

## IV.

# **Histologische Untersuchungen einer durch *Filaria volvulus* erzeugten subkutanen Wurmgeschwulst.**

Von

Erich Hoffmann und Ludwig Halberstädter,  
Berlin.

(Hierzu Taf. II und 1 Textfigur.)

Der vorliegende Tumor entstammt einem etwa 30 jährigen Neger aus Bakunda (Kamerun, Westafrika), der seit ungefähr zehn Jahren an Hauttumoren litt, die nur an den Füßen Neigung zur Ulzeration hatten. Der Tumor war mit der Haut verwachsen, aber gegen die Unterlage verschieblich und saß oberhalb der rechten spina scapulae. Die Geschwulst wurde mitsamt dem darüberliegenden Hautstück von A. Plehn exzidiert und zur histologischen Untersuchung an E. Hoffmann gegeben. Der Fall selbst ist von A. Plehn kurz erwähnt in einer Publikation „Über eine lepra-ähnliche Krankheit im Kamerungebiet“ (Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 64, 1903).

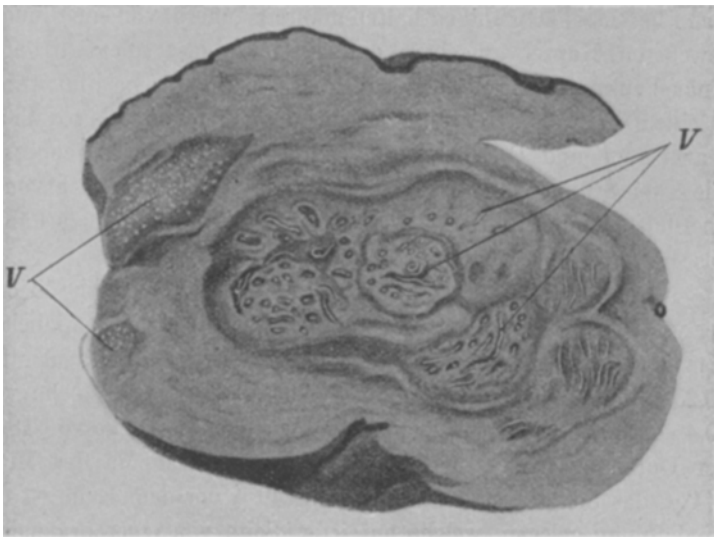
Es handelt sich um einen etwa haselnußgroßen, im subkutanen Gewebe gelegenen derben Tumor, der, wie ein Durchschnitt des in Alkohol fixierten Präparates deutlich erkennen läßt, durch eine straffe, bindegewebige Kapsel von der Umgebung abgegrenzt ist. Der Haupttumor ist durch schwächere Faserzüge in einige kleinere Bezirke abgeteilt. Innerhalb dieser Bezirke fallen kleinere und größere Lücken auf, innerhalb derer für das bloße Auge noch deutlich erkennbare Punkte oder feine Streifen gelegen sind, die sich durch ihre glänzend weiße Farbe von dem mehr grauen Ton der Umgebung deutlich abheben. Es sind dies, wie die mikroskopische Untersuchung lehrt, die Querspektive Längsschnitte von ausgewachsenen Würmern, während außerhalb des Haupttumors noch zwei Herde von ähnlicher Färbung mit jüngeren Parasiten zu erkennen sind. (s. Textabbildung, bei Lupenvergrößerung gezeichnet.)

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden Stücke des Tumors in Paraffin eingebettet und nach verschiedenen Methoden gefärbt. Die Bilder waren so charakteristisch, daß die Diagnose *Filaria* von Hoffmann und Plehn sofort gestellt wurde, doch stieß die nähere Bestimmung der Spezies auf Schwierigkeiten. Die mikroskopischen Präparate wurden dann von E. Hoffmann auf dem internationalen Dermatologenkongreß in Berlin (1904) gezeigt, aber erst Herr Prof. Fülleborn (Hamburg), dem wir später die Präparate vor-

legen durften, erklärte, daß es sich nur um *Filaria volvulus* handeln könne. Aus diesem Grunde haben wir davon Abstand genommen, einen Wurm im ganzen herauszupräparieren, wodurch das wertvolle Präparat für weitere histologische Untersuchungen unbrauchbar geworden wäre.

Bevor wir auf die weitere Beschreibung unserer Präparate eingehen, wollen wir kurz die bisher vorliegende spärliche Literatur erwähnen.

*Filaria volvulus* wurde zuerst im Jahre 1893 von Leuckart beschrieben, der den Parasiten bei zwei Negern der Goldküste fand. Beide Male waren durch den Parasiten taubeneigroße Hauttumoren entstanden, welche



in dem einen Falle am Kopf, in dem anderen am Thorax der Patienten saßen. (Manson, Diseases of the skin in tropical climates, 1893.)

Einen dritten Fall beschrieben 1898 Labadie-Lagrave und M. Deguy (Un cas de *Filaria volvulus*. Arch. de parasitol. 1898.) Dieser Fall stammte aus Dahomey, es handelte sich um einen Tumor von 25 mm Länge und 15 mm Breite.

1901 folgten zwei weitere Fälle von Prout aus Sierra Leone, in dem einen Falle war ein Hauttumor von Taubeneigröße, in dem anderen ein Hauttumor von 22 mm Länge und 15 mm Breite entstanden. (Observations on *Filaria volvulus*. Arch. de parasitol., 1901.)

Der uns vorliegende Tumor war also zur Zeit, als er beobachtet wurde, der sechste Fall dieser Art. Erst 1904 berichtete Brumpt (A propos de la *Filaria volvulus* Leuckart. Rev. de méd. et Hyg. tropic 1904. Ref. im Zentr.

f. Bakt., 1905, Bd. 36), daß er zahlreiche Fälle an den Ufern des Flusses Ouellé beobachten konnte. Nach seiner Schätzung seien 5 % der Fischer und Ruderer dieser Gegend von *Filaria volvulus* befallen. Das gehäufte Auftreten dieser Erkrankung am Flußufer gibt Brumpt zu der Vermutung Anlaß, daß sie durch lokalisierte Zweiflügler z. B. *Glossina*, *Tabanus* oder *Simulium* übertragen wird.

Alle bis jetzt beobachteten Fälle stammen, ebenso wie der uns vorliegende, aus Westafrika. Alle Fälle sind charakterisiert durch die Bildung bis taubeneigroßer Tumoren, die, gegen die Unterlage verschieblich, im subkutanen Bindegewebe gelegen sind. Die Tumoren haben wenig Neigung zur Ulzeration, lassen sich leicht herauschälen und enthalten in ihrem Innern, von einer bindegewebigen Kapsel umgeben, die zu einem fast unentwirrbaren Knäuel zusammengerollten Würmer. Das periphere Blut wurde in einem Falle von Prout und in dem Fall von Labadie-Lagrange und Deguy untersucht, von letzteren systematisch alle zwei Stunden Tag und Nacht, ohne daß jemals Embryonen im Blut gefunden wurden. Auch Brumpt fand in seinen Fällen das Blut frei von Embryonen.

Nach Leuckart ist der männliche Wurm 30 bis 35 cm, der weibliche 60 bis 70 cm lang. Prout gibt für den männlichen Wurm eine Länge von 3,025 bis 3,035 cm (wohl Druckfehler für 30,25 bis 30,35 cm), für den weiblichen Wurm eine solche von 40,4 cm an. Nach Prout hat die Cuticula eine Dicke von 18  $\mu$ , der Durchmesser des männlichen Wurmes beträgt in der Mitte 144  $\mu$ , das Schwanzende ist eingerollt, 49  $\mu$  vor dem Ende ist die Analöffnung gelegen, welche auf jeder Seite von einer präanal, einer postanal und zwei lateralen Analpapillen, im ganzen also von acht Papillen umgeben ist. Die in dem doppelten Uterus gelegenen Eizellen beginnen mit einer Größe von 8 : 12  $\mu$ , die ausgebildeten Eier mit eingerollten Embryonen haben eine Größe von 32 : 34  $\mu$ , die freien Embryonen sind 250  $\mu$  lang, 5 bis 6  $\mu$  breit.

Wir schicken diese von Leuckart und Prout am herauspräparierten Wurm gewonnenen Maße voraus, weil wir selbst über herauspräparierte Würmer nicht verfügen und sich unsere Messungen und Beobachtungen nur auf die im mikroskopischen Präparat erhaltenen Bilder erstrecken, deren Beschreibung nun folgen soll.

Unsere Präparate waren gefärbt mit: Hämatoxylin-Eosin, van Gieson, saurem Orcein, Boraxkarmin und Orange. Der Tumor hatte jahrelang

bei Tropenhitze in Alcohol absolutus gelegen und war dadurch steinhart geworden; am besten gelang die Verarbeitung zu mikroskopischen Präparaten bei Durchfärbung mit Boraxkarmin und nachträglicher Behandlung mit Salzsäure, was nach Hoffmann's Erfahrungen die Schneidbarkeit in Paraffin erhöht. An den Schnitten erkennt man schon bei schwacher Vergrößerung ausgezeichnet den Aufbau der Wurmgeschwulst. Der Hauptherd ist im subkutanen Bindegewebe gelegen und von einer breiten Zone paralleler, kernarmer Bindegewebsfasern umschlossen, welche zirkulär um den Herd herumlaufen. Zentralwärts davon folgt eine zellreichere Schicht, während das Zentrum selbst nekrotische Schollen enthält. Innerhalb dieses ganzen abgegrenzten Bezirkes erfüllen zahlreiche, im Zentrum dicht aneinandergelagerte Quer- und Längsschnitte von Würmern das Gesichtsfeld.

Augenscheinlich jüngere und viel kleinere Herde sind außerhalb der bindegewebigen Kapsel gelegen, in der Hauptsache aus Wurmquerschnitten bestehend, um welche eine bindegewebige Kapsel erst im Entstehen begriffen ist, und in denen die zentralen Nekrosen noch nicht vorhanden sind. An den Wurmquerschnitten lassen sich Einzelheiten erkennen, welche zunächst beschrieben werden sollen.

Die Wurmdurchschnitte sind kreisrund oder langgestreckt, je nachdem die Schnittrichtung mehr oder weniger quer oder längs erfolgt ist. Unter diesen Querschnitten fallen zunächst solche auf, welche in ihrem Innern Embryonen bergen, oder mit verschiedenen großen Zellen (Eizellen) gefüllt sind, und sich dadurch mit Sicherheit als Querschnitte weiblicher Würmer bestimmen lassen (Fig. 5, Taf. II). Der Durchmesser dieser Querschnitte beträgt 0,255 bis 0,265 mm. Außen sind dieselben umgeben von einer strukturlosen, homogenen Schicht, der Cuticula, welche eine Dicke von 0,007 mm besitzt. Nur die äußerste Schicht der Cuticula nimmt Farbstoff an und färbt sich besonders schön mit saurem Orcein nach der Methode von Unna-Tänzer. An solchen Orceinpräparaten kann man an mehr längs getroffenen Stellen eine sehr deutliche, parallele Querringelung außen an der Cuticula erkennen. An einigen Stellen, an denen der Wurm annähernd längs getroffen ist, erkennt man außer dieser feinen, dichtstehenden Querringelung der Cuticula noch gröbere, in weiteren aber gleichmäßigen Abständen angeordnete Ringe. Auf die Bedeutung dieser schon von Hoffmann bemerkten „Tonnenreifen“ als charakteristisch für weibliche Exemplare von *Filaria volvulus* machte uns Prof. Fülleborn aufmerksam. Dieselben kommen nach seiner Erfahrung sonst nur noch bei *Spiroptera* vor.

Auf die Cuticula folgt eine von Muskelfasern und spärlichen Kernen gebildete Schicht, auf deren genauere Beschreibung wir hier verzichten wollen. Innerhalb des durch den Hautmuskelschlauch gebildeten Hohlraumes sind die beiden Genitalschläuche und das Verdauungsrohr gelegen. Das letztere ist ein von starker Muskulatur gebildetes Rohr, welches einen Durchmesser von 0,024 mm hat.

Die Uterusschläuche nehmen den größten Teil der Leibeshöhle ein. Sie sind dünnwandige Schläuche von 0,1 mm Durchmesser, welche in

ihrem Innern die Eizellen bergen, die auf den verschiedenen Querschnitten in allen ihren Entwicklungsstadien zu verfolgen sind. Das jüngste von uns beobachtete Stadium ist die sogenannte „Rhachis“ (Fig. 1, Taf. II). Die Eizellen sitzen in diesem Stadium rosettenförmig um einen zentralen Strang, die einzelnen Zellen sind durch gegenseitigen Druck abgeplattet und laufen zentralwärts spitz zu. Die abgelösten Zellen werden eiförmig und haben eine Größe von 0,007 bis 0,015 mm. Später enthalten die Eier Körner, welche die Kernfarbstoffe intensiv annehmen und mit zunehmendem Wachstum des Eies sowohl zahlreicher als größer werden. Die Eier besitzen in diesem Stadium eine zarte Hülle, welche sich sehr deutlich mit saurem Orcein färbt. Mit zunehmendem Wachstum der Eier geht durch den gegenseitigen Druck die Eiform verloren und es bildet sich eine *Wabenform* heraus, innerhalb deren schließlich die zusammengerollten Embryonen liegen (Fig. 5, Taf. II). Die mit Orcein färbbare Wand reißt dann ein, ballt sich zusammen, während die Embryonen frei werden und sich ausstrecken. Die Entwicklung der Eier geht in den beiden Uterusschläuchen nicht gleichmäßig vor sich, so daß man häufig auf demselben Querschnitt in dem einen Uterus junge Eier, in dem anderen völlig ausgebildete Embryonen findet.

Die ausgestreckten Embryonen sind, soweit die Länge sich in den Schnitten bestimmen ließ, 0,192 mm lang und 0,005 mm dick. Das Kopfende ist abgerundet, das Schwanzende spitz zulaufend. Sie besitzen keine wahrnehmbare Hülle, auch an Orceinpräparaten ist eine solche nicht zu erkennen. Irgendwelche Organe sind nicht zu konstatieren. Das Protoplasma bleibt farblos, dagegen sind die in Reihen liegenden Kerne intensiv gefärbt. Die Embryonen liegen innerhalb des durch die Kapsel abgegrenzten Bezirkes reichlich in der Nähe der Muttertiere. In der Kapsel selbst waren Embryonen nicht zu finden, dagegen jenseits derselben im subkutanen und kutanen Gewebe auch des Papillarkörpers. In letzterem liegen die Embryonen in Lymphspalten unterhalb des Epithels, stellenweise in allernächster Nähe desselben (Fig. 3, Taf. II).

Dieser Befund ist deswegen bemerkenswert, weil er uns Aufschluß über den Übertragungsweg der Erkrankung geben kann. Für eine Übertragung der Parasiten kommen nur zwei Möglichkeiten in Betracht. Entweder der Tumor ulzeriert und es eröffnet sich auf diese Weise für die Embryonen ein Weg ins Freie und die Möglichkeit, durch direkten Kontakt von einer Person auf die andere übertragen zu werden, oder die Übertragung erfolgt bei geschlossenem Tumor durch blutsaugende Insekten. Daß diese letztere Übertragungsmöglichkeit in Betracht kommen kann, ist durch den Befund der dicht unterhalb des Epithels gelegenen, für den Stachel der Blutsauger gut erreichbaren Embryonen bewiesen. Es konnte an unseren Präparaten nicht mit Sicherheit verfolgt werden, auf welchem Wege die Embryonen aus dem ab-

gekapselten Bezirk in den Papillarkörper gelangen; wir dürfen aber wohl annehmen, daß die Wanderung aktiv erfolgt und unabhängig ist von präformierten Bahnen, da innerhalb der Blutgefäße Embryonen nicht zu finden waren und die Exemplare ganz frei im Gewebe zu liegen scheinen<sup>1)</sup>.

Neben den zahlreichen Querschnitten der weiblichen Würmer finden sich in den Präparaten, allerdings in bedeutend geringerer Anzahl, Querschnitte, welche sich von den eben beschriebenen in einigen Punkten unterscheiden. Der Durchmesser dieser Querschnitte ist kleiner und im Innern derselben ist nur ein Genitalschlauch zu finden, der weder Eier noch Embryonen enthält (Fig. 2, Taf. II). Es handelt sich mit größter Wahrscheinlichkeit um die Querschnitte männlicher Parasiten. Der Durchmesser dieser Männchen beträgt 0,105 bis 0,135 mm. Cuticula, Muskularis und Verdauungsrohr weisen analoge Verhältnisse auf, wie bei den Weibchen. Im Innern des nur einfach angelegten Genitalschlauches, der ebenfalls den größten Teil der Leibeshöhle einnimmt, finden sich Zellen, von 0,0034 mm Länge und 0,0025 mm Breite. Diese Zellen besitzen ein mit Eosin sehr zart gefärbtes Protoplasma und im Zentrum einen kleinen mit Hämatoxylin intensiv färbbaren Kern, mitunter auch zwei solche dicht neben einander. Diese Zellen repräsentieren wahrscheinlich die Spermatozoen. Mehrfach sind die Querschnitte dieser männlichen Exemplare dicht neben solchen eines weiblichen gelagert (Fig. 4, Taf. II).

Die histologischen Veränderungen in der Umgebung der abgekapselten Wurmgeschwulst sind verhältnismäßig geringfügig. Das Epithel zeigte an unseren Präparaten keine Veränderung und war, soweit an den Schnitten verfolgbar, vollkommen intakt. Im Papillarkörper war selbst dort, wo Embryonen zu finden waren, kaum eine nennenswerte Reaktion zu konstatieren. Um einen jüngeren, noch nicht abgekapselten Wurmherd in der Cutis war eine stärkere Rundzelleninfiltration zu sehen, während um den Hauptherd herum nur eine diffuse Rundzelleninfiltration mäßigen Grades zu finden war. Im Zentrum des Hauptherdes ist das Gewebe vollständig zugrunde gegangen, eine Struktur dort gar nicht mehr zu erkennen, sondern nur amorphe, nekrotische Massen zwischen den Wurmquerschnitten zu sehen. Diese amorphen Massen sind wohl zurückzuführen zum Teil auf durch die Anwesenheit der Parasiten zur Nekrose gebrachte Gewebeelemente, zum Teil auf Exkrete der Parasiten und auf abgestorbene Parasiten, da anzunehmen und durch entsprechende Bilder zu konstatieren ist, daß von der ungeheuren Anzahl der Embryonen die meisten früher oder später während der Entwicklung zugrunde gehen.

Nach außen davon folgt eine zellreiche Schicht, in welcher neben Rund- und Spindelzellen eigenartige geblähte Zellen auffallen, deren Kern zunächst in der Einzahl vorhanden, sich vielfach teilt und an denen alle Übergänge bis zu Riesenzellen zum Teil von recht erheblicher Größe zu verfolgen sind. In

<sup>1)</sup> Dieser negative Befund in unserem Falle schließt natürlich nicht aus, daß nicht doch einmal Embryonen in Gefäße gelangen können.

dieser Schicht sind ferner scharf umschriebene, sich diffus färbende schollige Gebilde verschiedener Größe zu finden, die kaum etwas anderes als Querschnitte abgestorbener Parasiten darstellen können. An diesen Querschnitten sitzen kappenförmig vielkernige Riesenzellen auf, welche als Fremdkörperriesenzellen aufzufassen sind und augenscheinlich die nekrotischen Würmer allmählich verzehren. Von diesen Bildern, die ja dem Verhalten der Riesenzellen gegenüber künstlich eingeführten fremden Körpern ganz entsprechen, haben wir in Fig. 6 eine Darstellung gegeben.

Wir glauben uns hier mit diesen kurzen Schilderungen begnügen zu sollen und wollen auf weitere Einzelheiten speziell zoologischer Natur nicht eingehen. Die Abbildungen zeigen die vorgefundenen Formen und Veränderungen ja besser als lange Beschreibungen. Was die oben angegebenen Maße betrifft, so sind sie sicherlich nicht unbeträchtlich geringer als an frischen Wurmexemplaren, da das lange Verweilen in absolutem Alkohol eine starke Schrumpfung bewirkt, die noch durch die Paraffineinbettung vermehrt wird; dieser Umstand darf daher bei Vergleichen mit den Werten an frischen oder anderweitig behandelten Präparaten nicht außer acht gelassen werden.

Wenn wir noch einmal das Wesentlichste aus unseren Untersuchungen zusammenfassen, so haben sie gezeigt, daß es im subkutanen Gewebe von Negern Tumoren gibt, welche von einer Anzahl von Wurmexemplaren verschiedenen Alters und wohl auch verschiedenen Geschlechts gebildet werden. Durch die spärlichen in der Literatur vorliegenden Angaben und besonders die neuen Untersuchungen Fülleborns ist es möglich geworden, die Spezies dieser zu den Filariden gehörigen Würmer zu bestimmen und sie als Exemplare der *Filaria volvulus* zu identifizieren. Die Tumoren besitzen einen eigenartigen Bau, indem ihr größter Teil von einer starken, bindegewebigen Kapsel umschlossen ist, während außerhalb jüngere kleine Wurmexemplare und Embryonen gelegen sind, und zwar allem Anschein nach frei im Gewebe und nicht in Blut- oder Lymphbahnen. Die Embryonen lassen eine Hülle nicht erkennen und liegen gewöhnlich in gekrümmten und verschlungenen (Acht- oder Schleifen-) Formen; die Würmer selbst sind zu einem wirren Knäuel verschlungen. Innerhalb der Kapsel finden sich reife, mit Eiern und Embryonen erfüllte weibliche Würmer und allem Anschein nach Querschnitte eines Männchens. Neben den lebenden Würmern sind auch abgestorbene Exemplare verschiede-

nen Alters vorhanden, denen vielfach kappenförmig Riesenzellen aufsitzen, die sie allmählich zu verzehren scheinen. Die ausgeschlüpften Embryonen wandern aktiv im Gewebe umher und scheinen die Kapsel durchbohren zu können. Von besonderer Wichtigkeit ist die von uns festgestellte Tatsache, daß die Embryonen auch bis in den Papillarkörper wandern können, weil hierdurch die Möglichkeit einer Übertragung durch Stechinsekten nahegelegt wird. Weitere Untersuchungen werden lehren müssen, ob die Embryonen — was wir in unseren Präparaten nicht feststellen konnten — auch in Blut- oder Lymphgefäße gelangen und verschleppt werden können, so daß neue Tumoren durch Transport auf dem Gefäßwege entstehen oder ob multiple Tumoren durch multiple Infektion zustande kommen.

Das hier geschilderte histologische Bild ist, soweit auf Grund der bisher bekannten Spezies ein solcher Schluß erlaubt ist, so charakteristisch, daß nach Ansicht Fülleborns, auf dessen demnächst im Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene erscheinende Arbeit wir hinweisen, die Diagnose *Filaria volvulus* auch ohne Herauspräparieren des Wurmes möglich ist.

#### Erklärung der Abbildungen auf Taf. II.

- Fig. 1. a) Wand eines Uterusschlauches. b) Rhachis. c) freie Ovula. Hämatoxylin, saures Orcein. Hom. Immers. 1/12. Ok. 1. Leitz. Vergr. 555.
- Fig. 2. Durchschnitt eines männlichen Wurmes. a) Cuticula. b) Verdauungsröhr. c) Muskularis. d) Wand des Genitalschlauchs. e) Spermatozoen. Hämatoxylin, saures Orcein. Homog. Immers. 1/12. Ok. 1. Leitz. Vergr. 555.
- Fig. 3. a) Rete Malpighi. b) Embryonen dicht an das Rete heranreichend. Boraxkarmin. Obj. 6. Ok. 1. Leitz. Vergr. 255.
- Fig. 4. a) Männlicher Wurm mit einfachem Genitalschlauch. b) Weiblicher Wurm, mit zwei Uterusschläuchen, Embryonen enthaltend. Hämatoxylin, saures Orcein. Obj. 3. Ok. 3. Leitz. Vergr. 80.
- Fig. 5. Durchschnitt eines weiblichen Wurmes. a) Cuticula. b) Muskularis. c) Verdauungsröhr. d) Wand der Uterusschläuche. e) Waben mit Embryonen. Hämatoxylin, saures Orcein. Obj. 6. Ok. 1. Leitz. Vergr. 255.
- Fig. 6. a) große geblähte Zellen. b) Riesenzellen. c) in Lücken liegende abgestorbene Parasiten mit kappenförmig aufsitzenden Riesenzellen. d) Embryonen. Hämatoxylin, saures Orcein. Obj. 6. Ok. 1. Leitz. Vergr. 255.



