

Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 3 (1947-1948)

Heft: 2-3

Artikel: Pathogenese der perniziösen Wurmanämie im Lichte neuerer Erfahrungen

Autor: Bonsdorff, Bertel von

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-306887>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

Download PDF: 30.04.2026

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Die Pathogenese der perniziösen Wurmanämie im Lichte neuerer Erfahrungen

Von **Bertel von Bonsdorff**, Helsingfors, Finnland

Mit 11 Abbildungen

Der breite Bandwurm, *Diphyllobothrium latum*, ist sowohl in der Schweiz wie in Finnland Gegenstand lebhaften wissenschaftlichen Interesses gewesen. Von schweizerischen Forschern (*Zschokke*, *Janicki* und *Rosen*) ist vor allem der Lebenszyklus des Parasiten klargelegt worden. In Finnland ist die Pathogenese der perniziösen Wurmanämie das klassische Problem gewesen.

Die Zahl der Wurmträger kann in Finnland auf $\frac{1}{2}$ –1 Million geschätzt werden bei einer Gesamteinwohnerzahl von rund 4 Millionen. Für die meisten Wurmträger ist der breite Bandwurm ein recht harmloser Parasit. Bei anderen ruft er bekanntlich eine in klinischer und hämatologischer Hinsicht typische perniziöse, d. h. makrocytäre und megaloblastische Anämie hervor. Wird das Blut bei Wurmträgern systematisch untersucht, so ergibt sich, daß dies gar nicht selten ist. Nach den neuesten Angaben erscheint ein Fall von perniziöser Wurmanämie unter 136–659 Wurmträgern. Unter rund 11000 kranken Soldaten während des letzten Krieges habe ich 96 Fälle von Wurmanämie gefunden. Diese Zahlen geben eine Vorstellung von der Bedeutung des Wurmproblems in Finnland.

Die Untersuchungen, über die ich jetzt berichten möchte, beschäftigen sich mit folgenden Fragen: welche Umstände liegen der perniziösen Wurmanämie zu Grunde und warum sind die betreffenden Faktoren nur in einer kleinen Zahl der Fälle wirksam?

Wenn es gilt, einen an perniziöser Wurmanämie erkrankten Patienten zu behandeln, stehen zwei Wege offen. Man kann zuerst die Anämie durch Zufuhr von Leberpräparaten per os oder parenteral oder durch Zufuhr von Schweinemagen per os behandeln und den Wurm erst dann vertreiben, wenn das Blut normal oder nahezu normal geworden ist. Daß die Anämie auf Leber- und Schweinemagenpräparate anspricht, bestätigt die «perniziöse» Natur derselben. Man kann aber auch sogleich eine Wurmkur geben und erzielt dadurch eine vollständige Blutremission, ohne gezwungen zu sein, Leber oder Schweinemagen darzureichen. Diese Tat-

sache wiederum beweist, daß die Anämie wirklich von dem Parasiten abhängig ist. Abb. 1 zeigt einen typischen Fall von perniziöser Wurmanämie, der durch einfaches Abtreiben des Wurmes geheilt wurde. Wie ersichtlich, erfolgt die Remission nach einer Wurmkur etwa ebenso schnell wie unter adäquater Leberbehandlung. Die Retikuloeytose setzt nur etwas später ein, dauert aber gewöhnlich um so länger. Schon 48 Stunden nach der Wurmkur habe ich ein Verschwinden der Megaloblasten aus dem Knochenmark nachweisen können.

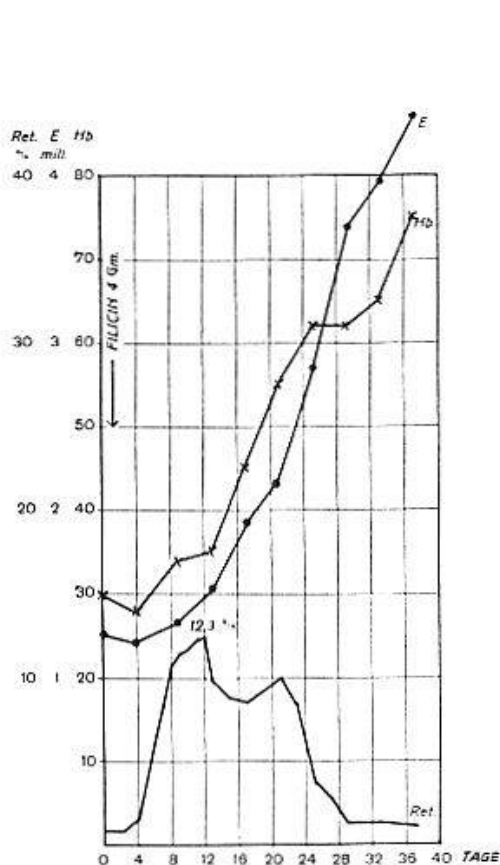


Abb. 1.

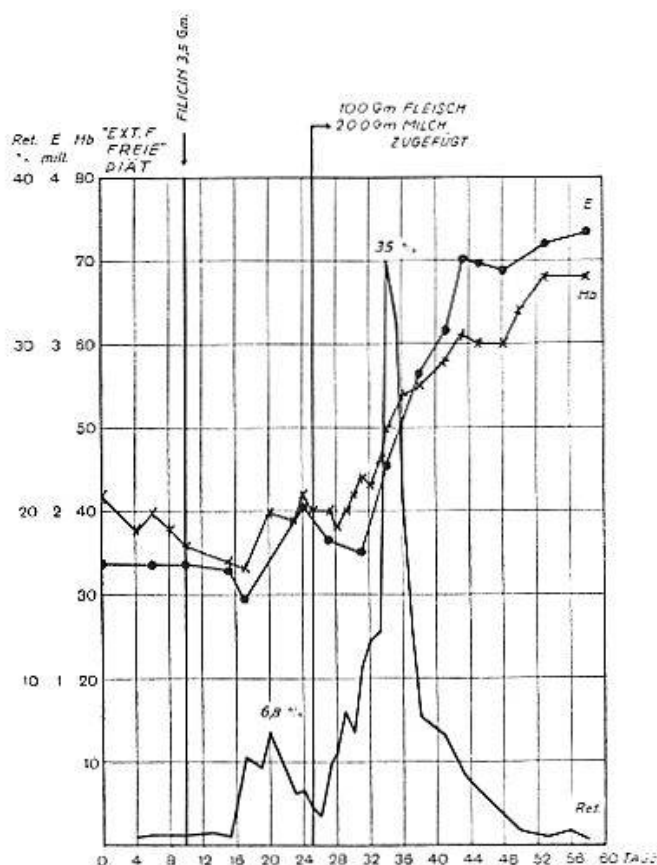


Abb. 2.

Abb. 1. Perniziöse Wurmanämie. Remission nach einfacher Wurmkur.

Abb. 2. Perniziöse Wurmanämie. Ausbleiben der Remission nach Abtreibung des Wurmes beim Fehlen von «extrinsic factor» in der Nahrung. Rasche Besserung nach Darreichung dieses Faktors.

Die schnelle Besserung nach einer gelungenen Wurmkur deutet darauf hin, daß dem Organismus sofort nach dem Abgang des Wurmes alle diejenigen Stoffe zur Verfügung stehen, die für eine normale Blutneubildung notwendig sind. Dies bedeutet, daß *Castles* sog. «extrinsic» wie auch sein «intrinsic factor» in genügenden Mengen vorhanden sein muß. Den extrinsic factor erhält der Kranke mit der Nahrung, und der intrinsic factor findet sich offenbar im Magensaft. Versuche von *Hernberg* haben in der Tat gezeigt, daß Magensaft von Patienten mit perniziöser

Wurmanämie, mit Fleisch vermischt, an Kranken mit kryptogenetischer Perniziosa geprüft eine gute Remission hervorruft. Es sei daran erinnert, daß der Magensaft bei Wurmanämiekranken sehr oft freie Salzsäure enthält und in normaler Menge ausgeschieden wird. Die folgende Schlußfolgerung ist demnach gesichert: der Magensaft der Wurmanämiepatienten enthält intrinsic factor, und die Entstehung der Anämie kann nicht einfach in einer Hemmung der Absonderung dieses Faktors durch den Wurm gesucht werden.

Es fragt sich nun, wie sich der Verlauf gestaltet, falls der Wurmanämiepatient kurz vor sowie nach der Wurmkur eine Nahrung bekommt, die keinen extrinsic factor enthält. Wenn die eben angeführte Darlegung stichhaltig ist, muß man annehmen, daß die Blutremission ausbleibt. Intrinsic factor steht zur Verfügung, nicht aber extrinsic factor, und aus diesem Grunde kann keine Bildung des antianämischen Prinzips erfolgen. Abb. 2 zeigt die Richtigkeit dieser Schlußfolgerung. Der Wurmanämiepatient wurde bei diesem Versuche auf einer Grundkost gehalten, die weder Fleisch, noch Milch oder andere Träger von extrinsic factor enthielt. Nach der Wurmkur blieb, wie ersichtlich, die Remission trotz genügend langem Abwarten aus. Retikulocytose und Besserung der Blutwerte setzten erst dann ein, wenn der Nahrung Fleisch und Milch hinzugefügt wurden. Ich verfüge über ähnliche Versuche mit Zusatz nur von Fleisch, nur von Milch, von Kasein, Pepton, Hefe, Hefe-Extrakt oder Soyamehl. Sämtliche Experimente fielen ähnlich aus.

Wir stellten eben fest, daß es zwei zuverlässige Methoden gibt, eine Wurmanämie zu beheben. Entweder wird dem Patienten wie in Fällen von kryptogenetischer Perniziosa Leber oder Schweinemagen dargereicht, oder es wird der Wurm mit Filizin abgetrieben. Eine kryptogenetische perniziöse Anämie kann aber auch dadurch zur Remission gebracht werden, daß dem Kranken ein Gemisch von normalem Magensaft und Fleisch gegeben wird. Es ist von großer prinzipieller Bedeutung festzustellen, wie dieser «Castle-Versuch» bei Wurmanämiepatienten ausfällt.

A priori lassen sich verschiedene Resultate denken. Wir wissen, daß ein Träger von *Diphyllobothrium latum* an perniziöser Anämie erkranken kann, obgleich sein Magensaft den intrinsic factor enthält und seine Nahrung auch in bezug auf den extrinsic factor vollwertig ist. Die Ursache der perniziösen Anämie könnte somit darin liegen, daß der Wurm im Intestinkanale die Interaktion zwischen dem extrinsic factor der Nahrung und dem intrinsic factor im Magensaft verhindert. Fügt man der Nahrung eines solchen Wurmanämiepatienten täglich z. B. 150 g Fleisch und ebenso viel Magensaft von gesunden Personen hinzu, so wäre es

denkbar, daß eine Remission ausbliebe, während derselbe Versuch bei kryptogenetischer Perniziösa positiv ausfällt. Es läßt sich nämlich denken, daß der Wurm imstande ist, die Wirkung dieser von außen zugeführten Substanzen zu vernichten, in derselben Weise wie er den körpereigenen intrinsic factor hindert, mit dem extrinsic factor der gewöhnlichen Nahrung zu reagieren. Eine zweite Alternative wäre, daß sich ein frisches Gemisch von normalem Magensaft und Fleisch als unwirksam erweist, während ein Gemisch, das z. B. 6 Stunden lang im Thermostat bei 37° C inkubiert worden ist, antianämische Wirkung besitzt. Dies

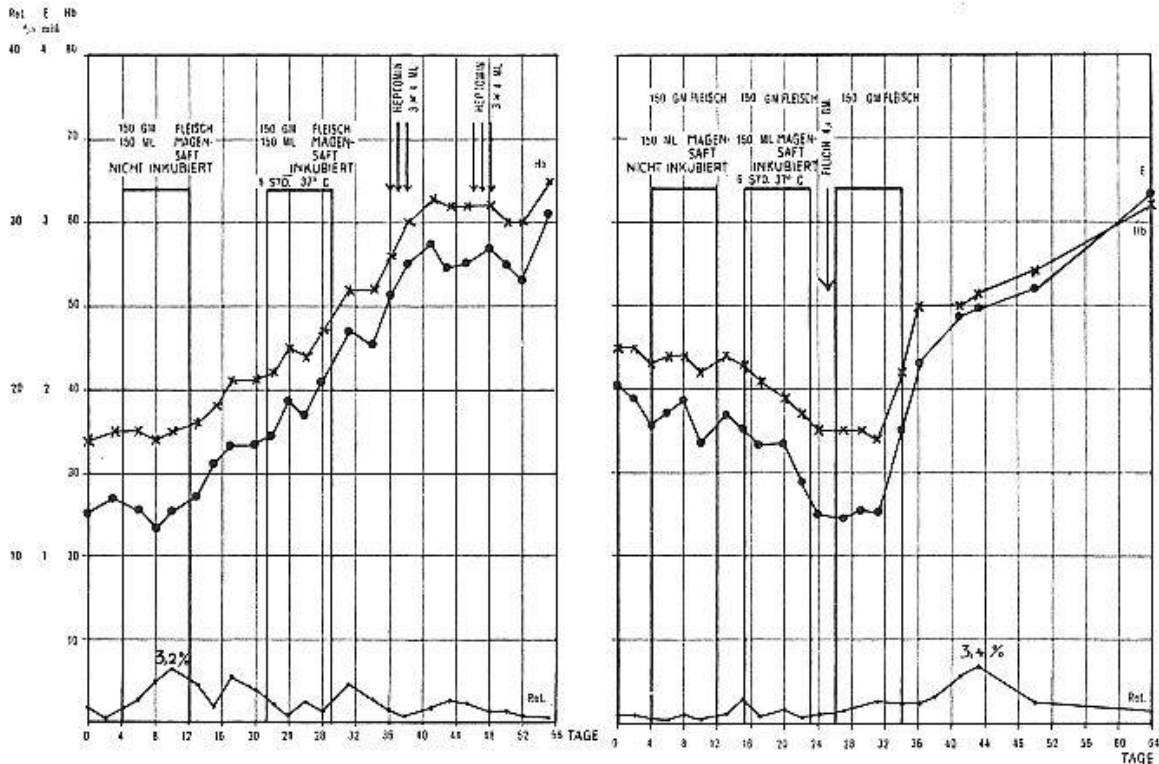


Abb. 3a.

Abb. 3b.

Abb. 3. «Castles Versuch»; a) in einem Fall von kryptogenetischer perniziöser Anämie; b) in einem Fall von perniziöser Wurmanämie. Im ersten Fall gute Remission nach Zufuhr von Fleisch und Magensaft, im zweiten Fall keine Reaktion.

würde dafür sprechen, daß durch Fermentwirkung in vitro irgendeine neue Substanz entsteht, die der Wurm nicht zu zerstören vermag. Die dritte Möglichkeit wäre, daß sowohl frische wie inkubierte Gemische antianämisch wirksam sind.

Abb. 3 zeigt zwei Castle-Versuche, von denen der eine (3a) an einem Patienten mit kryptogenetischer perniziöser Anämie und der andere (3b) unter identischen Versuchsbedingungen in einem Falle von Wurmanämie ausgeführt wurde. Der Magensaft, der zur Verwendung gelangte, wurde in zwei Portionen geteilt, von denen die eine im ersten, die andere im zweiten Falle benutzt wurde. Der Versuch wurde in beiden Fällen dadurch eingeleitet, daß dem Patienten während einer achttägigen Pe-

riode außer der gewöhnlichen Kost täglich ein frisches Gemisch von 150 mg Magensaft und 150 g Fleisch dargereicht wurde. Wie ersichtlich, erscheint bei dieser Behandlung im Falle von kryptogenetischer Perniziosa eine (in diesem Falle freilich ungewöhnlich unbedeutende) Reticulocytose und eine deutliche Besserung der Blutwerte. Beim Wurmanämiepatienten hingegen bleibt diese Reaktion aus. Während der zweiten Versuchsperiode erhalten die Patienten ein ähnliches Gemisch von Magensaft und Fleisch, das jedoch 6 Stunden lang im Thermostat inkubiert worden ist. Bei der kryptogenetischen Perniziosa hält die Remission an; es tritt aber keine neue Retikulozytenkrise auf, was dafür spricht, daß der Impuls zur Blutneubildung, der während der ersten Versuchsperiode gegeben wurde, maximal war. Beim Wurmanämiepatienten aber verschlechtert sich der Zustand dauernd. Jetzt wird der Wurm abgetrieben und nach der Wurmkur bekommt der Patient 8 Tage lang eine Kostzulage von 150 g Fleisch täglich. Nun tritt eine Retikulozytose sowie eine regelrechte Remission ein. Ich verfüge über mehrere, mit etwas wechselnder Methodik ausgeführte, aber in derselben Richtung ausgefallene Experimente.

Die hier geschilderten Versuche zeigen deutlich, daß *Castles* Versuch bei perniziöser Wurmanämie negativ ausfällt. Weder frische noch im Thermostat inkubierte Gemische von Magensaft und Fleisch oder andere Quellen von extrinsic factor sind imstande, eine Remission hervorzurufen. Dieses Ergebnis kann kaum anders gedeutet werden, als daß der Wurm im Digestionskanal die Interaktion zwischen dem extrinsic und dem intrinsic factor verhindert. Die Annahme, daß eine ähnliche Hemmung der Entstehung der Wurmanämie zugrunde liege, gewinnt hierdurch an Stärke.

Meine Versuche an Wurmanämiekranken stützen auch die von anderen Autoren vertretene Auffassung, daß die Bildung des antianämischen Prinzips (des Leberfaktors) nur in vivo, nicht aber in vitro möglich ist. Es ist nämlich offenbar, daß der fertig gebildete antianämische Faktor vom Bandwurm nicht zerstört wird. Wie erwähnt, läßt sich eine Wurmanämie mit Leberpräparaten sowohl per os wie parenteral gut behandeln. Ferner hat es sich erwiesen, daß Inkubation von gewöhnlichen injizierbaren Leberpräparaten mit großen Mengen abgetriebenen Wurmes die antianämische Wirkung der Präparate nicht beeinträchtigt.

Es ist verständlich, daß schon frühzeitig Versuche gemacht wurden, um zu zeigen, welche Wirkung die Zufuhr von Wurmpreparaten (per os oder parenteral) an Menschen oder Versuchstieren auf das Blutbild ausübt. Die bis jetzt mitgeteilten Versuche dieser Art haben aber keine eindeutigen Ergebnisse geliefert.

Ich habe meinerseits die Frage von neuen Gesichtspunkten aus in Angriff genommen. Meine Fragestellung war die folgende: 1. Wird der antianämische Effekt von Magensaft und Fleisch (in Fällen von kryptogenetischer Perniziosa geprüft) durch Zusatz von Wurm beeinträchtigt? und 2. Bleibt die Remission bei Wurmanämiepatienten nach der Wurmkur aus, wenn Wurmpräparate per os dargereicht werden?

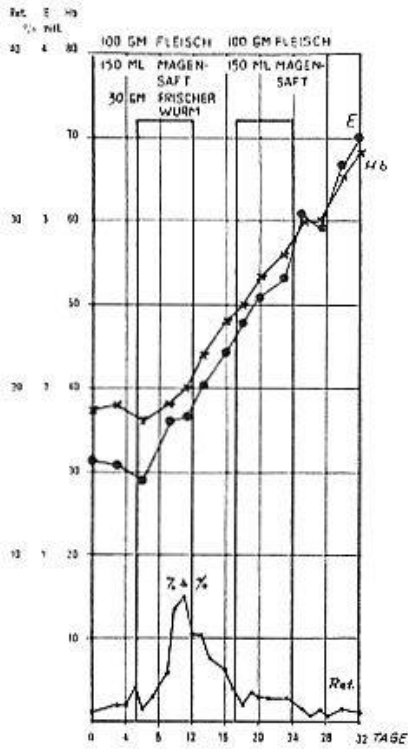


Abb. 4a.

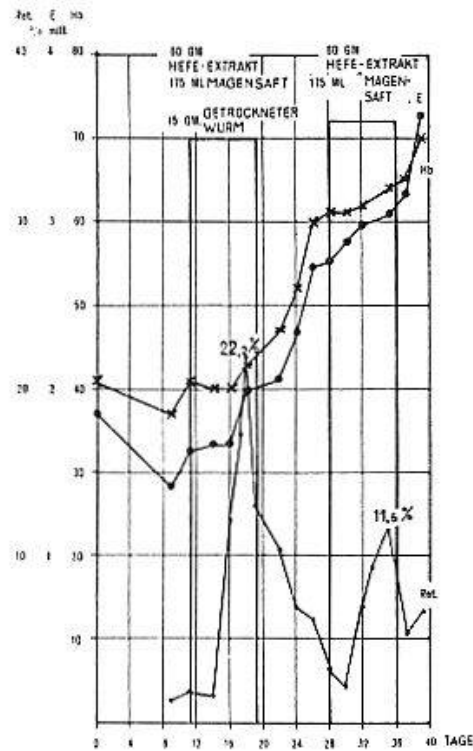


Abb. 4b.

Abb. 4a. Kryptogenetische perniziöse Anämie. Zusatz von frischer Wurmsubstanz beeinträchtigt die antianämische Wirkung von Fleisch und Magensaft nicht.

Abb. 4b. Wie Abb. 4a. Als extrinsic-factor-Quelle wurde Hefe-Extrakt benutzt. Zulage von getrocknetem Wurm.

Abb. 4a und 4b zeigen zwei Versuche, bei denen Patienten mit kryptogenetischer Perniziosa als Testobjekte dienten. Sie waren in ähnlicher Weise wie die eben mitgeteilten *Castle*-Versuche angeordnet, nur mit dem Unterschied, daß den Gemischen von Magensaft und Fleisch, bzw. Hefe-Extrakt, beträchtliche Mengen von frisch abgetriebenem, bzw. getrocknetem *Diphyllobothrium latum* hinzugefügt waren. Es ergibt sich, daß durch diese Gemische in beiden Fällen eine außerordentlich gute Remission hervorgerufen wird, die in der folgenden zweiten Periode mit Darreichung derselben Gemische ohne Wurmzusatz nicht übertroffen wird.

Bei einem Wurmanämiepatienten, der nach der Wurmkur getrockneten Wurm per os in steigenden Tagesdosen erhielt, verlief die Besserung in gewöhnlicher Weise (Abb. 5).

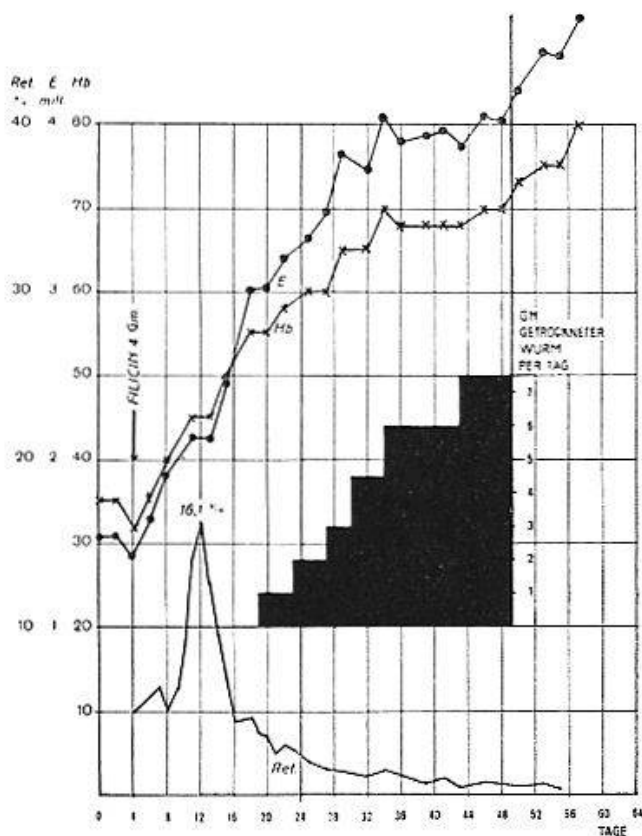


Abb. 5.

Abb. 5. Perniziöse Wurmanämie. Die Remission nach Abtreibung des Wurmes wird durch Zufuhr von steigenden Dosen Wurmsubstanz nicht beeinflusst.

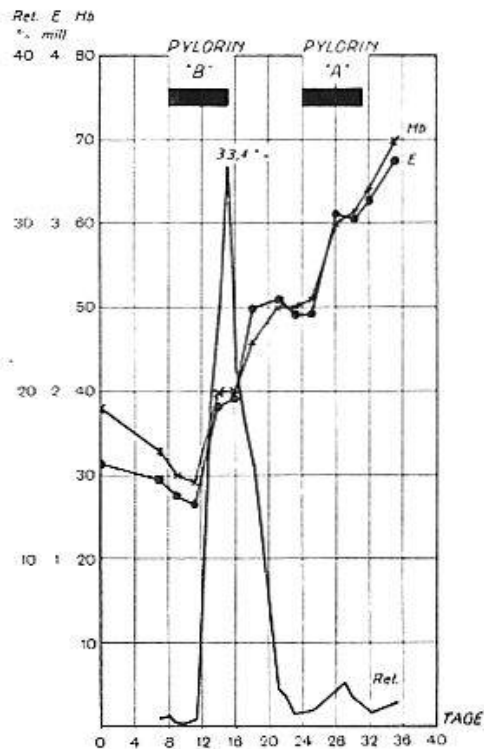


Abb. 6.

Abb. 6. Kryptogenetische perniziöse Anämie. Die therapeutische Wirkung eines mit getrocknetem Wurm gemischten Schweinemagenpräparats (Pylorin «B») ist maximal und wird von demselben Präparat ohne Wurmzusatz («A») nicht übertroffen.

Bei einem weiteren Versuch wurde der Patient auf einer extrinsic factor-freien Grundkost gehalten. Nach der Wurmkur bekam er während einer siebentägigen Periode extrinsic factor in der Form von Hefe-Extrakt, dem getrockneter Wurm hinzugefügt worden war. Ungeachtet des Wurmzusatzes besserte sich das Blut sehr rasch.

Im Anschluß an diese Versuche habe ich geprüft, ob die antianämische Wirkung von Schweinemagenpräparaten durch Beimischung von Wurmsubstanz geschwächt oder aufgehoben wird. Die nähere Natur des Wirkstoffes in diesen Präparaten ist unbekannt. Abb. 6 zeigt einen solchen Versuch, bei dem zuerst getrockneter Schweinemagen mit («B»), dann ohne Wurmzusatz («A») gegeben wurde. Es geht aus den Kurven deutlich hervor, daß sich keine Abschwächung der Magenpräparate feststellen läßt.

Die hier geschilderte Versuchsreihe hat somit ergeben, daß Wurmzusatz die antianämische Wirkung weder von Gemischen von Magensaft und extrinsic factor, noch von Schweinemagenpräparaten herabzusetzen imstande ist und daß die Besserung des Blutbildes nach Abtreiben des

Wurmes bei Wurmanämie durch Zufuhr von Wurmpräparaten nicht verzögert wird. Diese Tatsachen sprechen meines Erachtens dafür, daß eine Hemmung der Interaktion zwischen extrinsic und intrinsic factor nur vom lebenden Wurm in seiner natürlichen Umgebung hervorgerufen werden kann. Diese Wirkung setzt offenbar dort ein, wo die Interaktion stattfindet, d. h. im Dünndarm, vielleicht in der Darmwand.

Da jede neue Errungenschaft auf dem Gebiete der Perniziosaforschung auf ihre Stichhaltigkeit in bezug auf die Wurmanämie nachgeprüft

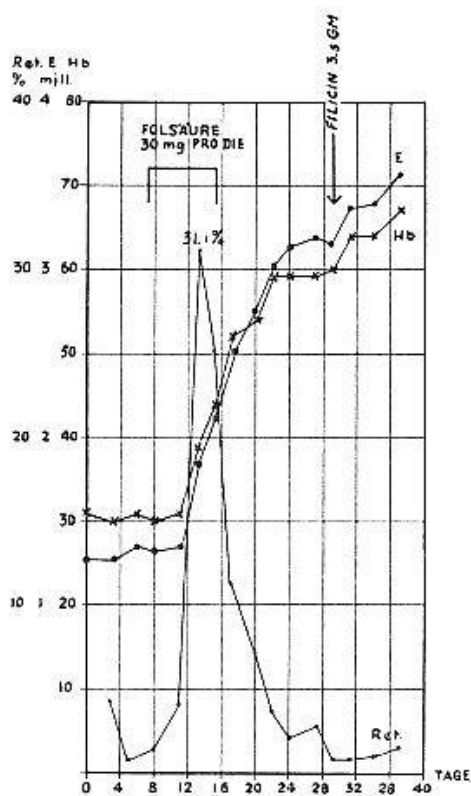


Abb. 7. Perniziöse Wurmanämie. Ausgezeichnete antianämische Wirkung der Folsäure.

werden muß, habe ich selbstverständlich auch einige Versuche über den Effekt der Folsäure, Pteroylglutaminsäure, bei Wurmanämie vorgenommen. Abb. 7 zeigt, daß das neue Präparat – ebenso wie der Leberfaktor – auch bei dieser Anämieform ausgezeichnet wirkt.

Ich gehe jetzt zu einer anderen Frage über. Um die Interaktion zwischen dem extrinsic und dem intrinsic factor hemmen zu können, muß der Wurm wie gesagt dort anwesend sein, wo sich der Prozeß abspielt. Nun erhebt sich die Frage: wo befindet sich der Wurm im Intestinalkanal? Über diese Frage lagen bisher keine systematischen Untersuchungen vor. Die Erfahrungen von Bauchoperationen sowie von Autopsien sind spärlich und wenig aufschlußreich. Ich habe die Frage durch Darmsondierungen zu beantworten versucht. Die

gewöhnliche Duodenalsonde läuft ohne größere Schwierigkeit durch den ganzen Darmkanal hindurch. Der Pylorus wird 50–60 cm, die Flexura duodenojejunalis 70–80 cm, die Grenzen zwischen Jejunum und Ileum annäherungsweise 140–150 cm und die Valvula Bauhini 250–300 cm von der Zahnreihe erreicht.

Bei meinen Sondierungen habe ich während des Hineingleitens des Schlauches mit regelmäßigen Abständen Proben des Darminhaltes aspiriert und auf Wurmeier untersucht. Der breite Bandwurm produziert massenhaft Eier, die leicht nachzuweisen sind. Nicht selten wurden sogar kleinere Proglottiden aspiriert. In dieser Weise wurde festgestellt, wie weit von der Zahnreihe das Schlauchende auf Wurmeier, bzw. Proglottiden stieß. Absolut exakte Auskunft darüber, wie hoch oben im

Darmkanal der Wurm sich befestigt hat, kann mit der Methode natürlich nicht erwartet werden. Ich habe mich aber auf verschiedene Weise davon überzeugt, daß miteinander vergleichbare Resultate bei verschiedenen Versuchen zu erzielen sind.

Die Sondierungen wurden an 26 Wurmträgern durchgeführt. Die Ergebnisse gehen aus der Tab. hervor. Das Material verteilt sich auf vier Gruppen.

Tab. 1. Abstand (in cm) von der Zahnreihe, wo Wurmeier oder Proglottiden oder beides bei Darmsondierung gefunden wurden.

<i>Gruppe 1</i> Keine Anämie	<i>Gruppe 2</i> Nicht-erniziöse Anämie	<i>Gruppe 3</i> erniziöse Wurmanämie (manifest)	<i>Gruppe 4</i> erniziöse Wurmanämie in Spontanremission
235	334	135	320
235	180	120	240
230	140	120	205
>180		120	
>180		115	
180		115	
165		110	
150		105	
145		105	
130		95	

Die erste Gruppe umfaßt 10 Personen mit normalem Blutbild. Die Wurmeier fanden sich 130–235 cm von der Zahnreihe, d. h. im Ileum. Nur beim letzten Patienten wurde der Wurm etwas höher, d. h. schon im Jejunum angetroffen. Das Blutbild dieses Mannes stand auf der Grenze zur Anämie.

Die zweite Gruppe umfaßt nur 3 Fälle von nicht erniziöser Anämie, die offenbar nichts mit der Wurminfektion zu tun hatte. Wurmeier wurden in einer Tiefe von 140–334 cm gefunden.

Im Gegensatz hierzu wurde in der dritten Gruppe der Wurm schon 95–135 cm von der Zahnreihe nachgewiesen. Diese Gruppe umfaßt 10 Fälle von erniziöser Wurmanämie. Nach meinen Messungen zu beurteilen, befand sich der Wurm in diesen Fällen im Jejunum.

Zur vierten Gruppe gehören schließlich 3 Fälle von Wurmanämie in spontaner Remission. Wie in den beiden ersten Gruppen wurde der Wurm auch hier erst im Ileum, 205–320 cm vom Munde, angetroffen.

Ich möchte die Ergebnisse noch anhand einiger Röntgenbilder veranschaulichen. Abb. 8 zeigt die Lage des Schlauches zu dem Zeitpunkt, da Wurmeier gefunden wurden, in einem Falle mit normalem Blutbild

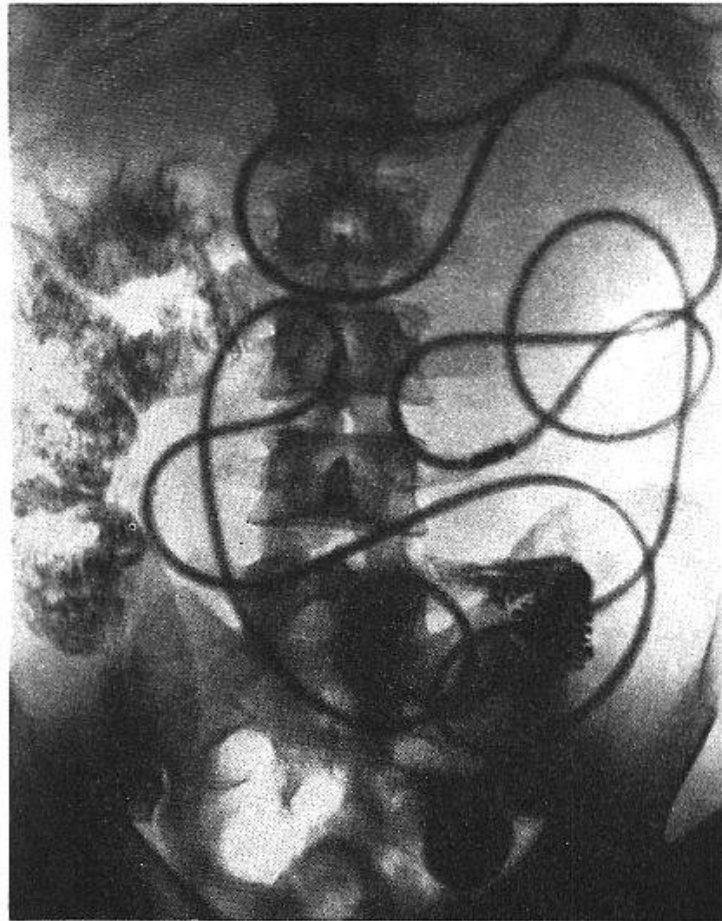


Abb. 8. Darmsondierung. Wurmträger ohne Anämie. Lage des Schlauches beim Antreffen von Wurmeiern (230 cm von der Zahnreihe).

(230 cm von der Zahnreihe). Das folgende Bild (Abb. 9) bezieht sich auf einen Fall von Wurmanämie (95 cm). Das dritte Röntgenbild (Abb. 10) wurde in einem Falle von Wurmanämie in Spontanremission aufgenommen. Der Wurm befand sich 240 cm vom Munde entfernt.

Nach den Ergebnissen der Darmsondierungen zu urteilen, ist das Risiko für die Entstehung einer perniziösen Anämie um so größer, je höher im Darne sich der Wurm befindet. Man kann sich den Vorgang so vorstellen, daß der Wurm unter diesen Umständen bessere Gelegenheit hat, mit der Interaktion zwischen intrinsic und extrinsic factor zu interferieren. Wie hoch oben im Darne sich der Wurm aufhalten muß, um diese Reaktion hemmen zu können, läßt sich nicht mit Bestimmtheit sagen. Eine kritische Grenze scheint jedoch nach meinen Erfahrungen etwa 140–150 cm von der Zahnreihe zu liegen. Dieses Gebiet entspricht annäherungsweise der Jejunum-Ileum-Grenze. Ob es von wesentlicher Bedeutung ist, daß der Wurm sich im Jejunum befindet, oder ob die Hauptsache ist, daß ein besonders großer Teil des Darmes infestiert ist, kann noch nicht entschieden werden.

Aus Ursachen, auf die ich hier nicht eingehen kann, ist es wahrschein-

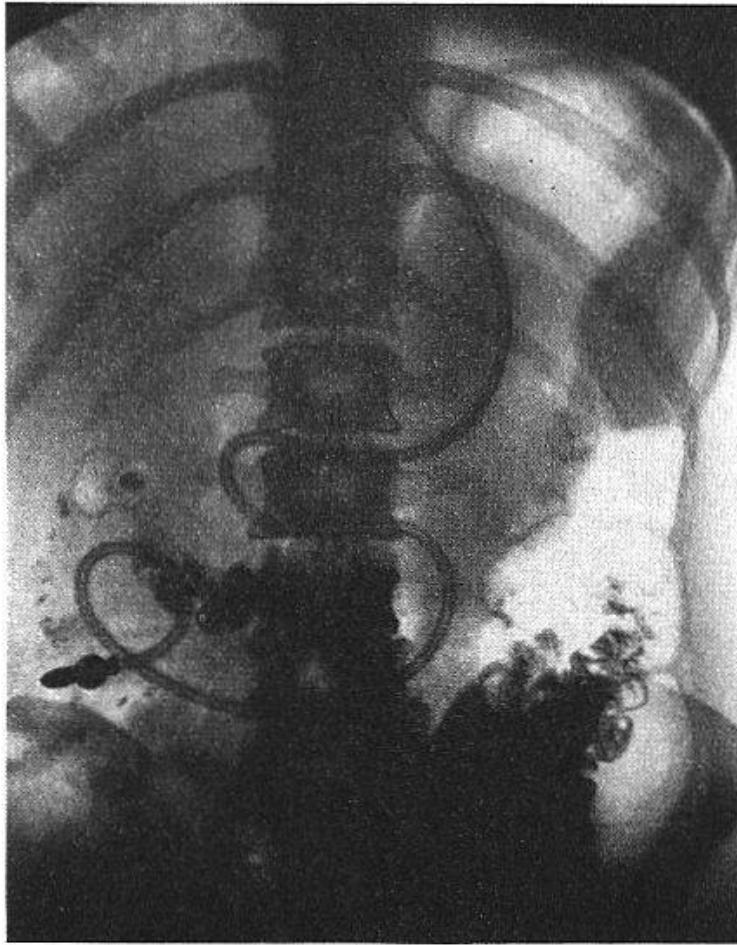


Abb. 9. Wie Abb. 8. Perniziöse Wurmanämie. Wurm bei 95 cm.

lich, und auch logischerweise anzunehmen, daß nicht nur die Lage des Wurmes, sondern auch der Gehalt der Nahrung an extrinsic factor sowie die Menge des im Gastrointestinalkanal abgesonderten intrinsic factor für die Entstehung einer Wurmanämie in gewissen Fällen maßgebend sind. Außerdem muß ein Zeitfaktor in Betracht gezogen werden. Der Wurm muß sich eine genügend lange Zeit im Jejunum aufhalten, damit die Vorräte von Leberfaktor im Organismus ausgeschöpft werden.

Meine Theorie der Pathogenese der perniziösen Wurmanämie läßt sich demnach folgendermaßen formulieren: Der breite Bandwurm hat die Fähigkeit, die Interaktion zwischen dem intrinsic und dem extrinsic factor zu hemmen, und dieser schädliche Einfluß tritt dann zutage, wenn eine bestimmte Konstellation zwischen dem Zugang an intrinsic factor und extrinsic factor sowie der Lokalisation des Wurmes im Darmkanal genügend lang bestanden hat.

Diese Theorie scheint mir in befriedigender Weise viele mit dem Wurmanämieproblem zusammenhängende dunkle Fragen erklären zu können. Es ist bekannt, daß eine Person jahrelang den breiten Bandwurm be-

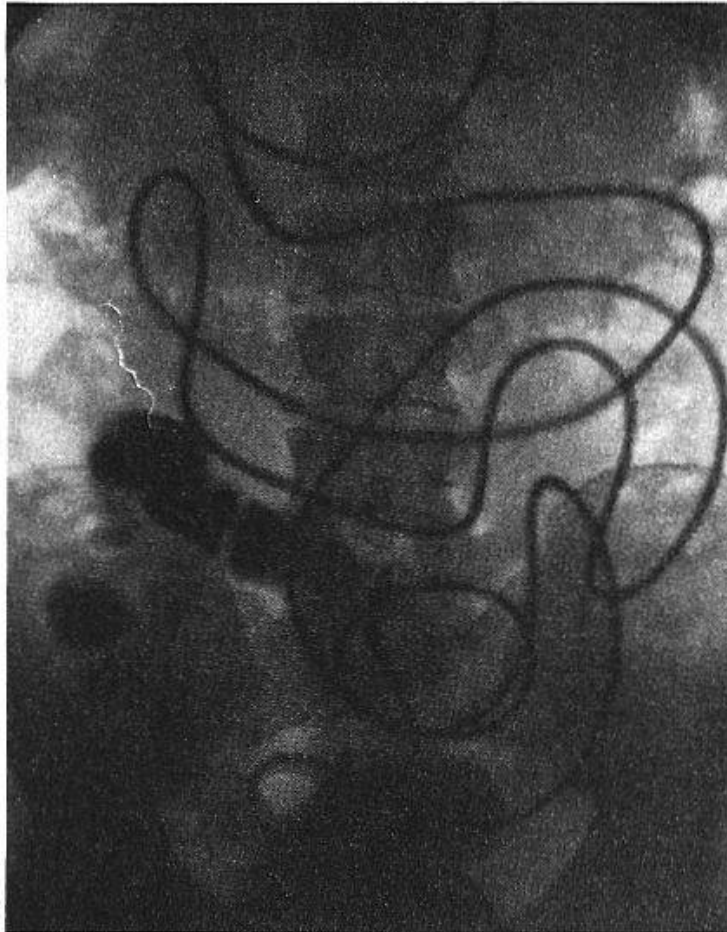


Abb. 10. Wie Abb. 8. Perniziöse Wurmanämie in Spontanremission. Wurm bei 240 cm.

herbergen kann, ehe eine perniziöse Anämie plötzlich ausbricht. Dies könnte daran liegen, daß der Wurm aus irgendeinem Grunde im Darne aufwärts gedrungen ist, vielleicht bei einer Reinfektion. Andererseits braucht ein Patient, der früher eine Wurmanämie durchgemacht hat, und mit *Diphyllobothrium latum* von neuem infestiert wird, nicht ein zweites Mal an Anämie zu erkranken. Der Wurm hat sich vielleicht in diesem Falle einen Aufenthaltsort tiefer unten im Darm gewählt. Die Wurmmenge steht auch nicht in Korrelation zur Entstehung einer perniziösen Anämie. Eine kleine Menge Wurm genügt vielleicht eine Anämie hervorzurufen, wenn sie sich hoch oben im Darm befindet, während eine größere keine schädliche Wirkung hat, falls der Wurm sich unten im Ileum aufhält. Bei sehr großen Wurmmengen (80–100 Meter und mehr) findet sich aber oft Anämie, vielleicht deswegen, weil der Wurm aus Raummangel aufwärts dringen muß.

In der Diskussion über die Wurmanämiefrage hat der sog. Wurmzerfall eine gewisse Rolle gespielt. Es ist auffallend, daß der abgetriebene Wurm in Anämiefällen Zerfall und Verfärbung aufweist. Bisweilen wird sehr wenig oder gar kein Wurm abgestoßen. Nach einer bekannten Theo-

rie wäre die Ursache der Anämie in einem solchen Wurmzerfall zu suchen. Ich möchte die Sache so erklären, daß der Wurm, der sich hoch oben im Dünndarm befindet, einen längeren Weg als gewöhnlich zurückzulegen hat, ehe er abgestoßen wird. Während der Darmpassage wird er einer stärkeren Wirkung der Darmenzyme und seiner eigenen autolytischen Enzyme ausgesetzt, als wenn er sich unten im Ileum befindet und nur den Dickdarm zu passieren hat.

Proglottiden, die ich in Anämiefällen bei der Darmsondierung aspiriert habe, waren immer lebhaft beweglich und hatten ganz normales Aussehen.

Die Spontanremissionen bei Wurmanämie finden darin eine Erklärung, daß der Wurm die oberen Abschnitte des Darmes verlassen und sich im unteren Teil angesammelt hat. Bei meinen Darmsondierungen wurden Wurmeier in derartigen Fällen ja erst im Ileum nachgewiesen.

Schließlich müssen diejenigen Fälle erwähnt werden, in denen eine gute Remission erfolgt, obgleich die Wurmkur mißlungen war. Nur wenig oder gar kein Wurm wird im Stuhl gefunden, und nachher werden bei der Stuhluntersuchung konstant Wurmeier nachgewiesen. Trotzdem bessert sich das Blut. Bei einer erneuten Wurmkur – nachdem das Blut normal geworden ist – gehen gewöhnlich beträchtliche Mengen Bandwurm von normalem Aussehen ab. Meiner Auffassung nach wird dies dadurch erklärt, daß die erste Filizingabe den Wurm aus den oberen Abschnitten des Darmes vertrieben hat, ohne die unteren Abschnitte wurmfrei gemacht zu haben; in diesem Abschnitt hat der Wurm aber seinen anämisierenden Einfluß nicht mehr entfalten können.

Das letzte Bild (Abb. 11) zeigt einen Versuch, der die Richtigkeit dieses Gedankenganges zu bestätigen scheint. Im Anfang der Beobachtungszeit bekam der Patient wegen seines schlechten Zustandes einige Leberinjektionen, die aber anscheinend nur eine submaximale Remission hervorzurufen imstande waren. Bei der Darmsondierung wurden Wurmeier in mehreren Proben bei 115 cm angetroffen. Ich machte zuerst einen erfolglosen Versuch, den Wurm aus dem Jejunum mittels Spülungen mit Kochsalzlösung und Bittersalz wegzutreiben. Dann wurde eine kleine Menge Filizinemulsion (2 g Filizin) durch den Schlauch gespritzt. Kein Wurm wurde im Stuhl gefunden, Wurmeier wurden jedoch dauernd nachgewiesen. Ein paar Tage nach der Wurmkur setzte aber eine kräftige Retikuloeytose sowie eine Besserung der Blutwerte ein. Die Aspiration durch den Schlauch, den ich hatte liegen lassen, gab jetzt keine Wurmeier an der früheren Stelle (115 cm). Ich ließ dann die Sonde weiter gleiten. Wurmeier wurden jetzt erst in einer Tiefe von 200 cm, d. h. im Ileum, gefunden. Bei einer später vorgenommenen gewöhnlichen Wurm-

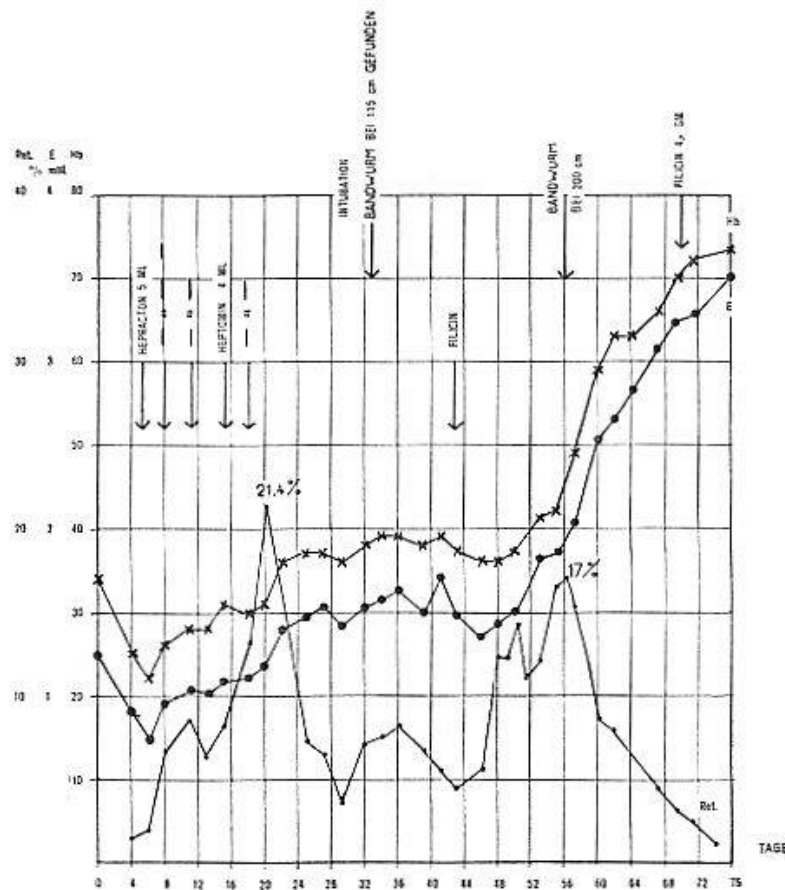


Abb. 11. Perniziöse Wurmanämie. Erklärung: Siehe Text.

kur (mit 4,5 g Filizin) gingen 31 m *Diphyllobothrium latum* von normalem Aussehen ab.

Dieser Versuch ist sozusagen als ein *experimentum crucis* für die Richtigkeit meiner Theorie zu bezeichnen.

Ich möchte an dieser Stelle nicht auf eine Kritik der älteren Theorien der Wurmanämiepathogenese eingehen. Die meisten von ihnen rechnen mit einer toxischen oder allerge-toxischen Wirkung von Resorptionsprodukten aus dem Wurm, sowie mit einer nicht näher definierten konstitutionellen Anämiedisposition bei gewissen Personen. Keine von diesen Theorien hat jedoch allgemeine Zustimmung gefunden. Viele Einzelheiten bleiben dabei ungeklärt. Ihre experimentellen Grundlagen waren meist sehr mangelhaft. In Anbetracht der modernen Erfahrungen über die Bedeutung des Gastrointestinalkanals für die Entstehung der blutbildenden Faktoren erscheint es mir viel ungezwungener, die Ursache der Wurmanämie in dem Umstande zu suchen, daß der Wurm eben in diesem Organ haust.

Die hier geschilderten Forschungen müssen noch mit biochemischen Methoden fortgesetzt werden. Diese Untersuchungen werden dadurch erschwert, daß weder der *intrinsic factor*, noch der *extrinsic factor* oder

der Leberfaktor endgültig definiert worden ist. Die Entdeckung der Folsäure und der Vitamin-B₁₂-Konjugase sowie *Agrens* Untersuchungen in Uppsala über die Aminopolypeptidase im Gastroduodenalsekret sind neue Ergebnisse, welche für die Forschung besonders fruchtbringend erscheinen. Ohne auf weitere Einzelheiten einzugehen, möchte ich nur hervorheben, daß alle diese neuen Erfahrungen bei der künftigen Wurmanämieforschung beobachtet werden müssen. Ferner muß, wenn möglich, entschieden werden, ob die Hemmung der Interaktion zwischen dem intrinsic factor und dem extrinsic factor auf einer Giftwirkung beruht, oder ob irgend eine von den an diesem Prozeß beteiligten Substanzen vielleicht vom Wurm verbraucht wird.

Ich hoffe durch meine Ausführungen gezeigt zu haben, daß die Erforschung der perniziösen Wurmanämie nicht nur beschränktes Interesse besitzt, sondern daß sie wichtige Beiträge zur Frage des Entstehungsmechanismus der makrocytären Anämien überhaupt liefern kann.

Zusammenfassung

Die Frage von dem Entstehungsmechanismus der perniziösen Anämie bei Trägern von *Diphyllobothrium latum* wurde von neuen Gesichtspunkten aus experimentell in Angriff genommen. Folgende Tatsachen und Schlußfolgerungen haben sich ergeben:

Der Magensaft von Patienten mit perniziöser Wurmanämie enthält Castle's «intrinsic factor». Die Remission nach einer gelungenen Wurmkur bleibt aus, falls beim Patienten auf eine «extrinsic-factor»-freie Diät gehalten wird; sie setzt augenblicklich wieder ein, wenn «extrinsic factor» der Nahrung wieder beigefügt wird. Eine perniziöse Wurmanämie kann auch mit per os oder parenteral gegebenen Leberpräparaten sowie mit Präparaten von getrocknetem Schweinemagen und mit Folsäure behoben werden. Dagegen gelingt es nicht, durch Zufuhr von Gemischen von normalem menschlichem Magensaft und «extrinsic factor» (z. B. Fleisch) eine Remission hervorzubringen (*Castle's* Versuch). Die Ursache der perniziösen Wurmanämie könnte demnach darin liegen, daß die Interaktion zwischen «intrinsic» und «extrinsic factor» durch die Anwesenheit des Wurmes im Darmkanal in irgendeiner Weise verhindert wird. Die Eigenschaft, diese Interaktion zu stören, kommt offenbar nur dem lebenden Wurm zu; denn Gemische von normalem Magensaft und «extrinsic factor», denen große Mengen von frischem oder getrocknetem *Diphyllobothrium latum* hinzugefügt werden, entfalten bei Patienten mit kryptogenetischer Perniziosa eine sehr gute antianämische Wirkung. Die Heilwirkung von getrocknetem Schweinemagen wird auch nicht durch Zusatz

von *Diphyllobothrium latum* herabgesetzt. Durch Darmsondierungen wurde gezeigt, daß der breite Bandwurm bei anämischen Wurmträgern wesentlich höher im Dünndarm (d. h. im Jejunum) angetroffen wird als bei nichtanämischen Wurmpatienten. Wenn der Wurm aus den oberen Abschnitten des Dünndarmes vertrieben wird, ohne abgestoßen zu werden, tritt bei den Anämiepatienten eine regelrechte Remission ein. Die alte Streitfrage, aus welchem Grunde nur einige Wurmträger an einer perniziösen Anämie erkranken, erhält somit eine natürliche Erklärung. Nur wenn der Wurm sich im Anfangsteil des Dünndarmes befindet, ist er imstande, die Interaktion zwischen «intrinsic» und «extrinsic factor» zu stören. Vielleicht müssen außerdem noch Variationen in den zur Verfügung stehenden Mengen von «intrinsic» und «extrinsic factor» in Betracht gezogen werden. Anhand dieser Theorie lassen sich eine Reihe von bisher unerklärten Tatsachen bezüglich der Wurmanämie unschwer deuten. Die von den meisten Forschern früher vertretene Ansicht, daß die perniziöse Wurmanämie auf einer toxischen oder allergeo-toxischen Wirkung des Wurmes beruht, hat sich als nicht bewiesen und auch als nicht befriedigend herausgestellt.

Résumé

La question du mécanisme de formation de l'anémie pernicieuse chez les porteurs de botriocéphales a été reprise expérimentalement, en partant de nouveaux points de vue. Voici les faits observés et les conclusions de l'auteur :

Le suc gastrique des malades atteints d'anémie pernicieuse d'origine vermineuse contient le facteur intrinsèque de Castle. La rémission après un traitement vermifuge ne réussit pas si le malade suit un régime sans facteur extrinsèque. La rémission réapparaît instantanément quand le facteur extrinsèque est de nouveau présent dans les aliments. Cette anémie pernicieuse peut être guérie par l'administration parentérale ou gastrique de préparations de foie ou par des préparations sèches d'estomacs de porcs ou par l'acide folique. Par contre, on n'obtient pas de rémission par des mélanges de suc gastrique humain normal et de facteur extrinsèque (viande) (expérience de *Castle*). La cause de l'anémie pernicieuse des porteurs de vers pourrait donc résider dans le fait que l'interaction entre le facteur extrinsèque et intrinsèque est empêchée d'une manière ou d'une autre par la présence dans l'intestin du parasite. C'est manifestement à ce dernier à l'état vivant qu'il faut attribuer les troubles de cette interaction, car des mélanges de suc gastrique normal et de facteur extrinsèque auxquels sont ajoutées de grandes quantités de botriocéphales frais ou séchés, développent chez les malades atteints d'anémie

perniciosa cryptogénétique une bonne action anti-anémique. L'action thérapeutique obtenue par des extraits secs d'estomacs de porcs n'est pas diminuée non plus par addition de botriocéphale. En explorant à la sonde l'intestin, on a constaté, chez les anémiques porteurs de vers, que le ténia se trouvait nettement plus haut dans l'intestin grêle (jejunum) que chez les porteurs non anémiques. Si le ver a été chassé de la partie supérieure de l'intestin grêle sans être éliminé, une rémission complète se produit chez les anémiques. L'ancienne controverse au sujet de savoir comment il se faisait que quelques porteurs de vers seulement fussent atteints d'anémie perniciosa, trouve ainsi une explication naturelle. C'est uniquement si le ver est logé dans la partie initiale de l'intestin grêle qu'il est capable de troubler l'interaction facteur intrinsèque - facteur extrinsèque. Peut-être aurait-il lieu de considérer, en plus, des variations quantitatives des facteurs intrinsèque et extrinsèque disponibles. Grâce à cette théorie, des faits concernant l'anémie perniciosa qui jusqu'alors étaient restés dans l'ombre, peuvent être maintenant interprétés facilement. L'opinion soutenue auparavant par la plupart des auteurs, que l'anémie perniciosa vermineuse était due à une action toxique ou toxico-allergique du ver, ne s'est pas confirmée ni montrée satisfaisante.

Riassunto

Il problema del meccanismo patogenetico dell'anemia perniciosa nei portatori di *Diphyllobothrium latum* è stato preso in considerazione sperimentalmente partendo da nuovi punti di vista. Ne conseguono i seguenti fatti e conclusioni:

Il succo gastrico dei pazienti con anemia perniciosa da verminosi intestinale contiene il fattore intrinseco di Castle. Dopo una riuscita cura vermifuga, la remissione manca se l'ammalato è stato tenuto a una dieta priva del fattore estrinseco, mentre sopravviene immediatamente appena alla dieta viene aggiunto il fattore estrinseco. Una anemia perniciosa da verminosi intestinale può essere anche eliminata con la somministrazione di preparati di fegato per via orale o parenterale oppure con la somministrazione di preparati di stomaco essiccato di porco o di acido folico. Al contrario non è possibile determinare una remissione somministrando (prova di *Castle*) succo gastrico umano con fattore estrinseco (per esempio carne). La causa dell'anemia perniciosa da verminosi intestinale deve quindi risiedere nel fatto che l'azione vicendevoles tra fattore intrinseco ed estrinseco deve essere in qualche maniera ostacolata dalla presenza del parassita intestinale. La proprietà di disturbare questa vicendevoles azione appartiene chiaramente solo al verme in vita, poichè una mescolanza di succo gastrico normale e fattore estrinseco, cui è stata aggiunta

una grossa quantità di *Diphyllobothrium latum* fresco o essiccato, mantiene una eccellente azione antianemica nelle anemie perniciose criptogenetiche. Anche la proprietà terapeutica dello stomaco essiccato di porco non è diminuita se si aggiunge *Diphyllobothrium latum*. Il sondaggio intestinale dimostra che nei portatori con anemia le larghe proglottidi si sono introdotte palesemente più in alto nel tenue (digiuno) di quanto non avvenga nei portatori senza anemia. Se il verme è allontanato dalle sezioni alte dell'intestino tenue, pure senza essere espulso, subentra normalmente una remissione dell'anemia. La vecchia questione sulla ragione per cui solo alcuni portatori di vermi si ammalano di anemia perniciosa, risulta così chiarita. Solo quando il verme si trova nelle parti iniziali dell'intestino tenue è in grado di disturbare la vicendevole azione tra fattore intrinseco ed estrinseco. Forse possono ancora entrare in linea di conto anche variazioni nelle quantità di fattore estrinseco ed intrinseco a disposizione. Basandosi su questa teoria si possono facilmente interpretare una serie di fattori fin'ora oscuri concernenti l'anemia da verminosi intestinale. L'opinione prima emessa dalla più gran parte dei ricercatori, che cioè l'anemia perniciosa da verminosi intestinale fosse causata da un'azione tossica o allergo-tossica del verme, si è dimostrata infondata e non soddisfacente.

Summary

The question of the mechanism by which pernicious anæmia arises in carriers of *Diphyllobothrium latum* has been attacked experimentally from new points of view. The following facts and conclusions have emerged:

The stomach juice of patients with pernicious worm anæmia contains Castle's "intrinsic factor". Remission ceases after a successful worm cure, if the patient is maintained on a diet free from "extrinsic factor"; it recommences the moment an "extrinsic factor" is added to the food again. Pernicious worm anæmia can also be relieved by liver preparations given per os or parenterally as well as by preparations of desiccated hog stomach and by folic acid. On the other hand, the administration of mixtures of normal human stomach juice and an "extrinsic factor" (e.g. meat) does not succeed in relieving the symptoms (*Castle's* experiment). The cause of pernicious worm anæmia could, therefore, be that the interaction between "intrinsic" and "extrinsic factors" is, in some way, hindered by the presence of the worm in the intestinal canal. The property of interfering with this reaction evidently belongs only to the living worm, for mixtures of normal stomach juice and "extrinsic factor", to which large quantities of fresh or dried *Diphyllobothrium latum* are

added, display a very good antianæmic action in patients with cryptogenetic pernicious anæmia. The curative properties of desiccated hog's stomach are also unaffected by addition of *Diphyllobothrium latum*. It was shown by intestinal intubation that the broad tapeworm is found considerably higher in the small intestine (i.e. in the jejunum) in anæmic worm carriers than in non-anæmic worm patients. If the worm is driven out of the upper portion of the small intestine, without being completely expelled, abatement of symptoms regularly appears in the anæmic patient. The old controversy regarding why only a few worm carriers develop pernicious anæmia is thus naturally explained. Only when the worm is found in the beginning of the small intestine is it in a position to interfere with the reaction between the "intrinsic" and "extrinsic factors". Perhaps variations in the quantities of "intrinsic" and "extrinsic factors" available must also be considered. By means of this theory a number of hitherto unexplained facts regarding worm anæmia can be accounted for without difficulty. The view previously maintained by most research workers, that pernicious worm anæmia results from a toxic or allerge-toxic action produced by the worm has been shown to be neither proved nor satisfactory.

Genaue Versuchsberichte sowie nähere Literaturangaben finden sich in folgenden Mitteilungen in *Acta med. scand.*: I: **100**, 436 (1939); II: **100**, 459 (1939); III: **105**, 502 (1940); IV: **105**, 516 (1940); V: **105**, 540 (1940); VI: **116**, 77 (1943); VII: Suppl. **196**, 456 (1947); VIII-XI: im Druck.