

Zbigniew S Pawłowski, Jerzy Stefaniak

BĄBLOWICA WYWOŁANA PRZEZ *ECHINOCOCCUS GRANULOSUS* W WIELKOPOLSCE W LATACH 1990–2000

Katedra i Klinika Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych Akademii Medycznej
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Artykuł podsumowuje wyniki wielodyscyplinarnych badań bąbłowicy E. granulosus przeprowadzonych w Wielkopolsce w latach 1990–2000. Na terenie Wielkopolski stwierdzono przydomową ogniskowość występowania bąbłowicy u świń. M.in. dzięki nieodpłatnej dehelmintyzacji psów w ogniskach bąbłowicy osiągnięto zmniejszenie się częstości jej występowania do 0,5% w 1998 r. w porównaniu do 13,0% w 1989 r.

W badaniach doświadczalnych stwierdzono, że szczep E. granulosus występujący u świń posiada pewne cechy odróżniające go od szczepów występujących u innych zwierząt gospodarskich. Ma on też odmienny genotyp, określany jako G7 (G9).

W trakcie badań klinicznych wprowadzono biopsję cienkoigłową celowaną jako metodę diagnostyczną w przypadkach torbieli wątroby wymagających różnicowania klinicznego. Materiał biopsyjny badano na obecność protoskoleksów lub haków bąbłowca jak również na obecność antygenu 5. Wykazano, że szczep świński jest jedynym szczepem jaki, metodami molekularnymi, udało się określić w 16 przypadkach bąbłowicy u pacjentów Kliniki Chorób Pasożytniczych i Tropikalnych AM w Poznaniu. Metodą reakcji śródskórnej na pospolite antygeny wykazano zależność rozwoju bąbłowca od odpowiedzi immunologicznej typu Th1 i Th2. Stwierdzono, że leczenie al-bendazolem przypadków po wykonanej biopsji torbieli jest skuteczniejsze i znacznie krótsze, niż przypadków nie poddanych biopsji diagnostycznej.

Słowa kluczowe: bąbłowica *Echinococcus granulosus*, ogniskowość występowania, Wielkopolska, szczep świński, rozpoznawanie i leczenie

Key words: cystic echinococcosis (CE), pig strain of *Echinococcus granulosus*, focality of CE, Poznan region of Poland, diagnosis and treatment of CE in humans

WSTĘP

W latach 1990–2000 Klinika Chorób Pasożytniczych i Tropikalnych Akademii Medycznej w Poznaniu współpracowała z Centers for Disease Control w Atlancie, USA. Do trzech programów badawczych, z zakresu epidemiologii klinicznej inwazji pasożytniczych,

włączono badania bąblowicy, wywołanej przez *Echinococcus granulosus*, nie rzadkiej inwazji pasożytniczej w Wielkopolsce (1, 2, 3, 4). Do roku 1990 wśród publikacji krajowych nt. bąblowicy przeważały sporadyczne, kazuistyczne opisy przypadków u ludzi, najczęściej operowanych chirurgicznie. Ponadto były krótkie informacje służb weterynaryjnych nt. występowania bąblowicy, której zresztą nie przypisywano większego znaczenia epidemiologicznego, a jedynie znaczenie ekonomiczne. Celem niniejszej publikacji jest podsumowanie kompleksowych badań z lat 1990-2000 i ocena na ile przyczyniły się one do lepszego poznania epizootologii i epidemiologii bąblowicy wywołanej przez *E. granulosus* i obrazu klinicznego bąblowicy u ludzi w Wielkopolsce.

WYSTĘPOWANIE INWAZJI *E. GRANULOSUS* U ZWIERZĄT W WIELKOPOLSCE

Odsetek zwierząt zarażonych bąblowcem rejestrowany w badaniach poubojowych w Polsce wynosił w roku 1957 u świń 5,5%, u owiec 1,2% i u bydła 0,07% i utrzymywał się w podobnych wartościach do lat 1980-tych; w roku 1988 stwierdzono odpowiednio 5,35%, 1,08% i 0,04% (5, 6). Rejestrowane odsetki zarażonych zwierząt rzeźnych nie budziły większego zaniepokojenia służb weterynaryjnych i były na ogół znacznie niższe niż w wielu krajach, w których bąblowica zwierząt, zwłaszcza owiec, występuje endemicznie. Bardziej szczegółowe badania weterynaryjne prowadzone w Wielkopolsce w roku 1973 wykazały, że bąblowcem zarażonych jest 9,36% świń spośród 2 279 384 badanych poubojowo. W rzeźni przemysłowej w Lesznie stwierdzono w roku 1972 aż 35,07% świń zarażonych bąblowcem spośród 20 385 badanych poubojowo (6). Badanie wymazów z okolicy odbytu wykonane u 1 554 psów z tego terenu wykazało obecność jaj *Taeniidae* u 11,6% badanych psów w roku 1972 i u 13,9% spośród 1 469 psów badanych w roku następnym. Badanie 16 psów wykazujących jaja *Taeniidae* wykazało u wszystkich poddanych sekcji zwierząt, obecność tasiemca *E. granulosus* w liczbie od 17 do około 6 000 egzemplarzy (6). Ta niepokojąco wysoka częstość zarażeń psów i świń nie znajdowała odbicia w częstości występowania bąblowicy u ludzi; jak wynikało z wywiadu w dużym miejscowym szpitalu w latach 1950–1970 nie operowano ani jednego przypadku bąblowicy (7). Obserwacja ta, sugerująca niską inwazyjność dla ludzi szczepu *E. granulosus* występującego u świń, skłoniła nas do bliższych badań doświadczalnych i parazytologicznych, a później również molekularnych, tego szczepu bąblowca oraz bardziej szczegółowych badań epidemiologicznych i klinicznych na terenie powiatu, a później województwa leszczyńskiego.

BADANIA DOŚWIADCZALNE I MOLEKULARNE SZCZEPU ŚWIŃSKIEGO *E. GRANULOSUS*

W roku 1992 przy współpracy z Instytutem Parazytologii w Zurychu u psów doświadczalnych podjęto badania szczepu świńskiego *E. granulosus*, izolowanego w Wielkopolsce. Okazało się, że badany szczep *E. granulosus* różni się od innych znanych szczepów pewnymi szczegółami budowy członów dojrzałych, szybszym dojrzewaniem do postaci dojrzałej oraz nieco odmienną strukturą DNA. Badania sugerowały, że *E. granulosus* izolowany od świń w Wielkopolsce może być odmiennym szczepem pasożyta (8). Opinia ta została potwierdzona badaniami molekularnymi izolatów *E. granulosus* pozyskanych od pacjentów i od świń w Poznaniu. Badania technikami molekularnymi, prowadzone w roku 1995 w Queensland Institute of Medical Research sugerowały pewną odrębność genotypów izolatów *E. granulosus* pochodzących od świni (oznaczonych jako G7) i pochodzących od lu-

dzi (G9) (9). Ponowne badania izolatów *E. granulosus* od ludzi i świń w Wielkopolsce, wykonane w roku 1998 w Uniwersytecie Genewskim wykazały identyczność genotypów *E. granulosus* (G7) pochodzących od ludzi i świń na terenie Wielkopolski (10). Nie stwierdzono różnic genotypowych w materiale pobranym od świń w Wielkopolsce, na Słowacji i na Ukrainie (10). W sumie technikami molekularnymi potwierdzono obecność świńskiego szczepu bąblowca w szesnastu przypadkach bąblowicy u ludzi; innych szczepów *E. granulosus* badaniem molekularnym pasożyta izolowanego od szesnastu pacjentów w Poznaniu nie stwierdzono. Można więc przyjąć, że na terenie Wielkopolski najczęstszym szczepem bąblowca występującym u ludzi jest szczep świniński *E. granulosus* (11).

BADANIA EPIZOOTYCZNE W TERENIE

Na badanym terenie wiejskim, rolniczo wysoko rozwiniętym, istniało 7 gmin i ponad 4 000 prywatnych gospodarstw, o średniej wielkości 8,3 ha. Populacja ludzi wynosiła 43 165 osób (średnio 50,5 na km²), świń było 33 247 (średnio 4 na 1 ha), a psów 6 186 (średnio 1,7 na gospodarstwo). Badania rozpoczęto od analizy występowania bąblowicy u świń na podstawie wyników badań poubojowych wykonanych w latach 1989–1991. Średni wiek zwierząt poddawanych ubojowi wynosił 7 miesięcy. Bąblowice stwierdzono w 6,5% badanych 24 896 świń, hodowanych w 468 gospodarstwach tj. w 12,1% ogólnej liczby gospodarstw. W większości tych 468 gospodarstw (73,3%) stwierdzano świnię zarażoną każdego roku w ciągu trzech kolejnych lat; tylko w 26,7% gospodarstw bąblowica występowała w tym czasie sporadycznie. W zależności od gminy odsetek gospodarstw dostarczających do uboju zarażone świnię wahał się od 7,7% do 15,0%. Na podstawie analizy danych poubojowych wykazano wyraźną ogniskowość występowania inwazji *E. granulosus* u świń (12, 13).

Do dalszych badań wytypowano 51 miejscowości i 135 gospodarstw, które dostarczały do uboju zarażone świnię przez 3 kolejne lata. Ogólny odsetek zarażonych świń wynosił 13,7%. W 27% gospodarstw zarażone zwierzęta stanowiły ponad 1/5 ogólnego погоłowia hodowanych świń; w badanych gospodarstwach поголовіе to wahało się od 2 do 800 sztuk. Przemawiało to za dość łatwą transmisją zarażenia w gospodarstwie, w którym istniało źródło inwazji – zarażony bąblowcem pies. Stan sanitarny badanych gospodarstw tylko w niewielu przypadkach (10,7%) był niezadawalający; w podobnej liczbie (9,1%) był on bardzo dobry. Woda bieżąca była dostępna w 81,5% gospodarstw, a w 78,5% gospodarstw we znajdowało się wewnątrz budynku. Nie stwierdzono, aby stan sanitarny gospodarstw miał znamienity statystycznie wpływ na rozprzestrzenianie się bąblowicy (13).

W badanych 135 gospodarstwach było 255 psów, w 2/3 gospodarstw były co najmniej dwa psy. Ponad połowa psów (55,5%) biegała po gospodarstwie swobodnie, a reszta (44,5%) była przeważnie uwiązana. Część psów była sporadycznie odrobaczana z powodu glistnicy. W trakcie prowadzonych badań terenowych w 300 gospodarstwach rozprowadzono nieodpłatnie prazykwantel (Droncit lub Droncit plus) celem leczenia psów zarażonych tasiemcami. W 82,2% badanych 135 gospodarstw co najmniej dwa razy w roku odbywało się świniobicie i w 91,1% gospodarstw surowe trzewia ubijanych świń podawano psom (13). O ile sposób transmisji zarażenia od zarażonych świń do psów był oczywisty, to transmisja jaj *Echinococcus* z zanieczyszczonego kałem psim podwórza do świń, hodowanych w chlewni, pozostawała niejasna. Bezpośredni kontakt świń z kałem psa był możliwy, kiedy świnię na krótki czas czyszczenia chlewni wypędzano na podwórze. Znaczny odsetek zarażonych zwierząt i osób przebywających na farmach (patrz niżej) przemawia za tym, że

jaja *Echinococcus* są dość łatwo rozprzestrzeniane w skażonym środowisku przydomowym. Mogą one być przenoszone na obuwiu, odzieży lub rękach mieszkańców gospodarstw, przez zabrudzoną wodę lub naczynia służące do karmienia świń, przez kurz, wiatr i opady deszczu, a w końcu przez koprofagiczne owady lub mechanicznie przez synantropijne gryzonie. Codzienne usuwanie kału psów na terenie gospodarstw mogłoby zmniejszyć ryzyko zarażenia bąblowicą i toksokarozą, ale jest mało realne.

INWAZJE *E. GRANULOSUS* U LUDZI W OGNISKACH BĄBLOWICY

Do badań wybrano populację 651 osób, przebywających w ogniskach bąblowicy tj. w 135 gospodarstwach, które przez trzy kolejne lata dostarczały do uboju świnie zarażone *E. granulosus*. Grupą kontrolną było 250 pacjentów miejscowego szpitala, wybranych losowo z uwzględnieniem podobnych proporcji wieku i płci.

Badanie serologiczne przeprowadzono u 219 osób, w tym u 174 osób dorosłych (79,5%) i 45 dzieci (20,5%); wśród dorosłych było 86 kobiet (49,4%) i 88 mężczyzn (50,6%). Test ELISA z antygenem *E. granulosus* w mianie powyżej 1: 1600 był dodatni u 5 osób (2,3%), a w mianach 1:100 – 1:800 u 77 osób (35,2%). Test hemaglutynacji pośredniej z antygenem *E. granulosus* w mianie powyżej 1: 1600 był dodatni u 2 osób (0,9%), a w mianach 1: 100 – 1: 800 u 102 osób (46,6%). Immunoblot wykonano u 39 osób i u wszystkich badanych otrzymano wynik ujemny. W grupie badanych 250 osób kontrolnych spoza ogniska odczyn ELISA w mianach 1: 100 – 1: 800 wypadły dodatnio u 11 osób (4,4%), podobnie jak test pośredniej hemaglutynacji (4,4%). Wysoki odsetek dodatnich wyników badań serologicznych u osób przebywających w przydomowych ogniskach bąblowicy wymagał potwierdzenia, stąd 23 wybrane losowo surowice badano w Instytucie Parazytologii w Zurychu. Dodatni odczyn ELISA w mianach 1:100 – 1:800 stwierdzono w 2 przypadkach (8,7%), dodatni odczyn immunofluorescencji w mianie < 1:800 u 3 osób (13,0%) i dodatni test immunoforetyczny (CIE) u jednej osoby (14). Dodatkowo wyniki badań serologicznych przemawiają za znaczną ekspozycją ludzi na zarażenie *E. granulosus* w przydomowych ogniskach bąblowicy (13).

W celu wyjaśnienia częstości występowania bąblowicy u ludzi przebadano ultrasonograficznie 506 osób, pochodzących z gospodarstw z bąblowicą u świń.

Wśród nich było 364 osób dorosłych (71,9%) i 142 dzieci (28,1%); wśród dorosłych były 183 kobiety (50,3%) i 181 mężczyzn (49,7%). U 6 osób, w tym u 3 kobiet w wieku ponad 55 lat i u 3 mężczyzn w wieku ponad 65 lat, stwierdzono twory torbielowate lub guzowate w wątrobie (5 razy) i w nerkach (w jednym przypadku). Żaden z ujawnionych sonograficznie tworów torbielowatych nie miał cech charakterystycznych dla torbieli *E. granulosus*. Pięć osób z tworami torbielowatymi nie zgłaszało żadnych objawów; jedna osoba z tworami guzowatymi i objawami chorowała – jak się później okazało – na nowotwór wątroby. W jednym przypadku niemal „pewnej” serologicznie bąblowicy (dodatni wynik badania CIE), badaniem ultrasonogramicznym wątroby i nerek zmian nie stwierdzono, a badaniem klinicznym nie potwierdzono podejrzenia o bąblowicę innych narządów (13).

Wyniki badań przeprowadzone u ludzi przemawiają za częstą ekspozycją ludzi na zarażenie *E. granulosus* w przydomowych ogniskach inwazji szczepem świńskim bąblowca, ale również za niewspółmiernie rzadkim, wobec częstej ekspozycji, rozwojem torbieli bąblowca, widocznych ultrasonograficznie i dających objawy kliniczne. Obserwacje poczynione w Wielkopolsce znalazły potwierdzenie w innych krajach, w których dominuje szczep owczy *E. granulosus* (15).

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA I LECZENIE BĄBLOWICY JEDNOJAMOWEJ
U LUDZI

W rozpoznawaniu bąblowicy wątroby u ludzi kilka problemów jest istotnych dla klinicysty: różnicowanie torbieli pasożytniczych i niepasożytniczych, określenie aktywności pasożyta i ocena ryzyka powikłań związanych z rozrostem lub urazem torbieli.

Wprowadzenie badania ultrasonograficznego wątroby zwiększyło znacznie możliwości rozpoznawania bąblowicy wątroby w dwojaki sposób: przez obrazowe uwidacznianie torbieli i przez umożliwienie celowanego diagnostycznego nakłuwania torbieli pod kontrolą obrazu ultrasonograficznego. Pierwsza klasyfikacja ultrasonograficzna torbieli bąblowca powstała w roku 1981 (16), ale ich ostatecznej obrazowej klasyfikacji dokonano dopiero w roku 2002 przy niemalym udziale Kliniki Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych AM w Poznaniu (17). Najwięcej trudności sprawiało różnicowanie niepasożytniczej prostej torbieli wątroby ze wczesnym stadium torbieli bąblowcowej. Ostatecznie stwierdzono, że te dwie zmiany obrazowe, określone kryptonimem CL, są sonograficznie nie do odróżnienia. Nowoczesny podział torbieli bąblowcowych na podstawie badania sonograficznego różnicuje torbiele aktywne, rozrastające się (CE1), najczęściej płodne (CE2) i torbiele z uszkodzona endocystą (CE3) lub samoistnie degenerujące się, w których płyn bąblowcowy zastępowany jest niezróżnicowanymi masami martwiczymi (CE4), a ściana bąblowca ulega stopniowemu zwapnieniu (CE5) (17, 18). Okazało się, że aktywność torbieli bąblowcowych u człowieka można mierzyć nie tylko technikami obrazowymi, ale również oceniając immunosupresję za pomocą testu opóźnionej reakcji nadwrażliwości skóry na 7 pospolitych antygenów (Multitest Merieux, Lyon).

W przypadkach torbieli aktywnych widoczna jest immunosupresja, która ustępuje w kilka miesięcy po skutecznym leczeniu (19). Pod względem klinicznym odróżnienie torbieli aktywnych i degenerujących ma duże znaczenie, gdyż w przypadku tych ostatnich najczęściej można zrezygnować z leczenia chirurgicznego lub chemioterapeutycznego (20). Pełniejsze zrozumienie „historii naturalnej” torbieli bąblowcowych rozwijających się u człowieka trwało ponad 10 lat (15, 21). Istnienie torbieli aktywnych i nieaktywnych jest już ogólnie przyjęte zarówno w badaniach klinicznych jak i w badaniach terenowych (15, 17). Stało się również oczywiste, że wczesne stadia rozwoju onkosfery, rozwijające się w wyniku ekspozycji na jaja *E. granulosus*, niekoniecznie prowadzą do powstawania torbieli bąblowcowej, ale są silnym bodźcem immunologicznym prowadzącym do powstawania swoistych przeciwciał. Między innymi wykazano to w opisanych wyżej badaniach terenowych.

Mimo wielu starań, do roku 1990 interpretacja wyników badania serologicznego w bąblowicy u ludzi była w praktyce klinicznej ograniczona i niepewna z uwagi na niedostateczną swoistość testów i niemożność różnicowania inwazji aktywnych i nieaktywnych oraz inwazji istniejących i przebytych (22). Skłoniło to do próby szerszego wprowadzenia do praktyki klinicznej biopsji cienkoigłowej celowanej podejrzanych torbieli wątroby (11). Nakłuwanie torbieli bąblowcowych wątroby było od wielu lat niewskazane z uwagi na możliwość wstrząsu alergicznego i rozsiewu protoskoleksów pasożyta. Sporadyczne próby nakłuwania diagnostycznego torbieli bąblowcowych wątroby były dokonywane od lat 1980-tych. Na szerszą skalę badania biopsyjne wprowadzono w Klinice Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych w latach 1990-tych. Na podstawie badania 121 przypadków biopsji wykryto 25 przypadków bąblowicy, 72 torbiele proste, 9 nowotworów, 3 ropnie, 4 naczyńniaki i 8 przypadków torbieli mnogich (11, 23). W tych przypadkach, w których nie stwierdzono proto-

skoleksów lub haków bąblowca, podjęto badania na obecność swoistego antygenu 5 (24). W ten sposób rozpoznano dodatkowo 9 przypadków bąblowicy, dochodząc do łącznej liczby 25 przypadków rozpoznanych internistycznie w jednym ośrodku, w latach 1990–2000. Wprowadzenie badań biopsyjnych w przypadkach podejrzanych o bąblowicę stanowiło nie tylko znaczny postęp w klinicznym rozpoznawaniu inwazji, ale również dało podstawę do badań molekularnych (9, 10).

W leczeniu bąblowicy wątroby stosowano zabieg chirurgiczny i/lub chemioterapię. Z leczenia bąblowicy u ludzi za pomocą PAIR po kilku próbach zrezygnowano z nich w przekonaniu, że metoda ta, dobra na terenach endemicznych i przy ograniczonych możliwościach technicznych, w naszych warunkach nie będzie metodą z wyboru. Jak się zresztą później okazało, w tych przypadkach, w których dokonano biopsji diagnostycznej, znaczna część przypadków ulegała wyleczeniu już po podaniu jednorazowej miesięcznej kuracji albendazolem (11, 25). Opracowano dokładne wskazania i przeciwwskazania do leczenia bąblowicy wątroby albendazolem i wyrażono przekonanie, że zalecanie *a priori* kuracji trwających 3 miesiące jest niecelowe. Bardziej racjonalnym podejściem jest podanie jednomiesięcznej kuracji i ewentualne podanie następnej z chwilą, gdy pierwsza kuracja okazała się nieskuteczna (25, 26).

Należy oczekiwać, że w Polsce zapadalność ludzi na bąblowicę będzie się z czasem zmniejszać, proporcjonalnie do postępującego spadku zarażeń u psów i świń. Niemniej, biorąc pod uwagę, że torbiele rozwijają od kilku do kilkunastu lat, bąblowica pozostanie jeszcze przez pewien czas problemem klinicznym.

PODZIĘKOWANIE

Przedstawione badania nie mogłyby być wykonane bez współpracy z wieloma instytucjami w kraju i za granicą i reprezentującymi je osobami. Pragniemy podkreślić bezpośredni udział w realizacji programów badawczych Prof. Johannes Eckiertha z Instytutu Parazytologii w Zurychu, Dr. n. wet. Tadeusza Haremskiego, Dr. n. med. Elżbiety Kacprzak*, Prof. Bronisława Kozakiewicza, Dr. n. med. Andrzeja Lemke*, Prof. D. McManus z Uniwersytetu w Queensland, Australia, Dr. n. med. Janusza Nowosielskiego*, Dr. n. med. Małgorzaty Paul, Prof. Jana Pawłowskiego z Uniwersytetu w Genewie, Dr. n. wet. Petera Schantza z CDC Atlanta, USA. Tematy rozpraw doktorskich osób oznaczonych* wiązały się ściśle z przedstawianymi badaniami. Bąblowica była też tematem jednej rozprawy habilitacyjnej. Badania były subwencjonowane przez 3 kolejne programy współpracy naukowej polsko-amerykańskiej, II Fundusz Marii Skłodowskiej-Curie, MZ/HHZ-90-22, HHS-93-134 oraz MZ/NIH 96-291.

ZS Pawłowski, J Stefaniak

CYSTIC ECHINOCOCCOSIS IN POZNAN REGION OF POLAND IN THE YEARS 1990–2000

SUMMARY

The results of multidisciplinary studies on cystic echinococcosis (CE) in Poznan region, Poland carried out in 1990–2000, in co-operation with CDC, Atlanta GA, USA, are summarised as follows. The distinct focality of *Echinococcus granulosus* (Eg) infections has been demonstrated on some pri-

vate farms rearing pigs (refs 12, 13). A reduction in Eg prevalence rates in pigs has been achieved, from 13.0% in 1989 down to 0.5% in 1998. This was an effect of various factors, including free treatment of all dogs in the Eg foci, i. e. farms, supplying infected pigs (ref. 13). The experimental studies confirmed, that pig's strain of Eg has some distinct characteristics, in comparison with the other Eg strains (ref. 8). It also had a separate genotype, classified as G7 (G9) (refs 9, 10). It has been demonstrated, that pig's strain was the only one found in 16 patients with CE, hospitalised in the Clinic of Parasitic and Tropical Diseases in Poznan, Poland (refs 9, 10) The same genotype in pigs was found in Slovakia and Ukraine (ref. 10). In clinical research the fine needle aspiration biopsy (FNAB) has been introduced in the doubtful cases and confirmed to be a safe and useful diagnostic technique (ref. 11). The FNAB material was examined for Eg protoscolices as well as for the presence of antigen 5 (ref. 24). Studies with intradermal Multitest suggested, that development of Eg cysts depend much on immune system, especially a switch between Th1 and Th2 (ref. 19). It has been observed that FNAB may have a beneficial effect on treatment of CE with albendazole, which can be reduced to 1 month only in the patients treated after FNAB (refs 11, 25, 26). The studies carried out were a basis for one habilitation (ref. 11) and 3 MD dissertations (13, 19, 23).

PIŚMIENNICTWO

1. Raport końcowy 1990–1993 II Funduszu im. Marii Skłodowskiej-Curie No MZ/HHZ-90-22 pt. Epidemiologia kliniczna chorób pasożytniczych (niepublikowany).
2. Raport końcowy 1993–1996 II Funduszu im. Marii Skłodowskiej-Curie No HHS-93-134 pt. Epidemiologia kliniczna chorób pasożytniczych. Część II. (niepublikowany).
3. Raport końcowy 1996–2000 II Funduszu im. Marii Skłodowskiej-Curie No MZ/NIH 96-291 pt. Epidemiologia kliniczna chorób pasożytniczych w Polsce. (niepublikowany).
4. Steele JH. Polish and American Collaboration on Zoonotic Parasitic Studies, 1960–1997. *Military Medicine* 2000;165:224–7.
5. Lis H. Wyniki badania san. -wet. zwierząt rzeźnych w Polsce i ich znaczenie ekonomiczne. *Med Wet* 1988;44:519–24.
6. Kozakiewicz B. Z badań nad echinokozą (*E. granulosus*) psów i bąblowicą świń w woj. poznańskim. *Med Wet* 1975;31:41–4.
7. Pawłowski ZS. Epidemiological basis for chemotherapy of human echinococcosis. *Intern J Clin Pharmacol* 1985;5:756–78.
8. Eckert J, Thompson RCA, Lymbery AJ, Pawłowski ZS, Gottstein B, Morgan UM. Further evidence for the occurrence of a distinct strain of *Echinococcus granulosus* in European pigs. *Parasitol Res* 1993;79:42–8.
9. Scott JC, Stefaniak J, Pawłowski ZS, McManus DP. Molecular genetic analysis of human cystic hydatid cases from Poland: identification of a new genotypic group (G9) of *Echinococcus granulosus*. *Parasitology* 1997;114:37–43.
10. Kędra AH, Świdorski Z, Tkacz VV, Dubinsky P, Pawłowski Z, Stefaniak J, Pawłowski J. Genetic analysis of *Echinococcus granulosus* from humans and pigs in Poland, Slovakia and Ukraine. A multicenter study. *Acta Parasitol* 1999;44:248–54.
11. Stefaniak J. Zastosowanie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej celowanej w rozpoznawaniu bąblowcowych torbieli wątroby wywołanych przez *Echinococcus granulosus*. Rozprawa habilitacyjna. Wydawnictwo Uczelniane AM w Poznaniu. Poznań, 1996.
12. Haremski T. (informacje niepublikowane).
13. Nowosielski J. Zapadalność na bąblowicę w ogniskach endemicznych województwa leszczyńskiego. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. Akademia Medyczna w Poznaniu. 1995.
14. Pawłowski Z, Mrozewicz B, Stefaniak J, Schantz P, Wilson M, Eckert J, Jaquier T, Haremski T, Nowosielski J, Zięta B. *Echinococcus granulosus* strain from Poland has a low infectivity to humans. *Am J Trop Med Hyg* 1993;49:342–3.

15. Larrieu EJ, Frider B. Human cystic echinococcosis: contribution to the natural history of the disease. *Annals Trop Med Parasitol* 2001;95:679–87.
16. Gharbi HA, Hassine W, Brauner WM, Dupuch K. Ultrasound examination of the hydatid liver. *Radiology* 1981;139:459–63.
17. Eckert J, Gemmell MA, Meslin F-X, Pawłowski ZS. WHO/OIE Manual on echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern. WHO, Geneva 2001.
18. WHO Informal Working Group. International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. *Acta Trop* 2003;85: 253–61.
19. Kacprzak E, Stefaniak J. Evaluating the activity of liver cystic echinococcosis using the delayed-hypersensitivity skin reaction to common antigens. *Annals Trop Med Parasitol* 1995;89:25–9.
20. World Health Organization. Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis. *Bull. WHO*. 1996;74:231–42.
21. Pawłowski ZS. Critical points in the clinical management of cystic echinococcosis: a revised version. W *Compendium on echinococcosis in Africa and in Middle Eastern Countries with special reference to Marocco* (Andersen FL, Ouhelli H, Kachani M, redaktorzy) Bringham Young University. Provo UT. USA 1997,119–35.
22. Stefaniak J, Paul M. Aspekty kliniczne bąblowcowych torbieli wątroby. Wartość kliniczna i diagnostyczna wykrywania przeciwciał IgG, IgG1, IgG4, IgE w bąblowicy wątroby. *Hepatoł Polska* 1995;2:199–208.
23. Stefaniak J, Lemke A. Clinical aspects of the hepatic cystic echinococcosis. Differential diagnosis of *Echinococcus* cysts in the liver by ultrasonography and fine needle aspiration biopsy. *Hepatoł Polska* 1995;2:33–8.
24. Paul M, Stefaniak J. Detection of specific *Echinococcus granulosus* antigen 5 in liver cyst bioplate from human patients. *Acta Trop* 1997;64:65–77.
25. Stefaniak J. Clinical aspects of the hepatic cystic echinococcosis. Efficacy of a short albendazole therapy after cyst's fine needle diagnostic biopsy. *Hepatoł Polska* 1995;2:155–60.
26. Stefaniak J, Lemke A, Paul M, Pawłowski ZS. Role of fine needle aspiration biopsy in differential diagnosis and treatment of liver echinococcosis. *Am J Trop Med Hyg* 1993,49:396.

Adres autorów:

Zbigniew S. Pawłowski
ul. A. Asnyka 3 m. 9, 60-832 Poznań
E-mail: Zpawlows@mail.am.poznan.pl