

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Direktor: Univ. Prof. Dr. med. T. Vogl

**Computertomographische Diagnostik der  
invasiven bronchopulmonalen Aspergillose  
bei immunsupprimierten Patienten**

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des  
Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Wulf Schwietzer  
aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, 2005

Dekan: Prof. Dr. J.M. Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. V. Jacobi

Korreferent: Prof. Dr. T.O.F. Wagner

Tag der mündlichen Prüfung: 17.05.2006

**Meinen Eltern gewidmet**

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	
1.1	Vorwort	008
1.2	Pilze	011
1.2.1	Eigenschaften und Klassifikation	011
1.2.2	Pathogenitätsverhalten von Pilzen	012
1.3	Aspergillus	015
1.4	Hauptmanifestationen des bronchopulmonalen Befalls mit Aspergillus	019
1.4.1	Allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA)	019
1.4.2	Aspergillom	021
1.4.3	Invasive bronchopulmonale Aspergillose (IPA)	021
1.4.4	Semi-invasive Aspergillose	025
1.5	Problematik der Diagnosesicherung invasiver Aspergillosen	026
1.5.1	Kultureller Nachweis	026
1.5.2	Histologischer Nachweis	027
1.5.3	Serologischer Nachweis	028
1.6	Radiologische Nachweismöglichkeiten der IPA	031
1.6.1	Konventionelle Thoraxübersichtsaufnahme	031
1.6.2	Computertomographie (CT) des Thorax	032
1.7	Kriterien der Diagnosesicherung	036
1.8	Problemstellung und Ziel der Arbeit	038

<b>2.</b>	<b>Material und Methodik</b>	<b>040</b>
2.1	Erfassung der Patienten	040
2.2	Dokumentation	041
2.3	Auswertungen	043
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>045</b>
3.1	Jahresverteilung der aufgetretenen Fälle	045
3.2	Beschreibung des Patientenkollektivs	046
3.3	Nicht-radiologische Nachweismethoden der IPA	049
3.4	CT-Thorax-Untersuchungen	050
3.5	<b>Radiologischer Befund im Rahmen der initialen CT-Thorax-Untersuchung</b>	<b>051</b>
3.5.1	Anzahl der Herde	051
3.5.2	Anzahl Herde pro Patient	051
3.5.3	Lokalisation der pulmonalen Infiltrate	051
3.5.4	Lage zur Pleura	056
3.5.5	Herdgröße	059
3.5.6	Morphologie und Herdzeichen	060
3.5.7	Anzahl der Herdzeichen pro Infiltrat	076
3.5.8	Pleuraergüsse	077
3.5.9	Lymphknoten	080

<b>3.6</b>	<b>Vergleich einzelner Patientengruppen</b>	<b>082</b>
3.6.1	Einteilung	082
3.6.2	Verhältnis Männer zu Frauen im Vergleich	083
3.6.3	Altersstruktur im Vergleich	083
3.6.4	Darstellung der Infiltrate im Vergleich	084
3.6.4.1	Vergleich - Anzahl der Infiltrate	084
3.6.4.2	Vergleich - Lokalisation pulmonaler Infiltrate	084
3.6.4.3	Vergleich - Pleurabezug der Herde	085
3.6.4.4	Vergleich - Herdgröße	086
3.6.4.5	Vergleich - Morphologie der Herdbefunde	086
3.6.5	Vergleich - Patienten mit Pleuraerguss	088
3.6.6	Vergleich - Patienten mit vergrößerten Lymphknoten	089
<b>3.7</b>	<b>Befundverlauf der invasiven bronchopulmonalen Aspergillose unter Antimykotikatherapie</b>	<b>091</b>
3.7.1	Patientenkollektiv	091
3.7.2	Anzahl und Größe bei unterschiedlichem Befundverlauf	092
3.7.3	Lokalisation pulmonaler Infiltrate bei unterschiedlichem Befundverlauf	094
3.7.4	Morphologie und Herdzeichen bei unterschiedlichem Befundverlauf	095
3.7.5	Verlaufsform der einzelnen Herdbefunde	096
3.7.6	Auftreten von Pleuraergüssen und vergrößerten Lymphknoten bei unterschiedlichem Befundverlauf	101

<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>102</b>
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>114</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>117</b>
<b>7.</b>	<b>Anhang</b>	<b>132</b>

# 1. Einleitung

## ▶ 1.1 Vorwort

Pilze sind ein normaler Bestandteil unserer Umwelt. Sie sind ubiquitär vorhanden und häufig für den Abbau organischer Substanzen verantwortlich. Somit tragen sie zum ökologischen Gleichgewicht bei.

Sie lassen sich nicht nur in der Natur sondern auch auf Haut und Schleimhaut nachweisen und stehen im Gleichgewicht mit der normalen bakteriellen Flora. Die meisten Pilze kommen in saprophytärer Form vor. Bestimmte Umstände wie beispielsweise eine erhöhte Exposition, ein gestörtes Gleichgewicht der normalen Flora durch Antibiotika oder durch andere Noxen können auch zu lokalen aber auch generalisierten pilzbedingten Erkrankungen führen. Am bekanntesten sind hier Erkrankungen der Epithelien.

Die häufigsten Vertreter der Pilzinfektionen stellen Hefepilze des Typs *Candida albicans* dar. Während Hefepilze vor 20 Jahren nur gelegentlich nachgewiesen wurden, sind sie heute unter den 10 häufigsten Isolaten aus Blutkulturen vorzufinden.

Klinisch relevante Infektionen können nicht nur durch Hefepilze sondern auch durch andere pathogene Pilze hervorgerufen werden. Einen besonderen Stellenwert nehmen diese Infektionen bei immunsupprimierten Patienten ein, da sie häufig die Prognose und den weiteren klinischen Verlauf ihrer Grunderkrankung beeinflussen. Während Dermatophyten bei immunsupprimierten Patienten zu generalisierten Organmykosen führen können, fallen pathogene Schimmelpilze (*Aspergillus*) und dimorphe Pilze durch einen primären Befall der Lunge auf, der sich sekundär auf andere Organe ausdehnen kann. Aber auch die alleinige *Aspergillus*-Pneumonie hat einen prolongierten und schweren Verlauf und kann beispielsweise im Rahmen einer pulmonalen Blutung zum Tode führen.

Nach der invasiven Candidiasis handelt es sich bei der invasiven bronchopulmonalen Aspergillose um die zweithäufigste mykotische Infektion bei immunsupprimierten Patienten (38, 61, 161).

Der italienische Mönch MICHELI aus Florenz beschrieb 1729 erstmals Aspergillen und Penicillien in seiner Abhandlung „Nova Plantarum Genera“ (112, 122, 150). Er wählte den Namen „*Aspergillus*“, mit dem er als erster die im mikroskopischen Bild gesehenen sporentragenden Konidien eines Pilzes bezeichnete. Diese hatten für ihn die Ähnlichkeit mit einem Weihwasserpinsel, dem Wedel (auf lateinisch „*Aspergillum*“).

Während schon im Jahre 1713 eine Lungenaspergillose ähnliche Symptomatik bei Arbeitern, die Getreidestaub ausgesetzt waren, von RAMAZZINI beschrieben wurde (143), konnten MEYER und EMMERT 1815 in Bern eine Schimmelpilzmykose in der Lunge eines Holzhähers (in Mitteleuropa verbreitete Vogelart) nachweisen (117).

Eine pilzbedingte Erkrankung des Menschen konnte erstmals BENNET 1842 beschreiben, indem er Aspergillen im Auswurf eines Tuberkulosekranken nachwies (15).



Aspergillus bedingte Infektionen waren früher eine relativ seltene Erkrankung, so dass die gesamte Weltliteratur bis 1967 lediglich 300 Beschreibungen derartiger Fälle zählte (59, 185).

Das in der Literatur beschriebene Krankheitsbild war weder von der Symptomatik, vom klinischen Verlauf noch von der Prognose her einheitlich.

So publizierte schon 1856 der berühmte Berliner Pathologe RUDOLF VIERCHOW vier Erkrankungsfälle einer Aspergillose mit histologischem Befund und grenzte diese unter dem Begriff „Mykosen“ von den Dermatomykosen ab (197).

Im gleichen Jahr erfolgte durch FRIEDREICH die Erstbeschreibung eines Aspergilloms und nicht, wie fälschlich angenommen, erst 1938 durch DEVE durch eine radiologische Beschreibung (71).

RENON berichtete schon 1897 über die Aspergillose als eine Berufskrankheit der Taubenmäster, Perückenmacher und Schwammreiniger (71).

STICKER und SAXER fassten 1900 in einem Handbuch anhand von Fallbeschreibungen das Krankheitsbild der pulmonalen Aspergillose zusammen (165, 184).

Eine Sonderform scheint die von CHAMPBELL 1932 beschriebene exogene allergische Alveolitis der Farmer zu sein (Farmerlunge) (29), die 20 Jahre später von HINSON als „allergische bronchopulmonale Aspergillose“ klassifiziert wurde (75). Bei dieser Erkrankung spielt der auslösende Erreger (in diesem Falle Aspergillus) keine zentrale Rolle mehr, sondern die daraus resultierende allergische Reaktion.

Neben diesen verschiedenen Manifestationen wurden auch unterschiedliche Therapieformen beschrieben.

1947 kam es erstmals zu einer erfolgreichen Resektion eines Lungenaspergilloms durch GERSTL (54, 73, 76, 81). Seitdem gilt die operative Behandlung dieser Krankheitsform als Mittel der Wahl. Allerdings werden schon seit den 50er Jahren kontroverse Diskussionen hinsichtlich Indikation und Zeitpunkt einer Operation sowie der Operabilität von Aspergillomen geführt.

Neben den operativen Verfahren gab es 1956 erste Berichte über antifungale Medikamente. So wurden 1953 von DUTSCHER erstmals Amphotericin A und Amphotericin B als Nebenprodukte der Gärung von *Streptomyces nodosus*, einer Bodenactinomycete, isoliert (53). DUTSCHER war es auch, der 1956 erste Berichte über die antifungale Aktivität des Amphotericins veröffentlichte. Ebenfalls im Jahre 1956 gelang GOLD die Herstellung von Amphotericin B aus Actinomyceten. Neben der systemischen Gabe der entwickelten Antimykotika gab es auch bald Versuche, diese lokal an den Ort der Mykose zu applizieren (1).

Im Laufe der letzten 15 Jahre finden sich immer mehr Veröffentlichungen über eine besondere Art der pulmonalen Aspergillusinfektion, die invasive bronchopulmonale Aspergillose (IPA). Sie ist nahezu ausschließlich bei immunsupprimierten Patienten anzutreffen. Dieses Patientengut soll Bestand der vorliegenden Dissertation sein.

Um die Problematik dieser Infektion besser verstehen zu können, werden im weiteren Pilze unterschiedlicher Formen und ihr Pathogenitätsverhalten beschrieben. Primär werden die durch Aspergillus bedingten Krankheitsbilder hervorgehoben. Es werden unterschiedliche diagnostische Möglichkeiten beschrieben, um die Problematik der entsprechenden Diagnose zu erörtern.

## ▶ 1.2 Pilze

### 1.2.1 Eigenschaften und Klassifikation

Bei Pilzen handelt es sich um eine heterogene Gruppe eukaryontischer Organismen, die mehr als 100.000 Arten umfasst.

Obwohl Pilze nach traditioneller Auffassung der Botanik zugeordnet werden, weisen sie einige pflanzenuntypische Merkmale auf:

- Wegen fehlender Plastiden und photosynthetischer Pigmente sind Pilze nicht zur Photosynthese befähigt. Sie benötigen daher organisches Material als Nährstoffquelle und sind somit auf eine saprophytische, parasitische, carnivore oder symbiotische Lebensweise angewiesen. Im Gegensatz zu den autotrophen Pflanzen sind Pilze also heterotroph.
- Die Zellwand besteht meist aus Chitin (vgl. Insekten) und Hemicellulosen.
- Anstelle von Stärke wird Glykogen als Reservestoff genutzt, spezielle Speicherorgane fehlen.

Im Gegensatz zu Bakterien, die nur ein Zellkernäquivalent besitzen, zeichnen sich Pilze durch das Vorhandensein eines echten Zellkerns aus. Ihre DNA wird also von einer Membran umgeben. Man bezeichnet sie daher auch als Eukaryonten.

Die einfachste Strukturform eines Pilzes stellt der einzellige und lediglich zur Knospung befähigte Sprosspilz dar (z.B. *Saccharomyces cerevisiae*/Bierhefe, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*).

Bei den meisten Pilzen findet man komplexere Strukturen in Form von vielzelligen, fadenförmigen Vegetationskörpern. Sie werden daher auch als Fadenpilze bezeichnet. Der gesamte von einer Spore abstammende Zellverband (Thallus) besteht aus verzweigten Pilzfäden (Hyphen), die durch Wachstum ohne Teilung zustande kommen. Am Aufbau der Hyphe erkennt man, ob es sich um niedere oder höhere Pilze handelt. Niedere Pilze sind Querwandlos, höhere Pilze sind septiert, d.h. sie besitzen Querwände. Verschachteln sich mehrere Hyphen ineinander, so wird das entstehende Gebilde als Myzel bezeichnet. Ist das Hyphengeflecht locker strukturiert, liegt eine Kolonie vor. Ausgangspunkt für die Bildung eines neuen Thallus sind entweder Sporen oder Konidien.

Sporen entstehen durch Vereinigung unterschiedlichen Erbmateriale auf sexuellem oder asexuellem Wege. Es existieren sowohl bewegliche als auch unbewegliche Formen. Bei Konidien handelt es sich um asexuelle Fortpflanzungsformen, die sich durch Knospung und Differenzierung einer Hyphe entwickeln.

Die Vermehrung der Pilze kann prinzipiell auf zweierlei Arten stattfinden:

- Sprossung (Sprosspilze)
- Hyphenwachstum (Fadenpilze)

Als Dimorphismus bezeichnet man Ausnahmen, die je nach Umweltbedingungen entweder in Sprosspilz- oder in Fadenpilzformen vorliegen. U.a. kann man dies bei

Candida, Sporothrix, Histoplasma capsulatum und Paracoccidioides brasiliensis beobachten.

Es existiert für Pilze eine Systematik anhand derer sich die Zuordnung eines bestimmten Pilzes zu Gattung, Familie, Ordnung, Klasse und Abteilung entnehmen lässt. In der Klinik wird ungeachtet dieser mikrobiologischen Einteilung eine einfachere Klassifikation der humanpathogenen Pilze bevorzugt. Danach werden drei Gruppen unterschieden:

- Dermatophyten: z.B. Trichophyton, Microsporium, Epidermophyton
- Hefen (Sprosspilze): z.B. Candida, Cryptococcus neoformans, Malassezia furfur
- Schimmelpilze: z.B. Aspergillus

Eine vierte, klinisch relevante Gruppe stellen die dimorphen Pilze dar. Hierzu zählen u.a. Histoplasma capsulatum und Blastomyces dermatitidis (8, 55, 112, 148, 169).

### 1.2.2 Pathogenitätsverhalten von Pilzen

Pilze sind als Krankheitserreger bekannt. Alle pathogenen Formen einer Pilz-erkrankung wurden mit der alten Vierchow'schen Begriffsfassung Mykose beschrieben. Diese Begriffsfassung erwies sich als zu allgemein, so dass heute fünf Formen differenziert werden (112):

- Mykosen
- Mykositation
- Mykoallergiose
- Mykotoxikosen
- Myzetismus

#### ▷ Mykosen

Der Begriff Mykose beschreibt durch Pilze verursachte Infektionskrankheiten. Man versteht hierunter den Befall, die Ausbreitung und die Destruktion von vitalem Gewebe (141).

Erreger von Mykosen können eine obligatorisch-pathogene- oder fakultativ-pathogene Potenz besitzen. Im letzteren Fall kann sich, bedingt durch oft abnorme anatomische Verhältnisse, die normale Saprophytenflora in das umgebende Gewebe ausbreiten. Zu den Mykosen zählt unter anderem auch die bronchopulmonale invasive Aspergillose (8, 24, 55, 112, 148, 169).

#### ▷ Mykositation

Ähnlich wie bei den Mykosen besteht eine Besiedlung fakultativ-pathogener Keime in abnormen Gewebsstrukturen. Im Gegensatz zu den Mykosen bleibt der Ausbreitungsprozess im Regelfall auf das veränderte Areal beschränkt. Das Aspergillom in

einer vorgeformten Kaverne (beispielsweise nach Lungen-Tuberkulose) entspricht dieser Variante (8, 24, 112, 148).

### ▷ Mykoallergiosen

Hierunter werden alle Allergieformen zusammengefasst, die sich auf myzetische Allergene zurückführen lassen. Als Beispiel sei die allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) erwähnt (8, 24, 55, 112, 148, 169).

### ▷ Mykotoxikose

Neben den Erkrankungsformen, die durch den direkten Kontakt mit Pilzen entstehen, ist auch eine Vielzahl von Vergiftungserkrankungen bekannt. Sie werden durch Giftstoffe (Mykotoxine) hervorgerufen, die verschiedene Pilze in ihrem Stoffwechsel produzieren. Man fasst diese Krankheitsform unter dem Begriff Mykotoxikose zusammen. Ein bekanntes Mykotoxin ist das von Schimmelpilzen produzierte Aflatoxin (8, 24, 55, 112, 148, 169).

### ▷ Myzetismus

Unter diesem Begriff versteht man eine Pilzvergiftung durch Inhalationsstoffe von Großpilzen (141).

Die einzelnen mykotischen Erreger können in drei verschiedene Formen unterteilt werden. Man unterscheidet (8, 24, 112, 148):

- apathogene Keime
- obligatorisch pathogene Keime
- fakultativ pathogene Keime

Lassen sich die Lebensansprüche eines Keimes nicht mit den Lebensbedingungen des Wirtorganismus vereinbaren, so gilt dieser als apathogen.

Obligatorisch pathogene Keime können Anforderungen an die Lebensweise des Wirtorganismus adaptieren oder sind schon zuvor deckungsgleich. Auch bei guter Abwehrlage des Wirtes besitzen sie eine pathogene Penetranz.

Unter normalen Bedingungen wird die pathogene Potenz fakultativ-pathogener Keime von den Abwehrmechanismen des Wirtorganismus begrenzt, aber nicht ausgeschaltet. Pathogenität des Keimes und Abwehrmaßnahmen des Körpers stellen somit einen Gleichgewichtszustand dar. Bei einer Veränderung der Abwehrlage ist dieses Gleichgewicht gestört. Das Keimwachstum überwiegt, und es kommt zur Entstehung sekundärer Mykosen.

Bei fakultativ-pathogenen Keimen werden folgende infektionsbegünstigende Faktoren unterschieden (8, 24, 112, 148):

- exogene Faktoren (z.B. Feuchtigkeit, Wärme, Oberflächenreizung)
- endogene Faktoren (z.B. Immundefekte, Malignome, Endokrinopathien)
- mittelbar-endogene Faktoren (z.B. Immunsuppressiva, Zytostatika, Antibiotika)
- massive externe Exposition (z.B. Umbau- oder Abbruchmaßnahmen)

## ▶ 1.3 Aspergillus

### ▷ Einteilung

Die Gattung *Aspergillus* gehört in der biologisch systematischen Ordnung der Pilze zur großen Klasse der *Eumycetes*. Sie wird in 3 Unterklassen untergliedert:

- *Basidiomycetes*
- *Ascomycetes*
- *Hyphomycetes*

*Aspergillus* wie auch *Penicillium* werden den *Ascomycetes* (Schlauchpilze) zugeordnet (80). Im allgemeinen Sprachgebrauch werden sie als Schimmelpilze bezeichnet.

### ▷ Aspergillus-Spezies

Bisher sind ca. 350 *Aspergillus*arten bekannt (13, 148). Als menschenpathogen sind hierbei mindestens 13 Arten anzusehen (15, 148):

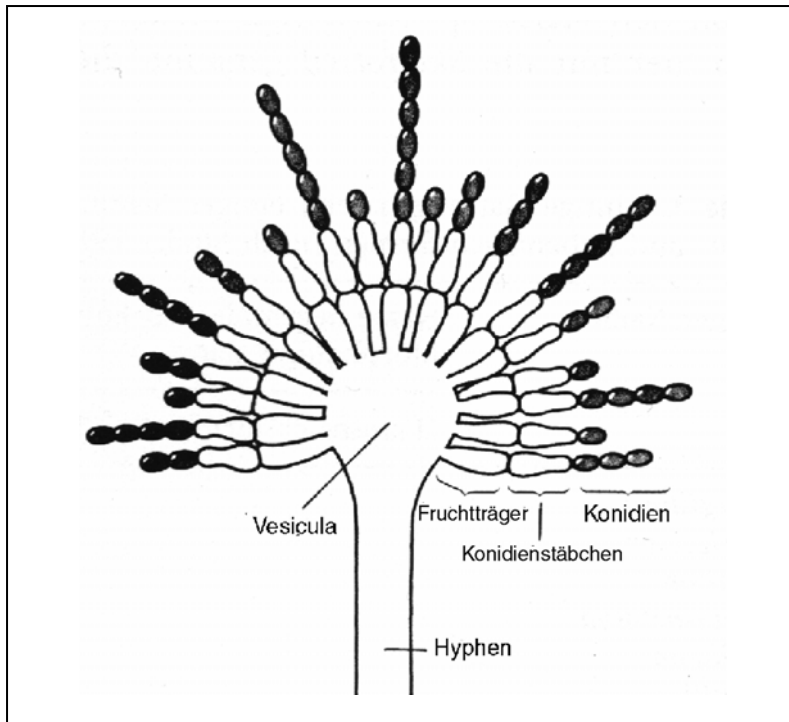
*A. fumigatus*, *A. niger*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. sydovi*, *A. terreus*, *A. ustus*, *A. versicolor*, *A. amstelodami*, *A. oryza*, *A. restrictus*, *A. candidus*, *A. nidulans* und *A. glaucus*.

Die größte Bedeutung der oben genannten *Aspergillus*arten bezüglich ihrer Pathogenität haben *A. fumigatus*, *A. niger* und *A. flavus* (13, 15, 80, 148).

### ▷ Vermehrung

Die Vermehrung der *Aspergillen* erfolgt durch Sporenbildung. Nach Art ihrer Entstehung unterscheidet man geschlechtliche und ungeschlechtliche Sporen. Bildet ein Schimmelpilz beide Formen, wird er als „perfekt“ bezeichnet. Allerdings spielen für die Verbreitung der Schimmelpilze die ungeschlechtlichen Sporen die Hauptrolle, da sie in sehr großer Zahl auf den verschiedensten Substraten gebildet werden (8).

Das Auskeimen der Sporen erfolgt über eine Vergrößerung und zunehmende Randschärfe. Aus einer zapfenförmigen Vorwölbung entwickelt sich rasch ein zarter Keimschlauch mit seitlichen Verzweigungen, den Pilzfäden (Hyphen). Diese Pilzfäden haben blasenförmige Endanschwellungen (Vesiculae) mit den Fruchträgern (Sporangien), den Konidienstäbchen (Sterigmen) und den kugeligen Konidien (Exosporen), die auch als Konidiosporen bezeichnet werden (13).



**Abb. 1.** Sporenbildung bei *Aspergillus* sp.

### ► Vorkommen

*Aspergillus*-Spezies treten ubiquitär in der Umwelt auf.

Als chlorophylllose Lebewesen sind Schimmelpilze auf einen heterotrophen Kohlenstoffwechsel angewiesen und nutzen als eukaryote Lebewesen Glykogen als Nährstoffreserve. Sie leben vom Abbau höherer Moleküle und bilden eine Reihe von Enzymen wie Amylase oder Invertase, außerdem können sie Cellulose und Chitin abbauen (112). Wegen ihrer zum Teil ausgeprägten Enzymwirkung werden verschiedene *Aspergillus*-Arten in der Industrie verwertet (8).

Schimmelpilze der Gattung *Aspergillus* sind weltweit verbreitet (55, 59, 119, 131, 138). Einige *Aspergillus*-Arten bevorzugen tropische und subtropische Regionen (138), wobei insgesamt Anzahl und Individuenvielfalt in Richtung Tropen zunehmen. In Europa ist beispielsweise ein erhöhtes Aufkommen des *A. niger* von Norden nach Süden zu verzeichnen (59).

Besonders in den oberen Erdbodenschichten der gesamten Natur sind Schimmelpilze der Gattung *Aspergillus* weit verbreitet (8), häufig sind sie auch auf Heu und siliertem Getreide anzutreffen, ferner bei Haustieren und ganz speziell bei Wasservögeln (13).

Sie leben meist saprophytisch oder parasitär auf absterbenden Vegetationen. Von dort gelangen ihre Sporen in die Atmosphäre und erreichen von Anfang Mai bis Ende Oktober die höchste Dichte. Neben der Jahreszeit spielen geographische Lage und meteorologische Faktoren eine Rolle für das Auftreten in der Außenluft (8, 131).



Wesentlich öfter ist dieser Pilz allerdings innerhalb von Gebäuden nachzuweisen, so dass er als typischer „Raumpilz“ bezeichnet wird (59). Ein bevorzugter Lebensraum ist die Topferde von Zimmerpflanzen, vor allem in der Nähe von Heizkörpern (59, 179, 180, 181).

Eine große Problematik stellt das Auftreten von Aspergillus-Spezies im Krankenhaus dar. An folgenden Stellen ist dies besonders nachgewiesen:

- in Staub und Luft von Klinikräumen (v.a. *A. niger*)
- in aseptischen und septischen Operationsräumen, trotz Desinfektionsmaßnahmen
- in frisch entnommenen Aortenstücken
- im Inhalationsraum (*A. glaucus*, *A. fumigatus*)
- an der Oberfläche noch nicht benutzter Kunststoffbeutel
- im Bereich von Kanülenschutzkappen (u. a. *A. niger*)

Auch in Arzneimitteln, z.B. Augensalben, konnte ein Vorkommen von Aspergillus-Spezies (*A. niger*, *A. flavus*, *A. versicolor* und *A. nidulans*) aufgezeigt werden (8).

Beim Menschen sind Aspergillus-Arten u.a. von Zehennägeln, Fingernägeln und vom äußeren Gehörgang, seltener von der Haut, isoliert worden. Bei ca. 1% der Rachenabstriche gesunder Personen können Aspergillus-Spezies gefunden werden (8). Im menschlichen Körper können Aspergillen außerdem im Gewebe traumatisierter Haut, in Verbrennungsgebieten oder anderen Wundbereichen nachgewiesen werden (46, 112, 169).

#### ▷ Erkrankungen durch Aspergillus - Spezies

Von essentieller Bedeutung ist die Aspergillus-Infektion innerer Organe, vor allem des gesamten Respirationstraktes mit Lunge und Pleura. Sie wird zu den systemischen Mykosen gezählt (131).

Aspergillus-Sporen sind die ständigen Begleiter des Menschen und gelangen laufend in unsere Atemwege. Die Absiedlung der Sporen erfolgt also vor allem bronchogen. Eine gestörte Reinigungsfunktion des bronchopulmonalen Systems stellt dabei einen entscheidenden, die Absiedlung fördernden Faktor dar. Die Aspergillussporen haben eine große Anpassungs- und Widerstandsfähigkeit, die ihre weitere Existenz garantieren (13).

Begünstigende Faktoren stellen zudem eine gute O<sub>2</sub>-Zufuhr, warmes, feuchtes Milieu und eine leichte Erniedrigung des pH-Wertes dar, während alkalisches Milieu hemmend wirkt (103).

Entscheidend für die Entstehung einer Aspergillus-Mykose (invasive Aspergillose) ist der Status des Immunsystems eines befallenen Organismus. Erst eine Resistenzminderung etwa durch konsumierende Krankheiten und offensichtlich auch durch massierte, länger dauernde chemotherapeutische, antibiotische Behandlung und Applikation von Cortikosteroiden und immunsuppressiven Substanzen führt in der Regel zu einer Aspergilluserkrankung nach einem Aspergillusbefall. Unter diesen Umständen kann der saprophytisch lebende Aspergillus auch zum Parasiten

werden. Aus diesem Grund werden Aspergillen auch als fakultativ parasitär bezeichnet (13, 19, 27, 37, 42, 84, 101, 155, 172, 177).

Zu den weiteren Erkrankungsformen durch Aspergillus-Spezies zählen die allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) und das Aspergillom. Beide Erkrankungsformen werden im nächsten Kapitel ausführlich beschrieben.

### ▶ Aspergillus-Mykotoxikose

Neben Erkrankungsformen, die durch Aspergillus-Spezies direkt verursacht werden, treten außerdem Vergiftungen auf, verursacht durch toxische Stoffwechselprodukte der Schimmelpilze. Diese Mykotoxine können unter bestimmten Bedingungen von verschiedenen Aspergillus-Spezies gebildet werden. Bei einer Vergiftung durch diese Stoffwechselprodukte spricht man auch von einer Aspergillus-Mykotoxikose (55).

Das von *A. flavus* gebildete Toxin bezeichnet man als Aflatoxin. Es kommt als Aflatoxin B1, B2, G1, G2, M1 und M2 vor, wobei laut GEDEK in erster Linie B1, G1 und M1 als krankheitserregend gelten (55). Neben der Toxizität ist bei Aflatoxin B1 eine erhebliche Kanzerogenität bekannt. Die Gifanreicherung dieses Aflatoxins ist in Getreideprodukten und Nüssen (Erdnüssen) am häufigsten beobachtet worden (59). Eine ähnliche, wenn auch geringere Toxizität besitzt Ochratoxin A, das von *A. ochraceus* gebildet wird. Unter anderem kann es zu einem akuten Nierenversagen führen (148). Ochratoxin A konnte schon in verschiedenen Nahrungsmitteln nachgewiesen werden (59). *A. terreus* bildet Citreoviridin, ein Neurotoxin. Durch unsachgemäß gelagerten Reis fand man Intoxikationen gehäuft in Japan vor dem zweiten Weltkrieg (55). Hepato- und neurotoxische Wirkung besitzt das von *A. oryzae* gebildete Maltoryzin. Patulin wird von verschiedenen Aspergillus-Arten gebildet. Es lässt sich in Reis und Futtermitteln nachweisen und wirkt neurotoxisch und kanzerogen (59). Sterigmatocystin heißt das giftige Stoffwechselprodukt von *A. versicolor* und findet sich u.a. in Maismehl, Reis und Gerste. Carcinogenität wird bezüglich der Leber und Haut beschrieben (148).

Es gibt weiterhin noch eine Vielzahl an Aspergillus-Spezies mit für den Menschen schädlichen Mykotoxinen, die hier aufgrund ihres verhältnismäßig geringen Auftretens nicht einzeln aufgeführt werden.

Laut BÖSENBERG dürften akute Vergiftungen - zumindest in Europa - selten sein, obwohl es eine große Anzahl an Aspergillus-Toxinen gibt (59). Dies darf aber nicht über die Gefährlichkeit dieser Toxine hinwegtäuschen, da in verschiedenen Ländern (u.a. Uganda, Thailand, Indien, Kanada, Frankreich und auch Bundesrepublik Deutschland) Todesfälle beispielsweise nach Verzehr aflatoxinhaltiger Nahrungsmittel beschrieben wurden (55).

## ▶ 1.4 Hauptmanifestationen des bronchopulmonalen Befalls mit Aspergillus

Abhängig vom Grad der Immunsuppression sowie vom Zustand des Lungengewebes kann sich die pulmonale Aspergillose auf verschiedene Weise manifestieren (26, 111, 131, 150, 152). Für die Einteilung einer pulmonalen Aspergillusinfektionen gibt es verschiedene Möglichkeiten. Üblicherweise können die einzelnen Varianten in drei Hauptkrankungstypen eingeteilt werden, wobei ein kontinuierliches Spektrum der verschiedenen Krankheitsentitäten bei pulmonaler Aspergillose existiert, die auch wechselseitig ineinander übergehen können (8, 22, 56, 57, 58, 106, 107, 108, 122, 123):

- Allergische bronchopulmonale Aspergillose
- Aspergillom
- Invasive bronchopulmonale Aspergillose
- Semi-invasive Aspergillose

### 1.4.1 Allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA)

Nach AHMAD et al. (2) wurde schon im Jahre 1887 von POPOFF ein Zusammenhang zwischen Asthma bronchiale und Aspergillose gesehen. Die erste Beschreibung der Zusammenhänge fand 1952 durch HINSON statt (75).

Die ABPA gehört zu dem Formenkreis der Überempfindlichkeitsreaktionen auf die Antigene des Schimmelpilzes Aspergillus. In den meisten Fällen liegt eine intra-bronchiale Pilzbesiedlung vor, welche zu den allergischen Reaktionen vom Typ I, III und wahrscheinlich auch Typ IV führt (123, 124).

Über eine Immunglobulin E (Ig E) vermittelte Typ I-Sofortreaktion können durch Mastzelldegeneration u.a. Bronchospasmen auftreten (22). Im Rahmen der Typ III-Reaktion bilden sich Antigen-Antikörperkomplexe (Immunkomplexe), die eine Komplementaktivierung mit nachfolgenden gewebsschädigenden Reaktionen auslösen (123, 124). Zudem kommt es zum Erguss von hochviskösem Schleim, der einerseits wiederum die Aspergillen in den Bronchien festhält und andererseits deren Lumina verlegt. In der englischsprachigen Literatur wird dies auch als „mucoïd impaction“ bezeichnet (22, 123, 124, 133, 166, 176). Anhaltende entzündliche endobronchiale Reaktionen können sogar zur Destruktion des Bronchus und zur Ausbildung typischerweise proximal gelegener sakkulärer Bronchiektasen führen (93). 30% der Patienten können auch symptomlos sein (129).

Die Computertomographie spielt in der Diagnostik der ABPA eine unterschiedliche Rolle (14, 70, 132, 147, 163). Sie reicht von einem unauffälligen Befund bis hin zu charakteristischen Veränderungen (s.u.). Zusätzlich zum Antigenscreening per ELISA werden gegenwärtig Antikörpertests entwickelt (12, 130).

Die Stadieneinteilung beinhaltet ein akutes Stadium, eine Remissionsphase, die Exazerbation, das chronische, kortikoidsteroidresistente Stadium und die finale Fibrose (5, 24, 79, 86, 87, 164, 199, 201).

Ursächlich kommt zumeist eine Allergeninhalation in Frage, doch können auch Aspergillome über den Bronchialanschluss zu einer chronischen Auseinander-

setzung mit Aspergillusantigenen führen. KLEIN, MINTZER, NICOLAS und ROOS beschreiben einen bevorzugten Befall der Oberlappenregion, wobei man zwischen Veränderungen des Bronchialtraktes und des Lungenparenchyms unterscheiden muss (93, 125, 129, 156, 157).

Wie erwähnt, gilt der Nachweis von zentral lokalisierten Bronchiektasen als charakteristischer Befund. Dilatierte, wandverdickte Bronchien imponieren als schienenartige, d.h. parallel angeordnete lineare Verdichtungen - die sogenannten „tramline-Zeichen“ (46, 51, 93, 125, 156, 157, 158). ROOS und FISCHER beschreiben in 25-65% ihrer Fälle bandförmige Verschattungen - sog. „toothpaste“ - und „glovefinger-shadows“, die eine vollständige Mukoidimpaktion des Bronchus darstellen (51, 156, 157). Eine hiläre Lymphknotenvergrößerung kann durch eine endobronchiale Reaktion auf den Erreger und damit erhöhter Schleimbildung mit Entstehung obstruierender Schleimpfropfen vorgetäuscht sein (125, 156, 157). Der radiologische Befund kann dabei variieren oder längere Zeit bestehen bleiben, abhängig davon, ob der Patient den Mukus expektoriert (125). Als Folge der proximalen Bronchialobstruktion können Atelektasen, irreversible Schrumpfungsprozesse oder regionale Überblähungen entstehen (93, 129, 156, 157).

Da aber die geschilderten Röntgenzeichen nicht pathognomonisch sind, kann durchaus trotz Nachweis der laborchemischen Parameter ein unauffälliges Thoraxröntgenbild vorhanden sein (129). So hängt die Sicherung der Diagnose vom Ergebnis einer kombinierten klinischen, laborchemischen und radiologischen Untersuchung ab.

Zusammenfassend sprechen für eine allergische bronchopulmonale Aspergillose folgende Hauptsymptome (62, 93, 125, 129, 156, 157):

- Asthma
- Bluteosinophilie
- positive Hautreaktion
- präzipitierte Antikörper gegen Aspergillus-Antigen
- erhöhte spezifische Ig E-Titer
- pulmonale Infiltrate und zentrale Bronchiektasen

Kausal ergibt sich therapeutisch keine chirurgische Konsequenz (35, 185). Die Therapie der Wahl besteht in der systemischen Applikation von Glukokortikoiden (6, 26, 31, 64, 67, 160). Rezidive sind trotzdem möglich (195). Bei Kortikoid-Nonrespondern gilt Itraconazol als Alternative.

Computertomographie und Spirometrie gelten in der Verlaufskontrolle der ABPA als wichtige apparative Untersuchungen (163, 173).

## 1.4.2 Aspergillom

Aspergillom bedeutet Pilzball. Dieser entsteht durch die Besiedlung vorbestehender Kavernen mit inhalierten Aspergillus-Sporen. Die Mykositation einer örtlich begrenzten Gewebsanomalie durch opportunistische Pilze wird beim Aspergillom meist durch *A. fumigatus* verursacht, wesentlich seltener durch *A. flavus* und *A. niger* (21, 111, 192).

Das Aspergillom entsteht bei Patienten mit normalem Immunstatus und vorbestehenden Höhlen bzw. Kavernen im Lungenparenchym (22, 101, 118, 123, 124, 145, 146, 176). Es stellt eine nicht-invasive Form der pulmonalen Aspergillose dar. Zu den häufigsten pulmonalen Vorerkrankungen zählen die Tuberkulose (> 25 % der Fälle) und Sarkoidose (22, 106, 107, 108, 118, 133). Eher seltener kommt es in Abszess- und Karzinomhöhlen sowie Bullae vor (22, 106, 107, 108, 176). Bronchiektasen, beispielsweise nach abgelaufener ABPA, sind für das Aspergillom ebenfalls prädisponierend (123, 124, 133, 166, 176).

Das radiologische Bild eines Aspergilloms ist pathognomonisch. Es kommt als intrakavitäre Masse mit umgebender Luftsichel und Mobilität bei Lagewechsel des Patienten zu Darstellung.

Histologisch stellt das Aspergillom ein Konglomerat von Aspergillen, Schleim, Entzündungszellen und Detritus dar (22, 106, 107, 108, 151).

Ein Aspergillom kann lange Zeit klinisch inapparent bleiben. Häufig verursacht es produktiven Husten, Dyspnoe sowie intermittierende, teils auch massive Hämoptysen (22, 101, 106, 107, 108, 123, 124, 151, 166).

Im Laufe der Zeit kann es aber auch absterben und durch eine Bronchusdrainage abgehustet werden. Andererseits können die toten Pilzmassen in einer Kaverne kalzifizieren (20).

Klinisch äußert sich das Aspergillom häufig durch produktiven Husten, Dyspnoe sowie intermittierende, teils auch massive Hämoptysen (22, 101, 106, 107, 123, 124, 151, 166).

Das pulmonale Aspergillom ist die einzige Aspergilloseform mit primär chirurgischer Konsequenz (35, 41, 54, 76, 192).

## 1.4.3 Invasive bronchopulmonale Aspergillose (IPA)

Bei der invasiven bronchopulmonalen Aspergillose handelt es sich generell um eine Erkrankung des schwer immunsupprimierten Patienten mit fortgeschrittener Granulozytopenie unter 1000 Zellen/ $\mu$ l (4, 9, 10, 102, 106, 107, 108, 118, 123, 133, 144, 145, 151, 166, 168, 206).

Nur in sehr seltenen Fällen wird in der medizinischen Fachliteratur eine IPA des gesunden Organismus beschrieben. Diskutiert wird ursächlich eine lokale Resistenzschwäche oder eine Überflutung mit Pilzsporen. Die Gefahr einer solchen Exposition ist primär bei bestimmten Berufsgruppen, wie z.B. bei Landwirten, Bäckern oder Arbeitern in der Holzindustrie gegeben (4, 92, 101, 109, 191).

Die größte Schutzfunktion gegen eine Aspergillusinfektion beim Gesunden spielt die phagozytäre Abwehr (101, 155). Inhalierter Aspergillus-Konidien werden vor allem durch die ortständigen Makrophagen abgetötet (4, 22, 43, 101, 123, 145, 155, 167, 168, 177, 198). Zwar können einzelne Aspergillus-Sporen im Bronchialsystem verbleiben und auskeimen, die entstehenden Hyphen werden vor allem von neutrophilen Granulozyten und teilweise auch von Monozyten vernichtet (4, 22, 43, 101, 104, 146, 155, 168, 176).

Makrophagen sind außerdem in der Lage, Zytokine freizusetzen (155, 168, 187). Zu diesen zählen Interleukine, Interferone, CSF (Colony-Stimulating-Factors) und TNF (Tumor-Nekrose-Faktor) (121, 168). Durch die Freisetzung von Zytokinen wird die phagozytäre Abwehr zum Schutz gegen die Aspergillus-Infektion zusätzlich aktiviert (43, 155, 168). Dies geschieht vor allem über eine Steigerung der zytotoxischen Aktivität von Makrophagen, chemotaktische Wirkung auf Phagozyten, Wachstum von Lymphozyten und eine Stimulation der Myelopoese mit Anstieg der Granulozytenzahl (121, 187).

Eine Störung der zellulären Abwehr hat somit zur Folge, dass zum einen eine Keimung der Aspergillus-Sporen ungehindert stattfinden kann, zum anderen auch entstehende Aspergillus-Hyphen nicht mehr ausreichend vernichtet werden können (22, 47, 102, 155).

Die Pathogenität des Schimmelpilzes Aspergillus ist immer an das Eindringen ihrer Hyphen in das Gewebe gebunden. Im Gegensatz zu den Sporen besitzen Aspergillus-Hyphen die Fähigkeit, invasiv zu wachsen (38, 74, 123, 124, 155). Nach Inhalation und Ausbreitung der Aspergillen im Bronchialsystem kommt es bei Immunsuffizienz zu einer Invadierung der Hyphen in die Bronchialwände. Bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung dringen die Aspergillus-Hyphen weiter in die parallel zu den Bronchien verlaufenden Arterien vor. Es handelt sich hierbei um ein sogenanntes angioinvasives Wachstum (22, 24, 45, 74, 102, 144).

Durch die Invasion der Blutgefäße kommt es zu einer lokalen Thrombose mit nachfolgender hämorrhagischer Infarzierung. Je größer das thrombosierte Gefäß, desto größer ist auch das Ausmaß des Infarktes, der sich auf segmentale und lobäre Ebene ausweiten kann (90, 98, 102, 108).

Histopathologisch stellt die IPA eine abszedierende Entzündung des Lungenparenchyms dar, in deren Folge Komplikationen wie Thrombosen, Embolien, Nekrosen und Haemorrhagien möglich sind. Dies alles wird durch eine geschwächte Abwehr zusätzlich noch begünstigt (96, 202). Klinisch können eine akute- und chronische Form der IPA unterschieden werden (16, 49, 78).

Die IPA verursacht vor allem bei Risikopatienten mit geschwächter Abwehr (z.B. granulozytopenische Phasen bei Leukämiepatienten) eine bis zu 100 prozentige Letalität (41, 173, 189, 190, 196). Eine massive Blutung stellt wohl die häufigste tödliche Komplikation dar (30, 48, 202). So kann eine Blutung aus den Interkostalarterien kann schon bei erstmaligem Auftreten zum Tode führen (207). Ursachen für die hohe Letalität der IPA sind weiterhin foudroyante Pneumonien sowie die Sepsis durch bakterielle Superinfektion.

Eine weitere Ausbreitung der IPA kann auf hämatogenem Wege erfolgen, ebenso ist eine Streuung der Aspergillen in den gesamten Körper möglich.

Als ursächliche Erreger konnten zumeist *A. fumigatus*, aber auch *A. flavus*, *A. niger*, und *A. glaucus* isoliert werden (111). Allerdings ist *A. fumigatus* mit 85 – 90 % der Fälle (42, 43, 101, 155) diejenige Spezies, welche eine IPA am häufigsten beim Menschen verursacht (22, 38, 106, 118, 133, 144, 161, 166, 183, 205), gefolgt von *A. flavus* mit 5 – 10 % der Fälle (4, 183).

*A. fumigatus* befällt bevorzugt das Bronchopulmonalsystem des Menschen und ist mit Abstand der wichtigste pathogene Schimmelpilz für dieses Organsystem. Er ist ausgesprochen thermotolerant und wächst in einem weiten Temperaturbereich von 12° C - 55° C. Sein Wachstumsoptimum liegt allerdings bei 37° C bis 43° C. *A. fumigatus* ist der Schimmelpilz mit der stärksten pathogenen Potenz.

*A. fumigatus* ist die am schnellsten wachsende Spezies (43), außerdem sind dessen Sporen mit einer Größe von 2,5 – 3 µm Durchmesser sehr klein (101, 155, 205). Sie können daher tief in die Lunge bis in die Alveolen (0,2 mm Ø) eindringen. Durch das Zusammenwirken von Zilienbewegung und dem Hustenreflex können Fremdpartikel bis zu einer Größe von 5µm nicht in die Alveolen gelangen (42, 43, 101, 168, 205). Eine hydrophobe Proteinschicht macht diese Spezies sehr widerstandsfähig gegen Umwelteinflüsse und Abwehrmechanismen des Wirtes (43). Besser und in größerem Umfang als die Sporen der anderen Aspergillus-Spezies interagieren die *A. fumigatus*-Konidien mit Laininin, Fibrinogen und Fibronektin. Dies könnte eine bessere Adhäsion in den Luftwegen zur Folge haben (42, 43, 155). Sekretorische Proteasen und Phospholipasen, über die die *A. fumigatus*-Hyphen verfügen, scheinen nicht ursächlich für das invasive Wachstums zu sein (42, 101, 155).

*A. fumigatus* erzeugt ein Antibiotikum, das *Fumigatin*, dessen Beteiligung am Krankheitsgeschehen noch unbekannt ist (94). Es wird vermutet, dass das von *A. fumigatus* ausgeschiedene Mykotoxin *Gliotoxin* für die Entstehung von Lungenerkrankungen mitverantwortlich ist (148). Der Schlüsselfaktor für die Pathogenität von *A. fumigatus* ist trotz zahlreicher biochemischer und immunologischer Studien noch nicht bekannt (43, 101, 155).

In der klinischen Symptomatik zeigen sich Zeichen wie antibiotikarefraktäres Fieber, Husten, Dyspnoe und atemabhängige pleuritische Thoraxschmerzen, bei fortgeschrittener IPA aber auch Hämoptysen, die auch in Form von massiven Blutungen auftreten können (5, 19, 43, 123, 156, 172, 199, 206). Der Wert des C-reaktiven Proteins (CRP) ist oftmals erhöht. Im Blut neutropenischer Patienten kommt es häufig in erhöhter Konzentration vor (43).

Häufig ist antibiotikarefraktäres Fieber bei immunsupprimierten Patienten das einzige Frühsymptom bei IPA (37, 42, 115). Bei Patienten unter Kortikosteroidtherapie kann dieses Symptom nicht zur Früherkennung herangezogen werden, da in diesen Fällen im Rahmen der IPA kein Fieber auftritt.

Den wichtigsten Risikofaktor einer invasiven bronchopulmonalen Aspergillose stellt die protrahierte Neutropenie dar. Diese kann durch chemotherapeutische Behandlung hämatonkologischer Patienten, knochenmarktoxische Substanzen (z.B. CMV-Therapie), Knochenmark- bzw. Einzelorgantransplantation oder hämatologische Erkrankungen hervorgerufen werden. Vor allem Dauer und Ausmaß der Neutropenie sind von entscheidender Bedeutung. Eine Neutropenie entsteht besonders häufig bei Patienten, die aufgrund hämatonkologischer Erkrankungen mit aggres-

siven, hochdosierten Chemotherapeutika behandelt werden (17, 18, 19, 42, 78, 123).

Desweiteren zählen eine immunsuppressive Therapie, Breitspektrumantibiose und reduzierte Immunabwehr zu den Risikofaktoren (19, 42, 101, 123, 151).

Eine hochdosierte Kortikosteroidtherapie setzt die Makrophagenaktivität gegen Pilzsporen herab und verhindert somit auch die Hyphenabtötung durch neutrophile Granulozyten. Außerdem wird zusätzlich das Wachstum von *A. fumigatus* und *A. flavus* gesteigert (42, 43, 69, 101, 123).

Die Entstehung einer invasiven Pilzinfektion kann zudem durch eine Breitspektrumantibiotikatherapie begünstigt werden. Aufgrund einer veränderten Keimflora entsteht auf diese Weise eine Resistenzminderung des Wirtes gegen *Aspergillus* (102, 144, 151).

Eine reduzierte Immunabwehr etwa durch Erkrankungen wie AIDS oder Neoplasien stellt ebenfalls über eine nicht mehr ausreichend wirksame phagozytäre Abwehr ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer IPA dar (4, 42, 101, 123).

Die invasive bronchopulmonale Aspergillose weist eine steigende Inzidenz auf. Dies lässt sich anhand des Zuwachses an Patienten mit Immundefekten und steigender Anzahl an immunsuppressiven Therapieformen erklären (42, 43, 84, 101, 155, 172).

Über die tatsächliche Häufigkeit einer IPA bei immunsupprimierten Patienten lässt sich aufgrund eines Mangels an ausreichend sensitiven diagnostischen Tests nur schwer eine Aussage treffen. Die Inzidenz wird in der Literatur zwischen 5 und 24 % angegeben (9, 27, 42, 151).

Ein verspäteter Behandlungsbeginn bei vorliegender IPA kann je nach betroffener Patientengruppe mit einer Mortalitätsrate von bis zu 100 % einhergehen. Aus diesem Grund muss auf eine frühzeitige Diagnose besonderer Wert gelegt werden, um schnellstmöglich eine entsprechende Therapie einleiten zu können (4, 43, 101, 118, 151, 172, 204).

Kausal hat die IPA primär keine chirurgische Konsequenz. Lediglich Komplikationen wie Abszesse oder massive Hämoptysen erfordern eine chirurgische Intervention (35).

Therapeutisch kommt es vor allem zum Einsatz der systemischen Antimykotika-Applikation. Hierbei spielen vor allem Amphotericin B oder alternativ Itraconazol die Hauptrolle. Eine derartige Therapieform kann aus ökonomischen, vor allem aber auch aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate (u.a. Nephrotoxizität) nicht als Prophylaxe verabreicht werden.

Eine frühzeitiger Nachweis der IPA ist schwierig, so dass sie zu-meist erst zu einem spätem Zeitpunkt im Krankheitsverlauf erfolgt mit einer in-fausten Prognose für den Patienten (10, 42, 43, 84, 101). Häufig wird die Diagnose erst post mortem gestellt (10, 19, 101, 162, 177).



#### **1.4.4 Semi-invasive Aspergillose**

Die semi-invasive Form der Lungenaspergillose nimmt eine mittlere Position zwischen einer saprophytären Aspergillenbesiedlung der Atemorgane und einer fulminant verlaufenden invasiven Aspergillose bei schwer immunsupprimierten Patienten ein und wurde von MILLER Anfang der achtziger Jahre vom Aspergillom abgegrenzt (123, 124).

Sie manifestiert sich meistens bei Patienten mittleren oder höheren Alters, die an einer leichten Immunsuppression leiden. Diese kann beispielsweise durch chronischen Alkoholismus, Diabetes mellitus, Radiatio, Hepatopathien oder durch Magen-Darm-Erkrankungen bedingt sein. Auch pulmonale Vorerkrankungen können hierbei eine Rolle spielen (22, 43, 106, 123, 176).

Eine Aspergillen-Inhalation führt in diesen Fällen zu einer fokalen parenchymalen Entzündung (106). Über einen Zeitraum von meist mehreren Monaten kommt es hierdurch zu einer Kavernenneubildung im Lungenparenchym durch Aspergillus, im Gegensatz zum Aspergillom mit vorbestehender Kaverne. Die neugebildete Höhle kann nun wiederum durch eine Besiedlung mit Aspergillus zum klassischen Aspergillom werden (22, 106, 123).

## ► 1.5 Problematik der Diagnosesicherung invasiver Aspergillosen

Im Rahmen der klinischen Diagnostik existieren folgende nicht-radiologische Nachweismethoden bei invasiver bronchopulmonaler Aspergillose:

- Kultureller Nachweis
- Histologischer Nachweis
- Serologischer Nachweis

Diese Nachweismethoden werden nun im Folgenden beschrieben und darüber hinaus hinsichtlich ihrer Problematik für die Diagnosesicherung einer IPA erörtert.

### 1.5.1 Kultureller Nachweis

Die kulturelle Untersuchung ist prinzipiell aus verschiedenen Untersuchungsmaterialien möglich. Sie kann aus Sputum, Tracheal- und Bronchialsekret oder auch durch Biopsiematerial sowie Blut erfolgen.

Ein grundsätzliches Problem kultureller Untersuchungen ist die Bebrütungsdauer. Diese sollte laut Literatur mindestens 10 Tage betragen, so dass der kulturelle Nachweis häufig nicht als Indikation für die medikamentöse Therapie herangezogen werden kann, sondern eher als Bestätigung (19, 84).

Ein sehr großes Problem stellt die Qualität des Untersuchungsmaterials dar. Hieraus resultieren oftmals falsch positive oder falsch negative Ergebnisse. Eine Erklärung für die falsch negativen Kulturergebnisse besteht darin, dass oftmals Pilze im Ausgangsmaterial nicht mehr vermehrungsfähig sind. Durch Kontamination und unsachgemäßen Umgang mit klinischem Material (Aspergillus - Spezies kommen ubiquitär in der Umwelt vor) können zudem falsch positive Kulturergebnisse entstehen.

Die diagnostische Zuverlässigkeit der Anzucht von Aspergillus spp. aus Sputumproben wird angezweifelt. Es handelt sich hierbei um nicht steriles Untersuchungsmaterial (109, 186). Ein positives Ergebnis kann hierbei lediglich als ein sicheres Anzeichen für eine nicht invasive Kolonisation sein (151, 183, 205). Allerdings erweisen sich Sputumkulturen in den Anfangsstadien der IPA selten positiv (17, 38, 98, 123, 176, 204, 206).

Blut und Biopsiematerial hingegen zählen zu den primär sterilen Untersuchungsmedien. Ob die Flüssigkeit einer bronchoalveolären Lavage (BAL) als steril gewertet werden kann, ist nicht eindeutig geklärt (19). Gelingt die Anzucht von Aspergillus aus sterilem Material, so kann dies als sicherer Nachweis der invasiven Aspergillose angesehen werden.

Eine Kultur aus sterilem Material lässt sich nur in den seltensten Fällen ansetzen (43, 61, 101). Auch ein Erregernachweis durch eine Blutkultur ist meistens nicht möglich (4, 18, 19, 38, 47, 61, 84, 115, 161, 177, 204). Der kulturelle Nachweis aus BAL-Flüssigkeit erbringt - vor allem bei hämato-onkologischen Patienten - häufig negative Resultate (28, 42, 115, 146, 177, 204).

Während es bei Gesunden keine Normalflora oder Besiedlung mit Aspergillen gibt, stellt dies bei Patienten mit Mucoviscidose ein Problem dar. Hier können kulturell positive Sputumproben sowohl Ausdruck einer saprophytischen Besiedlung ohne Krankheitswert sein als auch Ausdruck einer ABPA oder - wenn auch selten - einer invasiven Aspergillose (33).

Die kulturelle Diagnostik ist also mit Problemen behaftet. Blutkulturen bringen selbst bei hämatogen streuenden Mykosen nur selten positive Ergebnisse. Bei positivem Nachweis aus einem primär sterilen Untersuchungsmedium gilt der Nachweis als pathognomonisch (39).

Die schnellste Nachweismethode für Mykosen anhand respiratorischer Aspirate stellt die mikroskopische Untersuchung dar. Sie hat den Nachteil, dass zwischen Hefepilzen (z.B. Candida) und Fadenpilzen unterschieden werden kann, viele Fadenpilze jedoch ein sehr ähnliches mikroskopisches Erscheinungsbild besitzen, und sie meistens in Sprossenform vorliegen.

Auch durch eine mikroskopische Untersuchung kann ein falsch positives Ergebnis auftreten (s.o). Ein sicherer Nachweis der IPA ist somit bei dieser Methode ebenfalls nicht möglich (19, 38, 43, 101, 161, 183).

Dennoch stellt bis heute eine Kultur die einfachste Möglichkeit dar, die Ätiologie einer Aspergillose bis zur Speziesebene zu klären.

### **1.5.2 Histologischer Nachweis**

Der histologische Nachweis charakteristischer Aspergillus-Myzelien im Parenchym von Lungen oder anderer innerer Organe stellt den sichersten Nachweis für das Vorliegen einer invasiven Aspergillose dar. Die Mikromorphologie des im Parenchym vorliegenden Myzels (septiert, gleichmäßiges Kaliber, verzweigt im Winkel von ca. 45°) erlaubt zumeist die Gattungsdiagnose Aspergillus. Nur wenn es in belüfteten Gewebepartien (z.B. endobronchial) zur Ausbildung der Nebenfruchtformen (Konidiosporangien, „Aspergillus-Köpfchen“) kommt, ist in manchen Fällen sogar eine Speziesdiagnose möglich (34, 171).

Von der IPA sind schwerkranke Patienten betroffen. Bei ihnen zeigt sich oftmals eine eine gestörte Blutgerinnung (23, 38, 61, 74, 82, 98, 102, 151, 177, 204). Eine diagnostische Lungenbiopsie kann daher ein lebensbedrohliches Risiko darstellen (9, 34, 88, 170). Man unterscheidet drei Lungenbiopsieformen (88, 170):

- transbronchiale Biopsie
- transthorakale Biopsie
- offene Thoraxbiopsie

Erregerisolierungsversuche aus Lungenbiopsiematerial sind nur in ca. 40% der Fälle erfolgreich (174). Auch bioptische Maßnahmen führen nicht immer zum Ziel, denn - mit Ausnahme der offenen Thoraxbiopsie - besteht bei beiden anderen Entnahmemöglichkeiten die Gefahr, einen Herd in der Lunge nicht sicher oder nicht zentral zu treffen (188). Die einzig diagnostisch relativ zuverlässige offene Thorax-

biopsie ist hingegen sehr aufwändig und mit einem großen Risiko für den Patienten verbunden.

Komplikationen invasiver Verfahren wie Pneumothorax, massive Lungenblutung sowie das Anästhesierisiko bei der offenen Biopsie führen zu einem unter Umständen schwierigen Abwägen zwischen Risiko und Nutzen (38, 45, 61, 74, 82, 101, 113, 204).

### **1.5.3 Serologischer Nachweis**

- Aspergillus-Antikörper-Nachweis
- Aspergillus-Antigen-Nachweis
- Aspergillus-DNA-Nachweis

In der serologischen Diagnostik unterscheidet man Antikörper-Nachweissysteme, die auf unterschiedlich eingesetzten Antigenen basieren (4, 115, 161) und Antigenteste, basierend auf monoklonalen oder polyklonalen Antikörpern gegen verschiedene Epitope von Aspergillus (4, 42,43). Eine neuere Methode stellt der Nachweis von Aspergillus-DNA dar mittels Polymerasekettenreaktion (19, 38, 47, 88, 101, 115, 177). Prinzipiell erlaubt die Aspergillus-Serologie außer der Erkennung auch eine Verlaufskontrolle (Ansprechen der Therapie) einer invasiven Aspergillose (39). Im Folgenden werden die serologischen Nachweismöglichkeiten im Einzelnen beschrieben.

#### **▷ Aspergillus-Antikörper-Nachweis**

Das Ergebnis eines Antikörpertests gegen Aspergillus-Antigene ist bei gesunden Individuen konstant negativ (85). Sie zeigen keine spezifische Immunität gegen Aspergillus. Die Normalexposition gegenüber Aspergillus-Konidiosporen führt in diesen Fällen nicht zur Bildung zirkulierender Antikörper gegen Aspergillus-Antigene (50).

Zum Nachweis zirkulierender Aspergillus-Antikörper existieren verschiedene Methoden (4, 115, 161). Je nach Verfahren wird die Sensitivität mit 14 bis 89% beschrieben (19, 85).

Das Hauptproblem dieser Nachweismethode liegt allerdings darin, dass die schwer immunsupprimierten Patienten mit IPA nur eine geringe Möglichkeit zur Antikörperproduktion besitzen (4, 19, 25, 99, 101, 161, 170, 176, 183). Die Wertigkeit dieser Nachweismethode bei IPA steht somit in der Diskussion (19, 101, 102, 113).

#### **▷ Aspergillus-Antigen-Nachweis**

Die zweite serologische Möglichkeit des Nachweises einer invasiven Aspergillose, ist der Aspergillus-Antigennachweis über monoklonale oder polyklonale Antikörper, gewonnen von Ratten und anderen Tieren (154). Aspergillus-Antigene können im Blut, in respiratorischen Sekreten (4, 42,43) und im Urin nachgewiesen werden (101, 110, 115, 161, 162, 183).

Zu den wichtigsten Aspergillus-Antigen-Tests zählen:

- Latex-Agglutinationstest
- Sandwich-enzyme-linked-immunosorbent-assay (s-ELISA)
- (1-3)-beta-D-Glucan-Nachweis (BDG)

Diese Testmöglichkeiten sind von der Immunantwort des Körpers unabhängig (154).

Viele Jahre war der Aspergillus-Latex-Agglutinationstest der einzig kommerziell erhältliche Test zum Nachweis des Aspergillus-Antigens. Nachgewiesen wurde durch diese Methode das Aspergillus-Galaktomannan-Antigen. Galaktomannan stellt einen Bestandteil der Aspergillus-Zellwand dar (88, 110, 162, 204). Dieser Test ist im Frühstadium der Erkrankung nur schwach sensitiv, so dass er trotz hochprädiktiver Nachweis-Resultate zu einem späteren Zeitpunkt der Erkrankung für die frühzeitige Diagnose der IPA nicht geeignet erscheint (27, 38, 88, 115, 161, 162, 204).

Eine neuere Möglichkeit, das Galaktomannan-Antigen nachzuweisen, ist der Sandwich-Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay (s-ELISA) (37, 43, 82, 88, 101, 110, 115). Blutserum stellt zurzeit das bevorzugte Untersuchungsmedium für den s-ELISA dar (43, 101, 162). Dieser Test zeigt hinsichtlich Sensitivität und Spezifität gute Ergebnisse (37, 38, 115, 204). Für die Früherkennung der IPA ist er noch nicht ausreichend erprobt (204).

Eine eher untergeordnete Rolle spielt der Nachweis von (1-3)-beta-D-Glucan (BDG) im Blutplasma, da es sich hierbei um einen bei allen Pilzen vorkommenden Zellbestandteil handelt. Die Spezifität dieser Methode zum Nachweis einer IPA ist daher nicht ausreichend (43, 84, 101).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass derzeit keines der momentan verfügbaren Aspergillus-Antigen-Nachweisverfahren eine zuverlässige Früherkennung der IPA bieten kann (19, 28, 37, 42, 61, 74, 162, 183).

#### ▷ **Aspergillus-DNA-Nachweis**

Eine Möglichkeit, die spezifische DNA der einzelnen Aspergillus-Spezies im Blut oder in respiratorischen Sekreten darzustellen, bietet die Polymerasekettenreaktion bzw. Polymerase-Chain-Reaction (PCR) (19, 38, 47, 88, 101, 115).

Zurzeit sind mehrere verschiedene PCR-Verfahren verfügbar, die je nach verwendetem Primer und verwendeter Untersuchungssequenz eine sehr hohe Spezifität aufweisen (47, 82, 177). Sie zeigen außerdem eine deutlich höhere Sensitivität als ein konventionelles Blutkulturverfahren (19, 37, 43, 61, 110, 115, 146, 161, 176, 183).

Aber auch bei der PCR handelt es sich um ein noch nicht etabliertes Verfahren zum frühzeitigen Nachweis einer IPA, so dass noch nicht geklärt ist, ob durch sie die Prognose der Patienten deutlich verbessert wird (19, 37, 43, 61, 110, 115, 146, 161, 176, 183).

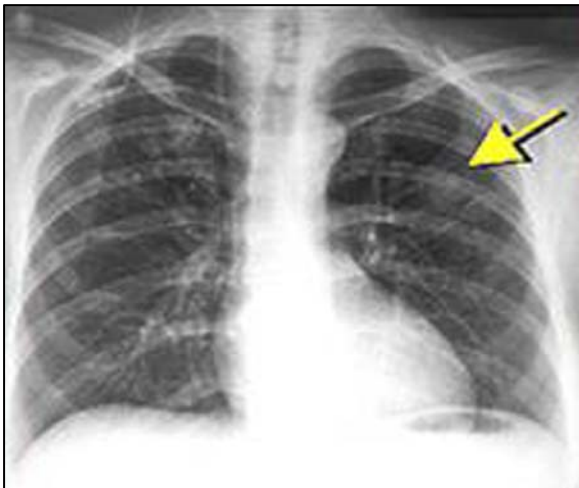
Es existieren mehrere serologische Möglichkeiten zum Nachweis der IPA mit zum Teil erfolgsversprechenden Ansätzen. Zum momentanen Zeitpunkt ist jedoch keine Methode ausreichend gesichert, um eine frühzeitige Diagnose der IPA stellen zu können.

## ► 1.6 Radiologische Nachweismöglichkeiten der IPA

### 1.6.1 Konventionelle Thoraxübersichtsaufnahme

Die Diagnose einer invasiven bronchopulmonalen Aspergillose anhand von konventionellen Thoraxübersichtsaufnahmen ist schwierig, da auftretende Infiltrate meistens relativ klein sind und einen pleuranahen Sitz haben. Das Röntgenbild ist daher häufig unauffällig, vor allem im Frühstadium der Erkrankung (29,191).

Am häufigsten kommen schwach akzentuierte Fleckschatten ohne scharfe Randbegrenzung zur Darstellung. Ihr Durchmesser beträgt durchschnittlich 2-3 cm. Vor allem sind hierbei die Unterfelder betroffen. Das zeitlich frühere sowie örtlich ausgeprägtere Vorkommen der aspergillösen Veränderungen in den Lungenunterfeldern scheint durch eine bessere Belüftung und die damit häufigere und stärkere Exposition gegenüber den ubiquitär vorkommenden Aspergillus-Keimen bedingt zu sein (63).



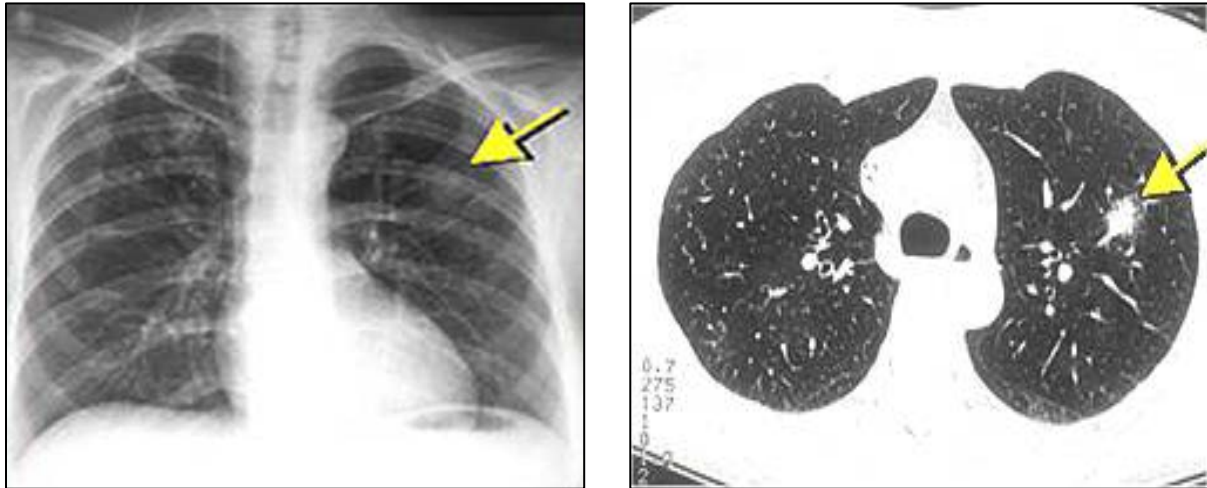
**Abb. 2:** IPA verdächtiges Infiltrat auf einer konventionellen Lungenübersichtsaufnahme

Innerhalb der Verschattungen können gelegentlich zentrale Aufhellungen als Korrelat von Nekrosen beobachtet werden (156). Findet diese Nekrose bei der nachfolgenden Verdichtung der Zellmasse Anschluss an einen Bronchus, so kann sich im Röntgenbild infolge des Luftinhaltes eine halbmondförmige Aufhellung darstellen, die man auch als Air-Crescent-Zeichen bezeichnet (29, 65, 95, 156, 199). Dieses Air-Crescent-Zeichen tritt auch bei anderen Erkrankungen auf, z.B. bei einem Befall mit *Monosporium apiospermum* oder *Petriellidium boydii* (48). Am typischsten ist dieses Zeichen bei konventionellen Thorax-Übersichtsaufnahmen beim Aspergillom.

Konventionelle Röntgenaufnahmen stellen daher auch keine sichere Nachweismöglichkeit der IPA dar. Einerseits ergeben sich häufig unauffällige Befunde, andererseits sind mögliche auftretende Zeichen eher unspezifisch.

## 1.6.2 Computertomographie (CT) des Thorax

Im Gegensatz zu konventionellen Röntgenaufnahmen besteht durch Computertomographie des Thorax die Möglichkeit, pulmonale Parenchymveränderungen exakt darzustellen. CT-Befunde sind bei der IPA recht charakteristisch und erlauben vielfach eine spezifische Diagnose (5, 64, 152, 178, 191).



**Abb. 3:** Gegenüberstellung konventionelle Röntgenaufnahme und Computertomographie

Große Dichteunterschiede zwischen in der Lunge enthaltener Luft und auftretenden Infiltraten führen zu einer hohen Kontrastierung und damit guten Detailerkennung im CT-Thoraxbild.

Außerdem kann das ohnehin schon hohe räumliche Auflösungsvermögen der Computertomographie durch spezielle Techniken wie die High-Resolution-CT (HR-CT) darüber hinaus gesteigert werden. Somit ist es durch die Computertomographie möglich, bereits millimetergroße Läsionen in der Lunge darzustellen und genaue Angaben über die Lokalisation bestehender Veränderungen zu machen.

Ein wesentlicher Vorteil der Computertomographie besteht darin, dass sie leicht durchführbar und wiederholbar ist. Der Patient wird durch diese diagnostische, nicht-invasive Maßnahme keinem weiteren Risiko ausgesetzt. Ein Befund kann unmittelbar nach Abschluss der Untersuchung erhoben werden.

Zu den in der Literatur am häufigsten aufgeführten Zeichen zählen (17, 18, 19, 22, 27, 28, 42, 45, 74, 97, 98, 102, 106, 107, 108, 109, 118, 123, 124, 133, 144, 151, 206):

- Pulmonale Rundherde
- Halo-Sign (Hofzeichen)
- Air-Crescent-Sign (Luftsichel-Zeichen)
- Cavitärer Lufteinschluss (Einschmelzung)
- Entstehung keilförmiger Infiltrate bei Progress der IPA



Weitere in der Literatur angeführte radiologische Zeichen durch hochauflösende CT-Aufnahmen bei IPA stellen folgende Befunde dar (77, 109, 118, 127, 149):

- Verschiedenartige Infiltrate
- Offener Bronchus
- Septierte Kaverne (intrakavitäre Septen)
- Schwammzeichen
- Breitbasiger Pleurakontakt
- Pleuraerguss
- Lymphknoten
- Perikarderguss

#### ▷ Pulmonale Rundherde / verschiedenartige Infiltrate

Durch das angioinvasive Wachstum der Aspergillus-Hyphen in die angrenzenden Blutgefäße kommt es zu der Entstehung lokaler Thrombosen, die wiederum zu einem hämorrhagischen Infarkt des jeweils versorgten Lungenparenchyms führen. Es entwickelt sich eine Infarktpneumonie (24, 38, 74, 97, 98, 108, 118, 133, 144). Auf dem CT-Bild zeigen sich die Infarkte in Form eines meist homogen konsolidierten Lungeninfiltrates (109).

Während in den meisten Quellen die äußere Form der pulmonalen Infiltrate als Rundherd beschrieben wird (17, 18, 19, 22, 27, 28, 42, 45, 60, 74, 77, 97, 102, 106, 107, 108, 118, 123, 133, 144, 151, 206), beschreibt LÖRCHER als Charakteristikum aspergillöser Infiltrate, dass diese kein gleichförmiges Bild aufweisen. Er beschreibt sie als Herde mit sehr unterschiedlichem Charakter, zudem als pleuranah gelegen (109).

#### ▷ Keilförmige Infiltrate

Aus vorbestehenden Rundherden können sich bei Progression der IPA keilförmige Infiltrate entwickeln (17, 18, 22, 27, 28, 42, 74, 77, 97, 98, 118, 206). Pathohistologisch repräsentieren diese Infiltrate subsegmentale, segmentale oder lobäre Infarkte (18, 74, 106, 107, 151, 206). CAILLOT et al beschreiben das Auftreten von keilförmigen Infiltraten etwa in der zweiten Woche des Krankheitsverlaufes bei Leukämie-Patienten, die chemotherapeutisch behandelt werden (27, 28).

#### ▷ Halo-Sign (Hof-Zeichen)

Das Halo-Sign gilt als typischer Befund der IPA und stellt sich in Form eines Hofes geringerer Dichte um ein solide erscheinendes Infiltrat dar. Dieser milchglasartige Trübungssaum ist Zeichen eines Blutungswalles um das Infiltrat und lässt sich pathogenetisch ebenfalls durch einen pulmonalen Infarkt mit nachfolgender Hämmorrhagie erklären (17, 18, 22, 24, 27, 28, 37, 42, 43, 77, 84, 90, 97, 98, 101, 102, 106, 107, 108, 109, 118, 127, 144, 182, 190).

In der Literatur wird das Halo-Sign als typischerweise in einem frühen Erkrankungsstadium der Erkrankung auftretendes Zeichen beschrieben (18, 27, 37, 42, 43, 45, 47, 74, 97, 106, 118, 144, 151, 206). CAILLOT et al beschreiben darüber hinaus,

dass sich das Auftreten eines Halo-Signs in den meisten Fällen nur auf die erste Woche der Erkrankung beschränkt (27, 28).

#### ▷ **Air-Crescent-Sign (Luftsichel-Zeichen)**

Das Air-Crescent-Sign gilt als weiteres relativ spezifisches Zeichen der IPA, welches primär im Spätverlauf der Erkrankung auftritt.

Caillot et al beschreiben, dass es frühestens in der dritten Woche nach Erkrankungsbeginn zur Darstellung kommt (28).

Im Rahmen des Heilungsstadiums der Grunderkrankung entwickelt sich eine Nekrose der Infarktregion, die sich von dem noch vitalen Teil des Lungengewebes zurückzieht (22, 37, 57, 60, 74, 97, 98, 106, 107, 109, 133, 144). Auf diese Weise entsteht ein schmaler Luftspalt zwischen unelastischem avitalem Gewebe und dem ventilierten Lungenparenchym. Dieser wird als Air-Crescent-Sign (Luftsichel-Zeichen) bezeichnet (18, 22, 37, 57, 60, 74, 97, 98, 123, 124, 127, 133, 144, 183, 190).

In der Literatur heißt es, dass ein Air-Crescent-Sign Hinweis auf eine verbesserte Abwehrlage ist. Das Immunsystem des Patienten ist in diesen Fällen noch oder wieder in der Lage, die Pilzinvasion einzudämmen (22, 37, 57, 74, 97, 98, 106, 107, 108, 109, 127, 133, 144, 183, 190).

Das Luftsichel-Zeichen gilt auch als spezifisch für ein Aspergillom, jedoch entsteht die Luftsichel bei der IPA innerhalb eines aspergillösen Herdes und nicht wie beim Aspergillom in einer tuberkulösen oder anders präformierten Kaverne (118). Insbesondere bei hämatologischen Patienten gilt das Air-Crescent-Sign in der Computertomographie hochverdächtig für eine IPA (27, 28, 37, 98, 107).

Des Weiteren muss beim Air-Crescent-Sign differentialdiagnostisch immer an einen angeschnittenen, offenen und etwas randständigen Bronchus gedacht werden (109).

Die IPA kann grundsätzlich auch ohne Ausbildung des Air-Crescent-Sign ausheilen. Die Infiltrate lösen sich dann von der Peripherie her auf und können eine lineare Narbe mit Bezug zur Pleura formen (17, 18).

#### ▷ **Cavitärer Lufteinschluss (Einschmelzung)**

Cavitäre Lufteinschlüsse (Einschmelzungen), in der englischsprachigen Literatur als „thick walled cavitory lesions“ oder „cavitation“ bezeichnet, entsprechen einer Nekrotisierung des Lungenparenchyms. Sie treten nicht im Anfangsstadium sondern erst im Verlauf der Erkrankung in Erscheinung. Die Pathogenese ist vergleichbar mit der eines Air-Crescent-Sign. Im Gegensatz zum Air-Crescent-Sign stellt der cavitäre Lufteinschluss ein deutlich unspezifischeres Zeichen dar, welches auch bei anderen Erregern mit hoher Proteaseaktivität (Staphylokokken, Pseudomonas, Klebsiellen) auftreten kann (17, 18, 28, 45, 57, 60, 77, 98, 109, 127, 133, 182, 191).

### ▷ Septierte Kaverne (intrakavitäre Septen)

Eine weitere Form der Lufteinschlüsse stellen septierte Kavernen dar. Es handelt sich in diesem Falle um größere luftgefüllte aspergillöse Kavernen, welche konstant septenartige Binnenstrukturen aufweisen. Auch unter Therapie lösen sich diese oft-mals nicht vollständig auf (77, 109).

### ▷ Schwammzeichen

In größeren Infiltratarealen können sich zudem ovaläre Dichteminderungen z. T. mit Lufteinschlüssen darstellen, welche auf den CT-Aufnahmen schwammartig erscheinen. Sie entsprechen größeren Nekrosezonen bzw. aspergillösen Abszessen. Man bezeichnet sie aufgrund ihres Erscheinungsbildes als Schwammzeichen (109).

### ▷ Offener Bronchus

Zum Teil lassen sich bei Patienten mit IPA konsolidierte Lungenbezirke nachweisen, in denen offene Bronchien zur Darstellung kommen. Die entsprechenden Herde sind meistens an einer Bronchusgabel oder entlang des Bronchus lokalisiert. Auch kleinere Herde können in einigen Fällen einen offenen Bronchus aufweisen.

Die offenen Bronchien zeigen keine Wandunregelmäßigkeiten in der Computertomographie im Unterschied beispielsweise zur Tuberkulose. Sie scheinen im Infiltrat plötzlich abzubrechen (77, 109, 127).

### ▷ Breitbasiger Pleurakontakt

Als weiteres Charakteristikum der IPA wird die Lage der Aspergillus typischen Infiltrate als pleuranah mit breiter pleuraler Kontaktfläche beschrieben (77, 109).

### ▷ Pleuraerguss

Pleuraergüsse auf CT-Aufnahmen des Thorax werden ebenfalls als radiologisches Zeichen der IPA angesehen (109, 149, 182).

### ▷ Lymphknoten

Bei einem Drittel seines Patientenkollektivs beschreibt LÖRCHER vereinzelte, mäßig vergrößerte mediastinale Lymphknoten bei vorliegender IPA (109).

### ▷ Perikarderguss

Ebenfalls LÖRCHER beschreibt bei einem geringen Teil seiner Patienten mit Erkrankung an IPA das gleichzeitige Auftreten von Perikardergüssen (109).

## ▶ 1.7 Kriterien der Diagnosesicherung

Die Problematik einer Diagnosesicherung der IPA führte dazu, dass durch die European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group (EORTC) und das National Institute of Allergy and Infectious Diseases/Mycoses Study Group (MSG) Richtlinien zur Definition invasiver fungaler Infektionen erarbeitet wurden. Die Diagnose der IPA wurde in 3 diagnostische Sicherheitsgrade unterteilt (149):

- gesicherte IPA
- wahrscheinliche IPA
- mögliche IPA

Die Definitionen dieser 3 Sicherheitsgrade werden nun im Folgenden erörtert.

### ▷ Gesicherte IPA

Eine gesicherte IPA wird durch das gleichzeitige Vorliegen folgender Kriterien definiert:

- histo- oder zytopathologischer Nachweis von Aspergillus-Spezies durch einen invasiven Eingriff (Punktion, Biopsie) oder positiver kultureller Nachweis aus sterilem Untersuchungsmaterial
- klinische oder radiologische Hinweise auf eine Infektion

### ▷ Wahrscheinliche IPA (1 Host-Faktor + 1 mikrobiologischer Faktor + 1 Haupt- oder 2 Nebenkriterien einer pulmonalen Infektion)

Die Definition einer wahrscheinlichen IPA setzt sich aus 3 Kriteriengruppen zusammen. Die erste Gruppe definiert die Patientengruppe, bei der eine IPA wahrscheinlich sein kann (Host-Faktoren), in der zweiten Gruppe werden mikrobiologische Kriterien angeführt, die dritte Gruppe beschreibt die klinischen Zeichen einer IPA (ein klinisches Hauptkriterium oder 2 untergeordnete klinische Zeichen).

#### ▶ 1. Host-Faktoren

Zu den Host Faktoren werden folgende Kriterien gezählt:

- Neutropenie ( $<500/\mu\text{l}$ ) seit mindestens 10 Tagen
- Persistierendes, Antibiotika refraktäres Fieber bei Hochrisikopatienten mit einer Dauer von mehr als 96 Stunden
- Temperatur über  $38^{\circ}\text{C}$  oder unter  $36^{\circ}\text{C}$  bei prolongierter Neutropenie in den letzten 60 Tagen

- akute Immunsuppression innerhalb der letzten 30 Tage
- gesicherte oder wahrscheinliche IPA während vorausgegangener Neutropenie oder symptomatischem AIDS
- Graft-Versus-Host-Disease (ausgedehnter chronischer Verlauf oder Ausprägungsgrad  $\geq 2$ )
- Prolongierte (>3 Wochen) Cortikosteroidtherapie innerhalb der letzten 30 Tage

## ► 2. Mikrobiologische Kriterien

Ein mikrobiologischer Nachweis (Aspergillus-Antigen) ist aus folgenden Materialien zulässig:

- bronchoalveolärer Lavage
- Liquorflüssigkeit
- Blut (mindestens aus 2 Blutproben)

## ► 3. Klinische Kriterien

Es müssen mindestens 1 Haupt- oder 2 Nebenkriterien erfüllt sein.

a) Als Hauptkriterium zählt das Auftreten folgender radiologischer Zeichen:

- Halo-Sign
- Air-Crescent-Sign
- Kavernenbildung innerhalb eines abheilenden Bereiches bei Ausschluss einer Infektion durch alternative Mikroorganismen (z.B. Tuberkulose, Legionellen oder *Nocardia*)

b) Als Nebenkriterien zählen klinische Zeichen wie:

- Symptome einer Pneumonie
- Pleurareiben
- Nachweis eines Lungeninfiltrates
- Pleuraerguss

## ► Mögliche IPA ( 1 Host-Faktor + Mikrobiologischer Faktor oder klinischer Symptomatik („clinical evidence“))

Eine mögliche IPA ist durch einen Host-Faktor in Verbindung mit Antigen-Nachweis oder klinischer Symptomatik („clinical evidence“) gekennzeichnet.

Anhand dieser international anerkannten Richtlinien ist zu erkennen, dass der radiologischen Untersuchungen im Rahmen der Diagnostik einer IPA eine große Rolle zukommt und hierbei insbesondere der CT-Diagnostik.

## ► 1.8 Problemstellung und Ziel der Arbeit

Die invasive bronchopulmonale Aspergillose (IPA) ist eine seltene Erkrankung, welche primär immunsupprimierte Patienten betrifft. Eine in den letzten zwei Jahrzehnten gestiegene Inzidenz der IPA ist auf den Zuwachs an Patienten mit Immundefekten zurückzuführen und wird als Komplikation einer Immunsuppression angesehen (19, 27, 37, 43, 38, 61, 84, 101, 155, 172, 177, 183).

Neben einer geringen Anzahl an Patienten mit einer lokalen immunologischen Defizienz erkranken vor allem AIDS-Patienten an IPA (im Endstadium sowie bei Vorliegen <20 Helferzellen und gleichzeitiger Neutropenie), außerdem Patienten mit iatrogen bedingtem Immundefizit. Insbesondere sind hierbei diejenigen betroffen, die im Rahmen ihrer Grunderkrankung zu einer Knochenmarkstransplantation chemotherapeutisch vorbereitet werden und hierdurch bedingt eine länger anhaltende Phtise respektive Knochenmarksaplasie aufweisen.

Die IPA weist bei verzögertem Behandlungsbeginn eine Mortalitätsrate von 80-100% auf (4, 43, 101, 151, 204). Eine routinemäßige prophylaktische Therapie (Antimykotika) kann aufgrund ausgeprägter Nebenwirkungen entsprechender Medikamente (u.a. Nephrotoxizität) auch aus ökonomischer Sicht nicht ohne Bedenken durchgeführt werden. Der Früherkennung und einem sich hieraus ergebenden rechtzeitigen Therapiebeginn kommt somit eine entscheidende Bedeutung zu (9, 101, 151).

Die verschiedenen Nachweismethoden zur Diagnosesicherung der IPA haben im klinischen Alltag einen unterschiedlichen Stellenwert. Der sicherste Nachweis mittels Biopsie und konsekutiv histologischer oder kultureller Bewertung ist durch eine begleitende Thrombozytopenie in den meisten Fällen nicht möglich. Ein kultureller Nachweis aus nicht sterilem Untersuchungsmaterial ist wegen häufiger Kontamination oder einer saprophytären Aspergillus-Besiedlung des Respirationstraktes oft falsch positiv und wird einheitlich nicht als krankheitsbeweisend angesehen. Andererseits können sich auch vor allem zu Beginn der Erkrankung falsch negative Befunde ergeben. Serologische Nachweismethoden sind oftmals ungenau und ergeben eine definitive Bestätigung erst zu einem späten Zeitpunkt des Krankheitsverlaufes (9, 10, 17, 38, 42, 43, 47, 101, 110, 151, 177).

Aus diesen Gründen nehmen klinische und radiologische Zeichen für die Diagnosestellung einen besonderen Stellenwert ein, die durch die EORTC/MSG Invasive Fungal Infections Cooperative Group näher definiert wurden (149). So werden in dieser Einteilung unter den klinischen Hauptkriterien einzelne radiologische Zeichen hervorgehoben, die eine IPA wahrscheinlich machen. Die Kombination von Host-Faktor, einem mikrobiologischen Faktor und einem radiologischen Zeichen wird als hochgradiger Verdacht einer IPA angesehen und rechtfertigt eine entsprechende nebenwirkungsreiche und teure Therapie (19, 28, 42, 43, 45, 82, 97, 98, 101, 123, 133, 149).

Diese Arbeit befasst sich mit den radiologischen Befunden einer invasiven bronchopulmonalen Aspergillose anhand von computertomographischen Aufnahmen. Die radiologischen Zeichen werden vor dem entsprechenden pathogenetischen und pathohistologischen Hintergrund beschrieben und auf ihre Häufigkeit, Charakteristika und ihren Verlauf hin überprüft.

Anhand unseres Patientengutes wollten wir überprüfen, inwiefern die in der Literatur beschriebenen radiologischen Kriterien für das Vorliegen einer IPA auch bei unseren Patienten anzutreffen sind. Folgende Fragestellungen standen hierbei im Vordergrund:

- Treten die in der Literatur beschriebenen radiologischen Zeichen auch in dieser Studie auf?
- Gibt es weitere, in der Literatur noch nicht beschriebene Auffälligkeiten?
- In welcher Frequenz treten die einzelnen radiologischen Zeichen auf?
- Treten sie in einer bestimmten Kombination auf?
- Unterscheidet sich der radiologische Befund innerhalb der verschiedenen Grunderkrankungen?
- In welcher Weise ändert sich der radiologische Ausgangsbefund in einem bestimmten zeitlichen Verlauf unter gezielter Antimykotika-Therapie?

## 2. Material und Methodik

### ▶ 2.1 Erfassung der Patienten

Retrospektiv wurden mit Hilfe einer Computer-Suchmaschine zwischen Januar 1980 und einschließlich November 1997 Patienten erfasst, bei denen im Zentrum der Radiologie des J. W. Goethe Universitätsklinikums Frankfurt a. M. anhand von CT-Thorax-Aufnahmen der Verdacht auf eine IPA gestellt, oder diese zumindest differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen wurde.

Als Suchbegriffe bezüglich des radiologischen Befundes (Diagnose) dienten:

- Aspergillus
- Aspergillose
- Mykose
- Schimmelpilz
- pulmonal
- Invasiv
- Computertomographie (CT)

Alle auf diese Weise erfassten Patienten wurden einer entsprechenden Untergruppe (gesicherte-, wahrscheinliche-, mögliche IPA) zugeordnet, wenn sie die EORTC/MSG-Kriterien erfüllten.

Der Sicherheitsgrad einer reell vorliegenden Aspergillus-Infektion nimmt in den einzelnen Gruppen deutlich ab. So ist bei einer möglichen IPA der mikrobiologische Nachweis keine Bedingung mehr. Die alleinige Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe in Begleitung mit einem radiologischen oder klinischen Faktor rechtfertigt die Diagnose einer möglichen IPA. Da diese Gruppe am inhomogensten erscheint und eine höhere Anzahl von falsch positiven Diagnosen erwarten lässt, wurden diese Patienten nicht in die Studie mit aufgenommen.



## ► 2.2 Dokumentation

Um eine systematische Befundung des vorhandenen Bildmaterials durchzuführen, wurde ein Auswertungsbogen ausgearbeitet, welcher für jede einzelne CT-Thorax-Aufnahme dokumentiert wurde. Dieser ist im Anhang dieser Arbeit abgebildet.

In den Auswertungsbögen wurden zunächst allgemeine Patientendaten wie Name und Geburtsdatum erfasst.

Es folgte die Dokumentation der Grunderkrankung, Therapieform (Antimykotika) und des Nachweises der IPA, sofern dieser vorlag. Diese Informationen wurden Patientenunterlagen aus dem Zentrum der Inneren Medizin des J. W. Goethe Universitätsklinikums entnommen. Sie standen für die Studie alle zur Verfügung.

Besonderer Wert wurde auf die Auswertung der CT-Thorax-Aufnahmen gelegt. Herdmorphologie, Pleuraergüsse und Lymphknoten waren hierbei von besonderem Interesse.

Auf einem Auswertungsbogen konnten bis zu 10 Herdbefunde erfasst werden. Die einzelnen Herde wurden hinsichtlich ihrer Charakteristika folgendermaßen dokumentiert:

- Anzahl
- Größe
- Lokalisation
- Morphologie und Herdzeichen
- Pleurabezug

Die Größe eines Herdes wurde anhand des größten messbaren Durchmessers der Verdichtung bestimmt. Ein Trübungssaum in Form des Halo-Signs wurde bei der Größenbestimmung nicht miterfasst.

Hinsichtlich der Lokalisation eines Infiltrates wurde die entsprechende Lungenseite und das betroffene Lungensegment dokumentiert. Über die Segmentzugehörigkeit konnte dann im Rahmen der Auswertung auch die Zugehörigkeit zu den einzelnen Lungenlappen ermittelt werden. Breitete sich ein Herd zumindest auf ein benachbartes Segment aus, so wurde es als segmentübergreifend (sü) im Ober-, Mittel- oder Unterlappen (OL, ML, UL) gewertet.

Der Auswertungsbogen beinhaltete außerdem alle in der Literatur für die IPA als typisch beschriebenen Herdzeichen, die bereits im Kapitel 1.6 ausführlich beschrieben wurden:

- Pulmonale Rundherde
- Polymorphe pulmonale Infiltrate
- Halo-Sign (Hofzeichen)
- Air-Crescent-Sign (Luftsichel-Zeichen)
- Kavernenbildung (Einschmelzung)
- septierte Kaverne (intrakavitäre Septen)
- Schwammzeichen
- Offener Bronchus

- Keilförmige Infiltrate

Ein weiteres Ziel dieser Studie bestand darin, den Bezug der Infiltrate zur Pleura darzustellen. Die Herde wurden dahingehend unterteilt, ob sie der Pleura breitbasig aufsaßen, mit ihr über Ausläufer in Verbindung standen, oder ob sie peripher im Lungenparenchym auftraten. Waren sie in der Peripherie des Lungenparenchyms lokalisiert, also ohne Kontakt zur Pleura, wurde außerdem der Abstand zur Pleura gemessen und dokumentiert. Ein breitbasiger Pleurakontakt wurde ebenfalls als radiologisches Zeichen gewertet.

Die Dokumentation auftretender Pleuraergüsse umfasste die Lungenseite und eine Größenangabe des entsprechenden Ergusses. Die Größe der Ergüsse wurde in Pleuraergüsse <500 ml, 500-1000 ml und >1000 ml unterteilt.

Es wurde sowohl das Auftreten mediastinaler als auch hilärer Lymphknoten in die Auswertung aufgenommen. Diese wurden ebenfalls im Bezug auf ihre Größe dokumentiert. Die Unterteilung erfolgte für beide Gruppen in Lymphknoten <0,5 cm, 0,5-1,0 cm und Lymphknoten >1,0 cm.

Der Auswertungsbogen bot zusätzlichen Platz für Bemerkungen. Dort konnten beispielsweise charakteristische CT-Scans notiert, oder weitere Besonderheiten der Auswertung festgehalten werden.

## ▶ 2.3 Auswertungen

Alle zur Verfügung stehenden CT-Thorax-Aufnahmen der Patienten mit Verdacht auf IPA wurden mit Unterstützung eines mit der Materie vertrauten radiologischen Oberarztes ausgewertet. Teilweise waren Folgeaufnahmen vorhanden, anhand derer die Erkrankung unter radiologischen Aspekten im Verlauf beurteilt werden konnte.

Die CT-Thorax-Aufnahmen wurden in der Regel in einer Schichtdicke von 5 mm angefertigt. Bei kleineren Veränderungen lagen sie sogar teilweise in zusätzlichen Millimeterschichten in HR-CT-Technik (High-Resolution) vor. Die Auswertung erfolgte sowohl im Lungenfenster (Window: 1500 HE (Hounsfield-Einheiten), Center: 200 HE) als auch im Weichteilfenster (Window: 350 HE, Center: 50 HE).

Die sich aus den CT-Untersuchungen ergebenden Befunde wurden unter verschiedenen Gesichtspunkten ausgewertet. Neben allgemeinen Ergebnissen wie Jahresverteilung aufgetretener Fälle, Beschreibung des Patientenkollektivs, Nachweis der IPA und Anzahl der CT-Untersuchungen wurden drei Schwerpunkte hinsichtlich der Auswertung gesetzt:

- Auswertung der initialen CT-Thorax-Aufnahmen
- Vergleich einzelner Patientengruppen
- Befundverlauf der IPA

### ▷ Auswertung der initialen CT-Thorax-Aufnahmen

Die Auswertung der initialen CT-Thorax-Aufnahmen sollte darüber Aufschluss geben, wie sich das erste computertomographische Bild bei Verdacht auf IPA darstellt. Zielsetzung dieser Auswertung war es, nachfolgende Informationen zu erhalten:

- Anzahl der Herde insgesamt
- Anzahl der Herde pro Patient
- Pulmonale Verteilung der Infiltrate
- Herdgröße
- Morphologie und Herdzeichen der Infiltrate
- Darstellung von Infiltraten ohne typische Herdzeichen
- Lage der Herde zur Pleura
- Auftreten von Pleuraergüssen
- Auftreten von vergrößerten Lymphknoten

Die Ergebnisse wurden dahingehend geprüft, ob eine Korrelation zu den in der Literatur beschriebenen Charakteristika besteht, bzw. ob sich darüber hinaus neue, bisher nicht beschriebene Aspekte herausstellen lassen.

### ▷ Vergleich einzelner Patientengruppen

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, handelt es sich bei der IPA um eine Erkrankungsform des schwer immunsupprimierten Patienten. Vor allem wird das Auftreten einer Neutropenie als Hauptrisikofaktor beschrieben. Nicht jede Immunsuppression geht in erster Linie mit einer Neutropenie einher. So steht beispielsweise bei AIDS-Patienten eine starke Verminderung der T-Helferzellen im Vordergrund. Auch eine hochdosierte Kortikosteroidtherapie führt primär nicht zu einer Granulozytopenie, sondern zu einer Herabsetzung der Makrophagenaktivität.

Zu diesem Zwecke wurden abhängig von der jeweiligen Grunderkrankung Patientengruppen gebildet, und diese hinsichtlich des radiologischen Ausgangsbefundes auf den CT-Thorax-Untersuchungen gegenübergestellt. Zudem wurden allgemeine Patientendaten miteinander verglichen.

### ▷ Befundverlauf der IPA

Patienten, bei denen CT-Folgeaufnahmen des Thorax vorlagen, konnten unter radiologischen Gesichtspunkten im Verlauf beurteilt werden.

Zunächst wurden die Patienten abhängig vom radiologischen Befundverlauf in drei Gruppen unterteilt. Patienten, die zwischen initialer CT-Thorax-Aufnahme und erster Folgeaufnahme eine Befundverbesserung zeigten, bildeten die erste Gruppe. Auf die zweite und dritte Gruppe entfielen Patienten mit deutlicher Befundverschlechterung oder gleichbleibendem Befund innerhalb beider Untersuchungszeitpunkte.

Als Kriterien einer Befundverbesserung galten abnehmende Zahl an Infiltraten, deutliche Größenabnahme der Herde und rückläufige Pleuraergüsse, während eine Befundverschlechterung durch eine Vermehrung oder einen Größenzuwachs der Herde bzw. durch eine deutliche Zunahme der Pleuraergüsse gekennzeichnet war. Stellte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Untersuchungszeitpunkten dar, wurde der Befund als gleichbleibend gewertet.

Durch diese Unterteilung war es möglich, die Ergebnisse der initialen CT-Thorax-Aufnahmen innerhalb der einzelnen Patientengruppen zu vergleichen. Auf diese Weise wurde untersucht, ob ein bestimmtes radiologisches Bild im Rahmen der Erstuntersuchung Aufschluss über den Verlauf der Erkrankung liefern kann.

Ein weiterer Aspekt dieser Auswertung bestand darin, einzelne Herdbefunde bezüglich ihrer Morphologie im Verlauf beurteilen zu können. Eine mögliche zeitliche Korrelation des Auftretens einzelner Herdzeichen sollte auf diese Weise dargestellt werden.

## 3. Ergebnisse

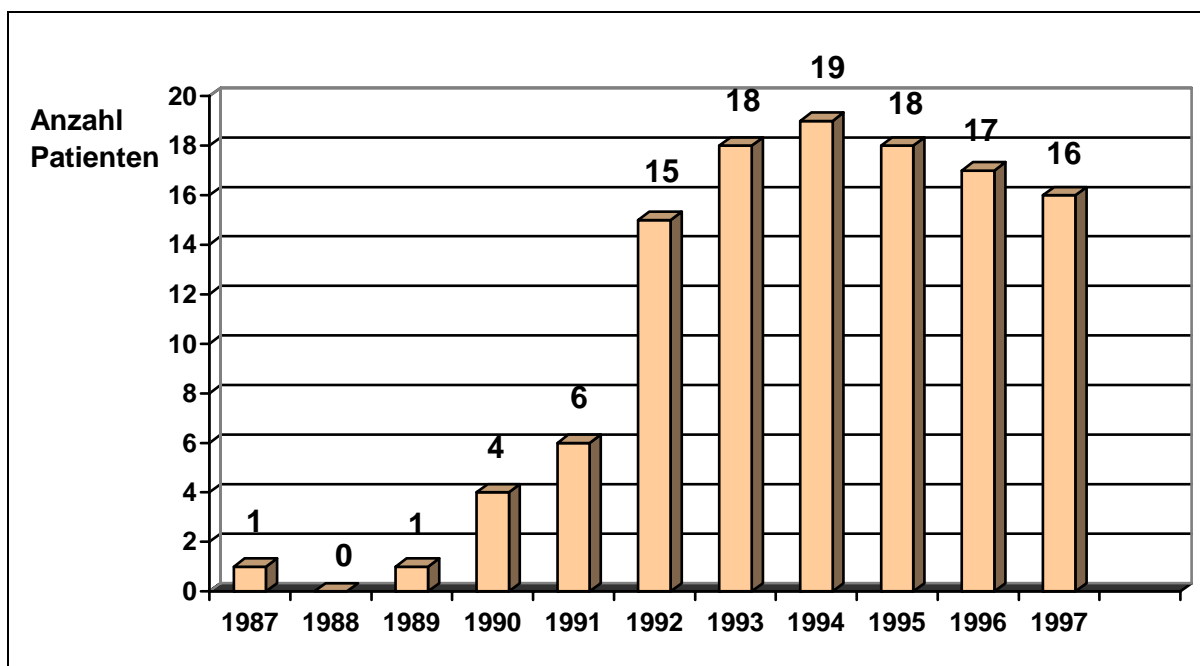
### ▶ 3.1 Jahresverteilung der aufgetretenen Fälle

Retrospektiv konnten mit Hilfe einer Computer-Suchmaschine 239 Patienten erfasst werden, bei denen anhand von CT-Thorax-Aufnahmen zwischen den Jahren 1987 und 1997 der Verdacht auf eine IPA gestellt wurde.

Von diesen erfüllen insgesamt 119 Patienten die Einschlusskriterien dieser Studie. Die CT-Thorax-Aufnahmen dieser 119 Patienten wurden zwischen Dezember 1987 und November 1997 angefertigt.

Nachträglich mussten 4 Patienten aus der Studie ausgeschlossen werden, da bei ihnen als Endbefund eine Mucor-Mykose diagnostiziert wurde.

Die Studie umfasst somit 115 Patienten. 1993, 1994 und 1995 treten mit jeweils 18, 19 und 18 Patienten die meisten Fälle auf. Vor 1987 konnte durch die Suchmaschine kein Patient mit Verdacht auf eine IPA erfasst werden.



**Diag. 1:** Jahresverteilung der aufgetretenen Fälle einer invasiven bronchopulmonalen Aspergillose (n = 115)

## ▶ 3.2 Beschreibung des Patientenkollektivs

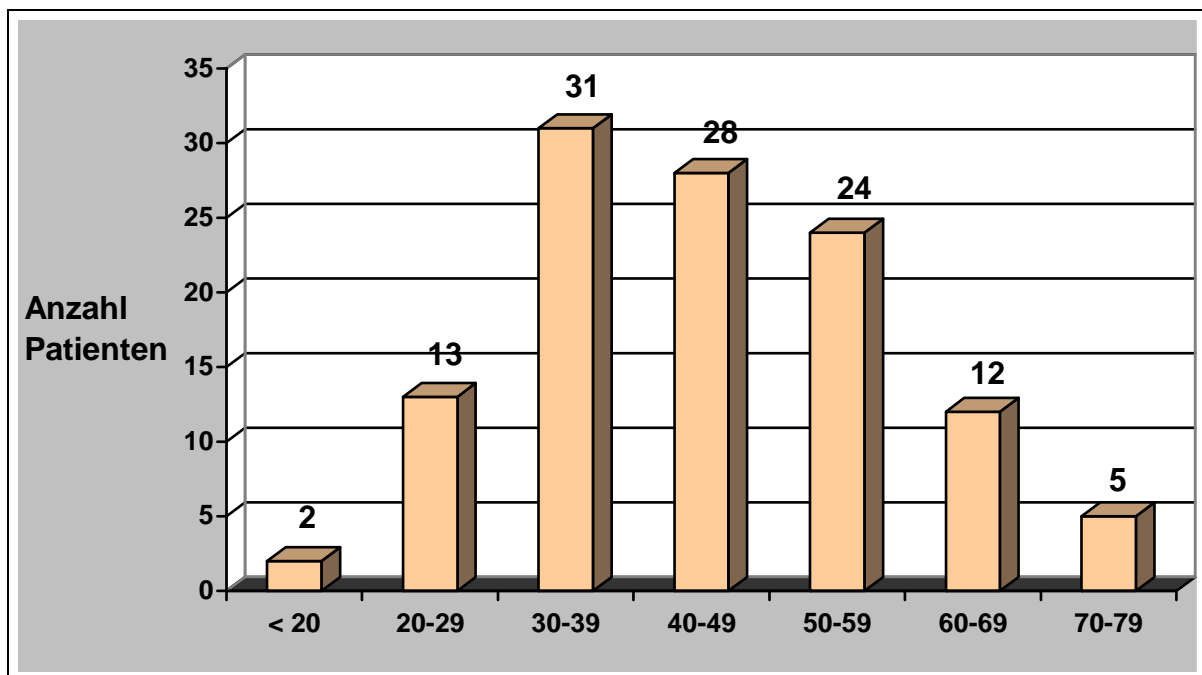
Zwischen Dezember 1987 und November 1997 wurden im Zentrum der Radiologie der Universitätsklinik Frankfurt a. M. 115 Patienten mit der Diagnose einer IPA befundet, welche die Einschlusskriterien dieser Studie erfüllen. Eine klinische Bestätigung der radiologischen Diagnose liegt in allen Fällen vor.

### ▶ Verhältnis Männer zu Frauen

Unter den 115 Patienten befinden sich 77 (67%) Männer und 38 (33%) Frauen.

### ▶ Altersstruktur

Das Durchschnittsalter der Patienten beträgt bei Eintritt in die Studie, also zum Zeitpunkt der ersten CT-Untersuchung bei Verdacht auf eine IPA 44,81 Jahre mit einem Median von 45 Jahren. Der jüngste Patient ist 17 Jahre, der älteste 79 Jahre alt.



**Diag. 2:** Häufigkeit einer invasiven bronchopulmonalen Aspergillose in den einzelnen Altersgruppen (n = 115)

Die Altersgruppe der 30 bis 39-jährigen stellt mit 31 Patienten (27%) die meisten Fälle. Nur 2 Patienten (2%) sind jünger als 20 Jahre alt.

## ▷ Grunderkrankungen

Bei allen Patienten tritt die IPA als Sekundärmanifestation auf. Sämtliche Grunderkrankungen führen durch die Grunderkrankung selbst oder ihre Therapieform zu einer Suppression des Immunsystems. Die Verteilung der einzelnen Grunderkrankungen stellt folgende Tabelle dar:

<b>Grunderkrankung</b>	<b>Anzahl</b>
<b>Akute Myeloische Leukämie</b>	49 (43%)
<b>AIDS</b>	28 (24%)
<b>Non Hodgkin Lymphom</b>	07 ( 6%)
<b>Chronische Myeloische Leukämie</b>	06 ( 5%)
<b>Akute lymphatische Leukämie</b>	06 ( 5%)
<b>Morbus Hodgkin</b>	05 ( 4%)
<b>Solider Tumor</b>	04 ( 3%)
<b>Myelodysplastisches Syndrom</b>	03 ( 3%)
<b>Z.n. Organtransplantation</b>	02 ( 2%)
<b>Aplastische Anämie</b>	02 ( 2%)
<b>Osteomyelosklerose</b>	01 ( 1%)
<b>Plasmozytom</b>	01 ( 1%)
<b>Morbus Wegener</b>	01 ( 1%)

**Tab.1:** Verteilung der einzelnen Grunderkrankungen bei Patienten mit invasiver bronchopulmonaler Aspergillose (n = 115)

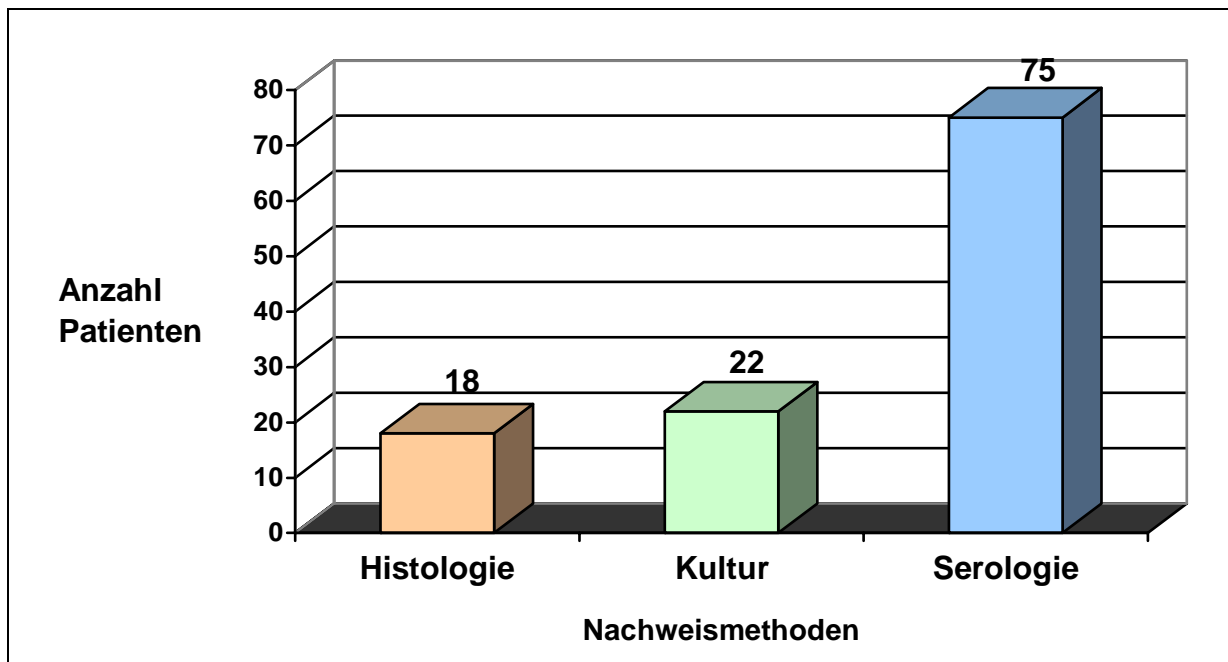
Am häufigsten liegt der IPA eine Akute Myeloische Leukämie zugrunde (43%). Auch AIDS tritt als Grunderkrankung in hoher Ferquenz auf (24%).

Fasst man sämtliche in dieser Studie auftretenden Erkrankungen des blutbildenden Systems zusammen, so entfallen auf diese Gruppe inklusive der 12 Lymphompatienten 80 Patienten (70%).



### ▶ 3.3 Nicht-radiologische Nachweismethoden der IPA

Von den insgesamt 115 Patienten kann die IPA in 18 Fällen (16%) anhand eines histologischen Nachweises gesichert werden. Ein kultureller Nachweis aus sterilem Material liegt bei 22 Patienten (19%) vor, während unter den restlichen 75 (65%) Patienten nur eine serologische Untersuchung den mikrobiologischen Nachweis von Aspergillus-Antigen erbringt.



**Diag. 3:** Nachweis einer invasiven bronchopulmonalen Aspergillose durch Histologie, Kultur aus sterilem Material oder Serologie (n = 115)

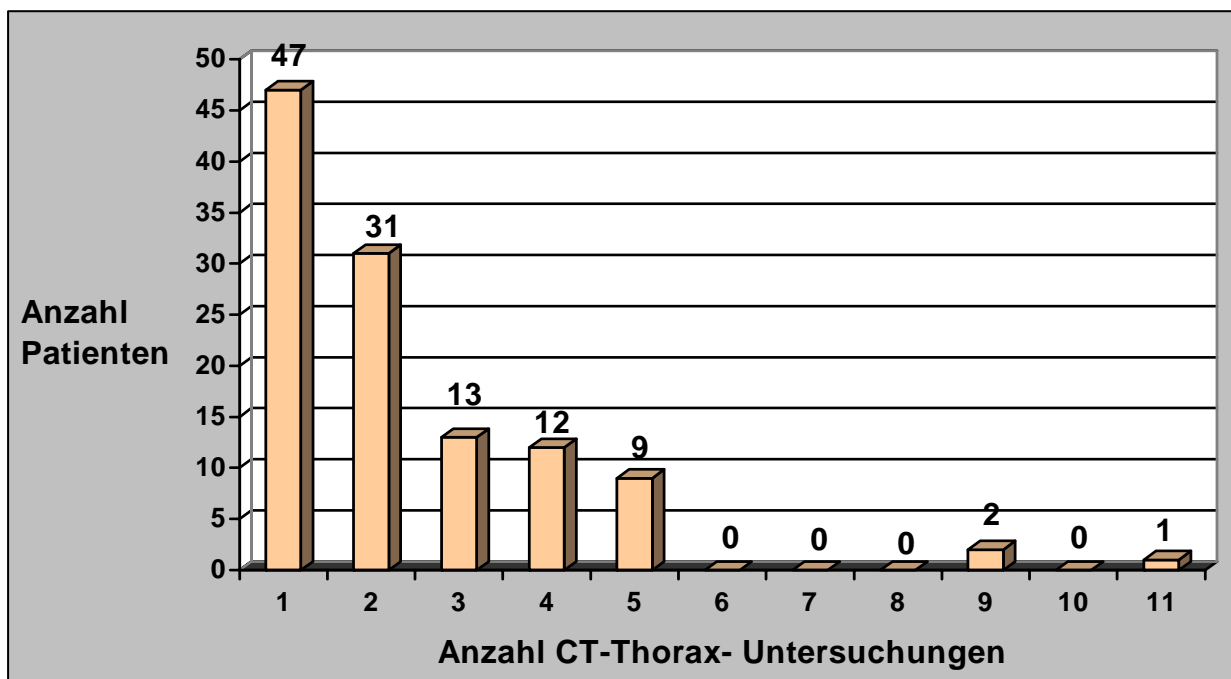
Unter Berücksichtigung aller international anerkannten Nachweiskriterien liegt somit in 40 Fällen (35%) eine gesicherte IPA vor, bei 75 Patienten (65%) handelt es sich um eine wahrscheinliche IPA.

### ► 3.4 CT – Thoraxuntersuchungen

Für die Auswertung der 115 Patienten dieser Studie mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher IPA standen insgesamt 270 CT-Thorax-Aufnahmen zur Verfügung.

Bei 47 Patienten (41%) existierte jeweils nur eine CT-Thorax-Aufnahme, während von den restlichen 68 Patienten (59%) zumindest eine weitere CT-Thorax-Untersuchung im Verlauf vorhanden war.

Aus nachfolgendem Diagramm ist die Anzahl der CT-Thoraxaufnahmen pro Patient zu entnehmen.



**Diag. 4:** Anzahl der CT-Thoraxaufnahmen pro Patient mit invasiver pulmonaler Aspergillose (n= 115)

Aus diesem Diagramm geht hervor, dass unter den Patienten maximal 11 CT-Thorax-Aufnahmen einer Person für die Befundung zur Verfügung stehen.

Durchschnittlich sind pro Patient 2,35 CT-Thorax-Aufnahmen vorhanden (Median: 2 CT-Thorax-Aufnahmen pro Patient).

Die nun folgende Auswertung bezieht sich zunächst nur auf die jeweils erste Untersuchung der 115 Patienten, durch die anhand des radiologischen Befundes der Verdacht auf eine IPA gestellt wird.

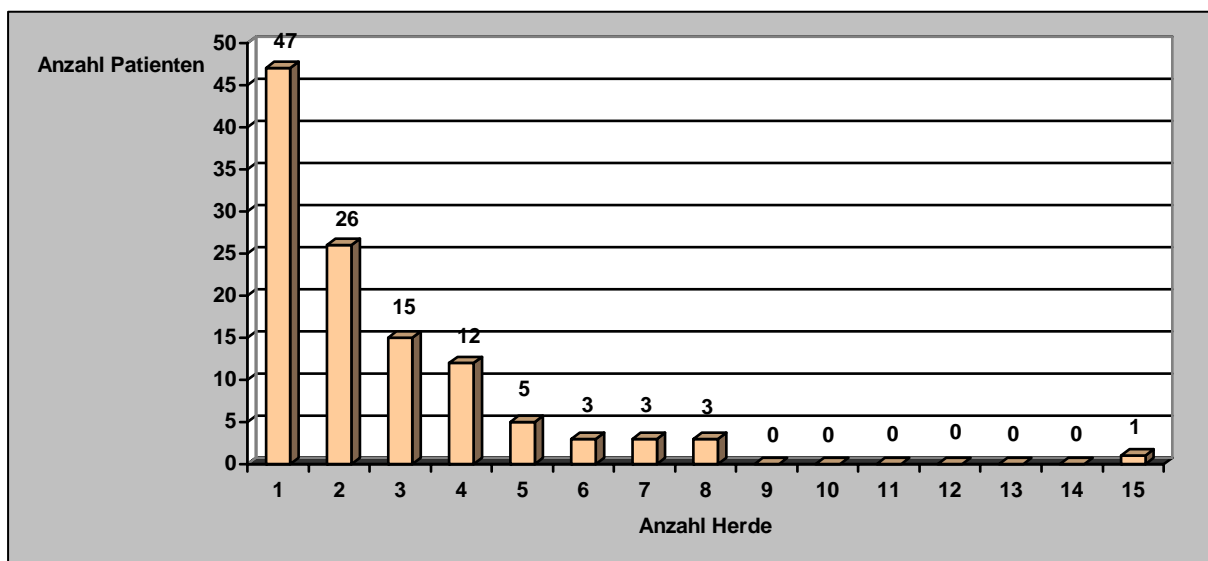
## ► 3.5 Radiologischer Befund der initialen CT-Thorax-Untersuchung

### 3.5.1 Anzahl der Herde

Insgesamt können von 115 Patienten 295 Herde (Infiltrate) auf den computertomographischen Aufnahmen erfasst werden. Dies entspricht durchschnittlich 2,57 Herden pro Person (Median 2).

### 3.5.2 Anzahl der Herde pro Patient

Die Anzahl der Herde, die jeweils auf einen Patienten entfallen, ist in *Diagramm 5* dargestellt:

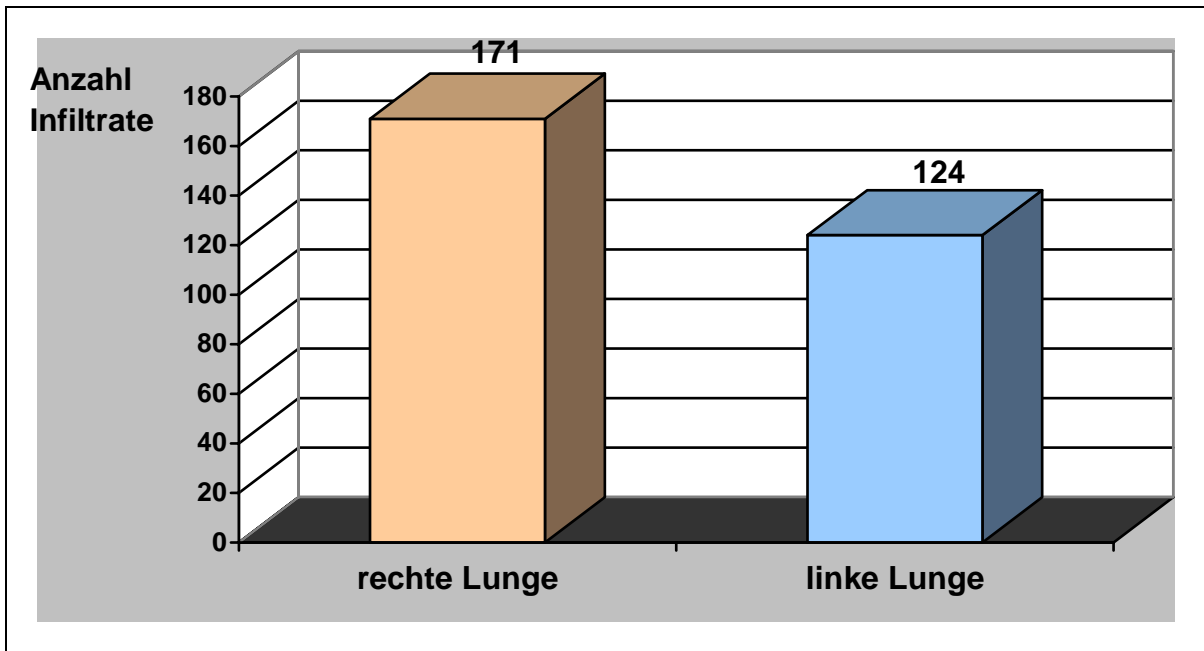


**Diag. 5:** Anzahl der Herde pro Person (n = 295)

Demzufolge lässt sich bei 47 Patienten (41%) im Rahmen der Erstuntersuchung nur ein einziges Infiltrat darstellen. Bei 68 Patienten (59%) können zwei und mehr Infiltrate nachgewiesen werden. Nur eine Person (1%) zeigt mit insgesamt 15 Infiltraten mehr als die sonstige Höchstzahl von 8 Herden. Kein Patient weist eine CT-Thorax-Aufnahme ohne ein Infiltrat auf.

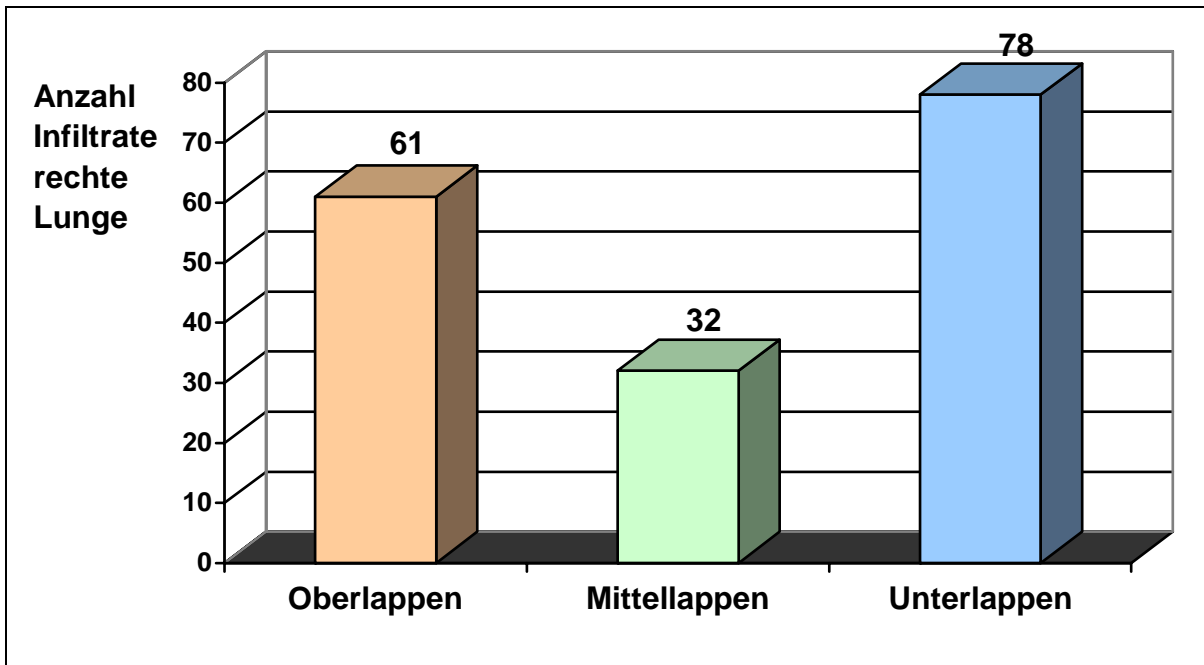
### 3.5.3 Lokalisation der pulmonalen Infiltrate

Auf die rechte Lunge entfallen 171 der insgesamt 295 Herde (58%), 124 Herde (42%) treten in der linken Lunge auf.

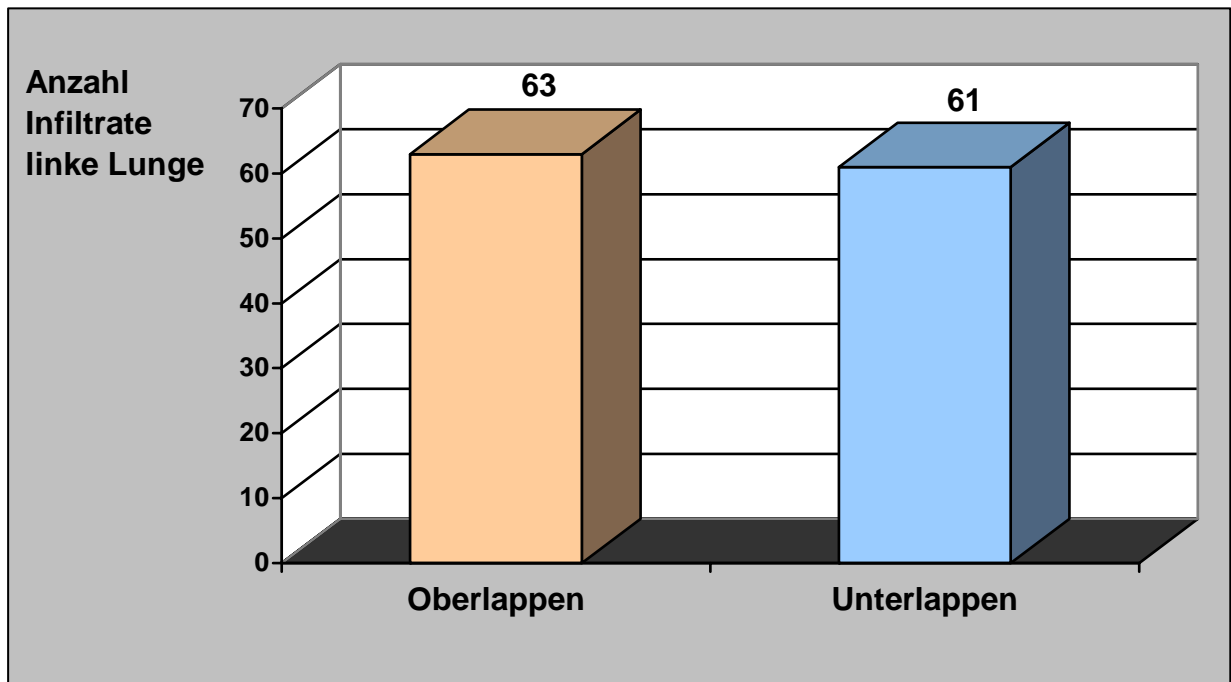


**Diag. 6:** Verteilung der Herde auf rechte und linke Lunge

Die *Diagramme 6* und *7* geben einen graphischen Überblick über die Verteilung der Herde auf die einzelnen Lungenlappen beider Lungen.



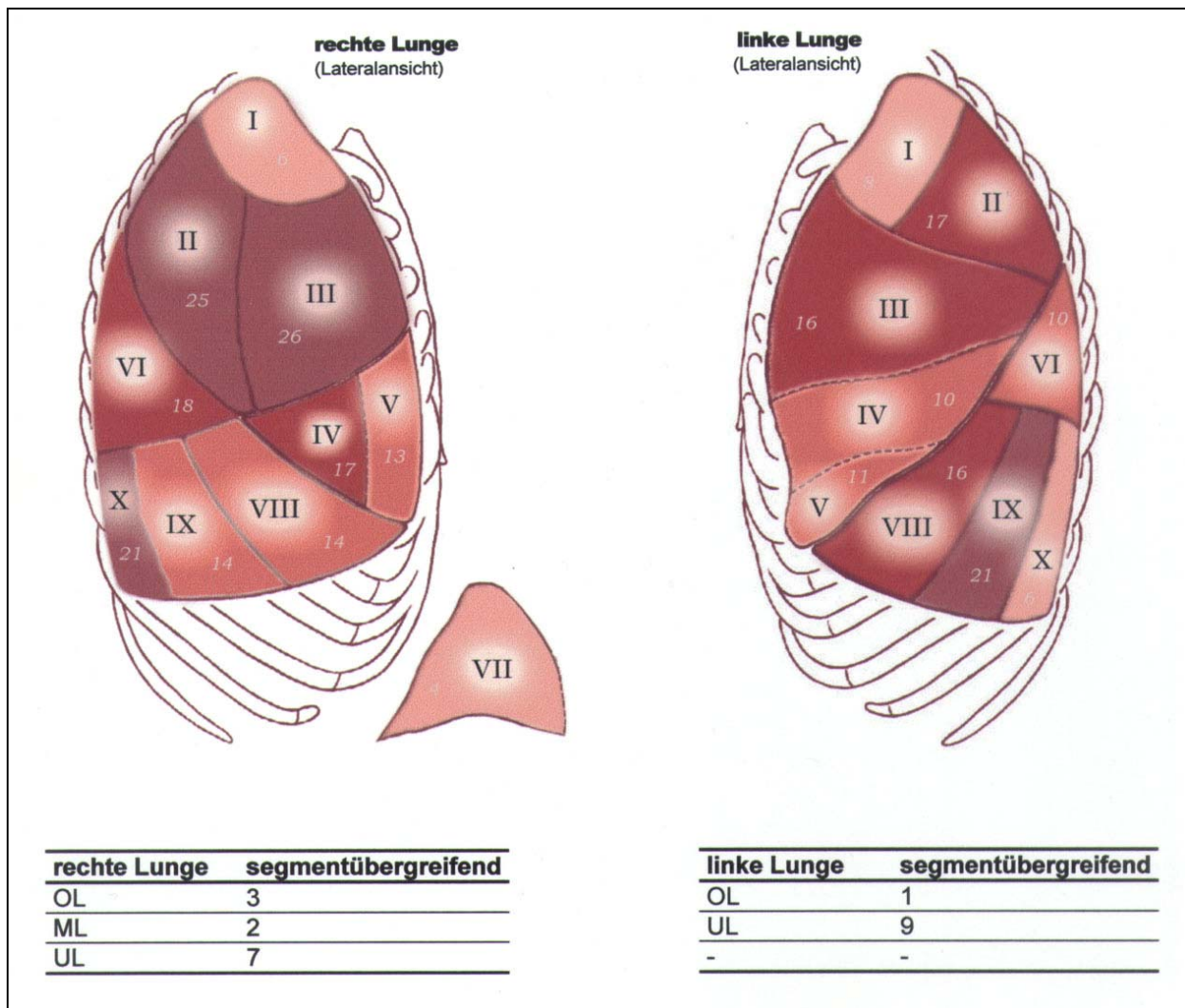
**Diag. 7:** Herdverteilung rechte Lunge auf Ober-, Mittel- und Unterlappen (n = 171)



**Diag. 8:** Herdverteilung linke Lunge auf Ober- und Unterlappen (n = 124)

In der rechten Lunge lassen sich mit 78 Herden (46%) die meisten Infiltrate im Unterlappen darstellen. 61 Herde (36%) finden sich im Ober- und 32 (19%) im Mittellappen. Hingegen sind linksseitig die Herde etwa gleichmäßig über Ober- und Unterlappen verteilt. Auf den Oberlappen entfallen 63 (51%), auf den Unterlappen 61 Herde (49%).

Darüber hinaus wurde zusätzlich untersucht, in welchen Segmenten die einzelnen Herde lokalisiert waren. In Abbildung 4 sind beide Lungen schematisch mit ihrer Segmentunterteilung dargestellt. Segment 7 und 8 der linken Lunge bilden ein Segment und werden als Segment 8 bezeichnet.

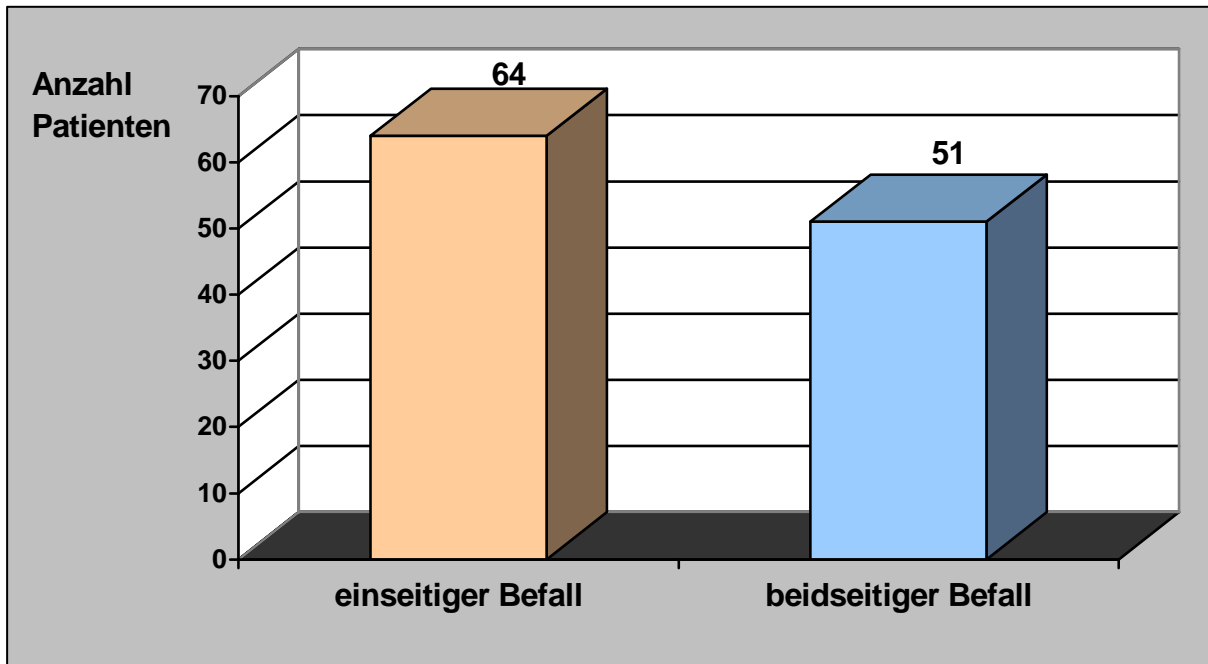


**Abb. 4:** Segmentverteilung der Herde in rechter und linker Lunge, schematische Darstellung beider Lungen in Lateralansicht (n = 295)

In der rechten Lunge ist die Mehrzahl der 171 Herde in den Segmenten II, III und X mit 25 (15%), 26 (15%) und 21 (12%) Infiltraten. Die geringste Anzahl an Herden zeigt sich in Segment I mit 6 (5%) und Segment VII mit 4 (3%) Infiltraten. Insgesamt 12 Herde (7%) können rechtsseitig nicht einem einzelnen Segment zugeordnet werden, da sie segmentübergreifend auftreten. Die Mehrzahl dieser segmentübergreifenden Herde ist vor allem im Unterlappen zu finden, im Ober- und Mittellappen sind sie gleichmäßig verteilt.

Die meisten Herde in der linken Lunge stellen sich in den Segmenten IX, II, III und VIII dar mit 21 (17%), 17 (14%) und jeweils 16 (13%) Infiltraten. Die geringste Anzahl an Herden in der linken Lunge treten in den Segmenten X mit 6 (5%) und I mit 8 Infiltraten (6%) auf. Die Herdverteilung von Segment I entspricht der Verteilung der Gegenseite. Anders verhält es sich im Segment X beider Seiten. Rechtsseitig handelt es sich um eines der Segmente mit den meisten Herden, linksseitig stellt es sich als das Segment mit den wenigsten Herden dar. Auch in der linken Lunge treten segmentübergreifende Herde auf. Meistens sind sie wie auf der Gegenseite mit 9 Infiltraten (90%) im Unterlappen angesiedelt.

Bei 64 der 115 Patienten (56%) kommt es zu einem einseitigen Lungenbefall, 51 Patienten (44%) weisen einen beidseitigen Befall auf.



**Diag. 9:** Ein- oder beidseitiger Lungenbefall (n = 115)

Hingegen zeigt sich, dass in 50 von 68 Fällen (74%) beim Auftreten von mehr als einem Herd pro Patient ein beidseitiger Lungenbefall besteht.

Anzahl Herde pro Patient	Anzahl Patienten	Einseitiger Befall	beidseitiger Befall
2	26	13 (50%)	13 ( 50%)
3	15	3 (20%)	12 ( 80%)
4	12	1 ( 8%)	11 ( 92%)
5	5	0 ( 0%)	5 (100%)
6	3	0 ( 0%)	3 (100%)
7	3	1 (33%)	2 ( 67%)
8	3	0 ( 0%)	3 (100%)
15	1	0 ( 0%)	1 (100%)

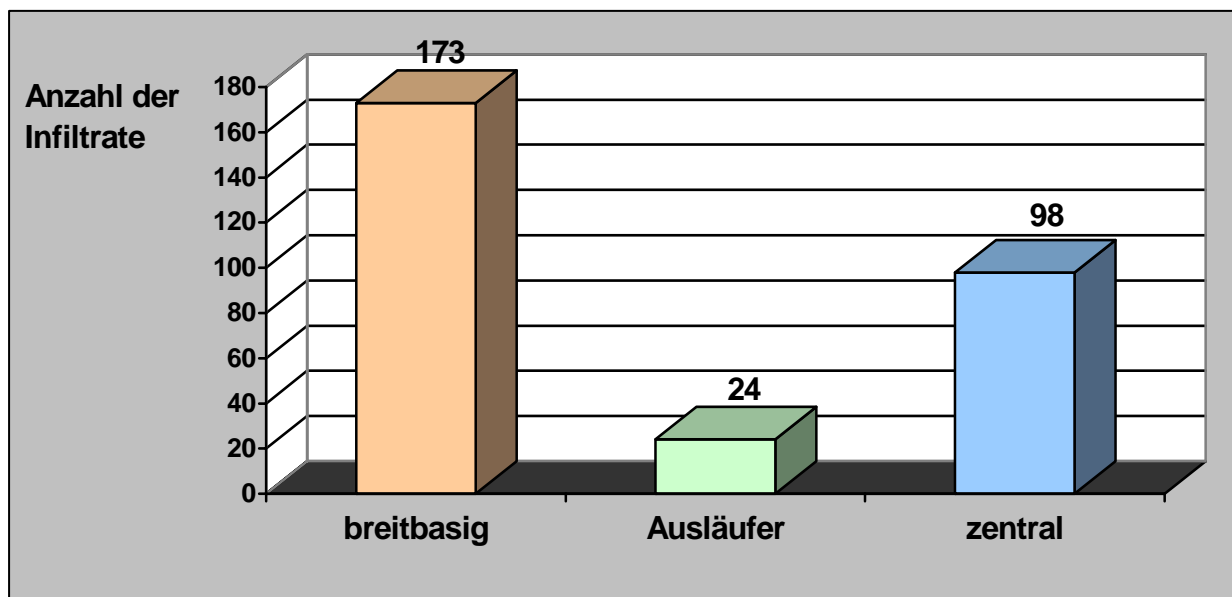
**Tab. 2:** Gegenüberstellung von ein- und beidseitigem Lungenbefall bei Patienten mit mehr als einem Herd

Während von den Patienten mit 2 Infiltraten eine gleichmäßige Verteilung bezüglich ein- und beidseitigem Befall besteht (jeweils 50%), liegt der Schwerpunkt bei Zunahme der Infiltrate deutlich bei beidseitigem Befall.

So lässt sich weiterhin feststellen, dass die Patienten dieser Studie mit mindestens 3 Infiltraten zu 88% einen beidseitigen Befall zeigten, jene mit mindestens 4 Infiltraten sogar zu 93%.

### 3.5.4 Lage zur Pleura

In der Auswertung der computertomographischen Aufnahmen wurde zusätzlich die Lage der einzelnen Herde zur Pleura untersucht. Die Infiltrate liegen entweder der Pleura breit auf, sind zentral ohne Pleurakontakt lokalisiert oder stehen mit der Pleura über Ausläufer in Verbindung.



Diag. 10: Lage der Herde zur Pleura (n = 295)

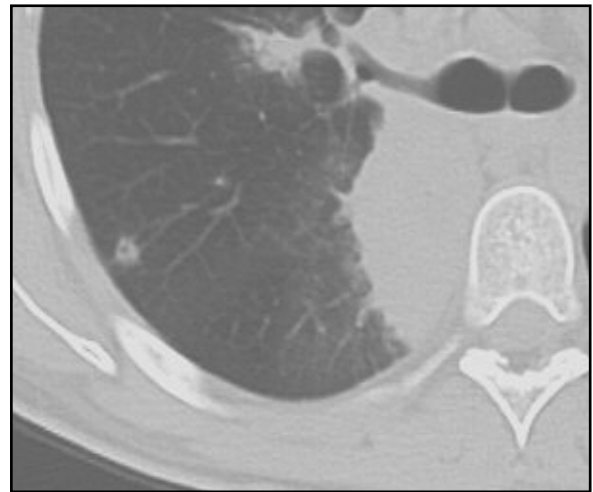
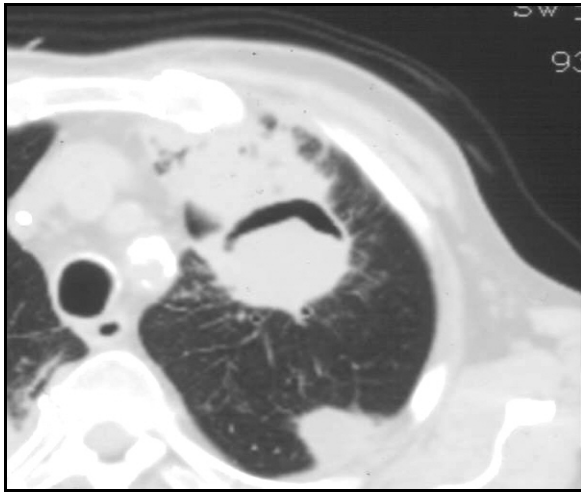
Die Mehrzahl der Herde liegt der Pleura breitbasig auf. Dies zeigt sich bei 173 (59%) der insgesamt 295 Infiltrate. Ohne Bezug zur Pleura, also zentral im Segment gelegen, stellen sich 98 Herde (33%) dar, während in 24 Fällen (8%) ein Kontakt zur Pleura über Ausläufer besteht.

#### ► Herde mit breitbasigem Pleurakontakt

Der in der Literatur als Herdzeichen beschriebene breitbasige Pleurakontakt zeigt sich auch in unserer Studie bei 59% aller Infiltrate.

Die Größe dieser 173 Herde liegt zwischen 8 und 140 mm, bei einem Mittelwert von 40,79 mm (Median 30 mm).





**Abb.5:** Auf der linken Abbildung lässt sich neben einem Infiltrat mit Air Crescent Sign ein weiterer Herd dorsolateral mit breitbasigem Pleurakontakt nachweisen. Das rechte Bild zeigt eine Vergrößerungsaufnahme im rechten Unterlappen auf Höhe der Carina. Paravertebral kommt es zu einer 6 x 4 cm großen homogenen intrapulmonal gelegenen Verdichtung mit weitgehend scharfer Begrenzung. Diese liegt der Pleura breitbasig auf.

Auf beiden Seiten befindet sich die Mehrzahl der breitbasig aufliegenden Infiltrate im Unterlappen. Die Verteilung auf Ober- und Unterlappen ist in beiden Lungenseiten annähernd gleich.

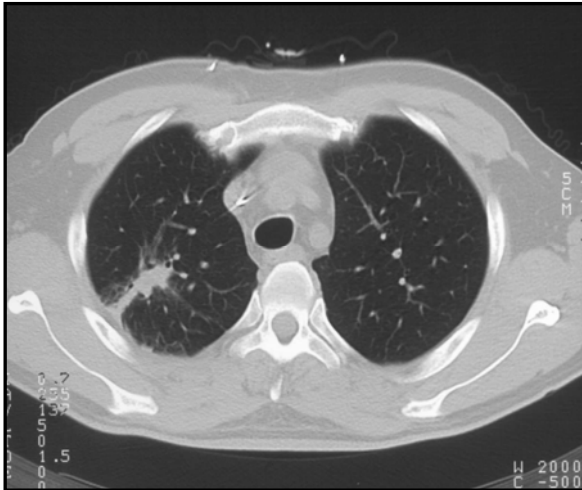
Lokalisation	rechte Lunge	linke Lunge
<b>Oberlappen</b>	34 (20%)	35 (20%)
<b>Mittellappen</b>	16 ( 9%)	
<b>Unterlappen</b>	44 (25%)	44 (25%)

**Tab. 3:** Verteilung der Infiltrate mit breitbasigem Pleurakontakt auf die einzelnen Lungenlappen (n=173)

### ▷ Herde mit Ausläufern zur Pleura

Unter den insgesamt 295 nachgewiesenen Herden stehen 24 Infiltrate lediglich über Ausläufer in Kontakt mit der Pleura.

Ihre Größe beträgt zwischen 8 und 60 mm, der Mittelwert 26,92 mm (Median 27,5 mm).



**Abb. 6:** Computertomographie beider Lungenoberfelder im Lungenfenster. Im rechten Oberlappen findet sich eine fleckige, relativ scharf begrenzte Verdichtung mit breitbasig linearem Ausläufer zur Pleura.

Die meisten Infiltrate dieser Gruppe entfallen rechts auf den Lungenunterlappen, links hingegen auf den Oberlappen. Die übrigen Infiltrate sind homogen über die restlichen Lungenlappen verteilt.

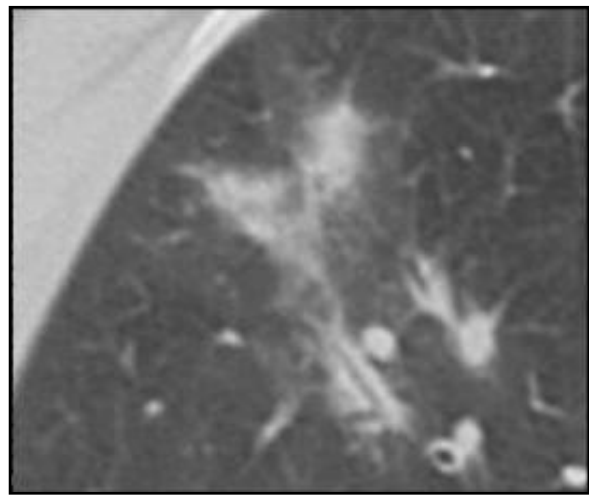
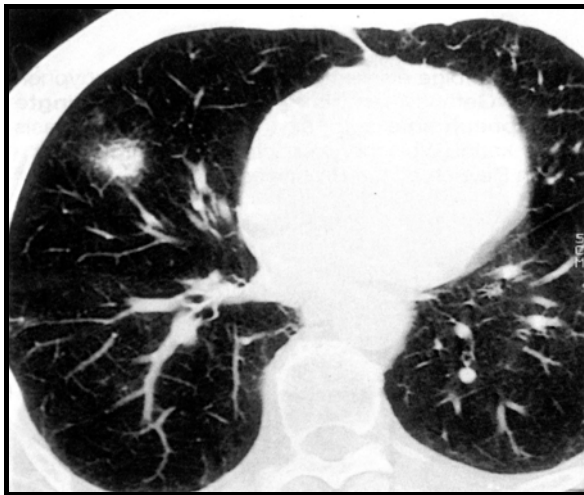
Lokalisation	rechte Lunge	linke Lunge
Oberlappen	4 (20%)	5 (20%)
Mittellappen	4 (9%)	
Unterlappen	8 (25%)	3 (25%)

**Tab. 4:** Verteilung der Infiltrate mit Ausläufern zur Pleura auf die einzelnen Lungenlappen (n = 24)

### ▷ Zentral gelegene Herde

Insgesamt 98 Infiltrate sind innerhalb der Segmente zentral im Lungenparenchym ohne Pleurakontakt lokalisiert.

Es zeigt sich, dass in dieser Gruppe im Rahmen der Erstuntersuchung die kleinsten Infiltrate auftreten. Sie messen zwischen 3 und 50 mm, der Mittelwert ist 16,04 mm (Median 12 mm).



**Abb. 7:** Auf beiden Abbildungen zeigen sich Infiltrate, die zentral im Lungenparenchym ohne Pleurakontakt zur Darstellung kommen. Rechts treten diese Infiltrate als Rundherde auf. Das linke Bild zeigt fleckige unregelmäßige Infiltrate (polymorph) mit unscharfer Begrenzung.

Die zentral gelegenen Infiltrate ohne Kontakt zur Pleura treten in der rechten Lunge vor allem im Unterlappen auf, auf der Gegenseite im Oberlappen. Im rechten Mittel- und linken Unterlappen lassen sich die wenigsten Herde dieser Gruppe darstellen.

Lokalisation	rechte Lunge	linke Lunge
<b>Oberlappen</b>	22 (20%)	23 (20%)
<b>Mittellappen</b>	12 (9%)	
<b>Unterlappen</b>	27 (25%)	14 (25%)

**Tab. 5:** Verteilung der Infiltrate ohne Pleurakontakt auf die einzelnen Lungenlappen (n = 24)

### 3.5.5 Herdgröße

Die Größe eines Herdes wird anhand des größten messbaren Durchmessers eines Infiltrates bestimmt. Sie variiert zwischen 3 und 140 mm. Der Median beträgt 20mm (Mittelwert 31,44 mm).

	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert
<b>Oberlappen</b>	8 mm	110 mm	25 mm	30,05 mm
<b>Mittellappen</b>	10 mm	100 mm	20 mm	27,66 mm
<b>Unterlappen</b>	3 mm	140 mm	20 mm	33,53 mm

**Tab. 6:** Größe der Infiltrate in den jeweiligen Lungenlappen (n = 295)

Ein eindeutiger Bezug zwischen Infiltratgröße und Lokalisation in einem bestimmten Lungenlappen stellt sich nicht. Auffällig ist einzig die Diskrepanz zwischen Median und Mittelwert in den Herden des Unterlappens.

### 3.5.6 Morphologie und Herdzeichen

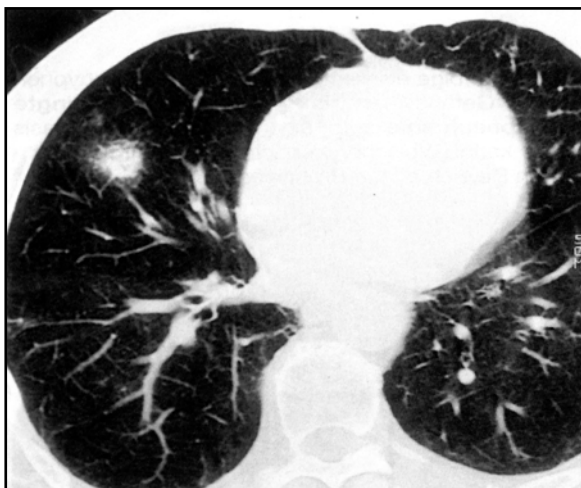
#### 3.5.6.1 Form und Begrenzung

Die Untersuchung der 295 Infiltrate bzgl. ihrer Morphologie verdeutlicht, daß die aspergillösen Herde kein gleichförmiges Bild aufweisen. So können die Infiltrate anhand ihrer äußeren Erscheinungsform grob in Rundherde, polymorphe und keilförmige Infiltrate unterteilt werden.

Form und Begrenzung	Anzahl	Prozent
Rundherd - scharf begrenzt	100	34%
Rundherd - unscharf begrenzt	67	23%
polymorphes Infiltrat - scharf begrenzt	59	20%
polymorphes Infiltrat - unscharf begrenzt	63	21%
keilförmiges Infiltrat	6	2%

Tab. 7: Form und Begrenzung der Lungenherde (n = 295)

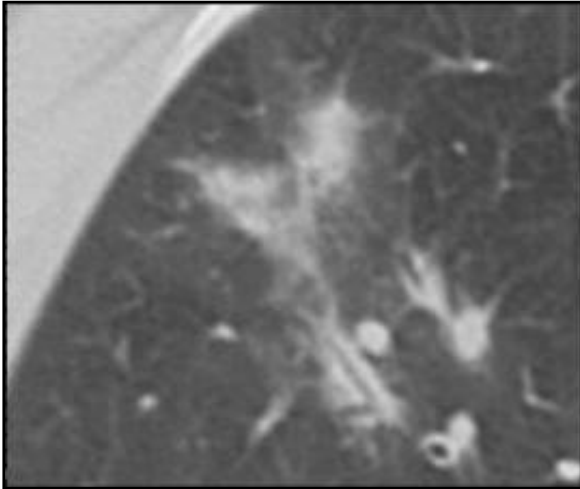
In der Mehrzahl der Fälle (57%) stellen sich die Infiltrate als Rundherde dar, die zu 34% scharf begrenzt und zu 23% unscharf begrenzt mit einem Trübungssaum auftreten.



**Abb. 8:** Darstellung eines ca. 1,5 cm großen Rundherdes mit unscharfer Begrenzung und ange-deutetem Feeding Vessel rechtsseitig. Kleinere Rundherde mit scharfer Begrenzung auf der Gegenseite.

41% der Infiltrate weisen ein polymorphes Erscheinungsbild auf. Sie zeigen sich als ungleichmäßig geformte Herde, die zumindest einen oder auch mehrere Ausläufer

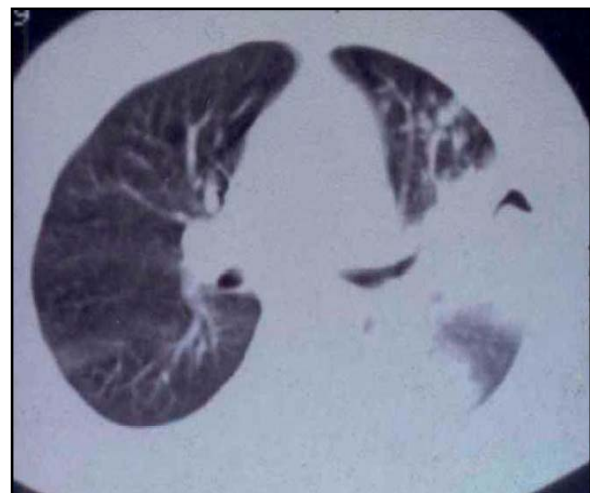
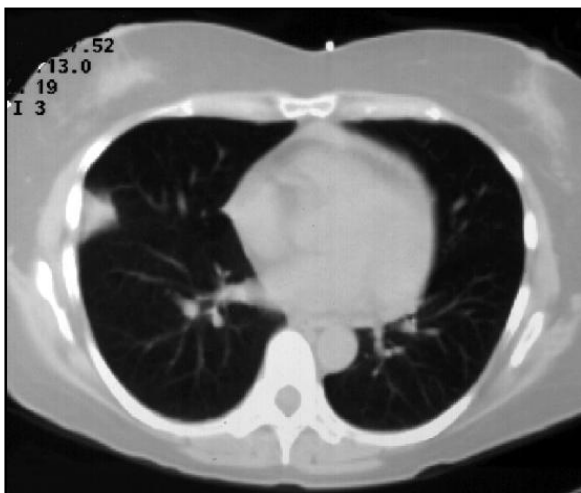
in die Peripherie haben. In annähernd gleicher Frequenz sind sie scharf (20%) oder unscharf (21%) begrenzt.



**Abb. 9:** Fleckige, unregelmäßige Infiltrate (polymorph) mit unscharfer Begrenzung. Auffällig ist, dass in den zentralen Anteilen ein offener Bronchus zur Darstellung kommt.

Die Herde mit unscharfer Begrenzung kommen durch einen Trübungssaum zur Darstellung, der das Infiltrat teilweise oder komplett zirkulär umfasst. Dieser Trübungssaum entspricht dem Bild eines Halo-Signs (s.u.).

Insgesamt 6 Herde (2%) treten bereits im Rahmen der Erstuntersuchung als keilförmiges Infiltrat auf, einen subsegmentalen, segmentalen oder lobären Infarkt repräsentierend. Diese keilförmigen Herde sind alle scharf begrenzt.



**Abb. 10:** Darstellung zweier keilförmiger Infiltrate, auf der linken Abbildung einem subsegmentalen- auf der rechten einem lobären Infarkt entsprechend.

### 3.5.6.2 Herdzeichen

Neben Form und Begrenzung der Herde wurden alle 295 Herde auf die weiteren in der Literatur beschriebenen typischen Herdzeichen untersucht. Zu diesen zählen Halo-Sign, Air-Crescent-Sign, kavitärer Lufteinschluss (Einschmelzung), offener Bronchus, Schwammzeichen und intrakavitäre Septen.

<b>Herdzeichen</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
<b>offener Bronchus</b>	167	57%
<b>Halo-Sign</b>	133	45%
<b>kavitärer Lufteinschluss (Einschmelzung)</b>	37	13%
<b>Air-Crescent-Zeichen</b>	18	6%
<b>intrakavitäre Septen</b>	4	1%
<b>Schwammzeichen</b>	2	1%

**Tab. 8:** Auflistung und Häufigkeitsverteilung der nachgewiesenen Herdzeichen (n = 295)

Von diesen Zeichen ist das am häufigsten auftretende bei insgesamt 167 der 295 Herde (57%) ein offener Bronchus. Erst an zweiter Stelle folgt das Halo-Sign bei 133 Herden (45%). Ein Air-Crescent-Sign sowie Einschmelzungen treten mit 6% bzw. 13% in der Erstuntersuchung eher selten auf. Intrakavitäre Septen und Schwammzeichen lassen sich nur bei 4 (1%) bzw. 2 Herden (1%) in der Erstuntersuchung darstellen.

Im Rahmen der Auswertung fällt ein weiteres Zeichen auf, welches in der Literatur bislang in dieser Form noch nicht beschrieben wurde.

Es lassen sich Gefäße darstellen, die nach dem Bild der CT-Aufnahmen in die Herde hineinzuziehen scheinen. Sie werden aufgrund ihrer Eigenschaft als Feeding Vessels bezeichnet und treten bei 177 der 295 Infiltrate (60%) auf. Dieses Zeichen lässt sich unter allen radiologischen Zeichen am häufigsten nachweisen.

<b>Herdzeichen</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
<b>Feeding-Vessels</b>	<b>177</b>	<b>60 %</b>

**Tab. 9:** Auflistung und Häufigkeitsverteilung neu nachgewiesener Herdzeichen (n = 295)

## ▷ Feeding-Vessels

Feeding-Vessels, die sich auf CT-Aufnahmen als in die Infiltrate hineinziehende Blutgefäße darstellen, zeigen sich bei 176 Herden (60%). Sie stellen somit das am häufigsten auftretende Herdzeichen dieser Studie dar.



**Abb. 11:** Auf beiden Abbildungen zeigen sich multiple periphere und zentrale Rundherde. Zu jedem einzelnen lässt sich ein auf das Infiltrat ziehendes Gefäß darstellen, das als Feeding Vessel bezeichnet wird.

Die Infiltrate mit dem Nachweis von Feeding-Vessels haben eine Größe zwischen 8 und 100 mm und messen durchschnittlich 29,51 mm (Median 20 mm).

	Anzahl	Prozent
<b>offener Bronchus</b>	112	64 %
<b>Halo-Sign</b>	80	45 %
<b>Einschmelzung</b>	20	11 %
<b>Air-Crescent-Sign</b>	11	6 %
<b>intrakavitäre Septen</b>	3	2 %
<b>Schwammzeichen</b>	0	0 %

**Tab. 10:** Weitere Herdzeichen bei Infiltraten mit Feeding-Vessels (n = 176)

Relativ häufig treten Feeding-Vessels zusammen mit einem offenen Bronchus auf. Dies trifft in 112 der Fälle (64%) zu. Außerdem kommt es in 80 Herden zu einem gemeinsamen Auftreten von Feeding-Vessels und Halo-Sign (45%). Eine Kombination mit Einschmelzungen, Air-Crescent-Sign oder intrakavitären Septen ist bei diesen Infiltraten in 20 (11%), 11 (6%) und 3 (2%) der Fälle zu beobachten. In keinem Fall treten Feeding-Vessels mit einem Schwammzeichen auf.

Auf die rechte Lunge entfallen 103 (59%) Herde mit nachweisbaren Feeding-Vessels, links sind es 73 (41%). Diese finden sich in der rechten Lunge vor allem

im Unterlappen, auf der linken Seite sind sie gleichmäßig über Ober- und Unterlappen verteilt.

Segmente	rechts (Anzahl/Prozent)	links (Anzahl/Prozent)
1	2 (1%)	3 (2%)
2	16 (9%)	7 (4%)
3	17 (10%)	11 (6%)
<b>sü Oberlappen</b>	1 (1%)	0 (1%)
4	11 (6%)	7 (4%)
5	7 (5%)	9 (4%)
<b>sü Mittellappen</b>	1 (1%)	
6	11 (6%)	8 (5%)
7	2 (1%)	0 (0%)
8	11 (6%)	9 (5%)
9	9 (5%)	12 (7%)
10	12 (7%)	2 (1%)
<b>sü Unterlappen</b>	3 (2%)	5 (3%)

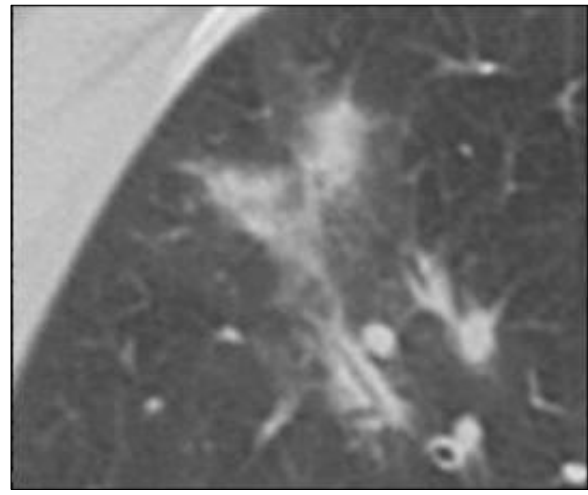
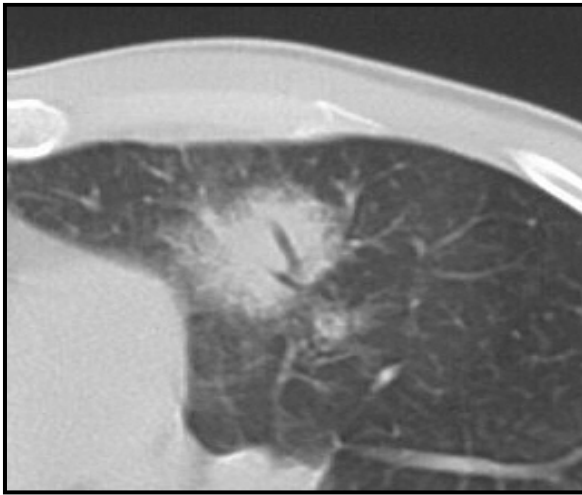
**Tab. 11:** Segmentverteilung der Herde mit Feeding-Vessels (n = 176)

In den Lungenoberlappen sind vor allem die Segmente 2 und 3 betroffen im Gegensatz zu Segment 1 beidseits, das die geringste Herddichte aufweist. Im rechten Mittellappen befinden sich im Segment 4 die meisten Infiltrate mit Feeding-Vessels. In annähernd gleicher Häufigkeit treten jene Herde vor allem in den Segmenten 6, 8 und 10 des rechten Lungenunterlappens auf, im linken Unterlappen hingegen primär im Segment 9. Insgesamt 8 Infiltrate sind segmentübergreifend in beiden Unterlappen zu finden.

#### ▷ Offener Bronchus

Das Zeichen eines offenen Bronchus kann bei 167 Herden (57%) nachgewiesen werden. Infiltrate, bei denen sich ein offener Bronchus zeigt, messen zwischen 8 und 140 mm, die durchschnittliche Größe beträgt 36,48 mm (Median 36 mm).





**Abb. 12:** Die linke Abbildung zeigt einen 1 cm großen Herd mit zirkulärem Halo und zentral verlaufendem luftgefülltem Bronchus (offenes Bronchuszeichen), das rechte Bild ein polymorphes Infiltrat ebenfalls mit Darstellung eines offenen Bronchus in den zentralen Anteilen.

In der nachfolgenden Tabelle werden die weiteren Herdzeichen und deren Frequenz bei Infiltraten mit offenem Bronchus dargestellt.

	Anzahl	Prozent
<b>Feeding-Vessels</b>	112	67%
<b>Halo-Sign</b>	84	51%
<b>Einschmelzung</b>	17	10%
<b>Air-Crescent-Sign</b>	11	7%
<b>intrakavitäre Septen</b>	2	1%
<b>Schwammzeichen</b>	0	0%

**Tab. 12:** Weitere Herdzeichen bei Infiltraten mit offenem Bronchus (n = 166)

In dieser Gruppe treten Feeding-Vessels und Halo-Sign in 112 (67%) bzw. 84 (51%) Fällen auf. 17 Infiltrate (10%) zeigen eine Einschmelzung, innerhalb 11 Infiltraten (6,63%) kommt ein Air-Crescent-Sign zur Darstellung. Eine intrakavitäre Septierung kann innerhalb zweier Herde (1,20%) nachgewiesen werden. Schwammzeichen sind innerhalb dieser Herde nicht nachweisbar.

Auf die rechte Lunge entfallen 91 Infiltrate (55%) mit einem offenen Bronchus, auf der linken Seite beträgt die Anzahl 75 (45%). Diese Herde treten beidseits gleichmäßig verteilt in den Lungenober- und Unterlappen auf. Einen etwas geringeren Befall zeigt der rechte Mittellappen.

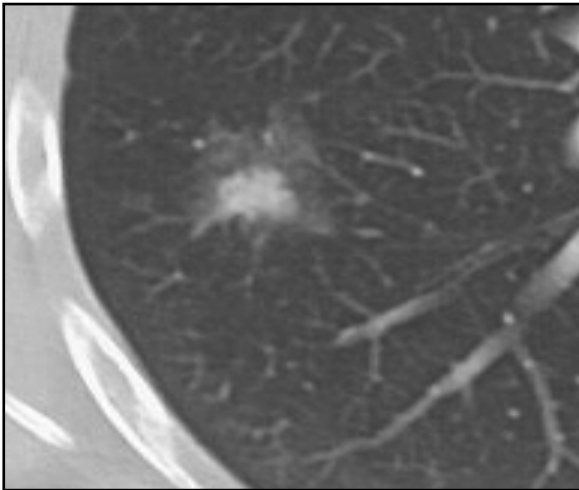
Segmente	rechts (Anzahl/Prozent)	links (Anzahl/Prozent)
1	2 (1%)	4 (2%)
2	15 (9%)	10 (6%)
3	14 (8%)	11 (7%)
<b>Sü Oberlappen</b>	3 (2%)	1 (1%)
4	13 (8%)	6 (4%)
5	8 (5%)	7 (4%)
<b>Sü Mittellappen</b>	1 (1%)	
6	8 (5%)	6 (4%)
7	2 (1%)	0 (0%)
8	4 (2%)	9 (5%)
9	6 (4%)	12 (8%)
10	11 (7%)	3 (2%)
<b>Sü Unterlappen</b>	4 (2%)	6 (4%)

Tab. 13: Segmentverteilung der Herde mit offenen Bronchus (n = 166)

Bei Infiltraten mit offenem Bronchus ist zu erkennen, dass im Lungenoberlappen beidseits am häufigsten die Segmente 2 und 3 betroffen sind, während Segment 1 jeweils die geringste Anzahl an Herden aufweist. Im rechten Mittellappen hat Segment 4 die meisten Herde, im Unterlappen das Segment 10 auf der rechten - und das Segment 9 auf der linken Seite. Es stellen sich insgesamt 16 segmentübergreifende Infiltrate (sü) mit offenem Bronchus dar, davon entfallen die meisten auf die Unterlappen der rechten und linken Lunge.

#### ▷ Halo-Sign

Das in der Literatur am häufigsten beschriebene Herdzeichen der IPA, das Halo-Sign (auch Hofzeichen genannt), kann in dieser Studie bei 133 der 295 Herde (45 %) nachgewiesen werden. Die nachgewiesenen Herde mit Halo-Zeichen messen zwischen 10 und 140 mm bei einer durchschnittlichen Größe von 37,11 mm (Median 30 mm).



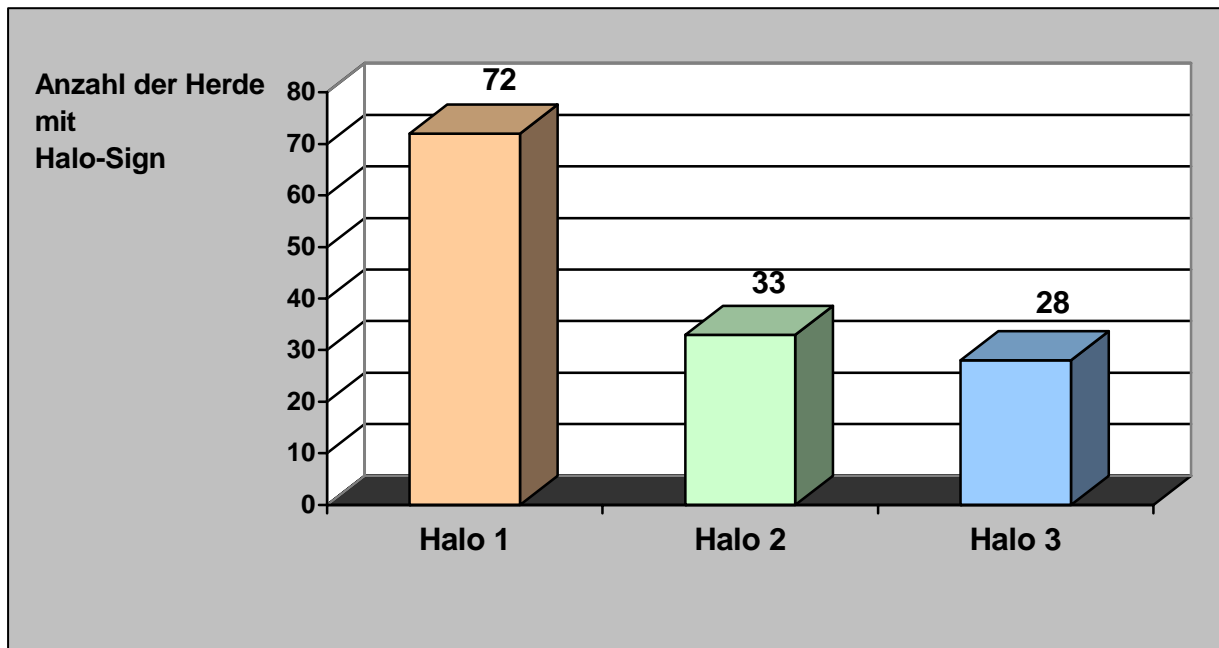
**Abb. 13:** ca.1 cm große fleckige Verdichtung, die von einer etwa 1 cm breiten milchglasartigen Verschattung medial, lateral und apikal umgeben ist und als Halo bezeichnet wird. Nach dorsal zeigt sich ein scharfer abrupter Übergang zum gesunden Lungengewebe, ohne dass sich hier ein Halo abgrenzen lässt.

Innerhalb 29 dieser Herde (22%) kann ein Lufteinschluss nachgewiesen werden. Dabei handelt es sich vor allem um einfache Einschmelzungen (13%). In 3 Fällen zeigt sich der Lufteinschluss in Form einer intrakavitären Septierung. Dies entspricht 75% aller auftretenden intrakavitären Septen unter den insgesamt 295 Infiltraten. Feeding-Vessels kommen bei 80 der Infiltrate mit Halo-Sign (60%) zur Darstellung, ein offener Bronchus bei 84 Infiltraten (63%).

	Anzahl	Prozent
<b>offener Bronchus</b>	84	63%
<b>Feeding-Vessels</b>	80	60%
<b>Einschmelzung</b>	17	13%
<b>Air-Crescent-Sign</b>	9	7%
<b>intrakavitäre Septen</b>	3	2%
<b>Schwammzeichen</b>	0	0%

**Tab. 14:** Auflistung der Herdzeichen bei Infiltraten mit Halo-Sign (n = 133)

Das Halo-Sign wird außerdem dahingehend untersucht, ob der Trübungssaum zirkulär den Herd umfasst, bzw. wie groß der Durchmesser dieses Hofes ist. Dementsprechend ist das Halo-Zeichen in Halo 1 (nicht zirkulär), Halo 2 (zirkulär) und Halo 3 (zirkulär mit einem Durchmesser >1 cm) unterteilt.



**Diag. 11:** Unterteilung des Halo-Sign (n = 133)

Wie auf *Diagramm 11* zu erkennen ist, stellen sich 72 der 133 nachgewiesenen Halo-Signs (54%) als ein den Herd nicht zirkulär umfassender Hof dar.

Ein zirkulär verlaufender Hof mit einem Durchmesser unter 1 cm tritt bei 33 Herden (25%) auf.

Nur bei 28 Herden (21%) zeigt sich das Halo-Sign als ein auf der CT-Aufnahme deutlich sichtbares Zeichen mit breitem (größer als 1 cm Durchmesser), zirkulärem Trübungssaum.

In der rechten Lunge treten 75 (56%) der Infiltrate mit Halo-Sign auf, linksseitig sind es 58 (43%).

Segmente	rechts (Anzahl/Prozent)	links (Anzahl/Prozent)
1	1 ( 1%)	3 (2%)
2	12 ( 9%)	12 (9%)
3	16 (12%)	8 (6%)
<b>Sü Oberlappen</b>	3 ( 2%)	0 (0%)
4	7 ( 5%)	3 (2%)
5	6 ( 5%)	5 (4%)
<b>Sü Mittellappen</b>	1 ( 0%)	
6	5 ( 4%)	4 (3%)
7	2 (2%)	0 (0%)
8	7 (5%)	7 (5%)
9	5 (4%)	8 (6%)
10	6 (5%)	3 (2%)
<b>Sü Unterlappen</b>	4 (3%)	5 (4%)

Tab. 15: Segmentverteilung der Herde mit Halo-Sign (n = 133)

Sowohl in der rechten (24%) als auch in der linken Lunge (23%) ist die Mehrzahl dieser Infiltrate im Oberlappen lokalisiert. Es fällt auf, dass jeweils vor allem die Segmente 2 und 3 betroffen sind, das Segment 1 (1% bzw. 2%) beidseits eher selten.

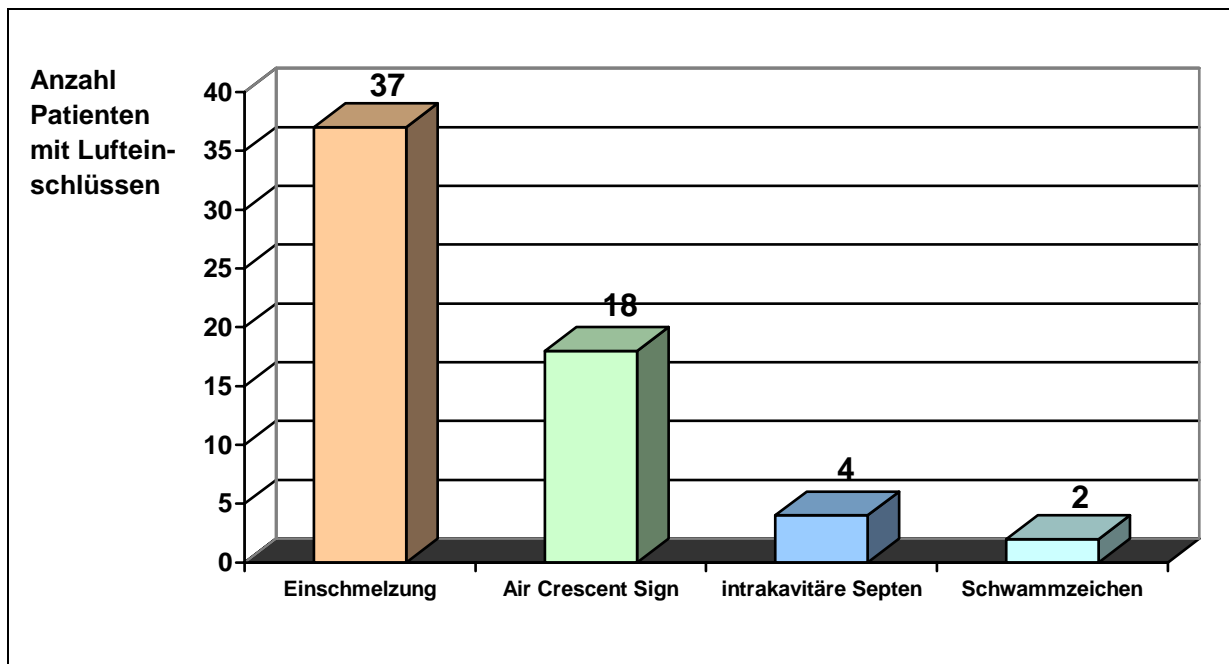
Im Mittellappen der rechten Lunge finden sich 14 Infiltrate (11%) mit homogener Segmentverteilung. Auf den rechten und linken Unterlappen entfallen 22% und 20% der Infiltrate mit Halo-Sign. Beidseitig zeigt sich auch hier eine homogene Segmentverteilung. Die meisten segmentübergreifenden Infiltrate (sü), die ein Halo-Sign aufweisen, lassen sich beidseitig in den Unterlappen darstellen.

#### ► Lufteinschlüsse

Im Rahmen der Erstuntersuchung kommen innerhalb der insgesamt 295 Herde in 61 Fällen (21%) Lufteinschlüsse zur Darstellung. Diese können anhand ihres Erscheinungsbildes in 4 Gruppen unterteilt werden:

- einfache Einschmelzungen
- Air-Crescent-Sign
- intrakavitäre Septen
- Schwammzeichen

Die beschriebenen Herde haben eine Größe zwischen 10 und 100 mm mit einem Mittelwert von 38,06 mm (Median 30 mm).



**Diag. 12:** Verteilung der Luft einschlüsse (n = 61)

Die meisten Luft einschlüsse stellen sich als einfache Einschmelzungen dar (61%). Ein Air-Crescent-Sign zeigt in 30% und intrakavitäre Septen in 7% der Fälle. Luft einschlüsse in Form eines Schwammzeichens treten nur in zwei Fällen (3%) auf.

Auf die rechte Lunge entfallen 32 Herde (52%) mit Luft einschlüssen, auf die linke 28 Herde (48%).

Die meisten Luft einschlüsse lassen sich beidseitig in Herden des Oberlappens darstellen (21% bzw. 28%), vor allem in den Segmenten 2 und 3. Auf den rechten Mittellappen entfallen 7% der nachgewiesenen Luft einschlüsse in homogener segmentaler Verteilung. Rechter und linker Unterlappen weisen 19% bzw. 15% dieser Infiltrate auf. In beiden Lungenunterlappen treten diese Zeichen vor allem im Segment 9 auf.

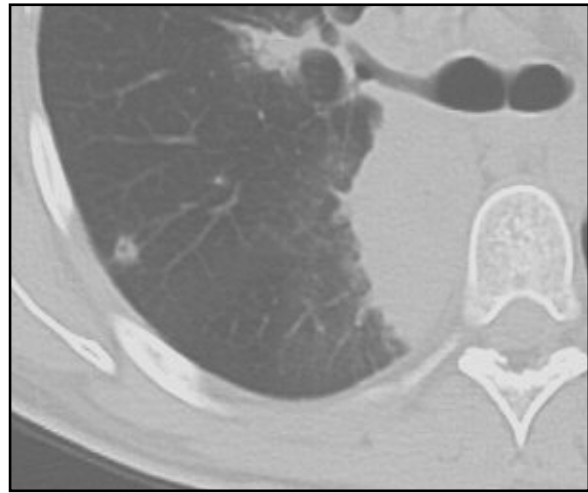
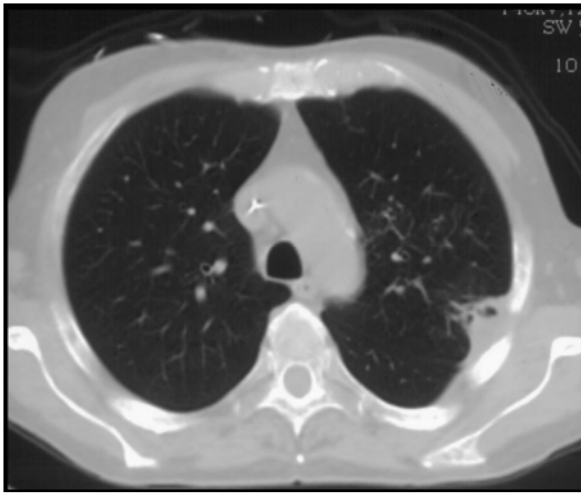
Segmente	rechts (Anzahl/Prozent)	links (Anzahl/Prozent)
1	1 ( 1%)	2 ( 3%)
2	7 (10%)	6 ( 9%)
3	5 ( 7%)	7 (10%)
<b>Sü Oberlappen</b>	1 ( 1%)	0 ( 0%)
4	2 ( 3%)	1 ( 1%)
5	3 ( 4%)	2 ( 3%)
<b>Sü Mittellappen</b>	0 ( 0%)	
6	2 ( 3%)	1 ( 1%)
7	1 ( 1%)	0 ( 0%)
8	2 ( 3%)	2 ( 3%)
9	5 ( 7%)	6 (10%)
10	3 ( 4%)	0 ( 2%)
<b>Sü Unterlappen</b>	0 ( 3%)	2 ( 3%)

**Tab. 16:** Segmentverteilung der Herde mit Lufteinschlüssen (n = 61)

#### ► Kavitäre Lufteinschlüsse (Einschmelzungen)

Die Größe der 37 Infiltrate mit einfachen Einschmelzungen liegt zwischen 10 und 100 mm mit einer durchschnittlichen Größe von 37,19 mm (Median 30 mm).

In der rechten Lunge lassen sich 19 Herde (51%) mit homogener Verteilung über alle Segmente darstellen, auf die linke Lunge entfallen 18 Herde (49%) mit bevorzugter Lokalisation im Oberlappen.



**Abb. 14:** Die rechte Abbildung zeigt eine Computertomographie beider Lungen auf Höhe des Aortenbogens. Links dorsolateral kommt eine dreieckförmige Verdichtung zur Darstellung mit breitbasigem Kontakt zur Pleura und exzentrischer Einschmelzung. Der Befund ist scharf begrenzt, ein Halo ist hierbei nicht abzugrenzen. An der Dreiecksspitze lässt sich ein Gefäß abgrenzen, welches als Feeding Vessel bezeichnet wird. Das Bild ähnelt dem einer Infarktpneumonie im Rahmen einer Lungenembolie. Die linke Abbildung zeigt neben einer ca. 6 x 4 cm großen homogenen Verdichtung mit scharfer Begrenzung und breitbasigem Pleurakontakt zusätzlich einen ca. 8mm großen in der Peripherie gelegenen Herd mit kleiner zentraler Einschmelzung und pleuralem Ausläufer.

Bei immerhin 15 dieser Infiltrate mit kavitärem Lufteinschluss (41%) stellt sich gleichzeitig ein Halo-Sign dar. Eben so viele Herde zeigen einen offenen Bronchus. Innerhalb von 18 Herden (49%) kommen Feeding-Vessels zur Darstellung.

Bei Infiltraten mit einfacher Einschmelzung wurde außerdem die Wanddicke zwischen Lufteinschluss und umgebenden Lungengewebe bestimmt, gemessen jeweils an der breitesten Stelle. Sie misst zwischen 2 und 30 mm, der Mittelwert beträgt 6,33 mm (Median 5 mm).

	Anzahl	Prozent
<b>Feeding-Vessels</b>	18	49%
<b>Halo-Sign</b>	15	41%
<b>offener Bronchus</b>	15	41%

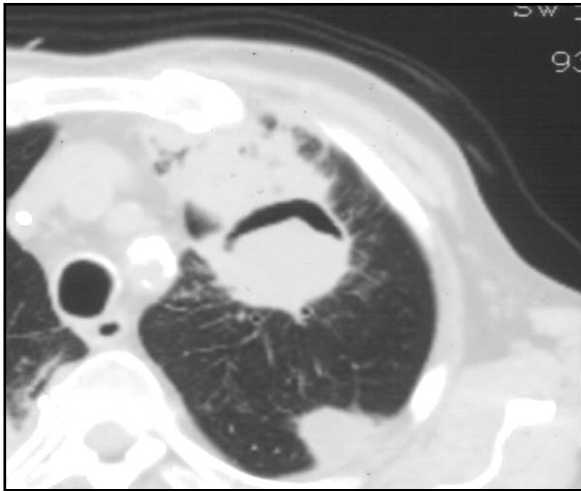
**Tab. 17:** Weitere Herdzeichen bei Infiltraten mit einfacher Einschmelzung (n = 37)



### ▷ Air-Crescent-Sign

Die insgesamt 18 Herde, welche ein Air-Crescent-Zeichen aufweisen, haben eine Größe zwischen 10 und 80 mm bei einem Mittelwert von 40,16 mm (Median 37,5 mm).

In der rechten Lunge kommen 11 Herde (61%) zur Darstellung, die linke Lunge weist 7 Herde (39%) auf. Während rechtsseitig vor allem der Oberlappen befallen ist, finden sich die meisten Infiltrate der Gegenseite im Unterlappen.



**Abb. 15:** Ausschnittsvergrößerung linker Oberlappen. Es zeigt sich ventral eine flächige Verdichtung mit halbmondförmigem Lufteinschluss, die in der englischsprachigen Literatur als Air Crescent Sign bezeichnet und vorwiegend für das Vorliegen eines Aspergilloms (Pilzball in vorgefertigter Höhle) angesehen wird.

Auch bei diesen 18 Herden kann bei neun Infiltraten (50%) gleichzeitig ein Halo-Sign nachgewiesen werden. Offener Bronchus und Feeding Vessels zeigen sich jeweils in 11 Fällen (61%).

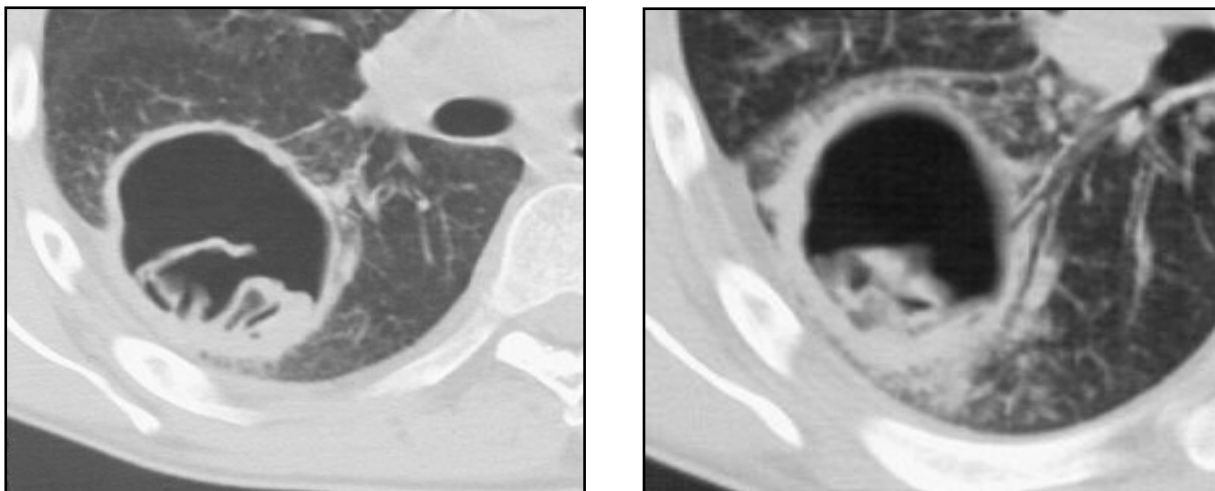
	Anzahl	Prozent
<b>offener Bronchus</b>	11	61%
<b>Feeding-Vessels</b>	11	61%
<b>Halo-Sign</b>	9	50%

**Tab. 18:** Weitere Herdzeichen bei Infiltraten mit Air-Crescent-Sign (n = 18)

### ▷ Intrakavitäre Septen

Im Rahmen der Erstuntersuchung kann in nur 4 der insgesamt 295 Infiltrate (1%) eine intrakavitäre Septierung nachgewiesen werden. Die Größe der jeweiligen Herde liegt zwischen 20 und 60 mm, der Mittelwert ist 38,83 mm (Median 36,5 mm).

Herde mit einer intrakavitären Septierung treten in beiden Lungen gleichmäßig verteilt im Ober- und Unterlappen auf.



**Abb. 16:** Auf der linken Abbildung lässt sich eine ca. 4 cm große rundliche Einschmelzung mit 2 mm dicker Wand nachweisen. Es zeigt sich ein vorwiegend luftgefüllter Raum. Dorsal sind Wandstrukturen abgrenzbar, die gefaltet erscheinen und als Septierung imponieren. Das rechte Bild stellt eine Vergrößerungsaufnahme im rechten Unterlappen dar, kurz unterhalb der Carina. Es ist eine ca. 4 cm große Höhlenbildung mit 2 mm dicker Wand zu erkennen. Der Höhleninhalt weist ebenfalls Wandstrukturen und Luftpneumatozyten auf, so dass eine Septierung vorliegen muss. Medial kommt ein Ableitungsbronchus zur Darstellung, der bis zum Hilus verfolgt werden kann.

Jeweils 3 der 4 Infiltrate (75%) mit intrakavitärer Septierung weisen ein Halo-Sign und Feeding-Vessels auf. Ein offener Bronchus zeigt sich in 2 Fällen (50%).

	Anzahl	Prozent
<b>Feeding-Vessels</b>	3	75%
<b>Halo-Sign</b>	3	75%
<b>offener Bronchus</b>	2	50%

**Tab. 19:** Weitere Herdzeichen bei Infiltraten mit intrakavitären Septen (n = 4)

### ▷ Schwammzeichen

Nur innerhalb zweier Herde (1%) kann ein Schwammzeichen nachgewiesen werden. In beiden Fällen stellen sich die Schwammzeichen mit Lufteinschlüssen dar und werden aus diesem Grund den Lufteinschlüssen zugeordnet.

Die Größe beträgt 20 und 25 mm, der Mittelwert 22,5 mm (Median 22,5 mm).

Beide Infiltrate sind in der linken Lunge lokalisiert, eines im Oberlappen, das andere im Unterlappen.



**Abb. 17:** Computertomographische Darstellung im Weichteilfenster des linkes Oberlappen. Nach Kontrastmittelgabe zeigt sich eine flächige Verdichtung mit 2 rundovalen Einschmelzungen sowie multiplen kleinen Lufteinschlüssen von 2-3 mm Größe, so dass der Eindruck eines Schwammzeichens entsteht.

Wie aus Tabelle 20 ersichtlich ist, treten in diesen beiden Infiltraten mit Schwammzeichen keine weiteren Herdzeichen auf.

	Anzahl	Prozent
<b>offener Bronchus</b>	0	0 %
<b>Halo-Sign</b>	0	0 %
<b>Feeding-Vessels</b>	0	0 %

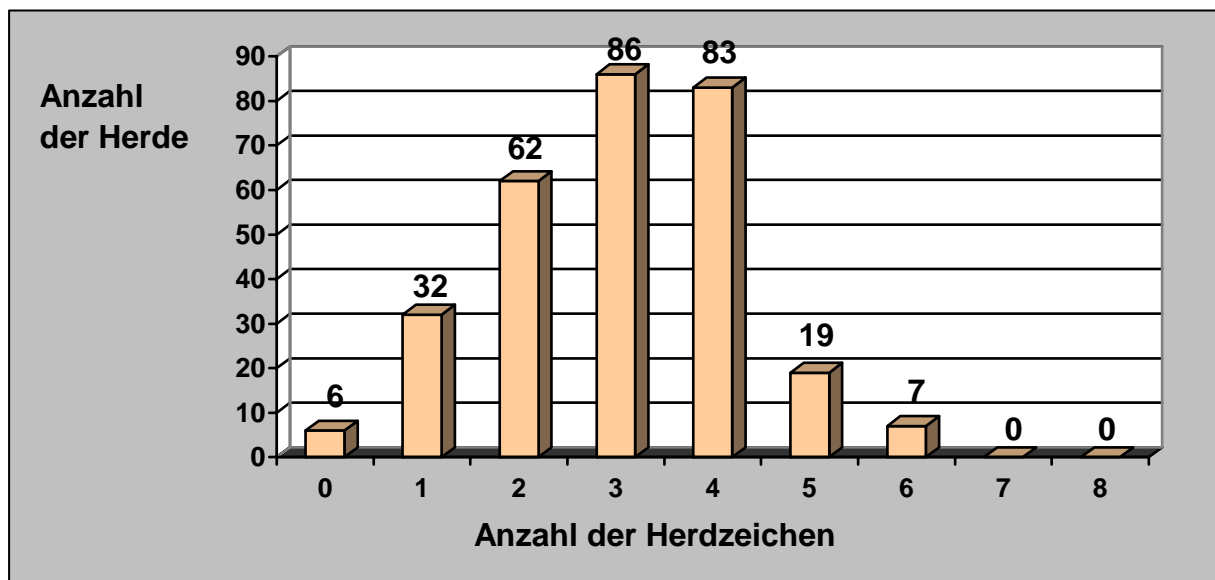
**Tab. 20:** Weitere Herdzeichen bei Infiltraten mit Schwammzeichen (n = 2)

### 3.5.7 Anzahl der Herdzeichen pro Infiltrat

Wie in der Literatur beschrieben und bestätigt oder ergänzt durch unsere Ergebnisse stehen insgesamt 11 radiologische Herdzeichen zur Diagnosesicherung der IPA zur Verfügung:

- pulmonale Rundherde
- keilförmige Infiltrate
- polymorphe Infiltrate
- Feeding Vessels
- offener Bronchus
- Halo-Sign
- Einschmelzungen
- Air-Crescent-Sign
- Schwammzeichen
- Intrakavitäre Septen
- breitbasiger Pleurakontakt

Zumindest 9 dieser Charakteristika können theoretisch in einem Infiltrat zur Darstellung kommen (ein Infiltrat kann nicht gleichzeitig als Rundherd, polymorphes oder keilförmiges Infiltrat erscheinen). Es wurde nun überprüft, wie viele dieser Zeichen durchschnittlich auf einen Herd entfallen. Das Ergebnis dieser Auswertung ist in Diagramm 13 dargestellt.



Diag. 13: Anzahl Herdzeichen pro Infiltrat (n = 295)

Es zeigt sich hierbei, dass maximal 6 Herdzeichen gleichzeitig in einem Infiltrat zur Darstellung kommen. Dies ist bei 7 Herden festzustellen. Hingegen weisen 6 Infiltrate keinerlei für die IPA typische Herdzeichen auf. In den meisten Fällen (87%) zeigen die Infiltrate mindestens zwei Herdzeichen. Im Schnitt entfallen auf einen Herd 3,00 Herdzeichen (Median 3 Herdzeichen).

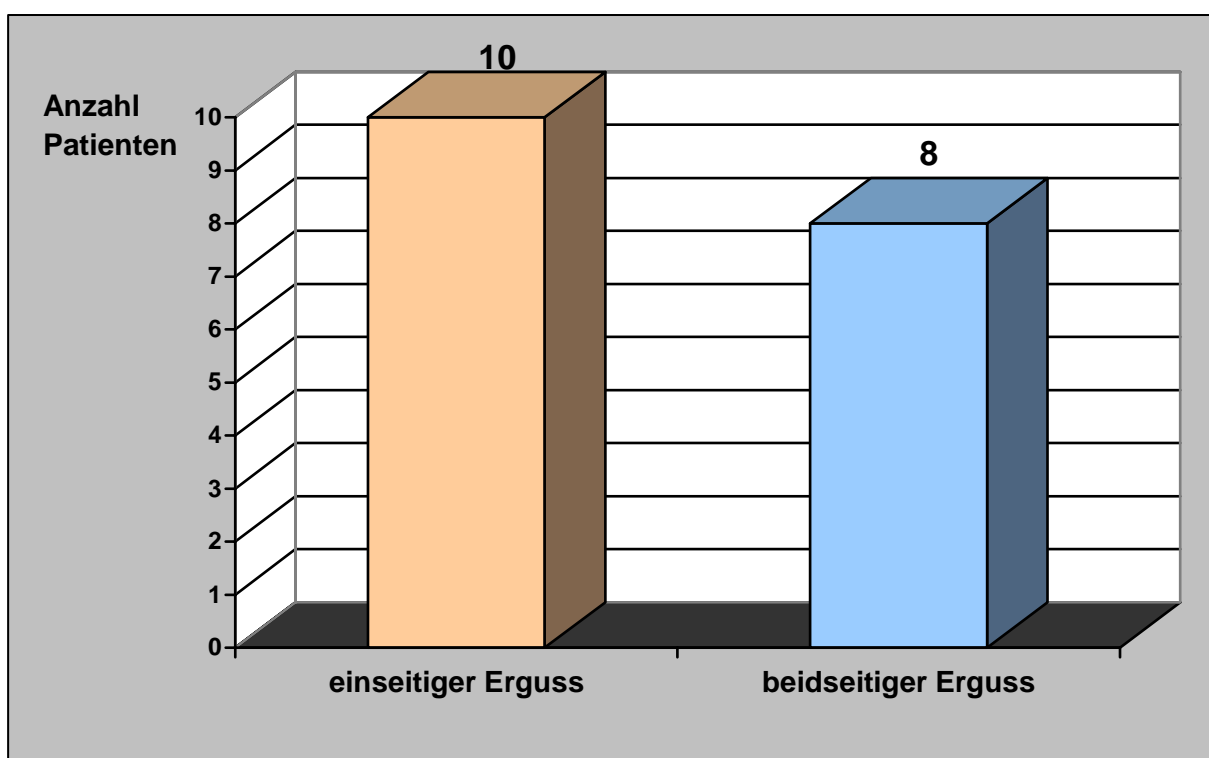
Die 6 Infiltrate (2%), welche keines der oben genannten Herdzeichen aufweisen, treten als reine Verdichtungen auf, und messen zwischen 3 und 100 mm. Der Mittelwert beträgt 21,85 mm (Median 15 mm). Sie verteilen sich insgesamt auf 6 Patienten. Neben jeweils einem Infiltrat ohne typisches Herdzeichen kommt es bei 5 dieser Patienten zumindest zur Darstellung eines weiteren Infiltrates, das die für die IPA typischen Charakteristika aufweist. Ein weiterer Patient zeigt lediglich eine reine Verdichtung ohne Herdzeichen und ohne zusätzliche Infiltrate.

### 3.5.8 Pleuraergüsse

Neben der Morphologie der Infiltrate und deren Lokalisation wurden die computertomographischen Aufnahmen der Patienten auf zusätzlich auftretende Begleiterscheinungen untersucht.

Insgesamt können bei 18 der insgesamt 115 Patienten (16%) Pleuraergüsse nachgewiesen werden. Es handelt sich hierbei um jeweils 9 Männer und Frauen.

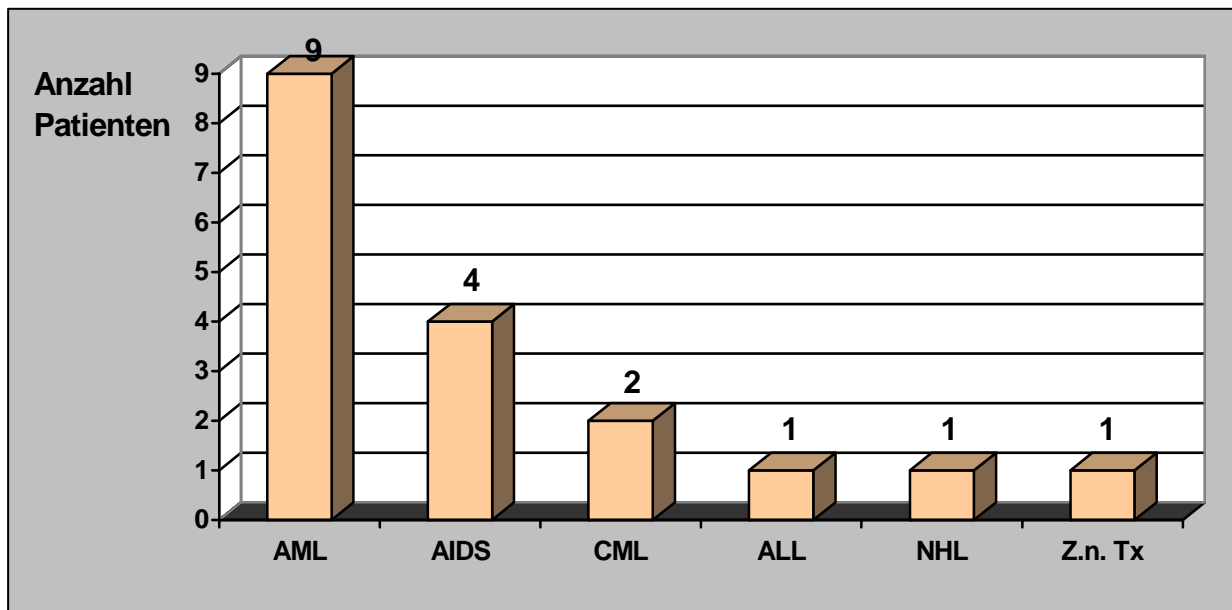
10 Patienten (9%) haben einen einseitigen-, 8 Patienten (7%) einen beidseitigen Pleuraerguss.



**Diag. 14:** Patienten mit Pleuraergüssen (n = 18)

9 Patienten mit nachgewiesenem Pleuraerguss (50%) sind an einer akuten myeloischen Leukämie und 4 (22%) an AIDS erkrankt. Eine chronische myeloische Leukämie zeigt sich in 2 Fällen (11%) als Grunderkrankung. Die übrigen Er-

krankungen treten jeweils einmal auf (akute lymphatische Leukämie, Non Hodgkin Lymphom, Z.n. Organ-Transplantation).



**Diag. 15:** Grunderkrankungen der Patienten mit Pleuraerguss (n = 18)

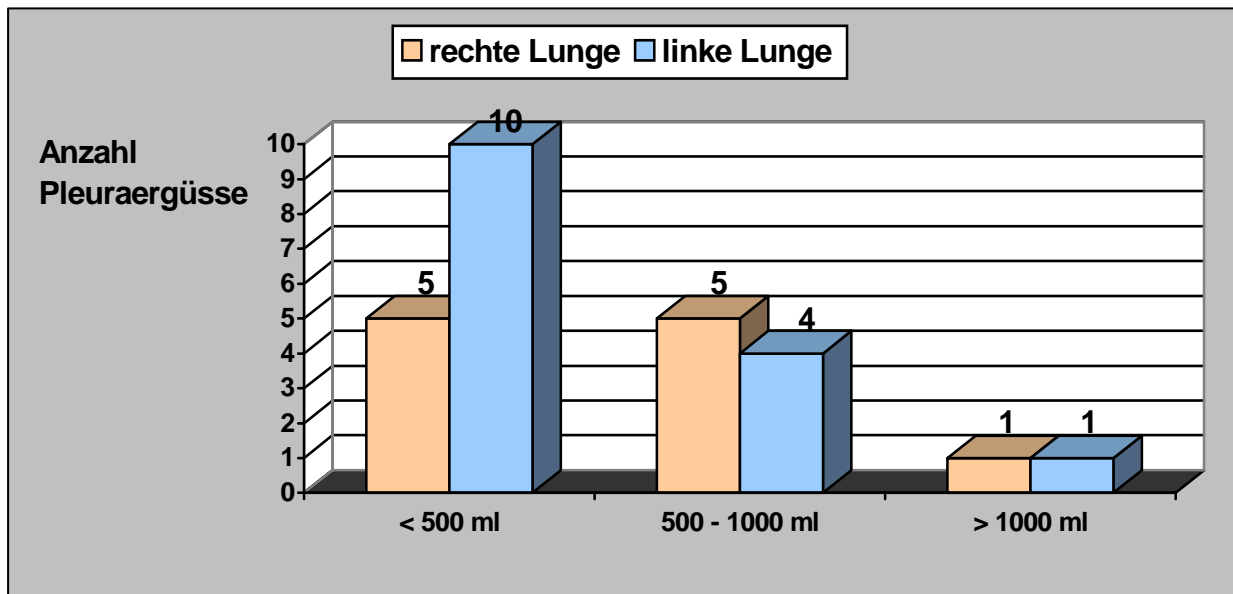
Bei genauer Betrachtung der jeweiligen Lungen mit nachgewiesenem Pleuraerguss stellt sich heraus, dass 4 Patienten (22%) zwar einen Erguss aufweisen, sich auf der gleichen Lungenseite keine Infiltrate darstellen lassen. Ebenfalls bei 4 Patienten (22%) liegt ein beidseitiger Herdbefall mit einseitigem Pleuraerguss vor. Die restlichen 10 Patienten (56%) zeigen eine direkte Übereinstimmung zwischen Herdbefall und Pleuraerguss jeweils der gleichen Seite.

Insgesamt verteilen sich auf diese 18 Patienten 26 Pleuraergüsse, 11 (42%) befinden sich in der rechten, 15 (58 %) in der linken Lunge.

Die Ergüsse wurden zunächst bezüglich ihres Volumens untersucht und in 3 Gruppen unterteilt:

- Pleuraergüsse mit einem Volumen < 500 ml
- Pleuraergüsse mit einem Volumen zwischen 500-1000 ml
- Pleuraergüsse mit einem Volumen > 1000 ml

Die Mehrzahl der Pleuraergüsse hat ein Volumen unter 500 ml (58%), nur in 2 Fällen (8%) lassen sich Ergüsse über 1000 ml nachweisen. Pleuraergüsse mit einem Volumen über 500 ml sind annähernd gleich auf beide Lungen verteilt, während linksseitig Pleuraergüsse unter 500 ml doppelt so häufig wie auf der Gegenseite auftreten.



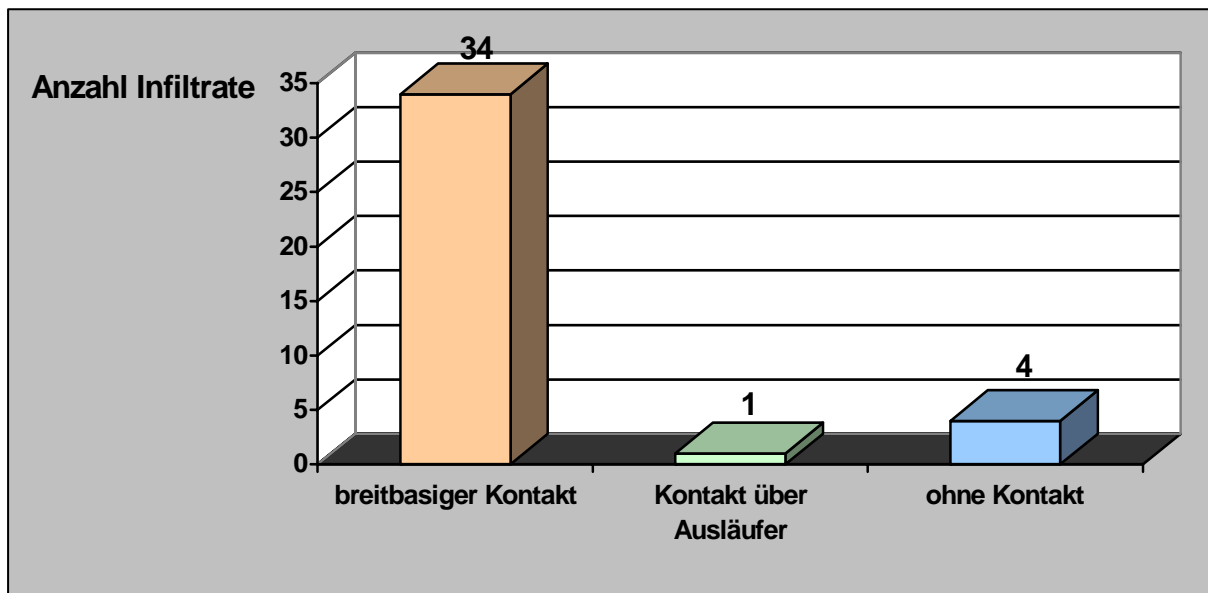
**Diag. 16:** Volumen der Pleuraergüsse (n = 26)

Eine Korrelation bzgl. Größe des Ergussvolumens und Anzahl der Infiltrate einer Lunge ist unseren Ergebnissen nicht zu entnehmen.

Zur Klärung der Entstehung eines Pleuraergusses innerhalb dieses Patientenkollektives wurde der Zusammenhang zwischen Pleurakontakt der Infiltrate und Auftreten eines Pleuraergusses untersucht.

In der Gruppe von Patienten mit Pleuraerguss treten 48 Infiltrate auf. Die Herde auf eine Lungenseite ohne Pleuraerguss wurden nicht in die Auswertung einbezogen.

Die Auswertung umfasst somit insgesamt 39 Infiltrate. 23 (59%) treten rechtsseitig auf, 16 (41%) linksseitig. Bei 35 Herden (90%) besteht ein Kontakt zur Pleura. Davon liegen 34 dieser Herde (87%) der Pleura breit auf, ein weiterer Herd (3%) steht mit ihr über Ausläufer in Kontakt.



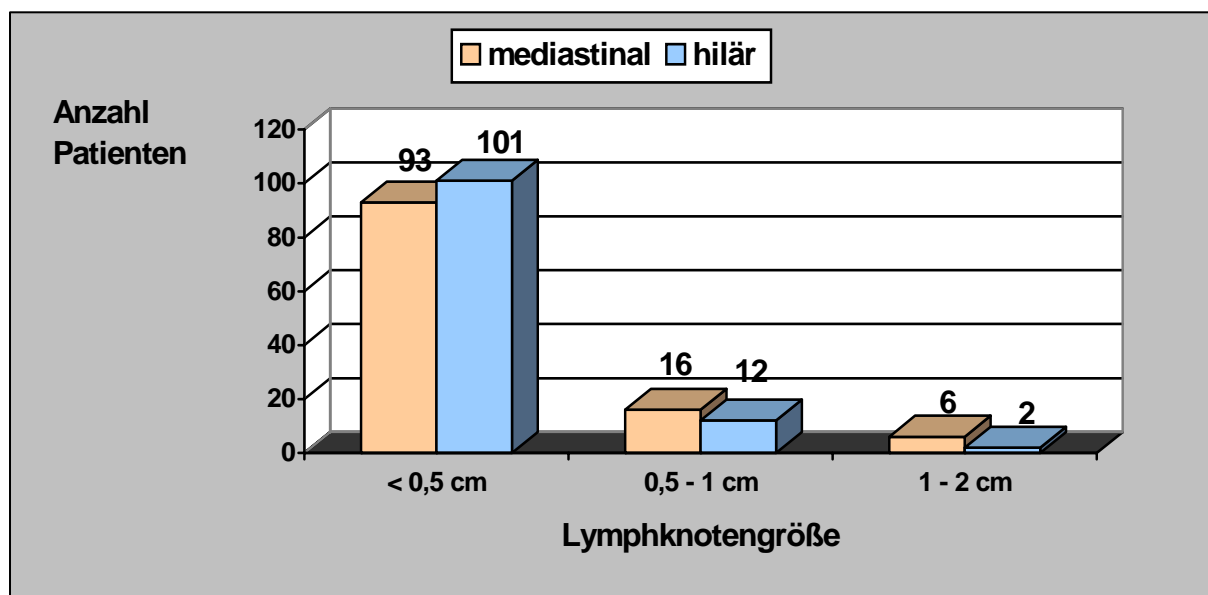
Diag. 17: Pleurabezug der Infiltrate bei Patienten mit Pleuraerguss (n = 39)

### 3.5.9 Lymphknoten

Jede computertomographische Aufnahme wurde außerdem dahingehend untersucht, ob sich vergrößerte Lymphknoten darstellten.

Sowohl im Mediastinum als auch im Hilusbereich lassen sich bei allen 115 Patienten Lymphknoten nachweisen. Lediglich die Größe variiert.

Das folgende Diagramm stellt die Patientenzahl und die Größe ihrer hilären- und mediastinalen Lymphknoten gegenüber.



Diag. 18: Anzahl und Größe mediastinaler und hilärer Lymphknoten bei Patienten mit sicherer oder wahrscheinlicher IPA (n = 115)



Bei allen Patienten (100%) zeigen sich auf den computertomographischen Aufnahmen Lymphknoten im Mediastinum und Bereich des Lungenhilus. Sowohl mediastinal (81%) als auch hilär (88%) ist die Größe der meisten Lymphknoten 0,5 cm oder kleiner. Es lässt sich insgesamt kein Lymphknoten über 2 cm Größe nachweisen.

Das Auftreten von Lymphknoten unter 0,5 cm bei Patienten mit IPA wird als Normalbefund gewertet.

Somit erscheinen die Lymphknoten bei 90 Patienten (78%) unauffällig. Von 25 Patienten (22%) mit pathologisch vergrößerten Lymphknoten treten diese in 11 Fällen (10%) mediastinal und hilär vergrößert auf. Bei 14 Patienten (12%) hingegen stellen sich die Lymphknoten entweder im Mediastinum oder im Bereich des Lungenhilus vergrößert dar.

Die meisten Patienten (43%) sind an einer akuten myeloischen Leukämie erkrankt. In 5 Fällen (20%) tritt als Grunderkrankung ein malignes Lymphom auf. Ob die Lymphknotenvergrößerung durch die Grunderkrankung oder als Reaktion auf die invasive Aspergillose zustande kommt, ist nicht bekannt.

<b>Grunderkrankung</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
<b>Akute Myeloische Leukämie</b>	13	43%
<b>AIDS</b>	6	24%
<b>Non Hodgkin Lymphom</b>	3	6%
<b>Morbus Hodgkin</b>	2	4%
<b>Myelodysplastisches Syndrom</b>	1	3%

**Tab. 21:** Grunderkrankungen bei Patienten mit vergrößerten Lymphknoten (n = 25)

## ► 3.6 Vergleich einzelner Patientengruppen

### 3.6.1 Einteilung

Die Patienten wurden bezüglich ihrer Grunderkrankung in drei Gruppen unterteilt und der CT-Thorax-Befund der Erstuntersuchung verglichen:

- **Gruppe I:** AIDS
- **Gruppe II:** Erkrankungen des blutbildenden Systems
- **Gruppe III :** sonstige Erkrankungen

Mit insgesamt 80 Patienten (70%) entfallen auf die zweite Gruppe die meisten, während die erste Gruppe 28 Patienten (24%) umfasst. Nur 7 Patienten (6%) bilden die dritte Gruppe.

Gruppe	Grunderkrankung	Anzahl
<b>Gruppe I</b> (n = 28)	AIDS	28
<b>Gruppe II</b> (n = 80)	Akute myeloische Leukämie	49
	Non Hodgkin Lymphom	7
	Chronische myeloische Leukämie	6
	Akute lymphatische Leukämie	6
	Morbus Hodgkin	5
	Myelodysplastisches Syndrom	3
	Aplastische Anämie	2
	Osteomyelosklerose	1
	Plasmozytom	1
<b>Gruppe III</b> (n = 7)	Solider Tumor	4
	Z.n. Organtransplantation	2
	Morbus Wegener	1

**Tab. 22:** Unterteilung des Patientenkollektivs in 3 Gruppen, Zusammensetzung der einzelnen Gruppen (n = 115)

### 3.6.2 Verhältnis Männer zu Frauen im Vergleich

In allen Gruppen überwiegt die Anzahl der Männer. Besonders deutlich stellt sich dies unter den AIDS-Patienten in Gruppe I dar. Hier sind 25 Patienten (89%) mit Erkrankung an einer IPA männlich, nur 3 Patienten (11%) weiblich.

Gruppe	Männer	Frauen
<b>Patienten gesamt (n = 115)</b>	<b>77 (67%)</b>	<b>38 (33%)</b>
<b>Gruppe I (n = 28)</b>	<b>25 (89%)</b>	<b>3 (11%)</b>
<b>Gruppe II (n = 80)</b>	<b>48 (60%)</b>	<b>32 (40%)</b>
<b>Gruppe III (n = 7)</b>	<b>4 (57%)</b>	<b>3 (43%)</b>

Tab. 23: Verhältnis Männer zu Frauen in den einzelnen Patientengruppen

### 3.6.3 Altersstruktur im Vergleich

Alle Gruppen wurden hinsichtlich ihrer Altersstruktur zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung verglichen.

Das jüngste Patientenkollektiv zeigt sich unter den AIDS-Patienten. Der Mittelwert liegt bei 40,57 Jahren (Median 38,5 Jahre). Die ältesten Patienten finden sich in der Gruppe mit sonstigen Erkrankungen bei einem Durchschnittsalter von 49,85 Jahren (Median 49 Jahre). Sowohl der jüngste (17 Jahre) als auch der älteste Patient (79 Jahre) entfällt auf die zweite Gruppe (Erkrankungen des blutbildenden Systems).

Gruppe	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert
<b>Patienten gesamt (n = 115)</b>	<b>17</b>	<b>79</b>	<b>45</b>	<b>44,81</b>
<b>Gruppe I (n = 28)</b>	<b>24</b>	<b>64</b>	<b>38,5</b>	<b>40,57</b>
<b>Gruppe II (n = 80)</b>	<b>17</b>	<b>79</b>	<b>46</b>	<b>45,85</b>
<b>Gruppe III (n = 7)</b>	<b>26</b>	<b>74</b>	<b>49</b>	<b>49,85</b>

Tab. 24: Altersstruktur in den einzelnen Patientengruppen

### 3.6.4 Darstellung der Infiltrate im Vergleich

#### 3.6.4.1 Vergleich - Anzahl der Infiltrate

In Gruppe II finden sich die meisten Infiltrate (72%), ebenfalls die meisten Herde pro Patient (2,64). Unter den AIDS-Patienten treten bei insgesamt 68 Infiltraten durchschnittlich 2,43 Herde pro Patient auf. Gruppe III weist die geringste Anzahl an Infiltraten auf (5). Auf einen Patienten entfallen in dieser Gruppe 2,29 Herde.

Gruppe	Anzahl der Herde gesamt	Anzahl der Herde pro Patient
Herde gesamt	295 (100%)	2,57
Gruppe I	68 ( 23 %)	2,43
Gruppe II	211 ( 72 %)	2,64
Gruppe III	16 ( 5 %)	2,29

Tab. 25: Anzahl der Herde und Anzahl der Herde pro Patient in den verschiedenen Gruppen

#### 3.6.4.2 Vergleich - Lokalisation pulmonaler Infiltrate

Tabelle 30 verdeutlicht, dass in allen Gruppen vor allem die rechte Lungenseite betroffen ist. Das Verhältnis hinsichtlich der Verteilung zwischen rechter und linker Lunge ist in allen Gruppen vergleichbar.

Gruppe	rechte Lunge	linke Lunge
Herde gesamt (n = 295)	171 (58%)	124 (42%)
Gruppe I (n = 68)	40 (59%)	28 (41%)
Gruppe II (n = 211)	122 (58%)	89 (42%)
Gruppe III (n = 16)	10 (63%)	6 (37%)

Tab. 26: Herdverteilung auf beide Lungen in den verschiedenen Gruppen

In der rechten Lunge lassen sich in allen Gruppen die meisten Infiltrate im Lungenunterlappen darstellen, die wenigsten im Mittellappen. Anders verteilen sich die Herde auf Ober- und Unterlappen der linken Lunge. Während sich in den Gruppen I

und II eine homogene Verteilung zwischen Ober- und Unterlappen zeigt, stellt sich in Gruppe III primär ein Befall des linken Unterlappens dar.

Gruppe	rechter Oberlappen	rechter Mittellappen	rechter Unterlappen	linker Oberlappen	linker Unterlappen
<b>Herde gesamt</b> (n = 295)	61 (21%)	32 (11%)	78 (26%)	63 (21%)	61 (21%)
<b>Gruppe I</b> (n = 68)	12 (18%)	10 (15%)	18 (26%)	15 (22%)	13 (19%)
<b>Gruppe II</b> (n = 211)	47 (22%)	21 (10%)	54 (26%)	46 (22%)	43 (20%)
<b>Gruppe III</b> (n = 16)	2 (13%)	1 (6%)	7 (44%)	1 (6%)	5 (31%)

Tab. 27: Herdverteilung auf die einzelnen Lungenlappen in den verschiedenen Gruppen

### 3.6.4.3 Vergleich - Pleurabezug der Herde

In allen Patientengruppen liegen die meisten Infiltrate der Pleura breitbasig auf. Am deutlichsten zeigt sich dies bei den Infiltraten der Gruppe III (81%), während es in der Gruppe I zu einer Annäherung der Herde mit breitbasigem Pleurakontakt und der zentral im Lungenparenchym gelegenen kommt. In Gruppe I und II treten jeweils die wenigsten Herde über Ausläufer mit der Pleura in Kontakt, in Gruppe III sind dies die peripheren Herde ohne Pleurakontakt.

Gruppe	breitbasiger Pleurakontakt	Pleurakontakt über Ausläufer	periphere Herde ohne Pleurakontakt
<b>Herde gesamt</b> (n = 295)	173 (59%)	24 ( 8%)	98 ( 33%)
<b>Gruppe I</b> (n = 68)	32 (47%)	9 (13%)	27 (40%)
<b>Gruppe II</b> (n = 211)	128 (61%)	13 ( 6%)	70 (33%)
<b>Gruppe III</b> (n = 16)	13 (81%)	2 ( 13%)	1 ( 6%)

Tab. 28: Pleurakontakt der Infiltrate innerhalb der verschiedenen Patientengruppen

### 3.6.4.4 Vergleich - Herdgröße

Die Größe der einzelnen Infiltrate in den Gruppen I und II ist mit einem Mittelwert von 31,62 bzw. 30,53 mm (Median jeweils 20 mm) vergleichbar. Die größten Herde treten in Gruppe III auf mit einem Mittelwert von 44,20 mm (Median 30 mm). Das kleinste Infiltrat zeigt Gruppe II (3 mm), das größte Gruppe I (140 mm).

Gruppe	Minimum (mm)	Maximum (mm)	Median (mm)	Mittelwert (mm)
<b>Herde gesamt</b> (n = 295)	3	140	20	31,44
<b>Gruppe I</b> (n = 68)	5	140	20	31,62
<b>Gruppe II</b> (n = 211)	3	110	20	30,53
<b>Gruppe III</b> (n = 16)	15	100	30	44,20

Tab. 29: Größenverteilung der Infiltrate in den verschiedenen Gruppen

### 3.6.4.5 Vergleich - Morphologie der Herdbefunde

#### ▷ Äußere Form

In allen Gruppen kommen die Herde in der Mehrzahl der Fälle als Rundherd zur Darstellung. Das Verhältnis von Rundherden zu polymorphen- und keilförmigen Infiltraten ist in der Gruppe II am geringsten ausgeprägt.

Gruppe	Rundherd	polymorphes Infiltrat	keilförmiges Infiltrat
<b>Herde gesamt</b> (n = 295)	167 (57%)	122 (41%)	6 (2%)
<b>Gruppe I</b> (n = 68)	43 (63%)	24 (36%)	2 (1%)
<b>Gruppe II</b> (n = 211)	113 (54%)	94 (46%)	4 (2%)
<b>Gruppe III</b> (n = 16)	11 (69%)	5 (31%)	1 (6%)

Tab. 30: äußere Form der Infiltrate in den verschiedenen Gruppen

▷ Herdzeichen

▶ Halo-Sign

Das Halo-Sign in Form eines milchglasartigen Trübungssaumes um das Infiltrat lässt sich vor allem in Gruppe II darstellen. Hier tritt es bei 53% aller Herde auf. Bei den AIDS-Patienten und in der Gruppe der sonstigen Erkrankungen erscheint es nur bei 26 bzw. 19% aller Infiltrate.

Im Gegensatz zur Referenzgruppe stellt sich das Halo-Zeichen in den einzelnen Patientengruppen in unterschiedlicher Weise dar.

In Gruppe I kommt es vor allem als ein den Herd zirkulär umfassender Trübungssaum mit einem Durchmesser unter 1 cm (Halo 2) zur Darstellung. Ein den Herd zirkulär umfassender Trübungssaum mit einem Durchmesser über 1 cm (Halo 3) zeigt sich hingegen in dieser Gruppe vergleichsweise selten. Wie in der Referenzgruppe kommt das Halo-Zeichen in Gruppe II in der Mehrzahl der Fälle als ein den Herd nicht vollständig umfassender Trübungssaum (Halo 1) vor. Außerdem tritt in dieser Gruppe ein Halo 3 etwas häufiger als ein Halo 2 auf. In Gruppe III überwiegt das Halo 1, ein Halo 3 tritt nicht in Erscheinung.

Gruppe	Halo-Zeichen Gesamt	Halo 1	Halo 2	Halo 3
<b>Herde gesamt</b> (n = 295)	133 (45%)	72 (24%)	33 (11%)	28 (10%)
<b>Gruppe I</b> (n = 68)	18 (26%)	7 (10%)	8 (12%)	3 (4%)
<b>Gruppe II</b> (n = 211)	112 (53%)	63 (30%)	24 (11%)	25 (12%)
<b>Gruppe III</b> (n = 16)	3 (19%)	2 (13%)	1 (6%)	0 (0%)

Tab. 31: Das Halo-Zeichen in den einzelnen Patientengruppen

▷ Feeding Vessels und offener Bronchus

Feeding-Vessels und offener Bronchus sind bei Patienten der Gruppen I und II jeweils die am häufigsten auftretenden Herdzeichen. Bei den Patienten der Gruppe I stellen sich Feeding-Vessels, in der Gruppe II ein offener Bronchus als das am meisten auftretende Zeichen dar. In der Gruppe III treten diese beiden Zeichen in deutlich niedrigerer Frequenz auf.

Herdzeichen	Herde gesamt (n = 295)	Gruppe I (n = 68)	Gruppe II (n = 211)	Gruppe III (n = 16)
<b>Feeding-Vessels</b>	177 (60%)	45 (66%)	119 (56%)	3 (19%)
<b>Offener Bronchus</b>	167 (57%)	38 (56%)	125 (59%)	3 (19%)

Tab.32: Anzahl an Feeding Vessels und offenem Bronchus in den verschiedenen Patientengruppen

### ▷ Lufteinschlüsse

Die meisten Lufteinschlüsse finden sich in Gruppe III. Als häufigstes Zeichen lassen sie sich hier bei 50% aller Herde darstellen. In den Gruppen I und II treten sie nur bei 24 bzw. 18% der Infiltrate auf.

Lufteinschlüsse manifestieren sich in allen Patientengruppen vor allem als einfache Einschmelzung, am häufigsten mit 31% der Infiltrate in der Gruppe III. Innerhalb der Gruppe II zeigen nur 10% der Infiltrate eine einfache Einschmelzung, in Gruppe I 16%. Ein Air-Crescent-Zeichen kommt in vergleichbarer Häufigkeit in den Gruppen

II und III vor (6 bzw. 7%), während es in Gruppe I nur bei 3% der jeweiligen Infiltrate auftritt. Intrakavitäre Septen werden in 2 Fällen der Gruppe III beschrieben (13%), während sie in den beiden anderen Gruppen nur jeweils in einem Fall auftreten (1 bzw. 0%). Das Schwammzeichen kann nur unter den AIDS-Patienten (3%) nachgewiesen werden.

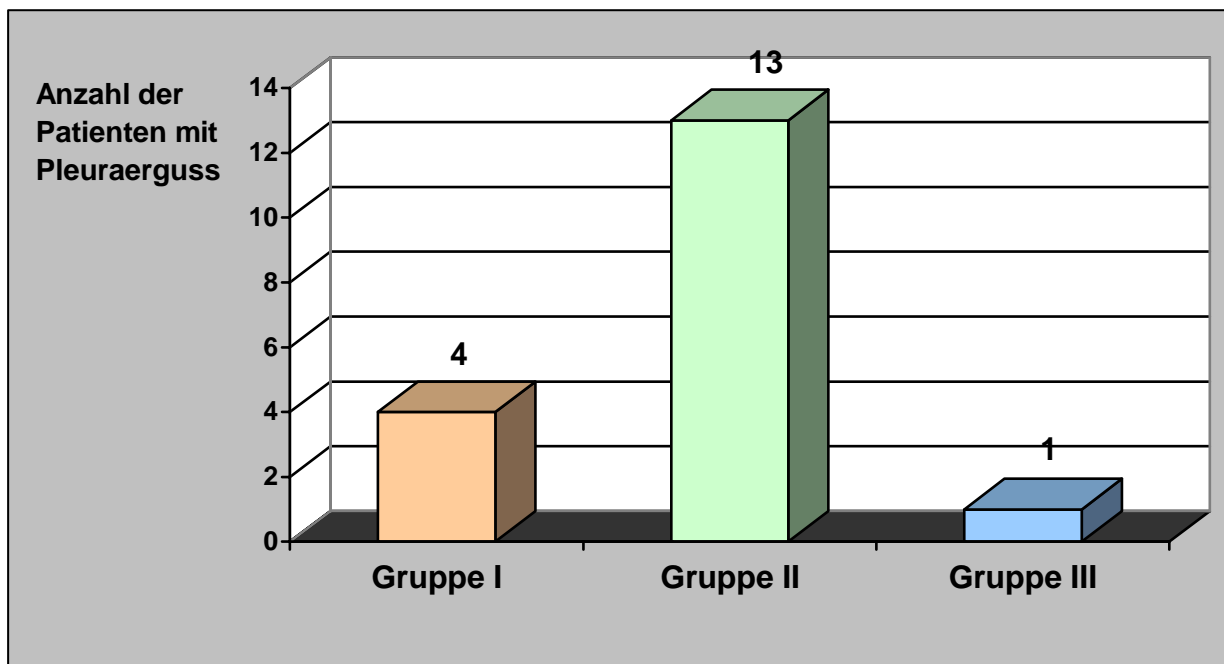
<b>Herdzeichen</b>	<b>Herde gesamt (n = 295)</b>	<b>Gruppe I (n = 68)</b>	<b>Gruppe II (n = 211)</b>	<b>Gruppe III (n = 16)</b>
<b>Lufteinschlüsse gesamt</b>	61 (21%)	16 (24%)	37 (18%)	8 (50%)
<b>Air-Crescent- Zeichen</b>	18 (6%)	2 (3%)	15 (7%)	1 (6%)
<b>einfache Einschmelzung</b>	37 (13%)	11 (16%)	21 (10%)	5 (31%)
<b>intrakavitäre Septen</b>	4 (1%)	1 (1%)	1 (0%)	2 (13%)
<b>Schwamm- Zeichen</b>	2 (1%)	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)

**Tab. 33:** Anzahl der einzelnen Herdzeichen in den verschiedenen Patientengruppen

### 3.6.5 Vergleich - Patienten mit Pleuraerguss

Insgesamt treten bei 18 Patienten mit gesicherter oder wahrscheinlicher IPA Pleuraergüsse auf. In Gruppe I finden sich 4 Patienten mit Pleuraerguss (22%), in Gruppe II 13 Patienten (72%) und in Gruppe III ein Patient (6%).





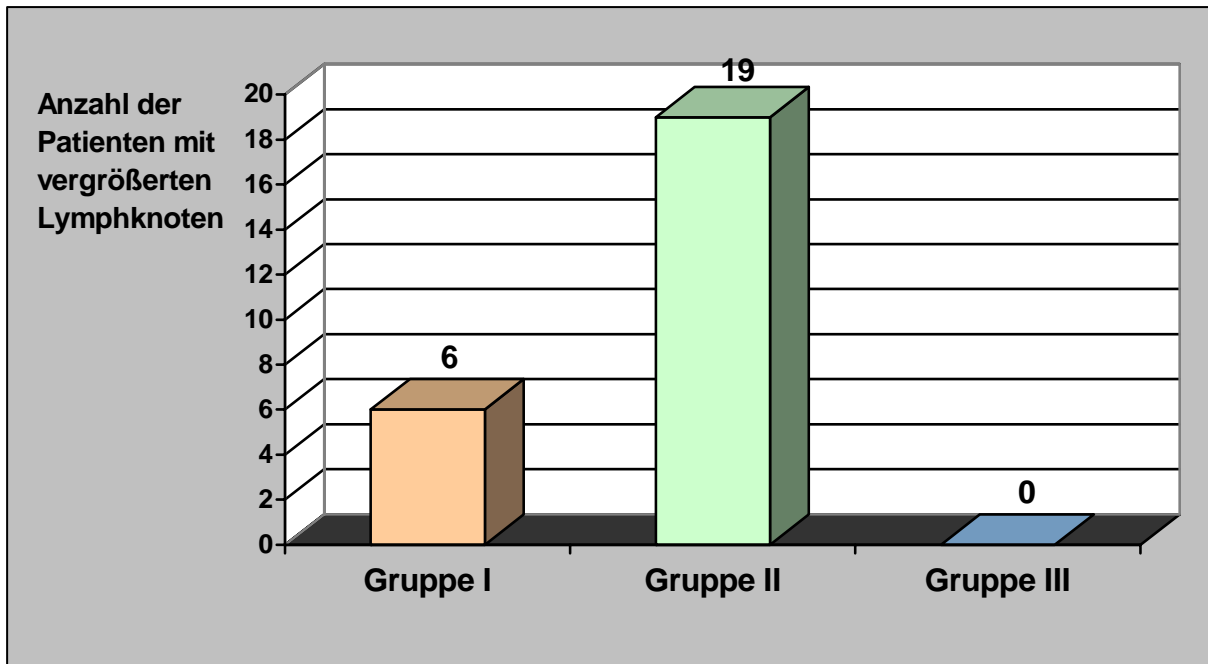
**Diag. 19:** Anzahl der Patienten mit Pleuraerguss in den einzelnen Patientengruppen

Ein signifikanter Unterschied bezogen auf das Auftreten von Pleuraergüssen pro Patient ergibt sich dabei innerhalb der einzelnen Patientengruppen nicht.

### 3.6.6 Vergleich - Patienten mit vergrößerten Lymphknoten

Von den insgesamt 25 Patienten, bei denen im Rahmen der Erstuntersuchung vergrößerte Lymphknoten dargestellt wurden, entfallen alleine 19 Patienten auf Gruppe II, 6 Patienten auf Gruppe I und kein Patient auf Gruppe III.

Bei 5 Patienten der Gruppe II liegt als Grunderkrankung ein malignes Lymphom vor. Es ist nicht bekannt, ob die Lymphknotenvergrößerung in diesen Fällen als Reaktion auf die Aspergillose zustande kommt oder sich im Rahmen der Grunderkrankung manifestiert.



**Diag. 20:** Anzahl der Patienten mit vergrößerten Lymphknoten in den verschiedenen Gruppen

Bei 24% der Patienten aus Gruppe II kommt es zu einer Vergrößerung mediastinaler oder hilärer Lymphknoten. Bei den AIDS-Patienten tritt bei 22% eine Lymphknotenvergrößerung auf.

## ▶ 3.7 Befundverlauf der IPA unter Antimykotikatherapie

### 3.7.1 Patientenkollektiv

Von insgesamt 115 Patienten dieser Studie standen bei 52 Patienten CT-Thorax-Folgeaufnahmen zur Verfügung, so dass der Befundverlauf unter radiologischen Gesichtspunkten ausgewertet werden konnte.

Alle 115 Patienten erhielten spätestens seit der Verdachtsdiagnose einer IPA im Rahmen der Erstuntersuchung eine Therapie mit Antimykotika. Somit konnte das nun im weiteren Verlauf untersuchte Patientenkollektiv auch hinsichtlich der Wirksamkeit dieser Therapieform untersucht werden.

Unter den 52 Patienten, bei denen der Befundverlauf untersucht werden konnte, befinden sich 40 Männer (77%) und 12 Frauen (23%).

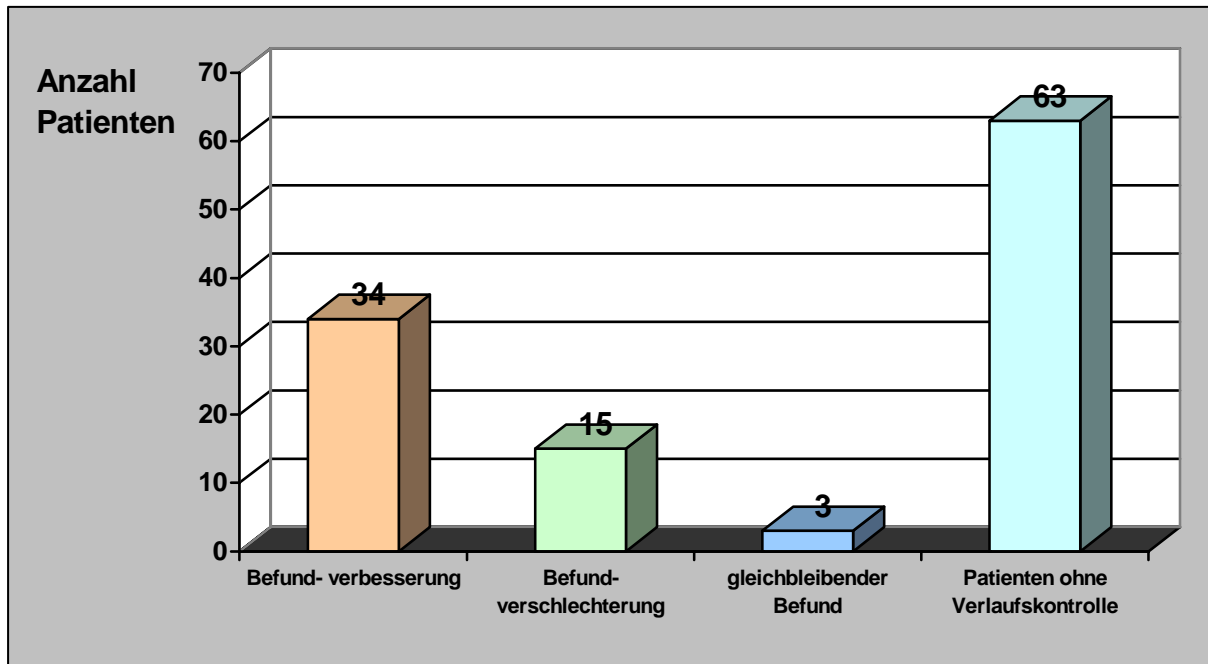
Das Patientenalter liegt zwischen 17 und 74 Jahren bei einem Mittelwert von 42,56 Jahren (Median 41 Jahre).

Abhängig vom Krankheitsverlauf zwischen Ausgangsbefund und erster Verlaufsuntersuchung wurden die Patienten aus radiologischer Sicht in drei Gruppen unterteilt:

- Befundverbesserung (n = 34)
- Befundverschlechterung (n = 15)
- gleichbleibender Befund (n = 3)

Eine Befundverbesserung zeigt sich bei 34 Patienten, eine deutliche Befundverschlechterung auf den computertomographischen Folgeaufnahmen bei 15 Patienten. Lediglich 3 Patienten zeigen keine wesentliche Veränderung in der ersten Verlaufskontrolle zum Ausgangsbefund.

Kriterien für die Unterteilung des Befundverlaufes sind Herdanzahl und -größe sowie das Auftreten bzw. die Größe von Pleuraergüssen zwischen Ausgangsbefund und erster Folgeuntersuchung.



**Diag. 21:** Befundverlauf der Patienten mit IPA unter Antimykotikatherapie (n = 52)

Mit 65% zeigen die meisten Patienten (34) unter Antimykotikatherapie eine deutliche Befundverbesserung. Bei 29% der Patienten (15) stellt sich hingegen eine deutliche Progredienz des pathologischen Ausgangsbefundes dar, während 6% der Patienten (3) keine wesentlichen Änderungen im Vergleich zum Ausgangsbefund aufweisen.

Der IPA liegt bei 13 dieser Patienten (25%) AIDS als Grunderkrankung vor, bei 36 Patienten (69%) eine Erkrankung des blutbildenden Systems, darunter 9 Lymphompatienten. Drei Patienten (6%) weisen einen soliden Tumor (2) bzw. die Therapie nach Organtransplantation (1) als Ursache der IPA auf.

Die Unterteilung der Patienten mit vorliegenden Verlaufsuntersuchungen (n = 52) auf die einzelnen Grunderkrankungen entspricht annähernd der Verteilung des gesamten Patientenkollektivs (n = 115).

### 3.7.2 Anzahl und Größe bei unterschiedlichem Befundverlauf

Bei den 52 Patienten, die hinsichtlich ihres Befundverlaufes untersucht wurden, ließen sich 132 Herde nachweisen.

Die Mehrzahl der Infiltrate zeigt sich bei den Patienten mit einer Befundverbesserung in der Folgeuntersuchung. Betrachtet man die durchschnittliche Anzahl der Herde pro Person, so ist diese in der Patientengruppe mit einer Verschlechterung des Ausgangsbefundes mit 3,40 Herden am höchsten.

Patientengruppen	Anzahl der Herde	Anzahl der Herde pro Patient
<b>Befund- Verbesserung</b> (n = 34)	76	2,24
<b>Befund- Verschlechterung</b> (n = 15)	51	3,40
<b>gleichbleibender Befund</b> (n = 3)	5	1,67

**Tab. 34:** Anzahl der Herde bei Patienten mit dokumentiertem Befundverlauf unter Antimykotikatherapie (n = 132)

Die nachfolgende Tabelle zeigt, dass Median und durchschnittliche Größe (Mittelwert) bei Befundverbesserung und Befundverschlechterung vergleichbar sind. Innerhalb dieser Gruppen besteht lediglich ein signifikanter Unterschied bezüglich der maximalen Herdgröße, die mit 140 mm Durchmesser bei den Patienten mit einer Befundverbesserung am größten ist.

Im Gegensatz zu diesen beiden Befundverläufen sind Mittelwert und Median der Herdgröße bei gleichbleibendem Befund deutlich größer. Kleiner hingegen ist die maximale Herdgröße, während die minimale Herdgröße wiederum größer als in den Vergleichsgruppen ist.

Herde	Minimum (mm)	Maximum (mm)	Median (mm)	Mittelwert (mm)
<b>Befund- verbesserung</b> (n = 68)	5	140	20	31,62
<b>Befund- verschlechterung</b> (n = 211)	3	110	20	30,53
<b>gleichbleibender Befund</b> (n = 16)	15	100	30	44,20

**Tab. 35:** Größenverteilung der Infiltrate bei unterschiedlichem Befundverlauf

### 3.7.3 Lokalisation pulmonaler Infiltrate bei unterschiedlichem Befundverlauf

In folgender Tabelle wird die Herdverteilung auf rechte und linke Lunge in den einzelnen Gruppen gegenübergestellt. Unabhängig vom Befundverlauf zeigt sich auch hier in allen Gruppe ein bevorzugter Befall der rechten Lunge.

<b>Herde mit Befundverlauf</b>	<b>rechte Lunge</b>	<b>linke Lunge</b>
<b>Herde gesamt (n = 132)</b>	76 (58%)	56 (42%)
<b>Befundverbesserung (n = 76)</b>	45 (59%)	31 (41%)
<b>Befundverschlechterung (n = 51)</b>	28 (55%)	23 (45%)
<b>gleichbleibender Befund (n = 5)</b>	3 (60%)	2 (40%)

**Tab. 36:** Herdverteilung auf beide Lungen bei unterschiedlichem Befundverlauf

Außerdem wurde die Verteilung auf die einzelnen Lungenlappen ausgewertet. Diese ist in Tabelle 37 dargestellt. Hierbei fällt vor allem auf, dass auf beiden Lungenseiten bei Patienten mit einer Befundverschlechterung vor allem die Oberlappen befallen sind.

Dies unterscheidet sich von den anderen beiden Gruppen, in denen zumindest rechtsseitig primär der Unterlappen betroffen ist und sich linksseitig die Verteilung entweder homogen gestaltet, oder ein primärer Befall des Unterlappens vorliegt.

<b>Herde mit Befundverlauf</b>	<b>rechter Oberlappen</b>	<b>rechter Mittellappen</b>	<b>rechter Unterlappen</b>	<b>linker Oberlappen</b>	<b>linker Unterlappen</b>
<b>Befundverlauf gesamt (n = 132)</b>	31 (23%)	12 (9%)	33 (25%)	30 (23%)	26 (20%)
<b>Befundverbesserung (n = 76)</b>	15 (20%)	6 (8%)	24 (32%)	15 (20%)	16 (21%)
<b>Befundverschlechterung (n = 51)</b>	16 (31%)	5 (10%)	7 (14%)	15 (29%)	8 (16%)
<b>Gleichbleibender Befund (n = 5)</b>	0 (0%)	1 (20%)	2 (40%)	0 (0%)	2 (40%)

**Tab. 37:** Herdverteilung auf die einzelnen Lungenlappen bei unterschiedlichem Befundverlauf

### 3.7.4 Morphologie und Herdzeichen bei unterschiedlichem Befundverlauf

Darüber hinaus wurde untersucht, ob sich der radiologische Befund der CT-Erstuntersuchung hinsichtlich Morphologie und Herdzeichen abhängig vom Befundverlauf unterscheidet.

Unter den Patienten mit einer Befunderbesserung im Verlauf sind in annähernd gleicher Anzahl die Infiltrate als Rundherde (50%) und polymorphe Infiltrate (49%) nachweisbar. Dies unterscheidet sich von den anderen Gruppen. Bei Herden aus der Gruppe „Befundverschlechterung“ überwiegt deutlich die Anzahl an Rundherden (69%), während bei denen mit gleichbleibendem Befund vor allem polymorphe Infiltrate (40%) auftreten. Keilförmige Infiltrate kommen bei allen Verlaufsformen zur Darstellung, am häufigsten bei Herden mit gleichbleibendem Befund (20%).

In unterschiedlicher Häufigkeit tritt auch das Halo-Sign auf. Es lässt sich am häufigsten in der Gruppe mit Befundverschlechterung darstellen (69%). In den beiden anderen Gruppen zeigt es sich zu in 40% bzw. 49% der Fälle.

Lufteschlüsse sind in allen drei Gruppen in vergleichbarer Frequenz (16-20%) zu beobachten. Lediglich die Art der Lufteschlüsse variiert. Während bei Befundverbesserung und Befundverschlechterung vor allem Einschmelzungen und in geringerer Anzahl ein Air-Crescent-Sign auftreten, zeigen sich diese Zeichen bei gleichbleibendem Befund nicht. Hier kommen nur intrakavitäre Septen zur Darstellung.

Ein offener Bronchus tritt am häufigsten bei Herden mit Befundverbesserung auf (61%), auch bei 49% der Herde mit Befundverschlechterung. Bei gleichbleibendem Befund lässt sich kein offener Bronchus nachweisen.

Feeding vessels können bei Befundverbesserung und Befundverschlechterung in vergleichbarer Frequenz dargestellt werden (66% bzw. 69%). Am häufigsten treten sie bei Herden mit gleichbleibendem Befund auf (80%).

<b>Herdbefund</b>	<b>Befundverbesserung (n=76)</b>	<b>gleichbleibender Befund (n=5)</b>	<b>Befundverschlechterung (n=51)</b>
<b>Rundherd</b>	38 (50%)	1 (20%)	34 (67%)
<b>polymorphes Infiltrat</b>	37 (49%)	2 (40%)	15 (29%)
<b>keilförmiges Infiltrat</b>	1 (1%)	1 (20%)	2 (4%)
<b>Halo-Sign</b>	37 (49%)	2 (40%)	32 (63%)
<b>Air-Crescent-Sign</b>	5 (7%)	0 (0%)	1 (2%)
<b>Einschmelzung</b>	12 (9%)	0 (0%)	6 (12%)
<b>intrakavitäre Septen</b>	0 (0%)	1 (20%)	1 (2%)
<b>Schwammzeichen</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>offener Bronchus</b>	46 (61%)	0 (0%)	25 (49%)
<b>Feeding-Vessels</b>	50 (66%)	4 (80%)	35 (69%)

**Tab. 38:** Gegenüberstellung von Morphologie und Herdzeichen bei unterschiedlichem Befundverlauf

### 3.7.5 Verlaufsform der einzelnen Herdbefunde

Bei 52 Patienten wurden die vorhandenen Nachfolgeuntersuchungen (maximal 3) hinsichtlich der Herdbefunde nach gleichem Schema untersucht und ausgewertet. Ziel dieser Auswertung war es, den Herdbefund im Verlauf zu beurteilen bzw. eine eventuelle Korrelation zwischen Auftreten einzelner Herdzeichen und Zeitpunkt des Auftretens zu zeigen.

Im Folgenden werden die Herdbefunde aller 52 Patienten im Rahmen von 3 Nachfolgeuntersuchungen - sofern diese vorlagen - beurteilt und verglichen.

#### ► Gegenüberstellung - Ausgangsbefund und Nachfolgeuntersuchung I

Zwischen Ausgangsbefund und Nachfolgeuntersuchung I liegen durchschnittlich 50,38 Tage.

Die Auswertung der Herde von Ausgangsbefund und Nachfolgeuntersuchung umfasst jeweils 52 Patienten.



Im Ausgangsbefund können 132 Herde untersucht werden, in der Nachfolgeuntersuchung I sind es 126. Auf einen Patienten entfallen im Rahmen der Erstuntersuchung durchschnittlich 2,54 Infiltrate, in der Nachfolgeuntersuchung I beträgt die durchschnittliche Anzahl 2,42 Infiltrate pro Person.

Die Gegenüberstellung der Morphologie von Ausgangsbefund und Nachfolgeuntersuchung I zeigt eine deutliche Abnahme des Halo-Zeichens von 54% auf 37% innerhalb des Zeitraumes beider Untersuchungen. Hingegen kommt es zu einer leichten Vermehrung an intrakavitären Septen.

Eine Änderung der äußeren Form ergibt sich nur bei keilförmigen Infiltraten. Hier kommt es im Verlauf zu einem Zuwachs von 3% auf 7% der Infiltrate. Die restlichen Befunde weisen keinen signifikanten Unterschied innerhalb beider Untersuchungszeitpunkte auf.

<b>Herdbefund</b>	<b>Erstuntersuchung (n = 132)</b>	<b>Nachfolgeuntersuchung I (n = 126)</b>
<b>Rundherd</b>	74 (56%)	72 (57%)
<b>polymorphes Infiltrat</b>	54 (41%)	45 (36%)
<b>keilförmiges Infiltrat</b>	4 ( 3%)	9 ( 7%)
<b>Halo-Zeichen</b>	71 (54 %)	46 (37%)
<b>Air-Crescent-Zeichen</b>	6 ( 5%)	4 ( 3%)
<b>Einschmelzung</b>	16 (12%)	16 (13%)
<b>intrakavitäre Septen</b>	2 ( 2%)	5 ( 4%)
<b>Schwammzeichen</b>	0 ( 0%)	1 ( 1%)
<b>offener Bronchus</b>	71 (54%)	71 (56%)
<b>Feeding-Vessels</b>	89 (67%)	78 (62%)

**Tab. 39:** Gegenüberstellung von Ausgangsbefund und Nachfolgeuntersuchung I bei 51 Patienten

## ▷ Gegenüberstellung - Nachfolgeuntersuchung I und Nachfolgeuntersuchung II

Zwischen Nachfolgeuntersuchung I und Nachfolgeuntersuchung II liegen durchschnittlich 31,47 Tage.

Es werden nur diejenigen Patienten aus der Nachfolgeuntersuchung I berücksichtigt, von denen weitere computertomographische Folgeaufnahmen vorliegen. Somit können bei dieser Gegenüberstellung die Herdbefunde von 17 Patienten verglichen werden.

Auf die übernommenen Patienten aus der Nachfolgeuntersuchung I entfallen 37 Herde, in der Nachfolgeuntersuchung II reduziert sich die Anzahl auf 29 Infiltrate. Die durchschnittliche Anzahl von 2,18 Infiltraten pro Person in Nachfolgeuntersuchung I verringert sich in Nachfolgeuntersuchung II auf 1,71 Infiltrate pro Person. Im Gegensatz zum Beobachtungszeitraum zwischen Ausgangsbefund und erster Verlaufskontrolle treten innerhalb dieses Untersuchungszeitraumes mehrere Änderungen der einzelnen Herdbefunde auf.

Das Verhältnis von Rundherden zu polymorphen Infiltraten verschiebt sich in der Nachfolgeuntersuchung II deutlich in Richtung polymorphe Infiltrate (69%). Die tatsächliche Häufigkeit der polymorphen Infiltrate bleibt nahezu unverändert, während Rundherde an Anzahl deutlich abnehmen. Keilförmige Infiltrate treten in etwa gleicher Frequenz auf.

Das Halo-Zeichen zeigt sich zunehmend seltener. Intrakavitäre Septen treten nun in keinem Infiltrat mehr auf. Ein offener Bronchus kommt zunehmend zur Darstellung, Feeding-Vessels in abnehmender Zahl.

<b>Herdbefund</b>	<b>Nachfolgeuntersuchung I (n = 37)</b>	<b>Nachfolgeuntersuchung II (n = 29)</b>
<b>Rundherd</b>	17 (46%)	9 (31%)
<b>polymorphes Infiltrat</b>	16 (43%)	17 (59%)
<b>keilförmiges Infiltrat</b>	4 (11%)	3 (10%)
<b>Halo-Zeichen</b>	18 (49%)	10 (34%)
<b>Air-Crescent-Zeichen</b>	2 ( 5%)	2 ( 7%)
<b>Einschmelzung</b>	5 (14%)	4 (14%)
<b>intrakavitäre Septen</b>	4 (11%)	0 ( 0%)
<b>Schwammzeichen</b>	1 ( 3%)	1 ( 3%)
<b>offener Bronchus</b>	22 (59%)	23 (79%)
<b>Feeding-Vessels</b>	21 (57%)	12 (41%)

**Tab. 40:** Gegenüberstellung des Herdbefundes von Nachfolgeuntersuchung I und Nachfolgeuntersuchung II bei 17 Patienten

### ► Gegenüberstellung - Nachfolgeuntersuchung II und Nachfolgeuntersuchung III

Zwischen Nachfolgeuntersuchung II und Nachfolgeuntersuchung III liegen durchschnittlich 67,89 Tage.

Es werden wiederum nur diejenigen Patienten aus der Nachfolgeuntersuchung II zum Vergleich herangezogen, von denen zumindest eine weitere computertomographische Folgeaufnahme vorliegt. Es können somit bei dieser Gegenüberstellung die Herdbefunde von 7 Patienten verglichen werden.

Bei den übertragenen Patienten aus der Nachfolgeuntersuchung II treten 13 Herde auf, in der Nachfolgeuntersuchung III kommt es zu 9 Infiltraten. Auf einen Patienten aus der Nachfolgeuntersuchung II entfallen somit 1,86 Infiltrate, in der Nachfolgeuntersuchung III beträgt die durchschnittliche Anzahl 1,29 Infiltrate pro Person.

<b>Herdbefund</b>	<b>Nachfolgeuntersuchung II (n = 13)</b>	<b>Nachfolgeuntersuchung III (n = 9)</b>
<b>Rundherd</b>	5 (38%)	4 (44%)
<b>polymorphes Infiltrat</b>	7 (54%)	4 (45%)
<b>keilförmiges Infiltrat</b>	1 (8%)	1 (11%)
<b>Halo-Zeichen</b>	5 (38%)	0 (0%)
<b>Air-Crescent- Zeichen</b>	1 (8%)	0 (0%)
<b>Einschmelzung</b>	1 (8%)	1 (11%)
<b>intrakavitäre Septen</b>	0 (0%)	0 (0%)
<b>Schwammzeichen</b>	0 (0%)	0 (0%)
<b>offener Bronchus</b>	10 (77%)	7 (78%)
<b>Feeding-Vessels</b>	3 (23%)	0 (0%)

**Tab. 41:** Gegenüberstellung des Herdbefundes von Nachfolgeuntersuchung II und Nachfolgeuntersuchung III bei 7 Patienten

Im Rahmen dieser Gegenüberstellung kommt es wieder zu einem leichten Frequenzanstieg der Rundherde zwischen beiden Untersuchungszeitpunkten. Wie in der letzten Gegenüberstellung treten die Herde vor allem als polymorphe Infiltrate auf (56%). Eine Änderung der Frequenz an keilförmigen Infiltraten ergibt sich nicht.

Halo-Zeichen und Feeding-Vessels kommen in der Nachfolgeuntersuchung III nicht mehr zur Darstellung. Die anderen Herdbefunde zeigen keinen signifikanten Unterschied zur Voruntersuchung.

### 3.7.6 Auftreten von Pleuraergüssen und vergrößerten Lymphknoten bei unterschiedlichem Befundverlauf

Die folgende Tabelle zeigt das Auftreten von Pleuraergüssen und vergrößerten Lymphknoten (mediastinal und hilär) innerhalb der Patientengruppen mit unterschiedlichen Befundverläufen.

Patientengruppen	Pleuraerguss	vergrößerte Lymphknoten
<b>Befund- Verbesserung</b> (n = 34)	7 (21%)	7 (21%)
<b>Befund- Verschlechterung</b> (n = 15)	1 ( 7%)	5 (33%)
<b>gleichbleibender Befund</b> (n = 3)	0 ( 0%)	0 ( 0%)

**Tab. 42:** Auftreten von Pleuraergüssen und vergrößerten Lymphknoten bei unterschiedlichem Befundverlauf

Die meisten Patienten mit Pleuraerguss zeigen im Verlauf eine Befundverbesserung, während die Mehrzahl der vergrößerten Lymphknoten auf die Gruppe der Patienten mit einer Befundverschlechterung entfällt.

Weder Pleuraergüsse noch vergrößerte Lymphknoten lassen sich bei Patienten mit gleichbleibendem Befund darstellen.

## 4. Diskussion

Pilzinfektionen stellen eine oft lebensbedrohliche Komplikation bei primär oder sekundär immunsupprimierten Patienten dar. Aspergillus-Sporen treten ubiquitär auf und gelangen durch Inhalation ins Bronchialsystem. Während es in der Regel beim Immungesunden nicht zur Ausbildung einer Erkrankung kommt, findet bei Immunsuppression eine ungehinderte Besiedlung des Pilzes statt. Pathophysiologisch werden unterschiedliche Phasen der Infektion beschrieben. Die Aspergillus-Hyphen setzen sich an der Mukosa fest und invadieren im Weiteren sehr schnell die Bronchialwand. Eine Infiltration der den Bronchus begleitenden Pulmonalarterie führt zur Okklusion derselben. Als Resultat treten Infarkte des Lungenparenchyms auf, die zu Hämorrhagien neigen (90, 98, 102, 108). Abhängig von der Kollateralversorgung des betroffenen Areals können sich die Infarkte sehr großflächig manifestieren. Diese hämorrhagischen Infarkte zeigen sich auf der CT-Thorax-Aufnahme in charakteristischer, wenn auch nicht pathognomonischer Weise.

Die Reaktionsmöglichkeiten der Lunge auf eine Noxe (Pneumonie unterschiedlicher Erreger) sind begrenzt, und somit lässt sich radiologisch in der Regel meist kein sicherer Hinweis für einen bestimmten Erreger anhand radiologischer Zeichen darstellen. Wegen der sehr schnell verlaufenden und unbehandelt zum Tode führenden Infektion wird bei immunsupprimierten Patienten trotzdem versucht, radiologische Frühzeichen für das Vorliegen einer IPA zu finden, um im Zusammenhang mit einer entsprechenden Klinik den größtmöglichen Therapieerfolg zu erreichen.

Auch wenn Schimmelpilze (Aspergillus) und dimorphe Pilze primär durch einen Befall der Lunge imponieren, können Sie sich auch sekundär auf andere Organe ausbreiten. Aber auch die alleinige Aspergillus-Pneumonie hat einen prolongierten und schweren Verlauf mit hoher Letalität und kann beispielsweise im Rahmen einer pulmonalen Blutung auch zum sofortigen Tode führen.

Aus oben genannten Gründen kommt der Früherkennung und der Einleitung einer adäquaten Therapie bei IPA eine entscheidende prognostische Bedeutung zu, da sie bei verzögertem Therapiebeginn mit einer Mortalitätsrate bis zu 100% einhergeht (41, 173, 189, 190, 196). Eine entsprechende Therapie mittels Antimykotika sollte nicht ohne sicheren Hinweis auf das Vorliegen einer IPA erfolgen, da es sich hierbei um eine langwierige Therapie mit erheblichen Nebenwirkungen handelt (u.a. Nephrotoxizität). Zusätzlich ist diese Therapieform mit sehr hohen Kosten verbunden. Doch obwohl der frühzeitigen adäquaten Therapie eine entscheidende Rolle zukommt, kann auch durch sie ein erhöhtes Letalitätsrisiko bei vorliegender IPA nicht vollständig gemindert werden.

Der zeitgerechte und zuverlässige Nachweis der IPA gestaltet sich wegen des ubiquitären Vorkommens und der hierdurch bedingten möglichen Verunreinigung schwierig. Aus diesem Grunde wurden von der European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group (EORTC) und dem National Institute of Allergy and Infectious Diseases/Mycoses Study Group (MSG) Richtlinien zur Wahrscheinlichkeit einer vorliegenden fungalen Infektionen erarbeitet (149). Hiernach kann als sicheres Infektionszeichen nur der direkte oder kulturelle Nachweis aus sterilen Untersuchungsmaterialien (invasive

Verfahren, OP, Biopsie) angenommen werden. Wegen Beeinträchtigung des Patienten durch die Grunderkrankung selbst oder deren Therapie sind diese Verfahren mit einem großen Risiko für den Patienten verbunden und können oftmals nicht zeitnah durchgeführt werden. Somit bleibt der sichere Nachweis die Ausnahme. Aus diesem Grund wurde durch die EORTC/MSG der sichere Nachweis der IPA durch die Definition einer wahrscheinlichen- und möglichen Infektion ergänzt. Auf Grund der o. g. strengen Indikationsstellung zur Einleitung einer adäquaten Therapie halten wir die Unterteilung der EORTC/MSG in eine mögliche Infektion für zu ungenau, denn diese ist gemäß deren Richtlinien lediglich durch einen Host-Faktor in Verbindung mit Antigen-Nachweis oder klinischer Symptomatik definiert. Beim Vorliegen einer wahrscheinlichen IPA müssen hingegen verschiedene Kriterien erfüllt sein, die sich in Host- und mikrobiologische Faktoren sowie klinische Kriterien bestehend aus Haupt- und Nebenkriterien unterteilen. Hierbei spielen computertomographisch erfasste Röntgenzeichen eine besondere Rolle. Diese Röntgenzeichen der invasiven bronchopulmonalen Aspergillose stellen den Schwerpunkt dieser Arbeit dar.

Mit insgesamt 115 Patienten, bei denen gemäß der EORTC/MSG - Richtlinien eine gesicherte bzw. wahrscheinliche IPA vorliegt (Patienten mit möglicher IPA wurden nicht in die Studie aufgenommen), stellt diese Studie im Vergleich zu anderen Veröffentlichungen eine Arbeit mit großer Patientenzahl dar. Sämtliche zur Verfügung stehende CT-Thorax-Aufnahmen wurden auf die in der Literatur beschriebenen radiologischen Zeichen der IPA hin überprüft. Zusätzlich wurde untersucht, ob sich darüber hinaus andere Zeichen der IPA nachweisen lassen, inwiefern Unterschiede bei verschiedener Grunderkrankung auftreten, und ob sich das Bild eines Aspergillus-Infiltrates im Verlauf verändert.

Als von der EORTC/MSG anerkannte computertomographisch erfasste Röntgenzeichen gelten das Halo-Sign (Hof-Zeichen), Air-Crescent-Sign (Luftsichelzeichen) und Kavernenbildungen (Einschmelzungen). Sie zählen auch in der Literatur zu den am häufigsten genannten Zeichen der IPA, wie auch pulmonale Rundherde und die Entwicklung von keilförmigen Infiltraten im Verlauf.

Das Halo-Sign kann auch in unserer Studie im Rahmen der Erstuntersuchung bei 133 der 295 Infiltrate (45%) nachgewiesen werden. In deutlicher Ausprägung (zirkulärer Trübungssaum mit einem Durchmesser >1cm) kommt es nur bei 9% aller Herde auf den CT-Thorax-Aufnahmen zur Darstellung. Häufiger ist das Halo-Sign diskreter ausgeprägt oder ohne zirkulär verlaufenden Hof. In der Literatur wird das Auftreten in Abhängigkeit vom Autor zwischen 45 und 100% der Infiltrate in der Erstuntersuchung beschrieben (18, 27, 28, 37, 42, 43, 45, 47, 74, 97, 106, 118, 144, 151, 206). Geht man davon aus, dass das Halo-Sign einer perifokalen Blutung entspricht, erscheint eine Prävalenz bis zu 100% in der Frühphase sehr hoch. Pathophysiologisch lassen sich frühere Zeichen erwarten, wie eine Verdickung der Bronchialwand, peribronchiale Infiltrationen und segmentale Verdichtungen.

Als weitere artdiagnostische Zeichen werden von der EORTC/MSG das Air-Crescent-Sign und cavitäre Lufteinschlüsse (Einschmelzungen) benannt. In unserem Patientengut treten cavitäre Lufteinschlüsse bei 13% und das Air-Crescent-Sign bei 6% aller Infiltrate bereits in der Erstuntersuchung auf. Dieser Sachverhalt steht zunächst im Gegensatz zu den gängigen Veröffentlichungen, gelten beide Zeichen doch als typische Spätfolgen der IPA. CAILLOT legt sich sogar darauf fest, dass es sich beim Air-Crescent-Sign um ein Spätzeichen handelt, welches frühes-

tens in der dritten Woche nach Erkrankungsbeginn zur Darstellung kommt (27, 28). In Anlehnung an diese Hypothese dürften beide Zeichen im Rahmen unserer Erstuntersuchung also noch nicht auftreten. Einzig LÖRCHER (109) beschreibt das Air-Crescent-Sign ebenfalls schon in der Erstuntersuchung, mit einem Auftreten von 27% der Infiltrate noch deutlich häufiger als in unserer Studie. Kavitätäre Luft-einschlüsse (Einschmelzungen), in der englischsprachigen Literatur als „thick walled cavitory leasions“ bezeichnet, werden in den meisten Veröffentlichungen - wenn überhaupt erwähnt - als unspezifisches Zeichen der IPA gewertet (17, 18, 28, 45, 57, 60, 77, 98, 109, 127, 133, 182, 191). In einer Studie STAPLES, welche die IPA bei AIDS-Patienten untersucht, ließ sich dieses Zeichen bei allen Herden nachweisen (182). Bei Auswertung der Literatur fällt auf, dass die meisten Autoren entweder das Air-Crescent-Sign oder cavitätäre Luft-einschlüsse als Aspergillose typische Zeichen anführen, selten ein gleichzeitiges Auftreten beschreiben. Es stellt sich hierbei die Frage, ob in diesen Fällen beide Zeichen zusammengefasst, oder eines von beiden nicht miterfasst wurden. Eine Differenzierung erscheint sinnvoll, da unserer Meinung nach die Einschmelzung ein deutlich unspezifischeres Zeichen ist, das auch bei anderen Erregern mit hoher Proteaseaktivität (Staphylokokken, Pseudomonas, Klebsiellen) auftreten kann. Während das Air-Crescent-Sign als nahezu pathognomonisches Zeichen eines Aspergilloms angesehen wird, ist der Entstehungsmechanismus bei der IPA unterschiedlich. In diesem Fall wird nicht wie beim Aspergillom eine vorgefertigte Höhle befallen, in dem ein Pilzball abzugrenzen ist, sondern es entsteht in einem infarziertem Areal ein Pilzkonglomerat, das sich durch Nekrotisierung des umliegenden Gewebes und Luft-eintritt abgrenzt und hierdurch ebenfalls eine hohe Spezifität für eine Pilzinfektion aufweist. Typischerweise treten diese Veränderungen erst zu einem späteren Zeitpunkt der Erkrankung auf und können auch unter Therapie entstehen.

Veröffentlichungen von POTENTE, KUHLMANN und CAILLOT beschreiben sowohl Luft-einschlüsse (Einschmelzungen, Air-Crescent-Sign) als auch das Halo-Sign als typische Zeichen der IPA, die in Abhängigkeit von der Phase der Erkrankung nur getrennt auftreten (27, 28, 97, 98, 137). Dies steht wiederum im Gegensatz zu unseren Ergebnissen, denn bei 41% der Infiltrate mit Luft-einschlüssen (Einschmelzungen, Air-Crescent-Sign) konnte im Rahmen der Erstuntersuchung gleichzeitig ein Halo-Sign dargestellt werden.

Beim Vergleich unserer Studie mit der gängigen Literatur kommt es zu unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich dieser drei von der EORTC/MSG anerkannten radiologischen Zeichen.

Die unterschiedlichen Prävalenzen dieser Zeichen hängen möglicherweise mit dem Zeitpunkt zwischen Infektionsbeginn und dem Untersuchungszeitpunkt zusammen. Aus diesem Grund wird oftmals nicht zwischen Früh- und Spätzeichen unterschieden. Als weitere Begründung kann man die vielen Studien zugrunde liegende geringe Fallzahl an Patienten hinzuzählen. Da es sich bei unserer Studie um eine rein retrospektive Untersuchung handelt, sind auch hier die jeweiligen Untersuchungszeitpunkte nicht einheitlich aufeinander abgestimmt. Dies darf als Kritikpunkt unserer Ergebnisse angeführt werden.

Das sogenannte Halo-Sign wird in der Literatur als typisch angesehen, steht es primär nicht mit der Aspergillus-Infektion in Verbindung, sondern muss als Komplikation derselben angesehen werden. Histopathologisch findet man in den beschriebenen Arealen keine Pilzhyphen, sondern diese nur in den zentral gelegenen



Abschnitten. Die milchglasartigen Verdichtungen des Halo-Signs werden histopathologisch immer als Blutungen beschrieben, die nicht als typisch für eine Aspergillusinfektion, sondern üblicherweise durch vom Patienten abhängigen Kofaktoren bedingt sind. Air-Crescent-Sign und Einschmelzungen entsprechen einer Nekrotisierung des Lungenparenchyms, die nicht im Anfangsstadium sondern erst im Verlauf der Erkrankung zu erwarten sind. In diesem Punkt schließen wir uns der Meinung von POTENTE, KUHLMANN und CAILLOT an (27, 28, 97, 98, 137).

Von den insgesamt 295 Herden weisen in unserer Studie lediglich 166 (56%) zumindest eines der drei von der EORTC/MSG geforderten Hauptkriterien auf. Diese 166 Infiltrate entfallen auf 64 der insgesamt 115 Patienten (56%). Ohne histo- oder zytopathologischen Nachweis erfüllen somit immerhin 44% der Patienten die Kriterien einer wahrscheinlichen Infektion nur anhand von 2 klinischen Nebenkriterien, welche sehr allgemein gehalten sind, anstelle eines Hauptkriteriums. Zwar zählen neben den klinischen Kriterien sowohl Host- als auch mikrobiologische Faktoren zur Definition der wahrscheinlichen IPA, doch sind auch sie nicht eindeutig beweisend für die Aspergillose, nicht einmal der mikrobiologische Nachweis, da dieser aufgrund des ubiquitären Wachstums häufig durch eine Verunreinigung bedingt ist.

In unsere Studie zeigt sich ein generell abweichendes Bild der auftretenden Herdzeichen im Vergleich zur gängigen Literatur.

Auf den initialen CT-Thorax-Aufnahmen lässt sich bei unserem Patientengut am häufigsten ein Zeichen darstellen, das in der Literatur in Zusammenhang mit der IPA bislang noch keine Erwähnung gefunden hat. Aufgrund seiner Morphologie bezeichnen wir es als Feeding Vessel. Pathophysiologisch lässt sich dieses Zeichen durch die frühzeitige Infiltration der pulmonalen Blutgefäße erklären, das sich auf den CT-Aufnahmen als ein zentral auf das Infiltrat zulaufendes Blutgefäß darstellen lässt. Feeding Vessels können in unserer Studie bei 177 der 295 Infiltrate (60%) nachgewiesen werden.

In annähernd gleicher Frequenz stellt sich heraus, dass die meisten Herde der Pleura breitbasig aufliegen (59%), oder mit ihr zumindest über Ausläufer in Verbindung stehen (8%). Auch LÖRCHER beschreibt die Lage der Aspergillus typischen Infiltrate zu 66% als pleuranah mit breiter pleuraler Kontaktfläche (109).

Bei 57% der Infiltrate zeigt sich innerhalb der Herde ein positives Bronchopneumogramm in Form eines offenen Bronchus. Generell stellt es ein klassisches Zeichen der bakteriellen Pneumonie dar. In unserer Studie können wir es auch in zentral gelegenen scharf begrenzten Herden nachweisen, vergleichbar mit dem Kaposi-Sarkom oder einem Lymphombefall der Lunge. Der Bronchus liegt zentral, so dass der Eindruck entsteht, der infektiöse Prozess ginge direkt von der Bronchialwand aus. Einzig LÖRCHER und JACOBI beschreiben dieses Zeichen als typischen Befund der IPA (77, 78, 109). In LÖRCHER's Patientenkollektiv trat ein positives Bronchopneumogramm sogar mit ca. 67% der Infiltrate noch häufiger auf als in unserer Studie (109).

Wie bereits erwähnt, gelten in der Literatur als weitere typische Zeichen der IPA pulmonale Rundherde, die sich im Verlauf bei Progredienz der Erkrankung zu keilförmigen Infiltraten verändern. Aspergillose typische Infiltrate werden also initial als einheitlich mit runder Form beschrieben. Auch in unserer Untersuchung

kommen die meisten Infiltrate als Rundherde zur Darstellung (57%). In 41% der Fälle zeigt sich ein polymorphes Infiltrat. Ebenfalls treten in geringer Anzahl (2%) keilförmige Infiltrate bereits in der Erstuntersuchung auf. Dass für die IPA typische Infiltrate kein gleichförmiges Bild zeigen, wird in der Literatur einzig von LÖRCHER als charakteristisch beschrieben (109). Dieser Meinung schließen wir uns an. Zwar kann der Rundherd als häufiges morphologisches Charakteristikum gewertet werden, im Allgemeinen sollte man die äußere Erscheinungsform als nicht einheitlich beschreiben. Das Auftreten von keilförmigen Infiltraten im Ausgangsbefund unserer Studie ist sicherlich auch in diesem Falle auf den unterschiedlichen Zeitpunkt von Erkrankungsbeginn und Durchführung der initialen CT-Untersuchungen zurückzuführen.

Es bleibt festzuhalten, dass die vier häufigsten radiologischen Zeichen in unserer Studie sich weder unter den anerkannten computertomographisch erfassten Röntgenzeichen der EORTC/MSG (149) noch mit Ausnahme der Rundherde unter den weiteren in der Literatur als häufig und typisch für die IPA beschriebenen Charakteristika befinden. Das Halo-Sign tritt in unserer Studie lediglich mit 45% bezüglich seiner Frequenz an fünfter Stelle auf.

Neben der verschiedenartigen Form der Infiltrate sowie dem offenen Bronchus beschreibt LÖRCHER darüber hinaus als einziger Autor weitere Zeichen der IPA, die in unserer Studie ebenfalls untersucht wurden. Zu diesen zählen septierte Kavernen, Schwammzeichen, Pleuraergüsse, vergrößerte Lymphknoten und Perikarderguss (109). Auch diese Zeichen wurden von uns überprüft mit Ausnahme des Perikardergusses, da er unserer Meinung nach ein sehr unspezifisches Zeichen darstellt.

Eine septierte Kaverne sowie das Schwammzeichen gelten ebenfalls als Luft einschlüsse, unterscheiden sich aufgrund ihres Erscheinungsbildes deutlich von einfachen Einschmelzungen oder dem Air-Crescent-Sign. LÖRCHER beschreibt das Auftreten von septierten Kavernen mit 27% und das von Schwammzeichen mit 12% der Infiltrate im Erstbefund (109). In unserer Studie treten diese Zeichen nur äußerst selten auf (jeweils bei 1% der Herde). Da diese beiden Zeichen in der Literatur keine Erwähnung finden und ebenfalls in unserer Studie, die auf einer recht großen Patientenzahl beruht, kaum nachgewiesen werden können, würden wir die Wichtigkeit dieser beiden Zeichen eher vernachlässigen.

Pleuraergüsse können in unserer Studie bei 18 der insgesamt 115 Patienten (16%) nachgewiesen werden. In gleicher Häufigkeit beschreibt LÖRCHER deren Auftreten in seiner Arbeit (109). Die Ergüsse haben in der Mehrzahl der Fälle ein Volumen von unter 500 ml und treten sowohl ein- als auch beidseitig auf. Es fällt auf, dass nicht immer eine direkte Korrelation zwischen Lungeninfiltrat und Pleuraerguss auf der gleichen Seite besteht. So stellen sich beispielsweise bei 4 dieser 18 Patienten (22%) Pleuraergüsse ohne Nachweis eines Infiltrates auf der gleichen Seite dar. Andererseits scheint ein Zusammenhang zwischen Pleuraerguss und Kontakt des Infiltrates zur Pleura zu bestehen, denn bei immerhin 87% der Infiltrate von diesen 18 Patienten zeigt sich ein breitbasiger Pleurakontakt des Infiltrates mit resultierendem Reizerguss. Daraus lässt sich allerdings nicht schließen, dass ein breitbasiger Kontakt zur Pleura automatisch eine Ergussbildung nach sich zieht, denn in unseren Untersuchungen lässt sich bei der überwiegenden Mehrheit der Infiltrate mit breitbasigem Pleurakontakt kein konsekutiver Erguss nachweisen. Der Pleuraerguss gilt auch in den Richtlinien der EORTC/MSG unter den klinischen Kriterien

als Nebenkriterium für eine wahrscheinliche Infektion (149). Es stellt sich hierbei die Frage, inwiefern ein Pleuraerguss bei einem derartigen Patientenkollektiv als Nebenkriterium gezählt werden kann, zumal der Erguss in den seltensten Fällen infektiös bedingt ist. Vielmehr tritt er in unserem Patientengut als Epiphänomen bei peripheren Infiltraten auf.

Auf sämtlichen CT-Thorax-Aufnahmen lassen sich in unserer Arbeit Lymphknoten darstellen, vergrößert treten sie hingegen nur bei 25 Patienten (22%) auf. Auch dieses Ergebnis ist mit den Zahlen LÖRCHERS vergleichbar (109). Eine direkte Korrelation zwischen pathologisch vergrößerten Lymphknoten und der IPA besteht unserer Meinung nach nicht eindeutig, da sowohl die Grunderkrankung an sich (z.B. Lymphom) als auch weitere bei Immunsuppression mögliche Infektionen eine derartige Veränderung nach sich ziehen können.

Im Rahmen der Auswertung der für eine IPA typischen radiologischen Zeichen wird deutlich, dass die meisten Infiltrate (87%) mehr als nur ein typisches Herdzeichen aufweisen. In den Infiltraten lassen sich bis zu 6 von insgesamt 9 möglichen der weiter oben aufgeführten Herdzeichen darstellen. Pleuraergüsse und vergrößerte Lymphknoten werden in dieser Auswertung aus oben genannten Gründen nicht hinzugezählt. Im Durchschnitt entfallen auf ein Infiltrat 3 Herdzeichen (Median 3). Diesem Ergebnis messen wir eine besondere Wichtigkeit bei, denn insbesondere das Einzelkriterium hat meistens eine breite Differentialdiagnose. Dies trifft auch auf das Halo-Sign zu, das auf CT-Aufnahmen beispielsweise nur schwierig von einer Lungenembolie abzugrenzen ist. Unserer Meinung nach kommt daher der Kombination der Kriterien im Rahmen der radiologischen Diagnostik eine entscheidende Rolle zu. In diesem Sinne sollte darüber hinaus nachgedacht werden, weitere radiologische Zeichen in die klinischen Hauptkriterien der EORTC/MSG mit aufzunehmen. In den Auswertungen ergibt sich kein eindeutiger Hinweis in Bezug auf das gemeinsame Auftreten bestimmter Zeichen. Es stellt sich lediglich heraus, dass häufige Zeichen auch oftmals zusammen auftreten, was letztendlich auch vor der Auswertung angenommen werden konnte.

In unserer Studie lassen sich 6 Patienten herausstellen, bei denen insgesamt 6 Infiltrate zur Darstellung kommen ohne Nachweis eines in der Literatur beschriebenen Herdzeichens. Unter diesen Patienten kommt es in einem Fall sogar zum alleinigen Auftreten eines Infiltrates ohne Herdzeichen. Die restlichen 5 Patienten zeigen darüber hinaus Infiltrate mit und ohne Herdzeichen.

Waren es mit den 3 von der EORTC/MSG festgelegten radiologischen Charakteristika immerhin noch 44% der Patienten unserer Studie, die nur anhand von 2 klinischen unspezifischen Nebenkriterien ohne Hauptkriterium die Richtlinien zur Diagnose einer wahrscheinlichen IPA erfüllen, so trifft dies unter Zuhilfenahme weiterer Röntgenzeichen nur noch auf einen Patienten (0,9%) zu. Diese Tatsache werten wir als deutliche qualitative Steigerung.

Es stellt sich die Frage, ob die Infiltrate ohne Nachweis eines typischen Zeichens durch die Aspergillose bedingt sind. Pulmonale Veränderungen bei Patienten mit maligner Grunderkrankung oder immunologischen Defizit können unterschiedlicher Genese sein und sind nicht zwingend mit einer Mykose in Verbindung zu bringen. Einerseits kann die Grunderkrankung (Lymphom, Leukämie, u.a.) per se zu Infiltrationen führen, andererseits sind bei diesen Patienten auch nicht pilzbedingte Infektionen gehäuft. Zudem können auch durch eine aggressive Therapie pulmo-

nale Veränderungen hervorgerufen werden. Allerdings hat die Auswertung gezeigt, dass sich das aspergillöse Infiltrat in unterschiedlichster Form auf den CT-Aufnahmen präsentiert, möglicherweise in seltenen Fällen auch ohne spezifische Zeichen.

Neben den erwähnten radiologischen Herdzeichen ergeben sich durch die Auswertungen der initialen CT-Thorax-Aufnahmen weitere Ergebnisse:

So besteht das Patientenkollektiv zu ca. zwei Drittel der Fälle aus Männern (67%). Klingt dies zunächst überraschend, so lässt sich dieser Sachverhalt leicht anhand des zu 90% aus Männern bestehenden Patientengutes der AIDS-Patienten erklären.

Alle Patienten unserer Studie weisen gemäß der EORTC/MSG-Richtlinien (149) pulmonale Infiltrationen auf. Bei 47 Patienten (40%) kann lediglich ein einzelner Herd in der Erstuntersuchung nachgewiesen werden. Im Schnitt entfallen auf einen Patienten 2,57 Herde (Median 2). Berücksichtigt man, dass bei insgesamt 40% unseres Patientengutes lediglich ein Infiltrat zur Darstellung kommt, erscheint es um so wichtiger, mehr als die drei von der EORTC/MSG festgelegten Charakteristika in die Hauptkriterien mit aufzunehmen.

Das Air-Crescent-Sign und Einschmelzungen gelten als radiologische Zeichen, die erst im Verlauf der IPA in Erscheinung treten. Bei rechtzeitig eingeleiteter Diagnostik (CT-Thorax) lassen sie sich also im Frühsadium der Erkrankung in der Regel nicht nachweisen. Somit steht eigentlich nur das Halo-Sign als klinisches Hauptkriterium gemäß der EORTC/MSG-Richtlinien zur Verfügung. Für die Patienten unserer Studie, bei denen sich nur ein Herd darstellen lässt, bedeutet dies, dass eine wahrscheinliche IPA bei der Mehrzahl dieser Patienten (55%) eigentlich nur anhand zweier eher unspezifischer Nebenkriterien definiert wird, geht man davon aus, dass nur 45% der Herde im Erstbefund ein Halo-Sign aufweisen. Nur beim Vorliegen mehrerer Infiltrate erhöht sich zumindest die Wahrscheinlichkeit, dass beispielsweise ein zweiter oder dritter Herd ein Halo-Sign aufweist. Doch auch diese Tatsache erscheint für eine adäquate Diagnostik eher dürftig.

In unserem Patientengut treten pulmonale Infiltrate häufiger in der rechten (58%) als in der linken Lunge (42%) auf. Auch LÖRCHER beschreibt diesen Sachverhalt (109). Während sich rechtsseitig die Infiltrate vor allem im Lungenunterlappen darstellen lassen, sind sie auf der Gegenseite annähernd homogen auf Ober- und Unterlappen verteilt. Dieser Sachverhalt unterscheidet sich hingegen von den Angaben LÖRCHER's, der die Verteilung auf die einzelnen Lungenlappen in umgekehrter Weise beschreibt (109).

Die Mehrzahl der Patienten zeigen auf der initialen CT-Thorax-Untersuchung eine einseitige pulmonale Infiltration (56%). Berücksichtigt man auch hierbei die 40% der Patienten mit nur einem Infiltrat, lässt sich auch dieses Ergebnis leicht erklären. Bei steigender Anzahl der Infiltrate verschiebt sich die Verteilung der Herde deutlich in Richtung eines beidseitigen Lungenbefalls. Ab einer Herdzahl von drei pro Patient sind bereits zu 80% beide Lungen betroffen.

Die Größe der Infiltrate variiert zwischen 3 mm und 140 mm. Im Durchschnitt messen die Herde 31,44 mm (Median 20 mm). Die Größe eines Infiltrates wird in der Literatur unterschiedlich beschrieben. So sind in LOGAN's Untersuchung die Infiltrate nicht größer als 5 mm (106, 107, 108), während PRIMACK und auch

BROWN die Herdgröße in der Erstuntersuchung bis maximal 35 mm beschreiben (24, 139). Auch in diesem Zusammenhang scheinen die unterschiedlichen Ergebnisse zum einen mit den nicht einheitlichen Untersuchungszeitpunkten zusammenzuhängen, andererseits durch Patienten abhängige Kofaktoren bedingt zu sein (z. B. Ausmaß der Immunsuppression, Thrombozytopenie).

Da sich die Ursache der Immunsuppression in Abhängigkeit von der Grunderkrankung unterscheidet, wurde in unserer Studie zusätzlich überprüft, ob der Computertomographische Befund der Erstuntersuchung sich bezüglich der einzelnen Grunderkrankung unterscheidet. Zu diesem Zwecke wurde unser Patientengut in drei Gruppen unterteilt und miteinander verglichen. Die erste Gruppe bilden AIDS-Patienten. Auf die zweite Gruppe entfallen sämtliche Patienten mit einer Erkrankung des blutbildenden Systems. Patienten mit sonstigen Erkrankungen, die im Zusammenhang mit einer Immunsuppression stehen, werden auf eine dritte Gruppe verteilt.

Die meisten Patienten (70%) entfallen auf die Gruppe mit Erkrankungen des blutbildenden Systems, während AIDS-Patienten 24% des Patientenkollektivs ausmachen. Nur 6% der Patienten gehören der Gruppe mit sonstigen Erkrankungen an.

In der Regel entsprechen die Auswertungen der einzelnen Gruppen denen der Gesamtauswertung. Ein signifikanter Unterschied ergibt sich in den meisten Fällen nicht.

Eine deutliche Diskrepanz zeigt sich hingegen im Rahmen der getrennten Auswertung des Halo-Signs. Am häufigsten lässt es sich unter den Patienten mit Erkrankung des blutbildenden Systems darstellen. In dieser Gruppe ist es bei 53% aller Infiltrate nachweisbar. Hingegen weisen nur 26% der Infiltrate unter den AIDS-Patienten und 19% der Infiltrate in der Gruppe mit sonstigen Erkrankungen ein Halo-Sign auf. Diese Auffälligkeit ließe sich beispielsweise darin begründen, dass bei einer Erkrankung des blutbildenden Systems schon zu einem frühen Zeitpunkt die gesamte Blutbildung, also auch die Synthese der Thrombozyten, eingeschränkt ist. Da das radiologische Bild des Halo-Signs, wie bereits erwähnt, durch eine perifokale Blutung bedingt ist, erscheint es nahe liegend, dass eine Thrombozytopenie als begünstigend für die Entwicklung dieses Zeichens zu sehen ist. In den anderen beiden Gruppen hingegen tritt eine Thrombozytopenie in der Regel deutlich seltener auf und entwickelt sich beispielsweise bei AIDS-Patienten erst im Endstadium der Erkrankung.

Ebenfalls entfallen auf die Patientengruppe mit Erkrankung des blutbildenden Systems die meisten vergrößerten Lymphknoten. 24% der Patienten zeigen vergrößerte mediastinale oder hiläre Lymphknoten. Dieses Ergebnis stellt keine Überraschung dar, zählen zu dieser Patientengruppe auch Lymphompatienten. Eine Lymphknotenvergrößerung durch die Grunderkrankung selbst und nicht durch die IPA erscheint hier wahrscheinlich.

Einzig die dritte Patientengruppe, die sich aus den Patienten mit sonstigen Erkrankungen zusammensetzt, zeigt in manchen Punkten Abweichungen. In dieser Gruppe sind die Herde im Durchschnitt deutlich größer als in den Vergleichsgruppen. Ein weiterer Unterschied ergibt sich hinsichtlich des Auftretens von Feeding Vessels und offenen Bronchien. Während diese beiden Zeichen sich in den ersten beiden Gruppen in vergleichbarer Anzahl zur Gesamtauswertung darstellen

lassen, erscheinen sie in der dritten Gruppe deutlich seltener. Andererseits können in dieser Gruppe weitaus häufiger Lufteinschlüsse dargestellt werden. Diese zeigen sich bei 50% aller Infiltrate. Eine Erklärung für dieses Ergebnis fällt schwer. Zum einen stellt diese Patientengruppe mit nur 7 Patienten die mit Abstand kleinste Gruppe dar, andererseits sind hier unterschiedlichste Erkrankungen zusammengefasst (solider Tumor 4, Z. n. Organtransplantation 2, M. Wegener 1).

Eine unterschiedliche Darstellung der IPA auf CT-Thorax-Aufnahmen bezüglich der jeweiligen Grunderkrankung ist in der Literatur bisher noch nicht beschrieben worden. Lediglich einzelne Patientengruppen (AIDS, Leukämie, Z.n. Transplantation) werden hinsichtlich ihrer charakteristischen computertomographischen Darstellung einzeln untersucht (7, 9, 45, 48, 56, 61, 78, 98, 113, 127, 179, 182, 188). Die Ergebnisse weisen keinen signifikanten Unterschied zu den herkömmlichen Angaben in der Literatur auf, so dass an dieser Stelle kein Vergleich zu unserer Studie herangezogen werden kann. Einzig eine Veröffentlichung STAPLE's, in der als häufigstes Zeichen der IPA bei AIDS-Patienten kavitäre Lufteinschlüsse beschrieben werden (182), weicht von der allgemeinen Literaturmeinung ab. Aber auch durch unsere Studie mit gesonderter Auswertung der AIDS-Patienten kann diese Tatsache nicht bestätigt werden.

Von 115 Patienten dieser Studie liegen bei 52 Patienten CT-Folgeaufnahmen vor, so dass ein Befundverlauf unter radiologischen Gesichtspunkten durchgeführt werden konnte.

Durch diesen Befundverlauf sollte zusätzlich die Effektivität einer Antimykotikatherapie überprüft werden, denn alle Patienten wurden seit Verdachtsdiagnose mit einem Antimykotikum behandelt.

Die meisten Patienten (65%) zeigen eine deutliche Befundverbesserung zwischen initialer und erster CT-Nachfolgeuntersuchung. Bei 29% der Patienten kommt es trotz Antimykotikatherapie zu einer Befundverschlechterung. Die restlichen Patienten (6%) weisen einen gleichbleibenden Befund auf. Der Zeitraum zwischen beiden Untersuchungen beträgt durchschnittlich 50 Tage. Bei rechtzeitiger Einleitung der Therapie stellt sich somit in den meisten Fällen eine Befundverbesserung ein. Hingegen zeigt sich auch, dass in unserem Patientengut eine rechtzeitige Antimykotika-Therapie in fast einem Drittel der Fälle eine Progredienz der Erkrankung nicht verhindern konnte. Wie bereits erwähnt spielt der Untersuchungszeitpunkt, der im Rahmen dieser retrospektiven Studie nicht einheitlich gewählt ist, für die Prognose der Erkrankung eine entscheidende Rolle. Das Auftreten von Lufteinschlüssen im Erstbefund mancher Aufnahmen deutet in diesen Fällen auf eine verspätet eingeleitete Diagnostik hin. Ein früherer Untersuchungszeitpunkt und eine somit schnellere Therapieeinleitung hätte sich möglicherweise positiv auf die Anzahl an Patienten mit Befundverschlechterung ausgewirkt.

Patienten mit einer höheren Anzahl an Infiltraten weisen tendentiell eher eine Befundverschlechterung auf. Die durchschnittliche Herdanzahl bei Patienten mit einer Befundverschlechterung unter Antimykotikatherapie beträgt 3,40 Herde pro Patient, während auf diejenigen mit Verbesserung des Ausgangsbefundes durchschnittlich 2,24 Herde entfallen. Hingegen stellt sich bei Patienten mit großen Infiltraten meistens eine Befundverbesserung ein. Der Anzahl an Infiltraten im Ausgangsbefund erscheint im Gegensatz zu ihrer Größe demzufolge hinsichtlich der Progredienz der IPA eine entscheidende Rolle zuzukommen.

Deutlich häufiger treten Rundherde bei Patienten mit Befundverschlechterung auf (69%) im Vergleich zu denen mit einer Befundverbesserung (50%).

Die Verteilung auf beide Lungenseiten erfolgt unabhängig vom Befundverlauf. ergeben sich Unterschiede hinsichtlich der Verteilung auf die Lungenlappen. Bei einer Befundverschlechterung sind die Infiltrate vor allem beidseitig in den Oberlappen lokalisiert. Ein überwiegender Befall des Unterlappens in beiden Lungen zeigt sich bei gleichbleibendem Befund und bei Befundverbesserung in der rechten Lunge. Bei einer Befundverbesserung sind die Herde auf der linken Lungenseite homogen auf Ober- und Unterlappen verteilt.

Ein direkter Zusammenhang zwischen Auftreten von Pleuraergüssen und vergrößerten Lymphknoten in der Ausgangsuntersuchung und einem progredienten Befundverlauf ergibt sich nicht. Vielmehr weisen die meisten Patienten mit Pleuraerguss auf der initialen CT-Untersuchung eine Befundverbesserung auf.

Eine Verlaufsuntersuchung von Morphologie und Herdzeichen verdeutlicht, dass sich die äußere Form der Herde im Verlauf verändert. Liegen im Ausgangsbefund vor allem Rundherde vor, so zeigt sich in den Nachfolgeuntersuchungen ein Überwiegen an polymorphen Infiltraten. Die Anzahl an keilförmigen Infiltraten nimmt ebenfalls zu. Während in der Literatur zumindest in seltenen Fällen zwischen polymorphen Infiltraten und Rundherden unterschieden wird (109), finden sich keinerlei Angaben bezüglich einer Änderung ihrer Morphologie im Verlauf. Hingegen bestätigt die Zunahme an keilförmigen Infiltraten in dieser Untersuchung den allgemeinen Standpunkt in der Literatur, dass diese Infiltrate im Verlauf auftreten, und als Zeichen einer Progredienz der IPA anzusehen sind (17,18, 22, 28, 98, 118, 206). CAILLOT beschreibt das Auftreten von keilförmigen Infiltraten etwa in der zweiten Woche des Krankheitsverlaufes bei Leukämiepatienten, die chemotherapeutisch behandelt werden (28). In unserer Studie hingegen liegen durchschnittlich 50 Tage zwischen Ausgangsbefund und erster Folgeuntersuchung.

Wie bereits erwähnt, wird das Halo-Sign in der Literatur als typisches Zeichen in einem frühen Erkrankungsstadium der IPA beschrieben (18, 27, 37, 42, 43, 47, 74, 97, 106, 118, 144, 151, 183, 206). CAILLOT legt sich sogar darauf fest, dass sich das Auftreten eines Halo-Signs in den meisten Fällen nur auf die erste Woche der Erkrankung beschränkt (27, 28). Einerseits kann diese These durch unsere Studie bestätigt werden, denn im Rahmen der Verlaufsuntersuchungen kommt das Halo-Sign immer seltener zu Darstellung. Andererseits lässt es sich erst im Rahmen der dritten Verlaufsuntersuchung, die im Schnitt 195 Tage nach der initialen CT-Thorax-Aufnahme durchgeführt wurde, nicht mehr darstellen. In der ersten Verlaufskontrolle, durchschnittlich 50 Tage nach Diagnosestellung der IPA, tritt es noch bei 37% der Infiltrate auf, in der zweiten Verlaufskontrolle, durchschnittlich weitere 31Tage später, zeigt es sich immerhin noch bei 34% der Herde. Es deutet also vieles darauf hin, dass es im Verlauf der Erkrankung weiterhin zu hämorrhagischen Infarzierungen kommen kann bzw. diese sich nur sehr langsam zurückbilden.

Im Rahmen der Verlaufsuntersuchungen stellt sich ein leichter Anstieg an Lufteinschlüssen (Einschmelzungen, Air-Crescent-Sign, intrakavitäre Septen und Schwammzeichen) dar. Dieser Zuwachs geht konform mit der allgemeinen Meinung, dass diese Zeichen erst im Verlauf der Erkrankung auftreten. Allerdings wäre ein größerer Frequenzanstieg an Lufteinschlüssen zu erwarten gewesen. Erklärbar ist dies erneut durch die nicht aufeinander abstimmbaren Untersuchungszeitpunkte

einer retrospektiven Studie, ebenso wie deren Auftreten im Erstbefund. Bei einheitlich aufeinander abgestimmtem Zeitpunkt der Erstuntersuchung wären Lufteinschlüsse nicht zu erwarten gewesen, und das doch recht hohe Aufkommen zumindest an Einschmelzungen und Air-Crescent-Sign hätte sich wohl erst im Verlauf eingestellt. Einen anderen Erklärungsansatz bietet BLUM hinsichtlich des nur geringen Zuwachses eines Air-Crescent-Signs. Er beschreibt, dass die IPA grundsätzlich auch ohne Ausbildung des Air-Crescent-Signs ausheilen kann. Die Infiltrate lösen sich dann von der Peripherie her auf und können eine lineare Narbe mit Bezug zur Pleura formen (17, 18).

In der Literatur finden sich keinerlei Angaben hinsichtlich des Befundverlaufes von offenen Bronchien und Feeding-Vessels. Unsere Studie zeigt einen kontinuierlichen Zuwachs an offenen Bronchien im Rahmen aller drei Verlaufsuntersuchungen. In umgekehrter Weise stellte sich der Befundverlauf von Feeding-Vessels dar. Hier ergibt sich ein kontinuierlicher Rücklauf dieses Zeichens in allen 3 Nachfolgeuntersuchungen.

Darüber hinaus zeigt sich anhand der Verlaufsuntersuchungen, dass aspergillöse Infiltrate tendenziell sehr lange auf den CT-Thorax-Aufnahmen sichtbar bleiben. Sie lassen sich teilweise über einen Zeitraum von 195 Tagen nachweisen. Eine vollständige Rückbildung eines Infiltrates von einer Untersuchung zur nächsten erscheint unwahrscheinlich und möglicherweise gegen das Vorliegen einer IPA zu sprechen. Zumindest ein narbenförmiges Residuum ist im Verlauf zu erwarten.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich deutlich mehr radiologische Zeichen anhand von CT-Thorax-Aufnahmen bei Vorliegen einer IPA darstellen lassen, als durch die Richtlinien der EORTC/MSG vorgegeben werden (149). Prinzipiell befürworten wir das Vorgehen anhand dieser Richtlinien, um schnellstmöglich eine adäquate Therapie einleiten zu können. Da sich anhand unserer Ergebnisse abzeichnet, dass die entsprechenden Infiltrate doch in sehr unterschiedlicher Form in Erscheinung treten, postulieren wir die Erweiterung der klinischen Hauptkriterien der EORTC/MSG durch Hinzufügen weiterer Zeichen. Bei richtiger Vorgehensweise käme nach Vorgabe der EORTC/MSG eigentlich nur das Halo-Sign als Hauptkriterium in Frage, da das Auftreten von Air-Crescent-Sign und Einschmelzungen erst im Verlauf zu erwarten ist. Ein Einzelkriterium hat eine viel zu breite Differentialdiagnose zur Folge, so dass unserer Meinung der diagnostische Schwerpunkt in der Kombination der Kriterien liegen sollte.

Bei Optimierung der Kriterien, die das Vorliegen einer wahrscheinlichen IPA definieren, erscheinen die Richtlinien der EORTC/MSG ausreichend zu sein, um eine gezielte Therapie mittels Antimykotika einzuleiten. Es stellt sich sogar die Frage, ob in diesem Fall der sichere Nachweis durch ein invasives Verfahren (Biopsie, OP) notwendig ist. Einerseits stellt ein invasives Vorgehen für den immunsupprimierten Patienten ein erhebliches Risiko dar, andererseits muss in den radiologisch nachweisbaren Infiltraten der Aspergillus nicht zwangsläufig nachweisbar sein, da das Infarktareal erst im Verlauf infiltriert wird. Hierdurch wird selbst der invasive Nachweis mittels Biopsie oft falsch negativ bleiben.

Berücksichtigt man die gängige Literatur aber auch die Ergebnisse unserer Studie, so lässt sich feststellen, dass bislang die weiterführende Diagnostik bei V. a. IPA oftmals erst zu einem eher späten Zeitpunkt erfolgt. Es sollte daher angestrebt werden, bei entsprechendem Patientenkontext und symptomatischer Klinik stan-



dardmäßig umgehend eine weiterführende Diagnostik mittels CT-Thorax-Aufnahmen durchzuführen. Somit wäre es möglich, anhand der in der Literatur aber auch durch die in unserer Arbeit dargestellten Röntgenzeichen und vor allem durch deren Kombination frühzeitige Hinweise auf das Vorliegen einer IPA zu erhalten.

## 5. Zusammenfassung

Die Anzahl der Patienten mit einer erworbenen Immunsuppression hat in den letzten 20-30 Jahren deutlich zugenommen. Einerseits ist dies durch eine deutlich aggressivere Chemotherapie bei Tumorpatienten bis hin zur Knochenmarkstransplantation bedingt, andererseits durch das Auftreten der HIV-Infektion. Somit ist auch die Inzidenz der mit der Immunsuppression verbundenen Komplikationen gestiegen. Eine gefürchtete Komplikation stellt die invasive broncho pulmonale Aspergillose (IPA) dar, die bei inadäquater Therapie oder verzögertem Therapiebeginn mit einer Mortalitätsrate bis zu 100% einhergeht. Eine Früherkennung und die rechtzeitige Einleitung einer entsprechenden Therapie sind daher von entscheidender prognostischer Bedeutung.

Therapeutisch kommt es primär zum Einsatz systemisch wirkender Antimykotika. Hierbei spielen Amphotericin B oder alternativ Itraconazol die Hauptrolle. Eine derartige Therapie sollte nicht ohne sicheren Hinweis auf das Vorliegen einer IPA erfolgen, da es sich hierbei um eine langwierige Therapie mit erheblichen Nebenwirkungen handelt (u.a. Nephrotoxizität). Zusätzlich ist diese Therapieform mit sehr hohen Kosten verbunden.

Invasive Verfahren (OP, Biopsie, Gewinnung von sterilem Untersuchungsmaterial) zum sicheren Nachweis einer IPA stellen in der Mehrzahl der Fälle ein erhebliches Risiko für immunsupprimierte Patienten dar. Andere diagnostische Verfahren, die alleine einen zeitgerechten und zuverlässigen Nachweis der IPA ermöglichen, stehen derzeit nicht zur Verfügung. Von der European Organization for Research and Treatment of Cancer / Invasive Fungal Infections Cooperative Group (EORTC) und dem National Institute of Allergy and Infectious Diseases/Mycoses Study Group (MSG) wurden aus diesem Grund Richtlinien zur Definition invasiver fungaler Infektionen erarbeitet. In diesen Richtlinien werden unterschiedliche Wahrscheinlichkeitsgrade definiert. Im Einzelnen werden eine sichere, wahrscheinliche und mögliche IPA unterschieden. Während von einer sicheren IPA nur beim Vorliegen eines direkten oder kulturellen Nachweises aus sterilen Untersuchungsmaterialien (invasive Verfahren, OP, Biopsie) ausgegangen werden kann, ist eine mögliche IPA lediglich durch einen Host-Faktor in Verbindung mit Antigen-Nachweis oder klinischer Symptomatik gekennzeichnet. Da aus oben genannten Gründen der direkte Aspergillus-Nachweis meistens nicht möglich und die Definition der möglichen IPA sehr allgemein gehalten ist, nimmt die Definition der wahrscheinlichen IPA einen besonderen Stellenwert ein. Sie wird anhand eines Host- und eines mikrobiologischen Faktors sowie eines klinischen Kriteriums beschrieben, bestehend aus einem Haupt- oder zwei Nebenkriterien. Die klinischen Hauptkriterien setzen sich aus drei computertomographischen Zeichen der IPA zusammen. Es handelt sich hierbei um das Halo- und Air-Crescent-Sign sowie kavitäre Lufteinschlüsse. Somit kommt diesen radiologischen Zeichen im Rahmen der Diagnostik eine tragende Rolle zu.

Diese Studie wurde im Zentrum der Radiologie des J. W. Goethe Universitätsklinikums, Frankfurt am Main mit der Zielsetzung durchgeführt, die radiologischen Charakteristika einer IPA im eigenen Patientengut darzustellen. Zu diesem Zweck wurden im Rahmen einer retrospektiven Studie 115 Patienten, bei denen per Defi-

nition eine sichere oder wahrscheinliche IPA vorlag, in diese Untersuchung aufgenommen und deren zur Verfügung stehendes Bildmaterial ausgewertet.

Bei Auswertung des Erstbefundes der initial angefertigten CT-Thorax-Aufnahmen können alle unter den klinischen Hauptkriterien der EORTC/MSG genannten radiologischen Zeichen nachgewiesen werden.

Zusätzlich lassen sich weitere in der Literatur beschriebene Charakteristika der IPA darstellen. Zu diesen zählen Rundherde, polymorphe- und keilförmige Infiltrate, offene Bronchien, breitbasiger Pleurakontakt, Schwammzeichen und intrakavitäre Septierungen.

Am häufigsten tritt in unserer Studie ein Zeichen auf, das in der Literatur im Zusammenhang mit der IPA bisher nicht erwähnt wird. Auf Grund seiner Morphologie wird es als Feeding Vessel bezeichnet. Das Halo-Sign, in den meisten Veröffentlichungen als das häufigste und typischste Charakteristikum der IPA beschrieben, lässt sich in unserer Studie seltener nachweisen als beispielsweise Feeding Vessels, breitbasiger Pleurakontakt, Rundherde oder offene Bronchien.

Pulmonale Infiltrate finden sich häufiger in der rechten als in der linken Lunge. Ihre durchschnittliche Größe beträgt 30 mm. Die Mehrzahl der Patienten zeigt auf der initialen CT-Thorax-Untersuchung eine einseitige pulmonale Infiltration. Bei steigender Anzahl der Infiltrate verschiebt sich die Verteilung der Herde deutlich in Richtung beidseitigem Lungenbefall.

Generell weisen die auf den computertomographischen Aufnahmen darstellbaren Infiltrate kein gleichförmiges Bild auf. Die Charakteristik dieser Infiltrate ergibt sich vielmehr aus der Kombination respektive dem gemeinsamen Auftreten der genannten Röntgenzeichen. Durchschnittlich entfallen auf einen Herd 3 für die IPA typische Zeichen. Es lassen sich auch 6 polymorphe Infiltrate nachweisen, die keines dieser Charakteristika zeigen.

Auch Pleuraergüsse und vergrößerte Lymphknoten treten in unserem Patientengut auf. Dies scheint nicht in direktem Zusammenhang mit dem Vorliegen einer IPA zu stehen.

Ein Vergleich einzelner Patientengruppen, die sich aus AIDS-Patienten, Patienten mit einer Erkrankung des blutbildenden Systems und Patienten mit sonstigen Erkrankungen zusammensetzten, erbringt nur wenige Unterschiede.

Im Quervergleich dieser drei Patientengruppen zeigt sich ein deutlich häufigeres Auftreten des Halo-Signs bei Patienten mit Erkrankung des blutbildenden Systems im Gegensatz zu den beiden anderen Gruppen. Ein weiterer Unterschied stellt sich in der Patientengruppe mit sonstigen Erkrankungen heraus. Hier sind die Herde im Schnitt deutlich größer als in den Vergleichsgruppen. Außerdem treten Feeding Vessels und offene Bronchien in der dritten Gruppe deutlich seltener auf. Andererseits können in dieser Gruppe weitaus häufiger Luftsinschlüsse in Form von Einschmelzungen oder dem Air-Crescent-Sign dargestellt werden.

Verlaufsuntersuchungen, die bei allen Patienten mit vorhandenem Bildmaterial ausgewertet wurden, zeigen bei den meisten Patienten (65%) eine deutliche Befundverbesserung zwischen initialer und erster CT-Nachfolgeuntersuchung. So

kann zusätzlich auch die Effektivität einer Antimykotikatherapie beurteilt werden, denn alle Patienten wurden seit der Verdachtsdiagnose IPA mit einem Antimykotikum behandelt. Trotz rechtzeitig eingeleiteter Therapie kommt es bei nahezu einem Drittel der Patienten (29%) zu einer Befundverschlechterung.

Die Größe der Infiltrate scheint nicht prädisponierend für eine Verschlechterung des Ausgangsbefundes zu sein, jedoch zeigt sich bei steigender Anzahl der Infiltrate tendenziell eine deutliche Befundverschlechterung in den Verlaufsuntersuchungen. Zudem ist bei Befundverschlechterung die Mehrzahl der Infiltrate im Ausgangsbefund in den Oberlappen beider Lungen lokalisiert.

Im Verlauf verändert sich die äußere Form der Infiltrate deutlich. Liegen im Ausgangsbefund vor allem Rundherde vor, so überwiegen in den Nachfolgeuntersuchungen polymorphe Infiltrate. Die Zahl an keilförmigen Infiltraten nimmt ebenfalls zu.

Ein Halo-Sign lässt sich im Rahmen der Nachfolgeuntersuchungen immer seltener nachweisen. Dennoch kommt es auch nach der Eingangsuntersuchung weiterhin zur Darstellung. Im Verlauf zeigt sich ein leichter Anstieg an Lufteinschlüssen (Einschmelzungen, Air-Crescent-Sign, intrakavitäre Septen und Schwammzeichen). Auch offene Bronchien nehmen im Untersuchungsverlauf an Häufigkeit zu, während Feeding-Vessels einen kontinuierlichen Rücklauf aufweisen.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass sich deutlich mehr radiologische Zeichen durch CT-Diagnostik bei Vorliegen einer IPA darstellen lassen, als durch die Richtlinien der EORTC/MSG vorgegeben werden (149). Zwar scheinen diese Richtlinien einen Weg aufzuweisen, schnellstmöglich eine adäquate Therapie einzuleiten zu können, es zeichnet sich jedoch anhand unserer Ergebnisse ab, dass IPA typische Infiltrate in sehr unterschiedlicher Form in Erscheinung treten, so dass eine Erweiterung der klinischen Hauptkriterien der EORTC/MSG durch Hinzufügen weiterer Zeichen und deren Kombination sinnvoll erscheint, um das diagnostische Vorgehen zu optimieren. Zumindest Feeding vessels, offene Bronchien und die geringe Anzahl an Infiltraten sollten unserer Meinung als weitere radiologische Zeichen in die Richtlinien der EORTC/MSG aufgenommen werden.

## 6. Literaturverzeichnis:

1. Adelson H T, Malcolm J A : Endocavitary treatment of pulmonary mycetomas, *Am Rev Respir Dis* 1968, 98: 87-92
2. Ahmad M, Dar M A, Weinstein A J, Mehta A C, Golish J A : Thoracic aspergillosis (part II), Primary pulmonary aspergillosis, and related conditions, *Cleve Clin Q* 1984, 51: 631-653
3. Anaissie E : Opportunistic mycoses in the immunocompromised host: Experience at a cancer center and review. *Clinical Infectious Diseases* 1992, 14 (Suppl. 1): 43-53
4. Andriole V T : Aspergillus Infections: Problems in diagnosis and treatment. *Infect Agents Dis* 1996 Jan, 5(1): 47-54
5. Angus R M, Davies M L, Cowan M D et al : Computed tomographic scanning of the lung in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis and in asthmatic patients with a positive skin test to aspergillus fumigatus, *Thorax* 1994, 49 (6): 586-589
6. Antonov V B, Mitrofanov V S, Sobolev A V et al : The treatment of bronchopulmonary aspergillosis with allergic manifestations, *Ter Arkh* 1994, 49 (6): 586-589
7. Asnis D S, Chitkara R K, Jacobsen M, Goldstein J A : Invasive aspergillosis: an unusual manifestation of AIDS. *New York state journal of medicine* 1988, 12: 653-655
8. Balter A : Pathogenität von Schimmelpilzen der Gattung Aspergillus, *Techn. Hochsch. Aachen, Dissertation* 1996
9. Barnes A J, Oppenheim B A, Chang J, Morgenstern G R, Scarffe J H : Early investigations and initiation of therapy for invasive pulmonary aspergillosis in leukaemic and bone marrow transplant patients. *Mycoses* 1999, 42(5-6): 403-408
10. Barth P J, Rossberg C, Koch S, Ramaswamy A : Pulmonary aspergillosis in an unselected autopsy series. *Pathol Res Pract* 2000, 196(2): 73- 80
11. Beaumont F : Clinical Manifestations of Pulmonary Aspergillus Infections. *Mycoses* 1988, 31: 15-20
12. Bedi R S : Allergic bronchopulmonary aspergillosis, review of 20 cases, *Indian J Chest Dis Allied Sci* 1994, 36 (4): 181-186
13. Beer A P : Durch Aspergillen bedingte Erkrankungen der Lunge, Dargestellt am Krankengut des Zentralkrankenhauses Gauting, München, Univ. Med. Fak. , *Dissertation* 1973

14. Behera D, Guleria R, Jindal S K et al : Allergic bronchopulmonary aspergillosis, a retrospective study of 35 cases. Indian J Chest Dis Allied Sci 1994, 36 (4): 173-179
15. Bennet J H : On the parasitic vegetable structures found growing in living animals, Trans roy Soc Edinb 15, 277 (1844), zitiert nach Hegemann (1985)
16. Berenguer J, Allende M C, Lee J W et al : Pathogenesis of pulmonary aspergillosis. Am J Respir Crit Care Med 1995, 152: 1079-1086
17. Blum U, Windfuhr M, Buitrago-Tellez C, Sigmund G, Herbst EW, Langer M : Invasive pulmonary aspergillosis : MRI, CT and plain radiographic findings and their contribution for early diagnosis. Chest 1994 Oct, 106(4): 1156-1161
18. Blum U, Windfuhr M, Buitrago-Tellez C, Stoeber B, Kreisel W, Lindemann A, Herbst EW, Langer M : Radiologische Differentialdiagnose des entzündlichen pulmonalen Rundinfiltrates bei immungeschwächten Patienten. Eine prospektive Studie mit CT und MRT. Fortschr Roentgenstr 1994 Oct, 161(4): 292-299
19. Boehme A, Karthaus M, Einsele H, Ruhnke M, Suedhoff T, Buchheidt D, Enzensberger R, Szelenyi H, Glasmacher A, Just-Nuebling G, Guembel H : Diagnosis of systemic mushroom poisoning in hematology. Standard recommendations of the Work Group of Infections in Hematology and Oncology of the German Association of Haematology and Oncology. Dtsch Med Wochenschr 1999 Apr 9, 124 Suppl 1 : S24-S30
20. Brändli O : Das Aspergillom der Lunge. Eine Übersicht. Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde, Bd 53, Berlin, Springer Verlag 1984
21. Brede H : Grundbegriffe der medizinischen Mykologie. In : Brede H: Infektion und Abwehr 1. Stuttgart, Thieme Verlag 1993: 122-131
22. Broderick L S, Conces D J Jr, Tarver R D, Bergmann C A, Bisesi M A : Pulmonary aspergillosis: A spectrum of disease. Crit Rev Diagn Imaging 1996 Dec, 37(6): 491-531
23. Brown J E, Greenberger P A, Yarnold P R : Soluble serum interleukin 2 receptors in patients with asthma and allergic bronchopulmonary aspergillosis, Ann Allergy Asthma Immunol 1995, 74 (6): 484-488
24. Brown M J, Worthy S A, Flint J D, Mueller N L : Invasive aspergillosis in the immunocompromised host: Utility of computed tomography and bronchoalveolar Lavage. Clin Radiol 1998 Apr, 53(4): 255-257
25. Burnie J P : Developments in the serological diagnosis of opportunistic fungal infections J Antimicrob Chemother, 28 (Suppl. A): 23-33
26. Caballero T, Ferrer A, Diaz-Pena J M et al : Childhood allergic bronchopulmonary aspergillosis. J. Allergy Clin Immunol 1995, 95: 1044-1047

27. Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, Couaillier JF, Durand C, Cuisenier B, Solary E, Piard F, Petrella T, Bonnin A, Couillault G, Dumas M, Guy H : Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997 Jan, 15(1): 139-147
28. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, Casasnovas O, Denning DW, Mannone L, Lopez J, Couillault G, Piard F, Vagner O, Guy H : Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol* 2001 Jan 1, 19(1): 253-259
29. Campbell J M : Acute symptoms following work with hay. *Brit Med J* 1932, 2: 1143
30. Castaneda-Ramos S A, Ramos-Solano F, Trujillo-Lopez J J et al : Pulmonary aspergillosis. Report of 8 children. *Gac Med Mex* 1995, 131 (3): 343-348
31. Chern J H, Chen C H, Lee Y J et al : Allergic bronchopulmonary aspergillosis, a report of three cases, *Chung hua I Hsueh Tsa Chih Taipei* 1994, 53 (3): 179-184
32. Chu H W, Wang J M, Boutet M et al : Increased expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in a murine model of pulmonary eosinophilia and high IgE level. *Clin Exp Immunol* 1995, 100 (2): 319-324
33. Costabel U, Billmann P, Schaefer H E, Guzman J, Kappe R, Müller J : Invasive and granulomatous pulmonary aspergillosis with cerebral dissemination. *Mycoses* 1988, 31 (Suppl. 1): 29-38
34. Crawford S W, Hackman R C, Clark J G : Open lung biopsy diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates after marrow transplantation. *Chest* 1988, 94: 949-953
35. Daly R C, Pairolero P C, Piehler J M et al : Pulmonary aspergilloma, results of surgical treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986, 92 (6): 981-988
36. De Geeter F, Malfait A M, Van Hof A : Aspergilloma of the thoracic wall. Another cold spot lesion on bone scanning. *Clin Nucl Med* 1995, 20 (5): 462
37. De Marie S : New developments in the diagnosis and management of invasive fungal infections. *Haematologica* 2000 Jan, 85(1): 88-93
38. De Pauw B E, Meis J F : Progress in fighting systemic fungal infections in haematological neoplasia. *Support Care Cancer* 1998 Jan, 6(1): 31-38
39. De Repentigny L , Reiss E : Current trends in immunodiagnosis of candidiasis and aspergillosis. *Rev Infect Dis* 1984, 6: 301-312

40. De Repentigny L : Serodiagnosis of candidiasis, aspergillosis, and cryptococcosis.  
Clin Infect Dis , 14 (Suppl.1): S11-S22
41. Denning D W , Stevens D A : Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2121 published cases. Rev Inf Dis 1990, 12 (6): 1147-1201
42. Denning D W : Diagnosis and management of invasive aspergillosis. Curr Clin Top Infect Dis 1996, 16: 277-299
43. Denning D W : Invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 1998 Apr, 26(4): 781-805
44. Develoux M , Ndiaye B , Dieng M T : Mycetomas in Africa. Sante 1995; 5 (4): 211-217
45. Diederich S, Scadeng M, Dennis C, Steward S, Flower C D : Aspergillus infection of the respiratory tract after lung transplantation: Chest radiographic and CT findings. Eur Radiol 1998, 8 (2): 306-312
46. Doyle T, Symon, H, Sutherland P : The varying manifestation of aspergillus lung disease, Medical journal of australia 1986, 145: 466-473
47. Einsele H, Hebart H, Roller G, Loeffler J, Rothenhoefer I, Mueller CA, Bowden RA, van Burik J, Engelhard D, Kanz L, Schumacher U : Detection and identification of fungal pathogens in blood by using molecular probes. J Clin Microbiol 1997 Jun, 35(6): 1353-1360
48. End A, Dekan G, Korn M et al : Differential diagnosis of round opacities after lung-transplantation . Dtsch Med Wochenschr 1994, 119 (33): 1105-1109
49. Epokhin V Y, Zemskova E S, Dorozhkova I R et al : Tissue immunity reactions in experimental aspergillosis. Probl Tuberk 1994, 1: 4-7
50. Faux J A, Shale D J, Lane D J : Precipitins and specific IgG antibody to Aspergillus fumigatus in chest unit population. Thorax 1992, 47: 48-52
51. Fischer M R, Mendelsohn E B, Mintzer R A, Ricketti A J, Greenberger P A : Use of linear tomography to confirm the diagnosis of allergic broncho-pulmonary aspergillosis, Chest 1985, 87: 499-502
52. Galanski M, Westhoff-Bleck M : Radiologische Diagnostik opportunistischer pulmonaler Infektionen. Röntgen-BI 1988, 41: 469-475
53. Gallis H A, Drew R H, Pickard W W : Amphotericin B – 30 years of clinical experience, Rev Inf Dis 1990, 12 (2): 308-29
54. Garvey J, Crastnopol P, Weisz D et al : The surgical treatment of pulmonary aspergillomas. J Thorac Cardiovasc Surg 1977, 74 (4): 542-7



55. Gedek B : Kompendium der medizinischen Mykologie. Berlin, Hamburg, Parey, 1980
56. Geffer W B, Albelda S M, Talbot G H, Gerson S L, Cassileth P A, Miller W T : Invasive pulmonary Aspergillosis and acute leukemia. Radiology 1985, 157: 605-610
57. Geffer W B, Epstein D M, Miller W T : Allergic bronchopulmonary aspergillosis, less common patterns. Radiology 1981, 140: 307-312
58. Geffer W B, Weingrad T R, Epstein D M, Ochs R H, Miller W T : „Semi-invasive“ Pulmonary Aspergillosis, A New Look at the Spectrum of Aspergillus Infections of the Lung. Radiology 1981, 140: 313-321
59. Gemeinhardt H : Endomykosen. Stuttgart, New York, Gustav Fischer Verlag 1989
60. Georgi M, Huck K, Teubner J, Wetzel E : Zum radiologischen Bild der bronchopulmonalen Aspergillose. Fortschr Röntgenstr 154,1 (1991): 49-57
61. Glasmacher A, Marklein G, Just-Nuebling G, Leutner C, Ewig S : Diagnosis of invasive mycoses in neutropenic patients with systemic hematologic diseases. Dtsch Med Wochenschr 1998 Feb 6, 123(6): 157-160
62. Glimp R A, Bayer A : Pulmonary aspergilloma. Arch intern med 1983, 143: 303-308
63. Grawitz P : Über Schimmelvegetationen im tierischen Organismus, Vierchows Arch path Anat 81, 355 (1880), zitiert nach Hegemann (1985)
64. Greenberger P A : Diagnosis and management of allergic bronchopulmonary aspergillosis, Allergy Proc 1994; 15 (6): 335-339
65. Greene R : The Pulmonary Aspergillosis, Three Distinct Entities or a Spectrum of Disease, Radiologie 1981; 140; 527-530
66. Grohe und Block : Experimente über die Injektion der Pilzsporen von Aspergillus glaucus und Penecillium glancum in dem Blut und die serösen Säcke, Berliner klin. Wochenschrift, 8 (1870), zitiert nach Hegemann (1985)
67. Grover F L, Hopeman A R : Mycotic infection, In: Grover F. L. : Thoracic surgery / Lung. New York, Thieme 1993; 476-506
68. Grover F L, Hopeman A R : Mycotic infection, In: Grover F.L. : Thoracic Surgery / Lung. New York : Thieme 1993: 476-503
69. Haferkamp O : Morphologie und formale Genese der Immunopathien, Internist 1984; 25; 11-20
70. Hartmann T E , Primack S L , Lee K S et al : CT of bronchial and bronchiolar diseases, Radiographics 1994; 14 (5); 991-1005

71. Hegemann S : Zur Geschichte der Aspergilluskrankheit, Inaugural-Dissertation, München 1985
72. Heizmann W R, Döller P C, Kropp S, Bleich S : Kurzlehrbuch Medizinische Mikrobiologie und Immunologie, Stuttgart; New York, Schattauer 1997
73. Hendersen R D, Deslaurier J, Ritcey E L et al : Surgery in pulmonary aspergillosis, J. Thorc. Cardiovasc. Surg. 1975; 70 (6); 1088-94
74. Herold C J, Mostbeck G, Kramer J, Schwarzingler I, Wrba F, Haller J, Tscholakoff D : Invasive pulmonary aspergillosis : Radiologic and magnetic resonance tomographic characteristics. Fortschr Roentgenstr 1990 Nov, 153(5): 569-574
75. Hinson K F W, Moon A J, Plummer N S: Broncho-pulmonary Aspergillosis - a review and report of eight new cases, Thorax 7 1952; 317-333
76. Hughes C F, Waugh R, Lindsay D : Surgery for pulmonary aspergilloma – praeoperative embolisation of the bronchial circulation, Thorax 1986; 41; 324-325
77. Jacobi V, Kirchner J, Berkefeld J : Pulmonale Komplikationen bei AIDS - Die pulmonale Aspergillose, Schnetztor – Verlag Konstanz 1994; 38 - 42
78. Jacobi V, Kirchner J, Thalhammer A : Aspergillose als pulmonale Komplikation bei HIV-positiven Patienten mit fortgeschrittenem Immundefekt. Röntgenpraxis 1995; 48: 283-288
79. Jaques D, Bonzon M, Polla B S : Serological evidence of aspergillus type 1 hypersensitivity in a subgroup of pulmonary aspergilloma patients, Int. Arch. Allergy. Immunol. 1995; 106 (3); 263-270
80. Jaschik K B : Untersuchung zu Diagnostik und Behandlung der pulmonalen Aspergillose im zentralkrankenhaus Gauting in den Jahren 1967 – 1987, 1991
81. Jewkes J , Kay P H , Paneth M et al : Pulmonary aspergilloma, analysis of prognosis in relation to haemoptysis and survey of treatment, Thorax 1983; 38; 572-578
82. Jones M E, Fox A J, Barnes A J, Oppenheim B A, Balagopal P, Morgenstern G R, Scarffe J H : PCR-ELISA for the early diagnosis of invasive pulmonary aspergillus infection in neutropenic patients. J Clin Pathol 1998 Sept, 51(9): 652-656
83. Kalden J R : Physiologie und Pathophysiologie des Immunsystems, Internist 1984; 25; 3-10
84. Kami M, Tanaka Y, Kanda Y, Ogawa S, Masumoto T, Ohtomo K, Matsumara T, Saito T, Machida U, Kashima T, Hirai H : Computed tomographic scan of the chest, latex agglutination test and plasma (1-3)-beta-D-glucan essay in early diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: A prospective study of 215 patients. Haematologica 2000 Jul, 85(7): 745-752

85. Kappe R, Seeliger H P R : Serodiagnosis of deep-seated fungal infections. In: Borgers M, Roderick H, Rinaldi M G : Current topics in medical mycology, Vol. 5, Barcelona (Spain), Prous. Science Publishers 1993: 247-280
86. Kauffmann H F , Beaumont F : Serological Diagnosis of Aspergillus Infections. Mycoses 1988, 31: 21-26
87. Kauffmann H F, Tomee J F, Van der Werf T S et al : Review of fungus-induced asthmatic reactions, Am J Respir Crit Care Med 1995; 151; 2109-2116
88. Kawamura S, Maesaki S, Omagari K, Hashiguchi K, Tomono K, Tashiro T, Kohno S : Invasive pulmonary aspergillosis diagnosed early by polymerase chain reaction assay. Intern Med 1999 Sept, 38(9): 774-776
89. Kibbler C C, Milkins S R, Bhamra A et al : Apparent pulmonary mycetoma following invasive aspergillosis in neutropenic patients. Thorax 1988; 43: 108-112
90. Kim Y, Lee K S, Jung K J, Han J, Kim J S, Suh J S : Halo sign on high resolution CT: findings in spectrum of pulmonary diseases with pathologic correlation. J Comput Assist Tomogr 1999 Jul-Aug, 23(4): 622-6
91. Kirchner G. : Terra-X, Rätsel alter Weltkulturen, W. Heyne Verlag München 1986
92. Kirchner J, Boehme A, Huettmann C, Jacobi V : Pulmonary complications of induction therapy for acute myeloid leukemia in adults. Findings of chest x-rays and computed tomography. Aktuelle Radiol 1998 Mar, 8(2):87-94
93. Klein D, Gamsu G : Thoracic manifestation of aspergillosis, American journal of roentgenology 1980; 134; 543-552
94. Klinische Visite : Bildtafeln Thomae 1987; 128
95. Knutsen A P , Mueller K R , Hutcheson P S et al : Serum anti-aspergillus fumigatus antibodies by immunoblot and ELISA in cystic fibrosis with allergic bronchopulmonary aspergillosis, J Allergy Clin Immunol 1994; 93 (5); 926-931
96. Koch H : Makro- und Mikromorphologie von Pilzen. In: Koch H : Leitfaden der medizinischen Mykologie. Jena. Gustav Fischer Verlag 1991: 14-17, 44-45, 105-108, 125-132
97. Kuhlmann J E, Fishman E K, Burch P A, Karp J E, Zerhouni E A, Siegelmann S S : CT of invasive pulmonary aspergillosis. Am J Roentgenol 1988 May, 150(5): 1015-1020
98. Kuhlmann J E, Fishman E K, Siegelmann S S : Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: Characteristic findings on CT, the CT halo

- sign and the role of CT in early diagnosis. *Radiology* 1985 Dec, 157(3): 611-614
99. Kurup V P, Choi H, Murali P S et al : IgE and eosinophil regulation in a murine model of allergic aspergillosis, *J Leukoc Biol* 1994; 56 (5); 593-598
  100. Kurup V P, Kumar A : Immunodiagnosis of aspergillosis. *Clin Microbiol Rev*; 4: 439-456
  101. Latgè J P : *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clin Microbiol Rev* 1999 Apr, 12(2): 310-350
  102. Leutner C, Strunk H, Mueller-Miny H, Ewig S, Glasmacher A, Losem C, Molitor E, Schild HH : Typical radiological findings and course of invasive pulmonary aspergillosis in immune-suppressed patients. *Fortschr Roentgenstr* 1997 Jul, 167(1):24-31
  103. Levin E J : Pulmonary intracavitary fungus ball, *Radiology* 1956; 66; 9
  104. Levitz S M, Richard D : Mechanisms of resistance of *aspergillus fumigatus* conidia to killing by neutrophils in vitro, *Journal of infection diseases* 1985; 152; 33-42
  105. Lin M S, Hwang J J, Chong I W et al : Allergic bronchopulmonary aspergillosis, a case report, *Kao Hsiung I Hsueh Tsa Chih* 1995; 11 (8); 443-447
  106. Logan P M, Mueller N L : CT manifestations of pulmonary aspergillosis. *Crit Rev Diagn Imaging* 1996 Feb, 37(1): 1-37
  107. Logan P M, Mueller N L : High-resolution computed tomography and pathologic findings in pulmonary aspergillosis: A pictorial assay. *Can assoc Radiol J* 1996 Dec, 47(6): 444-452
  108. Logan PM, Primack SL, Miller RR, Müller NL : Invasive Aspergillosis of the Airways: Radiographic, CT and Pathologic Findings. *Radiology* 1994, 193: 383-388
  109. Lörcher U : *Hochauflösende CT – Lungenerkrankungen*. Schnetztor – Verlag GmbH Konstanz 1994: 71- 79
  110. Machetti M, Feasi M, Mordini N, Van Lint M T, Bacigalupo A, Latgè J P, Sarfati J, Viscoli C : Comparison of an enzyme immunoassay and a latex agglutination system for the diagnosis of invasive aspergillosis in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1998 May, 21(9): 917-921
  111. Maguire C P, Hayes J P, Hayes M et al : Three cases of pulmonary aspergilloma in adult patients with cystic fibrosis, *Thorax* 1995; 50 (7): 805-806
  112. Male O : *Medizinische Mykologie für die Praxis*, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1981

113. Manso E, Montillo M, De Sio G, D'Amico S, Discepoli G, Leoni P : Value of antigen and antibody detection in the serological diagnosis of invasive aspergillosis in patients with haematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994 Sept, 13(9): 756-760
114. Marchant J L, Warner J O, Bush A : Rise in total IgE as an indicator of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis, *Thorax* 1994; 49; 1002-1005
115. Martino P, Girmenia C : Making the diagnosis of fungal infection : When to start treatment. *Int J Antimicrob Agents* 2000 Nov, 16(3): 323-329
116. Marwah O S, Sharma O P : Bronchiectasis, how to identify, treat and prevent, *Postgrad Med* 1995; 97 (2); 149-150
117. Mayer A C : Verschimmelung (Mucedo) im lebenden Körper, *Meckel's Archiv für die Physiologie* 1, 310 (1815), zitiert nach Hegemann (1985)
118. McAdams H P, Rosado-de-Christenson M L, Templeton P A, Lesar M, Moran C A : Thoracic mycoses from opportunistic fungi : radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1995 Mar, 15(2) : 271-286
119. Meinhof W : Systemische Mykosen. *Fortschritte der Medizin.* 94, Nr. 35-36, 2082- 2083, 1976
120. Meschan J : Analyse der Röntgenbilder Bd. 2. Stuttgart. Ferdinand Enke Verlag 1981:154
121. Michel B A : Rheumatologie. In : Alexander K, Daniel W G, Diener H C, Freund M, Köhler H, Matern S, Maurer H H, Michel B A, Nowak D, Risler T, Schaffner A, Scherbaum W A, Sybrecht G W, Wolfram G, Zeitz M (Hrsg). *Thiemes Innere Medizin: TIM.* Stuttgart – New York 1999: 1623, 1631
122. Micheli P A: *Nova plantarum genera juxta tournefortii methodum disposita*, Florenz (1729), zitiert nach Brändli (1984) und Dar (1984)
123. Miller W T : Aspergillosis: A disease with many faces. *Semin Roentgenol* 1996 Jan, 31(1): 52-66
124. Miller W T, Sais G J, Frank I, Geffer W B, Arochick J M, Miller W T: Pulmonary Aspergillosis in Patients with AIDS: Clinical and Radiographic Correlations. *Chest* 1994 Jan, 105(1): 37-44
125. Minzer R A, Rogers L F, Kruglik G, Rosenberg M, Neiman L, Patterson R : The spectrum of radiologic findings in allergic bronchopulmonary aspergillosis, *Radiology* 1978; 127; 301-307
126. Morgenroth K, Opferkuch W: *Abwehrsysteme der Lunge und Lungenentzündung*, de Gruyter Verlag Berlin 1990

127. Mori M, Galvin J R, Barloon T J, Gingrich R D, Stanford W: Fungal Pulmonary Infections after Bone Marrow Transplantation: Evaluation with Radiography and CT: *Radiology* 1991, 178: 721 - 726
128. Moser M, Cramer R, Brust E et al : Diagnostic value of recombinant aspergillus fumigatus allergen 1/a for skin testing and serology. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93 (1); 1-11
129. Nicolas V, Hottenrott K, Hossfeld D K : Aspergillusinfektion der Lunge, *Röntgenblätter* 1989; 42; 449-454
130. Nikolaizik W H, Moser M, Cramer R et al : Identification of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis patients by recombinant aspergillus fumigatus 1/a-specific serology, *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152; 634-639
131. Nolting S, Fegeler K : *Medizinische Mykologie*. Berlin, Heidelberg, NewYork. Springer Verlag 1984
132. Panchal N, Pant C, Bhagat R et al : Central bronchiectasis in allergic bronchopulmonary aspergillosis, comparative evaluation of computed tomography of the thorax with bronchography. *Eur Respir J* 1994; 7 (7); 1290-1293
133. Pasmans H L, Loosveld O J, Schouten H C, Thunissen F, van Engelshoven J M : Invasive aspergillosis in immunocompromised patients: findings on plain film and (HR)CT. *Eur J Radiol* 1992 Jan-Feb, 14(1):37-40
134. Pazhayannur S M, Kishore P, Saff R H et al : Immune responses to aspergillus fumigatus and pseudomonas aeruginosa antigens in cystic fibrosis and allergic bronchopulmonary aspergillosis, *Chest* 1994; 106; 513-519
135. Pennington J E : Aspergillus Lung Disease, *Med Clin N America* 1980; 64 (3); 475-490
136. Pinel C, Monod M, Ambroise-Thomas P et al : Western blot detection of IgE anti-aspergillus fumigatus elastase in sera of patients with aspergillosis, *J Med Vet Mycol* 1994; 32 (2); 231-234
137. Potente G : Computed Tomography in Invasive Pulmonary Aspergillosis. *Acta Radiol* 1989 Nov-Dec, 30(6): 587-90
138. Preusser H J : *Medical Mycology. Proceedings of Mycological Symposia of the XII International Congress of Microbiology, Munich, September 3-8, 1978, Stuttgart, New York : Gustav Fischer Verlag 1980*
139. Primack S L, Hartman T E, Lee K S, Müller N L: Pulmonary Nodules and the CT Halo Sign. *Radiology* 1994, 190: 513-515
140. Procacci C, Romano L, Bicego E, Todeschini G, Graziani R, Dompieri P, Pistolesi G F : Invasive Pulmonary Aspergillosis: Possibility of Radiologic Diagnosis. *Radiol Med (Torino)* 1992 Jun, 83(6): 751-9

141. Psyrembel, Klinisches Wörterbuch : 257. neu bearbeitete Auflage, Berlin; New York, de Gruyter 1994
142. Rafferty P, Biggs B A, Crompton G K et al : What happens to patients with pulmonary aspergilloma? Analysis of 23 cases. Thorax 1983; 38: 579-583
143. Ramazzini B, De Morbus Artificum Diatriba, Chicago, University of Chicago Press, 1940, zitiert nach Dar (1984)
144. Rau W S : Aspergillus infections of the lung: Radiological signs. Mycoses 1997, 40 Suppl 2: 25-32
145. Reichenberger F, Habicht J, Kaim A, Dalquen P, Bernet F, Schlaepfer R, Stulz P, Perruchoud A P, Tichelli A, Gratwohl A, Tamm M : Lung resection for invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients with hematologic diseases. Am J Respir Crit Care Med 1998 Sept, 158(3): 885-890
146. Reichenberger F, Habicht J, Matt P, Frei R, Solèr M, Bollinger C T, Dalquen P, Gratwohl A, Tamm M : Diagnostic yield of bronchoscopy in histologically proven invasive pulmonary aspergillosis. Bone Marrow Transplant 1999 Dec, 24(11): 1195-1199
147. Reiff D B, Wells A U, Carr D H et al : CT findings in bronchiektasis; limited value in distinguishing between ideopathic and specific types. Am J Roentgenol 1995; 165 (2); 261-267
148. Reiß J : Schimmelpilze - Lebensweise, Nutzen, Schaden, Bekämpfung, Springer Verlag 1997
149. Reller M E : Aspergillus and the Lung: From Definitions to Diagnosis. Harvard Joint ID Conference 11 December 2002
150. Rinaldi M G : Invasive aspergillosis, Rev Infect Dis 1983; 5 (6); 1061-1077
151. Robinson L A : Aspergillus and other fungi. Chest Surg Clin N am 1999 Feb, 9(1): 193-225
152. Rocco G, Rizzi R, Robustelli M et al : Die chirurgische Behandlung von pulmonalen Myzetomen. Ann Thorac Surg 1994; 57: 258-264
153. Rockstroh J K, Woitas R P, Glasmacher A : Invasive Aspergillusinfektion bei Patienten mit AIDS. Hygiene Suppl 1 Dez 1997, mhp Verlag GmbH: 16-19
154. Rogers T R, Haynes K A, Barnes R A : Value of antigen detection in predicting invasive pulmonary aspergillosis. Lancet 1990; 336: 1210-1213
155. Roilides E, Katsifa H, Walsh T J : Pulmonary host defences against Aspergillus fumigatus. Res Immunol 1998 May-Jun, 149(4-5): 454-465
156. Roos N, Schellong S, von Eiff M, Peters P : Myzetomartige Manifestation der invasiven pulmonalen Aspergillose. Radiologe 1989; 29: 232-236

157. Roos N, Wiesmann W, Peters P, Meister R : Erscheinungsformen der pulmonalen Aspergillose, Radiologe 1987; 27 ; 450-457
158. Rosenberg I L, Greenberger P A : Allergic bronchopulmonary aspergillosis and aspergilloma, Chest 1984; 85; 123-125
159. Rößler M, Haaß A, Huber G : Fallbericht – Aspergillus fumigatus, Spinales Querschnittsyndrom durch Lungenaspergillose, Nervenarzt 1982; 53; 356-358
160. Rothe T B, Radvilla A : Spontaneous course of allergic bronchopulmonary aspergillosis, Schweiz Med Wochenschr 1994; 124 (43): 1895-1899
161. Ruechel R : Diagnosis of invasive mycoses in severely immunosuppressed patients. Ann Hematol 1993 Jul, 67(1): 1-11
162. Salonen J, Lehtonen O P, Teraesjaervi M R, Nikoskelainen J : Aspergillus antigen in serum, urine and bronchoalveolar lavage specimens of neutropenic patients in relation to clinical outcome. Scand J Infect Dis 2000, 32(5): 485-490
163. Sandhu M, Mukhopadhyay S, Sharma S K : Allergic bronchopulmonary aspergillosis, a comparative valuation of computed tomographie with plain chest radiography, Australas Radiol 1994; 38 (4); 288-293
164. Sauter B, Speich R, Russi E W et al : Cavernous destruction of an upper lung lobe in a healthy young man, an unusual roentgenographic presentation of allergic broncho-pulmonary aspergillosis, Chest 1994; 105 (6); 1871-1872
165. Saxer F : Pneumomycosis aspergillina (Anatomische und experimentelle Untersuchungen), Jena, Gustav Fischer Verlag 1900, zitiert nach Hegemann (1985)
166. Schaberg T, Mauch H, Lode H : The clinical picture and diagnosis of pulmonary mycoses. Dtsch Med Wochenschr 1992 Oct 30, 117(44): 1681-1684
167. Schaffner A, Douglas H, Braude A : Selective Protection against conidia by mononuclear and against mycelia by polymorphonuclear phagocytes in resistance, J Clin Invest 1982; 69; 617-631
168. Schelenz S, Smith D A, Bancroft G J : Cytokine and chemokine responses following pulmonary challenge with Aspergillus fumigatus: Obligatory role of TNF-alpha and GM-CSF in neutrophil recruitment. Med Mycol 1999 Jun, 37(3): 183-194
169. Schlegel H G : Allgemeine Mikrobiologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1981
170. Schönheyder H, Jensen T, Høiby N, Andersen P, Koch C : Clinical and serological survey of pulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. Int Archs Allergy appl Immun 1988; 85: 472-477



171. Schönheyder H : Pathogenic and serological aspects of pulmonary aspergillosis. *Scand J Infect Dis Suppl* 1987; 51: 1-62
172. Schwarz S, Thiel E : Clinical presentation of invasive aspergillosis. *Mycoses* 1997, 40 Suppl 2: 21-24
173. Seaton A, Seaton R A, Wightman A J et al : Management of allergic bronchopulmonary aspergillosis without maintenance oral corticosteroids: a fifteen year follow up. *Q J M* 1994; 87 (9): 529-537
174. Seibold M : Labordiagnostik der Aspergillose beim abwehrgeschwächten Patienten. In: Staib F, Huhn D : *Pilzinfektionen bei abwehrgeschwächten Patienten*. Berlin, Heidelberg, New York 1991: 17-25
175. Sergiacomi G, Tomiselli A, Grimaldi P, Gagliarducci L, Cudillo L, Rainaldi A, Simonetti G: Invasive Aspergillosis in the Hematologic Patient: The Usefulness of Computed Tomographic and High-Resolution Computed Tomographic Studies. *Radiol Med (Torino)* 1996 Apr, 91(4): 377-84
176. Sharma O P, Chwogule R : Many faces of pulmonary aspergillosis. *Eur Respir J* 1998 Sept, 12 (3): 705-715
177. Skladny H, Buchheidt D, Baust C, Krieg-Schneider F, Seifarth W, Leib-Moesch C, Hehlmann R : Specific detection of aspergillus species in blood and bronchoalveolar lavage samples of immunocompromised patients by two-step PCR. *J Clin Microbiol* 1999 Dec, 37 (12): 3865-3871
178. Solit R W, Mc Keown J J, Smullens S et al : The surgical implications of intracavitary mycetomas (fungus balls). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971; 62 (3): 411-422
179. Staib F, Seibold M, Grosse G : Aspergillus finding in AIDS-patients suffering from cryptococcus. *Mycoses* 32; 10: 516-523
180. Staib F : Mykosen durch Pilzsporen in der Raumluft. *Zbl Bakt Hyg, I. Abt. Orig. B* 176, 142-154, 1982
181. Staib F : Raumluftuntersuchung auf Aspergillusarten in der Wohnung eines chronisch Lungenkranken. Sonderdruck aus „Bundesgesundheitsblatt“, 21, Nr. 26, Köln, Berlin, Bonn, München: Carl Heymanns Verlag KG, 1978
182. Staples C A, Kang E Y, Wright J L, Phillips P, Müller N L : Invasive Pulmonary Aspergillosis in AIDS: Radiographic, CT an Pathologic Findings. *Radiology* 1995; 196: 409-414
183. Stevens D A, Kan V L, Judson M A, Morrison V A, Dummer S, Denning D W, Bennett J E, Walsh T J, Patterson T F, Pankey G A : Practice guidelines for diseases caused by Aspergillus. *Clin Infect Dis* 2000 Apr, 30(4): 696-709

184. Sticker G : Schimmelpilzkrankungen der Lunge, Nothnagels spezielle Pathologie und Therapie, Bd. 14. Abt. VI, 156 (1900), zitiert nach Hegemann (1985)
185. Strutz G M, Rossi N P, Ehrenhaft J L : Pulmonary aspergillosis, J Thorac Cardiovasc Surg 1972; 64 (6); 963-968
186. Sundaram S, Kalyanasundaram R, Rangaswamy V : Serological diagnosis of pulmonary aspergillosis. Mycopathologia 1981; 75: 93-99
187. Sybrecht G W : Pneumologie. In : Alexander K, Daniel W G, Diener H C, Freund M, Köhler H, Matern S, Maurer H H, Michel B A, Nowak D, Risler T, Schaffner A, Scherbaum W A, Sybrecht G W, Wolfram G, Zeitz M (Hrsg). Thiemes Innere Medizin: TIM. Stuttgart – New York 1999: 1545
188. Talbot G H, Weiner M H, Gerson S L, Provencher M, Hurwitz S : Serodiagnosis of invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancy: validation of the Aspergillus fumigatus antigen radioimmunoassay. J Infect Dis ; 155: 12-27
189. Temeck B K, Venzon D J, Moskaluk C A et al : Thorakotomie wegen pulmonaler Mykose bei nicht-HIV-immunsupprimierten Patienten. Ann. Thorac. Surg. 1994; 58: 333-338
190. Thompson B H, Stanford W, Galvin J R et al: Varied radiologic appearances of pulmonary aspergillosis. Radiographics 1995; 15 (6): 1273-1284
191. Tintelnot K, Seeliger H P R : Aktuelle Gesichtspunkte zur Eoidemiologie der Aspergilliose. Mycoses 1988; 31 (5): 245-254
192. Torres-Melero J, Torres A J, Hernando F et al : Surgical treatment of pulmonary aspergilloma. Arch Bronconeumol 1995; 31 (2): 68-72
193. Trompelt J, Becker W M, Schlaak M : Analysis of IgG subclass and IgE response in allergic disease caused by aspergillus fumigatus by immunoblotting techniques. Int Arch Allergy Immunol 1994; 104 (4); 390-398
194. Vail C M, Chiles C: Invasive Pulmonary Aspergillosis: Radiologic Evidence of Tracheal Involvement: Radiology 1987, 165: 745-746
195. Velloso E D, Martinez G A, Dorlhiac-Llacer P E et al : Aspergillary bronchopneumonia: an unusual cause of atelektasis and asphyxia in leukemic patient. Rev Paul Med 1994; 112 (4): 639-641
196. Vereas-Hernando H, Martin-Enaga M T, Montero-Martinez C et al: Bronchoscopic findings in invasive pulmonary aspergillosis. Thorax 1989; 44: 822-823
197. Virchow R : Beiträge zur Lehre von den beim Menschen vorkommenden pflanzlichen Parasiten, Virch Arch Path Anat 9, 557 (1856), Zitiert nach Hegemann (1985)

198. Waldorf A, Levitz S M : In vivo bronchoalveolar macrophage defense against *Rhizopus oryzae* and *aspergillus fumigatus*, *Journal of Infection diseases* 1984; 150; 752-760
199. Walker W : Primäre *Aspergillus*-Osteomyelitis des Sternums, *Ann Thorac Surg* 1991; 52; 868-870
200. Wang J M, Denis M, Fournier M et al : Experimental allergic bronchopulmonary aspergillosis in the mouse, immunological and histological features, *Scand J Immunol* 1994; 39 (1); 19-26
201. Wegmann T : Pilzerkrankungen der Lunge, In : Frommhold W, Dihlmann W, Stender H S et al : *Radiologische Diagnostik in Klinik und Praxis*, Stuttgart, Thieme 1988; 414-416, 426-433, 577-578
202. Wells W, Fox A H, Theodore P R et al : *Aspergillose* des hinteren Mediastinums. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1240-1243
203. Westhoff-Bleck M, Galanski M: *Opportunistische pulmonale Infektionen-Immunologische Grundlagen*, *Röntgenblätter* 1988; 41; 465-468
204. Williamson E C, Olivier D A, Johnson E M, Foot A B, Marks D I, Warnock D W: *Aspergillus* antigen testing in bone marrow transplant recipients. *J Clin Pathol* 2000 May, 53(5):362-366
205. Willinger B, Aspöck C : Nosocomial aspergillosis – an overview of its causes and prevention. *Wien Klin Wochenschr* 1998 Jun 5, 110(11): 388-392
206. Won H J, Lee K S, Cheon J E, Hwang J H, Kim T S, Lee H G, Han J : Invasive pulmonary aspergillosis: prediction at thin-section CT in patients with neutropenia – a prospective study. *Radiology* 1998 Sept, 208(3): 777
207. Yamamoto T, Suzuki K, Yamakoshi M et al : A case of itraconazole-induced hypokalemia with pulmonary aspergilloma. *Kansenshogaku Zasshi* 1995; 69 (12): 1413-1417
208. Zeisler K H : Pulmonale *Aspergillose*, *DMW* 1994; 119 (49); 1716-1718

# Auswertungsbogen:

## Patientendaten:

<b>Name:</b>	<b>Grunderkrankung:</b>
<b>Geburtsdatum:</b>	<b>Nachweis:</b>
<b>Untersuchungsdatum:</b>	<b>Behandlung mit Antimykotika:</b>

## Herde:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>Lokalisation (Segm. , re)</b>										
<b>Lokalisation (Segm. li)</b>										
<b>Pleura, breitbasig</b>										
<b>Pleura, nur Ausläufer</b>										
<b>Abstand zur Pleura</b>										
<b>Größe (mm)</b>										
<b>Rundherd</b>										
<b>Polymorphes Infiltrat</b>										
<b>Keilförmiges Infiltrat</b>										
<b>Halo (1-3)</b>										
<b>Offener Bronchus</b>										
<b>Feeding Vessels</b>										
<b>Air Crescent</b>										
<b>Einschmelzung</b>										
<b>Wanddicke</b>										
<b>Schwammzeichen</b>										
<b>Intrakavitäre Septen</b>										

**Lymphknoten:**

	< 0,5 cm:	0,5 – 1,0cm:	1,0 – 2,0cm:	> 2,0cm:
<b>Mediastinal (re)</b>				
<b>Hilär (re)</b>				
<b>Mediastinal (li)</b>				
<b>Hilär (li)</b>				

**Pleuraerguss:**

	< 500 ml:	500 – 1000ml:	>1000ml:
<b>Rechte Lunge</b>			
<b>Linke Lunge</b>			

**Bemerkungen:**

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank richtet sich an Herrn Prof. Dr. Volkmar Jacobi für die Überlassung des Dissertationsthemas und die sehr geduldige und intensive Begleitung der vorliegenden Arbeit.

Mein Dank gilt weiterhin dem gesamten Team des Institutes für Diagnostische und Interventionelle Radiologie.

Danken möchte ich auch Herrn Daniele Marcelli für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung des Zahlenmaterials.

Weiterhin danke ich meinen Eltern für die Ermunterung und Unterstützung sowie Frau Madeleine Manie Oskui für die Überarbeitung des Layouts.

# Curriculum Vitae

## Persönliche Daten

**Name :** Wulf Schwietzer  
**Geburtsdatum :** 06.01.1975  
**Geburtsort :** Frankfurt am Main  
**Familienstand :** ledig  
**Nationalität :** deutsch  
**Anschrift :** Friedberger Landstr. 195  
60389 Frankfurt am Main  
Tel. : 0172 9157386

## Schulbildung

**1981 – 1985** Selma Lagerlöff - Schule, Dreieich / Buchschlag  
**1985 – 1994** Lessing Gymnasium, Frankfurt am Main  
**Aug. 1994 – Dez. 1994** Besuch eines Internates in England

## Studium

**1994 – 2001** Studium der Humanmedizin,  
J. W. Goethe-Universität Frankfurt am Main  
**Sep. 1996** Physikum  
**März 1998** 1. Staatsexamen  
**März 2000** 2. Staatsexamen

**2000 – 2001**

Praktisches Jahr :

- Main Taunus Kliniken / Bad Soden, Innere Medizin
- NYU Downtown Hospital / New York City (USA), Chirurgie
- Main Taunus Kliniken / Bad Soden, Chirurgie
- Orthopädische Universitäts- und Poliklinik  
Stiftung Friedrichsheim / Frankfurt am Main, Orthopädie

**Mai 2001**

3. Staatsexamen

## **Famulaturen**

**24.02.1997 – 31.03.1997**

Klinikum der Johann Wolfgang Goethe Universität, Zentrum der Radiologie, Frankfurt am Main

**10.08.1998 – 09.09.1998**

Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik, Frankfurt/Main

**14.09.1998 – 13.10.1998**

Gemeinschaftspraxis Dr.Lampe/Dr.Wolters, Plastische Chirurgie, Frankfurt am Main

**17.02.1999 – 16.03.1999**

Cho Ray Hospital, Department of Cardiothoracic and Vascular Surgery, Ho Chi Minh City, Vietnam

**14.06.1999 – 18.06.1999**

St. Marienkrankenhaus, Gynäkologie und Geburtshilfe, Frankfurt am Main

**05.07.1999 – 04.09.1999**

Austin & Repatriation Medical Centre, Unit of Gastroenterology and Liver Transplantation, Melbourne, Australien

## **Praktische Tätigkeiten**

**Feb. 1995 – März 1995**

Krankenpflegepraktikum am Universitätsklinikum Frankfurt am Main

**Sep. 1995 – Okt. 1995**

Krankenpflegepraktikum am Universitätsklinikum Frankfurt am Main



- 1995** Nachwachen am Universitätsklinikum Frankfurt am Main
- 1995 – 2001** Telefonbereitschaftsdienste im Transplantationszentrum Frankfurt am Main
- 1997 – 1999** Rufbereitschaftsdienste als Organperfusionist für das Transplantationszentrum Frankfurt am Main

## **Ärztliche Tätigkeit**

- 01.09.2001 – 28.02.2003** Arzt im Praktikum in der Orthopädischen Universitäts- und Poliklinik, Stiftung Friedrichsheim, Frankfurt am Main - während dieser Zeit Ableistung meines Zivildienstes als Arzt im Praktikum
- seit 01.07.2003** Assistenzarzt im Klinikum Offenbach, Chirurgische Klinik II/Unfallchirurgie

## Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Computertomographische Diagnostik der invasiven bronchopulmonalen Aspergillose bei immunsupprimierten Patienten“

im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. med. Volkmar Jacobi ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht.

Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Frankfurt a. M. , den 08.09.2005

Wulf Schwietzer