III. Ueber die blutkörperchenauflösenden Eigenschaften des breiten Bandwurms.

Von Ossian Schauman und T. W. Tallqvist
in Helsingfors.

Dass der breite Bandwurm unter Umständen eine schwere Anämie in Biermer's Sinne herbeiführen kann, dürfte gegenwärtig von Niemandem ernstlich bezweifelt werden. Dagegen ist es noch immer ein ungelöstes Problem, in welcher Weise der Parasit diese Anämie zuwege bringt. Anfangs stellte man sich vor, theils dass nervöse Einflüsse, theils dass eventuelle Saftverluste hierbei irgend eine Rolle spielen sollten. Später aber wurde die Hypothese aufgeworfen, dass der *Bothriocephalus* unter gewissen Bedingungen ein Gift producire, das, in die Blutbahn aufgenommen, eine gesteigerte Zerstörung der rothen Blutkörperchen bewirke (Schapiro).¹⁾

Diese Ansicht, welche ja in völligem Einklange mit der modernen Intoxicationslehre steht, gewann sogleich den Beifall der Forscher und dürfte zur Zeit als die allein herrschende angesehen werden müssen.

Auch der eine von uns, Schauman²⁾, ist in seiner im Jahre 1894 erschienenen Arbeit über die *Bothriocephalus*-Anämie für die fragliche Anschauung eingetreten und hat damals als Belege für die Annahme, dass ein erhöhter Zerfall rother Blutkörperchen der Anämie zugrunde liegt, auf die schnelle Regeneration des Blutes nach der Wurmeur, sowie auf das häufige Vorkommen eines *Conjunctivalicterus* und einer Dunkelfärbung des Urins hingewiesen.

Wir könnten zu diesen Beweisen jetzt noch einen weiteren hinzufügen, nämlich, dass bei der Wurmanämie eine ausgeprägte Lebersiderosis vorkommt. Doch alle die angeführten Thatsachen,

¹⁾ Heilung der Biermer'schen perniciosen Anämie durch Abtreibung von *Bothriocephalus latus*. Zeitschrift für klinische Medicin Bd. XIII.

²⁾ Zur Kenntniss der sogenannten *Bothriocephalus*-Anämie. Berlin 1894.

so sehr sie auch zu Gunsten des Vorhandenseins einer excessiven Blutkörperchenzerstörung sprechen, beweisen noch nicht, dass der *Bothriocephalus* selbst ein blutkörperchenvernichtendes Gift wirklich producirt oder enthält.

Soweit wir die einschlägige Litteratur überblicken, ist Vlajeff¹⁾ der einzige Autor, der sich bemüht hat, durch experimentelle Untersuchungen ein helleres Licht über diese Seite der Frage zu verbreiten. Er versuchte auf chemischem Wege giftige Substanzen aus dem Bandwurm zu isoliren; seine Bestrebungen waren aber ohne Erfolg.

Da somit der direkte Beweis für das Vorkommen globulicider Eigenschaften bei dem *Bothriocephalus* noch immer aussteht, dürfte es von einem gewissen Interesse sein, wenn wir die wichtigsten Ergebnisse einiger von uns nach dieser Richtung hin ausgeführten Untersuchungen hier in aller Kürze mittheilen.

Wir suchten der Sache hauptsächlich durch Thierexperimente näher zu treten und, von der obigen Hypothese ausgehend, begannen wir dieselben in der Annahme, dass nur diejenigen Parasiten, welche von Personen mit *Bothriocephalus*-Anämie abgetrieben worden sind, mit blutkörperchenauflösenden Eigenschaften ausgestattet seien. Nachdem der erste mit einem derartigen Wurm gemachte Versuch uns ein positives Resultat ergeben hatte, gingen wir indessen sogleich zur Ermittlung der Frage über, ob auch Parasiten von nicht anämischen Individuen globulicide Eigenschaften besitzen. Es zeigte sich auch bald, dass es sich in der That so verhielt, und, bei der nicht geringen Schwierigkeit, hinreichendes Material von Schweranämischen zu erhalten, entschlossen wir uns, unsere weiteren Untersuchungen in erster Linie auf Parasiten von Nichtanämischen, resp. gesunden Personen zu basiren.

Die nähere Anordnung der Untersuchungen war in wenigen Worten folgende.

Es wurde der vorher in verschiedener Weise präparirte Wurm den Thieren — am meisten kleineren erwachsenen Hunden — per os oder subcutan verabfolgt. Anfangs benutzten wir zur innerlichen Darreichung Wurm, der mit frisch bereiteter Trypsinlösung digerirt worden war, dann gaben wir denselben mit ein wenig physiologischer Kochsalzlösung zerrieben, und in den letzten Zeiten haben wir die Hunde schlechtweg mit in kleine Stückchen zerschnittenem Wurm gefüttert. Subcutan wurde der Parasit in Form einestheils nur durch Watte, theils auch durch Chamberland'sche Filter gelaufenen Kochsalzextractes einverleibt, und zwar ohne dass irgend eine nennenswerthe lokale Reizung dabei auftrat.

Es liegt in der Natur der Sache, dass die Dosirung des Mittels keine sehr exacte sein konnte. Von dem unpräparirten Parasiten gaben wir per os im allgemeinen 30—50 g pro die; subcutan wiederum wurden von dem Kochsalzauszuge etwa 10—20 g beigebracht.

Auf diese Weise haben wir nun bei sieben Hunden eine mehr oder weniger ausgeprägte, stets aber ganz unzweideutige Reaction seitens des Blutes hervorrufen können. Sei es, dass der Wurm in der einen oder anderen Weise präparirt, per os oder subcutan gegeben wurde, immer liess sich eine Verminderung sowohl der Blutkörperchenzahl wie der Färbekraft des Blutes nachweisen, und dabei erschien die letztere durchweg weniger herabgesetzt als die erstere, ganz in derselben Weise, wie es bei der perniciosen Anämie und den experimentellen Blutgiftanämien der Fall ist.

Meistens haben wir nach der ersten Dosis eine Abnahme um 1 000 000—1 500 000 Blutkörperchen pro Cubikmillimeter gesehen. Im weiteren Verlaufe der Versuche wurde aber die Reaction in der Regel geringer, und manchmal war ein völliger Stillstand im Processe oder sogar eine Zunahme der Blutkörperchen- und Hämoglobinnmenge zu constatiren, obgleich das Thier den Wurm in täglichen Gaben erhielt — ein Verhalten, das ja auch bei der Darreichung der gewöhnlichen Blutgifte²⁾ (Pyrodin und Pyrogallol) nicht selten beobachtet wird und wohl am ehesten auf eine erhöhte Thätigkeit der blutbildenden Organe oder, wenn man so will, auf eine Art von Seitenkettenimmunität in Wassermann's Sinne zurückzuführen ist.

Die niedrigste Blutkörperchenzahl, die wir bei unseren experimentellen Wurmanämien wahrgenommen haben, ist 3 400 000. Es war dies bei einem Hunde, der vor dem Beginn des Versuches 7 200 000 Erythrocyten im Cubikmillimeter hatte und etwa zwei Wochen unter Einwirkung des Wurmauszuges gewesen war. Während der Entwicklung der Anämie traten zahlreiche Blutkörperchenschatten im Blute auf. Sonst liessen sich aber keine wesentlichen morphologischen Veränderungen erkennen,

¹⁾ Zur Frage nach der Bedeutung des breiten Bandwurms in der Aetiologie der perniciosen Anämie. Vratch 1894 (russisch).

²⁾ Vergl. Tallqvist, Bidrag till kännedom om de s. k. blodgifternas inverkan på blodets samman-sättning. Finska Läkarsällskapets Handlingar 1898.

was eigentlich nicht befremden kann, wenn man bedenkt, einmal, dass die Anämie noch keine extreme war. und sodann, dass Menschen- und Hundeblut doch schliesslich verschiedene Dinge sind.

Dieser Hund zeigte in sehr deutlicher Weise auch die gewöhnlichen klinischen Symptome einer schweren Anämie. Er war hochgradig apathisch und lag am meisten ganz still. Die sichtbaren Schleimhäute waren ausserordentlich blass, und über dem Herzen liess sich ein leises Geräusch hören. Irgend eine Temperaturerhöhung war aber nicht nachzuweisen. Auch der Urin war normal. Unter Symptomen allgemeiner Erschöpfung ging das Thier zugrunde.

Bei der Nekroskopie erwiesen sich die meisten Eingeweide sehr blass. Das Herz erschien schlaff, aber nicht tigrirt. Weder die Leber, noch die Milz waren vergrössert, gaben aber mit Schwefelammonium eine starke Eisenreaction. Das Mark des Femurs war gleichmässig braunroth und von sehr lockerer Consistenz.

Dass der Tod eintrat, obschon die Anämie noch nicht die äussersten Grenzen erreicht hatte, kann vielleicht darauf beruhen, dass der Wurmauszug ausser dem Blutgifte auch andere toxische Substanzen enthält.

Unsere sechs übrigen Hunde konnten leider nur einige Tage lang Wurmextract bekommen, weil frisches Parasitenmaterial uns nicht immer zu Gebote stand. Die Anämie war bei denselben infolgedessen auch weniger stark ausgesprochen, und sie blieben alle am Leben, zeigten aber sonst analoge Symptome wie der erstgenannte Hund.

Zum Vergleich haben wir auch drei Kaninchen den Kochsalzauszug des Wurmes gegeben (subcutan). Die zwei ersten dieser Thiere, welche das Extract, nur durch Watte filtrirt, bekamen, starben nach zwei Tagen, ohne dass bei der Section an der Einspritzungsstelle oder sonstwo etwas Abnormes zu constatiren war. Das dritte Kaninchen, welches einen Chamberland-Auszug erhielt, blieb dagegen am Leben. Gemeinsam für alle drei Kaninchen war, dass bei ihnen keine absehbare Verminderung der Blutkörperchen- und Farbstoffmenge nachgewiesen werden konnte, und dies, obwohl ein Hund, der gleichzeitig mit dem letztgenannten Kaninchen eine dem Körpergewicht proportionale Gabe desselben Auszuges bekam, nach der ersten Dosis eine Abnahme der Erythrocytenzahl um 1 500 000 zeigte.

Diese verschiedene Reactionsfähigkeit des Hunde- und Kaninchenblutes gegenüber dem Wurmauszug konnten wir auch in einigen nach Ehrlich ausgeführten Reagenzglasversuchen in schöner Weise bestätigen.

Wir verdünnten zu diesem Zwecke defibrinirtes Blut mit 20 Volumen 0,75 %iger Kochsalzlösung und gossen von der Mischung 4 ccm in je ein Reagenzglas. Von dem Wurmauszuge wurde dann eine bestimmte Anzahl Tropfen — 5, 10, 15 und 30 — in jedes Röhrchen gebracht, während in das Controllröhrchen nur 30 Tropfen Kochsalzlösung kamen. Nach Verlauf einiger Stunden stellte sich nun heraus, dass in den Kaninchenröhrchen gar keine Lackfärbung eingetreten war, dass sich aber in den Hunderöhrchen eine starke Auflösung des Blutfarbstoffes vollzogen hatte; und zwar erschien die Stärke der Reaction der hinzugesetzten Menge des Wurmauzuges direkt proportional.

Die geschilderten Versuche lehren uns demnach, dass der Wurmauszug gegenüber dem Hundeblut ausgesprochene globulicide Eigenschaften besitzt, während derselbe auf Kaninchenblut keine, oder wenigstens eine viel geringere Wirkung ausübt. Wir müssen uns nun aber die Frage vorlegen, ob dieses in unserem Wurmextract enthaltene Blutgift wirklich aus dem Bothriocephalus stammt, oder ob es nicht vielleicht anderer Provenienz sein könnte.

Zwei Möglichkeiten sind hierbei in Betracht zu ziehen: entweder dass die dem Wurm beigemengten Darmbakterien oder dass die kleine Menge Filixextractes, welche der Parasit möglicherweise enthalten könnte, blutkörperchenauflösende Eigenschaften haben sollten. Die erstere Alternative scheint bereits a priori sehr wenig Wahrscheinlichkeit für sich zu haben, und ausserdem ist von uns durch direkte Versuche wahrscheinlich gemacht worden, dass eine Aufschwemmung von Menschenfäces in Kochsalzlösung Hundeblutkörperchen nicht schneller auflöst, als reine Kochsalzlösung dies thut. Uebrigens lässt sich die fragliche Anmerkung auf den durch Chamberland filtrirten Auszug nicht anwenden, denn dieser wurde bei Culturversuchen steril gefunden.

Um die eventuelle Wirkung des Filixextractes zu erforschen, haben wir einem 4 kg wiegenden Hunde 0,75 g des Mittels per os und dann ein anderes Mal 0,50 subcutan verabfolgt, ohne irgend welche Verminderung der Blutkörperchenzahl nachweisen zu können. Grössere Mengen Filicin als die eben angeführten können unmöglich in der den Thieren täglich dargereichten Wurmportion enthalten gewesen sein, da wir zur Abtreibung des Parasiten nur 3 g benutzten und bei Zerreibung desselben im Mörser den charakteristischen Filiceingeruch niemals erkannten.

Wir gelangen somit zu der Schlussfolgerung, dass der Bothriocephalus latus, sei es, dass derselbe von einer Schweranämischen oder einer anderen Person herrührt, ein wahres Blutgift enthält. Ueber die chemische Natur dieses Giftstoffes wollen wir uns vorläufig nicht äussern, obgleich die bisherigen Untersuchungen uns bereits gewisse belangvolle Aufschlüsse

in dieser Beziehung geliefert haben. Desgleichen verzichten wir auf andere interessante, hierhergehörende Einzelheiten einzugehen und bemerken nur, dass es von besonderer Bedeutung sein wird zu erforschen, ob die Virulenz der Würmer eine sehr variirende¹⁾ ist, und namentlich, ob Parasiten, die von Individuen mit Bothriocephalus anämie stammen, giftiger sind als andere Exemplare.

Würde dies der Fall sein, so wäre hiermit ein wichtiger Punkt in der Frage nach der Pathogenese der Bothriocephalusanämie seiner Klärung näher gebracht; denn bekanntlich ist es bislang unmöglich gewesen zu verstehen, warum nur ein ungemein geringer Theil (ein Bruchtheil eines Procentes) aller derjenigen Personen, die einen Bandwurm in ihrem Darne beherbergen, eine schwere Anämie davontragen. Wenn es sich aber im Gegentheil herausstellen würde, dass kein beträchtlicher Unterschied in der besagten Hinsicht existirt, so muss man zur Erklärung des fraglichen räthselhaften Verhaltens die Möglichkeit heranziehen, dass der Parasit nur unter gewissen ausschliesslichen Bedingungen sein Gift nach aussen abgibt, oder auf besondere Eigenthümlichkeiten bei dem Wirthe des Wurmes recurriren, mögen dieselben sich dann auf Verschiedenheiten in den chemischen, resp. resorptiven Vorgängen im Darne oder auf eine verschiedene Disposition überhaupt beziehen.

Kurzum, wir wissen zur Zeit über die Ursachen der wechselnden Pathogenität des breiten Bandwurmes ebenso wenig wie über die Bedingungen, unter welchen gewisse Bakterien für ihren Träger gefährlich werden können, und es muss deswegen die eingehendere Erforschung aller dieser Umstände der Zukunft vorbehalten sein.

¹⁾ In der That hat es sich bei fortgesetzten Reagenzglasversuchen gezeigt, dass der Wurmauszug nicht immer eine ausgesprochene Auflösung der Hundeblutkörperchen erzeugt.