

Universitätsklinikum Ulm
Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Seufferlein

**Untersuchung zum Einfluss von geographischen Faktoren
auf das Erkrankungsrisiko der alveolären Echinokokkose
in Deutschland**

Dissertation

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

Iris Fischer

Ulm

2018

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Wolfgang Kratzer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Tilmann Gräter

Tag der Promotion: 24. Juni 2021

Teile dieser Dissertation wurden bereits in der Fachzeitschrift *Acta Tropica* des Elsevier Verlags unter folgendem Titel veröffentlicht:

Fischer I, Graeter T, Kratzer W, Stark K, Schlingeloff P, Schmidberger J:
Distribution of alveolar echinococcosis according to environmental and geographical factors in Germany, 1992-2018. *Acta Trop* 212: 105654 (2020)

Meinen Eltern

Meinem Bruder

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Definition der alveolären Echinokokkose	1
1.2 Lebenszyklus des Parasiten.....	2
1.3 Risikofaktoren	4
1.4 Krankheitsverlauf und klinische Symptome	5
1.5 Diagnostik	6
1.6 Therapie	7
1.7 Epidemiologie	9
1.8 Klima und Topographie in Deutschland.....	10
1.8.1 Temperatur und Niederschlag.....	10
1.8.2 Höhenlage.....	11
1.8.3 Landschaftsstrukturen	11
1.9 Fragestellung und Ziel der Studie	12
2 Material und Methoden	13
2.1 Nationale Datenbank für die alveoläre Echinokokkose.....	13
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	13
2.3 Jahresreferenzkarten für Niederschlag und Temperatur	14
2.4 Digitales Geländemodell	15
2.5 Digitales Landschaftsmodell	15
2.6 Geographische Informationssysteme	16
2.7 Statistische Analyse	16
3 Ergebnisse	18
3.1 Übersicht der Datenerhebung	18

3.2	Altersverteilung.....	18
3.3	Geschlechtsverteilung.....	20
3.4	Geographische Verteilung der AE-Erkrankungsfälle in Deutschland	21
3.5	Einfluss des Niederschlags auf das Erkrankungsrisiko	24
3.6	Einfluss der Temperatur auf das Erkrankungsrisiko	27
3.7	Einfluss der Höhenlage auf das Erkrankungsrisiko	30
3.8	Einfluss der Landschaftsstrukturen auf das Erkrankungsrisiko	35
4	Diskussion	38
4.1	Erkrankungsrisiko der AE in Abhängigkeit von der Höhenlage	39
4.2	Einfluss von Niederschlag und Temperatur auf das Erkrankungsrisiko	40
4.3	Erkrankungsrisiko der AE in Bezug auf Landschaftsstrukturen	41
4.4	Heterogene Verteilung der AE und Einflussfaktoren	42
4.5	Limitationen der Studie	43
5	Zusammenfassung.....	45
6	Literaturverzeichnis	47
7	Abbildungsverzeichnis	55
8	Tabellenverzeichnis	58
	Danksagung.....	59
	Lebenslauf.....	60

Abkürzungsverzeichnis

ABZ	Albendazol
AE	alveoläre Echinokokkose
BKG	Bundesamt für Kartographie und Geodäsie
BMZ	Benzimidazole
CE	zystische Echinokokkose
CT	Computertomographie
DGM1000	Digitales Geländemodell Gitterweite 1.000 m
DLM250	Digitales Landschaftsmodell 1:250.000
DWD	Deutscher Wetterdienst
E	East (Ostwert)
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EM	<i>Echinococcus multilocularis</i>
FDG-PET	F-18-Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie
GIS	Geoinformationssystem
H ₀	Nullhypothese
H ₁	Alternativhypothese
I-Wert	Moran's I-Index
IfSG	Infektionsschutzgesetz
Max	Maximum
MBZ	Mebendazol
Min	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie

MW	Mittelwert
n	Stichprobengröße
N	North (Nordwert)
p-Wert	Signifikanzwert
PCR	Polymerasekettenreaktion
PNM	Parasitenmasse-Nachbarorgane-Metastasen
RKI	Robert Koch-Institut
SE	Seltene Erkrankung
SD	Standardabweichung
spp.	species
TNM	Tumor-Nodus-Metastasen
ü. NHN	über Normalhöhennull
US	Ultraschall
UTM	Universal Transverse Mercator
WHO	World Health Organization
WHO-IWGE	WHO Informal Working Group on Echinococcosis
Z-Wert	Wert der Moran's I Analyse

1 Einleitung

Seltene Erkrankungen (SE) stellen eine heterogene Gruppe meist chronisch verlaufender und oft lebensbedrohlicher Krankheitsbilder dar. Laut Definition gilt in Europa eine Erkrankung als selten, wenn nicht mehr als 5 von 10.000 Menschen von dieser Krankheit betroffen sind. Zu den weltweit bis zu 8.000 bekannten SE zählt auch die alveoläre Echinokokkose (AE) [8].

Trotz der Seltenheit der AE zeigt sich dennoch eine erhöhte Konzentration der Erkrankungsfälle in Süddeutschland [38, 58]. Möglicherweise wird ein vermehrtes Auftreten der AE in dieser Region durch den Einfluss von Klima, Höhenlage und Landschaft begünstigt.

1.1 Definition der alveolären Echinokokkose

Die alveoläre Echinokokkose zählt zu den seltenen Zoonosen und wird durch eine Infektion mit dem Larvenstadium des Fuchsbandwurmes (*Echinococcus multilocularis*) verursacht [26, 43]. Durch das tumorartige und destruktive Wachstum, welches zur Infiltration in das umliegende Gewebe führt, ähnelt die AE in ihrem Verhalten und ihrer Erscheinung einem malignen Tumor und kann beim Menschen zu schwerer Krankheit mit letalem Ausgang führen [26, 27, 43]. Die AE kommt vorwiegend in den gemäßigten bis kalten Klimazonen der nördlichen Hemisphäre vor und ist insbesondere in Mitteleuropa, großen Anteilen Nord- und Zentralasiens sowie in Teilen Nordamerikas verbreitet [26, 38]. Im Gegensatz dazu ist die häufigere zystische Echinokokkose (CE), die durch das Larvenstadium des Hundebandwurms (*Echinococcus granulosus*) verursacht wird, weltweit verbreitet und durch ein unilokuläres, zystisches Wachstum gekennzeichnet [26, 27].

1.2 Lebenszyklus des Parasiten

In den Lebenszyklus von *Echinococcus multilocularis* sind zwei Wirte involviert, deren Interaktion eine entscheidende Rolle spielt. Der häufigste und bedeutendste Endwirt ist in Mitteleuropa der Fuchs, insbesondere der Rotfuchs (*Vulpes vulpes*) [27]. Haushunde und Katzen können ebenso mit *Echinococcus multilocularis* infiziert werden und somit als Endwirt in den Zyklus involviert sein, wohingegen Hunde im Vergleich zu Katzen für eine Infektion anfälliger zu sein scheinen [27, 37]. Bei den natürlichen Zwischenwirten von *Echinococcus multilocularis* handelt es sich hauptsächlich um kleine Nagetiere. Dabei stellen Nagetiere aus der Familie der Wühlmäuse (*Arvicolinae*) in Europa die häufigsten Vertreter und zugleich die Hauptbeute des Fuchses dar [27].

Der adulte Fuchsbandwurm besiedelt den Dünndarm des Endwirts und produziert Bandwurmeier, die infektiöse Onkosphären beinhalten. Die Bandwurmeier werden vom Endwirt mit dem Fäzes ausgeschieden und gelangen so unmittelbar in die Umwelt [27]. Sie zeigen eine hohe Resistenz gegenüber Umweltfaktoren und können in feuchter Umgebung bei niedrigen Temperaturen für mehrere Monate bis zu einem Jahr infektiös bleiben. Dabei tolerieren sie Temperaturen von bis zu $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Gegenüber Trockenheit und höheren Temperaturen weisen sie allerdings eine hohe Empfindlichkeit auf [26, 27, 68].

Nach oraler Aufnahme der Bandwurmeier durch den Zwischenwirt kommt es durch enzymatische Spaltung in Magen und Dünndarm zur Freisetzung der infektiösen Onkosphären, die daraufhin die Darmwand penetrieren und über den venösen oder lymphatischen Weg zur Leber gelangen [26, 66]. In der Leber entwickeln sich die Onkosphären innerhalb weniger Wochen zu Metazestoden und es kommt zur Ausbildung einer alveolären Struktur, die aus zahlreichen kleinen Vesikeln zusammengesetzt ist [27, 66]. Charakteristisch für dieses Stadium ist das infiltrierende Wachstum, wobei die Parasitenmasse schnell an Größe zunimmt [27, 43]. Im weiteren Verlauf produziert die reife Metazestode zahlreiche Protoscolices, die sich wiederum nach Aufnahme durch einen geeigneten Endwirt zum reifen Fuchsbandwurm entwickeln können [27]. Der Zyklus schließt sich, wenn der Zwischenwirt durch einen entsprechenden Endwirt gefressen wird und beginnt schließlich wieder von Neuem [26] (Abbildung 1). Während der Endwirt keine Symptome zeigt, führt die Infektion beim Zwischenwirt hingegen fast immer zum Tod, es sei denn er wird nicht schon vorher zur Beute des Endwirts [26, 27].

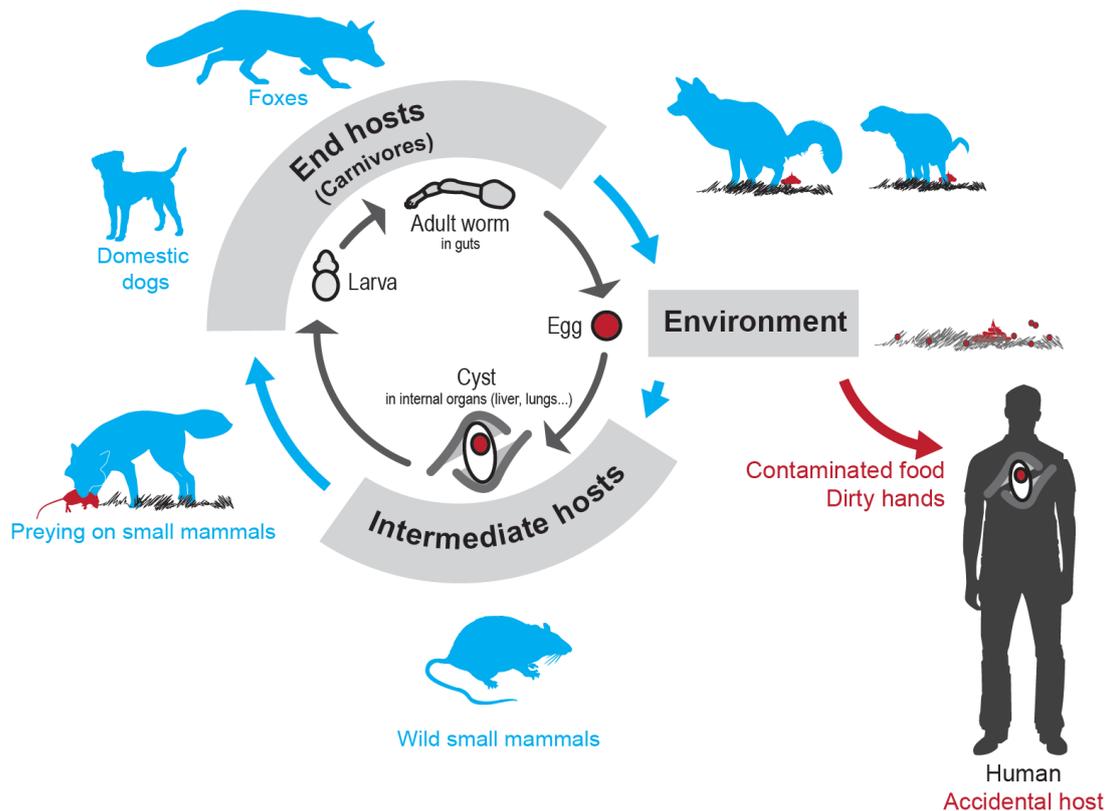


Abbildung 1: Lebenszyklus des *Echinococcus multilocularis* der WHO-IWGE [72, Seite 18].
(WHO=World Health Organization; IWGE=Informal Working Group on Echinococcosis)

Der Mensch ist für gewöhnlich nicht Bestandteil des Lebenszyklus von *Echinococcus multilocularis*, kann aber durch akzidentielle Aufnahme der infektiösen Bandwurmeier zum Fehlwirt werden [27, 39]. Eine Übertragung erfolgt meist durch engen Kontakt mit dem infizierten Endwirt oder durch Aufnahme kontaminierter Nahrung [26, 27] (Abbildung 1). Eine Ansteckungsgefahr von Mensch zu Mensch besteht nicht [53]. Die Entwicklung der Metazestoden findet auch beim Menschen fast ausschließlich in der Leber statt, jedoch zeigen diese im menschlichen Wirt ein langsames Wachstum. Ebenso wird die Bildung von Protoscolices nur selten beobachtet [1, 26, 43]. Im weiteren Verlauf kann das Stadium der Metazestoden beim Menschen eine AE verursachen [27]. Auch andere Säugetiere wie Pferde, Haus- und Wildschweine oder Affen, die unter normalen Umständen keine Rolle im Lebenszyklus von *Echinococcus multilocularis* spielen, können als Fehlwirte dienen [26, 27].

1.3 Risikofaktoren

Die Untersuchung von Risikofaktoren gestaltet sich als schwierig, da durch die lange Inkubationszeit der genaue Zeitpunkt der Exposition oft nur schwer zu bestimmen ist [27, 39]. Dennoch zeigen zahlreiche Studien einen Zusammenhang zwischen potentiellen Risikofaktoren und dem Auftreten einer AE [16].

Zu den Hochrisikogruppen zählen Hunde- und Katzenbesitzer, die sich durch engen Kontakt mit ihrem Tier infizieren können [39]. Laut Conraths et al. 2017 ist die Haltung von Hunden derzeit weltweit einer der Hauptrisikofaktoren an einer AE zu erkranken [16]. Die Haltung von Katzen stellt ein niedrigeres, aber dennoch relevantes Risiko für den Menschen dar [39]. Landwirtschaftliche Tätigkeiten gelten in Deutschland als weiterer wichtiger Risikofaktor. In Endemiegebieten sind Landwirte im Vergleich zu anderen Berufsgruppen einem erhöhten Risiko ausgesetzt. Die Übertragung der Bandwurmeier erfolgt hierbei durch den vermehrten Kontakt mit kontaminierter Erde während der Feldarbeit. Möglicherweise spielt aber auch die Inhalation von kontaminiertem Staub während der Heuernte eine Rolle bei der Übertragung [39]. Die AE ist eine anerkannte Berufskrankheit bei Landwirten [39, 45]. Waldarbeiten sowie das Jagen und der Umgang mit Füchsen stehen ebenfalls mit einem erhöhten Infektionsrisiko in Verbindung [16]. Im Gegensatz zu landwirtschaftlichen Tätigkeiten ist die Arbeit in Kleingärten einem geringeren Risiko ausgesetzt. Eine Erklärung hierfür ist vermutlich die geringere Fläche des Gartens und der geringere Zeitaufwand, der für die Kultivierung benötigt wird [39]. Allerdings scheint der Verzehr von selbst angebautem Blatt- und Wurzelgemüse wiederum mit einem erhöhten Risiko assoziiert zu sein [39]. Ein erhöhtes Risiko für eine AE durch den Verzehr von kontaminierten Pilzen oder Waldbeeren wird noch immer diskutiert [16]. Conraths et al. 2017 zufolge besteht durch den rohen oder ungewaschenen Verzehr zwar ein Infektionsrisiko, das aber verglichen mit anderen Risikofaktoren vernachlässigbar gering ist [16].

Da eine vollständige Ausrottung des Parasiten bisher nicht möglich ist, sollten unter der Bevölkerung in Endemiegebieten Sicherheitsvorkehrungen getroffen werden, um ein Auftreten neuer Infektionen zu verhindern [39]. Die Aufklärung der Bevölkerung spielt dabei eine wichtige Rolle und sollte Informationen über das Infektionsrisiko, mögliche Übertragungswege, den Lebenszyklus des Parasiten sowie Präventionsmaßnahmen enthalten [26].

In der Landwirtschaft sollten Allgemeinmaßnahmen wie das Tragen von Handschuhen und das Waschen der Hände vor den Mahlzeiten eingehalten werden. Des Weiteren wird das Tragen einer Schutzmaske während der Heuernte empfohlen [39]. Das Waschen von aus dem Garten oder von Feldern geernteter Nahrungsmittel hilft zudem das Risiko für eine AE zu minimieren [39]. Bei Hunden und Katzen kann eine monatliche Behandlung mit Praziquantel vor einer Infektion mit *Echinococcus multilocularis* schützen und somit auch das Risiko einer Übertragung auf den Menschen reduziert werden [39, 43]. Massenbehandlungen von Fuchspopulationen mit Praziquantel erwiesen sich zwar als äußerst effektiv, aber zugleich auch als schwer durchführbar und kostspielig [27, 64].

1.4 Krankheitsverlauf und klinische Symptome

Die AE manifestiert sich primär fast ausschließlich in der Leber, vorwiegend im rechten Leberlappen. Dabei kann die Größe der Läsionen von wenigen Millimetern bis zu einem Durchmesser von 15-20 cm stark variieren [4, 26]. Eine Primärmanifestation außerhalb der Leber ist hingegen äußerst selten. Im späteren Verlauf kann es jedoch durch Infiltration oder Bildung von Metastasen zu einer Beteiligung benachbarter Organe kommen [26]. Eine Fernmetastasierung über eine lymphogene oder hämatogene Ausbreitung parasitärer Zellen ist ebenso möglich [1, 26]. Betroffene Organe sind hierbei vor allem Lunge, Gehirn und Knochen [27].

Charakteristisch für die AE ist eine initiale asymptomatische Phase, die spontan ausheilen oder aber in einen progressiven Verlauf übergehen kann. Die Inkubationszeit liegt schätzungsweise zwischen weniger als 5 bis zu 15 Jahren, da der genaue Zeitpunkt der Infektion nur schwer zu bestimmen ist [26, 27]. Erste Beschwerden treten für gewöhnlich erst im fortgeschrittenen Stadium auf, wenn die Parasitenmasse bereits größere Teile der Leber infiltriert hat [27]. Aufgrund zunächst unspezifischer Symptome wie Fatigue, Gewichtsverlust oder Hepatomegalie, wird die AE oft nur zufällig im Rahmen von Routineuntersuchungen entdeckt. Ein Drittel der Patienten entwickelt einen cholestatischen Ikterus, bei einem weiteren Drittel treten epigastrische Beschwerden auf [1, 26, 43]. Mit Fortschreiten der Krankheit kann es zu schwerer hepatischer Dysfunktion bis hin zum Leberversagen kommen [27, 44].

In unerkannten oder unbehandelten Fällen zeigt die AE eine sehr hohe Letalität mit einer 10-Jahres-Überlebensrate nach Diagnosestellung von nur 29 %. Nach 15 Jahren liegt die Überlebensrate bei 0 % [27]. Durch frühzeitige Erkennung und rechtzeitige Therapie können eine Erhöhung der Überlebensrate sowie eine Reduktion der Morbidität und des Leidens erzielt werden [26, 27]. Bei Patienten, die sich einer medikamentösen Langzeittherapie unterziehen, ist es möglich eine stabile Phase zu erreichen und somit das weitere Wachstum des Parasiten zu hemmen [27]. Darüber hinaus konnte bei asymptomatischen Patienten in einem frühen Stadium der Infektion ein spontaner Abort des Parasiten beobachtet werden. Es wird angenommen, dass es unter dem Einfluss der Wirtsabwehr zu einer Degeneration, Kalzifizierung und schließlich zum Absterben des Parasiten kommt. Demnach ist eine spontane Heilung der AE möglich. Die Häufigkeit solcher Fälle ist aber nicht bekannt [26, 27, 49].

1.5 Diagnostik

Die Diagnosestellung der alveolären Echinokokkose erfolgt einerseits anhand der klinischen Symptomatik, andererseits durch die Detektion parasitärer Läsionen mithilfe bildgebender Verfahren wie Ultraschall (US), Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) oder F-18-Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET). Zudem werden immundiagnostische und histopathologische Befunde zur Sicherung der Diagnose verwendet. Von großer Bedeutung ist außerdem eine gezielte Anamnese zur Erhebung der Risikofaktoren und epidemiologischen Daten [4, 36].

Unter den bildgebenden Verfahren ist die Ultraschalluntersuchung Mittel der Wahl bei Verdacht auf eine AE [36]. Typische Befunde beschreiben eine irregulär begrenzte Läsion mit hyper- und hypoechogenen Anteilen und vereinzelt Kalzifikationen sowie eine pseudozystische Erscheinung mit zentraler Nekrose umgeben von einem hyperechogenem Ring [3].

Ergänzend zum Ultraschall sollte zur weiteren Diagnostik eine CT erfolgen. Hierbei ist eine genauere Beurteilung der Anzahl, Größe und Lokalisation der Läsionen möglich. Des Weiteren können die charakteristischen Kalzifikationen in der CT am besten dargestellt werden [3, 51].

In unklaren Fällen kann zusätzlich eine MRT die Diagnosestellung erleichtern. In der MRT lassen sich nekrotische Veränderungen sowie die charakteristische multivesikuläre Struktur besonders gut darstellen. Sie ist außerdem die beste Technik, um die Ausdehnung der parasitären Läsionen in benachbarte Strukturen zu beurteilen [3, 51].

In Kombination mit CT oder MRT kann mithilfe der FDG-PET die Stoffwechselaktivität des Parasiten beurteilt werden. Dadurch ist eine Detektion aktiver parasitärer Läsionen auch bei fehlender klinischer Symptomatik möglich [52]. Eine fehlende metabolische Aktivität lässt aber nicht zwangsläufig Rückschlüsse auf eine Avitalität des Parasiten zu, sondern kann Ausdruck einer supprimierten parasitären Aktivität sein [52, 63].

Des Weiteren finden immundiagnostische Verfahren Anwendung bei der Erstuntersuchung und eignen sich zur Bestätigung der Diagnose. Der Einsatz von aufgereinigten und/oder rekombinanten *Echinococcus multilocularis* (EM)-Antigenen in einem Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) hat eine hohe diagnostische Sensitivität von 90-100 % und eine Spezifität von 95-100 %. Dennoch ist eine positive Serologie zur Bestätigung der Diagnose allein nicht ausreichend [4].

Für den Nachweis *Echinococcus*-spezifischer Nukleinsäure kann aus Biopsie- oder Operationsmaterial eine Polymerasekettenreaktion (PCR) durchgeführt werden [4, 36]. Jedoch schließt ein negatives Ergebnis der PCR die Krankheit nicht aus [4, 73].

Analog zur Tumor-Nodus-Metastasen (TNM)-Klassifikation existiert für die AE eine Parasitenmasse-Nachbarorgane-Metastasen (PNM)-Klassifikation. Sie dient der standardisierten Beurteilung diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen und basiert auf den bildgebenden Verfahren. Mit der PNM-Klassifikation ist es möglich die Lokalisation des Parasiten in der Leber (P), die extrahepatische Beteiligung von Nachbarorganen (N) sowie das Vorliegen von Fernmetastasen (M) zu beschreiben [4, 40].

1.6 Therapie

Therapie der Wahl ist die radikale Resektion der befallenen Leberareale und stellt die einzige kurative Maßnahme dar [4]. Dabei sollte ein Sicherheitsabstand von 2 cm zum parasitären Gewebe eingehalten werden sowie eine zusätzliche Resektion der regionalen Lymphknoten erfolgen [10, 12]. Eine rein palliative Reduktion der Parasitenmasse wird nicht empfohlen, da sie keinen Vorteil gegenüber der konservativen Therapie bringt [11, 35].

Postoperativ wird eine medikamentöse Therapie mit Benzimidazolen (BMZ) für eine Dauer von mindestens 2 Jahren empfohlen. Zudem sollten hinsichtlich eines Rezidivs die Verlaufskontrollen für mindestens 10 Jahre erfolgen [44, 50]. Aufgrund der Tatsache, dass die AE häufig erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird, ist eine kurative Resektion oftmals nicht möglich [10, 43].

Bei inoperablen Patienten ist eine kontinuierliche Langzeittherapie mit BMZ indiziert [44]. Unter Therapie mit Albendazol (ABZ) und Mebendazol (MBZ) stieg die 10-Jahres-Überlebensrate gegenüber unbehandelten Fällen von 29 % auf etwa 80 % deutlich an [27]. Aufgrund der rein parasitostatischen Wirkung der Benzimidazole ist jedoch eine lebenslange Einnahme erforderlich [52]. BMZ sind im Allgemeinen gut verträglich und zeigen nur geringe Nebenwirkungen. Beschwerden wie Alopezie oder gastrointestinale Störungen können unter Langzeittherapie auftreten. Seltener kommt es zur Hepatotoxizität, Leukopenie oder Thrombozytopenie. Des Weiteren wird häufig zu Beginn der Therapie ein Anstieg der Transaminasen beobachtet, weshalb eine regelmäßige Kontrolle der Laborwerte unter Therapie erforderlich ist [4, 26]. Kontraindiziert sind BMZ aufgrund ihrer teratogenen Wirkung im Tierversuch in der Schwangerschaft [2].

Zur Überwachung des Therapieerfolges und Früherkennung von Rezidiven sollte in regelmäßigen Abständen eine Ultraschalluntersuchung sowie in Abständen von 2-3 Jahren eine CT und/oder MRT erfolgen [4]. Darüber hinaus ist zur Verlaufskontrolle unter Benzimidazoltherapie eine FDG-PET zur Beurteilung der metabolischen Aktivität des Parasiten sinnvoll. Nach mehrjähriger Therapie mit BMZ kann bei fehlender metabolischer Aktivität in der FDG-PET schließlich ein Auslassversuch unternommen werden, wobei auf regelmäßige Kontrolluntersuchungen geachtet werden sollte [3, 52].

Beim Auftreten von Komplikationen wie Leberabszessen, Cholestase oder Cholangitis spielen interventionelle Verfahren eine wichtige Rolle in der Therapie der AE. Eine Lebertransplantation sollte nur in weit fortgeschrittenen Stadien in Erwägung gezogen werden und ist als Ultima Ratio anzusehen [3, 4].

1.7 Epidemiologie

Das Vorkommen der alveolären Echinokokkose umfasst nach derzeitigem Stand mindestens 30 Länder. Zu den Endemiegebieten zählen Teile Nordamerikas, mitunter Alaska und Kanada, große Anteile Nord- und Zentralasiens, einschließlich Russland, China und Japan sowie weite Regionen in Mitteleuropa, darunter vor allem die Nordschweiz, Westösterreich, Ostfrankreich und Süddeutschland [18, 26, 27, 56].

In den letzten Jahren wurde in Europa eine zunehmende Ausbreitung von *Echinococcus multilocularis* aus Endemiegebieten in nicht-endemische Gebiete beobachtet [18, 25, 26]. Dies lässt sich mitunter durch die stetige Zunahme der Fuchspopulationen erklären, die möglicherweise auf eine geringere Mortalitätsrate unter Füchsen nach Einführung der Rabies-Impfung zurückzuführen ist [15, 27]. Eine entscheidende Rolle spielt auch das Vordringen der Fuchspopulationen in städtische Gebiete. Durch die zunehmende Besiedlung von Städten und bewohnten Gebieten durch den Fuchs steigt das Infektionsrisiko sowohl für den Menschen als auch für Haushunde und Katzen, die wiederum durch engen Kontakt zur Infektionsquelle für den Menschen werden können [17].

Die Erhebung und Auswertung der Daten humaner AE-Fälle gestaltet sich aufgrund der niedrigen Prävalenz oft als schwierig, so dass zeitliche Weiterentwicklungen und geographische Unterschiede nur schwer zu erfassen sind [26, 44]. Schätzungen zufolge liegt die Prävalenz humaner AE-Fälle in den Hauptendemiegebieten Mitteleuropas zwischen 2 und 40 Fällen pro 100.000 Einwohner. Die Inzidenz für Mitteleuropa wird mit 0,02 bis 1,4 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr angegeben [26, 55]. Jedoch geht man davon aus, dass aufgrund der langen asymptomatischen Phase und der zunächst unspezifischen Symptome der Erkrankung eine unbestimmte Anzahl von Fällen unerkannt bleibt [16]. Eine freiwillige Fallmeldung kann an das Europäische Echinokokkose-Register erfolgen [38]. In Deutschland ist zudem nach § 7 Abs. 3 Infektionsschutzgesetz (IfSG) der direkte oder indirekte Nachweis von *Echinococcus species (spp.)* nichtnamentlich an das Robert Koch-Institut (RKI) zu melden [53]. Für das Jahr 2017 wurden insgesamt 32 Erkrankungsfälle an das RKI gemeldet. Dies entspricht einer Inzidenz von 0,04 pro 100.000 Einwohner. Mehr als die Hälfte der Fälle sind dabei auf Süddeutschland zurückzuführen [54]. Schmidberger et al. 2018 zufolge zeigen sich außerdem in Bayern und Baden-Württemberg höhere Prävalenzen verglichen mit dem Rest Deutschlands [58].

Bayern und Baden-Württemberg gehören demzufolge zu den Hauptendemiegebieten Deutschlands [58]. Auffallend ist, dass diese beiden Bundesländer im Süden Deutschlands zunehmende Höhenlagen aufweisen [24].

1.8 Klima und Topographie in Deutschland

Aktuelle Studien aus China und Frankreich konnten einen Einfluss von Temperatur, Niederschlag, Höhenlage und Landschaft auf das Erkrankungsrisiko der alveolären Echinokokkose nachweisen [13, 14, 46]. In Deutschland gibt es bislang keine Studien, die einen solchen Zusammenhang belegen. Es zeigt sich dennoch eine erhöhte Konzentration der Erkrankungsfälle in höher gelegenen Regionen wie der Schwäbischen Alb, dem Alpenvorland und den Bayerischen Alpen [58]. Demzufolge könnte auch in Deutschland ein möglicher Zusammenhang zwischen geographischen Faktoren und dem Erkrankungsrisiko der AE bestehen.

1.8.1 Temperatur und Niederschlag

Das Klima in Deutschland gehört zur gemäßigten Klimazone und befindet sich im Übergangsbereich zwischen dem maritimen Klima Westeuropas und dem kontinentalen Klima Osteuropas [24]. Weitgehend betrachtet bestehen zwischen Nord-, Mittel- und Süddeutschland nur geringe klimatische Unterschiede [24]. Bezogen auf die Referenzperiode 1961-1990 liegt die mittlere Jahresdurchschnittstemperatur bundesweit bei 8,2 °C [23]. Die mittlere jährliche Niederschlagshöhe beträgt 789 mm bei durchschnittlich 130 Regentagen im Jahr, wobei erhöhte Niederschläge insbesondere in den Sommermonaten zu verzeichnen sind [22, 24].

Dennoch ergeben sich Abweichungen im regionalen Klima, bedingt durch Differenzen in der Höhenlage. Die Höhe über dem Meeresspiegel beeinflusst maßgeblich die Temperatur- und Niederschlagsverteilung. Pro 100 Höhenmeter nimmt die Temperatur durchschnittlich um 0,6 °C ab. Folglich liegen die Temperaturen in höheren Lagen im Durchschnitt 4 bis 5 °C unter dem langjährigen Mittel des Tieflandes [24, 33]. Des Weiteren ist in den Hochlagen mit deutlich höheren Niederschlägen zu rechnen. Die mittleren Jahresniederschläge liegen hier zwischen 1.000 und 2.000 mm und fallen in den Wintermonaten häufig in Form von Schnee [24, 33].

1.8.2 Höhenlage

Das Relief Deutschlands lässt sich in mehrere naturräumliche Großregionen unterteilen. Von Nord nach Süd werden das Norddeutsche Tiefland, die Mittelgebirgsschwelle, das Südwestdeutsche Schichtstufenland und das Alpenvorland mit den Alpen unterschieden [24].

Während das Norddeutsche Tiefland nur Höhen zwischen 0 und 200 m über Normalhöhennull (ü. NHN) aufweist, ist ein deutlicher Anstieg der Höhenmeter in Richtung Süden zu beobachten. Die sich dem Tiefland anschließende Mittelgebirgsschwelle liegt bereits in einem durchschnittlichen Höhenbereich zwischen 500 und 1.000 m ü. NHN und nimmt tendenziell von Nord nach Süd an Höhe und Ausdehnung zu [24, 33]. Südlich der Mittelgebirge folgt das Südwestdeutsche Stufenland, das durch nahezu senkrechte Stufen mit Höhenunterschieden von bis zu 100 m gekennzeichnet ist. Neben Schwarz- und Odenwald im Westen sowie Teilen des Bayerischen Walds im Osten gehört hierzu die Schwäbische Alb. Die mittleren Höhen der Schwäbischen Alb schwanken zwischen 600 und 800 m ü. NHN, wobei die höchsten Erhebungen bis knapp über 1.000 m ü. NHN reichen [24, 33]. Weiter südlich wird das Südwestdeutsche Stufenland schließlich durch das Alpenvorland begrenzt. Durch seine tiefere Lage mit Höhen zwischen 300 und 900 m ü. NHN lässt sich das Alpenvorland deutlich von den Alpen abgrenzen. Der Übergang vom Vorland in das alpine Hochgebirge erfolgt dann weitgehend abrupt. Die Bergkuppen des deutschen Alpenanteils erreichen schließlich Höhen von weit über 2.000 m ü. NHN [24, 33]. Die höchste Erhebung Deutschlands ist mit 2.962 m ü. NHN die Zugspitze [24].

Demzufolge weist das Relief Deutschlands erhebliche Unterschiede zwischen Nord- und Süddeutschland auf. Während im Norden die durchschnittlichen Höhen ü. NHN noch relativ gering sind, ist eine deutliche Zunahme der Höhen in Richtung Süden zu vermerken, die mit den Alpen ihren Höhepunkt erreicht [24].

1.8.3 Landschaftsstrukturen

Deutschland liegt in der Vegetationszone der Laub- und Mischwälder [24]. Knapp ein Drittel (29,7 %) der Gesamtfläche Deutschlands ist mit Wald bedeckt. Hingegen machen Moor- und Sumpflandschaften, Heideniederungen sowie vegetationslose Flächen (Fels, Geröll, Sand) weniger als 2 % der Landesfläche aus. Gewässer wie Seen, Flüsse, Kanäle und nahe Küstengewässer nehmen weitere 2,3 % der Fläche ein [61, 67].

Zudem wird mehr als die Hälfte (51,1 %) der Gesamtfläche Deutschlands landwirtschaftlich genutzt. Zu den landwirtschaftlichen Nutzflächen zählen unter anderem Ackerland, Grün- und Gartenland sowie Obstanbauflächen. Weitere 13,8 % der Staatsfläche Deutschlands stellen Siedlungs- und Verkehrsflächen dar [61, 67].

1.9 Fragestellung und Ziel der Studie

Primäres Ziel der Studie ist es, einen Zusammenhang zwischen geographischen Faktoren wie Niederschlag, Temperatur, Höhenlage und Landschaftsbedeckung und dem Erkrankungsrisiko der alveolären Echinokokkose in Deutschland herzustellen. Landschaftliche Charakteristika sowie Klimafaktoren scheinen eine bedeutende Rolle im Auftreten der AE und ihrer geographischen Verteilung zu spielen [31, 46]. In Frankreich konnte in Regionen mit sehr kalten Wintern und einer erhöhten jährlichen Niederschlagsrate eine Zunahme der Erkrankungsfälle beobachtet werden [46]. Des Weiteren wurde ein deutlicher Anstieg des Erkrankungsrisikos in höher gelegenen Regionen mit Bergklima festgestellt [46]. Mehrere Studien aus China konnten ähnliche Ergebnisse erzielen. Auch hier scheinen zunehmende Höhenlagen und ein Anstieg der Niederschlagsrate sowie eine Abnahme der Durchschnittstemperaturen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert zu sein [13, 14, 31].

Gegenwärtig existieren in Deutschland keine Studien mit einer vergleichbaren Zielsetzung. Laut Schmidberger et al. 2018 zeigen sich jedoch erhöhte Prävalenzen im Bereich der Schwäbischen Alb, dem Alpenvorland sowie den Bayerischen Alpen [58]. Da diese höher gelegenen Regionen durch niedrigere Temperaturen und höhere Niederschlagsraten gekennzeichnet sind, ist auch in Deutschland ein Einfluss von geographischen Faktoren auf das Erkrankungsrisiko der AE nicht ausgeschlossen [24].

2 Material und Methoden

2.1 Nationale Datenbank für die alveoläre Echinokokkose

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv aus der nationalen Datenbank für die alveoläre Echinokokkose [29]. Die nationale Datenbank wurde von Schmidberger et al. 2018 im Zeitraum von 2015 bis 2016 erstellt und beinhaltet alle in Deutschland erfassten AE-Fälle von 1992 bis einschließlich zum aktuellen Zeitpunkt [58]. Insgesamt sind derzeit n=622 AE-Fälle registriert (Stand: 30.06.2018). Von den n=622 AE-Fällen in der nationalen Datenbank für die alveoläre Echinokokkose konnten in der vorliegenden Studie die Daten für n=591 AE-Fälle erhoben werden. Es wurden die Wohnorte zu den einzelnen Fällen identifiziert und im Universal Transverse Mercator (UTM)-Koordinatensystem georeferenziert. Nachfolgend wurden Daten für Temperatur, Niederschlag, Höhenlage und Landschaftsbedeckung mit der räumlichen Verteilung der Erkrankungsfälle korreliert. Die Auswertung bezog sich dabei auf den Zeitraum von 1992-2018 [29].

Die Durchführung der vorliegenden Studie entspricht den Vorgaben der Deklaration von Helsinki und wurde von der Ethikkommission der Universität Ulm bewilligt (Antrag Nr. 440/15 – Etablierung einer nationalen Datenbank für die alveoläre Echinokokkose).

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Von den n=622 AE-Fällen konnten n=31 AE-Fälle aufgrund fehlender Angaben zum Wohnort 10 Jahre vor Erstdiagnose nicht in die Auswertung mit aufgenommen werden und wurden demnach von der Studie ausgeschlossen (Abbildung 2) [29].

Des Weiteren erfolgte eine Einteilung der Fälle gemäß der Falldefinition der AE der WHO Informal Working Group on Echinococcosis (WHO-IWGE) [29]. Basierend auf den bildgebenden Verfahren und der Serologie lässt sich anhand der Falldefinition beschreiben, ob die Diagnose einer AE als „confirmed“ (bestätigt), „probable“ (wahrscheinlich) oder „possible“ (möglich) gilt [4]. Aufgrund der Vergleichbarkeit mit dem deutschen Meldesystem (Robert Koch-Institut) wurden auch „possible“-Fälle in die Studie miteingeschlossen [29].

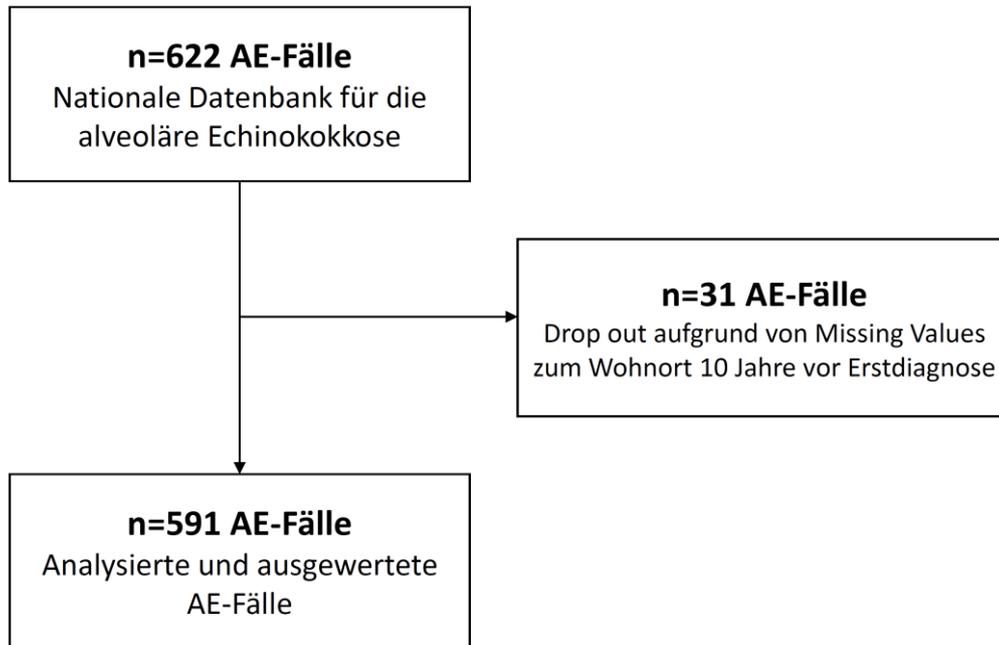


Abbildung 2: Flowchart zur Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien der in der nationalen Datenbank registrierten AE-Fälle ($n=622$). (AE=alveoläre Echinokokkose). Eigene Darstellung nach [29].

2.3 Jahresreferenzkarten für Niederschlag und Temperatur

In der vorliegenden Studie erfolgte die Darstellung der durchschnittlichen Niederschläge und Temperaturen in der Bundesrepublik Deutschland anhand der Jahresreferenzkarten des Deutschen Wetterdienstes (DWD) [9, 29]. Die verwendeten Jahresreferenzkarten beziehen sich auf die Referenzperiode 1961-1990 und erfassen kartographisch die Normwerte der mittleren Niederschlagshöhen und Temperaturen in Deutschland über diesen Zeitraum [9]. Die Karten sind nach den Standardvorgaben des DWD referenziert. Die Niederschlagshöhe (Menge des gefallenen Niederschlags) wird in mm angegeben. Eine Niederschlagshöhe von 1 mm entspricht dabei einer Niederschlagsmenge von 1 Liter pro Quadratmeter (l/m^2) [20]. Die Niederschlagsintensität gibt zudem die Niederschlagshöhe in Millimeter pro Stunde (mm/h) an [21]. Die Durchschnittstemperaturen werden in °C angegeben [19].

2.4 Digitales Geländemodell

Zur Darstellung der Höhenlagen ü. NHN in Deutschland wurde das Digitale Geländemodell Gitterweite 1.000 m (DGM1000) des Bundesamtes für Kartographie und Geodäsie (BKG) verwendet [6, 29]. Das DGM1000 repräsentiert die Geländeformen der Erdoberfläche. Dabei werden die Geländeformen durch eine Punktmenge beschrieben, welche in einem regelmäßigen Gitter angeordnet und in Höhe und Lage georeferenziert ist. Der durch die Landesvermessungseinrichtungen erfasste Datenbestand bezieht sich auf das gesamte Gebiet der Bundesrepublik Deutschland. Die gebräuchlichen Gitterweiten der digitalen Geländemodelle liegen zwischen 5 und 1.000 m. Die hier verwendete Gitterweite beträgt 1.000 m mit einer aktuellen Höhengenaugkeit von ± 10 bis 20 m [6].

Die Georeferenzierung der Datenbestände erfolgte im UTM-Koordinatensystem (Zone 32 und 33) [6]. Das UTM-System stellt ein globales Koordinatensystem dar, welches die Erdoberfläche von West nach Ost in 60 vertikale Zonen mit einer Breite von 6° unterteilt. Von Süd nach Nord erfolgt eine weitere Unterteilung in 20 horizontale Zonen zu je 8° . Dabei wird die Ordinate als Ostwert E (East) und die Abszisse als Nordwert N (North) definiert. Während der Ostwert E den Abstand des Punktes von der angegebenen Breitenzone in m darstellt, bezeichnet der Nordwert N den Abstand des Punktes zum Äquator in m [41].

2.5 Digitales Landschaftsmodell

Für die vorliegende Studie wurden die Daten zur Darstellung der Landschaftsstrukturen in Deutschland aus dem Digitalen Landschaftsmodell 1:250.000 (DLM250) des BKG verwendet [7, 29]. Der Datenbestand des DLM250 bezieht sich auf das gesamte Gebiet der Bundesrepublik Deutschland. Die Georeferenzierung der Datenbestände erfolgte ebenfalls in der UTM-Abbildung in Zone 32 und 33 [7].

Mithilfe des DLM250 lassen sich die topographischen Objekte der Landschaft sowie das Relief der Erdoberfläche im Vektorformat darstellen. Eine Definition der Objekte erfolgt anhand ihrer räumlichen Lage, ihres geometrischen Typs, qualitativen und quantitativen Eigenschaften und ihrer Relation zu anderen Objekten. Die Lagegenauigkeit beträgt für alle Objekte ± 100 m. Die Objekte werden zudem einer bestimmten Objektart zugeordnet. Mehrere Objektarten stellen wiederum eine Objektartengruppe dar [7].

In der vorliegenden Studie erfolgte eine Zuordnung zu den Objektartengruppen Vegetation, Gewässer und Gebiete des DLM250 [7, 29].

Die Objektartengruppe Vegetation beinhaltet neben vegetationslosen Flächen alle Flächen, die durch land- und forstwirtschaftliche Nutzung oder durch natürlichen Bewuchs gekennzeichnet sind. Darunter fallen die Objektarten Landwirtschaft, Wald, Moor, Sumpf, Heide und Unland/Vegetationslose Fläche. Aufgrund der Similarität bezüglich ihrer Vegetation wurden die Objektarten Moor, Sumpf, Heide und Unland/Vegetationslose Fläche in der vorliegenden Studie zu einer Kategorie zusammengefasst [29]. Im Weiteren werden die mit Wasser bedeckten Flächen durch die Objektartengruppe Gewässer beschrieben. Die Objektartengruppe Gebiete entspricht dem natürlichen Lebensraum des Menschen und enthält die Objektarten Verwaltungsgebiete, Schutzgebiete und Geographische Gebiete. Letztere kann nochmals in die Kategorien Landschaft, Gewinn, Insel und Wohnplatz unterteilt werden [5, 7].

2.6 Geographische Informationssysteme

Geoinformationssysteme (GIS) sind Informationssysteme, welche zur Erfassung, Bearbeitung, Analyse und Präsentation räumlicher Daten verwendet werden. Sie beinhalten zudem die erforderliche Hardware, Software, Daten und Anwendungen.

Zur Erstellung der kartographischen Darstellungen wurde in der vorliegenden Studie das freie Geoinformationssystem QGIS 2.18 (QGIS Development Team) verwendet [29]. QGIS 2.18 ist eine professionelle GIS-Anwendung, die neben der Verwaltung, Bearbeitung und Analyse von Daten eine Visualisierung von Vektor- und Rasterdaten ermöglicht [48].

2.7 Statistische Analyse

Die statistischen Auswertungen erfolgten mit der Statistik-Software SAS 9.2 (SAS Institute, Cary, N.C., USA). Die Daten wurden zunächst rein deskriptiv ausgewertet. Für quantitative Merkmale wurden Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) sowie Minimum (Min) und Maximum (Max) ermittelt. Qualitative Merkmale wurden mit absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt.

Zur Ermittlung der gegenwärtigen Krankheitshäufigkeit in Deutschland erfolgte die Berechnung der Prävalenz. Die Prävalenz beschreibt die Häufigkeit einer Erkrankung bezogen auf eine Grundgesamtheit innerhalb eines bestimmten Zeitraums und definiert sich durch die Formel [71]:

$$\text{Prävalenz} = \frac{\text{Anzahl der Erkrankten zu einem Zeitpunkt}}{\text{Gesamtbevölkerung}} \times 100.000$$

Die zur Berechnung der Prävalenz verwendeten Bevölkerungszahlen wurden aus der Bevölkerungsstatistik des Statistischen Bundesamtes entnommen [62]. Aufgrund der besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien bezog sich die errechnete Prävalenz für Deutschland in der vorliegenden Studie auf je 100.000 Einwohner [29].

Die Analyse der räumlichen Daten und Detektion der Hochrisikogebiete wurden mittels der Moran's I-Statistik durchgeführt [42]. Der globale Moran's I-Test misst die räumliche Autokorrelation unter Verwendung von Moran's I-Statistikwerten. Die Berechnung ergibt einen Indexwert I, der Werte zwischen -1 und $+1$ annimmt, sowie einen Z-Wert und einen p-Wert, um die Signifikanz des Indexwertes zu bestimmen [42]. Das Signifikanzniveau wurde bei $\alpha=0,05$ festgelegt. Die Interpretation der Ergebnisse erfolgte im Kontext der Nullhypothese. Die Nullhypothese (H_0) ist der Annahme, dass die AE-Fälle innerhalb des Untersuchungsgebietes rein zufällig verteilt sind und deshalb kein räumliches Muster zu erkennen ist. Die Alternativhypothese (H_1) hingegen geht davon aus, dass die AE-Fälle innerhalb des Untersuchungsgebietes nicht zufällig verteilt sind und somit eine räumliche Autokorrelation vorliegt. Bei einem statistisch signifikanten p-Wert ($p < 0,05$) kann die Nullhypothese abgelehnt werden. Regionen mit statistisch signifikant hohen Moran's I-Werten zeigen eine Tendenz zur räumlichen Cluster-Bildung und werden daher als Hochrisikogebiete bezeichnet [42, 58].

3 Ergebnisse

3.1 Übersicht der Datenerhebung

Von den insgesamt n=622 Patienten in der nationalen Datenbank für die alveoläre Echinokokkose konnten für n=591 Patienten Daten erhoben werden. Eine Gesamtübersicht der erhobenen Daten ist Tabelle 1 zu entnehmen [29].

Basierend auf der Falldefinition der AE der WHO-IWGE galten demnach von n=591 (100,0 %) AE-Fällen n=289 (48,9 %) als „confirmed“, n=155 (26,2 %) als „probable“ und n=83 (14,0 %) als „possible“. Zu den restlichen n=64 (10,8 %) AE-Fällen konnten keine Angaben gemacht werden (Tabelle 1) [29].

3.2 Altersverteilung

Das Alter der Patienten im Kollektiv lag zum Zeitpunkt der Auswertung zwischen 13 und 79 Jahren. Das mittlere Alter der Patienten betrug zu diesem Zeitpunkt $63,63 \pm 18,67$ Jahre [29]. Die Häufigkeitsverteilung nach Altersgruppen ist Abbildung 3 zu entnehmen. Dabei ist ein linearer Anstieg in der Altersverteilung zu erkennen. In der Altersgruppe > 70 Jahre liegt die Häufigkeit bei 42,1 % (n=249) und stellt somit den höchsten Wert dar. In der Altersgruppe < 18 Jahre wurden nur n=2 (0,3 %) Erkrankungsfälle registriert [29].

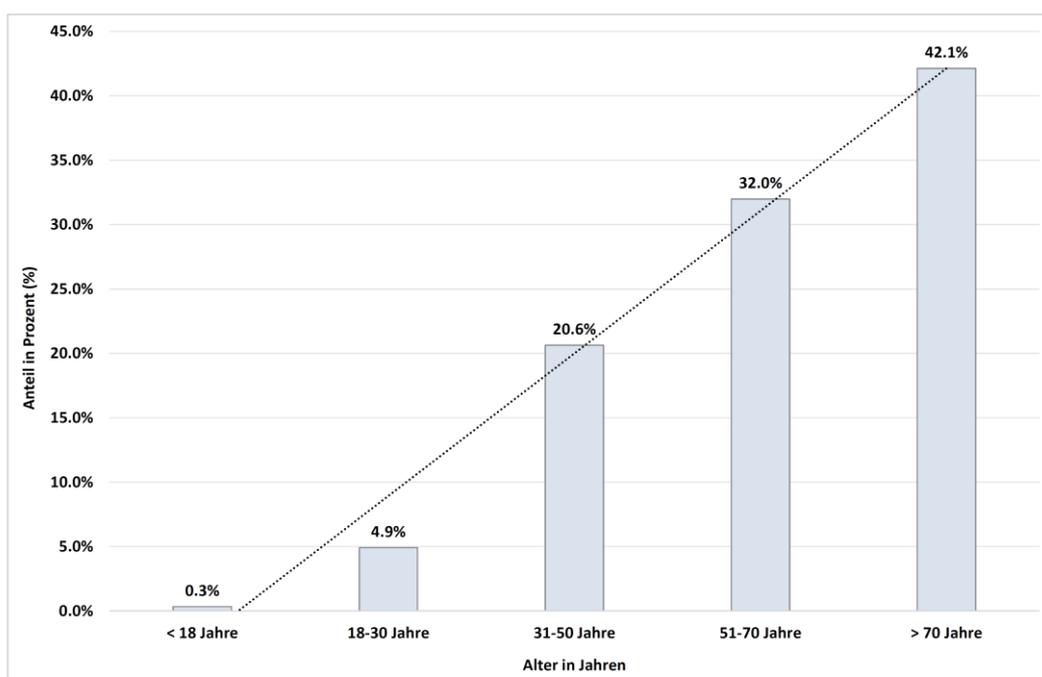


Abbildung 3: Relative Altersverteilung der AE-Erkrankungsfälle (n=591) in Deutschland von 1992-2018. (AE=alveoläre Echinokokkose). Eigene Darstellung nach [29].

Tabelle 1: Patientencharakteristika der untersuchten AE-Erkrankungsfälle (n=591) bezüglich Geschlechts, WHO-Falldefinition und Alter sowie Temperatur, Niederschlag und Höhenlage ü. NHN an den Wohnorten der AE-Fälle. (AE=alveoläre Echinokokkose; WHO=World Health Organization; ü. NHN=über Normalhöhennull; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; Min=Minimum; Max=Maximum; k. A.=keine Angaben; °C=Grad Celsius; mm=Millimeter; DGM1000=Digitales Geländemodell Gitterweite 1.000 m; m=Meter). Modifizierte Darstellung nach [29] mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

n=591 (100,0 %)	n (%)	MW ± SD (Min-Max)
Geschlecht		
männlich	259 (43,8 %)	
weiblich	332 (56,2 %)	
Falldefinition		
confirmed	289 (48,9 %)	
probable	155 (26,2 %)	
possible	83 (14,0 %)	
k. A.	64 (10,8 %)	
Alter		63,63 ± 18,67
< 18 Jahre	2 (0,3 %)	
18-30 Jahre	29 (4,9 %)	
31-50 Jahre	122 (20,6 %)	
51-70 Jahre	189 (32,0 %)	
> 70 Jahre	249 (42,1 %)	
Durchschnittliche Temperatur an den Wohnorten der AE-Fälle, 1961-1990 (°C)		13,46 ± 0,58 (11-15)
Durchschnittlicher Niederschlag an den Wohnorten der AE-Fälle, 1961-1990 (mm)		6,54 ± 1,78 (1-12)
Durchschnittliche Höhenlage ü. NHN an den Wohnorten der AE-Fälle, DGM1000 (m)		483,79 ± 206,69 (0-1773)

3.3 Geschlechtsverteilung

Von den n=591 (100,0 %) AE-Fällen waren n=259 (43,8 %) männlich und n=332 (56,2 %) weiblich [29]. Betrachtet man die Geschlechtsverteilung in Bezug auf die Altersgruppen sind keine signifikanten Unterschiede zu beobachten (Abbildung 4).

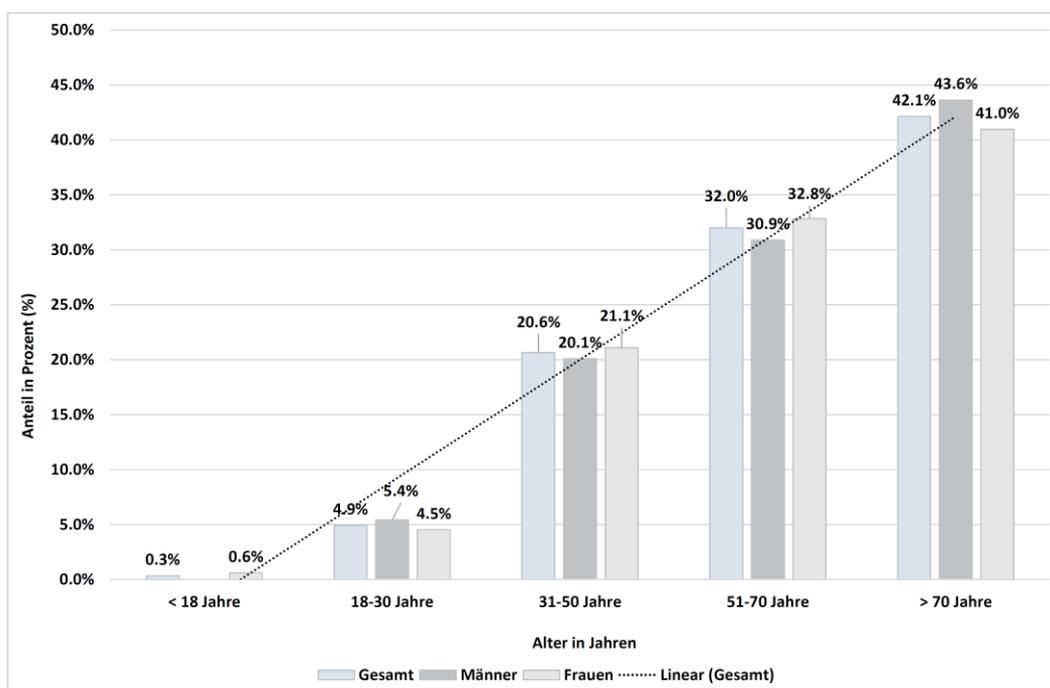


Abbildung 4: Absolute Geschlechtsverteilung der AE-Erkrankungsfälle (n=591) in Deutschland von 1992-2018 unterteilt nach Altersgruppen. (AE=alveoläre Echinokokkose). Eigene Darstellung nach [29].

Die errechneten Prävalenzen im Zeitraum von 1992-2018 ergaben für Männer 0,63 AE-Fälle pro 100.000 Einwohner und für Frauen 0,79 AE-Fälle pro 100.000 Einwohner bei einer Gesamtprävalenz von 0,71 AE-Fällen pro 100.000 Einwohner (Tabelle 2) [29]. Damit ist der Anteil der weiblichen Personen höher als der Anteil der männlichen Personen.

Tabelle 2: Geschlechtsspezifische Prävalenz der AE-Erkrankungsfälle (n=591) in Deutschland von 1992-2018. (AE=alveoläre Echinokokkose). Eigene Darstellung nach [29].

Geschlecht	n (%)	Prävalenz (1992-2018)
männlich	259 (43,8 %)	0,63 AE-Fälle pro 100.000
weiblich	332 (56,2 %)	0,79 AE-Fälle pro 100.000
gesamt	591 (100,0 %)	0,71 AE-Fälle pro 100.000

3.4 Geographische Verteilung der AE-Erkrankungsfälle in Deutschland

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie weisen statistisch signifikante Unterschiede in der regionalen Verteilung der AE-Erkrankungsfälle in Deutschland auf [29]. Die räumliche Autokorrelation unter Verwendung von Moran's I ergab eine heterogene Verteilung der Erkrankungsfälle konzentriert auf Süddeutschland mit $I=0,225517$, $Z=35,8182$ und $p < 0,001$ [29].

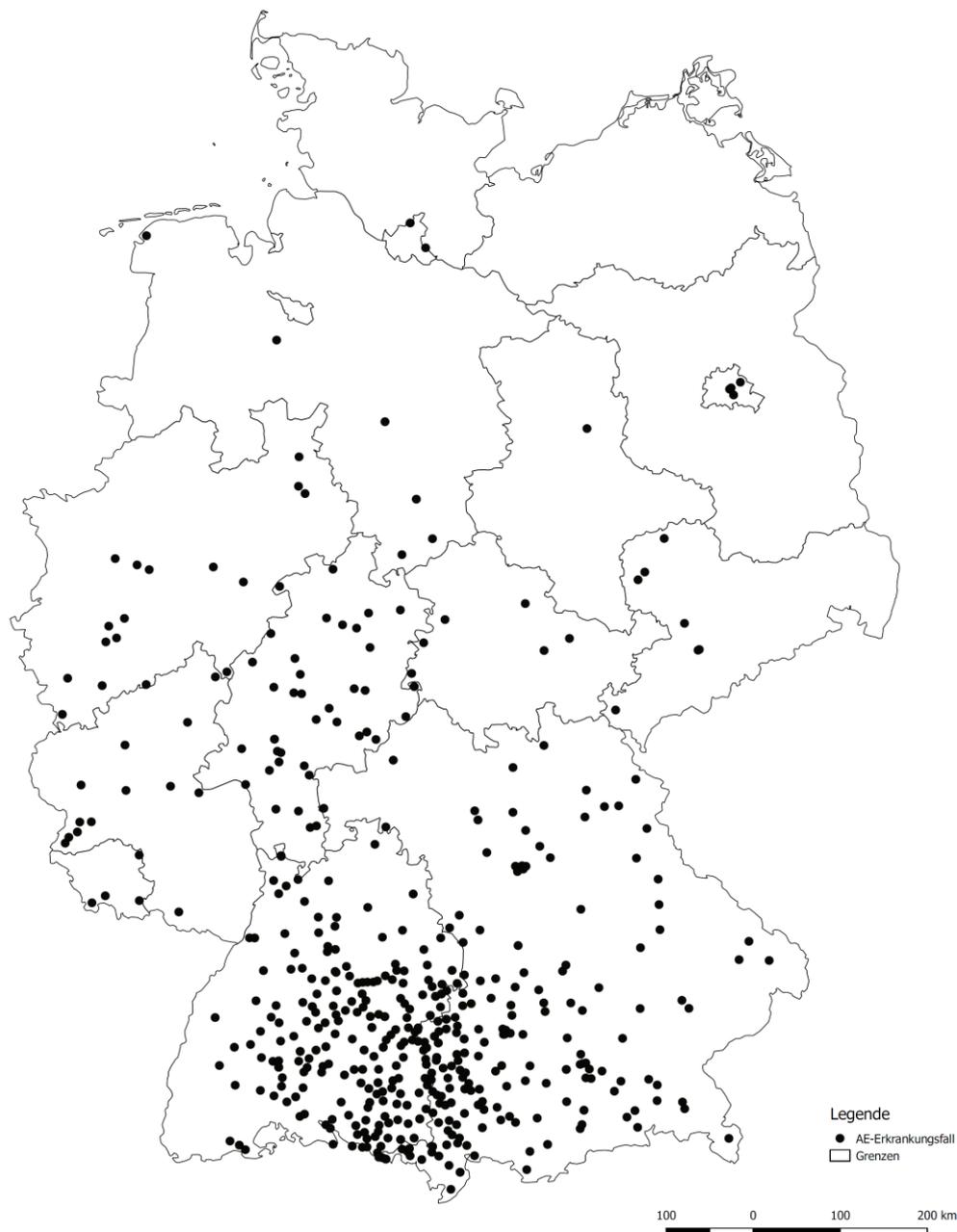


Abbildung 5: Punktdichte-Karte zur Darstellung der Verteilung der AE-Erkrankungsfälle ($n=591$) in Deutschland im Zeitraum von 1992-2018. Jeder Punkt repräsentiert einen Erkrankungsfall. ©GeoBasis-DE / BKG 2018 (Daten verändert) (AE=alveoläre Echinokokkose; km=Kilometer). Darstellung aus [29] mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

Anhand der Punktdichte-Karte lässt sich ebenso eine heterogene Verteilung der AE-Erkrankungsfälle in Deutschland darstellen (Abbildung 5) [29]. Jeder Punkt repräsentiert einen einzelnen Erkrankungsfall. Dabei zeigt sich eine erhöhte Konzentration der Erkrankungsfälle in Süddeutschland. Die Mehrzahl der AE-Erkrankungsfälle liegt demnach in den Bundesländern Baden-Württemberg und Bayern [29].

Mithilfe eines Voronoi-Diagramms ist zudem eine Zerlegung des gesamten Untersuchungsgebietes in einzelne Regionen möglich, wobei jede Voronoi-Region durch einen Erkrankungsfall in ihrem Zentrum bestimmt wird (Abbildung 6) [29]. Durch die Zerlegung des Raumes in Regionen entsteht eine Wabenstruktur mit Waben unterschiedlicher Größe. Die Größe und Verteilung der Wabenstruktur gibt Aufschluss über die Konzentration der Erkrankungsfälle innerhalb des Untersuchungsgebietes. Je kleiner die Waben, desto dichter liegen die einzelnen Erkrankungsfälle beieinander und desto höher ist die Konzentration der Fälle im untersuchten Gebiet. Anhand des Voronoi-Diagramms können somit mögliche Risikogebiete kartographisch erfasst und dargestellt werden.

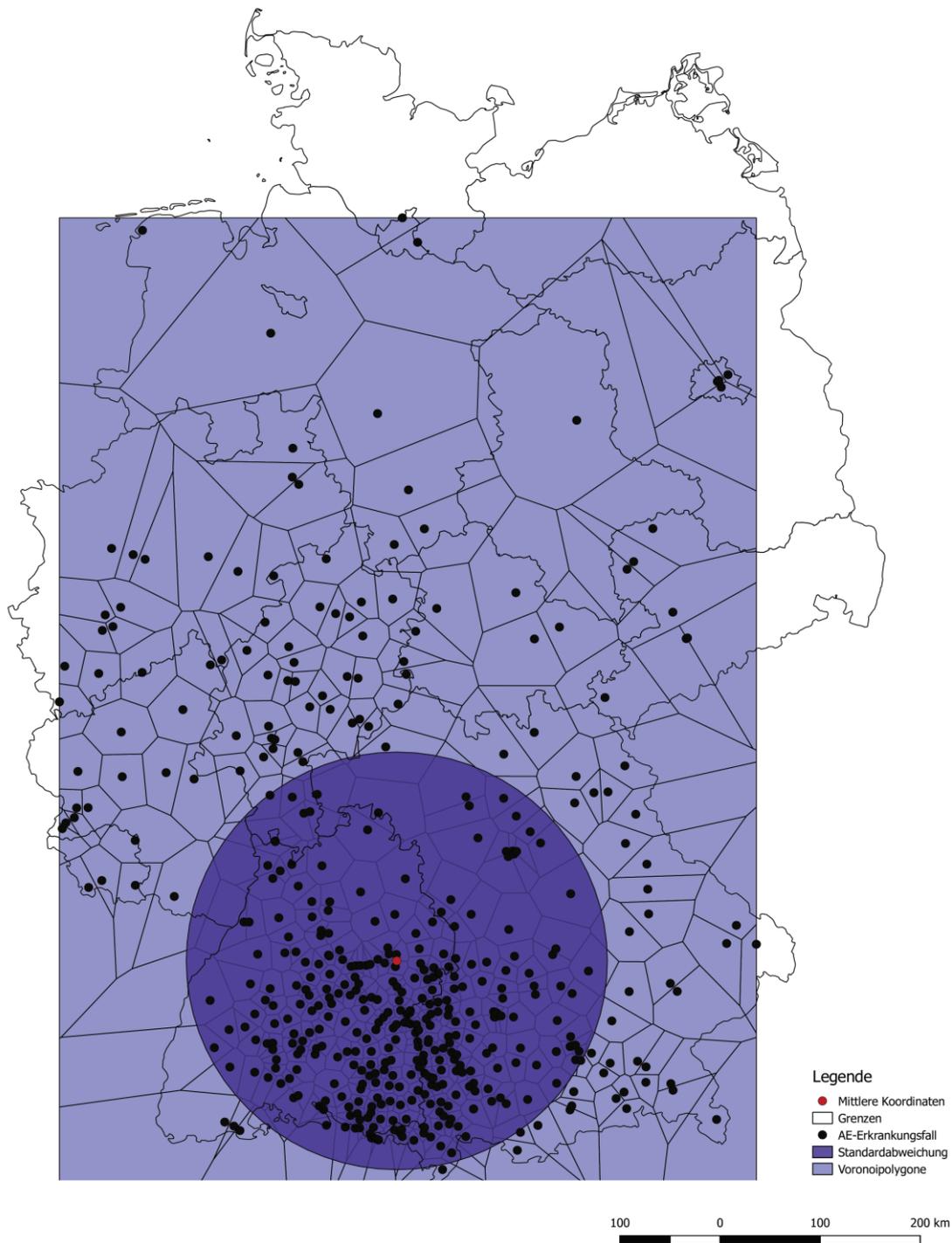


Abbildung 6: Voronoi-Diagramm zur Darstellung der Verteilung der AE-Erkrankungsfälle (n=591) in Deutschland im Zeitraum von 1992-2018. Jeder schwarze Punkt repräsentiert einen Erkrankungsfall. Der rote Punkt entspricht dem mittleren Punkt und somit dem Erkrankungsfall, der von allen Fällen im Untersuchungsgebiet am zentralsten liegt. Die Standardabweichung wird in Form der blau hinterlegten Kreisfläche dargestellt. Das Hochrisikogebiet liegt innerhalb dieser Standardabweichung. © GeoBasis-DE / BKG 2018 (Daten verändert) (AE=alveoläre Echinokokkose; km=Kilometer). Darstellung aus [29] mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

3.5 Einfluss des Niederschlags auf das Erkrankungsrisiko

In der vorliegenden Studie wurde zunächst der Einfluss des Niederschlags auf das Erkrankungsrisiko der AE untersucht. Abbildung 7 zeigt anhand der Jahresreferenzkarte des DWD die räumliche Verteilung der AE-Erkrankungsfälle im Untersuchungszeitraum von 1992-2018 in Bezug auf die Normwerte der durchschnittlichen Niederschlagshöhe in der Referenzperiode 1961-1990 in Deutschland [29]. Die durchschnittliche Niederschlagshöhe in der Referenzperiode 1961-1990 lag an den Wohnorten der Erkrankungsfälle bei $6,54 \pm 1,78$ mm.

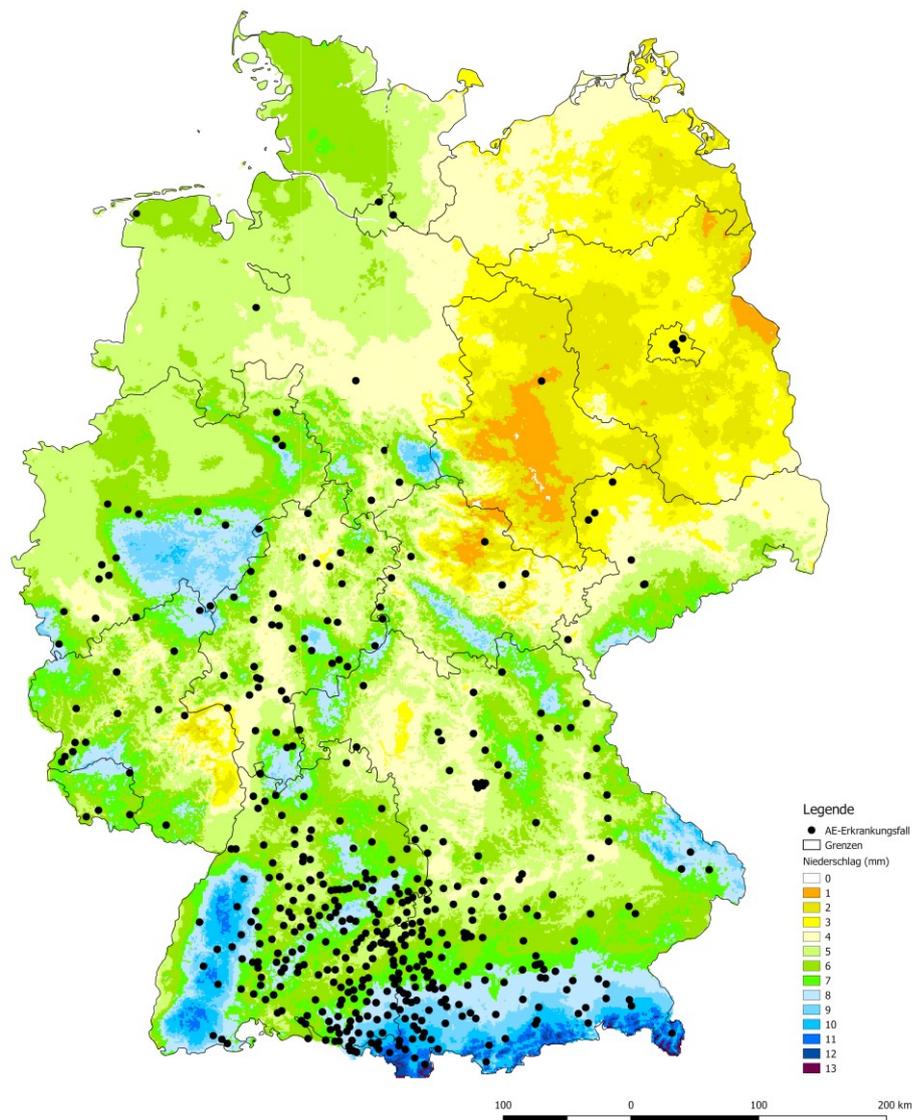


Abbildung 7: Jahresreferenzkarte für den Niederschlag – Räumliche Verteilung der untersuchten AE-Erkrankungsfälle (n=591) in Bezug auf die Normwerte der durchschnittlichen Niederschlagshöhe in der Referenzperiode 1961-1990 in Deutschland. © DWD 2018 (eigene Elemente ergänzt) (AE=alveoläre Echinokokkose; mm=Millimeter; km=Kilometer). Modifizierte Darstellung nach [29] mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

Es ist eine heterogene Verteilung der Erkrankungsfälle zu beobachten. Mit n=362 (61,3 %) liegt der größte Teil der Erkrankungsfälle in Regionen mit einer durchschnittlichen Niederschlagshöhe zwischen 5-7 mm. Weitere n=171 (28,9 %) Fälle liegen im Bereich zwischen 8-10 mm. Während in Regionen mit sehr geringen Niederschlagshöhen ≤ 1 mm sowie in Regionen mit sehr hohen Niederschlägen > 10 mm die Häufigkeit der Erkrankungsfälle unter 2 % liegt. Ein p-Wert von $< 0,0001$ bestätigt einen statistisch signifikanten Unterschied in der Verteilung der Erkrankungsfälle (Tabelle 3) [29].

Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung der AE-Erkrankungsfälle (n=591) in Deutschland von 1992-2018 unterteilt nach Niederschlagsklassen. (AE=alveoläre Echinokokkose; mm=Millimeter). Modifizierte Darstellung nach [29] mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

Niederschlag (mm)	n (%)	p-Wert (Chi-Square)
≤ 1 mm	2 (0,3 %)	$< 0,0001$
2-4 mm	48 (8,1 %)	
5-7 mm	362 (61,3 %)	
8-10 mm	171 (28,9 %)	
> 10 mm	8 (1,4 %)	

Die Ergebnisse der Auswertung zeigen, dass die überwiegende Anzahl der AE-Erkrankungsfälle mit n=362 (61,3 %) ihren Wohnsitz in Regionen mit einer durchschnittlichen Niederschlagshöhe zwischen 5-7 mm hat und somit der Niederschlagsklasse 3 zuzuordnen ist (Abbildung 8). Demzufolge kann in der vorliegenden Studie ein Zusammenhang zwischen der Niederschlagshöhe und dem Erkrankungsrisiko der AE in Deutschland bestätigt werden [29].

In Abbildung 9 ist die Jahresreferenzkarte für den Niederschlag in vergrößerter Darstellung der Hauptendemiegebiete in Süddeutschland zu sehen [29]. Die Normwerte der durchschnittlichen Niederschlagshöhe beziehen sich wie bereits in Abbildung 7 auf die Referenzperiode 1961-1990.

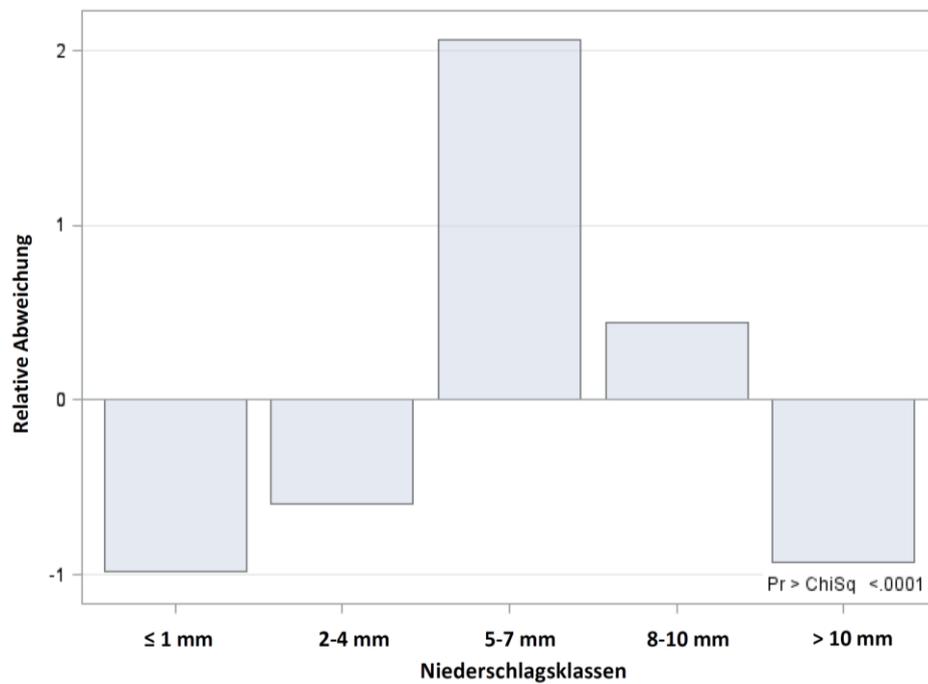


Abbildung 8: Verteilung der AE-Erkrankungsfälle ($n=591$) in Deutschland von 1992-2018 stratifiziert nach Niederschlagsklassen (Klasse 1 mit ≤ 1 mm; Klasse 2 mit 2-4 mm; Klasse 3 mit 5-7 mm; Klasse 4 mit 8-10 mm; Klasse 5 mit > 10 mm). (AE=alveoläre Echinokokkose; mm=Millimeter). Eigene Darstellung nach [29].

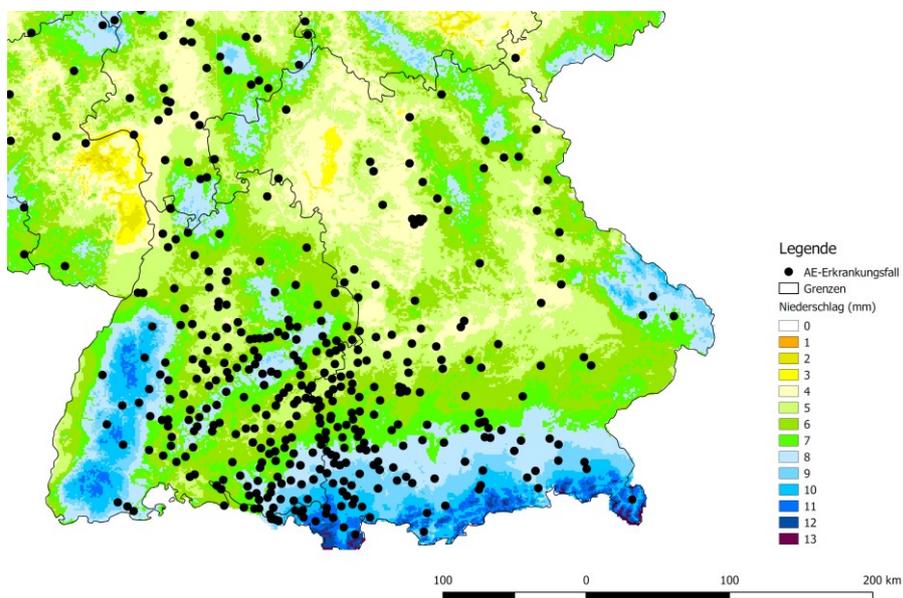


Abbildung 9: Vergrößerte Darstellung der Jahresreferenzkarte für den Niederschlag auf den Raum Süddeutschland – Räumliche Verteilung der untersuchten AE-Erkrankungsfälle ($n=591$) in Bezug auf die Normwerte der durchschnittlichen Niederschlagshöhe in der Referenzperiode 1961-1990 in Baden-Württemberg und Bayern. © DWD 2018 (eigene Elemente ergänzt) (AE=alveoläre Echinokokkose; mm=Millimeter; km=Kilometer). Modifizierte Darstellung nach [29] mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

3.6 Einfluss der Temperatur auf das Erkrankungsrisiko

Bei der Untersuchung zum Einfluss der Temperatur auf das Erkrankungsrisiko der AE ergaben sich ebenso statistisch signifikante Unterschiede in der Verteilung der AE-Erkrankungsfälle ($p < 0,0001$). Die räumliche Verteilung der AE-Erkrankungsfälle im Zeitraum von 1992-2018 bezogen auf die Normwerte der Durchschnittstemperaturen in der Referenzperiode 1961-1990 in Deutschland ist der Jahresreferenzkarte des DWD in Abbildung 10 zu entnehmen [29]. Die durchschnittliche Temperatur in der Referenzperiode 1961-1990 lag an den Wohnorten der AE-Fälle bei $13,46 \pm 0,58$ °C.

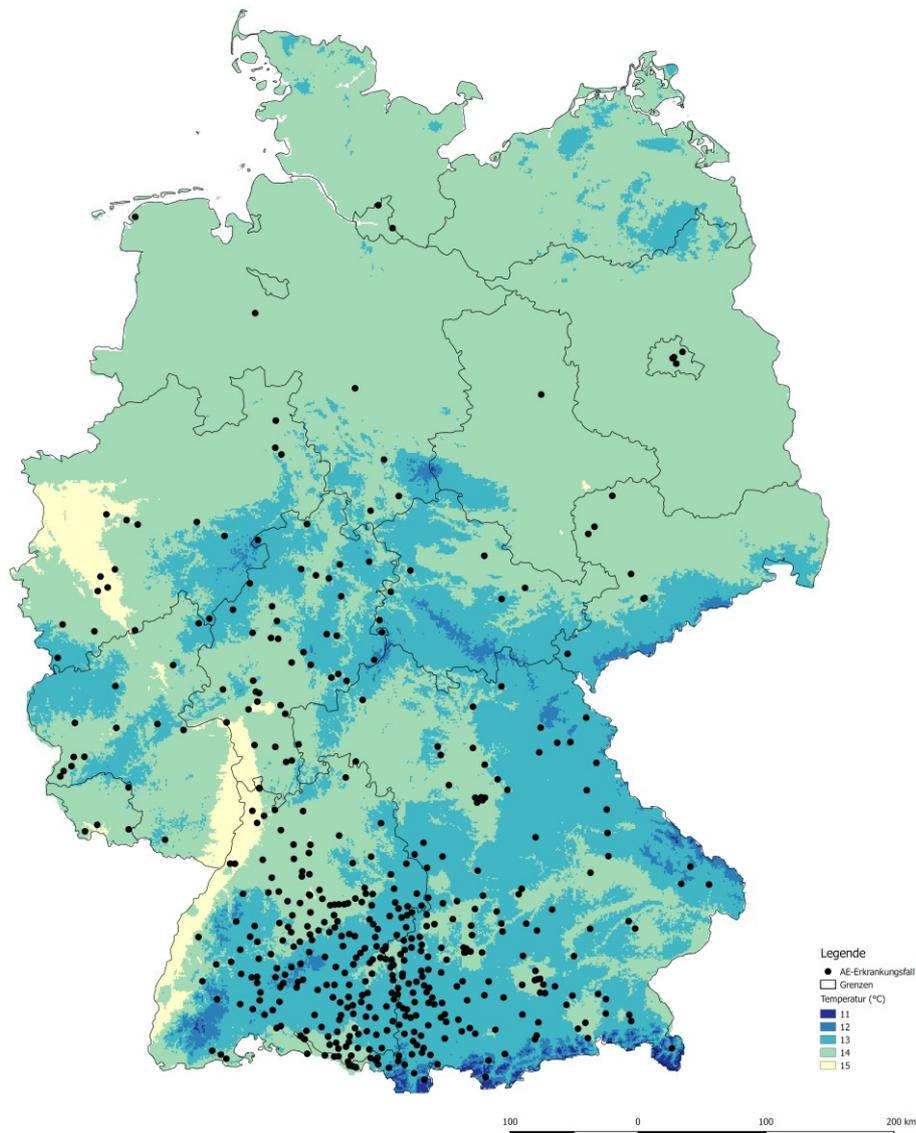


Abbildung 10: Jahresreferenzkarte für die Durchschnittstemperatur – Räumliche Verteilung der untersuchten AE-Erkrankungsfälle ($n=591$) in Bezug auf die Normwerte der durchschnittlichen Temperatur in der Referenzperiode 1961-1990 in Deutschland. © DWD 2018 (eigene Elemente ergänzt) (AE=alveoläre Echinokokkose; °C=Grad Celsius; km=Kilometer). Modifizierte Darstellung nach [29] mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

N=321 (54,3 %) der Erkrankungsfälle befinden sich in Regionen mit einer Durchschnittstemperatur von 13 °C und stellen somit den höchsten Wert dar. Weitere n=248 (42,0 %) Fälle leben in Regionen mit einer durchschnittlichen Temperatur von 14 °C. In Regionen mit Temperaturen ≤ 12 °C und ≥ 15 °C ist die Anzahl der Fälle signifikant gering und liegt unter 4 % (Tabelle 4) [29].

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung der AE-Erkrankungsfälle (n=591) in Deutschland von 1992-2018 unterteilt nach Temperaturklassen. (AE=alveoläre Echinokokkose; °C=Grad Celsius). Modifizierte Darstellung nach [29] mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

Temperatur (°C)	n (%)	p-Wert (Chi-Square)
≤ 11 °C	2 (0,3 %)	< 0,0001
12 °C	3 (0,5 %)	
13 °C	321 (54,3 %)	
14 °C	248 (42,0 %)	
≥ 15 °C	17 (2,9 %)	

Es zeigt sich demnach eine hohe Prävalenz der Erkrankungsfälle mit n=569 (96,3 %) in Regionen mit einer durchschnittlichen Temperatur zwischen 13-14 °C, weshalb die Mehrheit der Erkrankungsfälle in den Temperaturklassen 3 und 4 zu finden ist (Abbildung 11). Die Untersuchungen bestätigen somit eine Korrelation zwischen der Temperatur und dem Erkrankungsrisiko der AE in Deutschland [29].

Abbildung 12 zeigt nochmals die Normwerte der durchschnittlichen Temperatur in der Referenzperiode 1961-1990 in vergrößerter Darstellung der Jahresreferenzkarte auf die Hauptendemiegebiete im süddeutschen Raum [29].

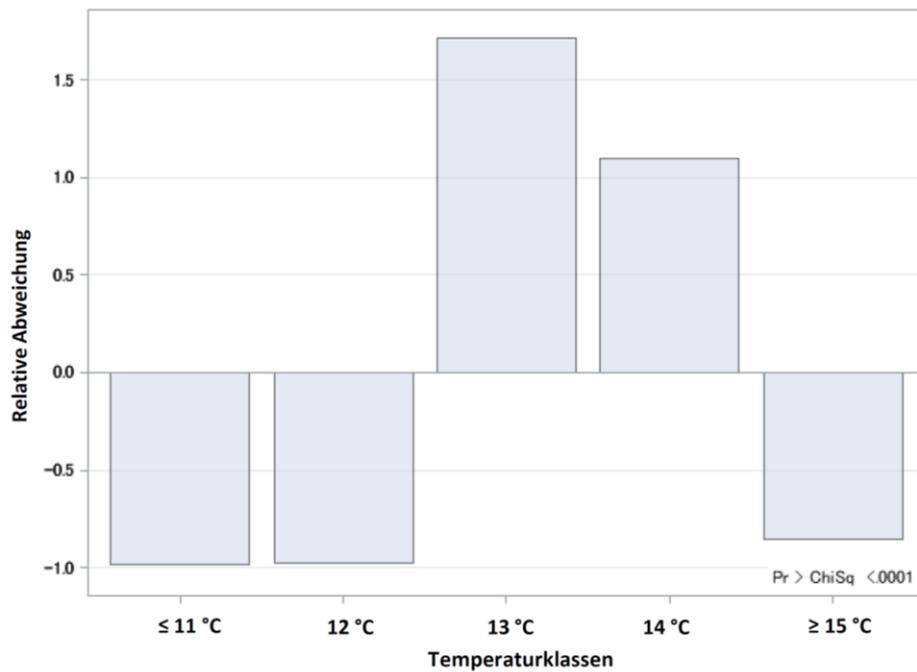


Abbildung 11: Verteilung der AE-Erkrankungsfälle ($n=591$) in Deutschland von 1992-2018 stratifiziert nach Temperaturklassen (Klasse 1 mit ≤ 11 °C; Klasse 2 mit 12 °C; Klasse 3 mit 13 °C; Klasse 4 mit 14 °C; Klasse 5 mit ≥ 15 °C). (AE=alveoläre Echinokokkose; °C=Grad Celsius). Eigene Darstellung nach [29].

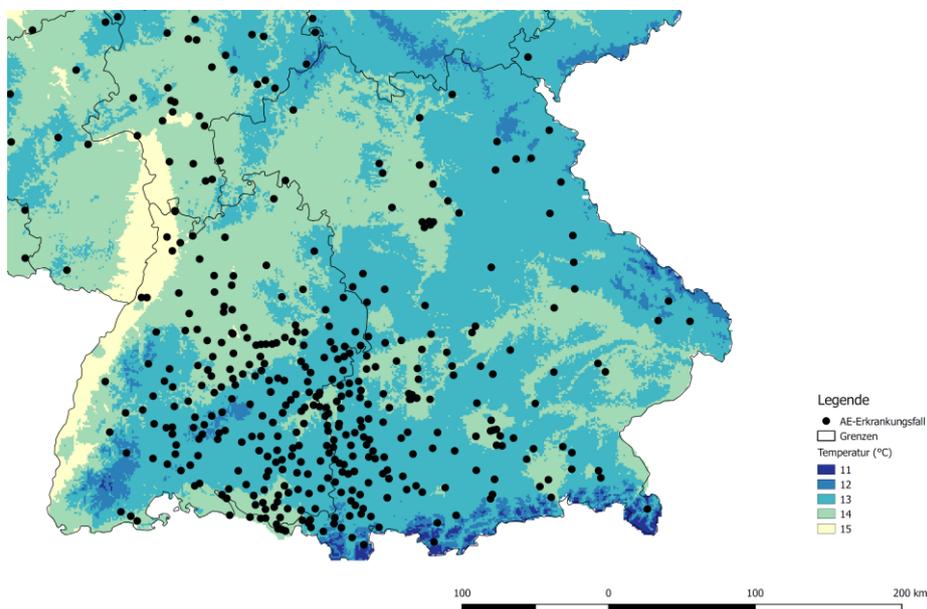


Abbildung 12: Vergrößerte Darstellung der Jahresreferenzkarte für die Durchschnittstemperatur auf den Raum Süddeutschland – Räumliche Verteilung der untersuchten AE-Erkrankungsfälle ($n=591$) in Bezug auf die Normwerte der durchschnittlichen Temperatur in der Referenzperiode 1961-1990 in Baden-Württemberg und Bayern. © DWD 2018 (eigene Elemente ergänzt) (AE=alveoläre Echinokokkose; °C=Grad Celsius; km=Kilometer). Modifizierte Darstellung nach [29] mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

3.7 Einfluss der Höhenlage auf das Erkrankungsrisiko

In der vorliegenden Studie konnte ein Einfluss der Höhenlage auf das Erkrankungsrisiko der AE nachgewiesen werden ($p < 0,0001$). Der Datenbestand wurde hierzu mit den entsprechenden Höhenlagen ü. NHN referenziert. Die Darstellung erfolgte anhand des DGM1000 des BKG (Abbildung 13) [29]. Die durchschnittliche Höhe an den Wohnorten der Erkrankungsfälle lag bei $483,79 \pm 206,69$ m ü. NHN [29].

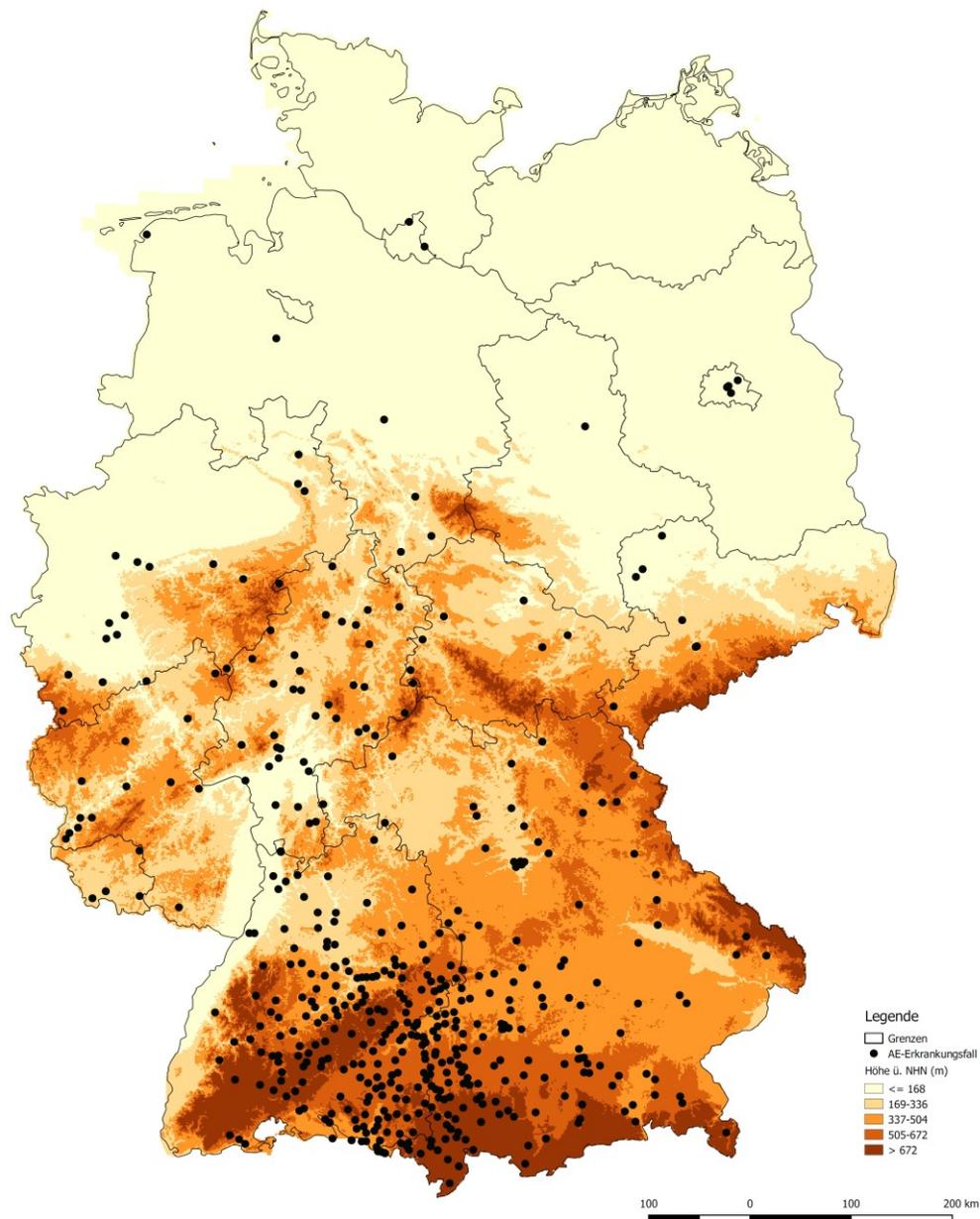


Abbildung 13: DGM1000 – Räumliche Verteilung der untersuchten AE-Erkrankungsfälle ($n=591$) in Bezug auf Höhenlagen ü. NHN in Deutschland. © GeoBasis-DE / BKG 2018 (Daten verändert) (AE=alveoläre Echinokokkose; DGM1000=Digitales Geländemodell Gitterweite 1.000 m; ü. NHN=über Normalhöhennull; m=Meter; km=Kilometer). Darstellung aus [29] mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

Die Ergebnisse zeigen eine heterogene Verteilung der AE-Fälle konzentriert auf den Süden Deutschlands. Höhenlagen zwischen 505-672 m ü. NHN weisen mit n=201 (34,0 %) die höchste Anzahl an AE-Fällen auf. Weitere n=176 (29,8 %) befinden sich in Höhenlagen zwischen 337-504 m ü. NHN. Die geringste Anzahl an Fällen mit n=48 (8,1 %) befindet sich in Regionen mit einer Höhenlage ≤ 168 m ü. NHN. Ebenso weisen Höhenlagen > 672 m ü. NHN eine signifikant geringe Anzahl an Fällen mit n=85 (14,4 %) auf (Tabelle 5) [29].

Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung der AE-Erkrankungsfälle (n=591) in Deutschland von 1992-2018 unterteilt nach Höhenklassen ü. NHN. (AE=alveoläre Echinokokkose; ü. NHN=über Normalhöhennull; m=Meter). Modifizierte Darstellung nach [29] mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

Höhe ü. NHN (m)	n (%)	p-Wert (Chi-Square)
≤ 168 m	48 (8,1 %)	$< 0,0001$
169-336 m	81 (13,7 %)	
337-504 m	176 (29,8 %)	
505-672 m	201 (34,0 %)	
> 672 m	85 (14,4 %)	

In Abbildung 14 sind in der Häufigkeitsverteilung unterteilt nach Höhenklassen ü. NHN zwei Gipfel zu erkennen.

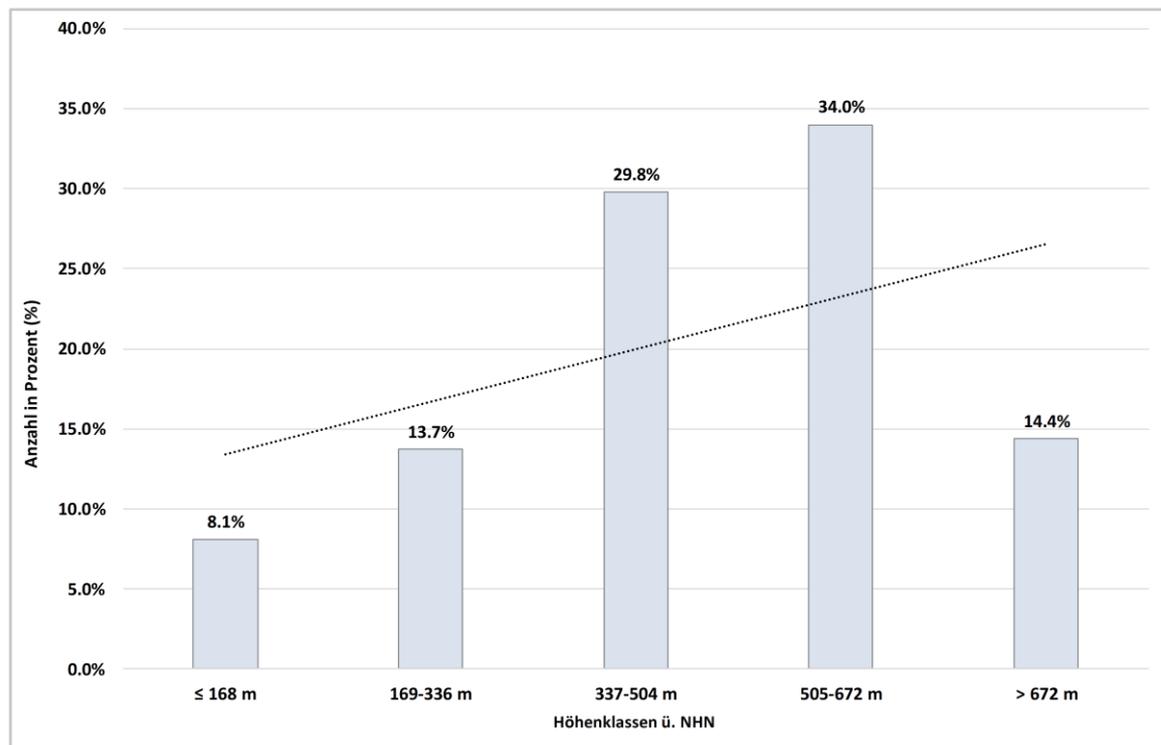


Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung der AE-Erkrankungsfälle ($n=591$) in Deutschland von 1992-2018 unterteilt nach Höhenklassen ü. NHN. Darstellung in Form eines Säulendiagramms (Klasse 1 mit ≤ 168 m; Klasse 2 mit 169-336 m; Klasse 3 mit 337-504 m; Klasse 4 mit 505-672 m; Klasse 5 mit > 672 m). (AE=alveoläre Echinokokkose; ü. NHN= über Normalhöhennull; m=Meter). Eigene Darstellung nach [29].

Demnach liegt die Mehrzahl der Erkrankungsfälle mit $n=377$ (63,8 %) in Höhenlagen zwischen 337-672 m ü. NHN und kann dementsprechend den Höhenklassen 3 und 4 zugeordnet werden (Abbildungen 15 und 16) [29].

Abbildung 17 illustriert eine vergrößerte Darstellung des DGM1000 mit Schwerpunkt auf die Hauptendemiegebiete in Süddeutschland [29].

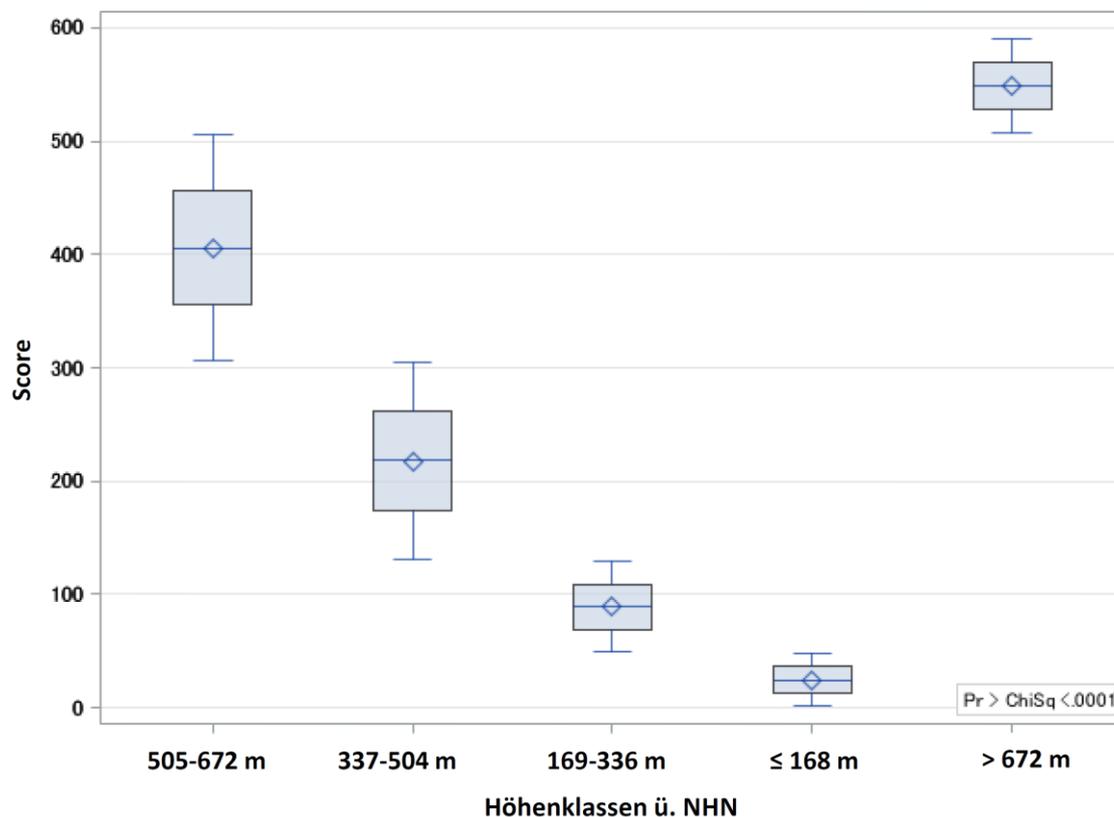


Abbildung 15: Box-Plot zur Darstellung der Verteilung der AE-Erkrankungsfälle ($n=591$) in Deutschland von 1992-2018 unterteilt nach Höhenklassen ü. NHN (Klasse 1 mit ≤ 168 m; Klasse 2 mit 169-336 m; Klasse 3 mit 337-504 m; Klasse 4 mit 505-672 m; Klasse 5 mit > 672 m). (AE=alveoläre Echinokokkose; ü. NHN=über Normalhöhennull; m=Meter). Eigene Darstellung nach [29].

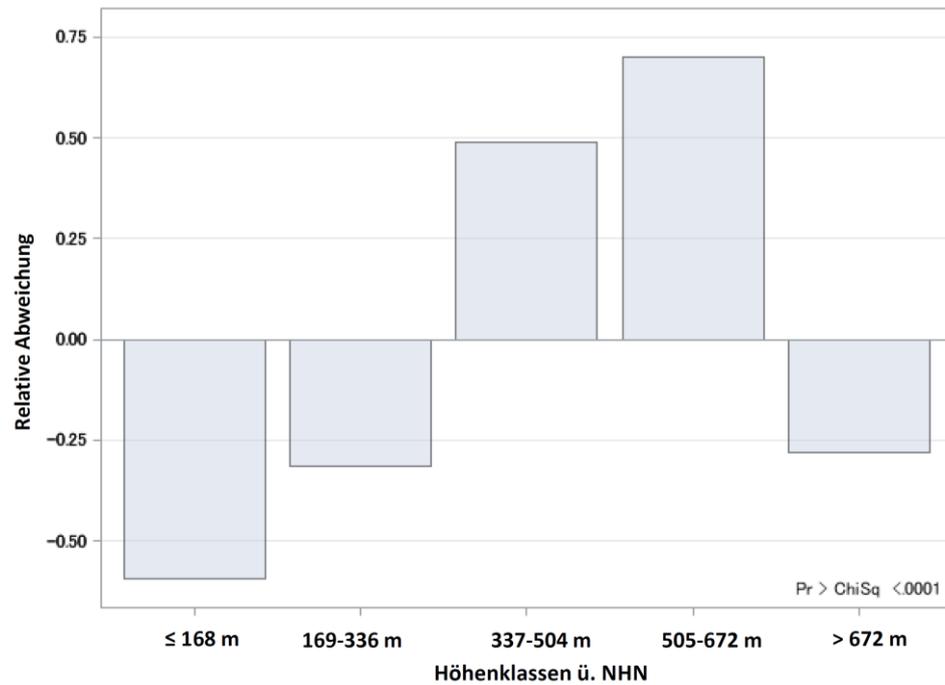


Abbildung 16: Verteilung der AE-Erkrankungsfälle ($n=591$) in Deutschland von 1992-2018 stratifiziert nach Höhenklassen ü. NHN (Klasse 1 mit ≤ 168 m; Klasse 2 mit 169-336 m; Klasse 3 mit 337-504 m; Klasse 4 mit 505-672 m; Klasse 5 mit > 672 m). (AE=alveoläre Echinokokkose; ü. NHN=über Normalhöhennull; m=Meter). Eigene Darstellung nach [29].

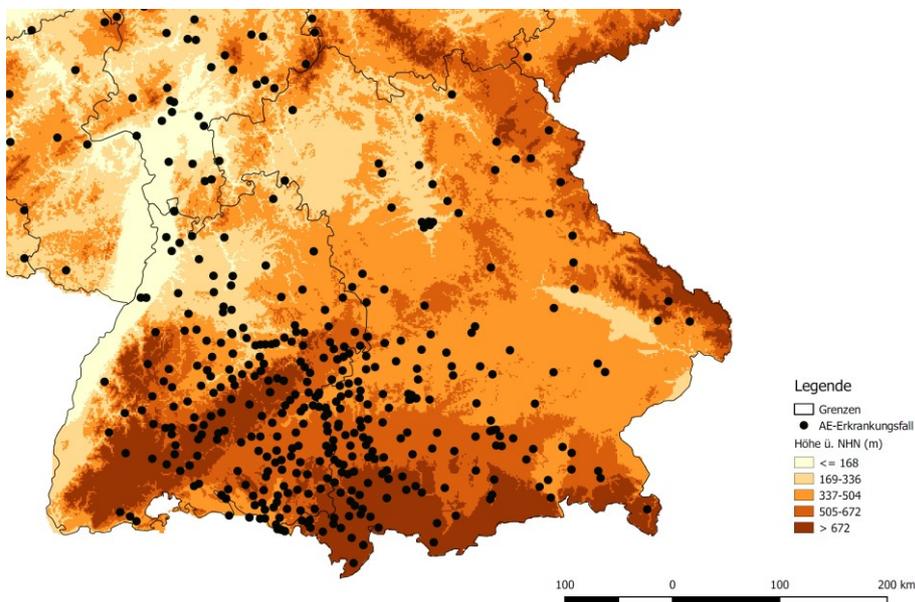


Abbildung 17: Vergrößerte Darstellung des DGM1000 auf den Raum Süddeutschland – Räumliche Verteilung der untersuchten AE-Erkrankungsfälle ($n=591$) in Bezug auf Höhenlagen ü. NHN in Baden-Württemberg und Bayern. © GeoBasis-DE / BKG 2018 (Daten verändert) (AE=alveoläre Echinokokkose; DGM1000=Digitales Geländemodell Gitterweite 1.000 m; ü. NHN=über Normalhöhennull; m=Meter; km=Kilometer). Darstellung aus [29] mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

3.8 Einfluss der Landschaftsstrukturen auf das Erkrankungsrisiko

Die Ergebnisse zum Einfluss der Landschaftsstrukturen auf das Erkrankungsrisiko der AE weisen signifikante Unterschiede in der regionalen Verteilung der Erkrankungsfälle auf. Anhand des DLM250 des BKG lässt sich eine heterogene Verteilung der AE-Erkrankungsfälle in Deutschland darstellen (Abbildung 18) [29].

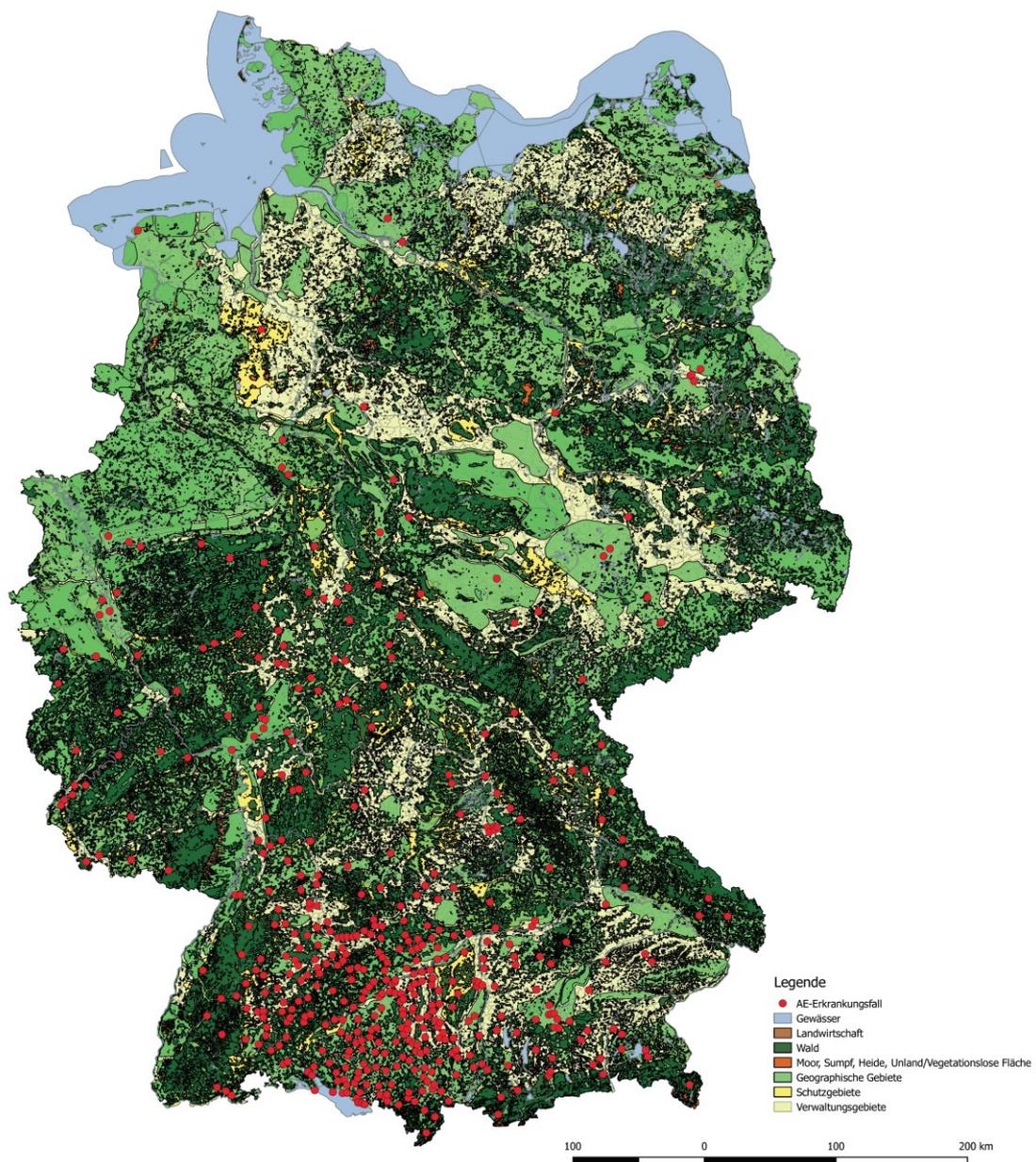


Abbildung 18: DLM250 – Räumliche Verteilung der untersuchten AE-Erkrankungsfälle (n=591) in Bezug auf Landschaftsstrukturen in Deutschland. © GeoBasis-DE / BKG 2018 (Daten verändert) (AE=alveoläre Echinokokkose; DLM250=Digitales Landschaftsmodell 1:250.000; km=Kilometer). Darstellung aus [29] mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

Es ist eine hohe Konzentration der Erkrankungsfälle mit $n=357$ (60,4 %) unter der Objektart Geographische Gebiete zu beobachten. Mit $n=120$ (20,3 %) Fällen stellen die Schutzgebiete den zweithöchsten Wert dar. $N=31$ (5,2 %) AE-Fälle liegen in den Verwaltungsgebieten. Weitere $n=67$ (11,3 %) der Fälle befinden sich in der Objektart Wald. Bei den Objektarten Gewässer, Moor, Sumpf, Heide, Unland/Vegetationslose Fläche und Landwirtschaft ist die Fallzahl mit unter 3 % signifikant gering (Tabelle 6) [29].

Table 6: Häufigkeitsverteilung der AE-Erkrankungsfälle ($n=591$) in Deutschland von 1992-2018 unterteilt nach topographischen Objektarten der Landschaft. (AE=alveoläre Echinokokkose). Modifizierte Darstellung nach [29] mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

Objektart	n (%)
Gewässer	11 (1,9 %)
Landwirtschaft	1 (0,2 %)
Wald	67 (11,3 %)
Moor, Sumpf, Heide, Unland/Vegetationslose Fläche	4 (0,7 %)
Geographische Gebiete	357 (60,4 %)
Schutzgebiete	120 (20,3 %)
Verwaltungsgebiete	31 (5,2 %)

Demnach fällt die Mehrzahl der Erkrankungsfälle mit $n=508$ (85,9 %) unter die Objektarten Geographische Gebiete, Schutzgebiete und Verwaltungsgebiete, welche Regionen darstellen, die dem natürlichen Lebensraum des Menschen entsprechen. Den Ergebnissen der Untersuchung zufolge besteht demnach ein Zusammenhang zwischen der Verteilung der Landschaftsstrukturen und dem Auftreten der AE in Deutschland [29].

Eine vergrößerte Darstellung des DLM250 mit Schwerpunkt auf die Hauptendemiegebiete in Süddeutschland ist Abbildung 19 zu entnehmen [29].

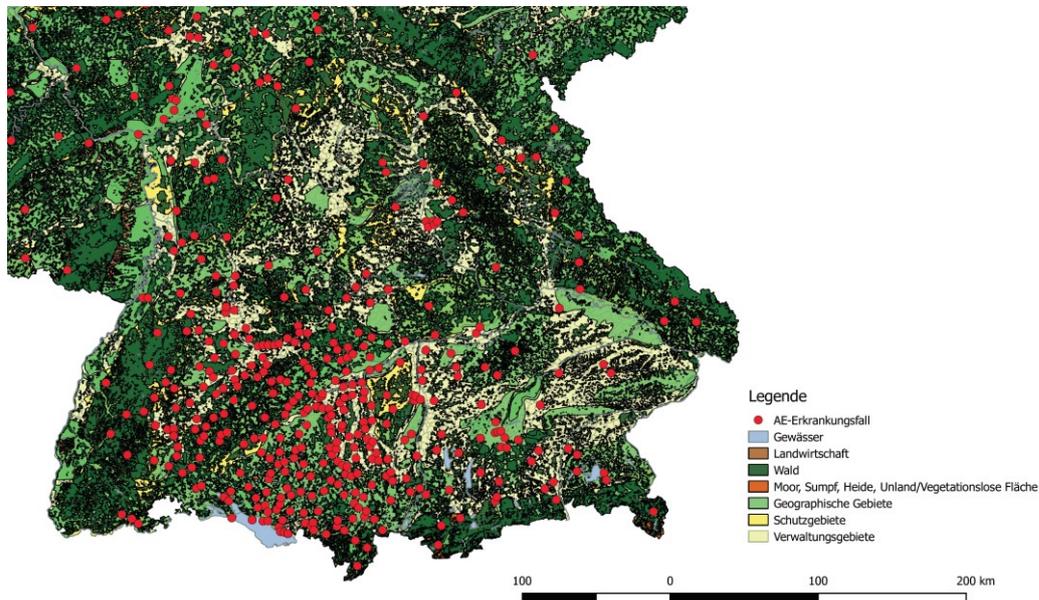


Abbildung 19: Vergrößerte Darstellung des DLM250 auf den Raum Süddeutschland – Räumliche Verteilung der untersuchten AE-Erkrankungsfälle ($n=591$) in Bezug auf Landschaftsstrukturen in Baden-Württemberg und Bayern. © GeoBasis-DE / BKG 2018 (Daten verändert) (AE=alveoläre Echinokokkose; DLM250=Digitales Landschaftsmodell 1:250.000; km=Kilometer). Modifizierte Darstellung nach [29] mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

4 Diskussion

Die alveoläre Echinokokkose ist eine Seltene Erkrankung, die weltweit niedrige Prävalenzen aufweist. Die Fallzahlen in Deutschland sind für diese Erkrankung ebenfalls signifikant gering [18, 26]. Trotz der niedrigen Prävalenz zeigt sich dennoch eine heterogene Verteilung der AE-Erkrankungsfälle in Deutschland mit einer erhöhten Konzentration auf den süddeutschen Raum. In einer aktuellen Studie konnten Schmidberger et al. 2018 bereits die Hochrisikogebiete in der Bundesrepublik Deutschland identifizieren [58]. Bayern und Baden-Württemberg stellen demnach die Hauptendemiegebiete Deutschlands dar [58]. Die geographische Verbreitung der End- und Zwischenwirte von *Echinococcus multilocularis* reicht in Deutschland allerdings weit über die detektierten Hochrisikogebiete hinaus [26, 27]. Demzufolge kann kein direkter Zusammenhang zwischen dem Auftreten humaner AE-Fälle und der Verbreitung des natürlichen End- und Zwischenwirts angenommen werden. In Anbetracht der differierenden klimatischen Verhältnisse und der topographischen Unterschiede Deutschlands in Bezug auf die heterogene Verteilung der AE-Erkrankungsfälle, liegt hingegen ein möglicher Einfluss des Klimas, der Höhenlage und der Landschaftsstrukturen auf das Erkrankungsrisiko der AE nahe. Aktuelle Studien aus China und Frankreich konnten bereits einen Einfluss dieser Faktoren auf das Erkrankungsrisiko bestätigen [13, 14, 31, 46]. In Deutschland gab es bisher keine vergleichbaren Studien, die einen solchen Zusammenhang belegen.

In der vorliegenden Studie konnte nun auch in Deutschland ein signifikanter Zusammenhang zwischen geographischen Faktoren und dem Auftreten humaner AE-Erkrankungsfälle im Untersuchungszeitraum von 1992-2018 nachgewiesen werden [29]. Neben der Höhenlage wurden die Parameter Temperatur, Niederschlag sowie Landschaftsbedeckung in die Untersuchung miteinbezogen und mit der Verteilung der Erkrankungsfälle aus dem Zeitraum 1992-2018 korreliert. Die Auswertung der erhobenen Parameter zeigte eine signifikante Übereinstimmung mit der Verteilung der AE-Erkrankungsfälle in Deutschland [29].

Den Ergebnissen der Untersuchung zufolge, besteht in Deutschland in höher gelegenen Regionen mit einer erhöhten Niederschlagsrate und mäßigen Durchschnittstemperaturen ein erhöhtes Risiko an einer AE zu erkranken. Ebenso, aber in einem geringeren Ausmaß, konnte ein Einfluss der Landschaftsstrukturen auf das Erkrankungsrisiko der AE nachgewiesen werden [29].

4.1 Erkrankungsrisiko der AE in Abhängigkeit von der Höhenlage

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zum Einfluss der Höhenlage stützen die Hypothese, dass in höher gelegenen Regionen ein zunehmendes Erkrankungsrisiko für eine AE besteht [29]. Die höchste Anzahl an Erkrankungsfällen ($n=201/591$) in Deutschland lebt in Regionen mit einer Höhe zwischen 505-672 m ü. NHN und ist auf den süddeutschen Raum verteilt [29]. Hier sind insbesondere höher gelegene Regionen wie die Schwäbische Alb, das Alpenvorland und die Bayerischen Alpen zu nennen, die bereits als Hochrisikogebiete eingestuft wurden [58]. Die höchste Fallzahl konnte in Leutkirch im Allgäu ($n=9/591$) registriert werden, das auf einer Höhe von 654 m ü. NHN liegt. Auffällig ist, dass im direkt benachbarten Isny im Allgäu ($n=0/591$) mit einer Höhenlage von 704 m ü. NHN jedoch kein einziger Erkrankungsfall vorliegt [58]. Diese Diskrepanz bestätigt allerdings die Resultate der vorliegenden Studie, in denen bundesweit niedrigere Fallzahlen ($n=85/591$) in Regionen mit einer Höhe über 672 m ü. NHN zu beobachten sind und damit verbunden ein in Deutschland offenbar geringeres Erkrankungsrisiko für eine AE in Höhenlagen über 672 m ü. NHN besteht.

Der in dieser Studie erbrachte Nachweis eines erhöhten Erkrankungsrisikos für eine AE in höher gelegenen Regionen bestätigt die Resultate bereits früher durchgeführter Studien aus Frankreich und China [14, 46]. In Frankreich ist der Anteil der Bevölkerung in höher gelegenen Regionen mit Bergklima gegenüber der restlichen Bevölkerung einem 133-fach (95 % Konfidenzintervall: 95-191) erhöhten Erkrankungsrisiko für eine AE ausgesetzt [46]. Aufgrund der Tatsache, dass es in höheren Lagen in den Wintermonaten regelmäßig zu vermehrtem Schneefall kommt, ist eine veränderte Interaktion zwischen End- und Zwischenwirt in höher gelegenen Regionen denkbar. Piarroux et al. 2015 zufolge könnten demnach schneebedeckte Böden dem Fuchs die Jagd seiner Beute erleichtern und somit zu einer erhöhten Infektionsrate in Füchsen beitragen [46].

Des Weiteren zeigt eine aktuelle Studie aus China, dass für die Bevölkerung in den Bergregionen im Süden des autonomen Gebietes Ningxia ein hohes Erkrankungsrisiko für eine AE besteht [14]. Allerdings findet sich hier eine erhöhte Prävalenz der AE erst in Höhenlagen über 1.500 m ü. NHN [14]. Die Ergebnisse aus China stehen damit im Widerspruch zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie und der Annahme, dass das Erkrankungsrisiko in Höhenlagen über 672 m ü. NHN wieder abnimmt. Jedoch ist anzumerken, dass diese Region in China in einem Höhenbereich zwischen 1.000 und 3.500 m ü. NHN liegt und daher ein direkter Vergleich der Ergebnisse nicht möglich ist [14].

4.2 Einfluss von Niederschlag und Temperatur auf das Erkrankungsrisiko

In aktuellen Studien aus China und Frankreich konnte bereits ein Beweis für den Einfluss von Niederschlag und Temperatur auf das Erkrankungsrisiko der AE erbracht werden [13, 14, 46]. In Frankreich zeigt sich demnach ein starker Anstieg des Erkrankungsrisikos in Regionen mit einer hohen jährlichen Niederschlagsrate und kalten Temperaturen in den Wintermonaten [46]. Ebenso konnte nun auch in Deutschland eine erhöhte Prävalenz humaner AE-Fälle (n=362/591) in niederschlagsreichen Regionen festgestellt werden [29]. Dem ist hinzuzufügen, dass bereits in einer früheren Studie aus Deutschland in Regionen mit einer hohen Niederschlagsrate eine auffällig hohe Prävalenz von *Echinococcus multilocularis* in Füchsen beobachtet werden konnte [34].

Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen zudem eine sehr hohe Konzentration der Erkrankungsfälle (n=569/591) in Deutschland in Regionen mit einer durchschnittlichen Temperatur zwischen 13-14 °C. Damit liegen die Temperaturen in den deutschen Hochrisikogebieten höher als die der Vergleichsstudien aus Frankreich und China [14, 46]. In der vorliegenden Studie konnte somit kein Zusammenhang zwischen Temperaturen unter dem Jahresmittel (< 8,2 °C) und einem erhöhten Erkrankungsrisiko für eine AE bestätigt werden [23]. Jedoch entsprechen die vorliegenden Temperaturwerte den Normwerten der gemäßigten Klimazone mit einer Jahresmitteltemperatur < 20 °C [24]. Die Ergebnisse der Untersuchung decken sich somit mit dem bisherigen Wissensstand, dass *Echinococcus multilocularis* vorwiegend in der gemäßigten Klimazone der nördlichen Hemisphäre zu finden ist [38].

Generell scheinen die gemäßigten Temperaturen und die erhöhten Niederschläge in den detektierten Risikogebieten optimale Bedingungen für die Vitalität der Bandwurmeier darzustellen. Während kalte Temperaturen die Vitalität der Bandwurmeier nur in einem geringen Ausmaß beeinflussen, ist ihre Resistenz gegenüber höheren Temperaturen und Trockenheit sehr gering [28, 68].

4.3 Erkrankungsrisiko der AE in Bezug auf Landschaftsstrukturen

Die Untersuchung zum Einfluss der Landschaftsstrukturen auf das Erkrankungsrisiko der AE ergab, dass die Mehrzahl der Erkrankungsfälle (n=508/591) auf Gebiete (Geographische Gebiete, Schutz- und Verwaltungsgebiete) verteilt ist, die dem natürlichen Lebensraum des Menschen entsprechen [29]. Darunter fallen Gebirge, Täler und verschiedene Landschaftsformen, ebenso wie die Siedlungsflächen und Wohngebiete der Bevölkerung [5].

Während in Deutschland die Fallzahlen (n=11/591) in der Nähe von Gewässern signifikant gering sind, zeigt sich in China hingegen eine erhöhte Prävalenz der AE in Regionen, die sich in der näheren Umgebung von Gewässern befinden [13, 29]. Ein möglicher Grund für die höheren Fallzahlen könnte eine Verunreinigung des Trinkwassers mit den infektiösen Bandwurmeiern sein [70, 74]. Im Süden von Ningxia in China ist die Bevölkerung aufgrund eines Mangels an Leitungswasser auf eine natürliche Trinkwasserversorgung angewiesen und bezieht daher ihr Trinkwasser aus Brunnen und saisonalen Bächen, zu denen auch mit *Echinococcus multilocularis* infizierte Hunde und andere Tiere uneingeschränkter Zugang haben [74]. Demzufolge ist in diesen Regionen ein erhöhtes Übertragungsrisiko von *Echinococcus multilocularis* auf den Menschen anzunehmen [74]. Ebenso konnte auf der tibetischen Hochebene in Sichuan ein Anstieg des Erkrankungsrisikos unter schlechten hygienischen Bedingungen beobachtet werden. Neben fehlendem Händewaschen vor der Nahrungsaufnahme und der Verunreinigung der Nahrung durch den Kontakt mit Fliegen scheint auch hier das Trinken von ungekochtem Wasser aus natürlichen Quellen und Bächen einen zusätzlichen Faktor für ein erhöhtes Erkrankungsrisiko darzustellen [70]. Des Weiteren zeigt sich zudem in Deutschland im Vergleich zum benachbarten Frankreich ein scheinbar niedrigeres Erkrankungsrisiko für eine AE in waldreichen Regionen [46].

Dies lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass die bewaldete Fläche in Frankreich flächenmäßig größer ist als in Deutschland [60]. Die Anzahl der gemeldeten Jäger für das Jagdjahr 2016 ergab außerdem für Frankreich 1.331.000 Jäger, in Deutschland hingegen waren es nur 351.000 Jäger [59].

Neben einem hohen Erkrankungsrisiko für eine AE in waldreichen Regionen, konnte in Frankreich zudem ein Anstieg des Erkrankungsrisikos in Regionen mit einem hohen Anteil an Wiesen- und Weideflächen festgestellt werden [46]. Bereits in früheren Studien konnten in Frankreich in diesen Regionen zyklische Populationsausbrüche von Wühlmäusen, insbesondere *Microtus arvalis* und *Arvicola terrestris*, beobachtet werden, welche zu einer starken Zunahme der Populationsdichte führten [30, 69]. Während einer solchen Phase ernähren sich Füchse fast ausschließlich von diesen Nagetieren. Demzufolge steigt die Prävalenz infizierter Füchse drastisch an und somit auch das Übertragungsrisiko von *Echinococcus multilocularis* auf den Menschen [30, 69]. In China konnte ebenfalls eine erhöhte Prävalenz humaner AE-Fälle in Regionen mit einem prozentual hohen Anteil an Wiesen festgestellt werden [31, 47]. Ein derartiger Zusammenhang konnte in der vorliegenden Studie für Deutschland nicht bestätigt werden. Aufgrund der sehr niedrigen Fallzahlen ($n=4/591$) in vegetationsärmeren Gebieten (Moor-, Sumpf- und Heidelandschaften), ist jedoch auch in Deutschland davon auszugehen, dass das Übertragungsrisiko von *Echinococcus multilocularis* in vegetationsreichen Gebieten (Wald- und Weidelandschaften) höher ist [29]. Es ist an dieser Stelle jedoch anzumerken, dass aufgrund der Verwendung unterschiedlicher Landschaftsmodelle in den Studien die Vergleichbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist.

4.4 Heterogene Verteilung der AE und Einflussfaktoren

Die vorliegende Studie zeigt eine heterogene Verteilung der AE-Erkrankungsfälle in Deutschland mit einer erhöhten Konzentration der Erkrankungsfälle im Süden [29]. Die Ergebnisse der Untersuchung bestätigen damit die Resultate bereits früher durchgeführter Studien aus China und Frankreich, in denen ebenso eine Häufung der Erkrankungsfälle in bestimmten Regionen aufgezeigt werden konnte [30, 31, 47, 57]. Die Ergebnisse dieser Studie belegen außerdem, dass Unterschiede in den Höhenlagen und klimatischen Verhältnissen sowie in der Landschaftsbedeckung signifikant mit der heterogenen Verteilung der Erkrankungsfälle in Deutschland korrelieren [29].

Dennoch scheinen auch regionale Unterschiede in der Prävalenz von *Echinococcus multilocularis* in Füchsen einen Einfluss auf die Verteilung humaner AE-Fälle zu haben. In deutschen Hochrisikogebieten wie in Römerstein auf der Schwäbischen Alb konnte ein starker Anstieg der Prävalenz infizierter Füchse beobachtet werden [55]. Des Weiteren wurden im Kanton Graubünden in den Schweizer Alpen in Gebieten mit einer erhöhten Prävalenz humaner AE-Fälle lokale Infektionsherde in Füchsen festgestellt [65]. In den französischen Ardennen, die zu einem der Hochrisikogebiete Frankreichs zählen, konnte mit 53 % (95 % Konfidenzintervall: 45-61) ebenfalls eine sehr hohe Prävalenz von *Echinococcus multilocularis* in Füchsen nachgewiesen werden [32].

Des Weiteren ist eine erhöhte Prävalenz der AE in bestimmten Regionen von potentiellen Risikofaktoren abhängig. Neben land- und forstwirtschaftlichen Tätigkeiten zählt die Kultivierung von Kleingärten mit Blatt- und Wurzelgemüse zu den Hauptrisikofaktoren für eine AE [16, 39]. Conraths et al. 2017 zufolge stellen außerdem Hunde- und Katzenbesitzer eine der Hochrisikogruppen dar [16]. Demzufolge sind bestimmte Verhaltensweisen und Lebensgewohnheiten des Menschen ebenso eine mögliche Erklärung für die heterogene Verteilung der AE in Deutschland.

4.5 Limitationen der Studie

Die Limitationen in der vorliegenden Studie beziehen sich zunächst auf die eingeschränkte Vergleichbarkeit der erhobenen Parameter mit ähnlichen Studien aus China und Frankreich aufgrund der unterschiedlichen Methoden zur Datenerhebung. Unterschiede bestehen hier in der Erhebung, Unterteilung, Referenzierung und Darstellung der Klima- und Höhendaten. Ebenso lässt die Verwendung anderer Referenzkarten sowie unterschiedlicher Gelände- und Landschaftsmodelle keine absolute Korrelation der Ergebnisse zu [29]. Ein direkter Vergleich mit Studien aus China erweist sich zudem aufgrund der deutlich kälteren Jahresdurchschnittstemperaturen und den weitaus höheren Lagen in den Untersuchungsgebieten als schwierig [14, 31].

Mit einem Erkrankungsrisiko verbundene Verhaltensweisen des Menschen sowie die stetige Zunahme der Fuchsbestände und ihre Ausbreitung in den städtischen Lebensraum sind zusätzliche Faktoren, die in dieser Studie nicht berücksichtigt werden konnten, aber dennoch eine entscheidende Rolle im Auftreten humaner AE-Fälle spielen [17].

Des Weiteren bleibt die AE aufgrund der langen Inkubationszeit zwischen 5 und 15 Jahren und der niedrigen Prävalenz von Ärzten oft unerkannt und es kommt dementsprechend häufig zu Fehldiagnosen, weshalb eine unbestimmte Anzahl von Fällen möglicherweise noch nicht registriert werden konnte [16, 26]. Umso wichtiger ist es, ein erhöhtes Bewusstsein für diese Erkrankung in den entsprechenden Hochrisikogebieten zu schaffen. Ziel dieser Studie ist es mitunter, ein besseres Verständnis für die AE und ihr Vorkommen in der Umwelt zu erlangen und dementsprechend Maßnahmen in Form einer vermehrten Überwachung und Aufklärung in den Endemiegebieten zu treffen [29].

5 Zusammenfassung

Die alveoläre Echinokokkose (AE), verursacht durch eine Infektion mit dem Larvenstadium des Fuchsbandwurms (*Echinococcus multilocularis*), ist eine seltene Zoonose, die unbehandelt eine sehr hohe Letalität zeigt. Trotz der weltweit niedrigen Prävalenz dieser Erkrankung zeigen sich dennoch Unterschiede in der regionalen Verteilung der Erkrankungsfälle. Möglicherweise wird ein vermehrtes Auftreten der AE in den Hochrisikogebieten durch den Einfluss von Klima, Höhenlage und Landschaft begünstigt. In der vorliegenden Studie wurde deshalb ein möglicher Zusammenhang zwischen geographischen Faktoren und dem Erkrankungsrisiko der AE in Deutschland untersucht.

Die Datenerhebung in der vorliegenden Studie erfolgte retrospektiv aus der nationalen Datenbank für die alveoläre Echinokokkose. Es wurden die Wohnorte von n=591 AE-Fällen aus der nationalen Datenbank identifiziert und im Universal Transverse Mercator-Koordinatensystem georeferenziert. Daten für Temperatur, Niederschlag, Höhenlage und Landschaftsbedeckung wurden anhand von Jahresreferenzkarten sowie digitalen Gelände- und Landschaftsmodellen kartographisch erfasst und mit der Verteilung der Erkrankungsfälle aus dem Untersuchungszeitraum 1992-2018 korreliert. Die kartographischen Darstellungen wurden mit dem freien Geoinformationssystem QGIS 2.18 erstellt. Die Analyse der räumlichen Daten und Detektion der Hochrisikogebiete erfolgten unter Verwendung der Moran's I-Statistik. Die statistische Auswertung der n=591 AE-Fälle wurde mit der Statistik-Software SAS 9.2 durchgeführt.

Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen statistisch signifikante Unterschiede in der regionalen Verteilung der AE-Erkrankungsfälle in Deutschland im Untersuchungszeitraum von 1992-2018. Die räumliche Autokorrelation unter Verwendung von Moran's I ergab eine heterogene Verteilung der Erkrankungsfälle mit einer erhöhten Konzentration auf Süddeutschland ($I=0,225517$ mit $Z=35,8182$ und $p < 0,001$). Demzufolge liegt die Mehrzahl der Erkrankungsfälle in den Bundesländern Bayern und Baden-Württemberg. Zudem konnte in der vorliegenden Studie ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen geographischen Faktoren und der heterogenen Verteilung der Erkrankungsfälle in Deutschland gezeigt werden ($p < 0,0001$). Eine hohe Prävalenz humaner AE-Fälle wurde in Regionen mit zunehmenden Höhenlagen, einer erhöhten jährlichen Niederschlagsrate und mäßigen Durchschnittstemperaturen festgestellt.

Von den insgesamt n=591 (100,0 %) AE-Fällen leben n=201 (34,0 %) in Regionen mit einer Höhenlage zwischen 505-672 m über Normalhöhennull und stellen somit den höchsten Wert in der Verteilung dar. Bei der Untersuchung zum Einfluss des Niederschlags konnte außerdem festgestellt werden, dass die Mehrzahl der Erkrankungsfälle mit n=362 (61,3 %) ihren Wohnsitz in Regionen mit einer durchschnittlichen Niederschlagshöhe zwischen 5-7 mm hat. Des Weiteren zeigt sich eine sehr hohe Konzentration der Erkrankungsfälle mit n=569 (96,3 %) in Regionen mit einer durchschnittlichen Temperatur zwischen 13-14 °C. Die Untersuchung zum Einfluss der Landschaftsstrukturen auf das Erkrankungsrisiko ergab zudem, dass die höchste Anzahl an Erkrankungsfällen mit n=508 (85,9 %) auf Gebiete verteilt ist, die dem natürlichen Lebensraum des Menschen entsprechen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen somit, dass in Deutschland in höher gelegenen Regionen ein hohes Erkrankungsrisiko für eine AE besteht. Zudem zeigt sich ein Anstieg des Erkrankungsrisikos in Regionen mit einer erhöhten Niederschlagsrate und mäßigen Durchschnittstemperaturen. Ebenso, aber in einem geringeren Ausmaß, besteht zudem ein Einfluss der Landschaftsstrukturen auf das Erkrankungsrisiko der AE. Mit dieser Erkenntnis ist es von großer Bedeutung in den detektierten Hochrisikogebieten ein erhöhtes Bewusstsein für diese Erkrankung zu schaffen mit dem Ziel potentielle AE-Fälle frühestmöglich zu erkennen und dementsprechend therapeutische Maßnahmen einzuleiten.

6 Literaturverzeichnis

1. Ammann RW, Eckert J: Cestodes. Echinococcus. Gastroenterol Clin North Am 25: 655-689 (1996)
2. Bradley M, Horton J: Assessing the risk of benzimidazole therapy during pregnancy. Trans R Soc Trop Med Hyg 95: 72–73 (2001)
3. Bresson-Hadni S, Delabrousse E, Blagosklonov O, Bartholomot B, Koch S, Miguet J, Manton GA, Vuitton DA: Imaging aspects and non-surgical interventional treatment in human alveolar echinococcosis. Parasitol Int 55 Suppl: 267-272 (2006)
4. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA: Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. Acta Trop 114: 1-16 (2010)
5. Bundesamt für Kartographie und Geodäsie: ATKIS-Objektartenkatalog DLM250, Version 6.0 (2008).
http://www.geodatenzentrum.de/geodaten/gdz_rahmen.gdz_div?gdz_spr=deu&gdz_akt_zeile=2&gdz_anz_zeile=4&gdz_unt_zeile=0&gdz_user_id=0 (zuletzt abgefragt am 03.09.2018)
6. Bundesamt für Kartographie und Geodäsie: Digitales Geländemodell Gitterweite 1000 m (DGM1000) (2015).
http://www.geodatenzentrum.de/geodaten/gdz_rahmen.gdz_div?gdz_spr=deu&gdz_akt_zeile=5&gdz_anz_zeile=1&gdz_unt_zeile=4&gdz_user_id=0 (zuletzt abgefragt am 27.06.2018)
7. Bundesamt für Kartographie und Geodäsie: Digitales Landschaftsmodell 1:250 000 (DLM250) (2018).
http://www.geodatenzentrum.de/geodaten/gdz_rahmen.gdz_div?gdz_spr=deu&gdz_akt_zeile=5&gdz_anz_zeile=1&gdz_unt_zeile=1&gdz_user_id=0 (zuletzt abgefragt am 26.07.2018)
8. Bundesministerium für Gesundheit: Seltene Erkrankungen.
<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/seltene-erkrankungen.html> (zuletzt abgefragt am 10.12.2017)

9. Bundesministerium für Verkehr und digitale Infrastruktur: GeoServer Deutscher Wetterdienst.
<https://kunden.dwd.de/geoserver/web/wicket/bookmarkable/org.geoserver.web.demo.MapPreviewPage?0> (zuletzt abgefragt am 03.09.2018)
10. Buttenschoen K, Carli Buttenschoen D, Gruener B, Kern P, Beger HG, Henne-Bruns D, Reuter S: Long-term experience on surgical treatment of alveolar echinococcosis. *Langenbecks Arch Surg* 394: 689-698 (2009)
11. Buttenschoen K, Gruener B, Carli Buttenschoen D, Reuter S, Henne-Bruns D, Kern P: Palliative operation for the treatment of alveolar echinococcosis. *Langenbecks Arch Surg* 394: 199-204 (2009)
12. Buttenschoen K, Kern P, Reuter S, Barth TF: Hepatic infestation of *Echinococcus multilocularis* with extension to regional lymph nodes. *Langenbecks Arch Surg* 394: 699-704 (2009)
13. Cadavid Restrepo AM, Yang YR, McManus DP, Gray DJ, Barnes TS, Williams GM, Soares Magalhães RJ, Clements ACA: Environmental risk factors and changing spatial patterns of human seropositivity for *Echinococcus* spp. in Xiji County, Ningxia Hui Autonomous Region, China. *Parasit Vectors* 11: 159 (2018)
14. Cadavid Restrepo AM, Yang YR, McManus DP, Gray DJ, Barnes TS, Williams GM, Soares Magalhães RJ, Hamm NAS, Clements ACA: Spatiotemporal patterns and environmental drivers of human echinococcoses over a twenty-year period in Ningxia Hui Autonomous Region, China. *Parasit Vectors* 11: 108 (2018)
15. Chautan M, Pontier D, Artois M: Role of rabies in recent demographic changes in Red fox (*Vulpes vulpes*) populations in Europe. *Mammalia* 64: 391-410 (2000)
16. Conraths FJ, Probst C, Possenti A, Boufana B, Saulle R, La Torre G, Busani L, Casulli A: Potential risk factors associated with human alveolar echinococcosis: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 11: e0005801 (2017)
17. Deplazes P, Hegglin D, Gloor S, Romig T: Wilderness in the city: the urbanization of *Echinococcus multilocularis*. *Trends Parasitol* 20: 77-84 (2004)

18. Deplazes P, Rinaldi L, Alvarez Rojas CA, Torgerson PR, Harandi MF, Romig T, Antolova D, Schurer JM, Lahmar S, Cringoli G, Magambo J, Thompson RCA, Jenkins EJ: Global Distribution of Alveolar and Cystic Echinococcosis. *Adv Parasitol* 95: 315-493 (2017)
19. Deutscher Wetterdienst: Celsius-Skala (Wetterlexikon).
<https://www.dwd.de/DE/service/lexikon/Functions/glossar.html?lv2=100510&lv3=100540> (zuletzt abgefragt am 03.09.2018)
20. Deutscher Wetterdienst: Niederschlagshöhe (Wetterlexikon).
<https://www.dwd.de/DE/service/lexikon/Functions/glossar.html?lv2=101812&lv3=101904> (zuletzt abgefragt am 03.09.2018)
21. Deutscher Wetterdienst: Niederschlagsintensität (Wetterlexikon).
<https://www.dwd.de/DE/service/lexikon/Functions/glossar.html?lv2=101812&lv3=101906> (zuletzt abgefragt am 03.09.2018)
22. Deutscher Wetterdienst: Vieljährige Mittelwerte des Niederschlags 1961-1990 (2017).
https://www.dwd.de/DE/leistungen/klimadatendeutschland/mittelwerte/nieder_6190_fest_html.html?view=nasPublication&nn=16102 (zuletzt abgefragt am 03.06.2018)
23. Deutscher Wetterdienst: Vieljährige Mittelwerte der Temperatur 1961-1990 (2017).
https://www.dwd.de/DE/leistungen/klimadatendeutschland/mittelwerte/temp_6190_fest_html.html?view=nasPublication&nn=16102 (zuletzt abgefragt am 03.06.2018)
24. Dietrich M, Wagner S: Haack Weltatlas. Klett, Stuttgart, S. 18-236 (2015)
25. Eckert J, Conraths FJ, Tackmann K: Echinococcosis: an emerging or re-emerging zoonosis? *Int J Parasitol* 30: 1283-1294 (2000)
26. Eckert J, Gemmel MA, Meslin F-X, Pawlowski ZS: WHO/OIE Manual on Echinococcosis in Humans and Animals: a Public Health Problem of Global Concern. World Organisation for Animal Health, Paris, S. 1-286 (2001)
27. Eckert J, Deplazes P: Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. *Clin Microbiol Rev* 17: 107-135 (2004)

28. Federer K, Armua-Fernandez MT, Hoby S, Wenker C, Deplazes P: In vivo viability of *Echinococcus multilocularis* eggs in a rodent model after different thermo-treatments. *Exp Parasitol* 154: 14-19 (2015)
29. Fischer I, Graeter T, Kratzer W, Stark K, Schlingeloff P, Schmidberger J: Distribution of alveolar echinococcosis according to environmental and geographical factors in Germany, 1992-2018. *Acta Trop* 212: 105654 (2020)
30. Giraudoux P, Craig PS, Delattre P, Bao G, Bartholomot B, Harraga S, Quéré JP, Raoul F, Wang Y, Shi D, Vuitton DA: Interactions between landscape changes and host communities can regulate *Echinococcus multilocularis* transmission. *Parasitology* 127 Suppl: 121-131 (2003)
31. Giraudoux P, Raoul F, Pleydell D, Li T, Han X, Qiu J, Xie Y, Wang H, Ito A, Craig PS: Drivers of *Echinococcus multilocularis* transmission in China: Small mammal diversity, landscape or climate? *PLoS Negl Trop Dis* 7: e2045 (2013)
32. Guislain M-H, Raoul F, Giraudoux P, Terrier M-E, Froment G, Ferté F, Poulle M-L: Ecological and biological factors involved in the transmission of *Echinococcus multilocularis* in the French Ardennes. *J Helminthol* 82: 143-151 (2008)
33. Haack Weltatlas SI - Online: Höhengschichten Deutschlands (2011).
https://www2.klett.de/sixcms/list.php?page=infothek_artikel&extra=Haack%20Weltatlas%20SI%20-%20Online&artikel_id=108724&inhalt=klett71prod_1.c.262484.de
(zuletzt abgefragt am 02.06.2018)
34. Immelt U, Thelen U, Eskens U: Nachweis von *Echinococcus multilocularis* beim Rotfuchs in Hessen und dessen Bedeutung für die alveoläre Echinokokkose beim Menschen. *Tierarztl Umsch* 64: 199-212 (2009)
35. Kadry Z, Renner EC, Bachmann LM, Attigah N, Renner EL, Ammann RW, Clavien P-A: Evaluation of treatment and long-term follow-up in patients with hepatic alveolar echinococcosis. *Br J Surg* 92: 1110-1116 (2005)
36. Kantarci M, Bayraktutan U, Karabulut N, Aydinli B, Ogul H, Yuce I, Calik M, Eren S, Atamanalp SS, Oto A: Alveolar echinococcosis: Spectrum of findings at cross-sectional imaging. *Radiographics* 32: 2053-2070 (2012)

37. Kapel CMO, Torgerson PR, Thompson RCA, Deplazes P: Reproductive potential of *Echinococcus multilocularis* in experimentally infected foxes, dogs, raccoon dogs and cats. *Int J Parasitol* 36: 79-86 (2006)
38. Kern P, Bardonnnet K, Renner E, Auer H, Pawlowski Z, Ammann RW, Vuitton DA, Kern P: European echinococcosis registry: Human alveolar echinococcosis, Europe, 1982-2000. *Emerg Infect Dis* 9: 343-349 (2003)
39. Kern P, Ammon A, Kron M, Sinn G, Sander S, Petersen LR, Gaus W, Kern P: Risk factors for alveolar echinococcosis in humans. *Emerg Infect Dis* 10: 2088-2093 (2004)
40. Kern P, Wen H, Sato N, Vuitton DA, Gruener B, Shao Y, Delabrousse E, Kratzer W, Bresson-Hadni S: WHO classification of alveolar echinococcosis: Principles and application. *Parasitol Int* 55 Suppl: 283-287 (2006)
41. Landesamt für Geoinformation und Landentwicklung Baden-Württemberg: Koordinatenreferenzsysteme. https://www.lgl-bw.de/lgl-internet/opencms/de/05_Geoinformation/Raumbezug/Koordinatenreferenzsysteme/index.html (zuletzt abgefragt am 30.07.2018)
42. Moran PA: Notes on continuous stochastic phenomena. *Biometrika* 37: 17-23 (1950)
43. Moro P, Schantz PM: Echinococcosis: a review. *Int J Infect Dis* 13: 125-133 (2009)
44. Nunnari G, Pinzone MR, Gruttadauria S, Celesia BM, Madeddu G, Malaguarnera G, Pavone P, Cappellani A, Cacopardo B: Hepatic echinococcosis: Clinical and therapeutic aspects. *World J Gastroenterol* 18: 1448-1458 (2012)
45. Piarroux M, Piarroux R, Knapp J, Bardonnnet K, Dumortier J, Watelet J, Gerard A, Beytout J, Abergel A, Bresson-Hadni S, Gaudart J: Populations at risk for alveolar echinococcosis, France. *Emerg Infect Dis* 19: 721-728 (2013)
46. Piarroux M, Gaudart J, Bresson-Hadni S, Bardonnnet K, Faucher B, Grenouillet F, Knapp J, Dumortier J, Watelet J, Gerard A, Beytout J, Abergel A, Wallon M, Vuitton DA, Piarroux R: Landscape and climatic characteristics associated with human alveolar echinococcosis in France, 1982 to 2007. *Euro Surveill* 20: 1-10 (2015)

47. Pleydell DRJ, Yang YR, Danson FM, Raoul F, Craig PS, McManus DP, Vuitton DA, Wang Q, Giraudoux P: Landscape composition and spatial prediction of alveolar echinococcosis in southern Ningxia, China. *PLoS Negl Trop Dis* 2: e287 (2008)
48. QGIS Development Team: QGIS 2.18. <https://www.qgis.org/de/site/about/index.html> (zuletzt abgefragt am 30.07.2018)
49. Rausch RL, Wilson JF, Schantz PM, McMahon BJ: Spontaneous death of *Echinococcus multilocularis*: cases diagnosed serologically (by Em2 ELISA) and clinical significance. *Am J Trop Med Hyg* 36: 576-585 (1987)
50. Reuter S, Jensen B, Buttenschoen K, Kratzer W, Kern P: Benzimidazoles in the treatment of alveolar echinococcosis: a comparative study and review of the literature. *J Antimicrob Chemother* 46: 451-456 (2000)
51. Reuter S, Nüssle K, Kolokythas O, Haug U, Rieber A, Kern P, Kratzer W: Alveolar liver echinococcosis: a comparative study of three imaging techniques. *Infection* 29: 119-125 (2001)
52. Reuter S, Buck A, Manfras B, Kratzer W, Seitz HM, Darge K, Reske SN, Kern P: Structured treatment interruption in patients with alveolar echinococcosis. *Hepatology* 39: 509-517 (2004)
53. RKI: Echinokokkose. *Epid Bull* 45: 413-420 (2005)
54. RKI: SurvStat@RKI 2.0. Meldezahlen nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) (2017). <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx> (zuletzt abgefragt am 28.05.2018)
55. Romig T, Kratzer W, Kimmig P, Frosch M, Gaus W, Flegel WA, Gottstein B, Lucius R, Beckh K, Kern P: An epidemiologic survey of human alveolar echinococcosis in southwestern Germany. Römerstein Study Group. *Am J Trop Med Hyg* 61: 566-573 (1999)
56. Romig T: Epidemiology of echinococcosis. *Langenbecks Arch Surg* 388: 209-217 (2003)
57. Said-Ali Z, Grenouillet F, Knapp J, Bresson-Hadni S, Vuitton DA, Raoul F, Richou C, Millon L, Giraudoux P: Detecting nested clusters of human alveolar echinococcosis. *Parasitology* 140: 1693-1700 (2013)

58. Schmidberger J, Kratzer W, Stark K, Grüner B: Alveolar echinococcosis in Germany, 1992-2016. An update based on the newly established national AE database. *Infection* 46: 197-206 (2018)
59. Statista: Anzahl der Jäger in ausgewählten europäischen Ländern im Jagdjahr 2016. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/170031/umfrage/jaeger-in-europa/> (zuletzt abgefragt am 11.09.2018)
60. Statista: Waldflächen in den Ländern der EU im Vergleich der Jahre 2000, 2005, 2010 und 2015 (in Tausend Hektar). <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/158370/umfrage/waldflaechen-in-laendern-der-eu/> (zuletzt abgefragt am 11.09.2018)
61. Statistisches Bundesamt: Bodenfläche nach Nutzungsarten (2016). https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/Wirtschaftsbereiche/LandForstwirtschaftFischerei/Flaechennutzung/Tabellen/Tabellen_Bodenflaeche.html (zuletzt abgefragt am 18.09.2018)
62. Statistisches Bundesamt: Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011 (2017). https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html (zuletzt abgefragt am 18.09.2018)
63. Stumpe KDM, Renner-Schneiter EC, Kuenzle AK, Grimm F, Kadry Z, Clavien P-A, Deplazes P, Schulthess GK von, Muellhaupt B, Ammann RW, Renner EL: F-18-fluorodeoxyglucose (FDG) positron-emission tomography of Echinococcus multilocularis liver lesions: prospective evaluation of its value for diagnosis and follow-up during benzimidazole therapy. *Infection* 35: 11-18 (2007)
64. Tackmann K, Löschner U, Mix H, Staubach C, Thulke HH, Ziller M, Conraths FJ: A field study to control Echinococcus multilocularis-infections of the red fox (*Vulpes vulpes*) in an endemic focus. *Epidemiol Infect* 127: 577-587 (2001)
65. Tanner F, Hegglin D, Thoma R, Brosi G, Deplazes P: Echinococcus multilocularis in Graubünden: Verbreitung bei Füchsen und Vorkommen potentieller Zwischenwirte. *Schweiz Arch Tierheilkd* 148: 501-510 (2006)

66. Thompson RCA: Biology and Systematics of Echinococcus. *Adv Parasitol* 95: 65-109 (2017)
67. Umweltbundesamt: Struktur der Flächennutzung (2018).
<https://www.umweltbundesamt.de/daten/flaeche-boden-land-oekosysteme/flaeche/struktur-der-flaechennutzung#textpart-1> (zuletzt abgefragt am 18.09.2018)
68. Veit P, Bilger B, Schad V, Schäfer J, Frank W, Lucius R: Influence of environmental factors on the infectivity of Echinococcus multilocularis eggs. *Parasitology* 110: 79-86 (1995)
69. Viel JF, Giraudoux P, Abrial V, Bresson-Hadni S: Water vole (*Arvicola terrestris* scherman) density as risk factor for human alveolar echinococcosis. *Am J Trop Med Hyg* 61: 559-565 (1999)
70. Wang Q, Qiu J, Yang W, Schantz PM, Raoul F, Craig PS, Giraudoux P, Vuitton DA: Socioeconomic and behavior risk factors of human alveolar echinococcosis in Tibetan communities in Sichuan, People's Republic of China. *Am J Trop Med Hyg* 74: 856-862 (2006)
71. Weiß C: Basiswissen Medizinische Statistik. Springer, Berlin, S. 248-269 (2013)
72. WHO Neglected zoonotic diseases: Meeting of the WHO Informal Working Group on Echinococcosis (WHO-IWGE). Geneva, Switzerland (2017)
73. Yamasaki H, Nakaya K, Nakao M, Sako Y, Ito A: Significance of molecular diagnosis using histopathological specimens in cestode zoonoses. *Trop Med Health* 35: 307-321 (2007)
74. Yang YR, Clements ACA, Gray DJ, Atkinson J-AM, Williams GM, Barnes TS, McManus DP: Impact of anthropogenic and natural environmental changes on Echinococcus transmission in Ningxia Hui Autonomous Region, the People's Republic of China. *Parasit Vectors* 5: 146 (2012)

7 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Lebenszyklus des *Echinococcus multilocularis* der WHO-IWGE [72, Seite 18]. (WHO=World Health Organization; IWGE=Informal Working Group on Echinococcosis).... 3
- Abbildung 2:** Flowchart zur Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien der in der nationalen Datenbank registrierten AE-Fälle (n=622). (AE=alveoläre Echinokokkose)..... 14
- Abbildung 3:** Relative Altersverteilung der AE-Erkrankungsfälle (n=591) in Deutschland von 1992-2018. (AE=alveoläre Echinokokkose) 18
- Abbildung 4:** Absolute Geschlechtsverteilung der AE-Erkrankungsfälle (n=591) in Deutschland von 1992-2018 unterteilt nach Altersgruppen. (AE=alveoläre Echinokokkose) 20
- Abbildung 5:** Punktdichte-Karte zur Darstellung der Verteilung der AE-Erkrankungsfälle (n=591) in Deutschland im Zeitraum von 1992-2018. Jeder Punkt repräsentiert einen Erkrankungsfall. © GeoBasis-DE / BKG 2018 (Daten verändert) (AE=alveoläre Echinokokkose; km=Kilometer)..... 21
- Abbildung 6:** Voronoi-Diagramm zur Darstellung der Verteilung der AE-Erkrankungsfälle (n=591) in Deutschland im Zeitraum von 1992-2018. Jeder schwarze Punkt repräsentiert einen Erkrankungsfall. Der rote Punkt entspricht dem mittleren Punkt und somit dem Erkrankungsfall, der von allen Fällen im Untersuchungsgebiet am zentralsten liegt. Die Standardabweichung wird in Form der blau hinterlegten Kreisfläche dargestellt. Das Hochrisikogebiet liegt innerhalb dieser Standardabweichung. © GeoBasis-DE / BKG 2018 (Daten verändert) (AE=alveoläre Echinokokkose; km=Kilometer)..... 23
- Abbildung 7:** Jahresreferenzkarte für den Niederschlag – Räumliche Verteilung der untersuchten AE-Erkrankungsfälle (n=591) in Bezug auf die Normwerte der durchschnittlichen Niederschlagshöhe in der Referenzperiode 1961-1990 in Deutschland. © DWD 2018 (eigene Elemente ergänzt) (AE=alveoläre Echinokokkose; mm=Millimeter; km=Kilometer)..... 24

- Abbildung 8:** Verteilung der AE-Erkrankungsfälle (n=591) in Deutschland von 1992-2018 stratifiziert nach Niederschlagsklassen (Klasse 1 mit ≤ 1 mm; Klasse 2 mit 2-4 mm; Klasse 3 mit 5-7 mm; Klasse 4 mit 8-10 mm; Klasse 5 mit > 10 mm). (AE=alveoläre Echinokokkose; mm=Millimeter)..... 26
- Abbildung 9:** Vergrößerte Darstellung der Jahresreferenzkarte für den Niederschlag auf den Raum Süddeutschland – Räumliche Verteilung der untersuchten AE-Erkrankungsfälle (n=591) in Bezug auf die Normwerte der durchschnittlichen Niederschlagshöhe in der Referenzperiode 1961-1990 in Baden-Württemberg und Bayern. © DWD 2018 (eigene Elemente ergänzt) (AE=alveoläre Echinokokkose; mm=Millimeter; km=Kilometer)..... 26
- Abbildung 10:** Jahresreferenzkarte für die Durchschnittstemperatur – Räumliche Verteilung der untersuchten AE-Erkrankungsfälle (n=591) in Bezug auf die Normwerte der durchschnittlichen Temperatur in der Referenzperiode 1961-1990 in Deutschland. © DWD 2018 (eigene Elemente ergänzt) (AE=alveoläre Echinokokkose; °C=Grad Celsius; km=Kilometer)..... 27
- Abbildung 11:** Verteilung der AE-Erkrankungsfälle (n=591) in Deutschland von 1992-2018 stratifiziert nach Temperaturklassen (Klasse 1 mit ≤ 11 °C; Klasse 2 mit 12 °C; Klasse 3 mit 13 °C; Klasse 4 mit 14 °C; Klasse 5 mit ≥ 15 °C). (AE=alveoläre Echinokokkose; °C=Grad Celsius)..... 29
- Abbildung 12:** Vergrößerte Darstellung der Jahresreferenzkarte für die Durchschnittstemperatur auf den Raum Süddeutschland – Räumliche Verteilung der untersuchten AE-Erkrankungsfälle (n=591) in Bezug auf die Normwerte der durchschnittlichen Temperatur in der Referenzperiode 1961-1990 in Baden-Württemberg und Bayern. © DWD 2018 (eigene Elemente ergänzt) (AE=alveoläre Echinokokkose; °C=Grad Celsius; km=Kilometer)..... 29
- Abbildung 13:** DGM1000 – Räumliche Verteilung der untersuchten AE-Erkrankungsfälle (n=591) in Bezug auf Höhenlagen ü. NHN in Deutschland. © GeoBasis-DE / BKG 2018 (Daten verändert) (AE=alveoläre Echinokokkose; DGM1000=Digitales Geländemodell Gitterweite 1.000 m; ü. NHN=über Normalhöhennull; m=Meter; km=Kilometer) 30

- Abbildung 14:** Häufigkeitsverteilung der AE-Erkrankungsfälle (n=591) in Deutschland von 1992-2018 unterteilt nach Höhenklassen ü. NHN. Darstellung in Form eines Säulendiagramms (Klasse 1 mit ≤ 168 m; Klasse 2 mit 169-336 m; Klasse 3 mit 337-504 m; Klasse 4 mit 505-672 m; Klasse 5 mit > 672 m). (AE=alveoläre Echinokokkose; ü. NHN=über Normalhöhennull; m=Meter)..... 32
- Abbildung 15:** Box-Plot zur Darstellung der Verteilung der AE-Erkrankungsfälle (n=591) in Deutschland von 1992-2018 unterteilt nach Höhenklassen ü. NHN (Klasse 1 mit ≤ 168 m; Klasse 2 mit 169-336 m; Klasse 3 mit 337-504 m; Klasse 4 mit 505-672 m; Klasse 5 mit > 672 m). (AE=alveoläre Echinokokkose; ü. NHN=über Normalhöhennull; m=Meter) 33
- Abbildung 16:** Verteilung der AE-Erkrankungsfälle (n=591) in Deutschland von 1992-2018 stratifiziert nach Höhenklassen ü. NHN (Klasse 1 mit ≤ 168 m; Klasse 2 mit 169-336 m; Klasse 3 mit 337-504 m; Klasse 4 mit 505-672 m; Klasse 5 mit > 672 m). (AE=alveoläre Echinokokkose; ü. NHN=über Normalhöhennull; m=Meter)..... 34
- Abbildung 17:** Vergrößerte Darstellung des DGM1000 auf den Raum Süddeutschland – Räumliche Verteilung der untersuchten AE-Erkrankungsfälle (n=591) in Bezug auf Höhenlagen ü. NHN in Baden-Württemberg und Bayern. © GeoBasis-DE / BKG 2018 (Daten verändert) (AE=alveoläre Echinokokkose; DGM1000=Digitales Geländemodell Gitterweite 1.000 m; ü. NHN=über Normalhöhennull; m=Meter; km=Kilometer) 34
- Abbildung 18:** DLM250 – Räumliche Verteilung der untersuchten AE-Erkrankungsfälle (n=591) in Bezug auf Landschaftsstrukturen in Deutschland. © GeoBasis-DE / BKG 2018 (Daten verändert) (AE=alveoläre Echinokokkose; DLM250=Digitales Landschaftsmodell 1:250.000; km=Kilometer)..... 35
- Abbildung 19:** Vergrößerte Darstellung des DLM250 auf den Raum Süddeutschland – Räumliche Verteilung der untersuchten AE-Erkrankungsfälle (n=591) in Bezug auf Landschaftsstrukturen in Baden-Württemberg und Bayern. © GeoBasis-DE / BKG 2018 (Daten verändert) (AE=alveoläre Echinokokkose; DLM250=Digitales Landschaftsmodell 1:250.000; km=Kilometer)..... 37

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika der untersuchten AE-Erkrankungsfälle (n=591) bezüglich Geschlechts, WHO-Falldefinition und Alter sowie Temperatur, Niederschlag und Höhenlage ü. NHN an den Wohnorten der AE-Fälle. (AE=alveoläre Echinokokkose; WHO=World Health Organization; ü. NHN=über Normalhöhennull; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; Min=Minimum; Max=Maximum; k. A.=keine Angaben; °C=Grad Celsius; mm=Millimeter; DGM1000=Digitales Geländemodell Gitterweite 1.000 m; m=Meter)	19
Tabelle 2: Geschlechtsspezifische Prävalenz der AE-Erkrankungsfälle (n=591) in Deutschland von 1992-2018. (AE=alveoläre Echinokokkose)	20
Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung der AE-Erkrankungsfälle (n=591) in Deutschland von 1992-2018 unterteilt nach Niederschlagsklassen. (AE=alveoläre Echinokokkose; mm=Millimeter).....	25
Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung der AE-Erkrankungsfälle (n=591) in Deutschland von 1992-2018 unterteilt nach Temperaturklassen. (AE=alveoläre Echinokokkose; °C=Grad Celsius).....	28
Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung der AE-Erkrankungsfälle (n=591) in Deutschland von 1992-2018 unterteilt nach Höhenklassen ü. NHN. (AE=alveoläre Echinokokkose; ü. NHN=über Normalhöhennull; m=Meter)	31
Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung der AE-Erkrankungsfälle (n=591) in Deutschland von 1992-2018 unterteilt nach topographischen Objektarten der Landschaft. (AE=alveoläre Echinokokkose).....	36

Danksagung

Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.