), bei einem anderen waren die Leukozyten am fünften Tag von 12.000/ μ l auf 14.600/ μ l (Nr. 99), bei einem Weiteren BSG und Fibrinogen am achten Tag nach initialem Abfall bei Bronchitis wieder leicht angestiegen (Nr. 142).

Eine initiale Größenzunahme am Tag 2-4 nach konservativem Behandlungsbeginn konnte bei der Mehrzahl der Fälle der vorliegenden Studie gezeigt werden. Daher kann man davon ausgehen, daß es sich bei der initialen Größenzunahme eher um die Regel als um die Ausnahme handelt.

Bei vier Patienten ergab sich eine verzögerte ALA-Rückbildung (Nr. 56, 179, 188, 198), die den Verdacht auf Versagen der konservativen Therapie aufkommen ließ. Bei einem dieser Patienten war initial eine diagnostische ALA-Aspiration vorgenommen worden (Nr. 181), ein anderer wurde einer perkutanen Drainageeinlage zugeführt (Nr. 198). Bei allen Patienten mit verzögerter ALA-Rückbildung wurde auch noch nach 1 1/2 bis 5 Jahren ein ALA-Restbefund mit einem Durchmesser zwischen 2,3 bis 3 cm in den bildgebenden Verfahren beschrieben.

Sharma et al. konnten anhand von 156 Patienten prospektiv zeigen, daß die Rückbildung eines ALA im Mittel 9,6 Monate beträgt (Sharma MP et al. 1995). Die Beobachtung der vorliegenden Arbeit, daß nach initialer Größenzunahme der Durchmesser des ALA am 10. Tag identisch war mit dem des Ausgangsbefundes, ist daher wenig verwunderlich. Daher ist eine verzögerte Rückbildung heute keine Indikation mehr für eine verlängerte oder zusätzliche Therapie.

In einem weiteren Fall (Nr. 1) führte die Beobachtung persistierenden Fiebers am elften Behandlungstag (MNZ in niedriger Dosierung von 1200 mg/Tag) zur Therapieumstellung, bei einer anderen Patientin erfolgte die Therapieumstellung nach Persistenz subfebriler Temperaturen in Verbindung mit mäßiger Leukozytose bei Nikotinabusus und nach primärer ALA-Drainage (Nr. 155).

Wegen persistierender immundiagnostischer Befunde (Nr. 112: IHA-Anstieg um zwei Titerstufen; Nr. 179: KBR-Anstieg um zwei Titerstufen bei gleichzeitigem EIT-Abfall von 38 auf 8 AKE; Nr. 136: IHA-Anstieg um vier Titerstufen und KBR-Anstieg um zwei Titerstufen unter Initialtherapie) wurden drei Patienten wiederholt konservativ behandelt. Bei Fall 179 ergab sich auch eine initiale Größenzunahme des ALA um 1 cm und eine verzögerte ALA-Rückbildung mit Restbefund von 3 cm Durchmesser nach vier Jahren, was zu insgesamt vier konservativen Therapiezyklen ohne invasive Intervention Anlaß gab. Fall Nr. 136 wurde ausschließlich mit MNZ und Chloroquin erfolgreich behandelt.

Alle 3 Patienten wurden vor der Veröffentlichung von Knobloch et al. behandelt, der den zeitlichen Ablauf der immundiagnostischen Parameter anhand von 216 Fällen beschrieb. IHA fällt normalerweise erst nach 6 Monaten ab und EIT gilt als spezifischerer immundiagnostischer Test als die KBR (Knobloch J und Mannweiler E 1983). Aus heutiger Sicht können diese Fälle daher nicht als Therapieversager betrachtet werden.

In einem weiteren Fall (Nr. 50) sistierten die blutigen Diarrhöen und das Fieber erst unter der an die amöbicide Therapie anschließenden Behandlung mit Vancomycin bei Verdacht auf nekrotisierende Kolitis durch *Clostridium difficile* (ohne Nachweis) und

unter Steroidtherapie, die unter der Vorstellung einer Amöbiasis-induzierten Colitis ulcerosa bei HLA-B-27 positivem Befund eingeleitet wurde. Zuvor waren Magnaformen im Stuhl nachgewiesen worden, die Amöbenkultur positiv, nach amöbizider Behandlung negativ. Eine Darmtuberkulose wurde, ebenso wie andere in Frage kommende Infektionen, durch umfangreiche kulturelle Untersuchungen ausgeschlossen. Die Patientin wurde drei Jahre später unter der Diagnose Colitis ulcerosa kolektomiert. Ein Operationsbericht oder histologischer Befund des Resektates lag nicht vor.

Die Koexistenz von Colitis ulcerosa und iA wurde bereits früher beschrieben (Tucker PC et al. 1975; Chan KL et al. 1995).

Die ALA-Perforation wurde bei Patient Nr. 114, ebenso wie in entsprechenden Studien, als Versagen der Therapie gewertet (Thompson J Jr. et al. 1985). Die Tatsache, daß eine chirurgische Intervention unnötig und der weitere Verlauf völlig unproblematisch war und daß sich ALA-Durchmesser und Entzündungsparameter bereits zuvor deutlich zurückentwickelt hatten zeigt, daß die vorausgegangenen Therapien durchaus einen Effekt hatten. Fraglich bleibt, ob die Heilung nicht auch ohne die Therapieumstellung erfolgt wäre.

Aufgrund der Mykobakterium-avium-Infektion (Nr. 198) bei HIV und einer späteren Pneumonie war die Beobachtung des fluktuierenden Fiebers und der Entzündungsparameter wenig aufschlußreich, neben anderen Antibiotika wurde die amöbizide Therapie wohl wegen zögerlicher ALA-Rückbildung wiederholt. Amöben-EIT =54 AKE, -KBR =96. Interessant ist der Nachweis von Leukozyten im Inhalt des ALA, was normalerweise nicht beobachtet wird (Aikat BK et al. 1979). Denkbar wäre auch ein pyogener Abszeß, eine Beeinflussung durch Mykobakterium-avium-Komplex oder ein kolliquiertes Lymphom. Eine Darmlumensanierung fand bei diesem Patienten erstmals bei der dritten Behandlung statt. Amöben wurden direkt nie nachgewiesen, auch nicht bei siebenfacher MIF-Anreicherung nach erfolgter Behandlung mit Diloxanidfuroat. Häufigkeit und Schwere der invasiven Amöbiasis sind bei AIDS-Patienten nicht erhöht (Jessurun J et al. 1992).

Da die behandelnden Ärzte selbst während der längsten Zeit zwischen 1976 und 1996 von ca. 15% Therapieversagern (Thompson J Jr. et al. 1985) ausgegangen waren, läßt sich retrospektiv natürlich nicht klären, ob diese richtig als solche identifiziert wurden, oder ob es sich um ein Definitionsproblem unterschiedlicher klinischer Verläufe handelt. Es war aber auch nicht Ziel dieser Studie, das Versagen der Therapie neu zu definieren, sondern eine Diskussionsgrundlage hierfür zu schaffen. 34 von 153 Patienten (22,2%) wurden als mögliche Therapieversager, Rezidive oder

Reinfektionen behandelt. In diesem Studienkollektiv fand sich kein Patient, bei dem Eh nach einer Behandlung mit MNZ in üblicher Dosierung (750 mg 3mal täglich über 10 Tage) und nach gleichzeitiger oder unmittelbar anschließender Darmlumensanierung noch nachgewiesen wurde. Alle Rezidive (ALA nach AC-Behandlung oder ALA in unterschiedlicher Lokalisation nach ALA-Behandlung) standen mit einer primär unterlassenen Darmlumensanierung im Zusammenhang, oder es bestand ein Reinfektionsrisiko. Therapieversager wurden wegen Größenzunahme oder zögerlicher Rückbildung des ALA und/oder persistierenden erhöhten Körpertemperaturen und Entzündungsparametern als solche vermutet.

4.4 KOMPLIKATIONEN

Im Gesamtstudienkollektiv iA traten in 60 von 153 Fällen (39,2%) Komplikationen auf, davon 9 von 38 AC-Fällen (23,7%) und 51 von 115 ALA-Fällen (44,3%). Davon waren 34 Fälle, die als Therapieversager angesehen wurden. Diese wurden bereits oben betrachtet.

Es waren 15 ALA-Rupturen (13% von n=115 ALA-Fällen) aufgetreten, davon je sieben in das Abdomen und den Pleuraraum, sowie eine Ruptur in den subdiaphragmalen Raum. Fünf Perforationen traten bereits vor 1SCheBNI ein. Davon wurde ein Patient (Nr. 126) mit Perforation in den Pleuraraum insgesamt 3 Pleurapunktionen unterzogen, die vier anderen Patienten wurden operiert und mittels Drainage des ALA versorgt, einer davon auch leberteilreseziert (Nr. 156). Bei drei weiteren Patienten mit Ruptur wurde keine invasive Intervention vorgenommen, alle standen zum Zeitpunkt der Ruptur bereits unter amöbizider Behandlung. Bei den restlichen sieben Patienten ereignete sich die Ruptur erst nach 1SCheBNI: Drei davon wurden laparotomiert und mittels Drainage versorgt. Bei einem Patienten mit sieben ALA, davon zwei im linken Leberlappen, wurden perkutane ALA- und wiederholte Pleuradrainagen vorgenommen, er verstarb am zweiten postoperativen Tag. Drei Patienten wurden punktiert: Eine Punctio sicca bei Ruptur in den Pleuraraum, ein anderer Patient mit subdiaphragmaler Ruptur mußte später doch noch laparotomiert werden, beim dritten Patienten war die Ruptur Folge der Punktion am Vortag und führte ebenfalls zur anschließenden Laparotomie.

Die transdiaphragmale ALA-Ruptur wurde bereits anhand von 510 Fällen untersucht. Das Therapiekonzept war neben der amöbiziden Therapie die geschlossene perkutane Drainage. Die Ruptur in das Bronchialsystem trat in 143 Fällen auf, mit einer Mortalität von 5,2%, die Ruptur in den Pleuraraum in 106 Fällen mit einer Mortalität von 14,2% (Ibarra-Perez 1981).

Die ALA-Ruptur in die freie Bauchhöhle ist eine gefürchtete Komplikation und hatte früher, als die Notfall-Laparotomie üblich war, eine hohe Letalität von 23% bis 42% (Adams EB und MacLeod IN 1977b; Eggleston FC et al. 1982). Die erfolgreiche Versorgung bereits in das Abdomen rupturierter ALA mittels perkutaner Drainagen ohne Laparotomie wurde erstmals 1989 an einem kleinen Kollektiv von fünf Patienten demonstriert, von denen drei zum Zeitpunkt der Drainageeinlage bereits amöbizid anbehandelt waren (Ken JG et al. 1989). Auch Baijal erreichte eine hundertprozentige Überlebensrate bei 13 schwerkranken Patienten mit ALA-Ruptur und respiratorischer Insuffizienz, Peritonismus, arterieller Hypotension oder Ikterus (Baijal SS et al. 1995). Alle Patienten hatten zum Zeitpunkt der Drainageeinlage

bereits mindestens fünf bis sieben Tage MNZ erhalten. Jeder ALA war einzeln drainiert worden, ebenso wie in einem Teil der Fälle der Pleuraraum, der subphrenische, peri- und subhepatische Raum und die Bursa omentalis. Die Drainagen wurden unter Ultraschallsteuerung plaziert, zur Anwendung kamen Pigtail-, Ring-MacLean- oder Malecot-Katheter mit Durchmessern von 8 bis 14 Charrière, entsprechend 2,6 - 4,7 mm Durchmesser. Sie wurden wieder entfernt, wenn der Patient entfiebert war, die Drainage weniger als 10 ml in 24 h förderte und nur ein kleines Restvolumen von 3-15 ml im Defekt verblieb (Saraswat VA et al. 1992). In einer großen italienischen Multizenterstudie wurde belegt, daß bei Abdominalabszessen unterschiedlicher Ätiologie die ultraschallgesteuerte Katheterplatzierung durch den Kliniker ebenso akkurat durchgeführt werden kann wie die computertomographisch gesteuerte, aber erheblich weniger aufwendig und kostspielig ist (Civardi G et al. 1998). Die Komplikationsrate bei perkutaner Drainage lag dabei bei 6,6%. Dies sollte also auch in kleineren Krankenhäusern ohne CT mit Hilfe der weit mehr verbreiteten Sonographie optimal möglich sein. Auch bei ALA-Perforation in die freie Bauchhöhle zeichnet sich also die perkutane Drainage, entsprechend den oben genannten Studien, als Methode der Wahl ab.

In der vorliegenden Studie wurde nur ein einziger Patient mit ALA-Ruptur mittels perkutaner ALA-Drainagen und Pleuradrainagen versorgt und amöbizid und Breitband-antibiotisch behandelt, er verstarb jedoch. Dies geschah 1979, also lange vor der Veröffentlichung der oben aufgeführten Studien. Die perkutanen ALA-Drainagen wurden also in diesem Fall höchstwahrscheinlich als Methode der minimalen Belastung angewandt bei einem Patienten in sehr schlechtem Allgemeinzustand. Außerdem blieb die genaue Todesursache ungeklärt, da keine Sektion erfolgte. Als mögliche Todesursachen ist neben der iA selbst auch eine unerkannte Blutungskomplikation nach Drainageeinlage, schwere kardiotoxische Nebenwirkungen von DHE oder eine ALA-Ruptur in das Perikard bei zwei ALA im linken Leberlappen denkbar.

In einer großen chinesischen Studie wurden ALA-Rupturen mit einer Häufigkeit von 22% (n=503) beschrieben (Meng XY und Wu JX 1994). Die hier ermittelte Häufigkeit von 13% liegt etwas niedriger und steht möglicherweise mit einer anderen Einweisungs- und Überweisungspraxis im Zusammenhang. Meng et al. behandelten alle ihre Patienten mit ALA-Ruptur, welche nicht den Peritonealraum erreichten, mittels MNZ mit oder ohne Aspiration oder perkutaner Drainage und erreichten damit in allen Fällen eine vollständige Remission ohne Rückfälle. Sie empfahlen daher diese Vorgehensweisen als Methoden der Wahl bei perforierten ALA, die nicht den Peritonealraum erreichen. Dies beinhaltete in ihrer Studie pleuropulmonale Strukturen (79 Fälle), den subphrenischen Raum (15 Fälle), und Einzelfälle von Rupturen in anatomisch benachbarte Strukturen einschließlich des Mediastinums, des

Perikards und des retroperitonealen Raumes. Patienten mit intraperitonealer Ruptur wurden in dieser Studie primär operiert, fünf von elf dieser Patienten verstarben. Im Vergleich dazu erreichten sie eine Gesamtmortalität von 5% und von 17% aller Perforationen zusammen genommen.

In sechs ALA-Fällen (5,2% von n=115) wurde eine Sekundärinfektion des ALA, jeweils nach einer invasiven Intervention, nachgewiesen. Nachgewiesen wurden Staphylokokkus albus in zwei Fällen, Proteus spp. bei einem Patienten und bei einem weiteren Patienten Staphylokokkus aureus und Escherichia coli. Von einer Patientin lag der extern erhobene Befund nicht vor. Ein Fall, bei dem Sporenbildner nachgewiesen wurden, konnte leider nicht nachverfolgt werden.

Sekundäre bakterielle Infektion eines ALA sind extrem selten. Invasive Interventionen begünstigen demgegenüber bakterielle Sekundärinfektionen (Donovan AJ et al. 1991). Bis zu 10% aller ALA können sich sekundär nach wiederholter Aspiration bzw. offener Drainage infizieren (MacLeod IN et al. 1966). Maddison et al. fanden bei 75 afrikanischen ALA-Patienten nur in zwei Fällen eine positive bakterielle Kultur. Bei 34 Patienten wurde mindestens eine weitere Aspiration durchgeführt, in 6 Fällen konnten aus diesen Aspiraten Bakterien isoliert werden (Maddison SE et al. 1959). In einer Serie von 48 Patienten mit unkompliziertem ALA wurde bei einem Patienten eine sekundäre bakterielle Infektion mit E. coli nachgewiesen (Gathiram V et al. 1984).

Zeichen einer Perikarditis, eines Perikardergusses oder der Verdacht auf ALA-Ruptur in das Perikard wurden bei vier von 153 Patienten (2,6%) gefunden. Alle hatten mindestens einen ALA im linken Leberlappen. Ein Patient verstarb.

Ibarra-Perez untersuchte in 18 Jahren 501 ALA-Patienten mit thorakalen Komplikationen, davon 10 Patienten mit Zeichen einer Perikarditis und 5 Patienten mit einer Ruptur in das Perikard mit einer Mortalität von 60% (Ibarra-Perez C 1981).

Ragheb et al. berichteten über 10 Patienten mit thorakalen Komplikationen, davon 5 Fälle mit Empyem, 3 Fälle mit Lungenabszeß, je ein Fall mit intrathorakalem Schatten bzw. Perikarditis. Alle Patienten wurden chirurgisch versorgt. Nach einem Beobachtungszeitraum von 2 bis 18 Monaten war kein Patient verstorben (Ragheb MI et al. 1976).

Medikamententoxische Nebenwirkungen wurden in neun von 153 (5,9%) Fällen beschrieben, davon in vier Fällen (2,6%) schwere. Drei der schweren Fälle, von denen zwei verstarben, wurden mit DHE behandelt.

Die kardiotoxischen Wirkungen von Emetin sind bekannt (Dack S und Moloshok RE 1947; Baneryea JC und Duck D 1966; Marino A et al. 1990). DHE in üblicher

Dosierung kann EKG-Veränderungen im Sinne einer Abflachung bzw. Negativierung der T-Wellen verursachen (Kent L und Kingsland RC 1950).

Weitere Komplikationen waren Nachblutungen (2 Fälle, 1,3%), tiefe Atemwegsinfektionen (5 Fälle, 3,3%). Wundheilungsstörungen (12 Fälle, 7,8%) und Septikämie (4 Fälle, 2,6%).

4.5 INVASIVE / CHIRURGISCHE INTERVENTIONEN

Insgesamt 34 ALA-Patienten und 2 AC-Patienten wurden einer invasiven Intervention unterzogen. Nicht im kausalen Zusammenhang mit einer iA standen 2 Leber-Stanzbiopsien zur differentialdiagnostischen Abklärung persistierender Leberenzymwerterhöhungen und eine Appendektomie 4 Monate nach erfolgreicher ALA-Behandlung. Bei den verbleibenden 32 ALA-Patienten (27,8%) wurden elf perkutane Aspirationen, sechs perkutane ALA-Drainagen und 15 ALA-Drainagen via Laparotomie als alleiniger oder erster invasiver Eingriff durchgeführt. Bei 18 Patienten fand die (erste) invasive Intervention vor 1SCheBNI statt, bei 10 Patienten danach und bei 4 wurde sie am selben Tag vorgenommen.

Seit Einführung der amöbiziden Chemotherapie fand eine stetige Abkehr von der primär chirurgischen Behandlung des ALA zugunsten der konservativen Behandlung - mit oder ohne Aspiration oder perkutaner Drainage - statt. Appellartige Veröffentlichungstitel wie "spare the knife but save the child" (Moazam F und Nazir Z 1998) spiegeln aber weiterhin auch in jüngerer Zeit das alte Dilemma mit dem chirurgischen Grundsatz "ubi pus ibi evacua" und die allgemeine Verunsicherung zu Indikation und Umfang einer invasiven Intervention wieder. Ungeachtet der Tatsache, daß es sich definitionsgemäß beim ALA weder um einen Abszeß im eigentlichen Sinne, noch bei dessen Inhalt um Eiter handelt. Die Weltgesundheitsorganisation WHO empfahl gar, die medikamentöse wie auch chirurgische Behandlung der invasiven Amöbiasis in verschiedenen Regionen vom lokalen Erfahrungsschatz abhängig zu machen (WHO 1985). Entsprechend gibt es regional sehr unterschiedliche Vorstellungen über die optimale bzw. effektivste therapeutische Vorgehensweise bei ALA, die einerseits erfahrungsgeprägt sind, andererseits durch die Fülle verschiedener Studien und unterschiedlicher Studiendesigns geprägt zu sein scheinen. Bei der vorliegenden Analyse muß berücksichtigt werden, daß während des Zeitraumes von 21 Jahren, innerhalb dessen die Fälle behandelt wurden, Veränderungen der Empfehlungen und Indikationen zur invasiven Vorgehensweise stattfanden. Es soll daher im Folgenden der Versuch unternommen werden, eine Übersicht über die aussagefähige aktuelle Literatur zu

geben und kritisch zu beleuchten, wobei die Vorgehensweise bei sog. Therapieversagern an dieser Stelle nicht einbezogen wird.

Die Fähigkeit zur Lyse und Kolliquation verschiedenster vitaler Gewebe des Menschen erklärt die fatalen Auswirkungen einer Verschleppung vitaler Trophozoiten bei der offenen chirurgischen Behandlung, solange zuvor keine systemisch amöbizide Chemotherapie eingeleitet worden ist. Eine primäre Laparotomie sollte möglichst unterbleiben, da sie mit einer deutlich höheren Mortalität von 23,3% einhergeht (Akgun Y et al. 1999). Auch die sekundäre Laparotomie hat eine erhöhte Mortalität, je nach dem Umfang des Indikationskataloges und der Zusammensetzung des Studienkollektives liegt sie bei 9,1% (Chang WY und Chen CY 1970), 15,4% (Bravo JL et al. 1968) oder 17,1% (Aiello V und Bravo JL 1976). Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes und der Heilungsverlauf ist bei operierten Patienten deutlich verzögert im Vergleich zu den konservativ behandelten Patienten (Petres M et al. 1979). Die Sterblichkeit bei Operation eines perforierten ALA wird mit 51,7% angegeben (Bravo JL et al. 1968). Wenn zuvor regelmäßig eine systemisch-amöbizide Therapie eingeleitet wurde, läßt sich dadurch eine geringere Mortalität von 4,5% erreichen (Carvajal C 1973). Auch in der vorliegenden Studie war dieser Effekt anhand der Ausgänge der nachbeobachteten Fälle von ALA, die einer invasiven Intervention unterzogen wurden, in Abhängigkeit zum Zeitpunkt der invasiven Intervention und der ersten systemisch-amöbiziden Chemotherapie (n=24) nachvollziehbar. Der Grundsatz der Behandlung, soweit eine Entlastung überhaupt notwendig ist, lautet demnach: zuerst die konservative Therapieeinleitung und erst dann die invasive Intervention.

Andererseits fällt natürlich die postoperative Mortalität auch geringer aus, je weiter die Indikation zur Operation gestellt wird: In einer großen Studie aus der Elfenbeinküste, innerhalb derer fast 98% aller ALA-Patienten operiert wurden, lag die Mortalität bei 6,8% (n=270) (Cornet L et al. 1987). Sharma et al. fanden in ihrer Uni- und Multivarianzanalyse von 135 Patienten mit ALA allerdings keinen Einfluß der Behandlungsart auf die Gesamtmortalität, konnten aber folgende unabhängige Risikofaktoren der Letalität identifizieren und anschließend prospektiv bestätigen: Bilirubin >3.5 mg/dl, Enzephalopathie, ALA-Volumen > 500 ml, Hypalbuminämie <2.0 g/dl und Anzahl der ALA (Sharma MP et al. 1996). In diesem Zusammenhang muß darauf aufmerksam gemacht werden, daß die Häufigkeit einer Hyperbilirubinämie bei ALA in den klinischen Studien aus unterschiedlichen Erdteilen teils erheblich differiert: So finden sich in Studien aus dem indischen Subkontinent (Datta DV und Chhuttani PN 1971; Joshi VR et al. 1972; Ahmed M et al. 1992) oft recht hohe Anteile ikterischer ALA-Patienten im Vergleich zu z.B.

südafrikanischen Studien (Adams EB und MacLeod IN 1977b). Diese Autoren räumen ein, daß Alkoholkonsum in einem Teil der Fälle zur Cholestase beigetragen haben mag (Nigam P et al. 1985), dennoch zeigt die Kombination von ALA und Ikterus im Allgemeinen eine schwere Erkrankung an (Katzenstein D et al. 1982). Möglicherweise kommen in einem Land wie Indien die Patienten in einem späteren und damit schwereren klinischen Stadium zur Aufnahme, verglichen mit sogenannten Schwellenländern wie Südafrika, was die Morbidität und Mortalität entsprechend beeinflußt. Die Morbiditäts- und Mortalitätsangaben in den verschiedenen Studien aus verschiedenen Ländern und Erdteilen sind daher nur mit Vorsicht zu vergleichen.

Bei unkompliziertem ALA kann eine diagnostische Aspiration indiziert sein, wenn eine klare differentialdiagnostische Abgrenzung zum pyogenen Abszeß notwendig ist. Wenn dabei auch selten Eh selbst direkt nachgewiesen werden kann, ist doch möglicherweise die Gewinnung einer bakteriologischen Kultur in dieser Fragestellung von Vorteil. Die Frage nach der Indikation zur Aspiration - oder auch der perkutanen Drainage - stellt sich heute aber eher sekundär bei negativem oder unklarem immundiagnostischem Befund und/oder klinischem Nichtansprechen nach 48-72 h konservativer Therapie (de-la-Rey-Nel J et al. 1989).

Zur Frage der aktuellen Indikationen der Aspiration bei ALA existieren zwei moderne prospektive randomisierte Studien, deren Teilnehmer allesamt mit MNZ behandelt wurden: In einer dieser beiden Studien, die aus Südafrika stammt (de-la-Rey-Nel J et al. 1989), wurde der Heilungsverlauf anhand der Körpertemperatur, der Lebergröße und -konsistenz sowie der Größenentwicklung des ALA prospektiv verglichen, nachdem die Probanden bezüglich der Aspiration randomisiert worden waren (n=80). Es ergaben sich lediglich signifikante Unterschiede in der Veränderung des klinischen Leberbefundes und der initialen Größenzunahme des ALA nach Therapieeinleitung, nicht aber in der Gesamtheilungsdauer des ALA. Im retrospektiven Teil derselben Studie (n=411) fanden die Autoren 24 Patienten, die nach stationärer Aufnahme Komplikationen entwickelten. Von diesen waren nur drei einer Aspiration unterzogen worden, 21 nicht. Unter diesen 21 wiederum seien allerdings elf Fehldiagnosen gewesen, was die Rückschlüsse aus dieser Studie nur schwer nachvollziehen läßt. Die Autoren schlagen die therapeutische Aspiration in folgenden Fällen vor:

- Alle ALA mit einem Durchmesser über 10 cm
- ALA im linken Leberlappen, wenn die Entfernung vom Rand des ALA bis zum Diaphragma unter 2 cm beträgt

- Deutlicher Zwerchfellhochstand rechts bei an das Diaphragma angrenzendem ALA
- Keine klinische Besserung innerhalb 48 - 72 Stunden nach Induktion der amöbiziden Therapie
- Ausgeprägte Spontan- oder Druckschmerzhaftigkeit
- Negativer immundiagnostischer Befund (hier: Amöben-Gel-Diffusionstest).

In einer weiteren prospektiven Studie aus dem Jahr 1992 wurden 41 Patienten mit unkomplizierten ALA randomisiert zum Vergleich eines rein konservativen Vorgehens versus therapeutischer Aspiration mit amöbizider Therapie (Van-Allan RJ et al. 1992). Es fanden sich hierbei keine signifikanten Unterschiede der Dauer bis zur Entfieberung und der Hospitalisierung. Lediglich die subjektive Besserung der Beschwerden stellte sich nach Aspiration etwas rascher ein, ansonsten zeigten sich keinerlei Vorteile der Aspiration unter Inkaufnahme zusätzlicher Komplikationen. Es ergibt sich daher nach Ansicht der Autoren keine Indikation zur Aspiration bei unkomplizierten ALA.

Sharma und Mitarbeiter veröffentlichten 1989 eine randomisierte Fallkontrollstudie zur therapeutischen Aspiration von 39 ALA-Patienten ohne Komplikationen (Sharma MP et al. 1989). Sie fanden keine signifikanten Unterschiede klinischer (Schmerz, Fieber, Anorexie und Hepatomegalie), hämatologischer (BSG und Differentialblutbild) und biochemischer Parameter (SGOT, SGPT, AP) bis zum zehnten Behandlungstag. Die Rückbildung des ALA war ebenso bis dahin und nach einem Jahr Nachbeobachtung in beiden Gruppen vergleichbar. Eine andere, randomisierte Studie anhand von 29 Patienten mit unkomplizierten ALA >5 cm Durchmesser fand bei perkutaner therapeutischer Aspiration eine signifikant raschere klinische Besserung, verglichen mit der rein konservativ behandelten Kontrollgruppe (Tandon A et al. 1997): Entfieberung, Schmerzreduktion und Hospitalisierung nahmen in der Aspirationsgruppe weniger Zeit in Anspruch, während hämatologische und biochemische Variablen sowie sonographische Befunde auch dort unbeeinflusst blieben. Aufgrund dieser Ergebnisse erschien es für die vorliegende Studie nicht sinnvoll, die einzelnen Gruppen verschiedener therapeutischer Vorgehensweisen hinsichtlich dieser Parameter untereinander zu vergleichen.

Die in den genannten Studien am häufigsten benannten Vorteile der Aspiration - raschere Entfieberung und Schmerzreduktion - erscheinen als alleinige Indikation nicht vertretbar, zumal sie symptomatisch leicht behandelbar sind. Die Hospitalisierungsdauer ist ein sehr subjektiv gefärbtes Kriterium und kann demnach

auch keine Indikation darstellen. Eine sehr große Studie mit 1289 Patienten mit ALA in Vietnam fand eine sehr geringe Komplikationsrate bei Aspiration und amöbizider Therapie, die in 83,6% der Fälle durchgeführt wurde (Pham Van L et al. 1996). Die Studie war jedoch unkontrolliert und daher in ihrer Aussagekraft begrenzt. 62% der Patienten dieser Studie wurden unter acht Tagen hospitalisiert. 5,8% der Patienten wurden primär operiert wegen Peritonitis (5,2%) oder ALA >17 cm Durchmesser (0,6%), während ALA unter 4 cm Durchmesser (8,9%) rein konservativ behandelt wurden. Immerhin betrug die Letalität angeblich 0%, ein bei der Größe der Studie doch höchst beachtliches Gesamtergebnis. Es bleibt die Frage, inwiefern die teils sehr kurze Nachbeobachtungszeit zu diesem Ergebnis beitrug und ob bei rein konservativer Behandlung nicht ebenso gute Ergebnisse erzielt worden wären.

Selbst in Endemiegebieten, wo eine Aspiration bei ALA teilweise noch routinemäßig durchgeführt wird, zeigen sich deutliche Tendenzen der zunehmenden Zurückhaltung mit dieser Vorgehensweise. Aktuell werden dort die Indikationen zur Aspiration, in Anlehnung an Islam et al. wie folgt zusammengefaßt:

- Großer (rupturgefährdeter) ALA
- ALA im linken Leberlappen (höhere Komplikationsrate)
- Vermuteter pyogener Abszeß (Islam S et al. 1995)

Immerhin scheint eine weitgehende Einigung darüber zu bestehen, daß kleinere ALA keiner therapeutischen invasiven Intervention bedürfen. In den meisten Studien wurde die Obergrenze willkürlich bei 10 cm festgelegt (N'Gbesso RD et al. 1993). Bei größeren ALA werden häufig weitere Kriterien wie Beschwerden, Lokalisation des ALA, Abstand zur Leberkapsel, Zwerchfellhochstand und Ansprechen auf die konservative Therapie zur Indikationsstellung hinzugezogen, was die Indikationsvorschläge nur inkongruenter und unübersichtlicher gestaltet. Ferner unterscheiden sich die Studien in den jeweiligen Ausschlußkriterien, im weiteren klinischen Vorgehen nach Indikationsstellung und in den klinischen Endpunkten derart, daß ein direkter Vergleich nicht mehr möglich ist. Es bleibt festzustellen, daß ein eindeutiger Beweis für die Vorteile einer therapeutischen Aspiration beim unkomplizierten ALA gegenüber der rein konservativen Behandlung aussteht und damit die Indikation schwer vertretbar ist.

Zusammenfassend ist die therapeutische Aspiration des unkomplizierten ALA als Routinemaßnahme heute nicht mehr empfehlenswert (Sharma MP et al. 1989; Singh JP und Kashyap A 1989).

Die perkutane Drainage des unkomplizierten ALA wurde prospektiv-randomisiert an 33 Patienten verglichen und dabei lediglich eine raschere Rückbildung des ALA im Vergleich zur rein konservativen Therapie beschrieben (Widjaya P et al. 1991). Eine Indikation zur primären perkutanen Drainage eines unkomplizierten ALA ergibt sich daraus nicht (Ralls PW et al. 1987). Die raschere Rückbildung des ALA nach perkutaner Drainage im Vergleich zur Aspiration ist nur von vorübergehender Natur (Rajak CL et al. 1998). In einer retrospektiven Vergleichsstudie (n=51) zeigte sich eine gewisse Überlegenheit der perkutanen Drainage gegenüber der rein konservativen Therapie und gegenüber der offenen chirurgischen Behandlung im Hinblick auf ein rascheres klinisches Ansprechen, weniger Rückfälle und eine geringere Vernarbungstendenz der Leber (Filice C et al. 1992). Bei unklarer Differentialdiagnose, drohender Ruptur, Leberabszessen im linken Leberlappen, falsch negativen immundiagnostischem Befund, Schwangerschaft, starken Schmerzen und mangelndem klinischen Ansprechen auf die konservative Therapie kann die Einlage einer perkutanen Drainage in ausgesuchten Fällen von nicht rupturierten Leberabszessen von Vorteil sein (vanSonnenberg E et al. 1985).

4.7 AUSGÄNGE

Beim Vergleich der Ausgänge derjenigen ALA-Patienten, die einer invasiven Intervention - Aspiration, perkutane Drainage oder operative Eröffnung des ALA mit Drainage - unterzogen wurden, zeigte sich, daß längerfristige Folgen wie Verschwartung der Pleura, Verwachsungen, Strikturen, Fistelbildung und Nachblutung bei den Patienten häufiger waren, die zum Zeitpunkt des Eingriffes noch keine systemisch-amöbizide Behandlung hatten. Dies legt nahe, daß die Prognose bei systemisch-amöbizid vor- oder anbehandelten Patienten günstiger ist, wenn ein solcher Eingriff vorgenommen wird. Dies ist auch aus der Literatur bekannt: Die praeoperative Behandlung mit amöbizider Chemotherapie beeinflusst direkt die postoperativen Ergebnisse (Eggleston FC et al. 1978; Grewal RS 1984). Auf Grund der relativ kleinen Anzahl der Patienten war es nicht sinnvoll, zusätzlich die Ausgänge zwischen den verschiedenen Eingriffsarten zu unterscheiden, was diese Aussage sehr relativiert.

Alle drei der in den Jahren 1976 bis 1996 an den Folgen einer iA verstorbenen Patienten stammten nicht aus einem Endemiegebiet von Eh. In allen drei Fällen kam es zu einer verzögerten Diagnosestellung. Chuah et al. fanden bei fulminanter Kolitis eine Mortalität von 31,2% (Chuah SK et al. 1996), Aristizabal et al. von 60%. Frühe Diagnose und MNZ-Behandlung verbesserten die Prognose (Aristizabal H et al. 1991). Prognostisch ungünstige Zeichen sind zunehmende Bauchschmerzen,

Peritonitis, Leukozytose, Hypalbuminämie und Elektrolytentgleisung (Chuah SK et al. 1996).

4.8 SCHLUSSFOLGERUNGEN UND AUSBLICK

Da es sich bei der vorliegenden Studie um eine nicht kontrollierte retrospektive Analyse eines auf Tropenkrankheiten wie die iA spezialisierten Krankenhauses handelt, sind deren Ergebnisse nicht generell übertragbar, da die Stichprobe der dort in den Jahren 1976 - 1996 behandelten Fälle einer iA einer Selektion entspricht und damit nicht repräsentativ ist für die Grundgesamtheit. Das BNI ist auf der anderen Seite das größte auf Tropenkrankheiten spezialisierte Krankenhaus in der Bundesrepublik Deutschland mit überregionalem Einzugsgebiet. Daher ist die Stichprobe nicht mit dem Patientengut einer üblichen krankenhausesinternen Erhebung vergleichbar.

Es handelt sich bei der vorliegenden Studie um eine der umfangreichsten Untersuchungen mit hoher Patientenzahl bei Patienten weit überwiegend ohne Reinfektionsrisiko während des follow-up. Vor diesem Hintergrund sind insbesondere die Beobachtungen bei den sog. Therapieversagern bei ALA von Interesse. Möglicherweise handelt es sich bei diesem Phänomen zumindest zum Teil um ein Definitionsproblem, denn es konnte gezeigt werden, daß auch nach dem 8.-10. Behandlungstag, dem Ende einer üblichen amöbiziden Chemotherapie, noch deutliche Veränderungen der hier untersuchten quantitativen Merkmale gegen die Zeit häufig sind. Tabelle 4.2 gibt Auskunft darüber, welcher Mindestanteil der in der Zeitklasse Tag 8-10 bestimmten Werte eines jeden Parameters noch außerhalb des Referenzbereiches lagen. Dieser Mindestanteil lag bei allen untersuchten Parametern bei mindestens 25%. Bei einigen Parametern lag dieser Mindestanteil sogar $\geq 50\%$ bzw. $\geq 75\%$. Man sollte daher daran denken, daß diese Veränderungen auf körpereigene Abwehr- bzw. Abräumphänomene zurückzuführen sein könnten und die Therapie möglicherweise wesentlich verkürzt werden könnte.

Tab. 4.2: Mindestanteil der am 8.-10. Tag nach Behandlungsbeginn noch außerhalb des Referenzbereiches liegenden Meßwerte der einzelnen Parameter

Mindestanteil der Meßwerte außerhalb des Referenzbereiches am Tag 8-10:	≥ 0,75	≥ 0,5	≥ 0,25
Parameter:	Fibrinogen BSG Albumin- abs.,-rel.	Alk. Phosphatase Haptoglobin Thromboplastinzeit alpha-1-abs. alpha-2-abs.,-rel. gamma-abs.,-rel. Neopterin	Körpertemperatur (> 37,5 °C) Leukozyten (>12.900/µl) SGPT SGOT CRP Quick (< 75%) alpha-1-rel.

Eine prognostische Aussage läßt sich aus den gemachten Beobachtungen nicht ableiten, da die behandelnden Ärzte selbst von der Existenz der Therapieversager oder gar möglicher Resistenzentwicklung ausgingen und neben der klinischen Einschätzung auch die hier untersuchten Beobachtungsparameter in ihre Beurteilung und Entscheidung über therapeutische Maßnahmen mit einschlossen (Bias).

Die Ursache eines "Therapieversagens" bleibt offen. Ein prospektives Studienprotokoll zur Untersuchung sog. Therapieversager wäre sinnvoll. Anhand der Beobachtungen aus der vorliegenden Studie könnten dabei potentielle Therapieversager nach zuvor festgelegten Kriterien definiert werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Behandlung des Amöbenleberabszesses stellt sich oft Verunsicherung ein, wenn dieser sich nach Therapieeinleitung eventuell noch vergrößert oder bei Therapieende nicht kleiner geworden ist, da in der Literatur bis zu 15% Therapieversager unter Metronidazol beschrieben wurden. Die Definition eines Therapieversagens ist in den verschiedenen Veröffentlichungen zum Teil willkürlich und uneinheitlich. Resistenzen sind nicht bekannt. Ziel der vorliegenden retrospektiven Untersuchung war es daher, anhand eines großen Kollektives den zeitlichen Ablauf der Heilung während und nach der Therapie mittels quantitativer Merkmale zu beschreiben:

Während der ersten zehn Tage nach Einleitung einer systemisch wirksamen amöbiziden Chemotherapie bei ALA fielen folgende der hier untersuchten Parameter signifikant ab: Körpertemperatur ($p < 0,001$, $n=97$), Leukozyten ($p < 0,001$, $n=45$), Fibrinogen ($p=0,002$, $n=20$), BSG ($p=0,022$, $n=31$), SGPT ($p=0,045$, $n=33$). Mindestens 25% der am 8.-10. Behandlungstag, also am Ende einer üblichen amöbiziden Therapie, gemessenen Merkmalsausprägungen jedes untersuchten Parameters lagen aber noch außerhalb des Referenzbereiches. Im Falle von Fibrinogen und BSG betrug dieser Anteil sogar $>75\%$.

Im selben Zeitraum ergaben sich bei folgenden Parametern keine signifikanten Veränderungen: ALA-Durchmesser, Alkalische Phosphatase, SGOT, Haptoglobin, Prothrombinzeit und Quickwert. Diese Merkmale erscheinen zur Verlaufsbeurteilung während der Behandlung des ALA daher ungeeignet. Eine unzureichende Anzahl von Wertepaaren machte beim C-reaktiven Protein, den Serumprotein-Elektrophoresefraktionen und Neopterin eine statistische Aussage unmöglich. Bei der Analyse der sonographisch ermittelten ALA-Durchmesser konnte gezeigt werden, daß es in über der Hälfte der Fälle unter systemisch-amöbizider Behandlung zu einer initialen Größenzunahme des ALA kam und der mittlere ALA-Durchmesser am 8.-10. Tag gleich dem mittleren Durchmesser bei Therapiebeginn war. Im Mittel reduzierte sich der Durchmesser des (jeweils größten) ALA im Laufe des zweiten bis dritten Monats auf etwa die Hälfte. Invasive Interventionen bei ALA erbrachten langfristig meist keine raschere Rückbildung des ALA, verglichen mit den rein konservativ Behandelten.

Alle Rezidive i. S. wechselnder Lokalisation der ALA oder Nachweis vitaler Amöben nach Therapie mit 5-Nitro-Imidazolderivaten oder Dihydroemetin (16 von $n=153$; 10,5%) standen mit einer primär unterlassenen Darmlumen-sanierung ($n=10$) oder anderen Abweichungen von heutigen Therapiestandards in Verbindung, und/oder es bestand ein Reinfektionsrisiko ($n=5$).

6. LITERATURVERZEICHNIS

Abuabara SF, Barrett JA, Hau T, Jonasson O (1982) Amebic liver abscess. Arch Surg 117: 239-44

Acuna-Soto R, Samuelson J, De-Girolami P, Zarate L, Millan-Velasco F, Schoolnick G, Wirth D (1993) Application of the polymerase chain reaction to the epidemiology of pathogenic and nonpathogenic *Entamoeba histolytica*. Am J Trop Med Hyg 48: 58-70

Adams EB, MacLeod IN (1977a) Invasive amebiasis. I. Amebic dysentery and its complications. Medicine Baltimore 56: 315-23

Adams EB, MacLeod IN (1977b) Invasive amebiasis. II. Amebic liver abscess and its complications. Medicine Baltimore 56: 325-34

Adeyemo AO, Aderounmu A (1984) Intrathoracic complications of amoebic liver abscess. J R Soc Med 77: 17-21

Agarwal DK, Baijal SS, Roy S, Mittal BR, Gupta R, Choudhuri G (1995) Percutaneous catheter drainage of amebic liver abscesses with and without intrahepatic biliary communication: a comparative study. Eur J Radiol 20: 61-4

Ahmed L, Salama ZA, el-Rooby A, Strickland GT (1989) Ultrasonographic resolution time for amebic liver abscess. Am J Trop Med Hyg 41: 406-10

Ahmed M, McAdam KP, Sturm AW, Hussain R (1992) Systemic manifestations of invasive amebiasis. Clin Infect Dis 15: 974-82

Aiello V, Bravo JL (1976) Absceso hepatico amibiano. Resultados del tratamiento quirurgico. Rev Invest Clin 28: 21-7

Aikat BK, Bhusnurmath SR, Pal AK, Chhuttani PN, Datta DV (1979) The pathology and pathogenesis of fatal hepatic amoebiasis--A study based on 79 autopsy cases. Trans R Soc Trop Med Hyg 73: 188-92

Akgun Y, Tacyildiz IH, Celik Y (1999) Amebic liver abscess: changing trends over 20 years. World J Surg 23: 102-6

- Appel W, Thomas L (1984) Gegenwärtiger Stand der quantitativen Teststreifenanalytik: Bilirubinbestimmungen bei Erwachsenen und Neugeborenen. *Lab Med* 248: 56-73
- Aristizabal H, Acevedo J, Botero M (1991) Fulminant amebic colitis. *World J Surg* 15: 216-21
- Avasthi R, Agarwal S, Ram BK (1995) Leukemoid reaction in amoebic liver abscess. *Indian J Med Sci* 49: 58-60
- Baijal SS, Agarwal DK, Roy S, Choudhuri G (1995) Complex ruptured amebic liver abscesses: the role of percutaneous catheter drainage. *Eur J Radiol* 20: 65-7
- Balasegaram M (1981) Management of hepatic abscess. *Curr Probl Surg* 18: 282-340
- Balikian JP, Bitar JG, Rishani KK, Kabakian HA (1977) Fulminant necrotizing amebic colitis in children. *Am J Proctol* 28: 69-73
- Baneryea JC, Duck D (1966) Effect of emetine therapy on the cardiovascular system. *J Assoc Physicians India* 14: 349-364
- Barnes PF, De-Cock KM, Reynolds TN, Ralls PW (1987) A comparison of amebic and pyogenic abscess of the liver. *Medicine Baltimore* 66: 472-83
- Barthels M, Poliwoda H (1987) *Gerinnungsanalysen*. Thieme, Stuttgart
- Bassily S, Farid Z, el-Masry NA, Mikhail EM (1987) Treatment of intestinal *E. histolytica* and *G. lamblia* with metronidazole, tinidazole and ornidazole: a comparative study. *J Trop Med Hyg* 90: 9-12
- Bergmeyer (1974). *Methoden der enzymatischen Analysen*, 3. ed, Verlag Chemie, Weinheim
- Berninghausen O, Leippe M (1997) Necrosis versus apoptosis as the mechanism of target cell death induced by *Entamoeba histolytica*. *Infect Immun* 65: 3615-21
- Blumencranz H, Kasen L, Romeu J, Wayne JD, LeLeiko NS (1983) The role of endoscopy in suspected amebiasis. *Am J Gastroenterol* 78: 15-8

- Boeck WC, Drbohlav J (1925) The cultivation of *Entamoeba histolytica*. *Am J Hyg* 5: 371-407
- Boonyapisit S, Chinapak O, Plengvanit U (1993) Amoebic liver abscess in Thailand, clinical analysis of 418 cases. *J Med Assoc Thai* 76: 243-6
- Bourgeade A, Barabe P, Vincintelli JM, Delmarre B, Mirr F (1986) L'ambiase hépatique dans les hopitaux de Marseille de 1974 à 1982. *Médecine et Maladies Infectieuses* 5: 374-377
- Bradford MM (1976) A rapid and sensitive method for the quantification of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 72: 248-254
- Braga LL, Ninomiya H, McCoy JJ, Eacker S, Wiedmer T, Pham C, Wood S, Sims PJ, Petri WAJ (1992) Inhibition of the complement membrane attack complex by the galactose-specific Adhesin of *Entamoeba histolytica*. *J Clin Invest* 90: 1131-1137
- Bravo JL, Miramontes R, Salgado J (1968) Resultados del tratamiento quirurgico del absceso amibiano del hidalgo. *Gac Med Mex* 98: 1338-50
- Breathnach SM, Metreweli C, Joplin GF, Hall AP (1978) Ultrasound and the monitoring of treatment for amoebic liver abscess. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 72: 647-9
- Brück K (1989) Fieber - biokybernetische Vorstellungen und neurophysiologische Grundlagen. *Medwelt* 40: 1112
- Brumpt E (1925) Etude sommaire de l'Entamoeba dispar n. sp. Amibe a kystes quadrinuclees, parasite de l'homme. *Bull Acad Med* 94: 297-302
- Bundesen HN, Tonney FO, Rawlings ID (1934) The outbreak of amebiasis in Chicago during 1933. *JAMA* 102: 367-372
- Bünemann H, Petersen F, Mohr W (1976) Szintigraphische Befunde bei Amöbenabszessen der Leber. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 124: 126-31
- Burchard GD, Hufert FT, Mirelman D (1991) Characterization of 20 *Entamoeba histolytica* strains isolated from patients with HIV infection. *Infection* 19: 164-9

- Caballero-Salcedo A, Viveros-Rogel M, Salvatierra B, Tapia-Conyer R, Sepulveda-Amor J, Gutierrez G, Ortiz-Ortiz L (1994) Seroepidemiology of amebiasis in Mexico. *Am J Trop Med Hyg* 50: 412-419
- Carrada-Bravo T (1989) La amibiasis invasora como problema de salud pública. *Bol Med Hosp Infant Mex* 46: 139-48
- Carvajal C (1973) Routine surgical drainage in the treatment of hepatic amoebic abscess. *Acta Gastroenterol Latinoam* 5: 175-8
- Chadee K, Petri WA, Innes DJ (1978) Rat and human colonic mucins bind to and inhibit the adherence of lectin of *Entamoeba histolytica*. *J Clin Invest* 80: 1245-1257
- Chan KL, Sung JY, Hsu R, Liew CT (1995) The association of the amoebic colitis and chronic ulcerative colitis. *Singapore Med J* 36: 303-5
- Chang WY, Chen CY (1970) Clinical observation of liver abscess. *Taiwan I Hsueh Hui Tsa Chih* 69: 670-708
- Chaves FJ, Cruz I, Gomes C, Domingues W, da-Silva EM, Veloso FT (1977) Hepatic amebiasis-analysis of 56 cases. II. Laboratory and chest x-ray findings. *Am J Gastroenterol* 68: 273-77
- Cheng HS, Wang LC (1999) Amoebiasis among institutionalized psychiatric patients in Taiwan. *Epidemiol Infect* 122: 317-22
- Chintana T, Sucharit P, Mahakittikun V, Siripanth C, Suphadtanaphongs W (1986) In vitro studies on the sensitivity of local *Entamoeba histolytica* to anti-amoebic drugs. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 17: 591-4
- Choudhury CR, Bhattacharya AK, Singh SN, Santra S (1975) Unusual complication of amoebic liver abscess. *J Indian Med Assoc* 64: 210-1
- Chuah SK, Chang-Chien CS, Sheen IS, Lin HH, Chiou SS, Chiu CT, Kuo CH, Chen JJ, Chiu KW (1992) The prognostic factors of severe amebic liver abscess: a retrospective study of 125 cases. *Am J Trop Med Hyg* 46: 398-402

- Chuah SK, Sheen IS, Changchien CS, Chiu KW, Fan KD (1996) Risk factors associated with fulminant amebic colitis. *J Formos Med Assoc* 95: 446-451
- Civardi G, Di Candio G, Giorgio A, Goletti O, Ceragioli T, Filice C, Caremani M, Buscarini L (1998) Ultrasound guided percutaneous drainage of abdominal abscesses in the hands of the clinician: a multicenter Italian study. *Eur J Ultrasound* 8: 91-9
- Clark CG, Diamond LS (1991) Ribosomal RNA genes of pathogenic and nonpathogenic *Entamoeba histolytica* are distinct. *Mol Biochem Parasitol* 49: 297-302
- Cohen HG, Reynolds TB (1975) Comparison of metronidazole and chloroquine for the treatment of amoebic liver abscess. A controlled trial. *Gastroenterology* 69: 35-41
- Condat M, Ferrus P, Roy JC, Beugre K, Nozais JP, Latouche JC, Soubeyrand J, Beda YB (1979) L'amibiase hépatique. A propos de 75 cas diagnostiques au C.H.U. de Treichville (Abidjan). *Med Trop Mars* 39: 253-60
- Conter RL, Pitt HA, Tompkins RK, Longmire W Jr. (1986) Differentiation of pyogenic from amebic hepatic abscesses. *Surg Gynecol Obstet* 162: 114-20
- Cornet L, N'Guessan HA, Dick KR, Yapka PE, Richard-Kadio M, Bankole R, Tallineau C (1987) Indications chirurgicales actuelles dans les abcès amibiens du foie. A propos d'une série de 270 cas. *Ann Chir* 41: 519-24
- Cowie RL, Hickman R, Saunders SJ, Terblanche J (1972) Amoebic liver disease in Cape Town. *S Afr Med J* 46: 1917-20
- Crowson TD, Hines C Jr. (1978) Amebiasis diagnosed by colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 24: 254-5
- Cushing AH, O'Keefe P, Florman A (1985) Metronidazole concentrations in a hepatic abscess. *Pediatr Infect Dis* 4: 697
- Czerniak P, Lubin E, Cjaldetti M, de Vries A (1963) Scintillographic follow-up of amebic abscesses and hydatid cysts of the liver. *J Nucl Med* 4: 35-44
- Dack S, Moloshok RE (1947) Cardiac manifestations of the toxic action of emetine hydrochloride in amebic dysentery. *Arch Int Med* 79: 228-238

- Datta DV, Chhuttani PN (1971) Cholestasis in patients with amoebic liver abscess. *Am J Dig Dis* 16: 977-84
- Datta DV, Narang AP, Nair CR, Nair R, Mahajan RC, Chhuttani PN (1978) Jaundice in amoebic liver abscess: role of bilirubin UDP-glucuronyl transferase. *Indian J Med Res* 68: 485-8
- de la Rey Nel J, Simjee AE, Patel A (1989) Indications for aspiration of amoebic liver abscess. *S Afr Med J* 75: 373-6
- De Leon A (1970) Prognostico tardio en el absceso hepatico amebiano. *Arch Invest Med Mex* 1 (Suppl. 1): 205-6
- De Lima E, Mayoral LG, Falabella F, Rengifo A (1989) Gastric perforation of amoebic liver abscess: report of a case. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 83: 79-80
- DeBakey ME, Ochsner A (1951) Collective review: Hepatic amebiasis. *Surg Gynecol Obstet* 92: 209-231
- Denis M, Chadee K (1988) Immunopathology of *Entamoeba histolytica* infections. *Parasitol Today* 4: 247-252
- Develoux M, Niel G, Lamothe F, Abarchi H, Gaultier Y, Cenac A (1987) L'amibiase hépatique a l'hospital de Niamey (Niger). *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 80: 792-6
- Diamond LS (1968) Techniques of axenic cultivation of *Entamoeba histolytica* Schaudinn, 1903 and *E. histolytica*-like amoebae. *J Parasitol* 54: 1047-1056
- Diamond LS, Clark CG (1993) A redescription of *Entamoeba histolytica* Schaudinn, 1903 (Emended Walker, 1911) separating it from *Entamoeba dispar* Brumpt, 1925. *J Eukaryot Microbiol* 40: 340-4
- Dietrich M (1980) Amöbiasis. *Deutsches Ärzteblatt* 77: 309-17
- Donovan AJ, Yellin AE, Ralls PW (1991) Hepatic abscess. *World J Surg* 15: 162-9
- Duus BR, Sorensen L (1986) Duodenohepatic fistula: a rare complication of amebic hepatic abscess. A case report. *Acta Chir Scand* 152: 769-71

Eggleston FC, Verghese M, Handa AK, Gill SS (1978) The results of surgery in amebic liver abscess: experiences in eighty-three patients. *Surgery* 83: 536-9

Eggleston FC, Handa AK, Verghese M (1982) Amebic peritonitis secondary to amebic liver abscess. *Surgery* 91: 46-8

El Hennawy M, Abd-Rabbo H (1978) Hazards of cortisone therapy in hepatic amoebiasis. *J Trop Med Hyg* 81: 71-3

El Zayadi AM, Hartmann MG, Mohr W (1976) Liver function tests and electrophoretic pattern of serum protein in hepatic amoebiasis. *J Trop Med Hyg* 79: 120-2

Ellyson JH, Bezmalinovic Z, Parks SN, Lewis F Jr. (1986) Necrotizing amebic colitis: a frequently fatal complication. *Am J Surg* 152: 21-6

Farthing MJG, Cevallos AM, Kelly P (1996) Intestinal Protozoa: the sarcodina (Amoebae). In: G. C. Cook (ed) *Manson's tropical diseases*, 20. edn. Saunders, London Philadelphia, Toronto Sydney Tokyo, p. 1255-1298

Filice C, Di-Perri G, Strosselli M, Brunetti E, Dughetti S, Van-Thiel DH, Scotti-Foglieni C (1992) Outcome of hepatic amebic abscesses managed with three different therapeutic strategies. *Dig Dis Sci* 37: 240-7

Fisher LS, Chow AW, Lindquist L, Guze LB (1976) Case report. Failure of metronidazole in amebic liver abscess. *Am J Med Sci* 271: 65-8

Freeman CD, Klutman NE, Lamp KC (1997) Metronidazole. A therapeutic review and update. *Drugs* 54: 679-708

Freeman O, Akamaguna A, Jarikre LN (1990) Amoebic liver abscess: the effect of aspiration on the resolution or healing time. *Ann Trop Med Parasitol* 84: 281-7

Fuad M, Aman S, Mousa I, Abu-Zidan FM (1994) Caval thrombosis and pulmonary embolism complicating an amoebic liver abscess. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 6: 963-964

Gathiram V, Jackson TF (1985) Frequency distribution of *Entamoeba histolytica* zymodemes in a rural South African population. *Lancet* 1: 719-21

Gathiram V, Jackson TF (1987) A longitudinal study of asymptomatic carriers of pathogenic zymodemes of *Entamoeba histolytica*. *S Afr Med J* 72: 669-72

Gathiram V, Simjee AE, Bhamjee A, Jackson TF, Pillay LV, Anderson CB (1984) Concomitant and secondary bacterial infection of the pus in hepatic amoebiasis. *S Afr Med J* 65: 951-3

Gatti S, Mahdi R, Bruno A, Cevini C, Scaglia M (1998) A survey of amoebic infection in the Wonji area of central Ethiopia. *Ann Trop Med Parasitol* 92: 173-9

Giacometti A, Cirioni O, Balducci M, Drenaggi D, Quarta M, De Federicis M, Ruggeri P, Colapinto D, Ripani G, Scalise G (1997) Epidemiologic features of intestinal parasitic infections in Italian mental institutions. *Eur J Epidemiol* 13: 825-30

Goh KL, Wong NW, Paramsothy M, Nojog M, Somasundaram K (1987) Liver abscess in the tropics: experience in the University Hospital, Kuala Lumpur. *Postgrad Med J* 63: 551-4

Gonzalez-Amaro R, Andrade S, Baranda L, Abud-Mendoza C, Portales DP, Moncada B, Llorente L (1994) Plasma levels and in vitro production of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in patients with amebic liver abscess. *Rev Invest Clin* 46: 209-13

Gordon F, Quiroz J, Segovia E, Munoz R, Trevino H, Landa L (1982) Evaluación a largo plazo de casos de amibiasis invasora del hidalgo. *Arch Invest Med Mex* 3: 307-10

Gouet D, Rouffineau J, Chauvin C, Abadie JC, Ribet M, Becq-Giradon B (1982) Rechutes itératives d'amibiase hépatique avec échec du traitement par le métronidazole. *Nouv Presse Med* 11: 3349

Gradon JD, Lutwick LI (1988) Toxic dilation and amebiasis. *Am J Gastroenterol* 83: 206-7

Grewal RS (1984) Amebic liver abscess. *Int Surg* 69: 137-9

Griffin F Jr. (1973) Failure of metronidazole to cure hepatic amebic abscess. *N Engl J Med* 288: 1397

- Guerin B, L'Her P, Lenegre-Thourin I, Pitchit K, Wanda O, Vuth C, Vara O, Hay S (1995) Aspects cliniques et therapeutiques de l'amibiase hepatique au Cambodge. *Med Trop Mars* 55: 37-40
- Guerrant RL (1986) Amebiasis: introduction, current status, and research questions. *Rev Infect Dis* 8: 218-27
- Hai AA, Singh A, Mittal VK, Karan GC (1991) Amoebic liver abscess. Review of 220 cases. *Int Surg* 76: 81-3
- Haque R, Hall A, Tzipori S (1990) Zymodemes of *Entamoeba histolytica* in Dhaka, Bangladesh. *Ann Trop Med Parasitol* 84: 629-32
- Henn RM, Collin DB (1973) Amebic abscess of the liver. Treatment failure with metronidazole. *Jama* 224: 1394-5
- Hind C, Pepys M (1984) The role of serum CRP measurements in clinical practice. *Int Med Specialist* 112: 97-111
- Hodkinson J, Couper-Smith J, Kew MC (1988) Inferior vena caval and right atrial thrombosis complicating an amebic hepatic abscess. *Am J Gastroenterol* 83: 786-8
- Hoeffler W, Lindner HU, Lorenz K, Hermann I (1985) Study on the efficiency of the examination for intestinal protozoa. *Trop Med Parasitol* 36: 15
- Hoffbrand BI (1975) Amoebic liver abscess presenting thirty-two years after acute amoebic dysentery. *Proc R Soc Med* 68: 593-4
- Hoffner RJ, Kilagbalian T, Esekogwu VI, Henderson SO (1999) Common presentations of amebic liver abscess. *Ann Emerg Med* 34: 351-5
- Houghton GW, Smith J, Thorne PS, Templeton R (1979) The pharmacokinetics of oral and intravenous metronidazole in man. *J Antimicrob Chemother* 5: 621-622
- Ibarra-Perez C (1981) Thoracic complications of amebic abscess of the liver: report of 501 cases. *Chest* 79: 672-7

Ibrarullah M, Agarwal DK, Baijal SS, Mittal BR, Kapoor VK (1994) Amebic liver abscess with intra-biliary rupture. *Hpb Surg* 7: 305-10

International Committee for Standardisation in Haematology (1988) Guidelines on selection of laboratory tests for monitoring the acute phase response. *J Clin Pthol* 41: 1203-1212

Irusen EM, Jackson TF, Simjee AE (1992) Asymptomatic intestinal colonization by pathogenic *Entamoeba histolytica* in amebic liver abscess: prevalence, response to therapy, and pathogenic potential. *Clin Infect Dis* 14: 889-93

Islam S, Kundi AK, Akhter J (1995) Retrospective study of treatment of amoebic liver abscesses with and without aspiration. *Trop Doct* 25: 40-1

Jackson TF (1998) *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* are distinct species; clinical, epidemiological and serological evidence. *Int J Parasitol* 28: 181-6

Jackson TF, Gathiram V, Simjee AE (1985) Seroepidemiological study of antibody responses to the zymodemes of *Entamoeba histolytica*. *Lancet* 1: 716-9

Jansson A, Gillin F, Kagardt U, Hagblom P (1994) Coding of hemolysins within the ribosomal RNA repeat on a plasmid in *Entamoeba histolytica*. *Science* 263: 1440-3

Jayawickrema US, Lionel NDW (1975) Comparison of metronidazole with emetine and chloroquine in the treatment of hepatic amebiasis. *Ceylon Med J* 20: 99-102

Jessurun J, Barron-Rodriguez LP, Fernandez-Tinoco G, Hernandez-Avila M (1992) The prevalence of invasive amebiasis is not increased in patients with AIDS. *Aids* 6: 307-9

Joshi VR, Kapoor OP, Purohit AV, Nathawani AN, Lele RD (1972) Jaundice in amoebic abscess of the liver. *J Assoc Physicians India* 20: 761-7

Kapoor OP, Shah NA (1972) Pericardial amoebiasis following amoebic liver abscess of the left lobe. *J Trop Med Hyg* 75: 7-10

Käser TE (1992) Amöbenleberabszesse: Gemeinsamkeiten und Besonderheiten am Beispiel der Erkrankungen in Tübinger Kliniken 1978-1984. Med. Dissertation. Eberhard-Karls-Universität, Tübingen

- Katzenstein D, Rickerson V, Braude A (1982) New concepts of amebic liver abscess derived from hepatic imaging, serodiagnosis, and hepatic enzymes in 67 consecutive cases in San Diego. *Medicine Baltimore* 61: 237-46
- Kean BH (1955) Amebic hepatitis. *Arch Int Med* 96: 667-673
- Kelsall BL, Ravdin JI (1993) Degradation of human IgA by *Entamoeba histolytica*. *J Infect Dis* 168: 1319-1322
- Ken JG, vanSonnenberg E, Casola G, Christensen R, Polansky AM (1989) Perforated amebic liver abscesses: successful percutaneous treatment. *Radiology* 170: 195-7
- Kent L, Kingsland RC (1950) Effects of emetine hydrochloride on the electrocardiogram in man. *Am Heart J* 39: 576-587
- Knight R (1980) The chemotherapy of amoebiasis. *J Antimicrob Chemother* 6: 577-93
- Knobloch J, Mannweiler E (1983) Development and persistence of antibodies to *Entamoeba histolytica* in patients with amebic liver abscess. Analysis of 216 cases. *Am J Trop Med Hyg* 32: 727-32
- Kohn J (1964) Zur Technik der Zelluloseazetat-Elektrophorese. *Ärztl Lab* 269: 79-98
- Koutsaimanis KG, Timms PW, Ree GH (1979) Failure of metronidazole in a patient with hepatic amebic abscess. *Am J Trop Med Hyg* 28: 768-9
- Krishnan K, Badarinath S, Bhusnurmath SR (1986) Vascular complications of hepatic amoebiasis--a retrospective study. *Indian J Pathol Microbiol* 29: 293-6
- Krogstad DJ, Spencer H Jr., Healy GR, Gleason NN, Sexton DJ, Herron CA (1978) Amebiasis: epidemiologic studies in the United States, 1971-1974. *Ann Intern Med* 88: 89-97
- Lamont AC, Wicks AC (1976) Amoebic liver abscess in Rhodesian Africans. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 70: 302-5
- Lamont NM, Pooler NR (1958) Hepatic amoebiasis. *Quart J Med* 27: 390-412

- Lapierre J, Heyer F, Faurant C, Tourte-Schaefer C, Ancelle T (1982) Amibiase hépatique. A propos de 86 cas observés à Paris. *Sem Hop* 58: 2631-4
- Lau AH, Lam NP, Piscitelli SC, Wilkes L, Danziger LH (1992) Clinical pharmacokinetics of metronidazole and other nitroimidazole anti-infectives. *Clin Pharmacokinet* 23: 328-64
- Law CL, Walker J, Qassim MH (1991) Factors associated with the detection of *Entamoeba histolytica* in homosexual men. *Int J Std Aids* 2: 346-50
- Levine ND, Corliss JO, Cox FEG, Deroux G, Grain J, Honigberg BM, Leedale GF, Loeblich AR, Lom J, Lynn D, Merinfeld EG, Page FC, Poljansky G, Sprague V, Vavra J, Wallace FG, protozoologists Tcosaeotso (1980) A newly revised classification of the protozoa. *J Protozool* 27: 37-58
- Lewis EA, Antia AU (1969) Amoebic colitis: review of 295 cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 63: 633-8
- MacLeod IN, Wilmot AJ, Powell SJ (1966) Amoebic pericarditis. *Q J Med* 35: 293-311
- Maddison SE, Powell SJ, Elsdon-Dew R (1959) Bacterial infection of amoebic liver abscess. *Med Proceed* 514-515
- Maharaj B, Cooppan RM, Maharaj RJ, Desai DK, Ranchod HA, Siddie-Ganie FM, Goqwana MB, Ganie AS, Gaffar MS, Leary WP, et a (1986) Causes of hepatomegaly at King Edward VIII Hospital, Durban. A prospective study of 240 black patients. *S Afr Med J* 69: 183-4
- Maltz G, Knauer CM (1991) Amebic liver abscess: a 15-year experience. *Am J Gastroenterol* 86: 704-10
- Marino A, Costa R, De-Natale G (1990) La cardiotossicità dell'emetina. *Clin Ter* 133: 131-43
- Martinez-Palomo A (1986). *Amebiasis*, 2. Elsevier, Amsterdam New York Oxford
- Martinez-Palomo A (1987) The pathogenesis of amebiasis. *Parasitology Today* 3: 111-118

McAuley JB, Juranek DD (1992) Paromomycin in the treatment of mild-to-moderate intestinal amebiasis. *Clin Infect Dis* 15: 551-2

McAuley JB, Herwaldt BL, Stokes SL, Becher JA, Roberts JM, Michelson MK, Juranek DD (1992) Diloxanide furoate for treating asymptomatic *Entamoeba histolytica* cyst passers: 14 years' experience in the United States. *Clin Infect Dis* 15: 464-468

McGilveray IJ, Midha KK, Loo JCK, Cooper JK (1978) The bioavailability of commercial metronidazole formulations. *Int J Clin Pharmacol* 16: 110-15

Mehta RB, Parija SC, Smile SR, Vasanthakumari D, Rao RS (1989) A study on laboratory diagnosis of liver abscess in Pondicherry. *J Indian Med Assoc* 87: 4-6

Meng XY, Wu JX (1994) Perforated amebic liver abscess: clinical analysis of 110 cases. *South Med J* 87: 985-90

Migasena P, Juttijudata P, Changbumrung S, Schelp FP, Juttijudata P (1979) The serum protein pattern in primary hepatoma and amoebic liver abscess. *Ann Trop Med Parasitol* 73: 355-61

Moazam F, Nazir Z (1998) Amebic liver abscess: spare the knife but save the child. *J Pediatr Surg* 33: 119-22

Mogollon Prado A, Molina Sanchez G, Martinez Macias F, Sanchez Villanueva P, Sanchez Trejo S, Davila Fernandez BC, Martinez Aguilar S (1999) *Rev Gastroenterol Mex* 64: 134-8

Munoz LE, Botello MA, Carrillo O, Martinez AM (1992) Early detection of complications in amebic liver abscess. *Arch Med Res* 23: 251-3

N'Gbesso RD, Keita AK (1997) Échographie des abcès amibiens du foie. Proposition d'une nouvelle classification. *J Radiol* 78: 569-76

N'Gbesso R, Keita K, Djedje AT (1993) Critères de l'indication de ponction des abcès amibiens du foie. 228 patients. *J Radiol* 74: 575-81

Nigam P, Gupta AK, Kapoor KK, Sharan GR, Goyal BM, Joshi LD (1985) Cholestasis in amoebic liver abscess. *Gut* 26: 140-5

- Njoya O, Ndam EC, Ngoue V, Sende CN (1999) Abcès amibien du foie à Yaoundé. *Sante* 9: 119-22
- Ochsner A, DeBakey ME (1936) Pleuropulmonary complications of amebiasis. *J Thorac Surg* 5: 225-258
- Ohnishi K, Murata M, Kojima H, Takemura N, Tsuchida T, Tachibana H (1994) Brain abscess due to infection with *Entamoeba histolytica*. *Am J Trop Med Hyg* 51: 180-2
- Omar SH, el-Salam NM, Bassiouni GA, el-Matarawy OM, Boghdady AM (1991) An assessment of hepatic functional capacities and haemoglobin values in amebiasis. *J Egypt Soc Parasitol* 21: 479-85
- Orbison JA, Reeves N, Leedham CL, Blumberg JM (1951) Amebic brain abscess. *Medicine (Baltimore)* 30: 247-282
- Peters M, Dietrich M, Bienzle U, Kern P, Mannweiler E (1979) Amoebic liver abscess: a retrospective clinical evaluation of twenty-seven cases. *Tropenmed Parasitol* 30: 409-16
- Petri W Jr., Clark CG, Diamond LS (1994) Host-parasite relationships in amebiasis: conference report. *J Infect Dis* 169: 483-4
- Petri WAj, Mann BJ (1993) Molecular mechanisms of invasion by *Entamoeba histolytica*. *Sem Cell Biol* 4: 305-313
- Petri WAj, Chapman MD, Snodgrass T, Mann BJ, Broman J, Ravdin JI (1989) Subunit structure of the galactose and N-acetyl-D-galactosamine-inhibitable adherence lectin of *Entamoeba histolytica*. *J Biol Chem* 264: 3007-3012
- Pham Van L, Duong Manh H, Pham Nhu H (1996) Abcès amibiens du foie: ponction écho-guidée. *Ann Chir* 50: 340-3
- Powell SJ (1969) Drug trials in amoebiasis. *Bull World Health Organ* 40: 956-8
- Powell SJ, MacLeod I, Wilmot AJ, Elsdon-Dew R (1966) Metronidazole in amoebic dysentery and amoebic liver abscess. *Lancet* 2: 1329-31

Ragheb MI, Ramadan AA, Khalil MA (1976) Intrathoracic presentation of amebic liver abscess. *Ann Thorac Surg* 22: 483-9

Rajak CL, Gupta S, Jain S, Chawla Y, Gulati M, Suri S (1998) Percutaneous treatment of liver abscesses: needle aspiration versus catheter drainage. *Ajr Am J Roentgenol* 170: 1035-9

Ralls PW, Meyers HI, Lapin SA, Rogers W, Boswell WD, Halls J (1979) Gray-scale ultrasonography of hepatic amoebic abscesses. *Radiology* 132: 125-9

Ralls PW, Quinn MF, Boswell W Jr., Colletti PM, Radin DR, Halls J (1983) Patterns of resolution in successfully treated hepatic amebic abscess: sonographic evaluation. *Radiology* 149: 541-3

Ralls PW, Barnes PF, Johnson MB, De-Cock KM, Radin DR, Halls J (1987) Medical treatment of hepatic amebic abscess: rare need for percutaneous drainage. *Radiology* 165: 805-7

Ramachandran S, Sivalingam S, Perumal JR (1972a) Hepatic amoebiasis--haematological and biochemical responses during specific therapy. *J Trop Med Hyg* 75: 34-9

Ramachandran S, Sivalingham S, Perumal JR (1972b) Hepatic amoebiasis in Ceylon. *J Trop Med Hyg* 75: 23-33

Ramani A, Ramani R, Kumar MS, Lakhkar BN, Kundaje GN (1993) Ultrasound-guided needle aspiration of amoebic liver abscess. *Postgrad Med J* 69: 381-3

Rasaretnam R, Paul AT, Yoganathan M (1974) Pleural empyema due to ruptured amoebic liver abscess. *Br J Surg* 61: 713-5

Ravdin JI (1988) Clinical disease syndromes: Diagnostic profile, treatment regimens. In: J. I. Ravdin (ed) *Amebiasis: Human infection by Entamoeba histolytica*, 1. edn. John Wiley and Sons, New York Chichester Brisbane Toronto Singapore, p. 493-510

Ravdin JI (1995) Amebiasis. *Clin Infect Dis* 20: 1453-1464

Ravdin JI, Guerrant RL (1981) Role of adherence in cytopathogenic mechanisms of *Entamoeba histolytica*. *J Clin Invest* 68: 1305-1313

Ravdin JI, Petri WAJ (1995) *Entamoeba histolytica* (Amebiasis). In: G. L. Mandell, J. E. Bennett and R. Dolin (ed) *Principles and practice of infectious diseases*, 4. edn. Churchill Livingstone, New York Edinburgh London Melbourne Tokyo, p. 2395-2408

Ravdin JI, John JE, Johnson LI, Innes DJ, Guerrant RL (1985) Adherence of *Entamoeba histolytica* trophozoites to rat and human colonic mucosa. *Infect Immun* 48: 292-297

Ravdin JI, Jackson TF, Petri W Jr., Murphy CF, Ungar BL, Gathiram V, Skilogiannis J, Simjee AE (1990) Association of serum antibodies to adherence lectin with invasive amebiasis and asymptomatic infection with pathogenic *Entamoeba histolytica*. *J Infect Dis* 162: 768-72

Ribaudo JM, Ochsner A (1973) Intrahepatic abscesses: amebic and pyogenic. *Am J Surg* 125: 570-4

Rijn H, Kruit WH, Schrijver J (1984) Haptoglobin typing, is it clinical necessary for a reliable determination of haptoglobin with the single radial immunodiffusion technique? *J Clin Chem Clin Biochem* 22: 423-435

Robinson GL (1968) The laboratory diagnosis of human parasitic amoebae. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 62: 285-94

Robinson SP, Remedios D, Davidson RN (1998) Do amoebic liver abscesses start as large lesions? Case report of an evolving amoebic liver abscess. *J Infect* 36: 338-40

Rogers L (1922) Lettsomian lectures on Amoebic liver abscess. *Lancet* 463-469; 569-575; 677-684

Rohde FC, Prieto O, Riveros O (1979) Thoracic complications of amoebic liver abscess. *Br J Dis Chest* 73: 302-4

Romero JL, Descoteaux S, Reed S, Orozco E, Santos J, Samuelson J (1992) Use of polymerase chain reaction and nonradioactive DNA probes to diagnose *Entamoeba histolytica* in clinical samples. *Arch Med Res* 23: 277-9

Sakazaki S, Terao S, Kitamura A, Taenaka N, Umeyama K (1987) A case of amebic liver abscess rupturing into the stomach. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 88: 211-5

Salata RA, Pearson RD, Ravdin JI (1985) Interaction of human leukocytes and *Entamoeba histolytica*. *J Clin Invest* 76: 491-499

Salata RA, Martinez-Palomo A, Canales L, Murray HW, Trevino N, Ravdin JI (1990) Suppression of T-lymphocyte responses to *Entamoeba histolytica* antigen by immune sera. *Infect Immun* 58: 3941-6

Salata RA, Murray HW, Rubin BY, Ravdin JI (1987) The role of gamma interferon in the generation of human macrophages cytotoxic for *Entamoeba histolytica* trophozoites. *Am J Trop Med Hyg* 37: 72-8

Salata RA, Martinez-Palomo A, Murray HW, Conales L, Trevino N, Segovia E, Murphy CF, Ravdin JI (1986) Patients treated for amebic liver abscess develop cell-mediated immune responses effective in vitro against *Entamoeba histolytica*. *J Immunol* 136: 2633-9

Saraswat VA, Agarwal DK, Baijal SS, Roy S, Choudhuri G, Dhiman RK, Bhandari L, Naik SR (1992) Percutaneous catheter drainage of amoebic liver abscess. *Clin Radiol* 45: 187-9

Sarda AK, Bal S, Sharma AK, Kapur MM (1989) Intraperitoneal rupture of amoebic liver abscess. *Br J Surg* 76: 202-3

Sargeant PG, Williams JE (1979) Electrophoretic isoenzyme patterns of the pathogenic and non-pathogenic intestinal amoebae of man. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 73: 225-7

Sargeant PG, Williams JE, Grene JD (1978) The differentiation of invasive and non-invasive *Entamoeba histolytica* by isoenzyme electrophoresis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 72: 519-21

Sargeant PG, Williams JE, Jackson TFHG, Simjee AE (1982) A zymodeme study of *Entamoeba histolytica* in South african schoolchildren. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 76: 410-412

Seydel KB, Li E, Swanson PE, Stanley S Jr. (1997) Human intestinal epithelial cells produce proinflammatory cytokines in response to infection in a SCID mouse-human intestinal xenograft model of amebiasis. *Infect Immun* 65: 1631-9

- Shah AA, Shaikh H, Karim M (1994) Amoebic brain abscess: a rare but serious complication of *Entamoeba histolytica* infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57: 240-1
- Shandera WX, Bollam P, Hashmey RH, Athey PA, Greenberg SB, White A Jr. (1998) Hepatic amebiasis among patients in a public teaching hospital. *South Med J* 91: 829-37
- Sharma MP, Rai RR, Acharya SK, Ray JC, Tandon BN (1989) Needle aspiration of amoebic liver abscess. *Bmj* 299: 1308-9
- Sharma MP, Dasarathy S, Sushuma S, Verma N (1995) Long term follow-up of amebic liver abscess: clinical and ultrasound patterns of resolution. *Trop Gastroenterol* 16: 24-8
- Sharma MP, Dasarathy S, Verma N, Saksena S, Shukla DK (1996) Prognostic markers in amebic liver abscess: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 91: 2584-8
- Sheehy TW, Parmley L Jr., Johnston GS, Boyce HW (1968) Resolution time of an amebic liver abscess. *Gastroenterology* 55: 26-34
- Sheen IS, Chien CS, Lin DY, Liaw YF (1989) Resolution of liver abscesses: comparison of pyogenic and amebic liver abscesses. *Am J Trop Med Hyg* 40: 384-9
- Simjee AE, Patel A, Gathiram V, Engelbrecht HE, Singh K, Rooknoodeen F (1985) Serial ultrasound in amoebic liver abscess. *Clin Radiol* 36: 61-8
- Singh JP, Kashyap A (1989) A comparative evaluation of percutaneous catheter drainage for resistant amebic liver abscesses. *Am J Surg* 158: 58-62
- Stadnyk AW, Gauldie J (1991) The acute phase protein response during parasitic infection. *Immunol Today* 12: A7-A12
- Stoopen M, Gonzalez-Montesinos F, Landa L (1971) Síndrome de Budd-Chiari por absceso hepático amibiano. *Arch Invest Med* 2, Suppl 1: 405-414
- Stuiver PC, Goud TJ (1978) Corticosteroids and liver amoebiasis. *Br Med J* 2: 394-5

Takahashi T, Gamboa-Dominguez A, Gomez-Mendez TJ, Remes JM, Rembis V, Martinez-Gonzalez D, Gutierrez-Saldivar J, Morales JC, Granados J, Sierra-Madero J (1997) Fulminant amebic colitis: analysis of 55 cases. *Dis Colon Rectum* 40: 1362-7

Takamizawa S, Kaito K, Hori S, Kikuchi A, Hashimoto T, Shimada J, Miyahara T, Jyo K, Ushigome S, Nikaido T, et al (1990) Clinical courses and pathological findings in two gay male patients with acquired immunodeficiency syndrome infected in Japan. *Kansenshogaku Zasshi* 64: 210-7

Tandon A, Jain AK, Dixit VK, Agarwal AK, Gupta JP (1997) Needle aspiration in large amoebic liver abscess. *Trop Gastroenterol* 18: 19-21

Tannich E, Horstmann RD, Knobloch J, Arnold HH (1989) Genomic DNA differences between pathogenic and nonpathogenic *Entamoeba histolytica*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86: 5118-22

Tannich E, Bruchhaus I, Walter RD, Horstmann RD (1991a) Pathogenic and nonpathogenic *Entamoeba histolytica*: identification and molecular cloning of an iron-containing superoxide dismutase. *Mol Biochem Parasitol* 49: 61-72

Tannich E, Ebert F, Horstmann D (1991b) Primary structure of the 170-kDa surface lectin of pathogenic *Entamoeba histolytica*. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 1849-1853

Thompson J Jr., Glasser AJ (1986) Amebic abscess of the liver. Diagnostic features. *J Clin Gastroenterol* 8: 550-4

Thompson J Jr., Freischlag J, Thomas DS (1983) Amebic liver abscess in a homosexual man. *Sex Transm Dis* 10: 153-5

Thompson J Jr., Forlenza S, Verma R (1985) Amebic liver abscess: a therapeutic approach. *Rev Infect Dis* 7: 171-9

Thorsen S, Ronne-Rasmussen J, Petersen E, Isager H, Seefeldt T, Mathiesen L (1993) Extra-intestinal amebiasis: clinical presentation in a non-endemic setting. *Scand J Infect Dis* 25: 747-50

Trevino-Garcia-Manzo N (1989) Amibiasis. Tratamiento médico. Hay algo mejor que el metronidazol? *Rev Gastroenterol Mex* 54: 181-4

- Troll H, Marti H, Weiss N (1997) Simple differential detection of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* in fresh stool specimens by sodium acetate-acetic acid-formalin concentration and PCR. *J Clin Microbiol* 35: 1701-5
- Tsutsumi V, Mena-Lopez R, Anaya-Velazquez F, Martinez-Palomo A (1984) Cellular bases of experimental amebic liver abscess formation. *Am J Pathol* 117: 81-91
- Tucker PC, Webster PD, Kilpatrick ZM (1975) Amebic colitis mistaken for inflammatory bowel disease. *Arch Intern Med* 135: 681-5
- Vakil BJ, Mehta AJ, Desai HN (1970) Atypical manifestations of amoebic abscess of liver. *J Trop Med Hyg* 73: 63-7
- van Allan RJ, Katz MD, Johnson MB, Laine LA, Liu Y, Ralls PW (1992) Uncomplicated amebic liver abscess: prospective evaluation of percutaneous therapeutic aspiration. *Radiology* 183: 827-30
- van Sonnenberg E, Mueller PR, Schiffman HR, Ferrucci J Jr., Casola G, Simeone JF, Cabrera OA, Gosink BB (1985) Intrahepatic amebic abscesses: indications for and results of percutaneous catheter drainage. *Radiology* 156: 631-5
- Velazquez C, Shibayama-Salas M, Aguirre-Garcia J, Tsutsumi V, Calderon J (1998) Role of neutrophils in innate resistance to *Entamoeba histolytica* liver infection in mice. *Parasite Immunol* 20: 255-62
- Verhelst JA, Nagler JM, Cuykens JJ, Haber I (1986) Sexually transmitted indigenous amoebic liver abscess. *Acta Clin Belg* 41: 43-8
- Villalobos AL, Morales del Valle E, Prado CA, Shimidzu RS (1972) Acceso hepatico amibiano en ninos. *Rev Mex Pediatría* 41: 759-773
- Walker EL, Sellards AW (1913) Experimental amoebic dysentery. *Philipp J Sci* 8: 253-330
- Walsh JA (1986) Problems in recognition and diagnosis of amebiasis: estimation of the global magnitude of morbidity and mortality. *Rev Infect Dis* 8: 228-38
- Walsh JA, Warren KS (1979) Selective primary health care: an interim strategy for disease control in developing countries. *N Engl J Med* 301: 967-974

- Weber DM (1971) Amebic abscess of liver following metronidazole therapy. *Jama* 216: 1339-40
- Weinke T, Friedrich-Jänicke B, Janitschke K (1988) Bedeutung von *Entamoeba histolytica* bei Tropenrückkehrern. *Dtsch Med Wochenschr* 113: 678-682
- Weinke T, Scherer W, Neuber U, Trautmann M (1989) Clinical features and management of amebic liver abscess. Experience from 29 patients. *Klin Wochenschr* 67: 415-20
- Weinke T, Friedrich-Janicke B, Hopp P, Janitschke K (1990) Prevalence and clinical importance of *Entamoeba histolytica* in two high-risk groups: travelers returning from the tropics and male homosexuals. *J Infect Dis* 161: 1029-31
- WHO (1969) Amoebiasis. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 421: 5-52
- WHO (1985) Amoebiasis and its control. *Bull World Health Organ* 63: 417-426
- Widjaya P, Bilic A, Babic Z, Ljubicic N, Bakula B, Pilas V (1991) Amoebic liver abscess: ultrasonographic characteristics and results of different therapeutic approaches. *Acta Med Iugosl* 45: 15-21
- Williams WJ, Nelson DA, Moris DA (1990) Examination of the blood. In: B. E. Williams WJ, Erslev AJ, Lichtmann MA (ed) *Hematology*, 4. edn. McGraw-Hill, New York, p. 8-23, 63-70
- Wright R (1966) Amoebiasis - a diagnostic problem in Great Britain. *Brit Med J* 1: 957-959
- Yoo HM, Kim WH, Shin SK, Chun WH, Kang JK, Park IS (1993) The changing patterns of liver abscess during the past 20 years--a study of 482 cases. *Yonsei Med J* 34: 340-51

7. DANKSAGUNG

In erster Linie danke ich Herrn Prof. Dr. M. Dietrich für die freundliche Überlassung des Themas und die effektive Betreuung der Arbeit.

Herrn Priv. Doz. Dr. Hopfenmüller, Institut für Mathematik und Datenverarbeitung in der Medizin, Freie Universität Berlin, danke ich für die Beratung in statistischen Fragen.

Herrn Prof. Dr. P. Rácz, Leiter der Abteilung für Pathologie des Bernhard-Nocht-Institutes für Tropenmedizin, danke ich für die freundliche Überlassung der histologischen Schnittbilder.

Frau Katrin Luckmann und Frau Ellen Bryssinck von der Bibliothek des Bernhard-Nocht-Institutes für Tropenmedizin danke ich für die Hilfe bei der teilweise schwierigen Beschaffung der Literatur.

8. LEBENSLAUF

28.07.1961: Geboren in Ludwigshafen/Rhein

1967 -71: Schulbildung:

Grundschule Mannheim-Feudenheim

1971 -72: Karl-Friedrich-Gymnasium, Mannheim

1972 -80: Heinrich von Gagern Gymnasium, Frankfurt am Main

12.06.80: Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst:

1980 -82: Johanniter-Unfall- und Altenhilfe, Frankfurt am Main

Studium der Humanmedizin:

1982-89: Johann Wolfgang von Goethe Universität, Frankfurt am Main

19.04.1989: Ärztliche Prüfung

Arzt im Praktikum:

1989: Plastische- und Wiederherstellungschirurgie,
St. Katharinen Krankenhaus, Frankfurt am Main

1989-90: Anästhesie und Intensivmedizin,
Kreiskrankenhaus Gross-Umstadt

1.12.1990: Approbation

Assistenzarzt:

1990 -91: Weiterbeschäftigung in o.g. Abteilung für Anästhesie und
Intensivmedizin, einschl. Dienste auf dem Notarztwagen

1991 -92: Geburtshilfe und Gynäkologie,
Kreiskrankenhaus Schorndorf

1992: Diplom Tropenmedizin und medizinische Parasitologie
Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg

1993 -96: Tropenmedizin, Innere Medizin,
Klinische Abteilung des Bernhard-Nocht-Institutes für Tropenmedizin,
Hamburg

Principal Medical Officer:

1997-99: Allgemeinmedizin, Tropenmedizin,
Chirurgie, Pädiatrie, Gynäkologie und Geburtshilfe
Sekororo Hospital, Northern Province, Republik Südafrika

2.-3.2000: Katastrophenhilfe Mosambique, Limpopo River (Humedica)

8.2000-1.01: Praxisassistentz Allgemeinmedizin, Berlin

27.02.2001: Anerkennung als Facharzt für Allgemeinmedizin, Tropenmedizin
Ärztekammer Berlin

9. ERKLÄRUNG

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe und daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Chr. Brachthäuser

ANHANG:

Fragebogen Invasive Amöbiasis

1.) ID-Nummer

- 1 ID-Nr. (laufende):

2.) Patienten-Stammdaten

- 1 Geburtsjahr
- 2 Geschlecht (m/w)
Kürzel: m: männlich
w: weiblich
- 3 Körpergewicht (kg)= P
- 4 Körpergröße (cm)= L
- 5 Körperoberfläche (Quadratcentimeter: qcm) nach Dubois-Formel:
 $O = \sqrt{(P \cdot L) \cdot 167,2}$ (O=Körperoberfläche in qcm; P=Körpergewicht in kg; L=Körpergröße in cm)

3.) Aufnahme/Entlassung

- 1 1.stationäre Aufnahme (Datum)
- 2 1.stationären Entlassung (Datum)
- 3 Primäre stat. Aufnahme in Abteilung für...
Kürzel: im: Innere Medizin
chir: Chirurgie
s: Sonstige
- 4 2. Stationäre Aufnahme (Datum)
- 5 2. stationäre Entlassung (Datum)
- 6 3. stationäre Aufnahme (Datum)
- 7 3. stationäre Entlassung (Datum)

4.) Haupt-Diagnose

- 1 Haupt-Diagnose
Kürzel: ala: ALA
ac: A.-Colitis
a: Amöbom
ha: Hirnabsz.
la: Lungenabsz.
s: Sonstige
- 2 Sonstige (Freitext: Klinik und Befunde z.Zt. der angegebenen Stuhluntersuchung (Gruppen-Nr.19.2.+3.))
- 3 Datum der Diagnosestellung "Invasive Amöbiasis"

5.) Anamn.: Auslandsaufenth.

- 1 Auslandsanamnese (letzte 3 Jahre vor Erkrankung, in chronologischer Reihenfolge rückwärts):
Freitext
- 2 Stammt der Patient aus einem Endemiegebiet? (Dort aufgewachsen oder über 10 Jahre dort lebend)
Kürzel: n: nein
<1: ja, seit <1 Jahr außerhalb E
1-10: ja, seit 1-10 J. außerhalb
>10: ja, seit >10 Jahren außerhalb E.
jo: ja, ohne weitere Angaben

6.) Anamn.: Dysenterie

- 1 Dysenterie in der Anamnese? (ja/nein/keine Angaben)
- 2 Dysenterie erstmals aufgetreten ab Datum
- 3 Symptomatik der Dysenterie
Kürzel: w: wäßrig
s: schleimig
b: blutig
t: abd.Krämpfe/Tenesm.

7.) Anamn.: Fieber

- 1 Fieber ($>38,3^{\circ}\text{C}$) in der Anamnese? (ja/nein/keine Angaben)
- 2 Fieber in der Anamnese erstmals aufgetreten ab Datum

8.) Anamn.: Gewicht

- 1 Gewichtsverlust in der Akut-Anamnese? (>3 kg): (ja/nein/keine Angaben)

9.) Anamn.: Nachtschweiß

- 1 Nachtschweiß in der Anamnese? (ja/nein/keine Angaben)

10.) Anamn.: Schmerz

- 1 Schmerz i.d. Anamnese?
Kürzel: k: kein Schmerz i.d.Anamnese
j: ja, ohne weitere Angaben
d: Diffus abdom.
ro: Re.ob.Quadrant
tcr: thorakocaud.re.
s: Sonstige Lokalisation

11.) Anamn.: Ikterus

- 1 Ikterus? (ja/nein/keine Angaben)

12.) Anamn.: Hämo-/Pyoptyse

- 1 Hämo-/Pyoptysen in der akut-Anamnese? (ja/nein/keine Angaben)

13.) Nebendiagnosen

- 1 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen? (M. Crohn, Colitis ulcerosa)
(ja/nein/keine Angaben)
- 2 Andere nachgewiesene akute Darmerkrankungen?
Kürzel: k: keine
s: Salmonella/Shig.
ca: Campylobac.-Ent.
cr: Cryptosporid.
y: Yersiniose
l: Lambliasis
- 3 Datum des Nachweises anderer akuter Darmerkrankungen
- 4 HIV? (Bei Langzeitbeobachtungen bezieht sich das angegebene Stadium der HIV-Erkrankung auf den Zeitpunkt der akuten invasiven Amöbiasis bzw. der genetischen Amöbendifferenzierung)
Kürzel: u: unbekannt
n: negativ
p: positiv, CD4 unbekannt
Aids: positiv, CD4 <200 oder AIDS
p >200 : positiv, CD4 >200 ohne AIDS
- 5 Diabetes mellitus? (ja/nein/keine Angaben)
- 6 Sonstige entzündliche Erkrankungen (z.B. rheumatoide): (ja/nein/keine Angaben)

- 14.) Körperl. Unters.: Leber
- 1 Körperlicher Untersuchungsbefund der Leber
 Kürzel: k: klopfschmerzhaft
 nk: nicht klopfschmerzhaft
 ds: druckschmerzhaft
 hm: Hepatomegalie
- 15.) Abdom. Befund
- 1 Akutes Abdomen? (ja/nein/keine Angaben)
 - 2 Ileus? (ja/nein/keine Angaben)
- 16.) Fieberverlauf
- 1 Tag 1, Datum:
 Tag 1,Befund:
 u.s.w.
- 17.) Stuhl Nativ
- 1 1. Nativstuhluntersuchung (incl. Lugol-Färbung):Datum
 - 2 Befund 1. Nativstuhluntersuchung?
 Kürzel: ma: Magnaformen
 mi: Minutaformen
 cy: Zysten
 ery: Erythrozyt.
 leuk: Leukozyt.
 n: Negativer Befund
 u.s.w.
- 18.) Stuhl MIF (*1-3)
- 1 Datum der 1. MIF-Stuhluntersuchung
 - 2 Befund der 1.MIF-Stuhluntersuchung
 Kürzel: n: Negativer Befund
 ma: Magnaformen
 mi: Minutaformen
 cy: Cysten
 ery: Erythrozyt.
 leuk: Leukozyt.
 u.s.w.
- 19.) Stuhl: Amöbenkultur
- 1 Amöbenkultur: Befund (incl. genetische Differenzierung)
 Kürzel: n: Negativer Befund
 eh: E. histolyt.,pathogen
 ed: E. dispar
 ehn: E.histol.,nicht pathog.
 eo: E. histiol.,ohne genet. Diff.
 u: unklarer Befund
 - 2 Datum der kulturellen Stuhluntersuchung auf Amöben?
 - 3 Kultur mit genetischer Differenzierung? (ja/nein/keine Angaben)
 u.s.w.

20.) Röntgen-Thorax

- 1 Rö.-Thorax: keiner der oben genannten pathologischen Befunde?

Kürzel: opb: Rö.-Thorax o.p.B.

k: kein Röntgen durchgeführt

o: Geröntgt, ohne weitere Angaben

- 2 Rö.-Thorax: Zwerchfellbuckel? Zwerchfellhochstand?

Kürzel: br: Zwerchfellbuckel re.

bl: Zwerchfellbuckel li.

hr: Zwerchfellhochst.re.

hl: Zwerchfellhochst.li.

- 3 Rö.-Thorax: Pleuraerguß?

Kürzel: r: rechts

l: links

b: beidseits

- 4 Rö.-Thorax: Pneumonie?

Kürzel: rb: rechts-basal

rü: rechts Übrige

lb: links-basal

lü: links Übrige

bb: beidseits basal

bnb: beidseits nicht basal,z.

- 5 Rö.-Thorax: Atelektase/Dystelektase?

Kürzel: rb: rechts-basal

rü: rechts übrige

lb: links-basal

lü: links übrige

bb: beidseits basal

bnb: beidseits

- 6 Rö.-Thorax: Pneumothorax?

Kürzel: r: rechts

l: links

- 7 Rö.-Thorax: Lungenabszeß? Zwerchfellperforation?

Kürzel: lr: Prim.Lungenabszeß rechts

ll: Prim. Lungenabszeß links

zfp: Zwerchfellperforation

21.) Sonographie

- 1 Sonographie: Anzahl der ALA rechts, initial

- 2 Sonographie: Anzahl der ALA links, initial

- 3 Sonographie: Datum der 1. Untersuchung

- 4 Sonographie: Maximaler gemessener Durchmesser des größten ALA bei 1. Untersuchung (cm)
u.s.w.

- 23 Sonographischer Restbefund bei letztem follow up

Kürzel: k: kein Restbefund

r: Restbef.,nicht näher beschrieb

h: Hypodens.teilliqu.Restbef.

nv: Narbe mit Verkalk.

nov: Narbe ohne Verkalkung

22.) Abstand z. Leberkapsel

- 1 Minimaler Abstand zwischen ALA-Rand und Leberkapsel, soweit gemessen, in den bildgebenden Verfahren (mm)

- 23.) CT/NMR
- 1 CT/NMR: Datum der 1. Untersuchung
 - 2 CT/NMR: Gesamt-Anzahl ALA
 - 3 CT/NMR: Maximaler gemessener Durchmesser des größten ALA (cm)
- 24.) Szintigraphie
- 1 Szinigraphie: Datum
 - 2 Szintigraphie: Anzahl der ALA
 - 3 Szintigraphie: Maximaler gemessener Durchmesser des größten ALA (cm)
- 25.) Endoskopie
- 1 Hat eine endoskopische Darmuntersuchung stattgefunden? (ja/nein/keine Angaben)
 - 2 Datum der 1. endoskopischen Untersuchung
 - 3 Endoskopie: Wie hoch wurde bei 1. Endoskopie maximal gespiegelt?
 Kürzel: i: Ileum (terminales)
 c: Zäkum
 oc: Oberes Kolon
 uc: Unteres Kolon
 s: Sigmoid
 r: Rektum
- 4 1. Endoskopie: makroskopischer Befund
 Kürzel: n: Normalbefund
 c: (Nicht-ulcerat.) Colitis
 uc: Ulzerat.Kolitis
 tpa: Tumorös/polypös/Amöbom
 u.s.w.
- 26.) Histologie/Zyto./Mikrob
- 1 Histologie/Zytologie gewonnen? (ja/nein/keine Angaben)
 - 2 Histologischer/ zytologischer Befund
 Kürzel: na: Invasive A.nicht nachgewiesen
 a: Nachweis invasiver Amöbiasis
 - 3 Mikrobiologische Probe(n) aus ALA entnommen? (ja/nein/keine Angaben)
 - 4 Mikrobiologischer Befund aus ALA
 Kürzel: pi: Pos.Bakt.in 1.ALA-Pus
 fi: Nur fak.path.Bakt. in 1.Pus
 ni: Neg.Bakt. in 1.ALA-Pus
 ps: Pos.Bakt.in späterem ALA-Pus
 fs: Nur fak. path.Bakt.in spätem Pus
 ns: Neg. Bakt. in spätem ALA-Pus
- 27.) Entzünd.-parameter: BSG
- 1 Datum 1. BSG
 - 2 Befund 1. BSG?
 u.s.w.
- 28.) Entzünd.-parameter: Leu
- 1 Datum 1. Leukozytenbestimmung
 - 2 Befund der 1.Leukozytenbestimmung
 u.s.w.
- 29.) Entzünd.-parameter: Fib
- 1 Datum 1. Fibrinogenbestimmung
 - 2 Befund 1. Fibrinogenbestimmung
 u.s.w.

- 30.) Entzünd.-parameter: Hap
- 1 Datum 1. Haptoglobin-Bestimmung
 - 2 Befund 1. Haptoglobin-Bestimmung
u.s.w.
- 31.) Serologie: EIT/KBR
- 1 Verlauf EIT/KBR, Datum der 1. EIT/KBR
 - 2 Befund 1. EIT
u.s.w.
- 32.) Immundiagnostik: IHA
- 1 Verlauf IHA, Datum der 1. IHA
 - 2 Verlauf IHA, Befund der 1. IHA
u.s.w.
- 33.) Immundiagnostik: LA
- 1 Verlauf LA, Datum der 1. LA
 - 2 Verlauf LA, Befund der 1. LA
u.s.w.
- 34.) Invas./chir.Intervent.
- 1 Hat eine chirurgische/invasive Intervention stattgefunden? (ja/nein/keine Angaben)
 - 2 Datum der chirurgischen/invasiven Intervention
 - 3 Art der chirurgischen/invasiven Intervention
Kürzel: dr: Darmresektion
p: Punktion/Aspiration e.Abszeß
d: Abszeß-Drainage
el: rein explorat.Laparoskop./tom.
r: Leberteileresektion
py: Pleurolyse
 - 4 Andere als in 35.4 genannte chirurgische/invasive Interventionen: Freitext (entsprechend nachträglich zu erstellender Liste standardisierter Begriffe, z.B. Lungenresektion)
 - 5 Zugangsweg zur invasiven/chirurgischen Intervention
Kürzel: p: Perkutan
to: via Laparotomie
sk: via Laparoskopie
th: via Thorakotomie
 - 6 Indikation(en) zur invasiven/chirurgischen Intervention
Kürzel: d: diagnostisch
e: zur Entlastung
k: kurativ
- 35.) 1.syst.Chemoth.
- 1 Hat eine systemische amöbizide 1. Chemotherapie stattgefunden? (ja/nein/keine Angaben)
 - 2 Welches systemisch wirksame Amöbizid wurde bei 1. Therapie eingesetzt?
Kürzel: m: Metronidazol
d: Dihydroemetin
c: Chloroquin
or: Ornidazol
t: Tinidazol
a: Andere amöbizide Med.

- 3 Datum der 1. systemisch wirksamen Chemotherapie (1. Tag)
 - 4 Dauer der 1. Chemotherapie (Tage)
 - 5 Initiale Tagesdosis der 1. systemisch wirksamen Chemotherapie (mg)
 - 6 Gesamtdosis der 1. syst. wirksamen Chemotherapie (mg) (Eintrag nur, wenn initiale Tagesdosis während fortgesetzter Therapie geändert wurde)
u.s.w.
- 39.) 1.lumin.Chemoth.
- 1 Hat eine intraluminal wirksame amöbizide Chemotherapie stattgefunden? (ja/nein/keine Angaben)
 - 2 Welche intraluminal wirksame amöbizide Chemotherapie wurde bei der 1. Therapie eingesetzt?
Kürzel: f: Diloxanidfuroat
p: Paromomycin
s: Sonstige
 - 3 Datum der 1. intraluminal wirksamen amöbiziden Therapie (Tag 1)
 - 4 Dauer der 1. intraluminal wirksamen amöbiziden Chemotherapie (Tage)
 - 5 Tagesdosis der 1. intraluminal wirksamen amöbiziden Chemotherapie (mg)
u.s.w.
- 41.) Zusätzl.Chemoth.
- 1 Wurden nicht-amöbizide Antibiotica in therapeutischer Dosierung zusätzlich eingesetzt? (ja/nein/keine Angaben)
- 42.) Ausgang/Komplikat.
- 1 Sind Komplikationen aufgetreten? (ja/nein/keine Angaben)
 - 2 Ausgang/ Art der Komplikation(en): Freitext (Angaben mit nachträglich aufzulistenden Standardbegriffen, möglichst mit Datum)
- 43.) Klinik u. Befund
- 1 Klinik und Befunde vor genetischer Differenzierung, jeweils mit Datum (Freitext)
 - 2 Klinik und Befunde nach genetischer Differenzierung, jeweils mit Datum (Soweit nicht anderweitig erfaßt: Sonographie Gruppe 21; Komplikationen Gruppe 42): Freitext
- 44.) Mögliche Fehldiagnosen
- 1 Mögliche Fehldiagnosen: bilateral (Freitext)
- 45.) Entzünd.-parameter: GOT, GPT, AP
- 1 Datum 1.
 - 2 Befund 1.
- u.s.w.
- 46.)Entzünd.-parameter: Elektrophorese, Albumin, alpha 1, alpha 2, beta, gamma rel./abs.
- 1 Datum 1.
 - 2 Befund 1.
- u.s.w.
- 47.) Entzünd.-parameter: Neopterin, CRP, Bilirubin
- 1 Datum 1.
 - 2 Befund 1.
- u.s.w.