

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Rostock.)

Zur Kenntnis der sogenannten *Filaria-volvulus*- Tumoren (Knoten durch *Onchocerca volvulus*).

Von
Walther Fischer.

Mit 6 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 21. Oktober 1933.)

Die durch *Filaria volvulus* — jetzt *Onchocerca volvulus* — hervorgerufenen Hauttumoren sind unseres Wissens zuerst von *Hoffmann* und *Halberstädter* genauer histologisch untersucht worden¹. Dieser Arbeit sind auch einige schöne Abbildungen beigegeben; weitere Abbildungen desselben Falles finden sich in einer späteren Mitteilung von *Hoffmann* vom Jahre 1928. Sonst haben sich nicht viele Forscher mit diesen Knoten näher beschäftigt. Ich hatte nun Gelegenheit, eine größere Anzahl solcher Knoten zu untersuchen. Sie waren operativ bei Liberianegern entfernt worden und mir von meinem ehemaligen Assistenten Dr. *Junge* in Formalin gehärtet zur näheren Untersuchung überschickt worden. Da sich bei dieser Untersuchung manches ganz Interessante ergab, sei hier ganz kurz darüber berichtet. Es soll jedoch zuvor einiges über die Infektion mit *Onchocerca volvulus* vorausgeschickt werden, da diese Dinge im allgemeinen wenig bekannt sind.

Die Infektion mit *Onchocerca volvulus* ist in Afrika weit verbreitet, vorzugsweise im westlichen Afrika vom Senegal bis zum Kongo. In manchen Gegenden ist wohl die Hälfte der schwarzen Bevölkerung infiziert, für einen Abschnitt des Kongogebietes werden bis zu 68% angegeben. Bei der Infektion mit *Onchocerca caecutiens* — die morphologisch mit *Onchocerca volvulus* identisch ist — in Guatemala, Mexiko und angrenzenden Gebieten, wird sogar eine Infektionsziffer bis zu 97% angegeben.

Der Mensch wird mit den Larven dieses Wurmes, den Mikrofilarien, infiziert durch den Stich von kleinen Kriebelmücken, und zwar der Art *Simulium damnosum*, einem nur tagsüber stechenden Insekt. Es scheint nicht ausgeschlossen, daß auch andere *Simulium*-arten — die weit verbreitet sind — als Überträger der Infektion fungieren können. Wild gefangene *Simulium*-arten in Afrika sind nach *Rogers* zu 2,6% mit Mikrofilarien infiziert gefunden worden (ob dies ausschließlich *Onchocerca*-Mikrofilarien waren, entzieht sich meiner Kenntnis). Auffällig ist, daß in Afrika, soviel wir wissen, nur Neger, nie aber Weiße, mit diesen Filarien infiziert gefunden wurden. Die Mikrofilarien von *Onchocerca*

¹ *Hoffmann* u. *Halberstädter*: Virchows Arch. 196 (1909).

volvulus sind etwas über 300 Mikren lang und 6—7 Mikren dick, und besitzen keine Scheide. Sie können sich unter der Epidermis oft in riesigen Mengen finden. Die geschlechtsreifen Würmer werden nun immer in eigenartigen Knäueln zusammengeballt im Unterhautzellgewebe gefunden, und diese Knäuel mitsamt der etwa durch sie veranlaßten Gewebsreaktion der Umgebung bilden die als „Volvulustumoren“ bekannten eigenartigen Knoten. In einem solchen Knoten findet man nun meist mehrere Exemplare geschlechtsreifer Würmer. Das Weibchen ist 23—48 cm lang und 350—450 Mikren dick, das Männchen 3—4 cm lang und etwa halb so dick (etwa 200 Mikren). Aus einem frischen Knoten kann man mit großer Vorsicht aus solchem Knäuel die einzelnen Exemplare von Würmern herauspräparieren; man findet wohl immer Männchen und Weibchen in einem solchen Knoten, anscheinend etwas mehr Weibchen als Männchen.

Die Knoten selbst haben die Größe einer Haselnuß, einer Walnuß oder noch darüber — es sind bis mandarinengroße Knoten gesehen worden. Die meisten, so auch alle die von mir untersuchten, sind etwa kirschgroß. Sie sitzen im subcutanen Gewebe, mit Vorliebe da, wo die Haut dem Knochen aufliegt. Man findet sie sehr oft am Darmbein, am Ellbogen, am Knie, an den Rippen, doch können sie auch an allen möglichen Körperstellen vorkommen, auch am behaarten Kopf, an Stirn und Schläfe; letzteres ist sogar das Gewöhnliche bei der Infektion mit *Onchocerca caecutiens*, während bei *Onchocerca volvulus* der Sitz am Kopf doch viel seltener ist.

Die Haut über solchen Knoten kann völlig unverletzt und unverändert sein, so daß solch ein Knoten zunächst klinisch als eigentlicher subcutaner Tumor, vielleicht Fibrom, vielleicht Fibrosarkom, imponiert. In meinem Material waren mehrere Knoten operiert unter dem Verdacht, daß es sich um eigentliche Blastome handle.

Es sei gleich bemerkt, daß nicht alle mit *Onchocerca volvulus* Infizierten solche Knoten aufweisen. Man rechnet sogar, daß nur etwa bei einem Drittel der Infizierten diese Bildung auftritt. Die Diagnose der *Onchocerca-volvulus*-Infektion ist leicht zu stellen durch den Nachweis der ungescheideten Mikrofilarien in der Cutis (ein kleines Stückchen Haut flach mit Schere abtragen!). In die Blutbahn treten dagegen diese Mikrofilarien *nicht* über. Bei der großen Verbreitung verschiedener anderer Filarieninfektionen in Afrika ist natürlich oftmals mit einer Mehrfachinfektion zu rechnen (*Filaria Bancrofti*, *Loa* u. a.). Differentialdiagnostisch käme dabei morphologisch für die *Mikrofilarien* nur die Tatsache in Frage, daß der Schwanz der Volvulismikrofilarien *kernlos* ist.

Die eigentlichen *Wurmknoten* können, solange sie noch unangetastet in der Subcutis sitzen, sehr leicht mit allem möglichem andern verwechselt werden, mit Tumoren, mit den „*nodosités juxtaarticulaires*“, und manchem anderem. Am entfernten und durchgeschnittenen Präparat

ist eine Verwechslung eigentlich unmöglich. Nur wenn ein Wurmknoten ulzerieren und vereitern sollte — was recht selten eintritt — könnte wohl einmal eine Verwechslung mit der Guineawurminfektion (*Dracunculus sinensis*) erfolgen (so in einem Fall von *Sharp*).

Man findet die Volvulusknotten in allen Lebensaltern, bei Kindern allerdings noch selten. Die Zahl der Knotten kann bei einer Person bis zu einigen 20 gehen, in der Regel aber findet man nur einen oder ein paar Knotten. Der einmal gebildete Knotten scheint, äußerlich betrachtet,



Abb. 1. Durchschnitt durch einen Wurmknotten. Vergr. 13fach.

keine wesentlichen Veränderungen mehr durchzumachen. Es ist recht selten, daß ein Knotten spontan ulzeriert und daß mit schleimig-eitrigem Inhalt Würmer, meist in Bruckstücken, nach außen entleert werden.

Bei Durchschnitt durch einen Volvulusknotten findet man unter der Haut, durchaus nicht immer durch eine ganz deutliche fibröse Kapsel abgegrenzt, ein ganzes System dicht beieinander liegender rundlicher und ovaler Hohlräume, in denen die zu Knäueln gewundenen Würmer stecken. Je nach der Schnittrichtung sind die Würmer als solche oft ausgezeichnet zu erkennen. In manchen Hohlräumen findet man aber auch keine Würmer, vielmehr etwas schleimigen Inhalt und etwas Detritus. Die Würmer unversehrt aus dem Knäuel in ganzer Länge herauszupräparieren, ist nicht eben leicht. Auch die Unterscheidung zwischen männlichen und weiblichen Wurmern ist mit bloßem Auge so gut wie unmöglich und kann auch in Schnittpräparaten sehr schwierig sein, je nach der Schnittrichtung, in der der Wurm getroffen ist, und je nach dem Erhaltungs-

zustand der Würmer. An gut erhaltenen Exemplaren ist am Querschnitt das Weibchen zwar leicht zu erkennen an den beiden Genitalschläuchen mit den darin enthaltenen Eiern oder den schon weiter entwickelten Larven; auch ist der Querschnitt des Weibchens ja nicht unerheblich größer als der des Männchens. Die beigegebenen Abbildungen lassen die Verhältnisse zum Teil sehr schön erkennen. Man sieht auch, wie enge zusammen die Würmer liegen — eine Kopulation ist dabei durchaus

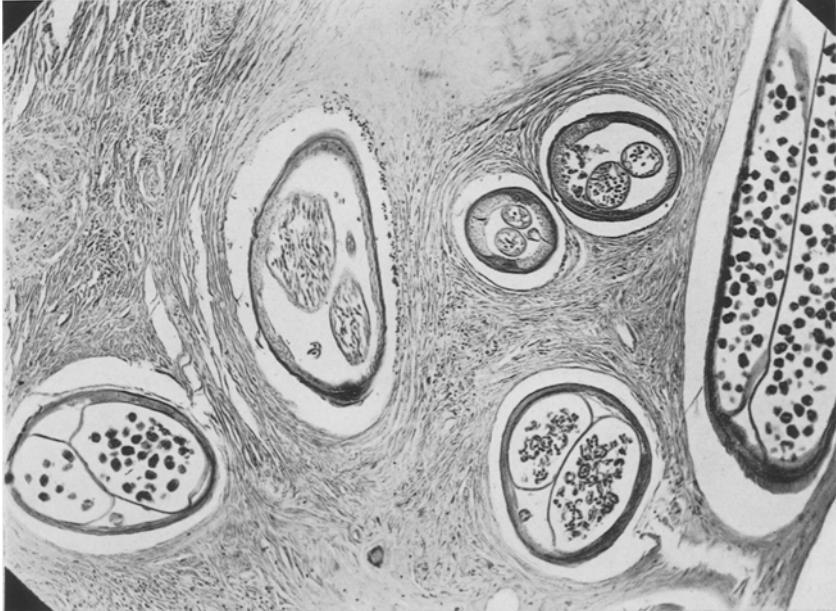


Abb. 2. Aus einem Wurmknötchen. Durchschnitte durch weibliche und männliche Würmer. Vergr. 75fach.

möglich. Im ganzen findet man mehr Durchschnitte durch Weibchen als durch Männchen. In meinen Präparaten waren die Weibchen etwa doppelt so zahlreich wie die Männchen. Da das Weibchen so sehr viel länger ist als das Männchen, muß man in Schnitten durch die Knoten natürlich auch mehr Querschnitte durch Weibchen als durch Männchen erwarten.

Die *histologische Gewebsreaktion* um die Würmer herum habe ich in meinen Fällen außerordentlich verschiedenartig gefunden.

Es gibt Stellen, wo um die erhaltenen ausgewachsenen Würmer herum eigentlich nicht die geringste entzündliche Reaktion des Gewebes gefunden wird; sie liegen einfach von mehr oder weniger zellreichem fibrillärem Bindegewebe umgeben. Das ist aber doch nicht das Gewöhnliche. Meist findet man in dem Gewebe, in dem der Wurmknäuel eingebettet ist, entweder mehr diffus oder mehr umschrieben, entzündliche

Zellinfiltrate, aus Neutrophilen, aus Lymphocyten und Plasmazellen, aus Eosinophilen, großen Mononukleären und auch gelegentlich Mastzellen, mit äußerst wechselndem Zahlenverhältnis der verschiedenen genannten Zellarten. Neutrophile Leukocyten in größerer Anzahl — aber nie nur ausschließlich diese Zellen — habe ich in meinen Fällen nur da getroffen, wo auch deutlich ein *Zerfall* der Würmer festzustellen war. An solchen Stellen fehlten dann in der Regel die eosinophilen Zellen fast ganz und gar. Außer den Neutrophilen findet man ferner fast regelmäßig



Abb. 3. Durchschnitte durch Filarien. Zahlreiche junge Mikrofilarien. Vergr. 90fach.

Riesenzellen der verschiedensten Größenordnung. Sie haben den bekannten Typ der Fremdkörperriesenzellen — manchmal mit erstaunlichen Ausmaßen — besonders da, wo weit fortgeschrittener Zerfall von Wurmlibern vorliegt, und man kann in ihrem Protoplasma auch manchmal kleine Reste von Cuticularsubstanz nachweisen, fast regelmäßig auch etwas Neutralfett, seltener doppeltbrechende Fettsubstanzen.

Das Granulationsgewebe um solche Zerfallsherde von Würmern ist fast immer sehr stark fetthaltig — bisweilen ist so ziemlich jede Zelle, auch bei älterem fibrillärem Bindegewebe, mit Fetttröpfchen vollgestopft. Bei Untersuchung im polarisierten Licht zeigt sich, daß etwa ein Drittel dieser Fettsubstanzen doppeltbrechend ist. In einem meiner Fälle war die Verfettung um frischere Zerfallsherde herum so stark ausgesprochen, daß man schon mit bloßem Auge diese Diagnose stellen konnte — der Befund war ganz wie bei den xanthomatösen Bildungen etwa einer Sehnenscheide. Die doppeltbrechenden Fettsubstanzen waren

in diesem Fall besonders reichlich vertreten, man fand ganze Nester der prachtvollsten Schaumzellen von geradezu erstaunlicher Größe, die sich bei Färbung nach *van Gieson* durch ihre stahlgraublaue Farbe besonders schön abhoben. Da und dort waren in dem xanthomatösen Gewebe auch Nester von Riesenzellen vorhanden, manche mit etwas Fettsubstanzen im Protoplasma. Das eigenartige Pigment, das man in den Riesenzellxanthomen so oft findet, war hier nur in Spuren vorhanden,

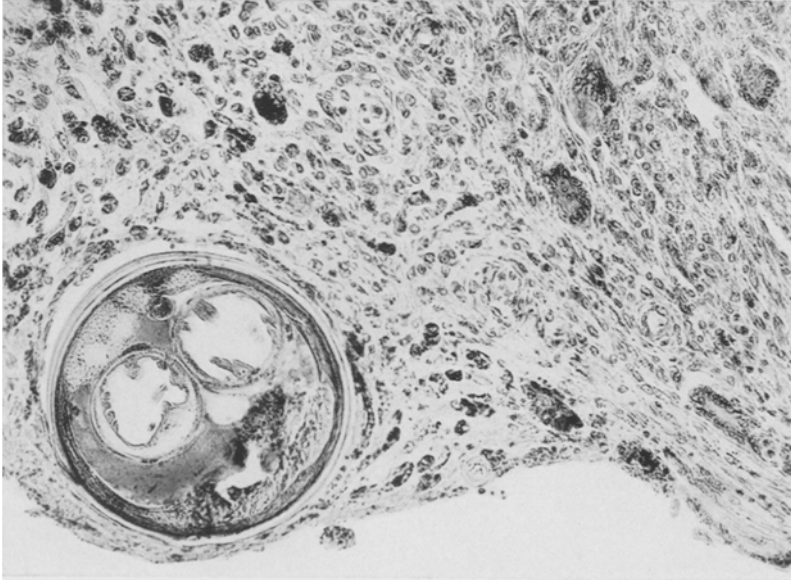


Abb. 4. Stark fetthaltiges Granulationsgewebe mit Riesenzellen. Unten links Querschnitt durch abgestorbenen Wurm. Vergr. 160fach.

auch war Hämosiderin nur ganz spärlich nachweisbar. An Stellen, wo schon stärkere Wucherung fibrillären Bindegewebes vorhanden war, konnte man in den Fibrillen auch feinst verteilt Kalk nachweisen, da und dort waren die Fasern auch ein wenig hyalinisiert. In die Höhlen, in denen früher die Würmer gegessen hatten, ragte vielfach ein ziemlich gefäßhaltiges Granulationsgewebe papillenartig hinein; Organisationsprozesse aller Art um Fibrin, um Detritus herum, auch um Cuticularreste, waren in recht wechselnden Anordnungen zu sehen. Von besonderen Befunden sei noch erwähnt, daß man in den Zerfallsmassen, auch manchmal noch etwas außerhalb, oft dunkle braunschwarze Körnchen findet, die weder Hämosiderin noch Melanin oder einer der genauer bekannten Farbstoffe sind. Vermutlich handelt es sich bei diesen Körnchen um irgendwelche mit dem Stoffwechsel oder auch dem Zerfall der Würmer zusammenhängende Produkte (*Hoffmann* vermutet Exkremente oder ähnliches). In einem meiner Fälle war die Zerstörung von

Würmern im Knoten noch viel weiter fortgeschritten. Man fand hier wesentlich Knötchenbildungen vom Typus der Fremdkörpertuberkel, und diese Fremdkörper entpuppten sich als die weitgehend zerfallenen und vielfach völlig verkalkten Würmer. Selten konnte man in den verkalkten Massen noch ein Stückchen Cuticula des Wurmes nachweisen. Die Kalkherde waren oft eigenartig in Spangenform angeordnet oder auch ganz ringförmig, so daß man auf den ersten Blick an verkalkte arterielle Gefäße denken konnte. Um solche Kalkherde herum war stellenweise

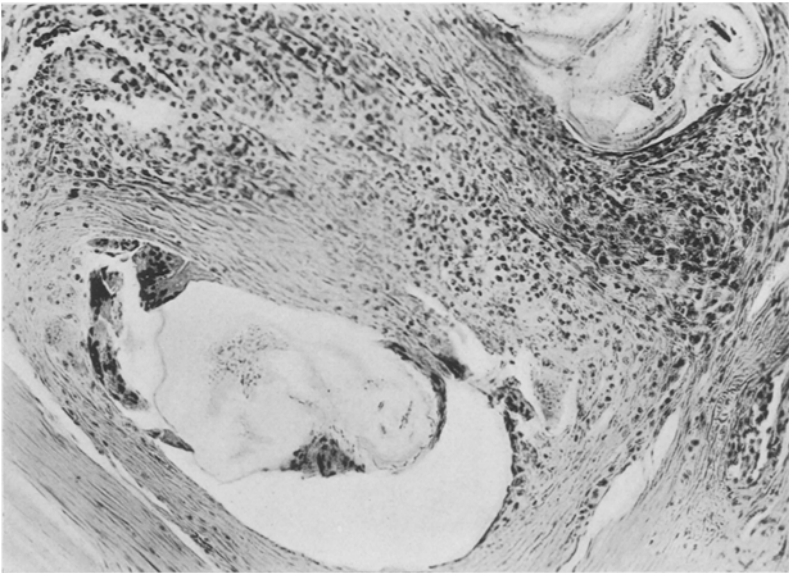


Abb. 5. Fremdkörperriesenzellen um Wurmtrümmer. Vergr. 176fach.

in sehr großer Ausdehnung wiederum die Bildung von Fremdkörperriesenzellen wahrzunehmen. Es fanden sich auch tuberkelartige Knoten, die fast ganz aus Gruppen ziemlich großer Riesenzellen bestanden. Wo stärkere Verkalkung vorhanden war, fehlte auch nicht stärkere Verfettung. Dagegen vermißte man an solchen Stellen fast immer die eosinophilen Leukocyten.

Neben völlig abgestorbenen Würmern in einem Knoten kann man sehr wohl auch noch tadellos erhaltene, offenbar lebende Exemplare finden.

Überall im Gewebe um die Würmer herum, seien es nun tote oder lebendige, findet man in wechselnden Mengen, oft aber in erstaunlich großer Zahl, die Larven, die *Mikrofilarien*. Trotz ihrer großen Anzahl kann es einem anfangs passieren, daß man sie übersieht, zumal wenn sie im fibrillären Gewebe ziemlich gestreckt und nicht irgendwie gerollt oder gebogen liegen. Bei genauerem Zusehen kann man sie aber natürlich

nicht verkennen. Ihre dicht beieinander liegenden Kerne sind doch wesentlich kleiner als etwa die von Fibroblasten und fertigen Bindegewebszellen, auch färbt sich der Kern ein wenig intensiver. Am ehesten ist noch eine Verwechslung mit ganz jungen Capillarsprossen möglich. Man kann die Mikrofilarien auch inmitten der Knoten finden, fast noch zahlreicher an der Peripherie, bis zur Haut, die den Knoten überzieht, gleichgültig, ob um den Wurmknötchen eine Art fibröser Kapsel gebildet ist oder nicht. Vor allem um die in der Peripherie gelegenen Mikrofilarien

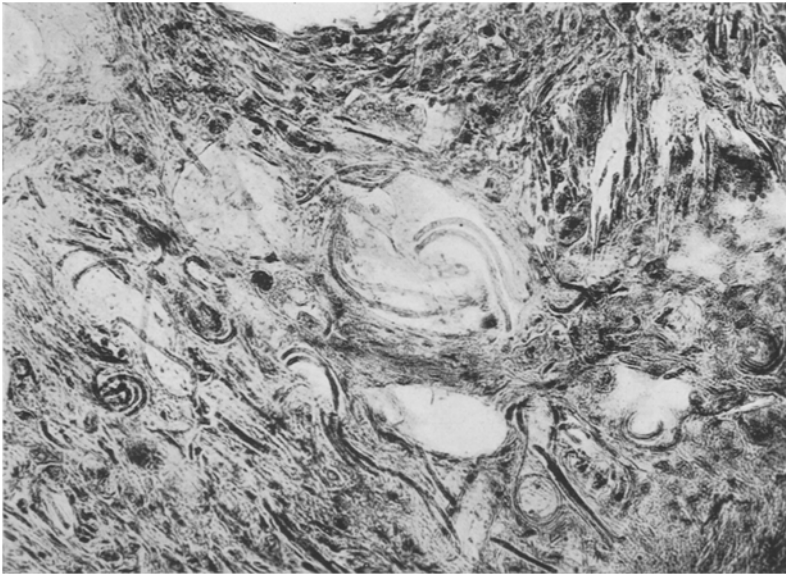


Abb. 6. Zahllose Mikrofilarien im Bindegewebe. Vergr. 176fach.

herum ist meist nicht die geringste Gewebsreaktion zu bemerken. Findet sich eine solche, so sind es meist nicht sehr zahlreiche eosinophile Leukozyten, vermischt mit ein paar Lymphocyten und Plasmazellen. Man kann auch Befunde erheben, die anzeigen, daß die Mikrofilarien im Gewebe auch zugrunde gehen können. Soviel ich an meinen Präparaten sehen konnte, war dann immer eine deutliche Gewebsreaktion vorhanden, insbesondere auch mit Bildung zahlreicher kleiner Riesenzellen.

Im Epithel der Epidermis wurden Larven nie gefunden, aber schon dicht unter dem Epithel im Bindegewebe.

In einem meiner Fälle war in der Haut über dem Wurmknötchen eine gar nicht unerhebliche chronische Entzündung vorhanden, recht ausgesprochen zum Beispiel um die Anhangsgebilde der Haut. Eine Wucherung von narbigem Bindegewebe war festzustellen, auch Untergang von Muskelsubstanz, und von Fettgewebe war in diesem Fall auch keine

Spur zu entdecken. In anderen Fällen wiederum ist die überdeckende Haut praktisch als normal zu bezeichnen — so auch in dem von *Hoffmann* genauer geschilderten Fall. Daß die entzündlichen Hautveränderungen über dem Knoten mit der Wurminfektion zusammenhängen, ist recht wohl möglich, braucht aber sicher durchaus nicht immer zuzutreffen. Man wird wohl annehmen dürfen, daß, je länger die Infektion zurückliegt, je älter der Knoten ist, desto eher auch Zerfalls- und Resorptionserscheinungen vorhanden sein werden. In solchen alten Knoten — wenn man diese Kriterien für die Alterbestimmung annimmt — sind dann trotzdem immer noch in reichlicher Menge Mikrofilarien vorhanden, was auch *Fülleborn* hervorhebt.

Nach den erhobenen Befunden wird man annehmen dürfen, daß die wesentliche Gewebsreizung nicht von den Würmern als solchen ausgeht, vielmehr *von dem Zerfall von Würmern*, seien es erwachsene, seien es Mikrofilarien. Ob der lebende Wurm irgendwelche reizende Stoffe (giftige Stoffwechselprodukte?) an seine Umgebung abgibt, ist histologisch wohl nicht zu entscheiden. Aber eine solche Annahme ist möglich, und es ist aus mancherlei Gründen recht wichtig, diese Frage noch aufzuklären. Wir kennen bei anderen Filarieninfektionen solche offenbar nur toxisch zu erklärende Wirkungen, wie etwa die sog. Kalabarschwellung bei der Infektion mit *Loa loa*. Auch mit der *Onchocerca*infektion hat man mancherlei Hautaffektionen — z. B. die „gale filarienne“ — ätiologisch in Zusammenhang gebracht, ohne jedoch dafür bislang einen sicheren Beweis führen zu können. Sicher ist jedenfalls, daß Folgen, wie Ascites chylosus, Chylurie u. ä. bei *Volvulus*infektion nicht bestehen — diese sind immer auf Infektion mit *Filaria Bancrofti* zurückzuführen. Nicht ganz ausgeschlossen ist aber, daß manche Fälle von Elephantiasis, besonders von Elephantiasis scroti, etwas mit der *Onchocerca*infektion zu tun haben. Ich habe jedenfalls einige solche Fälle untersucht, wo eine Infektion mit *Filaria Bancrofti* sicher nicht vorlag, wohl aber eine *Onchocerca*infektion. Man fand in dem elephantiasistisch verdickten Bindegewebe auch vereinzelte Mikrofilarien von *Onchocerca*. Das ist nun allerdings kein sicherer Beweis für den ursächlichen Zusammenhang von Elephantiasis und *Onchocerca*infektion — aber die Möglichkeit muß man danach mindestens zugeben.

Nun ist von besonderem Interesse die Infektion mit der *Onchocerca caecutiens*, wie sie in Guatemala und Mexiko weit verbreitet ist — neuerdings sind auch Fälle in den Südstaaten der Union beobachtet. Soweit ich aus dem Schrifttum und aus Vergleich der vorzüglichen Abbildungen bei *Ochoterena* entnehme, ist morphologisch kein Unterschied zwischen *Onchocerca volvulus* und *Onchocerca caecutiens*. Aber biologisch sind doch offenbar wesentliche Unterschiede. Die *Caecutiens*-knoten sitzen mit Vorliebe am Kopf, nicht am Rumpf. Die Bluteosinophilie scheint bei *Caecutiens*infektion viel ausgesprochener zu sein — man

findet Werte von durchschnittlich 37 %, wobei allerdings immer zu bedenken ist, ob nicht gleichzeitig noch andere Wurminfektionen vorgelegen haben. Wie der Name caecutiens, die blindmachende, besagt, sind Augenerkrankungen, die zu völliger Blindheit führen können, eben mit dieser Onchocercainfektion ätiologisch in Zusammenhang gebracht worden. Man findet bei den Infizierten Keratitis, besonders in den hintern zwei Dritteln der Cornea (Mikrofilarien hier in großer Menge nachweisbar!), Deszemetitis, auch Iritis und perivaskuläre Infiltrate um die Opticusgefäße (*Vogel* und *Ochoterena*). Es wurde berichtet, daß die Augenerscheinungen und sogar die Blindheit nach Entfernung der Wurmknotten ganz verschwinden (*Robles*), aber diese Angabe scheint reichlich optimistisch zu sein und ist mit Vorsicht aufzunehmen. Ferner ist mit dieser Infektion eine eigenartige Hautaffektion, genannt das Küstenerysipel, häufig vergesellschaftet, und dieses soll ebenfalls nach Entfernung der Wurmknotten zurückgehen. Diese Fragen bedürfen unbedingt einer weiteren kritischen Erforschung. Es liegt um so mehr Anlaß dazu vor, als eben neuerdings für die Südstaaten der Union das Auftreten von Onchocercainfektion (aus dem Süden eingeschleppte Fälle) berichtet wird. Da aber in den Südstaaten Simuliumarten genug vorhanden sind, so ist es nicht ausgeschlossen, daß diese zu Überträgern der Mikrofilarien werden könnten und so diese Wurminfektion sich weiter ausdehnte.

Schrifttum.

Brumpt: Précis de parasitologie. 4. Aufl. 1927. — *Fülleborn*: Demonstration. Klin. Wschr. 1930, 1890. — Artikel Filarien. *Kolle-Wassermanns* Handbuch, 3. Aufl. Bd. 6, S. 2. 1929. — Haut und Helminthen. Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 12, S. 1. 1932. — *Hoffmann*: Über einen durch Onchocerca (Filaria) volvulus verursachten Wurm tumor eines Kamerunnegers. Dermat. Z. 55, 1 (1928). — *Hoffmann* u. *Halberstädter*: Histologische Untersuchungen einer durch Filaria volvulus erzeugten subcutanen Wurmgeschwulst. Virchows Arch. 196, 84 (1909). — *Johnstone and Larsen*: Ref. J. amer. med. Assoc. 101, 955 (1933). *Külz* u. *Bach*: Beiträge zur Kenntnis von Onchocerca volvulus. Zbl. Bakter. Orig. 70, 321 (1913). — *Külz*: Zur Pathologie des Hinterlandes von Südkamerun. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. 14, Beih. 1 (1910). — *Maass*: Zur Pathologie des liberianischen Hinterlandes. Festschrift für *Nocht*, 1927. S. 268. — *Ochoterena*: Contribución al conocimiento de la onchocerca en México. Festschrift für *Nocht*, 1927. S. 386. — *Rogers*: Recent advances in tropical medicine. London 1928. — *Sharp*: A new site for onchocerca volvulus. Lancet, 17. Dez. 1927, 1290. — *Vogel, H.*: Onchocercosis und Augenerkrankungen in Mexiko und Guatemala. Med. Welt 1931, 876.