

## Das rote Blutbild bei der sekundären *Echinococcus multilocularis*-Infektion der Maus\*

E. Hinz, Hannelore Gehrig

### Einleitung

Veränderungen des roten Blutbildes als Folge einer Helmintheninfektion lassen sich auf verschiedene Ursachen zurückführen. Sie sind besonders deutlich ausgeprägt bei Parasiten, die sich durch Blutsaugen ernähren (z. B. Hakenwürmer), deren Eier durch Penetration von Darm- oder Blasenwand Blutungen erzeugen (z. B. Schistosomen) oder die bestimmte Stoffe — wie z. B. das Vitamin B<sub>12</sub> — dem Darminhalt des Wirtes selektiv entziehen können (z. B. *Diphyllobothrium latum*). Das pathologische Geschehen wird dabei von der Befallsstärke, d. h., der Anzahl der vom Wirtsorganismus beherbergten parasitischen Würmer bestimmt, so daß es zur Ausbildung von Anämien unterschiedlichen Schweregrades kommen kann.

Grundsätzlich andere Verhältnisse bestehen bei der Infektion von Zwischenwirten mit den Metazestoden der Taeniiden, insbesondere der *Echinococcus*-Arten, die als nicht aktiv bewegliche, durch endo- oder exogene Sprossungen wachsende Finnen bei natürlicher Infektion in den Organen oder bei experimenteller intraperitonealer Infektion in der Bauchhöhle angesiedelt sind und als raumfordernde Prozesse imponieren. Hier erfolgt weder ein direkter Blutentzug noch ist eine selektive Aufnahme für die Blutbildung essentieller Substanzen bekannt. Ob sich dennoch eine Beeinflussung hämatologischer Parameter ergibt, war Ziel von Untersuchungen am Modell der *Echinococcus multilocularis*-Infektion, über deren Ergebnisse hier berichtet wird.

### Material und Methode

Als Versuchstiere dienten 108 NMRI-Mäuse (Auszucht, Fa. Ivanovas/Kißlegg), die in Makrolonkäfigen (Typ II) auf Weichholzgranulat bei  $21 \pm 2^\circ \text{C}$  gehalten wurden. Eine konstante Luftfeuchtigkeit und ein fester Hell-Dunkel-Rhythmus konnten im Halterungsraum nicht vorgegeben werden. Als Nahrung standen den Versuchstieren die Standarddiät Altromin® sowie Leitungswasser ad libitum zur Verfügung.

Das Gesamtkollektiv der Versuchstiere setzte sich je zur Hälfte (54) aus NMRI-♂ und -♀ zusammen, die wiederum aus Subgruppen von jeweils 18 zu Versuchsbeginn 3, 6 oder 12 Wochen alten Tieren bestanden. Die intraperitoneale Infektion von je 12 (von 18) Mäusen aus jeder Subgruppe erfolgte auf bereits früher beschriebene

\*) Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft

Weise mit einer Suspension des von VOGEL auf der Schwäbischen Alb isolierten *Echinococcus multilocularis*-Stammes (7). Aufgrund des Sektionsbefundes wurden Mäuse mit höherem Befall (Parasitengewicht) zu einer Gruppe zusammengefaßt und der gleichen Anzahl von Tieren mit geringerer Befallsstärke gegenübergestellt, so daß der statistischen Auswertung (Varianzanalyse) das in Tabelle 1 dargestellte Modell zugrunde lag.

Die in zweiwöchigen Abständen bis 26 Wochen p. i. (Sektionsbeginn) jeweils um 8 Uhr begonnene Blutabnahme erfolgte durch Kappen der Schwanzspitze (nach vorangegangenem Erwärmen des Schwanzes in ca. 45° C warmem Wasser). Durch Randomisieren der Reihenfolge wurde vermieden, daß Unterschiede in den Blutwerten der Gruppen durch die diurnen Schwankungen hätten bedingt sein können.

TABELLE 1  
**Versuchstierzahl und Zellenbesetzung**  
 (Modell der 3fachen Varianzanalyse)  
 \*) Alter zum Zeitpunkt der Infektion

Geschlecht	Alter in Wochen*	Befallsstärke			Σ
		++	+	∅	
♂♂	3	6	6	6	18
	6	6	6	6	18
	12	6	6	6	18
	Σ	18	18	18	54
♀♀	3	6	6	6	18
	6	6	6	6	18
	12	6	6	6	18
	Σ	18	18	18	54
Σ	3	12	12	12	36
	6	12	12	12	36
	12	12	12	12	36
	Σ	36	36	36	108

## Ergebnisse

Grundlage für die Bewertung des Sektionsergebnisses stellt die als Parasitengewicht/Maus gemessene Befallsstärke dar. Durch die nach Ablauf der 26. Woche p. i. vorgenommene Sektion ließ sich ein bereits früher gewonnenes Ergebnis (8) bestätigen: Intraperitoneal überimpfte *Echinococcus multilocularis*-Metazestoden wachsen in NMRI-♀♀ ( $\bar{x}$  = 3,8 g) schneller als in ♂♂ (2,7 g). Das unterschiedliche Alter der Versuchstiere zum Zeitpunkt der Infektion wirkte sich dagegen im vorliegenden Versuch nicht auf die spätere Befallsstärke aus.

Neben der grundsätzlichen Fragestellung, ob die *E. multilocularis*-Infektion zu Veränderungen im roten Blutbild führt, sollte auch auf Unterschiede als Folge der bei den einzelnen Versuchstieren sehr heterogenen Befallsstärke geprüft werden. Aufgrund der Sektionsbefunde erfolgte daher eine nachträgliche Einteilung der infizierten Subgruppen in je 6 Tiere mit hohem (HB) oder geringem Befall (GB). Die während des Versuchszeitraumes gewonnenen Meßwerte wurden daraufhin entsprechend zugeordnet. Insgesamt konnten 36 HB-Tiere ( $\bar{x} = 5,1$  g Parasitengewicht) mit der gleichen Anzahl von GB-Tieren ( $\bar{x} = 1,4$  g) verglichen und der aus 36 nicht infizierten Mäusen bestehenden Kontrollgruppe gegenübergestellt werden.

#### Hämatokrit (Hk, l/l)

Unmittelbar vor der Infektion ließen sich geringfügige altersabhängige Unterschiede feststellen, wiesen doch die 3 Wochen alten Tiere mit einem Hk von 0,48 einen niedrigeren Wert auf als die anderen Altersgruppen ( $\bar{x}_6 = 0,52$ ;  $\bar{x}_{12} = 0,51$ ). Diese Differenz war jedoch innerhalb von 2 Wochen ausgeglichen. Über den gesamten Versuchszeitraum sind dann bei den im Alter von 3, 6 oder 12 Wochen infizierten ♂♂ und ♀♀ nahezu identische Veränderungen zu beobachten, allerdings mit einer stärker abnehmenden Tendenz bei den ♂♂. Lediglich der Einfluß der Infektion kommt in statistisch gesicherten Unterschieden zum Ausdruck ( $p < 0,001$ ). Die in Abbildung 1 dargestellten Kurvenverläufe lassen dies deutlich erkennen, wobei hervorzuheben ist, daß schon zwei Wochen p. i. nicht nur die Hk-Werte der Kontrollgruppe höher sind als die der infizierten Tiere, sondern daß sich zu diesem frühen Zeitpunkt bereits auch Differenzen zwischen den Tiergruppen mit unterschiedlicher Befallsstärke abzeichnen. Bei Versuchsabschluß haben diese Unterschiede ihr Maximum erreicht: stark befallene Tiere weisen dann mit 0,42 einen deutlich niedrigeren Hk auf als die schwach befallenen Mäuse (0,45), während der Hk der nicht infizierten Kontrollgruppe 0,49 beträgt.

#### Erythrozytenzahl (Erc, $10^{12}/l$ )

Was den Einfluß des Alters anbetrifft, so gelten für die Anzahl der Erc prinzipiell ähnliche Verhältnisse wie für den Hk. Mit  $6,7 \cdot 10^{12}$  enthält 1 l Blut bei den 3 Wochen alten Tieren signifikant weniger Erc als bei den anderen Altersgruppen ( $\bar{x}_6 = 8,2$ ;  $\bar{x}_{12} = 8,5$ ). Auch dieser Unterschied ist nach 2 Wochen aufgehoben. Darüberhinaus bestehen zu diesem Zeitpunkt hinsichtlich der Erythrozytenzahl auch zwischen ♂♂ (7,5) und ♀♀ (8,1) statistisch gesicherte Differenzen, die bis Versuchsabschluß bestehen bleiben ( $\bar{x}_{\text{♂♂}} = 8,1$ ;  $\bar{x}_{\text{♀♀}} = 8,7$ ). Anders als beim Hk kommt es jedoch bei den Erythrozyten über den Versuchszeitraum zu einer Zunahme. Dieses Ergebnis wird in erster Linie durch die Verhältnisse bei den nicht infizierten Tieren bestimmt (von 7,9 zu Versuchsbeginn auf 9,2 nach 26 Wochen). Allerdings verzeichnen auch die schwach befallenen Mäuse einen geringfügigen Anstieg (von 7,7 auf 8,4), während die Erythrozytenzahl bei den stark befallenen Tieren nahezu unverändert bleibt (von 7,9 auf 7,6). Die Verlaufskurven wurden in Abbildung 2 dargestellt.

#### Mittleres Zellvolumen der Erythrozyten (MCV, fl)

Die in der hier vorliegenden Versuchsreihe aus den Meßwerten von Hk und Erythrozytenanzahl ermittelten MCV-Werte (Tab. 2) liegen zu Versuchsbeginn deutlich höher als z. B. die von LOEB et al. (10) mit 40 - 60 fl für Mäuse angegebenen Durchschnittswerte und lassen klare Alters- und Geschlechtsunterschiede erkennen.

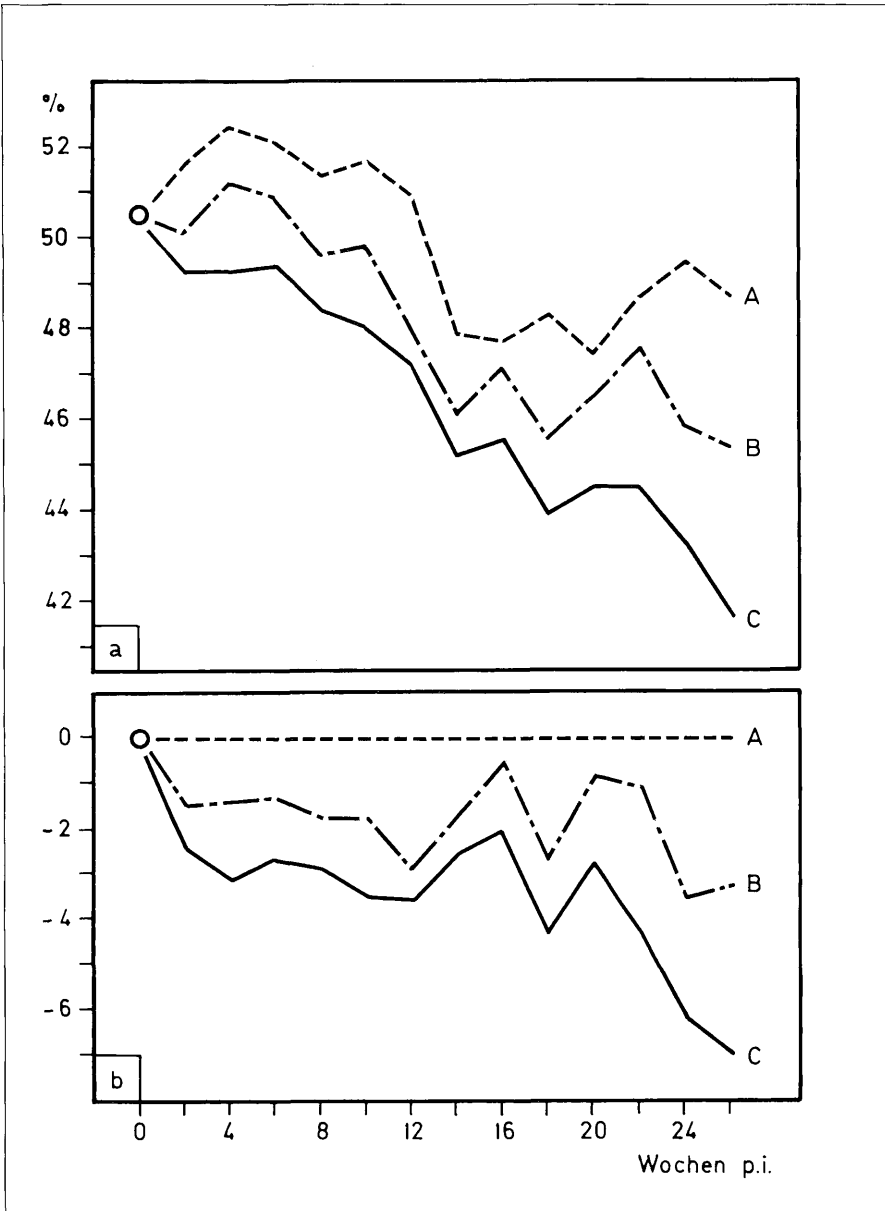


Abb. 1:

Der Einfluß der *Echinococcus multilocularis*-Infektion auf den Hämatokritwert der NMRI-Maus

- a = Verlaufskurve der Absolutwerte
- b = Differenzen zwischen infizierten und nicht infizierten Tieren
- A = nicht infizierte Tiere
- B = schwach befallene Tiere
- C = stark befallene Tiere

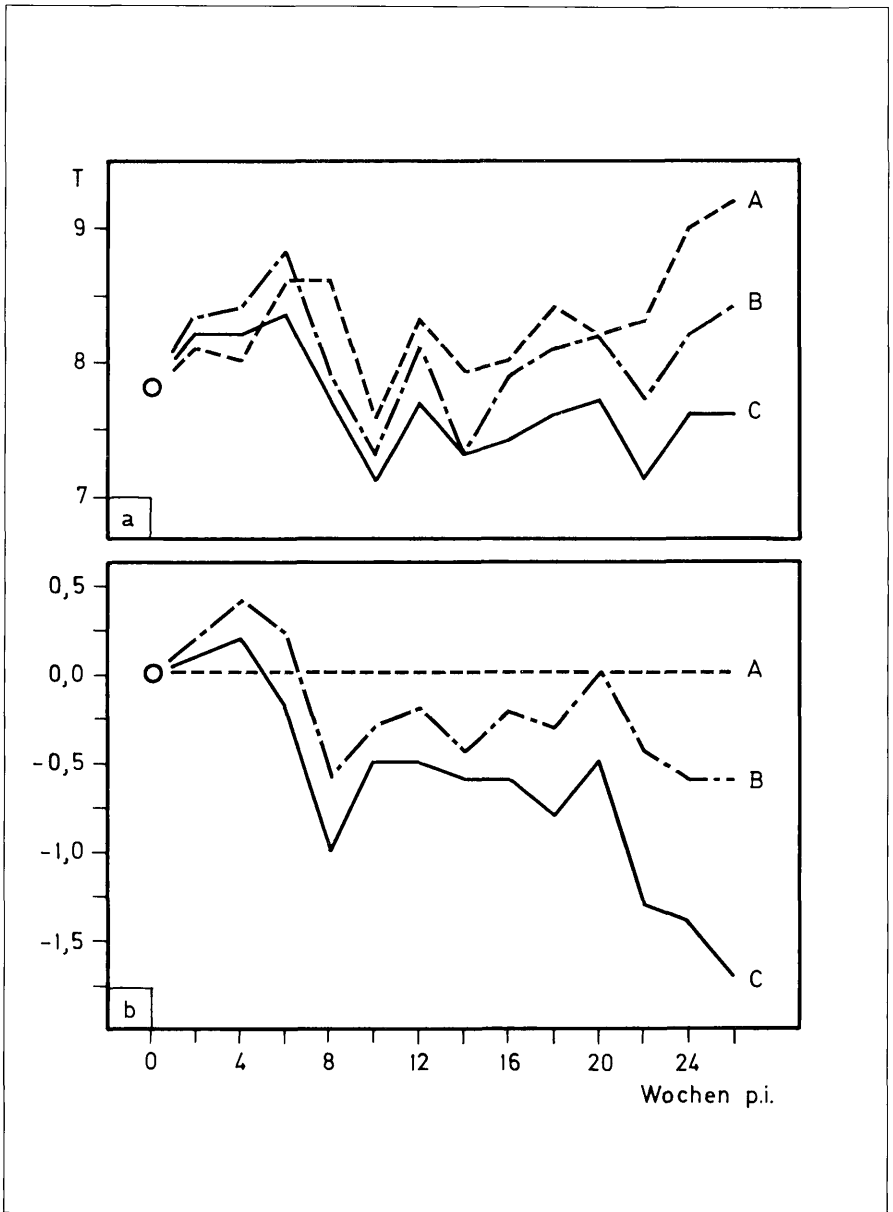


Abb. 2:  
Der Einfluß der *Echinococcus multilocularis*-Infektion auf die Erythrozytenzahl der NMRI-Maus

- a = Verlaufskurve der Absolutwerte
- b = Differenzen zwischen infizierten und nicht infizierten Tieren
- A = nicht infizierte Tiere
- B = schwach befallene Tiere
- C = stark befallene Tiere

TABELLE 2  
**Mittleres Zellvolumen der Erythrozyten (MCV) von NMRI-Mäusen unmittelbar vor der Infektion ( $\mu\text{m}^3$ )**

Geschlecht	Alter in Wochen			$\Sigma$
	3	6	12	
♂♂	77,1	66,9	62,9	69,0
♀♀	68,5	61,8	58,5	62,9
$\Sigma$	69,5	64,4	60,7	64,9

TABELLE 3  
**Abnahme des mittleren Zellvolumens der Erythrozyten (Differenz in  $\mu\text{m}^3$ ) von NMRI-Mäusen zwischen Versuchsbeginn und -abschluß (16 Wochen p. i.)**  
 \*) Alter zum Zeitpunkt der Infektion

Geschlecht	Alter in Wochen*	Befallsstärke			$\Sigma$
		++	+	$\emptyset$	
♂♂	3	13,9	21,2	26,7	20,6
	6	10,8	16,9	13,5	13,7
	12	7,7	10,1	14,4	10,7
	$\Sigma$	10,8	16,1	18,2	15,0
♀♀	3	11,2	13,9	21,6	15,6
	6	6,7	8,6	5,6	7,0
	12	5,4	2,7	0,4	2,8
	$\Sigma$	7,8	8,4	9,2	8,5
$\Sigma$	3	12,5	17,6	24,2	18,1
	6	8,7	12,8	9,5	10,3
	12	6,5	6,4	7,4	6,8
	$\Sigma$	9,3	12,2	13,7	11,7

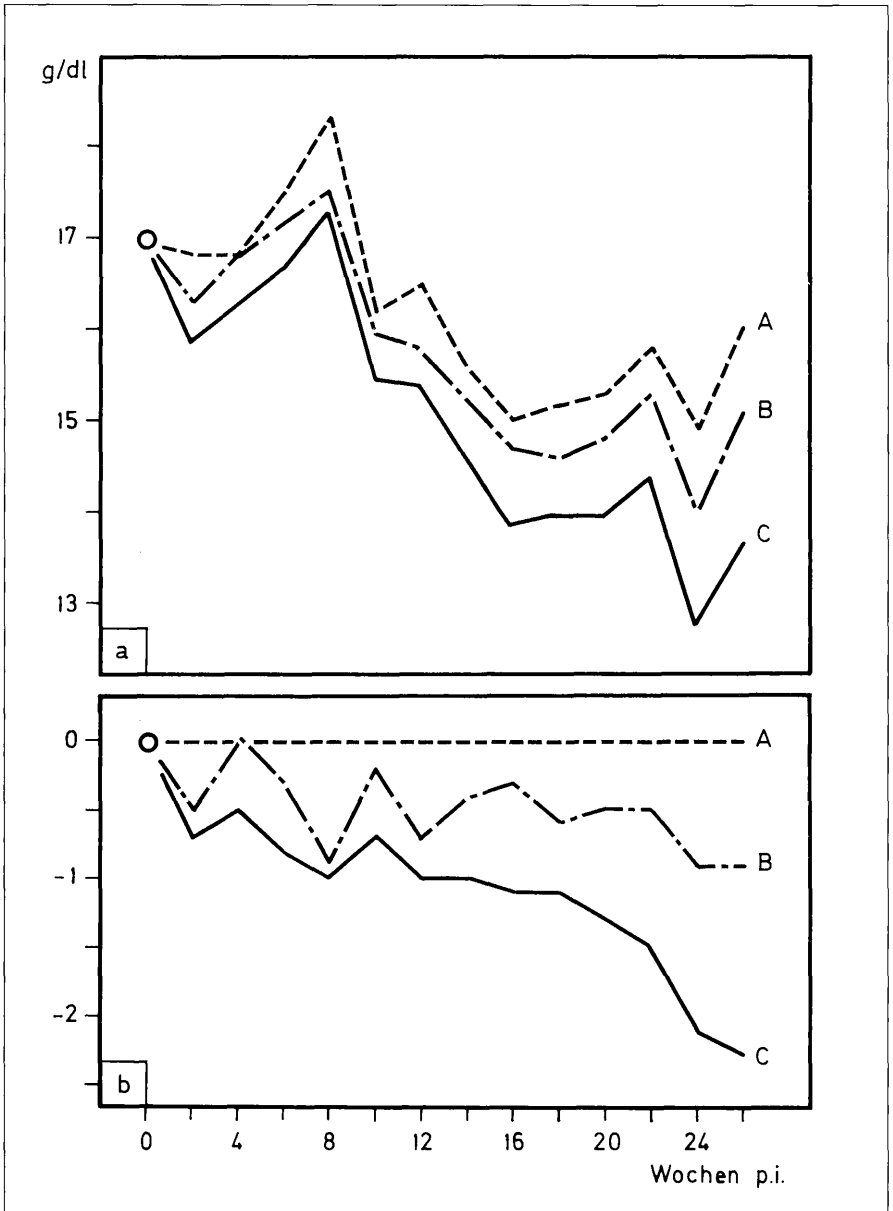


Abb. 3:  
Der Einfluß der *Echinococcus multilocularis*-Infektion auf den Hämoglobingehalt der NMRI-Maus

a = Verlaufskurve der Absolutwerte  
b = Differenzen zwischen infizierten und nicht infizierten Tieren  
A = nicht infizierte Tiere  
B = schwach befallene Tiere  
C = stark befallene Tiere

Erst ein mittleres MCV des Gesamtkollektivs von 51,2 fl bei Versuchsabschluß befindet sich im Bereich der angeführten Literaturangabe. Die in Tabelle 3 niedergelegten Differenzen zwischen den MCV vor der Infektion und denjenigen 26 Wochen p. i. weisen auf unterschiedliche Veränderungen in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter und Infektion hin. Die geringste Volumeneinbuße betrifft die stark befallenen Tiere, die höchste die Kontrollgruppe. Dies ist besonders für das männliche Teilkollektiv zu vermerken, deren MCV ohnehin stärker absinkt als das der ♀♀. D. h., bei hoher Befallsstärke werden weniger, jedoch relativ größere Erythrozyten neu gebildet, bei den Kontrolltieren deutlich mehr, wenn auch relativ kleinere rote Blutkörperchen.

#### Hämoglobulingehalt (Hb, g/l)

Parallel zu Hk und Erythrozytenzahl bestehen auch im Hb zu Versuchsbeginn altersabhängige Unterschiede ( $\bar{x}_3 = 153$ ;  $\bar{x}_6 = 177$ ;  $\bar{x}_{12} = 178$  g/l). Für dieses Kriterium gilt ebenfalls bereits zwei Wochen p. i. eine signifikante Differenz ( $p < 0,001$ ) zwischen infizierten und nicht infizierten Tieren, die sich während des Beobachtungszeitraumes ständig vergrößert (Abb. 3). Dabei ist vor allem die Gruppe mit hoher Befallsstärke betroffen. Ihr Hb ist 26 Wochen p. i. auf 137 abgesunken, während der Durchschnittswert für schwach befallene Tiere zu diesem Zeitpunkt 151, derjenigen der Kontrollgruppe 160 g/l beträgt.

#### Hämoglobingehalt des Einzelerythrozyten ( $Hb_E$ , pg)

Der aus Hb und Erythrozytenzahl errechnete  $Hb_E$  ist zu Versuchsbeginn bei den 3 Wochen alten NMRI-Mäusen am höchsten (23,1 pg gegenüber  $\bar{x}_6 = 21,8$ ;  $\bar{x}_{12} = 21,3$  pg). Darüberhinaus weisen ♂♂ über den gesamten Versuchszeitraum höhere Werte auf als ♀♀ bei insgesamt leicht abnehmender Tendenz (Gesamtdurchschnitt:  $\bar{x}$  ♂♂ = 20,0;  $\bar{x}$  ♀♀ = 19,3 pg). Keine Bedeutung für den Hb-Gehalt des Einzelerythrozyten hat dagegen die *Echinococcus*-Infektion.

### Diskussion

Die vor der Infektion ermittelten Ausgangswerte (Hämatokrit, Erythrozytenzahl, Hämoglobingehalt) passen in den Rahmen der in der Literatur für verschiedene Mäusestämme angegebenen Spannen (2, 3, 5, 6, 10, 11, 12, 13). Dabei ist hervorzuheben, daß die von uns bei NMRI-Mäusen gemessene Zahl der Erythrozyten eher im unteren Bereich, der Hämatokrit im oberen und der Hb-Gehalt deutlich im höchsten Bereich der publizierten Daten angesiedelt sind. Aus dieser Konstellation ergibt sich gegenüber den Literaturangaben eine deutliche Abweichung der berechneten MCV- und  $Hb_E$ -Werte.

Was die *E. multilocularis*-Infektion anbetrifft, so äußert sich ihr negativer Einfluß auf das rote Blutbild bereits wenige Wochen p. i., wobei Tiere mit hohem Befall die niedrigsten, nicht infizierte Tiere die höchsten Werte aufweisen, während ein geringer Befall durch intermediäre Hk-, Hb- und Erythrozytenwerte angezeigt wird. Die darin zum Ausdruck kommende Beziehung zwischen Befallsstärke und den Parametern des roten Blutbildes läßt sich für den Sektionszeitpunkt durch die statistische Analyse erhärten: Befallsstärke einerseits und Hk, Hb und Erythrozytenzahl andererseits sind signifikant negativ miteinander korreliert (vgl. Abb. 4).

Veränderungen des roten Blutbildes infolge Helminthenbefalls kleiner Laboratoriumstiere wurden häufig beobachtet, so u. a. bei der *Fasciola*-Infektion der Ratte (9, 14).



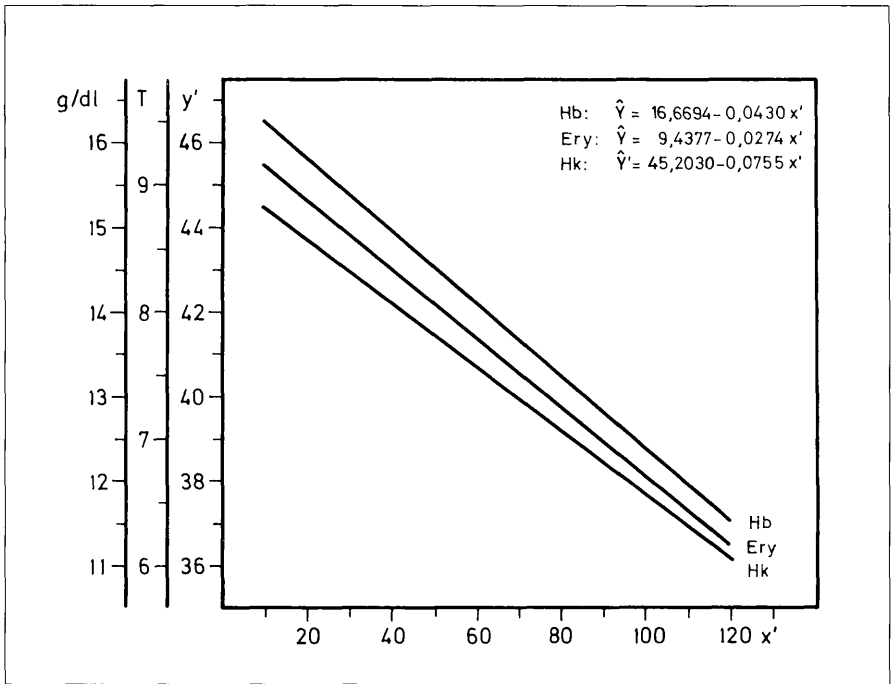


Abb. 4:

Die Abhängigkeit von Hämoglobingehalt, Erythrozytenzahl und Hämatokrit bei *Echinococcus multilocularis*-infizierten NMRI-Mäusen von der Befallsstärke

x = Echinococcengewicht in mg

$$x' = \sqrt{x}$$

g/dl = Hämoglobingehalt

T = Erythrozytenzahl ( $10^{12}/l$ )

y = Hämatokrit in %

$$y' = \arcsin \sqrt{p}$$

(Transformation von x und y zur Linearisierung der Funktionen)

bei der *Strongyloides papillosus*-Infektion des Kaninchens (1) oder bei der *Litomosoides carinii*-Infektion von *Mastomys natalensis* (4). In allen Fällen handelte es sich aber um Parasiten, deren Larven und/oder Adulte durch Wanderungen Blutungsanämien erzeugen können, deren Ausmaß eng mit der Befallsstärke korreliert ist. GRÜNER et al. (4) führen allerdings an, daß beim Befall mit *L. carinii* eine Abnahme der Blutwerte nicht ursächlich durch Blutungsanämien erklärt werden könnte. Die Frage nach den Ursachen der von uns selbst bei der Echinococcose beobachteten Veränderungen läßt sich ebenfalls noch nicht beantworten.

### Zusammenfassung

An intraperitoneal mit *Echinococcus multilocularis* infizierten NMRI-Mäusen wurden in 2-wöchigen Abständen Hämatokrit, Erythrozytenzahl und Hämoglobingehalt über einen Zeitraum von 26 Wochen gemessen und mit den Werten nicht infizierter Tiere

verglichen. Diese Parameter erwiesen sich bei infizierten Tieren gegenüber der Kontrollgruppe erniedrigt. Die Unterschiede ließen sich je nach Parameter bereits 2 - 8 Wochen p. i. nachweisen. Aufgrund der Sektionsbefunde konnte eine negative Korrelation zwischen Befallsstärke (Parasitengewicht) einerseits und Hämatokrit, Erythrozytenzahl und Hämoglobingehalt andererseits statistisch gesichert werden. Mittleres Zellvolumen und Hb-Gehalt der Einzelerythrozyten weisen dagegen andere Abhängigkeiten auf: die Volumeneinbuße ist bei der Kontrollgruppe am deutlichsten ausgeprägt. Der Hb<sub>E</sub>-Wert bleibt durch die *Echinococcus*-Infektion unbeeinflusst.

### Schlüsselwörter

*Echinococcus multilocularis*, Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Rotes Blutbild.

### Summary

#### The red blood picture in secondary *Echinococcus multilocularis* infection of mice

Haematocrit (PCV), number of erythrocytes (RBC) and haemoglobin content (Hb) have been measured biweekly in intraperitoneally with metacestodes of *Echinococcus multilocularis* infected NMRI-mice and were followed for a period of 26 weeks. When compared with the values of non-infected control animals the three parameters gave significantly lower figures for the infected mice. Depending on the parameter differences between infected and control animals could be detected as early as two to eight weeks after infection. Furthermore, results of dissection showed a negative correlation between worm burden (i. e. weight of *Echinococcus* cysts) on one hand and PCV, RBC and Hb on the other. Results on the mean cell volume (MCV) of the red blood cells and the mean cell haemoglobin (MCH) were different: There was a time-correlated decrease of MCV in all groups of animals, but most pronounced in the non-infected and least in the most heavily infected group. MCH was not influenced at all by the *E. multilocularis* infection.

### Key words

*Echinococcus multilocularis* , erythrocytes, haemaglobin, haematocrit, red blood picture.

### Literatur

1. BEZUBIK, D., STANKIEWICZ, M., SINSKI, E. (1971): The effect of UV-rays on the infective larvae of *Strongyloides papillosus* in the rabbit. II. Bloodpicture in rabbits infected with irradiated larvae. Acta parasit. pol. 19, 319-325.
2. BURNS, K. F., DE LANNOY, C. F. (1966): Compendium of normal blood values of laboratory animals, with indication of variations. I. Random-sexed populations of small animals. Toxic. appl. Pharmac. 8, 429-437.
3. GARDNER, M. V. (1947): The blood picture of normal laboratory animals. A review of the literature, 1936 - 1946. The mouse. J. Franklin Inst. 243, 172-176.
4. GRÜNER, D., ZAHNER, H., LÄMMLER, G. (1973): *Litomosoides carinii*-Infektion der *Mastomys natalensis*: Veränderungen hämatologischer Parameter. Z. Parasitenk. 42, 221-233.
5. HARDY, J.: Haematology of rats and mice. In: COTCHIN, E., F. J. ROE (ed.): Pathology of laboratory rats and mice, pp. 501-536. F. A. Dauts, Philadelphia , 1967.

6. HEINECKE, H. (1961): Das Blutbild der Maus (Eine Übersicht). II. das normale rote Blutbild. Z. Versuchstierk. 1, 141-159.
7. HINZ, E. (1972): Die Entwicklung des sekundären Echinococcus multilocularis in der experimentell infizierten Maus. Z. Tropenmed. Parasit. 23, 256-265.
8. HINZ, E., KIRSTEN, C. (1973): Die Befallstärke bei der sekundären Echinococcosse der Maus in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht der Versuchstiere und von der Infektionsdosis. Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A. 223, 130-136.
9. LÄMMLER, G., SCHUSTER, J. (1973): Fasciola hepatica-Infektion der Albinoratte. II. Veränderungen klinisch-chemischer und hämatologischer Parameter bei schwachem und starkem Leberegelbefall. Zbl. Vet. Med. B, 20, 715-728.
10. LOEB, W. F., BANNERMAN, R. M., RININGER, B. D., JOHNSON, A. J.: Hematologic disorders. In: BENIRSCHKE, K., GARNER, F. M., JONES, T. C. (Eds.): Pathology of laboratory animals 1, 889-1050. Springer-Verlag, New York/Heidelberg/Berlin, 1978.
11. PAYNE, B. J., LEWIS, H. B., MURCHISON, T. E., HART, E. A.: Hematology of laboratory animals. In: MELBY, E. C., ALTMANN, N. H. (Eds.): Handbook of laboratory animal science 3, 381-461. CRC Press, Inc., Cleveland, 1976.
12. SCARBOROUGH, R. A. (1930): The blood picture of normal laboratory animals. The mouse. Yale J. Biol. Med. 3, 272-276.
13. SCHERMER, S.: The blood morphology of laboratory animals. 3<sup>rd</sup>, F. A. Davis Company, Philadelphia, 1967.
14. SCHUSTER, J., LÄMMLER, G. (1973): Fasciola hepatica-Infektion der Albinoratte. I. Untersuchungen zur Entwicklung und Pathophysiologie. Z. Parasitenk. 41, 311-326.

**KORRESPONDENZADRESSE:**

Prof. Dr. Erhard Hinz und Hannelore Gehrig  
Abteilung für Parasitologie des Hygiene-Instituts

Im Neuenheimer Feld 324  
D-6900 Heidelberg

# ZOBODAT - [www.zobodat.at](http://www.zobodat.at)

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie](#)

Jahr/Year: 1987

Band/Volume: [9](#)

Autor(en)/Author(s): Hinz Erhard, Gehrig Hannelore

Artikel/Article: [Das rote Blutbild bei der sekundären Echinococcus multilocularis-Infektion der Maus. 79-89](#)