

HANDBUCH DER EXPERIMENTELLEN PHARMAKOLOGIE

ERGÄNZUNGSWERK

**SECHZEHNTER BAND
ERZEUGUNG VON KRANKHEITZUSTÄNDEN
DURCH DAS EXPERIMENT**

**REDAKTION
OSKAR EICHLER**

**TEIL 9
INFEKTIONEN I**



**SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG**

INFEKTIONEN I

BEARBEITET

VON

A. ERHARDT · E. HINZ · W. KLÖNE
G. LÄMMLER · CH. MESKE · G. PIEKARSKI
H. THEMANN · W.-H. WAGNER

MIT 181 ABBILDUNGEN



SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1964

Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten
Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es auch nicht gestattet, dieses
Buch oder Teile daraus auf photomechanischem Wege (Photokopie, Mikrokopie)
oder auf andere Art zu vervielfältigen

© by Springer-Verlag oHG, Berlin · Göttingen · Heidelberg 1964

Library of Congress Catalog Card Number Agr 25-699

Printed in Germany

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw.
in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der
Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-
Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt
werden dürften.

Druck: Brühlsche Universitätsdruckerei Gießen

Titel-Nr. 5718

HANDBUCH DER EXPERIMENTELLEN PHARMAKOLOGIE

BEGRÜNDET VON A. HEFFTER
FORTGEFÜHRT VON W. HEUBNER

ERGÄNZUNGSWERK

HERAUSGEGEBEN VON

O. EICHLER UND A. FARAH

PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE
AN DER UNIVERSITÄT HEIDELBERG

PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE
AN DER STATE UNIVERSITY OF NEW YORK

SECHZEHNTER BAND

ERZEUGUNG VON KRANKHEITSZUSTÄNDEN
DURCH DAS EXPERIMENT

REDAKTION
OSKAR EICHLER

TEIL 9



SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1964

Mitarbeiter

ALBERT ERHARDT, Professor Dr., Parasitologische Forschungsabteilung der Asta-Werke Aktiengesellschaft, Chemische Fabrik, Brackwede/Westfalen.

E. HINZ, Dr., Parasitologische Forschungsabteilung der Asta-Werke Aktiengesellschaft, Chemische Fabrik, Brackwede/Westfalen.

WILHELM KLÖNE, Dr., The Johns Hopkins University, School of Hygiene and Public Health, Department of Pathobiology, 615, North Wolfe Street, Baltimore 5, Maryland/USA.

G. LÄMMLER, Dr., Pharmazeutisch-wissenschaftliche Laboratorien der Farbwerke Hoechst AG., Frankfurt/Main-Höchst.

CH. MESKE, Dr., Institut für Medizinische Parasitologie der Universität Bonn.

G. PIEKARSKI, Professor Dr., Direktor des Instituts für Medizinische Parasitologie der Universität Bonn.

H. THEMANN, Dozent Dr., Institut für Medizinische Physik der Universität Münster/Westfalen.

WOLF-HELMUT WAGNER, Dr., Parasitologisches Institut der Farbwerke Hoechst AG., Frankfurt/Main-Höchst.

Inhaltsverzeichnis

Experimentelle Invasionen bzw. Erzeugung von Krankheiten durch Metazoen bei Laboratoriumstieren

Von A. ERHARDT, G. LÄMMLER, E. HINZ und H. THEMANN

A. Einleitung	1
B. Kurze historische Übersicht	7
C. Saugwürmer (Trematodes)	8
I. Pärchenegel (Schistosomatidae)	8
a) Verbreitung und Bedeutung	8
b) Morphologie	9
c) Entwicklung	10
1. Zwischenwirte; Züchtung und Haltung im Laboratorium	11
2. Experimentelle Infektion der Schnecken und Gewinnung der Cercarien	16
α) <i>Schistosoma mansoni</i>	16
β) Das Geschlecht der Cercarien	18
γ) <i>Schistosoma haematobium</i>	19
δ) <i>Schistosoma japonicum</i>	19
3. Endwirte und ihre experimentelle Invasion	21
α) <i>Schistosoma mansoni</i>	21
β) <i>Schistosoma haematobium</i>	24
γ) <i>Schistosoma japonicum</i>	24
4. Anleitung zur experimentellen Invasion der Endwirte	25
5. Wanderungsweg im Endwirt	27
d) Die Pathologie der experimentellen Schistosomiasis	28
e) Mikroskopische Diagnose	29
f) Die experimentelle Schistosomiasis der Laboratoriumstiere als Modellversuch für chemotherapeutische Untersuchungen	29
II. Großer Leberegel [<i>Fasciola hepatica</i> (LINNÉ, 1758)].	33
a) Verbreitung und Bedeutung	33
b) Morphologie	33
c) Entwicklung	34
1. Zwischenwirte, Züchtung und Haltung im Laboratorium	34
2. Gewinnung des Infektionsmaterials	37
3. Invasion der Endwirte	38
4. Wanderung im Endwirt	39
d) Transplantationsversuche mit erwachsenen Leberegeln	39
e) Die Pathologie der experimentellen Fasciolose	39
f) Diagnose	40
g) Die experimentelle Fasciolose der Laboratoriumstiere als Modellversuch für chemotherapeutische Untersuchungen	41
III. Kleiner Leberegel (<i>Dicrocoelium dendriticum</i>) (RUDOLPHI, 1819)	43
a) Bedeutung und Verbreitung	43
b) Morphologie	43
c) Entwicklung	44
1. Zwischenwirte, Züchtung und Haltung	44
α) Schnecken	44
β) Ameisen	46
2. Gewinnung des Infektionsmaterials	47
3. Invasion der Endwirte	49
4. Wanderung im Endwirt	49
d) Die experimentelle Dicrocoeliose als Modellversuch für chemotherapeutische Untersuchungen	50

IV. Der Katzenleberegel [<i>Opisthorchis felinus</i> (Riv.) = <i>Opisthorchis tenuicollis</i> (Rud.)]	51
a) Allgemeines und geographische Verbreitung	51
b) Morphologie	51
c) Entwicklung	51
d) Experimentelle Invasion	54
e) Patho-Histiogenese und Klinik	55
f) Die Opisthorchiasis der Katze als Modell zur Prüfung von therapeutischen Substanzen	56
V. Lungenegel [<i>Paragonimus westermani</i> (KERBERT, 1878)]	57
a) Verbreitung und Bedeutung	57
b) Morphologie	58
c) Entwicklung	58
1. Gewinnung des Infektionsmaterials	58
2. Entwicklung im 1. Zwischenwirt	60
3. Entwicklung im 2. Zwischenwirt	60
4. Invasion der Endwirte	62
d) Diagnose	63
e) Die experimentelle Paragonimiasis als Modellversuch für chemotherapeutische Untersuchungen	63
D. Bandwürmer (Cestodes)	64
a) Morphologie	64
b) Entwicklung	65
c) Bedeutung und Verbreitung	66
d) Experimentelle Invasionen im allgemeinen	67
I. Zwergbandwürmer (Hymenolepididae)	67
a) Verbreitung und Bedeutung	67
b) Morphologie	68
c) Entwicklung	68
1. Gewinnung des Invasionsmaterials	70
2. Entwicklung in Zwischenwirten	70
3. Invasion der Endwirte	72
d) Diagnose	73
e) Die experimentelle Hymenolepis-Invasion der Ratte und Maus als Modellversuch für chemotherapeutische Untersuchungen	73
II. Invasionen der Katze mit <i>Hydatigera taeniaeformis</i> (BATSCH, 1786) und der Ratte und Maus mit <i>Strobilocercus fasciolaris</i> (RUDOLPHI, 1808)	75
a) Morphologie	75
b) Entwicklung	76
1. Entwicklung der Finnen	76
2. Entwicklung der geschlechtsreifen Bandwürmer	77
c) Experimentelle Invasionen mit dem Katzenbandwurm	77
1. Experimentelle Invasionen von Mäusen und Ratten mit <i>Oncosphären</i> zur Gewinnung von Finnen	77
α) Aufbewahrung der <i>Oncosphären</i>	77
β) Auswahl der <i>Oncosphären</i>	77
γ) Verabreichung der <i>Oncosphären</i>	78
δ) Auszählung der <i>Oncosphären</i>	78
ε) Anzahl der zu verabreichenden <i>Oncosphären</i>	78
ζ) Alter der Versuchstiere	79
η) Geschlecht der Versuchstiere	79
θ) Stamm der Versuchstiere	79
ι) Durchführung der Invasionen	79
2. Die Cysticercose der Ratte und Maus als Modell zur Prüfung von therapeutischen Substanzen	80
3. Experimentelle Invasionen von Katzen mit Finnen zur Gewinnung von geschlechtsreifen Bandwürmern	81
4. Die Taeniose der Katze als Modell zur Prüfung von therapeutischen Substanzen	82
E. Fadenwürmer (Nematodes)	83
a) Morphologie	83
b) Entwicklung	84

I. Die Trichine [<i>Trichinella spiralis</i> (OWEN, 1835)]	84
a) Allgemeines und geographische Verbreitung	84
b) Morphologie	85
c) Entwicklung und pathologische Veränderungen in der Muskulatur	86
d) Experimentelle Invasion von Laboratoriumstieren	89
1. Verfütterung von trichinösem Muskelfleisch	89
2. Invasion von isolierten Muskeltrichinen	90
e) Modellversuche zur Testierung von Präparaten, die auf die verschiedenen Trichinenstadien wirken sollen	91
1. Nachweis von Darmtrichinen	91
2. Nachweis von Bluttrichinen	91
3. Nachweis von Muskeltrichinen	91
α) Quetschmethode im Kompressorium	91
β) Nachweis durch Isolierung im Salzsäure-Pepsingemisch	91
γ) Macerationsmethoden	92
δ) Serologische Untersuchungsverfahren	92
f) Krankheitsbilder beim Menschen	92
II. Peitschenwürmer (<i>Trichuridae</i>)	93
a) Verbreitung und Bedeutung	93
b) Morphologie	94
c) Die experimentelle <i>Trichuris vulpis</i> -Invasion des Hundes	94
1. Gewinnung des Invasionsmaterials	94
2. Invasion der Hunde	96
d) Diagnose	97
e) Die experimentelle <i>Trichuris vulpis</i> -Invasion des Hundes als Modellversuch für chemotherapeutische Untersuchungen	97
III. Zwergfadenwürmer (<i>Strongyloidae</i>)	97
a) Allgemeines und geographische Verbreitung	97
b) Morphologie und Entwicklung	98
c) Pathogene Bedeutung für den Menschen	98
d) Die Strongyloidose der Ratte als Modellversuch zur Prüfung von therapeutischen Substanzen und experimentelle Übertragung von <i>Strongyloides ratti</i> SANDGROUND auf die Ratte	99
IV. Hakenwürmer (<i>Ancylostomatidae</i>)	102
a) Allgemeines und Verbreitung	102
b) <i>Ancylostoma tubaeforme</i> (ZEDER, 1800) und <i>Ancylostoma caninum</i> (ERCOLANI, 1859)	104
c) Morphologie	104
d) Entwicklung	105
e) Pathologie	108
f) Experimentelle Invasionen von Katzen bzw. Hunden mit Larven von <i>Ancylostoma tubaeforme</i> bzw. <i>Ancylostoma caninum</i>	108
g) Die Ancylostomiasis der Katze und des Hundes als Modell zur Prüfung von therapeutischen Substanzen	111
h) Experimentelle Invasionen von Nagetieren und Insekten mit Hakenwurmlarven	112
V. Madenwürmer (<i>Oxyuridae</i>)	114
a) Allgemeines und Verbreitung der Menschenoxyuren	114
b) <i>Passalurus ambiguus</i> (RUDOLPHI, 1819)	116
1. Morphologie	116
2. Entwicklung	117
3. Experimentelle Invasion von Kaninchen mit Eiern von <i>Passalurus ambiguus</i>	118
4. Die Oxyuriasis des Kaninchens als Modell zur Prüfung therapeutischer Substanzen	119
c) <i>Syphacia obvelata</i> (RUDOLPHI, 1802)	120
1. Morphologie	120
2. Entwicklung	122
3. Experimentelle Invasion von Mäusen mit Eiern von <i>Syphacia obvelata</i>	122
d) <i>Aspicularis tetraptera</i> (NIETSCH, 1821)	123
1. Morphologie	123
2. Entwicklung	124
3. Experimentelle Invasion von Mäusen mit Eiern von <i>Aspicularis tetraptera</i>	124
e) Die Oxyureninvasionen der Maus als Modell zur Prüfung von therapeutischen Substanzen	126

VI. Spulwürmer (Ascarididae)	127
a) Verbreitung und Bedeutung	127
b) Morphologie	128
c) Entwicklung	129
1. Gewinnung des Invasionsmaterials	130
2. Entwicklung der Larve im „Ei“	131
3. Infektion der Endwirte	132
α) Spulwurminvasionen bei kleinen Laboratoriumstieren	132
β) Spulwurminvasionen bei Hunden und Katzen	133
d) Pathologie der experimentellen Ascaridiasis	134
e) Diagnose	134
f) Die experimentelle Spulwurminvasion der Katze und des Hundes als Modellversuch für chemotherapeutische Untersuchungen	135
VII. Filarien (Filariidae)	137
a) Allgemeines und Verbreitung	137
b) <i>Litomosoides carinii</i> (TRAVASSOS, 1919)	137
1. Morphologie	138
2. Entwicklung	139
3. Pathologie	141
c) Entwicklung und Morphologie der Milbe <i>Bdellonyssus bacoti</i> (HIRST, 1913)	141
d) Züchtung der Milbe <i>Bdellonyssus bacoti</i>	142
e) Züchtung der Baumwollratten (<i>Sigmodon hispidus</i>)	144
f) Experimentelle Invasionen	145
1. Experimentelle Invasionen von Milben mit Mikrofilarien und die Übertragung der invasionsfähigen Larven auf den Endwirt	145
α) Invasionen von Baumwollratten	145
β) Invasionen von weißen Ratten	146
2. Implantation invasionsfähiger Larven	147
3. Transplantation geschlechtsreifer Filarien	147
g) Die Filariose der Baumwollratte und der weißen Ratte als Modell zur Prüfung von therapeutischen Substanzen	147

Experimentelle Infektionen mit pathogenen Protozoen

Von G. PIEKARSKI und CH. MESKE

Einleitung	150
I. Gewöhnung und Arzneifestigkeit	153
II. Die wichtigsten Versuchstiere	155
A. <i>Trypanosoma gambiense</i> DUTTON 1902, <i>T. rhodesiense</i> STEPHENS und FANTHAM, 1910 (Erreger der Schlafkrankheit)	158
I. Morphologie und Entwicklung	158
II. Natürliches Wirtsspektrum	161
III. Experimentelles Wirtsspektrum	162
IV. Arzneifestigkeit	172
V. Konservierung durch tiefe Unterkühlung	173
VI. Kulturverfahren in vivo (Eihautkultur)	173
VII. Kulturverfahren in vitro	174
a) Gewebekultur	174
b) Künstliche Nährböden	174
B. <i>Trypanosoma cruzi</i> CHAGAS 1909 (Erreger der Chagas-Krankheit)	176
I. Morphologie und Entwicklung	177
II. Natürliches Wirtsspektrum	180
III. Experimentelles Wirtsspektrum	181
IV. Konservierung bei tiefer Unterkühlung	187
V. Kulturverfahren in vivo (Eihautkultur)	187
VI. Kulturverfahren in vitro	188
a) Gewebekultur	188
b) Künstliche Nährböden	189
Anhang: <i>Trypanosoma rangeli</i> TEJERA 1920	190

C. <i>Leishmania donovani</i> LAVERAN u. MESNIL 1903, <i>L. tropica</i> WRIGHT 1903 und <i>L. brasiliensis</i> VIANNA 1911 (viscerale, cutane und mucocutane Leishmaniasen) . . .	191
I. Morphologie und Entwicklung	191
II. Natürliches Wirtsspektrum	192
III. Experimentelles Wirtsspektrum	194
IV. Konservierung durch tiefe Unterkühlung	203
V. Kulturverfahren in vivo (Eihautkultur)	203
VI. Kulturverfahren in vitro	203
a) Gewebekultur	203
b) Künstliche Nährböden	204
D. <i>Trichomonas vaginalis</i> DONNÉ 1836 (Trichomoniasis)	206
I. Morphologie und Entwicklung	206
II. Natürliches Wirtsspektrum	206
III. Experimentelles Wirtsspektrum	207
IV. Arzneifestigkeit	210
V. Konservierung bei tiefer Unterkühlung	210
VI. Kulturverfahren in vivo (Eihautkultur)	210
VII. Kulturverfahren in vitro	211
a) Gewebekultur	211
b) Künstliche Nährböden	211
E. <i>Lamblia</i> [= <i>Giardia</i>] <i>intestinalis</i> BLANCHARD 1888. Erreger der Lamblia- liasis)	213
I. Morphologie und Entwicklung	213
II. Natürliches Wirtsspektrum	214
III. Experimentelles Wirtsspektrum	214
IV. Konservierung bei tiefer Unterkühlung	215
V. Kulturverfahren in vitro	215
F. <i>Entamoeba histolytica</i> SCHAUDINN 1903 (Erreger der Amöbenruhr-Amöbiasis) . . .	216
I. Morphologie und Entwicklung	217
II. Natürliches Wirtsspektrum	221
III. Experimentelles Wirtsspektrum	221
IV. Arzneifestigkeit	234
V. Konservierung bei tiefer Unterkühlung	234
VI. Kulturverfahren in vivo (embryonierte Hühnereier)	235
VII. Kulturverfahren in vitro (künstliche Nährböden)	235
1. Nährboden von BOECK und DRBOHLAV	236
2. Nährboden nach DOBELL und LAIDLAW	236
3. Nährboden nach LUMBRERAS	236
4. BALAMUTHS Medium	236
5. PHILLIPS Kultur	237
G. Die Gattung <i>Plasmodium</i> (sog. Malaria-Erreger)	237
I. Allgemeiner Entwicklungsweg	238
II. Morphologie und Entwicklung	240
III. Natürliches Wirtsspektrum	244
a) Menschen- und Affen-Malaria	244
b) Vogelmalaria	248
IV. Experimentelles Wirtsspektrum	249
V. Arzneifestigkeit	257
VI. Konservierung bei tiefer Unterkühlung	258
VII. Kulturverfahren in vivo	258
VIII. Kulturverfahren in vitro	258
a) Gewebekultur	258
b) Künstliche Nährböden	259

H. <i>Isospora belli</i> WENYON 1923, <i>I. hominis</i> (RAILLIET u. LUCET, 1891) (Erreger der Coccidiose des Menschen)	259
I. Morphologie und Entwicklung.	260
II. Natürliches Wirtsspektrum	262
III. Experimentelles Wirtsspektrum	262
IV. Arzneifestigkeit	262
V. Kulturverfahren.	263
I. <i>Toxoplasma gondii</i> NICOLLE und MANCEAUX 1908 (Erreger der Toxoplasmose)	263
I. Morphologie und Entwicklung.	263
II. Natürliches Wirtsspektrum	265
III. Experimentelles Wirtsspektrum	266
IV. Arzneifestigkeit	283
V. Konservierung bei tiefer Unterkühlung	283
VI. Kulturverfahren in vivo	284
VII. Kulturverfahren in vitro	285
K. <i>Pneumocystis carinii</i> CHAGAS 1909 (Erreger der interstitiellen plasmacellulären Pneumonie der Säuglinge)	285
I. Morphologie und Entwicklung.	285
II. Natürliches Wirtsspektrum	286
III. Experimentelles Wirtsspektrum	287
IV. Kulturverfahren.	287
L. <i>Balantidium coli</i> (MALMSTEIN 1957) STEIN 1862 (Erreger der Balantidienruhr)	288
I. Morphologie und Entwicklung.	288
II. Natürliches Wirtsspektrum	288
III. Experimentelles Wirtsspektrum	289
IV. Kulturverfahren in vitro auf künstlichen Nährböden	291
Literatur	292

Die experimentelle Virusinfektion

Von W. KLÖNE

Einleitung	318
I. Haltung und Überprüfung von Virusstämmen.	318
1. Auswahl der Virusstämme	318
2. Die Aufbewahrung virushaltigen Materials	319
3. Bestimmung des Infektionstiters einer Virussuspension	320
4. Die Neutralisationsreaktion	320
5. Gewinnung von Immunsera	321
II. Die Viruszüchtung im Laboratoriumstier	322
1. Tier-Infektionstechnik.	324
2. Symptomatologie verschiedener experimenteller Virus- und Rickettsieninfektionen im Versuchstier	326
III. Die Viruszüchtung im bebrüteten Hühnerei.	330
1. Die Impfung auf die Chorioallantoismembran	332
2. Die Impfung in die Allantoishöhle	334
3. Die Impfung in den Dottersack.	335
4. Die Impfung in die Amnionhöhle	335
5. Der Nachweis der Virusvermehrung im bebrüteten Hühnerei.	336
IV. Die Viruszüchtung in der Gewebekultur	337
1. Typen der Gewebekulturen	338
2. Nährmedien und Lösungen.	339
3. Anlegen von Gewebekulturen.	346
4. Haltung und Wartung der Gewebekulturen	349
5. Vermehrung von Viren in Gewebekulturen	350
Literatur	352

Experimentelle Infektionen mit Tuberkelbakterien

Von W.-H. WAGNER

Einleitung	354
I. Die experimentelle Tuberkulose der Maus	356
1. Pathologie	356
2. Immunität und Allergie	362
3. Pathogenität und Virulenz verschiedener Mycobakterienarten und -typen	363
4. Verschiedene Infektionsarten; Vorzüchtung der Keime	366
5. Empfindlichkeit verschiedener Mäuserassen und -arten gegenüber der experimentellen Infektion mit Tuberkelbakterien	367
6. Einfluß der Fütterung auf den Ablauf der Mäusetuberkulose	368
7. Einfluß von Hypophysen- und Nebennierenrinden-Hormonen und ihren Abwandlungsprodukten auf den Infektionsverlauf	369
8. Haltung und Wartung der Versuchstiere	370
9. Auswertungsverfahren	372
a) Statistische Verfahren unter Benützung der Überlebenszeit	373
b) Morphologische Verfahren	376
c) Gemischt statistisch-morphologische Verfahren	377
d) Keimzahlbestimmungen	377
II. Die experimentelle Tuberkulose der Ratte	378
1. Resistenz	378
2. Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen Typen der Tuberkelbakterien	379
3. Pathologie, Histologie und allergisches Verhalten	379
4. Resistenzminderung durch ACTH- und Corticosteroidgaben und andere hormonale Eingriffe	380
III. Die experimentelle Tuberkulose des Meerschweinchens	382
1. Pathologie	382
2. Allergie und Immunität	387
a) Schutzimpfung mit vollvirulenten Tuberkelbakterien	390
b) Schutzimpfung mit abgeschwächten Tuberkelbakterien	390
c) Schutzimpfung mit abgetöteten Tuberkelbakterien und ihren Fraktionen	391
3. Pathogenität und Virulenz verschiedener Mycobakterienarten und -typen; Infektionen mit Tuberkelbakterien von abgeschwächter Resistenz	391
4. Verschiedene Infektionsarten und Infektionserfolg	394
5. Einfluß von Hypophysen- und Nebennierenrinden-Hormonen und ihren Abwandlungsprodukten auf den Infektionsverlauf	395
6. Auswertungsverfahren	396
IV. Die experimentelle Tuberkulose des Kaninchens	397
1. Pathologie	397
2. Allergie und Immunität; serologische Verfahren	398
3. Pathogenität und Virulenz boviner, humaner und aviärer Tuberkelbakterien; verschiedene Infektionsarten	399
4. Empfindlichkeit verschiedener Kaninchenrassen gegenüber der experimentellen Infektion mit Tuberkelbakterien	403
5. Einfluß von Hypophysen- und Nebennierenrinden-Hormonen und ihren Umwandlungsprodukten auf den Infektionsverlauf	405
6. Besondere Untersuchungsmethoden	406
a) Ohrkammer	406
b) Intracorneale Infektion	406
7. Auswertungsverfahren	406
V. Die experimentelle Tuberkulose des Affen	407
1. Pathologie	407
2. Allergie und Immunität	412
3. Pathogenität und Virulenz verschiedener Mycobakterienarten	413
Literatur	414
Namenverzeichnis	431
Sachverzeichnis	455

Experimentelle Invasionen bzw. Erzeugung von Krankheiten durch Metazoen bei Laboratoriumstieren*

Von

Prof. Dr. A. ERHARDT¹, Dr. G. LÄMMLER², Dr. E. HINZ¹
und Dozent Dr. H. THEMANN³

Mit 83 Abbildungen

A. Einleitung

Kein Geringerer als HANS HORST MEYER hat bekanntlich die Reihe der „Ergänzungsbände“ (I, 1—10) des „Handbuches der experimentellen Pharmakologie“ durch seinen programmatischen Aufsatz über „Wesen und Sinn der experimentellen Pharmakologie“ eröffnet. In diesem, bereits im Jahre 1934 abgeschlossenen Aufsatz betont der genannte Altmeister der Pharmakologie, daß hierhin schließlich auch im Grunde alle pharmakologischen Versuche über ätiotrope Heilmittel gehörten, sofern deren Wirkungen, außer am erkrankten Tiere selbst, auch an den *Krankheitserregern*, sei es innerhalb des befallenen Tieres, sei es außerhalb in unbelebten Medien, studiert werden, also die „Desinfektion“ im weitesten Sinne: die *experimentelle Pharmakologie der großen Darm- und Hautparasiten* so gut wie die der pathogenen Mikroben, der Bakterien und Protozoen. Zur Beherrschung dieses letzteren, noch ganz unbegrenzten Gebietes und seiner fruchtbaren Bearbeitung bedürfe es selbstverständlich der fachmännischen Kenntnis der pathogenen Mikroben selbst, ihrer Lebensweise und der von ihnen verursachten Erkrankungen, mithin einer angemessen vereinten Arbeit des Pharmakologen mit dem Mikrobeforscher und dem Seuchenkenner und Kliniker, endlich aber, sofern es sich um Suchen und Entdecken neuer oder Verbessern bekannter Heilmittel handele, vor allem mit dem Chemiker. In der Tat verdanke die pharmazeutisch-chemische Großindustrie ihre größten bahnbrechenden Erfolge solch planvoller Zusammenarbeit, verdanke ihr die Medizin und Hygiene ihre mächtigen Waffen gegen viele mörderischen, bis dahin fast unangreifbaren Seuchen.

Unter dem Gesichtspunkt der „planvollen Zusammenarbeit“ bearbeiteten die einzelnen Autoren jeweils diejenigen Gebiete, auf welchen sie langjährige Spezialerfahrung haben. Die Einleitung zu diesem Artikel, die historische Übersicht und die Beiträge über *Opisthorchis* und *Strongyloides* schrieb der federführende Autor ERHARDT, in dessen Händen auch die sachliche Koordination bzw. Überarbeitung des Gesamtbeitrages lag. Hierbei wurde er sehr unterstützt von seinem Mitarbeiter HINZ. Von LÄMMLER wurde die Einleitung zu den Trematoden und die Übertragung von *Schistosomen*, *Fasciola*, *Dicrocoelium*, *Paragonimus*, *Hymenolepis*, *Trichuris* und *Ascariden*, von HINZ und ERHARDT die Einleitung zu den Cestoden und Nematoden sowie die Übertragung von *Oxyuren*, *Ancylostomen*, *Taenien* und *Litomosoides* und von THEMANN die *Trichinose* bearbeitet⁴.

* Herrn Prof. Dr. F. EICHHOLTZ, Heidelberg, zum 75. Geburtstag in Verehrung gewidmet.

¹ Parasitologische Forschungsabteilung der Asta-Werke Aktiengesellschaft, Chem. Fabrik, Brackwede/Westf.

² Pharmazeutisch-wissenschaftliche Laboratorien der Farbwerke Hoechst AG.

³ Institut für Medizinische Physik der Universität Münster/Westf.

⁴ An der Sammlung der Literatur war anfangs auch Herr Dr. ROHDE, Kuala Lumpur, beteiligt. Wir danken ihm für seine Hilfe.

Als einer der eben genannten Programmpunkte wird in dem vorliegenden Beitrag die *experimentelle Übertragung von metazoischen Parasiten*, und zwar nur von Eingeweidewürmern („Helminthen“), auf die *üblichen Versuchstiere* abgehandelt.

Den Befall von Wirten mit metazoischen Parasiten bezeichnet man als *Invasion* im Gegensatz zur *Infektion* mit den einzelligen Viren, Bakterien oder Protozoen, die sich im Wirt *vermehren*; denn aus den im Darm oder sonstigen Organen der Wirte abgelegten Eiern oder Larven der genannten mehrzelligen geschlechtsreifen *Metazoen* können in ein und demselben Wirtsindividuum nicht neue geschlechtsreife Parasiten heranwachsen, wenn man von einigen bestimmten Ausnahmen, z. B. *Hymenolepis*, absieht. Allerdings wird die Trennung der eben definierten Begriffe „Invasion“ und „Infektion“ in praxi meist nicht konsequent durchgeführt, sollte es aber in Zukunft werden.

Auf Wunsch der Herausgeber soll die Darstellung der experimentellen Invasionen so ausführlich sein, daß der Benutzer in der Lage ist, ohne Zuhilfenahme weiterer Literatur die betreffenden Übertragungen an den hierfür in Frage kommenden Laboratoriumstieren (einschließlich an Hunden, Katzen und Affen) durchzuführen. Der Leser soll sich also über die wichtigsten Ausführungsmethoden informieren können, wobei ihm gesagt wird, wie er sich vor Selbst- oder Laboratoriumsinvasionen zu schützen hat. Soweit die Invasionen zu Krankheiten bzw. zum Exitus führen (meist eine quantitative Frage, vgl. z. B. Rattentrichinose), sollen auch die Symptome derselben angeführt werden.

Ferner sollen im Prinzip die *Testierungsmethoden für Wurmmittel* an den mit den entsprechenden Helminthen invadierten (infizierten) Versuchstieren, also die in vivo-Methoden (nicht die üblichen Reagenzglasversuche) besprochen werden. Diese Abschnitte scheinen den Autoren aus dem Grunde besonders wichtig zu sein, weil nach ihrer Überzeugung nur die Testierungsmethoden *in vivo*, wenigstens soweit es sich um adäquate Modellversuche (ERHARDT, 1948) handelt, eine Aussage über die mutmaßliche Wirkung eines neuen Präparates auf die entsprechende Invasion des Menschen gestatten. Ein vom federführenden Autor zunächst beabsichtigtes allgemeines einführendes Kapitel über diese Testierungsmethoden mit den modernen Auffassungen über den chemotherapeutischen Index, über Arzneifestigkeit usw. zu schreiben, ließ sich aus Raummangel leider nicht verwirklichen¹.

Der experimentellen Übertragung von Metazoen auf Laboratoriumstiere sind auf Grund des meist *spezifischen Parasit-Wirts-Verhältnisses* enge Grenzen gesetzt. Dabei ist selbst innerhalb *einer* Art nicht immer Parasit gleich Parasit zu setzen. So stellten z. B. Hsü u. Hsü [Amer. J. trop. Med. 9, 240 (1960)] fest, daß die 4 verschiedenen geographischen Stämme vom Japanischen Pärchenegel (*Schistosoma japonicum*) deutliche Unterschiede in bezug auf das Vorkommen der Eier in den Eingeweiden infizierter Hamster und Mäuse aufweisen. Diese biologischen Eigentümlichkeiten scheinen parallel zu laufen mit der geographischen Verbreitung. Aus diesen Gründen wird es nötig sein, auf die *Biologie* der in Frage kommenden Parasiten etwas näher einzugehen.

Die abzuhandelnden Helminthen sind, um die den Pharmakologen weniger interessierenden zoologisch-systematischen Fragen etwas schematisch darzustellen, in Tab. 1 aufgeführt worden. Die systematische Anordnung erfolgt dabei nach FAUST (1949).

Die Ausführungen werden durch eine größere Anzahl Abbildungen ergänzt, die zum näheren Verständnis, insbesondere für den Bau und den oft komplizierten Entwicklungsgang der Parasiten, notwendig sind. Denn derartige Abbildungen sagen dem mit der Materie weniger Vertrauten mehr als eine längere Beschreibung

¹ Vgl. R. J. SCHNITZER and HAWKING. Experimental Chemotherapy I. New York. London (1963).

mit Worten. Außerdem würde eine ausführliche Darstellung der Morphologie der Parasiten den Rahmen dieses Handbuches überschreiten. Es ist eben dieser Beitrag in erster Linie für den auf diesem Gebiet arbeitenden Pharmakologen geschrieben, um ihm eine *brauchbare Anleitung für experimentelle Invasionen bei Laboratoriumstieren* zu geben. Auf dieses Problem konzentrieren sich in erster Linie alle folgenden Ausführungen.

Tabelle 1. *Geschilderte Invasionen in systematischer Anordnung*

	Kapitel
<i>I. Plattwürmer oder Plathelminthes</i>	
<i>A. Saugwürmer oder Trematodes</i>	C
1. Darmpärenchenegel (<i>Schistosoma mansoni</i>)	I
2. Blasenpärenchenegel (<i>Schistosoma haematobium</i>)	
3. Japanischer Pärenchenegel (<i>Schistosoma japonicum</i>)	
4. Großer Leberegel (<i>Fasciola hepatica</i>)	II
5. Kleiner Leberegel (<i>Dicrocoelium dendriticum</i>)	III
6. Katzenleberegel (<i>Opisthorchis felineus</i>)	IV
7. Lungeneegel (<i>Paragonimus westermani</i>)	V
<i>B. Bandwürmer oder Cestodes</i>	D
1. Zwergbandwurm [<i>Hymenolepis straminea</i> (= <i>nana</i>)]	I
2. Rattenbandwurm (<i>Hymenolepis diminuta</i>)	
3. Katzenbandwurm (<i>Hydatigera taeniaeformis</i>)	
4. Finne des Katzenbandwurmes (<i>Strobilocercus fasciolaris</i>)	II
<i>II. Schlauch- oder Rundwürmer oder Nemathelminthes</i>	
<i>A. Fadenwürmer oder Nematodes</i>	E
1. Trichine (<i>Trichinella spiralis</i>)	I
2. Peitschenwurm des Hundes (<i>Trichuris vulpis</i>)	II
3. Zwergfadenwurm der Ratte (<i>Strongyloides ratti</i>)	III
4. Katzenhakenwurm (<i>Ancylostoma tubaeforme</i>)	IV
5. Hundehakenwurm (<i>Ancylostoma caninum</i>)	
6. Madenwurm des Kaninchens (<i>Passalurus ambiguus</i>)	
7. Afterwurm der Maus (<i>Syphacia obvelata</i>)	V
8. Madenwurm der Maus (<i>Aspicularis tetraptera</i>)	
9. Gemeiner Hundespulwurm (<i>Toxocara canis</i>)	
10. Katzenspulwurm (<i>Toxocara cati</i>)	VI
11. Hundespulwurm (<i>Toxascaris leonina</i>)	
12. Rattenfilarie (<i>Litomosoides carinii</i>)	
	VII

Wenn auch der Leser, wie erwähnt, in die Lage versetzt werden soll, ohne Zuhilfenahme weiterer Literatur arbeiten zu können, so sind doch die wichtigsten einschlägigen Arbeiten, besonders solche mit einem ausführlichen Literaturverzeichnis, angeführt worden, damit der Benutzer sich selbst über spezielle Fragen leicht orientieren kann. Jedoch beziehen sich diese *speziellen Literaturhinweise* — abgesehen von den Lehr- und Handbüchern — in erster Linie *nur* auf Angaben über die experimentellen Invasionen der Laboratoriumstiere. Im Text zitierte Spezialarbeiten, die in den Lehrbüchern angeführt sind, wurden im allgemeinen nicht in das Literaturverzeichnis der einzelnen Invasion aufgenommen. Das gleiche gilt für Arbeiten, die in zitierten Publikationen mit ausführlichem Literaturverzeichnis enthalten sind. Kurze vorläufige Mitteilungen sind nicht angeführt, wenn der Inhalt der betreffenden Mitteilungen von denselben oder anderen zitierten Autoren in späteren ausführlichen Originalarbeiten erwähnt ist. Wenn ein Autor über dieselbe Invasion mehrere Arbeiten veröffentlicht hat, wurde im allgemeinen nur die zuletzt publizierte angeführt. Zu dieser Regelung sahen wir uns aus Raumangel gezwungen. Über die wichtigsten zoologischen, parasitologischen und klinischen Daten geben untenstehende Lehr- und Handbücher

mehr oder weniger erschöpfende Auskunft. Bisher nicht veröffentlichte Erfahrungen der Autoren sind in diesem Beitrag z. T. mitverwertet worden. Schließlich nahmen die Autoren zu einigen zitierten Arbeiten kritisch Stellung bzw. führten gewisse Arbeiten absichtlich nicht an.

Jeder Pharmakologe, der sich mit Helmintheninvasionen zu befassen gedenkt, wird sich natürlich zunächst in den einschlägigen Lehr- und Handbüchern über die wichtigsten Daten näher orientieren müssen. Es lag nicht im Sinne der gestellten Aufgabe, sog. „Lehrbuchweisheit“ monographisch darzustellen, sondern eben nur, die *experimentellen Invasionen der Laboratoriumstiere* genau zu schildern. Diese Schilderung war aber nur durchführbar, wenn hierfür Raum gewonnen wurde dadurch, daß allgemeine Angaben über Morphologie, Klinik, Pathologie usw. auf das absolut Notwendige beschränkt wurden. Auch konnte auf allgemeine Untersuchungsmethoden, wie Nachweismethoden von Parasiteneiern usw., die ja mehrfach an anderen Stellen abgehandelt sind, hier nicht näher eingegangen werden.

Wichtigste Lehr- und Handbücher

Die mit einem Stern (*) versehenen Lehrbücher enthalten eine ausführliche Beschreibung der helminthologischen Untersuchungsmethoden.

- ACKERT, J. E.: Laboratory Manual of Parasitology. Minneapolis 1937.
 ADAMS, A. R. D., and B. G. MAEGRAITH: Clinical Tropical Diseases. 2nd Ed. Oxford 1960.
 BACH, F. W., u. J. ZSCHUCKE: Die mikroskopische Diagnostik der wichtigsten Tropenkrankheiten. Leverkusen 1926.
 BAER, J. G.: Ecology of Animal Parasites. Urbana I, 11 (1951).
 — CH. JOYEUX u. A. SICÉ: Tabulae Parasitorum Intestinatorum. Stuttgart 1955.
 BALLY, I.: Neuere Aspekte der Anthelminticaforschung. Fortschr. Arzneimittelforsch. 1, 243 (1959).
 BAYER: Kurze mikroskopische und chemische Diagnostik für die tropenärztliche Praxis. Leverkusen 1940.
 *— Mikroskopische Diagnostik für die tropenärztliche Praxis. Leverkusen 1954.
 BAYLIS, H. A.: A Manual of Helminthology, Medical and Veterinary. London 1929.
 *BELDING, D. L.: Textbook of Clinical Parasitology including Laboratory Identification and Technic. 2nd Ed. New York 1952.
 — Basic Clinical Parasitology. 2nd Ed. New York 1958.
 BENBROOK, E. A., and M. W. SLOSS: Veterinary Clinical Parasitology. Iowa: Ames 1948.
 BERGMANN, G. v., W. FREY u. H. SCHWIEGK: Handbuch der inneren Medizin. 1. Bd. Teil 2. Infektionskrankheiten. 4. Aufl. Berlin-Göttingen-Heidelberg: 1952.
 BERGSTERMANN, H., H. MENDHEIM, G. SCHEID u. J. SCHMIDT: Die parasitischen Würmer des Menschen in Europa. Stuttgart 1951.
 BLACKLOCK, D. B., T. SOUTHWELL and T. H. DAVEY: A Guide to Human Parasitology for Medical Practitioners. 7th Ed. London and Baltimore 1961.
 BORCHERT, A.: Lehrbuch der Parasitologie für Tierärzte. 2. Aufl. Leipzig 1958.
 BRAND, T. v.: Chemical physiology of endoparasitic animals. New York 1952.
 BRAUN, H.: Parasitische Würmer als Krankheitsursachen. Stuttgart 1942.
 BRAUN, M., u. O. SEIFERT: Die tierischen Parasiten des Menschen. 1. Teil, M. BRAUN: Naturgeschichte der tierischen Parasiten des Menschen. 6. Aufl. Leipzig 1925. 2. Teil, O. SEIFERT: Klinik und Therapie der tierischen Parasiten des Menschen. 3. Aufl. Leipzig 1926.
 BROWN, V. E.: Synopsis of medical parasitology. Milwaukee, Wisconsin 1953.
 BRUMPT, E.: Précis de Parasitologie. 6e éd. Paris 1949.
 *— M. NEVEU-LEMAIRE u. A. ERHARDT: Praktischer Leitfaden der Parasitologie des Menschen. 2. Aufl. Berlin-Göttingen-Heidelberg 1951.
 CABLE, R. M.: An Illustrated Laboratory Manual of Parasitology. Revised. Minneapolis 1947.
 CALLOT, J., et J. HELLUY: Parasitologie médicale. Paris 1958.
 CAMERON, T. W. M.: The Parasites of Man in Temperate Climates. 2nd. Ed. Toronto 1946.
 — Parasitic Diseases of Domestic Animals. 2nd Ed. London 1951.
 — Parasites and Parasitism. New York and London 1956.
 CASTELLANI, A., and A. J. CHALMERS: A Manual of Tropical Medicine. 3rd Ed. London 1929.
 CHANDLER, A. C., and C. P. READ: Introduction to Parasitology with special reference to the Parasites of Man. 10th Ed. New York and London 1961.
 CHATTERJEE, K. D.: Human Parasites and Parasitic Diseases. Calcutta 1952.

- COHRS, P.: In NIEBERLE, K. u. P. COHRS: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere. 3. verb. Aufl. Jena 1949.
- CRAIG, C. F., and E. C. FAUST: Clinical Parasitology. 6th Ed. Philadelphia 1957 von FAUST, E. C., P. F. RUSSEL and D. R. LINCICOME.
- CRAIG, J. C., and M. E. TATE: Structure-Activity Relationships in Certain Anthelmintics. Fortschr. Arzneimittelforsch. 3, 75—150 (1961).
- CULBERTSON, J. T., and C. COWAN: Living Agents of Diseases. New York 1952.
- Deutsche Gesellschaft für Parasitologie: 1. Tagung, Hamburg 1962. Kurzreferate in Z. Parasitenkunde 22, 83—110 (1962).
- DUBOIS, A., and L. VAN DEN BERGHE: Diseases of the Warm Climates. New York 1948.
- ERHARDT, A., u. E. HINZ: Der Wurmträger im Berufsleben. In: Handbuch der gesamten Arbeitsmedizin, 3, 568—598. Berlin-München-Wien 1962.
- , u. E. HINZ: Tropische Wurmkrankheiten. In: Handbuch der Kinderheilkunde. 5, 1043 bis 1072. Berlin-Göttingen-Heidelberg 1963.
- *FAUST, E. C.: Human Helminthology. 3rd Ed. Philadelphia 1949.
- P. C. BEAVER and R. C. JUNG: Animal Agents and Vectors of Human Disease. Philadelphia 1961.
- FIEBIGER, J.: Die tierischen Parasiten der Haus- und Nutztiere sowie des Menschen. 4. Aufl. Wien 1947.
- *GEIGY, R., u. A. HERBIG: Erreger und Überträger tropischer Krankheiten. Acta Tropica, Suppl. 6, Basel 1955.
- *GOODWIN, L. G., and R. H. NIMMO-SMITH: Drugs, Parasites and Hosts. London 1962.
- *GRADWOHL, R. B. H., and P. KOURI: Clinical Laboratory Methods and Diagnosis. III. Parasitology and Tropical Medicine. 4th Ed. St. Louis 1948.
- L. B. SOTO and O. FELSENFELD: Clinical Tropical Medicine. St. Louis 1951.
- GRUMBACH, A., u. W. KIKUTH: Die Infektionskrankheiten des Menschen und ihre Erreger. Stuttgart 1958.
- GUNDEL, M.: Die ansteckenden Krankheiten. 4. Aufl. Stuttgart 1950.
- HACKETT, C. J., J. J. C. BUCKLEY and F. MURGATROYD: Manual of Medical Helminthology. London 1954.
- HAGEMANN, E., u. G. SCHMIDT: Ratte und Maus. Berlin 1960.
- HARANT, H.: Parasitologie médicale. Paris 1939.
- HÖRING, F. O.: Exotische Krankheiten und Krankheitsverläufe. Stuttgart 1950.
- HULL, T. G.: Diseases Transmitted from Animals to Man. 3rd Ed. Springfield I. 11. 1947.
- HUNTER, G. W., W. W. FRYE and J. C. SWARTZWELDER: A Manual of Tropical Medicine. 3rd Ed. Philadelphia and London 1960.
- JARRY, D.: Parasitologie humaine. Paris 1961.
- *JIROVEC, O.: Parasitologie für Ärzte. Jena 1960.
- JOYEUX, CH., et A. SICÉ: Précis de Médecine des Pays chauds. 4e éd. Paris. 1950.
- KEMKES, B.: Leitfaden der medizinischen Mikrobiologie und Parasitologie. Berlin 1948.
- KOEGEL, A.: Die wichtigsten gesundheitsschädlichen Würmer der landwirtschaftlichen Nutztiere in Deutschland. Stuttgart 1925.
- Nutztierparasitologie für Tierärzte, Landwirte und Nutztierhalter. I. Band. Stuttgart 1950.
- Zoonosen (Anthropozoonosen). München u. Basel 1951.
- KOLLE, W., u. H. HETSCH: Experimentelle Bakteriologie und Infektionskrankheiten. 10. und 11. Aufl. Berlin, Wien 1952.
- R. KRAUS, u. P. UHLENHUTH: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. 3. Aufl. 6. Bd. 2. Teil. Jena, Berlin u. Wien 1929.
- KOTLAN, A.: Helminthologie. Budapest 1960.
- KREIS, H. A.: Kompendium der parasitischen Würmer. Basel 1947.
- *LACHENSCHMID, B.: Praktikum der tierärztlichen Schlachtvieh- und Fleischbeschau. 4. Aufl. Stuttgart 1952.
- LANGERON, M.: Précis de Microscopie. 7e éd. Paris 1949.
- et M. RONDEAU DU NOYER: Coprologie microscopique. 2e éd. Paris 1930.
- LAPAGE, G.: Veterinary Parasitology. Edinburgh u. London 1956.
- Mönnig's Veterinary Helminthology and Entomology. 4th Ed. London 1956.
- Parasitic Animals. 2nd Ed. Cambridge 1958.
- LEUCKART, R.: Die Parasiten des Menschen und die von ihnen herrührenden Krankheiten. Leipzig 1879/86.
- MACFARLANE, L. R. S.: A Short Synopsis of Human Protozoology and Helminthology. Baltimore 1960.
- MACKIE, T. T., G. W. HUNTER and C. B. WORTH: A Manual of Tropical Medicine. Philadelphia, London. 2nd Ed. 1954.
- MANSON-BAHR, PH.: Synopsis of Tropical Medicine. 3rd Ed. London 1957.
- Manson's Tropical Diseases. 15th Ed. London 1960.