

# Historische Aspekte der Echinococcose – einer uralten, aber noch immer relevanten Zoonose

J. Eckert

Institut für Parasitologie der Universität Zürich

## Zusammenfassung

Die Geschichte der Echinococcose in Europa umfasst eine Zeitspanne von über 2000 Jahren. Bereits in der Antike sind Metacestoden (Hydatiden) von *Echinococcus granulosus*, die Erreger der Cystischen Echinococcose (CE), bei Tieren und Menschen beobachtet worden. Die Alveoläre Echinococcose (AE) des Menschen, verursacht durch Metacestoden von *E. multilocularis*, wurde erst Mitte des 19. Jahrhunderts als eigenständiges Krankheitsbild erkannt. Es dauerte noch etwa 100 Jahre, bis eindeutig geklärt und akzeptiert war, dass die CE und AE nicht durch eine einzige *Echinococcus*-Art, sondern durch *E. granulosus* bzw. *E. multilocularis* verursacht werden. Im 20. Jahrhundert sind in der Echinococcose-Forschung wesentliche Fortschritte erzielt worden, vor allem in der Diagnostik, Therapie, Epidemiologie, Immunologie, Molekularbiologie und in anderen Bereichen. Dennoch sind CE und AE weiterhin aktuell, weil in vielen Endemiegebieten die nötigen Ressourcen und Strukturen fehlen, um diese für den Menschen bedrohlichen Zoonosen wirksam überwachen und bekämpfen zu können.

Schlüsselwörter: Echinococcose, Geschichte, Diagnostik, Therapie

## Historical aspects of echinococcosis – an ancient but still relevant zoonosis

The history of echinococcosis in Europe includes a period of over 2000 years. Already in antiquity metacestodes (hydatids) of *Echinococcus granulosus*, the causative agents of Cystic Echinococcosis (CE), were observed in animals and humans. Alveolar Echinococcosis (AE), caused by metacestodes of *E. multilocularis*, was identified as a disease entity only in the middle of the 19<sup>th</sup> century. It took about 100 years until it was undoubtedly clarified and accepted that CE and AE are not caused by a single *Echinococcus* species, but by *E. granulosus* and *E. multilocularis*, respectively. In the 20<sup>th</sup> century significant progress has been achieved in echinococcosis research, including diagnosis, epidemiology, therapy, immunology, molecular biology and other fields. However, CE and AE remain actual problems as in many endemic regions resources and structures are lacking for effective surveillance and control of these zoonoses threatening humans.

Keywords: echinococcosis, history, diagnosis, therapy

## Einleitung

Die Echinococcose hat eine lange, bis in die Antike zurück reichende Geschichte. Daraus sollen hier einige ausgewählte Aspekte beleuchtet werden, um exemplarisch aufzuzeigen, welches Vermächtnis an Wissen wir von unseren Vorfahren übernommen haben und wie sich wissenschaftliche Beiträge aus der Gegenwart an die durch viele Generationen reichende Kette der Erkenntnisse anfügen.

Als Echinococcose bezeichnet man den Befall von Tieren oder Menschen mit Cestoden der Gattung *Echinococcus*. Die adulten Cestoden leben im Dünndarm von carnivoren Endwirten und produzieren Eier, die ausgeschieden werden. Wenn sich natürliche Zwischenwirte oder Fehlwirte mit solchen Eiern infizieren, können sich aus ihnen Larvalstadien (Metacestoden) entwickeln, die sich in verschiedenen Or-

ganen ansiedeln, vornehmlich in Leber und Lunge. Während die im Darm von Carnivoren lebenden *Echinococcus*-Stadien kaum pathogen sind, können die Metacestoden schwere Erkrankungen und Todesfälle ihrer Wirte verursachen. Von den heute bekannten *Echinococcus*-Arten sind *Echinococcus granulosus* und *E. multilocularis* die wichtigsten (Eckert und Deplazes, 2004). *E. granulosus* benutzt in seinem Entwicklungszyklus vor allem Hunde als Endwirte und Ungulaten (Schaf, Rind usw.) als Zwischenwirte. Dagegen spielt sich die Entwicklung von *E. multilocularis* primär in einen Wildtierzyklus ab mit Fuchsarten als Endwirten und Nagetieren als Zwischenwirten, doch können auch Haushund, Marderhund und einige andere Carnivoren involviert sein.

Die Metacestoden von *E. granulosus* sind meist grosse,

mit klarer Flüssigkeit gefüllte Blasen (= Cysten), die auch als «Hydatiden» bezeichnet werden (gr.: *Hydatis*: Wasserblase) (Abb. 1). Sie sind die Ursache der Cystischen Echinococose (CE), die bei natürlichen Zwischenwirten und bei Fehlwirten, z.B. bei Menschen, auftritt. Dagegen bilden die Metacestoden von *E. multilocularis* Konglomerate aus zahlreichen kleinen Cysten, die proliferieren und Metastasen bilden können (Abb. 2). Sie verursachen beim Menschen und anderen Fehlwirten (bei Hunden, Affen u.a.) sowie bei Zwischenwirten die Alveoläre Echinococose (AE), die ein hohes Pathogenitätspotential besitzt.

## Frühe Kenntnisse zur Echinococose

Die Geschichte der Echinococose umfasst in Europa eine Zeitspanne von über 2000 Jahren. Die ersten Andeutungen über diese Erkrankung finden sich in der Antike bei Hippokrates (ca. 460–377 v. Chr.). Er schreibt in seinen Aphorismen (VII, Nr. 55): «Bei denjenigen, deren mit Wasser angefüllte Leber sich nach dem Netze zu öffnet, wird die Bauchhöhle mit Wasser angefüllt, und sie sterben daran.» (Fuchs, 1895). Galen (129–ca. 200 v. Chr.) bezieht diese Beobachtung von Hippokrates auf Hydatiden, deren Inhalt sich in die Bauchhöhle ergossen hat; ihm waren auch Hydatiden in der Leber von Schlachttieren bekannt (Grove, 1990). Um 50 n. Chr. beschrieb Aretaeus (oder Aretaios) von Cappadocien in seinem Werk «De causis et signis morborum» verschiedene Krankheitsbilder des Menschen. Dabei erwähnt er, dass bei Aszites zahlreiche kleine, mit Flüssigkeit gefüllte Blasen im Bauchraum vorhanden sein können und beim Versuch einer ab-

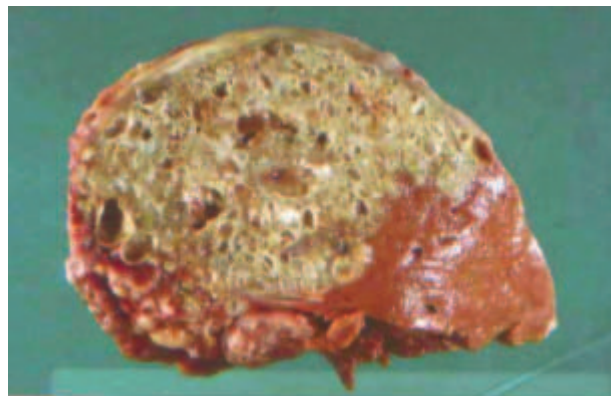


Abbildung 2: Alveoläre Echinococose der Leber beim Menschen (Quelle: Inst. Parasitol. Zürich).

dominalen Punktion mit einem Trokar zunächst etwas Flüssigkeit austritt, dann aber die Passage durch eine Blase blockiert werde (Neisser, 1877; Grove, 1990). Auch in den folgenden Jahrhunderten finden sich in der Literatur immer wieder Hinweise auf das Vorkommen von Hydatiden bei Tieren und Menschen. So beschrieb in der frühen Neuzeit Wolckerus beim Menschen einen vermeintlichen Abszess, aus dem sich 300 wasserhaltige Blasen entleerten (Langenbuch, 1890). In Genf veröffentlichte 1679 Théophile Bonet (1620–1689) eine Zusammenfassung des damaligen pathologisch-anatomischen Wissens in einem Werk mit dem Titel «Sepulchretum sive anatomia practica» («Begräbnisplatz oder praktische Anatomie») (Ackerknecht, 1989), in dem sich auch Hinweise auf einige Patienten mit Hydatiden-Befall finden (Langenbuch, 1890).

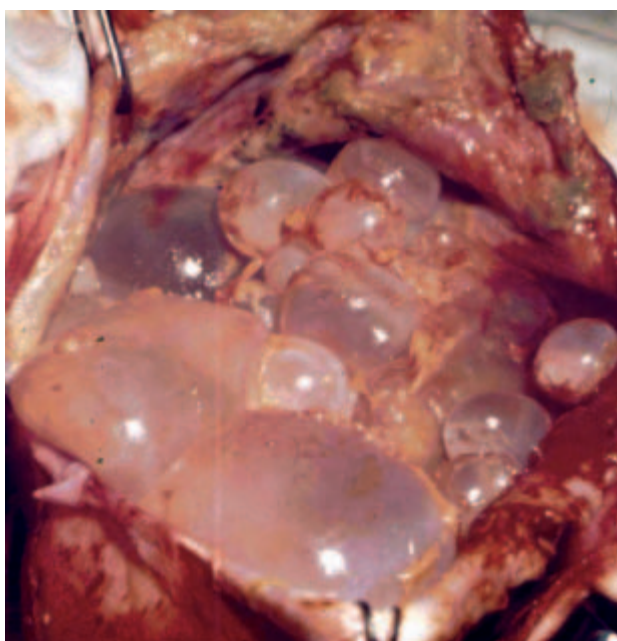


Abbildung 1: Cystische Echinococose der Leber beim Menschen (Quelle: Inst. Parasitol. Zürich).

## Kenntnisse zur Natur der Hydatiden

Die Hydatiden, deren wahre Natur bis in die frühe Neuzeit im Dunklen blieb, wurden damals als degenerierte Drüsen, als Ansammlungen von Serum oder Mucus zwischen laminaren Zellschichten oder als Abkömmlinge von sogenannten «Milchgefäßen» oder von Blutgefäßen angesehen (Langenbuch, 1890; Grove, 1990).

Erste Hinweise auf die tierische Natur der Hydatiden sowie der ähnlichen Cysticeren, den Metacestoden von *Taenia*-Arten, ergaben sich aus Beobachtungen von Francesco Redi (1626–1697), der 1684 in Florenz erkannte, dass sich diese Gebilde ähnlich bewegen können wie Tiere (Grove, 1990). Bereits im folgenden Jahr 1685 bestätigte Philip Jacob Hartmann (1648–1707), Professor der Medizin und der Medizingeschichte an der Universität Königsberg/Ostpreussen (jetzt Kaliningrad), die tierische Natur von Cysticeren und beschrieb ein kleines, kugeliges Gebilde, das mit der Metacestoden-Blase verbunden war. Offenbar

hatte er einen *Cysticercus tenuicollis* mit Kopfanlage vor sich, das Finnenstadium des Bandwurmes *Taenia hydatigena* (Enigk, 1986; Grove, 1990). Diese Beobachtungen waren einem Arzt in Oxford, Edward Tyson (1650–1708), unbekannt. Er sah ebenfalls die Beweglichkeit von *Cysticercus tenuicollis* und berichtete 1687 der Royal Society dass «hydatids in animals are a sort of living creatures», die er «lumbrici hydropici» nannte (Grove, 1990). Weitere Kenntnisse steuerte Peter Simon Pallas (1741–1811) in Berlin bei, der die Hydatiden als selbständige Tiere den „Blasenwürmern« zuordnete und kleine Körperchen an der Innenwand der Blasen entdeckte. Diese Körperchen aus *Echinococcus*-Cysten wurden 1782 von dem Quedlinburger Pfarrer Johannes August Ephraim Goeze (1731–1793) als Bandwurmköpfchen erkannt und beschrieben (Grove, 1990).

### Klärung des Entwicklungszyklus

Im Jahr 1688 machte Johann Jacob Wepfer (1620–1695) eine Entdeckung, die für die Klärung des Entwicklungszyklus von Cestoden bedeutsam werden sollte (Abb. 3). Wepfer war Stadtphysikus in Schaffhausen und interessierte sich vor allem für zerebrale Gefässleiden bei Menschen. Er erkannte, dass ein in der Leber von Mäusen vorkommendes Bandwurmsstadium, heute als *Cysticercus fasciolaris* bezeichnet, Merkmale eines intestinalen Bandwurmes der Katze aufwies, der damals «latis lumbricus intestinorm» genannt wurde (heute *Taenia taeniaeformis*). Wepfer war somit der Erste, der einen Zusammenhang zwischen dem intestinalen Stadium von Bandwürmern und ihren cystischen, in inneren Organen parasitierenden Entwicklungsformen herstellte (Grove, 1990).

Etwa 150 Jahre später, im Jahr 1842, formulierte der Däne Johannes J. S. Steenstrup (1813–1897) – damals Lektor für Zoologie und Mineralogie an der Akademie in Sorø auf Seeland und später Professor an der Universität in Kopenhagen – seine Theorie über den Generationenwechsel bei Tieren. In diesem Sinne sah er die cystischen Stadien als frühe Formen in der Entwicklung von Helminthen an (Grove, 1990). Dieser Auffassung pflichtete 1845 Felix Dujardin (1801–1860) in Frankreich bei. Er führte experimentelle Infektionen von Hunden und Katzen mit *Cysticercen* durch, doch zögerte er, die Ergebnisse zu veröffentlichen, so dass ihm Küchenmeister in Deutschland mit seinen Daten zuvor kam (Enigk, 1986). Gottlob Friedrich Heinrich Küchenmeister (1821–1890) liess sich nach der Promotion zum Dr. med. an der Universität Leipzig 1846 als praktizierender Arzt und Geburtshelfer in Zittau und ab 1859 in Dresden nieder (Enigk, 1986) (Abb. 4). Unter den beschränkten Möglichkeiten einer Arztpraxis in Zittau verfütterte er 1851 Metacestoden einer *Taenia*-Art (*C. pisiformis*)



Abbildung 3: Johann Jacob Wepfer (1620–1665) (Abdruck mit freundlicher Genehmigung durch das Stadtarchiv Schaffhausen).

an einen Fuchs und konnte aus seinem Darm junge Bandwürmer isolieren (Küchenmeister, 1851).

Diese aufsehenerregenden Beobachtungen eines praktizierenden Arztes und Amateur-Parasitologen sties sen auf heftige Kritik von Carl Theodor Ernst von Siebold (1804–1885), der nach dem Studium der Medizin zunächst Kreisphysikus in Heilsberg/Ostpreussen war, später an den Universitäten Erlangen und Freiburg i. Br. lehrte und 1850 als Nachfolger von Purkinjé auf den Lehrstuhl für Physiologie an die Universität Breslau (jetzt Wrocław) berufen wurde (Enigk, 1986) (Abb. 5). Wiederholt hatte von Siebold die Auffassung vertreten, die «cystischen Entozoa» seien nichts weiter als in ihrer Wanderung gehemmte und fehlgeleitete larvale Bandwürmer, die allmählich degenerieren. Von Siebold ging sogar so weit, Küchenmeister die Priorität seiner Erkenntnisse streitig zu machen (Grove, 1990). Später folgte jedoch von Siebold dem Beispiel von Küchenmeister und infizierte 1852 einige Hunde mit Kopfanlagen aus *Echinococcus*-Cysten und fand nach 12, 22 und 27 Tagen in ihrem Dünndarm Bandwürmer, die 27 Tage post infectionem (p. i.) einige Millimeter lang waren und aus dem Scolex und zwei bis drei Proglottiden bestanden (von Sieboldt, 1853). Bald darauf erfuhren diese Befunde durch mehrere Autoren eine experimentelle Bestätigung.



Abbildung 4: Gottlob Friedrich Heinrich Küchenmeister (1821–1890) (Quelle: Enigk, 1986. Abdruck mit freundlicher Genehmigung durch die Karl-Enigk-Stiftung, Tierärztliche Hochschule Hannover).

Weiterhin war jedoch unbekannt, wie sich aus den im Darm von Carnivoren lebenden Bandwürmern die Metacestoden in Zwischenwirten entwickeln. Küchenmeister infizierte Hunde mit Metacestoden von *Taenia multiceps*, gewann Eier des Bandwurmes und übertrug sie 1853 auf ein Schaf, in dem er später junge Metacestoden fand (Küchenmeister, 1853). Schliesslich gelang es Rudolf Leuckart (1822–1898) Ferkel mit *Echinococcus*-Material aus Hundedärmen zu infizieren und bei diesen Tieren in der Leber kleine Hydatiden nachzuweisen, die jedoch keine Kopfanlagen enthielten (Leuckart, 1863). Rudolf Leuckart, geboren in Helmstedt, studierte Medizin in Göttingen, er war später a. o. Prof. für Zoologie in Giessen und wurde 1869 als o. Prof. für Allgemeine und Vergleichende Anatomie an die Universität Leipzig berufen. R. Leuckart hatte durch seine breit angelegten zoologischen und parasitologischen Arbeiten einen nachhaltigen Einfluss auf die Entwicklung der biologischen Wissenschaften und der Parasitologie im 19. Jahrhundert und weit darüber hinaus (Enigk, 1986).

### Erste Erkenntnisse zur Alveolären Echinococose

Im Jahr 1852 hatte Ludwig Buhl in München bei einem Patienten eine ihm unbekannt, tumoröse, als



Abbildung 5: Carl Theodor Ernst von Sieboldt (1804–1885) (Quelle: wie bei Abb. 4).

«Alveolarcolloid» («Gallertkrebs», «Colloidkrebs») bezeichnete Leberveränderung entdeckt, die er selbst als «besondere Echinokokkulentartung» erkannte. Diese wurde von Rudolf Ludwig Virchow (1821–1902) als «multiloculäre ulzerierende Echinococcengeschwulst der Leber» identifiziert (Buhl, 1855; Virchow, 1856). Im Jahr 1863 beschrieb Leuckart eine neue *Echinococcus*-Art, die heute als *Echinococcus multilocularis* bekannt ist (Leuckart, 1863).

### Disput um die Ätiologie der Echinococose

Mit der Identifikation des «Alveolarkolloids» als eine Form der Echinococose waren Mitte des 19. Jahrhunderts bei Menschen zwei Krankheitsbilder bekannt, die wir heute als Cystische und Alveoläre Echinococose bezeichnen. Damals war aber unklar, ob diese beiden Formen von einer einzigen *Echinococcus*-Art oder von verschiedenen Arten dieser Gattung hervorgerufen werden. Darüber entbrannte eine lebhaft wissenschaftliche Diskussion, in der «Unitaristen» einer Gruppe von «Dualisten» gegenüber standen. Die Unitaristen, zu denen u. a. Buhl, Virchow, Küchenmeister, Dévé und Leuckart gehörten, gingen davon aus, dass die CE und die AE des Menschen durch *E. granulosus* (damals als *Taenia echinococcus* bezeichnet) verursacht werde, jedoch Form und Wachstum der Metacestoden in Abhängigkeit von mechanischen und physiologischen Faktoren im Wirtsgewebe sehr variabel seien (Hosemann et al., 1928; Grove, 1990). Diese Argumente überzeugten die Dualisten nicht, die als Ursache zwei verschiedene *Echinococcus*-

Arten annahmen. Morin (1875) äusserste erstmalig diese dualistische Auffassung, der sich später weitere Autoren anschlossen, zu denen auch Adolf Posselt in Innsbruck gehörte.

Adolf Posselt (1867–1936) war Professor für Innere Medizin in Innsbruck (Abb. 6). Ihm gelang 1901/02 der erste einwandfreie Nachweis, dass die AE des Menschen durch *E. multilocularis* (damals als *Taenia echinococcus alveolaris* bezeichnet) verursacht wird. Er entnahm einem 25-jährigen, an AE gestorbenen Patienten alveoläres Parasitengewebe, das zahlreiche Kopfanlagen enthielt, und verabreichte es an einen parasitenfreien Hund. Nach 49 Tagen konnte er aus dem Dünndarm des Tieres Bandwürmer isolieren, die exakt den adulten Stadien von *E. multilocularis* entsprachen (Posselt, 1928). Posselt hat in einer als klassisch zu bezeichnenden Abhandlung «Der Alveolarechinokokkus und seine Chirurgie» (Posselt, 1928) ausser den Ergebnissen des Fütterungsversuches viele weitere, sehr einleuchtende Argumente für die dualistische Auffassung dargelegt, doch vergingen von der 1855 erfolgten Identifikation des «Alveolarcolloids» als *Echinococcus*-Stadium bis zur definitiven Akzeptanz der dualistischen Auffassung der Ätiologie etwa 100 Jahre.



Abbildung 6: Adolf Posselt (1867–1936) (Quelle: Auer und Aspöck, 2002. Abdruck mit freundlicher Genehmigung durch Prof. H. Aspöck).



Abbildung 7: Robert Rausch (geb. 1920). (Quelle: Sackmann, 2002; Abdruck mit freundlicher Genehmigung durch das Dekanat der Vetsuisse-Fakultät Zürich).

Nach Untersuchungen über die AE von Inuits in Alaska publizierten Robert Rausch (geb. 1920) und E. L. Schiller Daten über den Lebenszyklus und die Epidemiologie einer *Echinococcus*-Art, die sie 1954 als *E. sibiricensis* beschrieben hatten (Rausch und Schiller, 1954; Rausch, 1986) (Abb. 7). Etwa zur gleichen Zeit führte Johannes (Hans) Vogel (1900–1980) epidemiologische und experimentelle Untersuchungen zur Echinococose in Mitteleuropa durch. J. Vogel war langjähriger Leiter der helminthologischen Abteilung am Tropeninstitut in Hamburg, das er von 1963 bis 1968 als Direktor leitete (Enigk, 1986) (Abb. 8). Seine epidemiologischen Untersuchungen in Süddeutschland führten Vogel auch in die Schweiz, wo er mit Unterstützung durch den Mikrobiologen Ernst Wiesmann Füchse auf Echinococcen untersuchte (Wiesmann, pers. Mitt.). Vogel publizierte seine umfangreichen Daten 1957 und kam zum Schluss, dass es sich bei *E. sibiricensis* in Alaska und dem in Mitteleuropa vorkommenden *E. multilocularis* um dieselbe Art handelt und der letztgenannte Name Priorität hat (Vogel, 1957). Dazu bemerkte er: «Damit dürfte die seit fast hundert Jahren umstrittene Natur des europäischen Alveolar-Echinococcus geklärt sein. Die Entscheidung ist im Sinne der dualistischen Auffassung von Posselt gefallen» (zit. nach Rausch, 1986). J. Vogel und R. Rausch, die in engem und kollegialen Kontakt standen, haben sich durch ihre herausragenden Arbeiten international ein hohes wissenschaftliches und persönliches Ansehen



Abbildung 8: Johannes Vogel (1900–1980) (Quelle: wie bei Abb. 4).

erworben. Die Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Zürich verlieh 1992 Robert Rausch die Ehrendoktorwürde für seine Verdienste um die Erforschung der Echinococcose und seine biologischen Arbeiten in der Arktis.

### Diagnose der Echinococcose bei Menschen

Bei der Diagnose der Echinococcose war man früher fast ausschliesslich auf die Beobachtung der weitgehend unspezifischen klinischen Symptome angewiesen. Gelegentlich setzte man bereits in der Antike (s. oben) und im Mittelalter die Probepunktion der Cysten zur Diagnose der CE ein. Diese Methode galt in den 20er Jahren des 19. Jahrhunderts als nützlich und ungefährlich, doch erkannte man bald auch ihre Risiken (Langenbuch, 1890; Hosemann et al., 1928). Um 1900 finden wir erste Ansätze zur Immundiagnose der Echinococcose. Zum Antikörper-Nachweis führte Ghedini in Italien 1906 die Komplement-Bindungsreaktion ein, die durch Weinberg und Parvu in Frankreich 1907/08 weiter entwickelt worden ist (Weinberg, 1909), und 1912 beschrieb Casoni einen Intradermaltest (Rickard und Lightowlers, 1986). Ab Ende der 1950er Jahre wurden diese Tests allmählich durch bessere Methoden ersetzt, von denen hier nur der ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay)

und der Western Blot genannt seien (Gottstein, 2000). Der Einsatz gereinigter oder rekombinanter Antigene führte bei modernen Testverfahren zu deutlich verbesserten diagnostischen Parametern (Sensitivität und Spezifität) und erweiterte ihren Anwendungsbereich über die klinische Diagnostik hinaus zur Seroepidemiologie. Neue diagnostische Möglichkeiten erschlossen die bildgebenden Verfahren (von Sinner und Lewall, 2001). Um 1900 wurden Röntgenuntersuchungen möglich, ab 1972 folgten Computertomographie, Ultraschall, Magnetresonanztomographie und Anfang der 1990er Jahre die Positronen-Emissions-Tomographie. Ein wesentlicher Fortschritt für die Diagnose der Echinococcose in grossen Bevölkerungsgruppen war der Einsatz portabler Ultraschallgeräte ab Mitte der 1980er Jahre (Macpherson et al., 2003). Dadurch liessen sich abdominale Formen der CE und AE mit recht hoher Sensitivität erfassen.

### Diagnose der Echinococcose bei Tieren

Bei Tieren steht die Diagnose der intestinalen Infektion mit unreifen oder reifen Stadien von *Echinococcus*-Arten im Vordergrund des Interesses. Bis vor wenigen Jahren war man bei der Diagnose solcher Infektionen auf die Sektion der Endwirte (Füchse, Hunde usw.) und den aufwendigen parasitologischen Nachweis der Cestoden aus dem Dünndarm angewiesen (WHO, 2001). Mit der Entwicklung eines ELISAs zum Nachweis von Coproantigenen steht jetzt ein effizienter Test zur Verfügung, der nicht nur beim toten, sondern auch beim lebenden Tier einsetzbar ist. Mit Hilfe der Polymerase-Ketten-Reaktion ist es ferner möglich, die morphologisch nicht unterscheidbaren Eier von *Taenia*- und *Echinococcus*-Arten sicher zu differenzieren, sie – im Falle von *Echinococcus* – einer Art zuzuordnen und sie sowohl in Material aus dem Darm eines Wirtes als auch in der Umwelt (z. B. in Bodenproben) nachzuweisen. Der Einsatz dieser neuen immunologischen und molekularen Methoden eröffnet ganz neue Perspektiven für die epidemiologische Forschung (Deplazes et al., 2003).

### Therapie

#### Behandlung der Echinococcose des Menschen

Bereits in der Antike und im Mittelalter haben Ärzte versucht, Hydatiden durch Punktion oder einfache chirurgische Eingriffe unschädlich zu machen (s. oben). Mitte des 19. Jahrhunderts erfuhr die Punktion einen Innovationsschub, als französische Ärzte – wie Récamier, Moissenet und andere – begannen, diese Methode gezielt zur Therapie der CE einzusetzen

(Langenbuch, 1890). Dabei wurde die *Echinococcus*-Cyste mit einer Kanüle angestochen und die in ihr enthaltene Flüssigkeit mit einer Spritze abgesaugt, um dadurch den Parasiten zu schädigen. Dieses Verfahren erwies sich in einem Teil der Fälle als erfolgreich. Bald gingen Boinet (1851, zit. nach Langenbuch, 1890) und andere dazu über, nach Absaugen eines Teiles der Cystenflüssigkeit Jodtinktur, Ochsen-galle, Alkohol, Borsäure, Salicylsäure oder Sublimatlösung in die Cysten zu injizieren, um dadurch die Wirkung auf den Parasiten zu erhöhen (Langenbuch, 1890). Diese Methode, der Langenbuch Ende des 19. Jahrhunderts lediglich eine historische Bedeutung zubilligte (Langenbuch, 1890), sollte gegen Ende des 20. Jahrhunderts als sog. PAIR-Methode eine Renaissance erleben. Diese Mitte der 1980er Jahre eingeführte und vor allem durch Filice und Mitarbeiter in Italien entwickelte Methode (Filice und Brunetti, 1997, weitere Lit. bei Eckert und Deplazes, 2004) umfasst folgende Schritte: Perkutane Punktion der Cyste unter Ultraschallkontrolle; Aspiration: eines erheblichen Teiles der Cystenflüssigkeit; Injektion: einer protoscoliziden Substanz (vorzugsweise 95%iges Ethanol) und Respiration der Flüssigkeit aus der Cyste nach 15–20 min. Die PAIR-Methode hat sich bei einer grossen Zahl von Patienten zur Behandlung der abdominalen CE gut bewährt und besitzt die Vorteile eines minimal-invasiven Eingriffs. Für Cysten in der Lunge und in einigen anderen Organlokalisationen oder zur Behandlung der AE ist diese Methode jedoch nicht geeignet. Zu erwähnen ist auch, dass die in der Neuzeit erfolgte Weiterentwicklung der Operationstechniken zu erheblichen Fortschritten in der chirurgischen Behandlung der CE und der AE des Menschen geführt hat (Lit. bei WHO, 2001; Eckert und Deplazes, 2004). Berichte über Versuche zur Chemotherapie der Echinococose des Menschen liegen aus dem 19. Jahrhundert vor. So werden «heroische» Kuren» beschrieben, z. B. die Applikation von Brechmitteln, die ein Bersten der Cysten und ihre Entleerung in ein Hohlorgan bewirken sollten. Ferner wurden Abführmittel, konzentrierte Kochsalzlösungen oder sogar Jodkalium, Terpentin oder Quecksilberchlorid, bekannt als Kalomel, zur Behandlung eingesetzt (Langenbuch, 1890). Zum Kalomel bemerkt Langenbuch (1890), dass der «Mensch mehr vergiftet wurde, als der Wurm». Auch in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts gab es immer wieder Versuche zur Chemotherapie der Echinococose des Menschen, u. a. mit Atoxyl, Neosalvarsan, Arsenobenzolen und Thymolverbindungen (Thiodét, 1954/55), doch blieben nachhaltige Erfolge aus. Bis Mitte der 1970er Jahre waren alle Versuche zur experimentellen Chemotherapie der larvalen Echinococose in Nagetieren erfolglos. Allein gegen die Metacestoden von *E. multilocularis* wurden über 250 Substanzen getestet (Krotov et al., 1974). Das Blatt wendete sich 1974, nachdem Thienpont et al. (1974)

von der Firma Janssen in Belgien sowie Heath und Chevis (1974) in Australien über die Wirksamkeit von Mebendazol gegen Metacestoden von *Taenia taeniaeformis* bzw. von *E. granulosus* berichtet hatten. Im gleichen Jahr veröffentlichten russische Autoren, dass das tumoröse Wachstum der Metacestoden von *E. multilocularis* in Nagetieren durch erhöhte Dosen von Mebendazol gehemmt werden kann (Krotov et al., 1974). In dieser Zeit begannen wir in unserem Institut in Zürich – wie auch einige andere Arbeitsgruppen – mit Untersuchungen zur experimentellen Chemotherapie der Echinococose, die uns viele Jahre hindurch beschäftigten und zu einer engen Zusammenarbeit mit der Humanmedizin, der WHO in Genf und verschiedenen Institutionen in anderen Ländern führten. Bereits Mitte 1977 konnten Mitglieder der Zürcher Arbeitsgruppe bei einem internationalen Kongress erste Daten zur experimentellen Chemotherapie (Eckert, 1977) und zum Einsatz von Mebendazol zur Therapie der Echinococose des Menschen präsentieren (Akovbiantz et al., 1977). Gemeinsam mit der Arbeitsgruppe von Wilson und Rausch in Alaska (Wilson et al., 1978) gehörten wir zu den Ersten, die Mebendazol zur Therapie der AE des Menschen eingesetzt hatten. Dies war damals ein Wagnis, da Mebendazol in hohen Dosen bei langer Therapiedauer zum Einsatz kam und unser Wissen über die Pharmakokinetik und die potentiellen Nebenwirkungen einer solchen Behandlung noch lückenhaft war. Frühe Berichte über die Verwendung von Mebendazol zur Therapie der CE stammten aus den Jahren 1976 und 1977 u. a. von Goodman (1976), Bekhti et al. (1977) und Danis et al. (1977).

Durch die von uns initiierte Kooperation verschiedener Disziplinen konnten wir einen Beitrag zu Schliessung der oben erwähnten Wissenslücken leisten, besonders im Hinblick auf die AE des Menschen. Im Laufe der Jahre fanden sich im Rahmen der 1976 von uns gegründeten «Schweizerischen Echinokokkose-Studiengruppe» informell Forscher zusammen, die an dem Problem interessiert waren. Dazu gehörten Prof. A. Akovbiantz (Chirurgie, Waidspital Zürich), Prof. Rudolf Ammann (Gastroenterologie, Universitätsspital Zürich), Prof. Johannes Bircher (damals Institut für Klinische Pharmakologie, Bern) und der Verfasser dieses Artikels als Parasitologe (Institut für Parasitologie der Universität Zürich). An den Forschungsprojekten waren viele Personen beteiligt, darunter auch Doktorandinnen und Doktoranden, die wesentliche Beiträge geleistet haben. Ihre Namen müssen hier leider ungenannt bleiben, sie sind aber auf den einschlägigen Publikationen zu finden. Ihnen allen sei auch an dieser Stelle für ihren Einsatz gedankt.

Die Ausgangssituation für unsere Arbeiten war, dass in früheren Jahren über 90% der unbehandelten, an AE leidenden Patienten innerhalb von 10–14 Jahren nach Diagnosestellung starben (Ammann und Eckert,

1996; WHO 2001; Eckert und Deplazes, 2004). In umfangreichen und gut kontrollierten Studien, für die wir spezielle Tiermodelle und Methoden eingeführt haben, wiesen wir nach, dass die Metacestoden von *E. granulosus* in Nagetieren durch hohe Dosen von Mebendazol bei längerer Therapiedauer abgetötet werden können, während die Metacestoden von *E. multilocularis* zwar in ihrer Proliferation signifikant gehemmt, aber in der Regel nicht letal geschädigt werden. Infolge dieser Hemmung wiesen die Parasitenmassen aus behandelten Tieren 95–99 % geringere Gewichte auf als die unbehandelten Kontrolltiere. Ähnliche Wirksamkeiten zeigten andere Benzimidazol-Verbindungen, wie Albendazol, Fenbendazol und Flubendazol (Eckert und Pohlenz: 1976; Eckert et al., 1978; Eckert 1986). Besonders bemerkenswert war, dass sich durch eine langfristige Behandlung mit Mebendazol oder Fenbendazol die bei der AE des Menschen gefürchtete Metastasenbildung in Versuchstieren vollständig verhindern liess (Eckert und Burkhardt, 1980). Bircher und Mitarbeiter erarbeiteten durch eingehende Studien an Tieren und Menschen genaue Informationen über die Dosierung und Bioverfügbarkeit von Mebendazol sowie über die mit einer Wirkung assoziierten Blutspiegel dieser Substanz (Witsassek et al., 1981; Luder et al., 1985).

Auf der Basis dieser Daten behandelten Ammann und Mitarbeiter im Universitätsspital Zürich über 100 Patienten mit AE und führten ab 1976 Langzeitbeobachtungen durch, die bis heute andauern. Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen (Ammann et al., 1999): Eine Dauertherapie mit Mebendazol (oder Albendazol) führt in den meisten Fällen zu einer Besserung oder Stabilisierung der klinischen Situation und zu einer Lebensverlängerung. Die ursprüngliche 10-Jahres-Überlebensrate von nur knapp 10% konnte durch diese Therapie auf rund 80% gesteigert werden. Diese Behandlung ist im Allgemeinen gut verträglich. Im Laufe dieser Langzeitstudien wurde das Therapie-schemata fortlaufend überprüft und verbessert und durch immunologische Untersuchungen ergänzt. Zurzeit laufen Untersuchungen darüber, ob und unter welchen Voraussetzungen man die Therapie nach einigen Jahren abbrechen könnte. Unsere Kooperation mit der WHO und verschiedenen internationalen Arbeitsgruppen führte zur Ausarbeitung internationaler Empfehlungen zur Therapie der Echinococose des Menschen (WHO, 1996; WHO, 2001), die demnächst dem neuesten Kenntnisstand angepasst werden sollen. Bei der CE hat die Chemotherapie mit Albendazol oder Mebendazol oft eine Teilwirkung, selten wird eine Heilung mit vollständiger Regression der Cysten erzielt (WHO, 2001; Eckert und Deplazes, 2004). In diesem Zusammenhang sei auch auf die wichtigen Beiträge anderer Arbeitsgruppen verwiesen, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann (Kern et al, 2002; weitere Lit.

bei Eckert und Deplazes, 2004). Heute geht die Suche nach neuen und besseren Wirkstoffen weiter, doch liegen bisher noch keine praxisreifen Ergebnisse vor.

### Chemotherapie gegen Darmstadien von *Echinococcus*-Arten bei Carnivoren

Eine wichtige Massnahme zu Bekämpfung der CE des Menschen ist die Massenbehandlung von Hunden, die Endwirte von *E. granulosus* sind. Früher in dieser Indikation eingesetzte Anthelminthika waren in der Wirkung nicht voll befriedigend. Einen wesentlichen Fortschritt brachte der Einsatz von Praziquantel, dessen hervorragende Wirkung auf Cestoden 1975 durch Thomas und Mitarbeiter in den Bayer-Werken entdeckt wurde (Thomas und Gönnert, 1977). Dieses sehr gut verträgliche Mittel hat eine hohe und sichere Wirkung auf reife und unreife intestinale *Echinococcus*-Stadien sowie *Taenia*-Arten und andere Bandwürmer. Dieses Medikament wird seit einigen Jahren versuchsweise auch zur Bekämpfung des *E. multilocularis*-Befalles bei Füchsen in freier Wildbahn und in Stadtgebieten eingesetzt.

### Schlussbemerkungen

In einigen Gebieten – zum Beispiel in Island, Neuseeland, und Zypern – konnte der *E. granulosus*-Befall durch langfristige, zum Teil Jahrzehnte dauernde, konsequente Bekämpfungsmassnahmen stark reduziert oder sogar getilgt werden. Dagegen ist *E. granulosus* in anderen Gebieten – unter anderem in Zentralasien, Afrika und Südamerika – nach wie vor für erhebliche, zum Teil zunehmende Probleme verantwortlich. Die Wissenschaft hat in den letzten Jahrzehnten die Möglichkeiten zur Bekämpfung verbessert, vor allem durch die Identifikation epidemiologischer Schlüsselfaktoren, die Entwicklung neuer Diagnostikmethoden, die Einführung hochwirksamer Anthelminthika gegen die Darmstadien von *Echinococcus* und die Produktion einer wirksamen Vaccine zur Impfung von Wiederkäuern gegen die Infektion mit Metacestoden von *E. granulosus* (Lightowers, 2006). In vielen Ländern fehlen jedoch die nötigen Ressourcen und Strukturen, um diese Möglichkeiten nutzen und langfristige Bekämpfungsaktionen durchführen zu können. Eine besondere Herausforderung stellt in Europa, Asien und Nordamerika die *E. multilocularis*-Infektion dar, die wegen der Beteiligung von Wildtieren am Entwicklungszyklus und der komplexen Epidemiologie weitaus schwieriger zu bekämpfen ist als die *E. granulosus*-Infektion.

Im Lauf der Geschichte ist die Literatur über die Echinococose allmählich zum einem Hochgebirge angewachsen, und dennoch müssen wir erkennen,



dass wir manche Probleme trotz allen Fortschritts in der Wissenschaft noch nicht lösen können. Ein Blick auf die Geschichte lehrt uns Hochachtung vor den Leistungen unserer Vorfahren, Bescheidenheit in Bezug auf die eigenen Beiträge und Zuversicht, dass

es in Zukunft durch weitere Forschungen und organisatorische Anstrengungen gelingen möge, nicht nur die Echinococose, sondern auch andere Erkrankungen nachhaltig unter Kontrolle zu bringen.

## Literatur

Ackerknecht E.H.: Geschichte der Medizin. 6. Aufl. Enke Verlag, Stuttgart, 1989.

Akovbiantz A., Eckert J., Hess U., Schmid M.: Clinical experience with mebendazole treatment of human echinococcosis. XI Int. Congr. Hydatidosis, Athens, 30. 5.–2. 6. 1977 (Abstract).

Ammann R.W., Eckert J.: Cestodes: *Echinococcus*. Gastroenterol. Clin. North Am. 1996, 25: 655–689.

Ammann R.W., Fleiner-Hoffmann A., Eckert J., Schweizerische Echinokokkose-Gruppen-Studie (SESG): Schweizerische Studie für Chemotherapie der alveolären Echinokokkose – Rückblick auf ein 20jähriges klinisches Forschungsprojekt. Schw. Med. Wschr. 1999, 129: 323–332.

Auer, H., Aspöck, H.: Die zystsiche und alveoläre Echinokokkose – Die gefährlichsten Helminthosen Mitteleuropas. In: Amöben, Bandwürmer, Zecken. Hrsg. H. Aspöck, Denisia 6, zugleich Kataloge des OÖ. Landesmuseums, Neue Folge Nr. 184, Linz, 2002, 333–353.

Bekhti A., Schaaps J.-P., Capron M., Dessaint J.P., Santoro F., Capron A.: Treatment of hepatic hydatid disease with mebendazole: preliminary results in four cases. Br. Med. J. 1977, 2: 1047–1051.

Buhl L.: Über die zusammengesetzte Echinokokkengeschwulst der Leber. Verhandl. phys. – med. Ges. Würzburg 1855, 6: 428–429.

Danis, M., Bruecker, G., Gentilini, M., Richard-Lenoble, D., Smith, M.: Treatment of hepatic hydatid disease. Brit. Med. J. 1977, 2: 1356.

Deplazes P., Dinkel A., Mathis A.: Molecular tools for studies on the transmission biology of *Echinococcus multilocularis*. Parasitology 2003, 127 Suppl.: S53–61.

Eckert J.: Chemotherapy of larval *Echinococcus multilocularis* infections in laboratory animals. XI Int. Congr. Hydatidosis, Athens, 30. 5.–2. 6. 1977 (Abstract).

Eckert J.: Prospects for treatment of the metacystode stage of *Echinococcus*. In: The Biology of *Echinococcus* and Hydatid Disease. Ed. R. C.A. Thompson, Allen and Unwin, London, 1986, 250–284.

Eckert J., Barandun G., Pohlenz J.: Chemotherapie der larvalen Echinokokkose bei Labortieren. Schweiz. Med. Wschr. 1978, 108: 1104–1112.

Eckert J., Burkhardt B.: Chemotherapy of experimental echinococcosis. Acta Tropica 1980, 37: 297–300.

Eckert J., Deplazes P.: Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. Clin. Microbiol. Rev. 2004, 17: 108–135.

Eckert J., Pohlenz J.: Zur Wirkung von Mebendazol auf Metazestoden von *Mesocestoides corti* und *Echinococcus multilocularis*. Tropenmed. Parasit. 1976, 27: 247–262.

Enigk K.: Geschichte der Helminthologie im deutschsprachigen Raum. G. Fischer, Stuttgart, 1986.

Filice C., Brunetti E.: Use of PAIR in human cystic echinococcosis. Acta Tropica 1997, 64: 95–107.

Fuchs R.: Hippokrates. Sämtliche Werke ins Deutsche übersetzt und ausführlich kommentiert. Verlag Dr. H. Lüneburg München, 1895.

Goodman H.T.: Mebendazole. Med. J. Aust. 1976, 2: 662.

Gottstein B.: Immunodiagnosis of infections with cestodes. In: Foodborne Disease Handbook. Sec. edit. Eds. Y.H. Hui et al., Marcel Dekker, Inc. New York, 2000, 347–373.

Grove D.I.: A History of Human Helminthology. CAB International, Wallingford, Oxon, 1990.

Heath D.D., Chevis R.A.F.: Mebendazole and hydatid cysts. Lancet 1974, 218–219.

Hosemann G., Schwarz E., Lehmann J. C., Posselt, A.: Die Echinokokkenkrankheit. F. Enke, Stuttgart, 1928.

Kern P., Kratzer W., Reuter S.: Alveoläre Echinokokkose: Therapie. Dtsch. Med. Wschr. 2000, 125: 87–89.

Krotov A.I., Chernyaeva A.I., Kovalenko F.P., Bayandina D.G., Budanova I.S., Kuznetsova. O.E., Voskoboynik L.V.: Experimental therapy of alveococcosis. II. Effectiveness of some antinematode agents in the alveococcosis of laboratory animals (russisch). Med. Parazit. 1974, 43: 314–319.

Küchenmeister F.: Vorläufige Mitteilung über *Cysticercus pisiformis* der Kaninchen. Z. klin. Med. 1851, 2: 240.

Küchenmeister F.: Experimente über die Entstehung der Cestoden zweiter Stufe, zunächst des *Coenurus cerebralis*. Z. klin. Med. 1853, 4: 448–451.

Langenbuch C.: Der Leberechinococcus und seine Chirurgie. Verlag Ferdinand Enke, Stuttgart, 1890.

Leuckart R.: Die menschlichen Parasiten und die von ihnen herrührenden Krankheiten. C.F. Winter'sche Verlagshandlung, Leipzig, 1863.

- Lightowers M.W.*: Vaccines against cysticercosis and hydatidosis: foundations in taeniid cestode immunology. *Parasitol. Int.* 2006, 55 Suppl.: S39–43.
- Luder P.J., Robotti G., Meister F.P., Bircher J.*: High oral doses of mebendazole interfere with growth of larval *Echinococcus multilocularis* lesions. *J. Hepatol.* 1985, 1: 369–377.
- MacPherson C.N., Bartholomot B., Frider B.*: Application of ultrasound in diagnosis, treatment, epidemiology, public health and control of *Echinococcus granulosus* and *E. multilocularis*. *Parasitology* 2003, 127 Suppl.: S21–35.
- Morin A.*: Deux cas de tumeur à échinocoques multiloculaires. Thèse, Berne 1875.
- Neisser A.*: Die Echinococccen-Krankheit. Verlag August Hirschwald, Berlin: 1877.
- Posselt A.*: Der Alveolarechinokokkus und seine Chirurgie. In: Die Echinokokkenkrankheit. Hrsg.: G. Hosenmann et al., F. Enke, Stuttgart, 1928, 305–418.
- Rausch, R.L.*: Life-cycle patterns and geographic distribution of *Echinococcus species*. In: The Biology of *Echinococcus* and Hydatid Disease. Ed. R.C.A. Thompson, Allen and Unwin, London, 1986, 44–80.
- Rausch R., Schiller E.L.*: Studies on the helminth fauna of Alaska: XXIV. *Echinococcus sibiricensis* Rausch and Schiller, 1954 on St. Lawrence Island. *Parasitology* 1954, 40: 659–662.
- Rickard M.D., Lightowers M.W.*: Immunodiagnosis of hydatid disease. In: The Biology of *Echinococcus* and Hydatid Disease. Ed.: R.C. A. Thompson, George Allen & Unwin, London, 1986, 217–249.
- Thienpont D., Vanparijs O., Hermans L.*: Anthelmintic activity of mebendazole against *Cysticercus fasciolaris*. *J. Parasit.* 1974, 60: 1052–1053.
- Thiodét J.J.*: Die Chemotherapie der Echinococccenerkrankung. *Therapiewoche* 1954/55, 5: 366–368.
- Thomas H., Gönner R.*: The efficacy of praziquantel against cestodes in animals. *Z. Parasitenkd.* 1977, 52: 117–127.
- Virchow R.*: Die multiloculäre, ulcerirende Echinokokkengeschwulst der Leber. *Verhandl. phys.-med. Ges. Würzburg* 1856, 6: 84–95.
- Vogel H.*: Über den *Echinococcus multilocularis* Süddeutschlands. I. Das Bandwurmstadium von Stämmen menschlicher und tierischer Herkunft. *Z. Tropenmed. Parasit.* 1957, 8: 404–454.
- Sackmann, W.*: Lebensbilder aus hundert Jahren Fakultätsgeschichte. In: 100 Jahre Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Zürich. Hrsg. Dekanat Vetmed. Fak. Univ. Zürich. 2002, 87–211.
- von Siebold C.T.E.*: Über die Verwandlung der Echinococcus-Brut in Taenien. *Z. Wiss. Zool.* 1853, 4: 409–425.
- von Sinner W., Lewall D.L.*: Hydatid Disease (Echinococcosis). In: The Imaging of Tropical Diseases. 2nd edit. Eds. P.E.S. Palmer, M.M. Reeder, Springer, Berlin, 2001, 205–353.
- Weinberg M.*: Séro-diagnostic de l'échinococose. *Ann. Inst. Pasteur.* 1909, 23: 472–502.
- Wilson J.F., Davidson M., Rausch R.L.*: A clinical trial of mebendazole in the treatment of alveolar hydatid disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1978, 118: 747–757.
- WHO Informal Working Group on Echinococcosis*: Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis. *Bull. Wld. Hlth. Org.* 1996, 74: 231–242.
- WHO*: WHO/OIE Manual on Echinococcosis in Humans and Animals. Eds. J. Eckert, M.A. Gemmell, F.-X. Meslin, Z. Pawlowski, World Health Organisation for Animal Health, Paris 2001.
- Witassek F., Burkhardt B., Eckert J., Bircher J.*: Chemotherapy of alveolar echinococcosis. Comparison of plasma mebendazole concentrations in animals and man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1981, 20: 427–433.

## Korrespondenzadresse

Prof. em. Dr. J. Eckert, c/o Institut für Parasitologie, Universität Zürich, Winterthurerstrasse 266a, CH-8057 Zürich, E-Mail: johannes.eckert@bluewin.ch

Manuskripteingang: 14. Oktober 2006  
Angenommen: 20. Oktober 2006