[Aus dem Institut für Hygiene und Bakteriologie zu Gelsenkirchen.]

(Director: Dr. Hayo Bruns.)

und

[Aus dem Königl. hygienischen Institut der Universität Halle a/S.]

(Director: Geheimrath Prof. Dr. C. Fraenkel.)

Beitrag zum Studium der Ankylostomiasis.

Ueber den Infectionsmodus und die vermuthliche Giftwirkung der Würmer.

Von

Dr. H. Liefmann,

Assistenten in Halle, früher in Gelsenkirchen.

Im Vordergrund des Interesses in der Ankylostomafrage steht heutzutage die Hypothese des Zoologen Prof. Looss in Kairo, nach der die Larven des *Ankylostomum duodenale* auf dem Wege durch die Haut in den menschlichen Körper zu gelangen vermögen. Eine erheblich praktische Bedeutung kommt diesem Problem auch für unsere Verhältnisse zu, seitdem im deutschen Reiche eine Anzahl zum Theil recht ausgebreiteter Herde aufgefunden worden sind, und eine energische Bekämpfung der Krankheit nothwendig wurde.

Von Wichtigkeit ist aber die Looss'sche Hypothese auch vom theoretischen Standpunkt, da durch sie — wenn auch nicht zum ersten Male — die Schutzkraft der intakten menschlichen Haut gegenüber dem Eindringen selbst verhältnissmässig grosser Krankheitserreger in Frage gezogen wird. Lange bestand — ja es besteht wohl zum Theil noch heute — die vom pharmakologischen Standpunkt wohl berechtigte Ansicht, dass die intacte Haut nur für flüchtige Stoffe permeabel sei. Das Eindringen von Bakterien ist aber schon durch die Versuche von Garré (16), Fritsche (17) und anderen als bewiesen anzusehen. Sollten aber auch die bedeutend grösseren Larven des *Ankylostomum duodenale* sie zu passiren vermögen?

Looss nimmt an, dass in feuchtem Medium befindliche Ankylostomum-larven in kurzer Zeit sich in die Haarbälge einzubohren vermögen, und dann eine complicirte Wanderung durch den Körper antreten, die sie schliesslich an ihren Bestimmungsort, den Dünndarm führt. Die geringe Zeit, die das Eintrocknen eines Wassertropfens auf der Haut beansprucht, genügt für die Larven, um einen sicheren Schlupfwinkel zu erreichen und so der drohenden Eintrocknung zu entgehen.

Looss hat nicht nur das Anfangsglied des Infectionsvorganges constatirt, sondern er hat auch seinen ganzen Verlauf zu controliren gesucht, und ist dabei zu Resultaten gekommen, die zunächst sehr überraschend sein mussten. Von den durch die Haut gelangten Larven bohrt sich nach Looss ein Theil durch die Wand der Venen und gelangt vom Blutstrom getragen in den rechten Herzventrikel und von ihm aus durch den Lungenkreislauf in die Lungen. Dort geben sie das Leben im Blute auf, schlüpfen in die Alveolen hinein und wandern dann den ganzen Bronchialbaum hinauf, bis sie schliesslich durch den Kehlkopf in den Oesophagus, und den Magen passirend zu dem Ziel ihrer eigenthümlichen Wanderung gelangen. Ein anderer Theil der Larven benutzt den Weg durch die Lymphbahnen. Dieser führt durch die Lymphdrüsen, die ihnen anscheinend einen erheblichen Widerstand bereiten, denn einige Larven werden von Lymphocyten umgeben und bleiben stecken. Die anderen gelangen auf dem Wege der grossen Lymphstränge in das venöse Blut und ins rechte Herz, und von hier aus durch die Lungen und Bronchien, die Trachea, den Oesophagus und Magen in den Darm. Das Schicksal eines letzten Theiles der Larven ist noch recht unklar. Looss nimmt an, dass sie lange Zeit (mehrere Jahre) sich unter der Haut, im Bindegewebe lebend erhalten können und ab und zu zu Hauterkrankungen Anlass geben, die unter dem Namen „Ground-itch“, „Pani ghao“ (Bentley), „New sump bunches“ (Boycott und Haldane), „Schweriner Krätze“ (Die-minger) überall da auftreten sollen, wo Ankylostomiasis herrscht.

Ein so complicirter Infectionsweg findet in der menschlichen Pathologie wohl nur wenige Analoga. Man bedenke, was für eine Menge von Voraussetzungen diese Hypothese erfordert. Zunächst müssen die Larven die Neigung zeigen, die Lücken, die die Epidermis ihnen bietet, zu benützen und in die Haarfollikel hineinzuschlüpfen. Auf ihrem weiteren Weg in die Tiefe vermögen sie anscheinend die Gefässe aufzufinden, und zwar die Venen und Lymphbahnen, denen sie folgen, um das Herz und von dort aus die Lungen zu erreichen. In den Lungenalveolen angekommen und in den Endarterien festsitzend, müssen nun die Larven das Leben im Blute aufgeben und eine Wanderung auf der Schleimhaut des Respirationstractus beginnen. Obgleich viele von ihnen ihre Kapsel beim

Eindringen in die Haut abgestreift haben, vermögen sie später dem Magensaft und den Verdauungssecreten zu widerstehen, bis die Ankunft im Dünndarm einen Reiz für sie abgiebt, ihre Metamorphose zum geschlechtlich differenzirten Wurm zu beginnen. Mögen einzelne Theile dieser Wanderung sich vielleicht auch einfach durch das Sauerstoffbedürfniss und die Neigung der Larven, sich in einem eben noch feuchten Medium mit grosser Schnelligkeit hin und her zu bewegen, erklären lassen, so ist doch meines Erachtens der ganze Weg nur durch die Annahme einer besonderen Anpassung der Larven an die Verhältnisse des Wirtsorganismus zu verstehen.

Es ist nach dem Gesagten wohl zur Genüge begreiflich, dass die Looss'sche Hypothese anfangs auf einen lebhaften Widerstand bei den meisten Ankylostomaforschern, speciell denjenigen stiess, die auch die Pathologie der Wurmkrankheit berücksichtigten. Unter ihnen sind besonders Leichtenstern und Grassi (13 u. 14), sowie sein Schüler Pieri (10 u. 11) zu nennen.

Die Looss'sche Hypothese verliert nun freilich etwas von ihrem überraschenden Charakter, wenn man sich in der Pathologie nach analogen Erscheinungen umsieht. Die Ankylostomiasis ist durchaus nicht die einzige Krankheit, bei der eine Durchwanderung der Krankheitserreger durch die intakte Haut nachgewiesen oder wenigstens vermuthet worden ist. Es wurde schon bemerkt, dass die Haut sicherlich als Eintrittsstelle für gewisse Bakterien in Betracht kommt. Aber auch bei grösseren Krankheitskeimen muss ein solcher Infectionsweg angenommen werden. Es sei zunächst an die Krätzmilbe erinnert, die die Epidermis zu durchdringen und in der Haut fortzuwandern vermag, sodann an den Sandfloh und an die Fliegenlarven, die in der Haut Erscheinungen hervorrufen, die man als Myiasis bezeichnet. Aber auch bei einigen Parasiten aus der Klasse der Würmer ist eine cutane Infection angenommen worden. Am meisten Berechtigung scheint eine solche Vermuthung bei der Bilharzia-krankheit zu haben, bei welcher der erwachsene Parasit sich in der Pfortader und den Venen der Beckenorgane findet. Weniger gut begründet dürfte die Annahme einer cutanen Infection bei der Dracontiasis, der Medinawurmkrankheit sein, die unter dem Bilde einer Furunkulose verläuft. Hingegen ist bei der *Anguillula intestinalis* ein Eindringen der Larven durch die Haut von van Durme (12) sehr wahrscheinlich gemacht. Dass schliesslich manche Parasiten im Organismus des Wirthes ausgedehnte Wanderungen antreten können, dafür besitzen wir in der Trichinosis ein typisches Beispiel.

Es mag nicht ohne Interesse sein, darauf hinzuweisen, dass auch die Pflanzenpathologie analoge Erscheinungen kennt. Die Rübenkultur und

damit die Zuckerindustrie litt lange Zeit und leidet theilweise noch jetzt unter einer Erkrankung der Rüben, die man als „Rübenmüdigkeit“ bezeichnet. Der Erreger dieser Affection, die 1859 von Schacht entdeckte *Heterodera Schachtii*, ein Nematode aus der Familie der Anguillulidae, bohrt sich als Larve mit seinem Stachel in die Wurzelfasern der Rüben ein und wandert im Parenchym umher, bis er seine Metamorphose beginnt. Auch diese Krankheit ist also ein Beispiel dafür, dass Wurmlarven die Fähigkeit besitzen, sich durch intacte Membranen hindurchzubohren, und im Gewebe des Wirtsorganismus weitgehende Wanderungen zu veranstalten.

Im Anfang fehlten der Looss'schen Hypothese die Zwischenglieder der Beweiskette. Erst auf dem letztjährigen Zoologencongress in Bern zeigte Prof. Looss Präparate, die im Tierexperiment den ganzen geschilderten Infectionsweg aufklären sollten. Seit der Zeit sind auch bereits zwei Nachprüfungen veröffentlicht worden, die ein positives Ergebniss hatten. Zuerst ist die Veröffentlichung Schaudinn's (8) zu erwähnen, dem es gelang, das Eindringen von Ankylostomalarmen in die Haut von 2 Affen und auch theilweise ihren weiteren Weg zu beobachten. Es folgte Lambinet (9) mit einem positiven Resultat am Hunde, das mit *Ankylostomum caninum*, einer dem menschlichen Parasiten überaus ähnlichen Abart, erzielt wurde. Im folgenden sollen 6 Versuche, die ebenfalls an Hunden mit *Ankylostoma caninum* angestellt wurden, beschrieben werden, bei denen die cutane Infection auch ein positives Resultat hatte.

Dem gegenüber stehen die Versuche einiger italienischen Forscher, denen es bisher nicht gelungen ist, Hunde mit *Ankylostomum caninum* durch die Haut zu inficiren.

Von Versuchen am Menschen ist ein von Looss ausgeführter positiv verlaufen. Auch seine eigene Infection führt dieser Autor auf eine Einwanderung der Larven durch die Haut zurück, da er eine Infection per os angeblich vermied.

Grassi, Pieri und Cosimo dagegen haben bei 3 Versuchen keinen Erfolg gehabt. In einem Falle trat nachträglich noch eine Infection auf, die aber von den betreffenden Autoren auf zufällige Laboratoriumsinfektion zurückgeführt wurde. Schliesslich hat in jüngster Zeit Tenholt (20) ein anscheinend ganz einwandfreies Resultat erzielt, indem es ihm gelang einen jüngeren Arzt, der sich ihm zur Verfügung gestellt hatte, durch die Haut zu inficiren.

Meine eigenen Versuche sind an Hunden und mit *Ankylostomum caninum* angestellt. Es mag zweckmässig sein, schon hier darauf hinzuweisen, dass die bei Hunden gewonnenen Resultate nicht ohne weiteres

für den Menschen beweisend sind, sondern zunächst nur einen Analogieschluss zulassen.

Die Versuche¹ wurden im Wesentlichen genau entsprechend den Angaben von Looss ausgeführt. Den Hunden, es handelte sich mit einer Ausnahme um junge Thiere, wurden an einer Hautstelle am Rücken die Haare vorsichtig mit der Scheere kurz geschnitten (nicht rasirt, um Epithelverletzungen zu vermeiden). Auf die so enthaarte Hautstelle wurde ein (oder einige) Tropfen stark larvenhaltiges Wasser gebracht, und dessen Verdunstung abgewartet. Eine Viertelstunde nach dem Eintrocknen wurde die Haut mit absolutem Alkohol gründlich abgewaschen.

Gegen ein solches Infectionsverfahren haben nun die italienischen Forscher, besonders Pieri, den Einwand erhoben, dass es nicht genügend sicher sei. Looss geht von der Voraussetzung aus, dass die Ankylostomumlarven gegen Trockenheit überaus empfindlich sind, und mit dem Moment vollkommener Eintrocknung absterben. Pieri bestreitet diese Behauptung.

Bei meinen eigenen Versuchen habe ich gefunden, dass man zunächst zweierlei unterscheiden muss: die Eintrocknung des die Larve umgebenden Substrates, und die der Larve selbst. Es ist keine Frage, dass, wenn man einen Tropfen larvenhaltiges Wasser auf einen Objectträger gebracht hat und eintrocknen lässt, die Larven in dem Moment, wo der Tropfen ganz eingetrocknet erscheint, noch nicht todt sind. Looss sagt: „Es hat sich gezeigt, dass die Larven sich selbst auf einer trocken werdenden Unterlage (auf der sie dann festkleben) noch so lange am Leben erhalten können, als die sie umgebende Larvenhaut die Feuchtigkeit im Inneren zurückhält. Sobald letztere zu verdunsten anfängt, tritt Schrumpfung des Körpers ein. Fügt man, bevor diese Schrumpfung bis zu einer Verkürzung auf ungefähr $\frac{3}{4}$ der ursprünglichen Körperlänge gediehen ist, wieder Wasser zu, so schnellen die Würmer fast momentan zur Norm zurück und bewegen sich eiligst davon. Geht dagegen die Schrumpfung über ein gewisses, schwer zu beschreibendes Maass hinaus, oder ist auch nur ein kleiner Theil des Leibes stärker zusammengefallen, dann erfolgt nach Wasserzusatz wohl ein allmähliches Aufquellen zu der ursprünglichen Gestalt, die Thiere machen mit dem lebendig gebliebenen Theile ihres Körpers wohl auch noch schwache Bewegungen, sterben nach längerer oder kürzerer Zeit aber ohne Ausnahme ab, und das ohne vorher schon vollkommen ausgetrocknet gewesen zu sein.“

¹ Die Versuche sind im Institut für Hygiene und Bakteriologie zu Gelsenkirchen begonnen; nach meiner Uebersiedelung nach Halle habe ich sie im Königl. hygienischen Institut zu Halle zu Ende geführt.

Ich kann im Grunde die Looss'schen Beobachtungen nur bestätigen.

Kurze Zeit, meist etwa 15 Minuten, nachdem das umgebende Medium eingetrocknet ist, sind auch die Larven, die unterdess einem Schrumpfungsprocess unterlegen sind, abgestorben. Dass hingegen der Moment des Todes stets bei einem bestimmten Grade der Eintrocknung eintritt, konnte ich nicht finden. Häufig erwiesen sich scheinbar sehr ausgetrocknet aussehende Larven dennoch als lebensfähig.

Der tödtliche Einfluss der Eintrocknung auf die Larven ist nun für die Beweiskraft der Looss'schen Versuche recht belangreich. Pieri glaubt offenbar, dass bei dem geschilderten Looss'schen Verfahren lebende Larven auf der Haut zurückbleiben können, so dass späterhin durch Kratzen an der Impfstelle zu einer Infection per os Gelegenheit gegeben sein könnte. Im Uebrigen bestreitet Pieri nicht, dass die Larven die Fähigkeit haben, sich durch die Haut zu bohren, jedoch leugnet er, dass sie von dort aus den Darm zu erreichen vermögen.

Nach meinen Beobachtungen bietet das Loos'sche Verfahren einen genügenden Schutz vor solchen Fehlerquellen, wenn man etwa 15 Minuten nach dem Eintrocknen des larvenhaltigen Wassers vergehen lässt, und dann überdies die Impfstelle mit absolutem Alkohol tüchtig abreibt. Immerhin ist noch die Möglichkeit zu berücksichtigen, dass die Larven sich in den Haarbälgen als Schlupfwinkeln versteckt halten, so lange die Trockenheit der äusseren Haut andauert, dass sie aber wieder auf die Oberfläche ausschlüpfen, sobald die Gelegenheit günstig ist, z. B. sich der Hund an der Impfstelle kratzt. Es ist daher auf jeden Fall rathsam, die Impfung an einer Stelle vorzunehmen, an die das Versuchsthier mit seiner Schnauze nicht gelangen kann. In noch besserer Weise hat Lambinet (9) diese Bedenken zu umgehen gesucht, indem er die Larven subcutan injicirte. Er geht dann davon aus, dass die Larven die Haut zu passiren vermögen, und sucht nur festzustellen, ob sie von ihrer subcutanen Lage aus den Darm erreichen. Ganz einwandfrei ist freilich selbst dieses Verfahren nicht. Denn wenn die Larven in die Haut einzudringen vermögen, so können sie unter Umständen wohl auch umgekehrt, unter die Haut injicirt, wieder die Oberfläche gewinnen, und so retrograd zu einer Infection durch den Mund führen.

Ich habe deshalb bei einem der Versuche, den ich nach dem Lambinet'schen Vorgang anstellte, über die Injectionsstelle noch einen Colloidumverband gelegt, und so die Sicherheit des Resultates zu erhöhen gesucht. Freilich entwickelte sich nach einigen Tagen ein kleiner Abscess, der gespalten werden musste, und etwas Eiter entleerte. In diesem Eiter waren keine Larven mehr nachzuweisen. Die Wunde wurde von neuem

mit einem Verband verdeckt, und am 16. Tage nach der Infection fanden sich in den Fäces die ersten Ankylostomumeier.

Die Bedenken Pieri's gegen die Looss'schen Versuche werden nun aber auch weiterhin durch einige Beobachtungen, die man bei der Infection von Hunden machen kann, als unzutreffend erwiesen.

Man findet nämlich häufig — wenigstens wenn man mit jungen Hunden operirt — fast ebenso viele Würmer im Darm wieder, als man Larven auf die Haut gebracht hatte.

Wenn man annimmt, dass die Versuchsthiere durch Kratzen an der Impfstelle die Larven in den Mund bekommen, könnte dies doch nur von einer beschränkten Anzahl der aufgetragenen Larven gelten. Bei 4 Versuchen fand ich aber fast ebenso viele Würmer im Darne wieder, als ich den Hunden auf die Haut gebracht hatte. Nur bei einem älteren Hund war die Anzahl eine wesentlich geringere. Aus etwa 1000 Larven waren nur 50 Würmer entstanden. Ich hatte aber bei diesem Versuche ein Controlthier in einem ebenfalls älteren, per os geimpften Hunde. Er hatte etwa 1000 Larven zu schlucken bekommen, bei seiner Section fanden sich aber auch nur etwa 50 Würmer. Die Ursache davon mag wohl in dem Alter der Thiere zu suchen sein. Die angestellten Versuche sprachen demnach sehr dafür, dass unter günstigen Bedingungen ein grosser Theil der Larven, die man auf eine Hautstelle bringt, späterhin im Darm erscheinen, was nach dem Pieri'schen Gedankengang befremdlich erscheinen würde. Nimmt man hingegen die Looss'sche Hypothese an, so bedeutet dies, dass die cutane Infection bei jungen Hunden annähernd ebenso sicher ist als die stomachale. Die Larven, die auf die Haut kommen, erscheinen mit fast der gleichen Sicherheit im Darne, als wenn sie direct durch den Mund aufgenommen werden. Anders verhält es sich anscheinend bei älteren Thieren, bei denen nur ein kleiner Theil der zur Infection verwandten Larven zur Ansiedelung kommt. Bei einem Versuch war dies sowohl bei cutaner wie stomachaler Infection der Fall.

Diese Resultate sind natürlich für den Menschen keineswegs ohne weiteres beweisend, sondern lassen, wie schon früher bemerkt, nur einen Analogieschluss zu.

Sollten aber beim Menschen die gleichen Verhältnisse obwalten wie beim Hunde, so würde bei Erwachsenen nur ein kleiner Theil der auf die Haut gebrachten Larven zur Ansiedelung im Darne kommen. Dies würde die Bedeutung des cutanen Infectionsweges bei der natürlichen Entstehung der Krankheit gegenüber der Mundinfection verringern, sofern alle in den Mund gelangten Larven zur Ansiedelung im Darne kommen. Dies ist beim Hunde aber nicht immer der Fall. Wenn daher andererseits auch die stomachale Infection beim erwachsenen Menschen nur

wenigen Larven Gelegenheit zur Ansiedelung bietet¹, dürfte vielleicht sogar der cutane Infectionsweg grössere Bedeutung haben, da die Anzahl der auf die Haut gelangenden Larven die der per os aufgenommenen wohl in der Regel übersteigen wird.

Diese praktisch auch für die Bekämpfung der Krankheit wichtigen Fragen bedürfen selbstverständlich noch einer genaueren Prüfung.

Als letzter Umstand, der den Looss'schen Versuchen ihre Zweckmässigkeit verbürgt, kommt das Auffinden der Larven auf verschiedenen Etappen ihres Marsches durch den Wirtsorganismus in Betracht.

Hierbei sind in erster Linie die Looss'schen Präparate² zu erwähnen, und dann die Befunde Schaudinn's.

Beiden Forschern gelang es, die Larven an verschiedenen Körperstellen aufzufinden, an die sie bei stomachaler Infection nach allen bisherigen Anschauungen nicht gelangt sein konnten.

Meine eigenen Versuche sind, wie erwähnt, mit *Ankylostomum caninum* an 6 Hunden angestellt; ohne jede Ausnahme sind alle 6 Hunde durch die Haut infectirt worden. Beim ersten Thiere waren die Fäces bis zu seinem Tode im ganzen 15mal stets mit negativem Erfolg untersucht worden. Etwa 500 Larven waren ihm auf die Haut des Rückens gebracht worden, und fast ebensoviele junge Würmer fanden sich im Darme wieder. Der Hund starb 13 Tage nach der Impfung, anscheinend an dem Verschlucken eines grossen Knochens, der im Magen und Duodenum feststeckte. Der Sectionsbefund ergab an der Impfstelle einige Borken. Die Muskulatur war anämisch, ebenso in hohem Grade der Darm. Im unteren Ende des Jejunums fand sich der erste Wurm. Die Darmschleimhaut zeigte reichliche Blutpunkte, und der Darminhalt nahm nach unten in steigendem Maasse ein braunrotes Aussehen an. Nur wenige von den Würmern sassen bei der Section fest an der Schleimhaut. Auch im Dickdarm fanden sich noch einige Exemplare.

Der zweite Hund war ein älteres Thier. Nach 25 Tagen fanden sich die ersten vereinzelter Eier. Als das Thier später getödtet wurde, zeigten sich bedeutend weniger Würmer, als der Anzahl der verwendeten Larven entsprach. Das Gleiche galt aber für ein Controlthier, das durch den Mund geimpft worden war. Bei beiden Tieren war demgemäss der anatomische Befund, was Anämie und Darmveränderungen betraf, fast negativ.

¹ Es ist aus der mir zugänglichen Litteratur nicht zu ersehen, ob bei Uebertragungsversuchen auf erwachsene Menschen bei stomachaler Infection auch nur ein kleiner Theil der Larven im Darme zu Würmern auswächst, oder ob sie alle zur Ansiedelung kommen.

² Ueber diese Präparate kann ich nur vom Hörensagen berichten.

Das dritte (jüngere) Thier war nach Lambinet's Methode subcutan geimpft worden. Nach 16 Tagen fanden sich die ersten Eier im Stuhl.

Bei zwei weiteren Thieren war dies nach 20 Tagen der Fall. In einem weiteren Fall starb ein Thier, das grosse Mengen Larven subcutan erhalten hatte (gegen 5000) bereits nach 9 Tagen.

Eine Infection von Hunden ist mir aber nur dann geglückt, wenn *Ankylostomum caninum* verwendet wurde. Ich habe mir auch grosse Mühe gegeben, mit menschlichem *Ankylostomum* das Gleiche zu erzielen, und die Looss geglückte Uebertragung des menschlichen Wurmes auf junge Hunde (und Katzen) zu wiederholen. Ich habe im Ganzen mit etwa 12 jungen Hunden, 8 jungen Katzen und 3 (wohl älteren) Affen gearbeitet. Die Infection wurde theils per os, theils percutan versucht.

In keinem Falle war, wie gesagt, das Resultat positiv. Auch Looss giebt an, dass es ihm nicht glückte, die Würmer bis zur Geschlechtsreife zu bringen. Immerhin konnte er doch alle Uebergangsstadien von der Larve bis zum ausgebildeten Wurm beobachten, sofern er mit ganz jungen Thieren arbeitete.

Das Eine zeigen diese Versuche — in Uebereinstimmung mit vielen anderen Beobachtungen —, dass für die Aetiologie der Wurmkrankheiten eine Erscheinung gilt, die uns bei den Infectionskrankheiten geläufig ist, nämlich die Thatsache der hohen Specifität der Krankheitserreger. Der Affe¹ erweist sich für den menschlichen *Ankylostomawurm* so gut wie immun, ebenso der Hund und andere Säugethiere. Umgekehrt scheint auch der Hundeankylostoma, der dem menschlichen so überaus ähnlich gebaut ist, für den Menschen ungefährlich zu sein.² Worauf diese Immunität gegen Parasiten anderer Säugethierarten beruht, entzieht sich bislang jeder genaueren Kenntniss.

Eine Reihe von Versuchen sind auch angestellt worden, um das Eindringen von *Ankylostomalarven* in die Haut und die Gefässe womöglich unter dem Mikroskop zu verfolgen. Ein Stückchen Darmwand einer kurz zuvor gestorbenen Katze bot genügend Durchsichtigkeit, um daran zu experimentiren. Es war aber dennoch sehr schwer zu entscheiden, ob die Larven sich wirklich einbohrten, oder an der Oberfläche des ausgespannten Darmstückchens hinkrochen. Sicher zu beobachten war nur, dass fast alle ihre Kapseln abstreifen. Diese Beobachtung ist sonst nicht häufig zu machen. Man findet z. B. im Wasser nur selten die Reste abgeworfener Kapseln. Lambinet konnte den Vorgang beobachten, wenn er Larven

¹ Es wurden keine Versuche an anthropoiden Affen angestellt.

² Auch bei den Looss'schen Uebertragungsversuchen ist es — wie schon bemerkt — nicht gelungen, in einem fremden Mikroorganismus geschlechtsreife Würmer zu erzielen. In diesem Sinne ist der Ausdruck immun gebraucht.

in Gelatine brachte, wobei die Kapsel festklebte und die Larve die Hülle sprengte, um sich zu befreien. Im Blutserum zeigen die Larven gelegentlich die gleiche Erscheinung.

Ausser am todten Katzendarm wurde das Eindringen der Larven auch an Hautstückchen von Thieren, wie vom Menschen direct zu beobachten gesucht, aber auch ohne rechten Erfolg.

Auch ein Versuch an der Schwimmhaut eines lebenden Frosches war erfolglos, ebenso ein anderer am Netz eines chloroformirten Meerschweinchens. Hierbei trockneten die Larven ein und starben ab, ohne auch nur im Geringsten zu versuchen, in die mit pulsirendem Blut gefüllten Gefässe einzudringen.

Ueber die vermuthliche Giftwirkung der Ankylostomawürmer.

Von kaum geringerem Interesse als die von Looss angeregte Frage nach dem Infectionsweg ist für die Pathologie der Ankylostomiasis diejenige nach der Wirkung des Wurmes auf den Organismus des Wirthes. Im wesentlichen stehen sich heutzutage zwei Ansichten gegenüber, die beide bisher nur Hypothesen darstellen, und eine genügende experimentelle Grundlage noch nicht gefunden haben.

Die eine gipfelt in der Vermuthung, dass die Ankylostomumanämie, das hervorstechendste — nicht das häufigste — Symptom der Krankheit, dadurch bedingt sei, dass die Würmer Blut saugen, und der so entstehende Blutverlust die Ursache der Anämie sei. Man hat sogar berechnet, wie viel Blut wohl ein Mensch auf diese Weise verlieren könne, und man fand, dass bei Anwesenheit reichlicher Würmer ein nicht unerheblicher Blutverlust die Folge sein kann. Häufig wird eine etwas abweichende Anschauung vertreten, dass nämlich der Wurm beim Anbeissen der Schleimhaut die Blutgefässe verletzt, und so zu Blutungen Veranlassung giebt, die nur zu einem kleinen Theile ihm Nutzen bringen können. Die andere Hypothese ist die, dass der Ankylostomawurm ein Gift producirt, und dass dieses die im Verlaufe der Krankheit beobachteten und auch experimentell (bei Hunden) erzeugten Symptome der Krankheit verursacht.

Die Mehrzahl der Ankylostoma-Forscher strebt heutzutage wohl eine Vermittelung zwischen beiden Ansichten an.

Das, was für die erste Hypothese spricht, ist zunächst der Umstand, dass sie als die nächstliegende, einfachste Erklärung erscheint, und weiterhin, dass es bisher noch nicht einwandfrei gelungen ist, ein Gift nachzuweisen. Es besteht kein Zweifel, dass die Würmer Blut enthalten können, und dass die Stelle ihres Sitzes sich häufig durch einen Blutpunkt im Darm markirt.

Dagegen spricht für die Gifthypothese im wesentlichen der Umstand, dass die Ankylostomumanämie nicht ganz mit jenen Zuständen identisch ist, die durch längere Zeit fortgesetzte Blutentziehungen verursacht werden.

Wohl handelt es sich im Allgemeinen um eine einfache Anämie, die in schweren Fällen sich dem Bilde der perniciosen nähert, sie zeigt aber mit überaus grosser Constanz ein Symptom, das sie von solchen Anämien unterscheiden lässt, nämlich eine meist hochgradige Vermehrung der eosinophilen Leukocyten. Diese sind im normalen Blut bis 4 Procent, im Durchschnitt zu etwa 2 Procent enthalten, sie finden sich aber bei Ankylostomakranken zumeist über 5 Procent, häufig zu über 10, in Ausnahmefällen bis über 50 Procent der gesammten weissen Blutkörperchen. Freilich ist die Vermehrung der eosinophilen Leukocyten ein Symptom, das auch andere Krankheiten (die meisten anderen Wurmkrankheiten, Asthma, Pemphigus) aufweisen, aber dennoch spricht sie in gewissem Grade dafür, dass die Würmer irgend einen toxischen Einfluss auf das kreisende Blut auszuüben vermögen. Von geringerem Werth für die Gifthypothese ist die oft zu ihren Gunsten verwendete Beobachtung von Netzhautblutungen. Diese können einfach als Folge einer hochgradigen (perniciösen) Anämie aufgefasst werden. Desgleichen bildet das oft constatirte Missverhältniss zwischen der Zahl der rothen Blutkörperchen und dem Häoglobingehalt (letzterer ist oft stärker vermindert) nichts für eine Anämie Aussergewöhnliches. Schwer ist es, über die Bedeutung der Charcot-Leyden-Krystalle in den Fäces ein sicheres Urtheil abzugeben; nach Leichtenstern sollen sie ein Product der Würmer sein.

Schliesslich ist zu erwähnen, dass in der Litteratur einige Angaben über das Auffinden von Giften enthalten sind. Lussana glaubte im Harne der Kranken Toxine nachweisen zu können, die bei subcutaner Einspritzung Blutveränderungen bei Kaninchen hervorriefen. Diese Beobachtungen sind einmal bestätigt, einmal gelegnet worden.

Schliesslich haben zwei amerikanische Forscher, Loeb und Smith (18) eine gerinnungshemmende Substanz in den Würmern, speciell in ihrem Vordertheile auffinden zu können geglaubt. Vielfach ist auch angenommen worden, dass von ihnen ein hämolytisches Gift ausgeschieden wird. Auch von anatomischer Seite wird manches für eine Gifthypothese ins Feld geführt. Looss hat darauf hingewiesen, dass die überaus kräftig entwickelten Drüsen, die sich im Vordertheile der Würmer finden, in die Mundhöhle ausmünden, so dass ihr Secret mit der Wunde, die durch den Biss der Würmer in der Darmschleimhaut entsteht, in unmittelbare Berührung kommen muss.

Aus alledem sieht man, dass es bisher keineswegs möglich ist, die klinischen Erscheinungen der Ankylostomiasis klar und eindeutig zu erklären. Daher werden die folgenden Beobachtungen und Versuche vielleicht von einigem Interesse sein.

Sie wurden wiederum mit *Ankylostomum caninum* angestellt, mit dem es leicht gelingt (bei stomachaler und cutaner Impfung) das Krankheitsbild einer rasch verlaufenden Ankylostomiasis, ja den Tod des Versuchstieres (Hundes) zu erzielen. Die objectiven Befunde bei der Section entsprechen genau den bei menschlicher Ankylostomiasis erhobenen.

Es kam mir zunächst darauf an, nach irgend welchen hämolytischen Stoffen zu fahnden, sodann auch einen etwaigen gerinnungshemmenden Einfluss der Würmer nachzuweisen. Zu diesem Zwecke wurden kurz nach dem Tode eines Versuchstieres die im Darm befindlichen Würmer herausgenommen, in Kochsalzlösung abgespült und mit wenig Flüssigkeit zusammen im Mörser möglichst fein zerquetscht. Dieser Wurmextract wurde dann in der gleichen Weise wie man die hämolytische Wirkung von Bakterien prüft, auf seine Einwirkung auf die rothen Blutkörperchen untersucht.

Der einzige Unterschied gegenüber dem gewöhnlichen Verhalten bestand darin, dass statt einer 0.85 procentigen Kochsalzlösung eine 0.9 procentige verwendet wurde, da die Hundebloodkörperchen bei niederen Concentrationen der Salzlösung leicht spontane Hämolyse zeigen.

Die Resultate von drei solchen Versuchen waren nicht übereinstimmend, zwei Mal schien es, als ob eine geringe hämolytische Wirkung zu constatiren sei, in einem dritten Falle war das Ergebniss vollkommen negativ. Ich hätte diese Versuche noch weiter fortgeführt, wenn ich nicht bei den Sectionen der Versuchshunde eine Beobachtung hätte machen können, die mir mit grosser Wahrscheinlichkeit für die Nichtexistenz eines Hämolsins zu sprechen schien. Man findet, wie schon erwähnt, in einzelnen Exemplaren der im Darne befindlichen Würmer häufig Blut. Die mikroskopische Untersuchung ergab nun, dass weder im Oesophagus noch im Endtheil des Darmes dieser Würmer die rothen Blutkörperchen die Anzeichen irgend eines hämolytischen Einflusses zeigten. Dies war bei genügender Vergrösserung schon im intacten Wurm zu sehen, aber noch besser, wenn man durch Zerstückelung des Thieres die Blutkörperchen austreten liess.

Die gerinnungshemmende Fähigkeit des Wurmextractes wurde derartig geprüft, dass steigende Mengen davon frisch entnommenem Blut zugesetzt wurden. Auch diese Resultate waren nicht eindeutig. Einmal war der Eintritt der Gerinnung deutlich hinaus geschoben, zwei Mal war dies nicht der Fall. Dieser Ausfall der Versuche wird erklärlich, wenn

man bedenkt, dass im Darminhalt sich stets eine Reihe gerinnungshemmender Stoffe (wie z. B. Pankreasferment, Peptone) finden. Diese haften den Würmern an, wurden auch wohl von ihnen aufgenommen, und gelangen so in den Wurmextract, der zu den Versuchen verwendet wird. Dieser Umstand dürfte auch den Versuchen von Loeb und Smith viel von ihrer Beweiskraft nehmen.

Es steht dieser wechselnde Ausgang der Versuche auch einigermaassen in Uebereinstimmung mit den Sectionsbefunden. Ich habe nie in älteren Würmern Blut gefunden, und die Darmblutungen waren nur ausgesprochen, wenn es sich um junge Würmer handelte. Es mag wohl sein, dass zeitliche Differenzen bestehen. Jedenfalls genügen die Versuche von Loeb und Smith nicht, um das Vorhandensein einer gerinnungshemmenden Substanz sicher zu stellen.

An mehreren Hunden konnte eine Beobachtung gemacht werden, die man vielfach zu Gunsten der Gifthypothese zu verwerthen gesucht hat. Sie besteht in dem Auffinden von Darmblutungen, obwohl die grosse Mehrzahl der Würmer frei im Darmlumen sich bewegt. Man hat daraus eine Giftwirkung der Würmer abgeleitet, die schon zu einer Zeit bestehen soll, in der die Würmer sich noch nicht in die Schleimhaut fest gebissen haben. In der That handelt es sich in solchen Fällen stets um junge Würmer, die älteren Thiere werden fast stets festsitzend gefunden, wenn die Section bald nach dem Tode des Versuchsthieres ausgeführt wird. Aber die beschriebene Beobachtung lässt meines Erachtens auch eine andere Deutung zu, die sich darauf gründet, dass erstens die jungen Würmer stets äusserst lebhaft im Darme umher wandern, so dass man immer viele von ihnen frei im Darmlumen trifft, und zweitens nach dem Tode des Versuchsthieres die Würmer nach kürzerer oder längerer Zeit die Darmschleimhaut loslassen. Auch sitzen die jungen Thiere nie so fest an der Schleimhaut wie die älteren. Man kann daher bei dem Befund von frei im Darmlumen befindlichen Ankylostomen annehmen, dass es sich um Thiere handelt, die ihren Sitz wieder verlassen haben. Ein zwingender Grund, die in solchen Fällen sich ergebenden Befunde einzig und allein auf die Wirkung eines Toxins zurückzuführen, liegt meines Erachtens nicht vor.

Im allgemeinen ist der Eindruck, den man bei der Section von Hunden, die an acuter oder subacuter Ankylostomiasis gestorben sind, erhält, ein solcher, dass man die Hypothese, welche die Ankylostomum-anämie auf den Biss der Würmer zurückführen will, nicht für unberechtigt ansehen kann. Es sind wohl nur die jungen Würmer, die Blut enthalten, und man muss annehmen, dass durch ihren Biss ein Verlust an Blut entsteht, der viel grösser ist, als es zur Ernährung der Thiere nothwendig wäre.

Es ist nicht sicher erwiesen, dass die Würmer ein gerinnungshemmendes Gift absondern; dass sie ein hämolytisches Secret erzeugen, ist wohl auszuschliessen.

Manches spricht daneben für eine andersartige Giftwirkung, insbesondere die charakteristische Vermehrung der eosinophilen Zellen. Dennoch ist die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, dass dieses Symptom nur eine sekundäre Wirkung der Thätigkeit der Würmer ist.

Vielleicht dürfte für den Verlauf der Krankheit noch die Vermuthung von Bedeutung sein, dass durch die Anwesenheit der Würmer zunächst eine locale Anämie des Darmes entsteht, die zu einer Störung der Verdauung und einer schlechteren Resorption der Nahrung führt. Auf diesem Wege würde die Entstehung einer allgemeinen Anämie beschleunigt, und ein Circulus vitiosus geschaffen, der es uns begreiflicher erscheinen lässt, dass die verhältnissmässig kleinen Würmer so schwere Erscheinungen herbeizuführen vermögen.

Für die freundliche Unterstützung, die ich bei dieser Arbeit genoss, bin ich meinem früheren Chef, Hrn. Dr. Hayo Bruns zu bestem Danke verpflichtet. Bei der Fortführung der Versuche im Hygienischen Institut der Universität Halle erfreute ich mich der Hülfe seitens Hrn. Geheimrath Prof. Dr. C. Fraenkel, dem ich hierdurch auch meinen besten Dank aussprechen möchte.

Litteratur-Verzeichniss.

1. Looss, *Centralblatt für Bakteriologie*. 1896. Abth. I. Bd. XX. Nr. 24.
 2. Derselbe, *Ebenda*. 1897. Abth. I. Bd. XXI. S. 913.
 3. Derselbe, *Ebenda*. 1898. Abth. I. Bd. XXIV. S. 441, 483.
 4. Derselbe, *Ebenda*. 1899. Abth. I. Bd. XXV. S. 622.
 5. Derselbe, *Ebenda*. 1901. Abth. I. Bd. XXIX. S. 733.
 6. Derselbe, *Ebenda*. 1903. Abth. I. Bd. XXXIII. S. 330—338, cit. S. 335.
 7. Derselbe, *Ebenda*. 1904. Abth. I. Bd. XXXV. S. 602 u. 752.
 8. Schaudinn, *Deutsche med. Wochenschrift*. 1904. Nr. 37.
 9. Lambinet, *Ebenda*. 1904. Nr. 50.
 10. Pieri, *Rendic. Accad. Lincei*. Vol. XII. Sem. 2. — Ref. *Centralblatt für Bakteriologie*. 1904. Abth. I. Bd. XXXV. Nr. 19/21.
 11. Derselbe, *Ebenda*. Vol. XI. Sem. 1. p. 217.
 12. Van Durme, *The Thompson Yates Laboratories Report*. 1902. Vol. IV. Part. II. p. 471.
 13. Leichtenstern, *Centralblatt für Bakteriologie*. 1898. Abth. I. Bd. XXIV. S. 974.
 14. Derselbe, *Ebenda*. 1899. Abth. I. Bd. XXVI. S. 139.
 15. Scheube, *Die Krankheiten der warmen Länder*. 1900.
 16. Garré, *Fortschritte der Medicin*. 1885. Nr. 6.
 17. Fritsche, *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte*. 1902. Nr. 18. S. 453.
 18. Loeb u. Smith, *Centralblatt für Bakteriologie*. Bd. XXXVII. S. 93.
 19. Mense, *Handbuch der Tropenkrankheiten*. Leipzig 1905.
 20. Tenholt, *Zeitschrift für Medicinalbeamte*. 1905.
 21. Dieminger, *Klin. Jahrbuch*. 1905. Bd. XIV. 1.
-