

Aus dem Pathologischen Institut der Medizinischen Akademie Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. med. H. MEESSEN)

Die experimentelle Chagas-Myocarditis der weißen Maus im elektronenmikroskopischen Bild

Von

EDUARDO MAC CLURE und REINHARD POCHE

Mit 8 Textabbildungen in 11 Einzeldarstellungen

(Eingegangen am 4. Juni 1960)

Die Chagas-Krankheit ist eine der am stärksten verbreiteten Volksseuchen Südamerikas (PINTO 1942, KÖBERLE 1959), und auch in Teilen von Mittel- und Nordamerika ist sie endemisch (ENOS und ELTON 1950, LARANJA u. Mitarb. 1956). Das vielgestaltige Krankheitsbild wurde von dem brasilianischen Arzt CARLOS CHAGAS (1909 a, b, 1910) erkannt und in großen Zügen beschrieben, nachdem er zuvor den Erreger, das Trypanosoma Cruzi, entdeckt und die Übertragung durch Raubwanzen (Triatoma infestans, Panstrongylus megistus, Rhodnius prolixus u. a.) aufgeklärt hatte (CHAGAS 1909 a).

Allgemein wird angenommen, daß die Wanzen nach dem Saugakt in der Nähe der Bißstelle Trypanosomen enthaltenden Kot absetzen, der dann beim Kratzen an die Finger des Opfers gelangt und entweder in die Bißwunde oder aber auch in den Bindegehätsack eingerieben wird. ELKELES (1959) dagegen glaubt, daß die Parasiten durch den Biß selbst übertragen werden. Weitere Infektionsmöglichkeiten sind: Blutübertragungen von Chagaskranken auf Gesunde, diaplacentare Infektion beim Fötus, Genuß von Trypanosomen enthaltender Muttermilch. Innerhalb weniger Tage nach der Infektion entwickelt sich eine entzündliche Schwellung der Eintrittsstelle und der regionalen Lymphknoten; von diesem „Primärkomplex“ aus kommt es dann unter dem Bilde einer schweren Infektionskrankheit mit Fieber, Leber-, Milz- und Lymphknotenschwellungen, Ödemen, Herzvergrößerung, Tachykardie und zentralnervösen Symptomen zur Generalisierung. Obwohl die Diagnose in diesem Stadium durch den Nachweis der im strömenden Blut reichlich vorhandenen Parasiten verhältnismäßig leicht zu stellen ist, wird das Krankheitsbild oft verkannt und als „Grippe“ oder „Glomerulonephritis“ angesehen. Erst von der 3.—4. Woche an nehmen die Parasiten im strömenden Blut wesentlich ab. Sie können in alle Körperzellen eindringen, bevorzugen aber die glatte und querestreifte Muskulatur und den Herzmuskel (VIANNA 1911, MAYER und DA ROCHA LIMA 1914, TORRES 1917, ANDRADE 1955, MIGNONE 1958 u. a.). In der Zelle wandeln sich die Trypanosomen zur rundlichen Leishmaniaform um (VIANNA 1911) und vermehren sich durch lebhafte Teilungen in einem fünftägigen Cyclus (ROMAÑA und MEYER 1942). Die Parasiten können ihre Wirtszelle weitgehend ausfüllen und so eine parasitäre Pseudocyste bilden. Einzelne Parasiten wandeln sich dann innerhalb ihrer Wirtszelle schon wieder in die Trypanosomaform um. Wenn die Pseudocyste rupturiert, können diese Trypanosomen neue Zellen infizieren, während die Leishmaniaformen zugrunde gehen und mit ihren toxisch wirkenden Zerfallsprodukten Anlaß zu entzündlichen Veränderungen geben (KÖBERLE 1959). Durch diese endogenen Reinfektionen kann über lange Zeit ein schwelender Krankheitsprozeß unterhalten werden. Daneben dürften aber auch exogene Reinfektionen durch neue Wanzenbisse, die sich bei manchen Patienten viele Jahre lang täglich wiederholen können, für die Progressivität der Krankheit verantwortlich sein (TORRES 1930).

Die bedeutendste Rolle unter allen Organmanifestationen bei der Chagas-Krankheit spielen die Herzveränderungen, die in jedem Stadium der Erkrankung ohne warnende Vorboten einen plötzlichen Herztod verursachen können. Ausführliche Beschreibungen der Chagas-Carditis finden sich bei KÖBERLE (1957)

und bei MIGNONE (1958). Man kann am Herzmuskel parenchymatöse und interstitielle Veränderungen unterscheiden. In der akuten Phase findet man in zahlreichen Herzmuskelzellen Parasiten. Abgesehen von einer möglichen Aufreibung durch eine parasitäre Pseudocyste sind die von Parasiten befallenen Herzmuskelzellen oft auffallend wenig verändert. In ihrer Umgebung dagegen findet man Herzmuskelzellen mit degenerativen Veränderungen wie Vacuolenbildung, Verfettung, trübe Schwellung (Degeneratio granulosa) sowie eine eigentümliche Homogenisierung und Verklumpung mit verstärkter Acidophilie, die von TORRES (1917) als ceroide Degeneration und von MAZZA, JÖRG und FEIJÓO (1938) als „lesão de Margarinos Torres“ bezeichnet worden ist. Das Interstitium zeigt in ganz akuten Fällen eine herdförmige, konfluierende oder diffuse, unspezifische entzündliche Infiltration — zunächst mit Leukocyten, die dann aber bald durch mononukleäre Zellen und Lymphocyten ersetzt werden. Im weiteren Verlauf findet man dann unterschiedlich große, herdförmig lokalisierte Zellinfiltrate aus Histiocyten, Makrophagen, Monocyten, Plasmazellen und einigen wenigen Leukozyten, die sich um rupturierte parasitäre Pseudocysten herum entwickeln. In diesen Herden erkennt man nicht selten noch freiliegende oder von Makrophagen phagacytierte Leishmanien. Andererseits entwickeln sich histiocytär-monocytäre Zellinfiltrate aber auch um degenerierte Herzmuskelzellen, vorwiegend solche mit ceroider Degeneration (Abb. 1a). Tritt keine exogene Reinfektion hinzu, so nehmen die Veränderungen des Herzmuskels im weiteren Verlauf immer mehr ab. Am Herzmuskel unterscheiden sich also die akute bzw. subakute Phase und die chronische Phase der Chagas-Krankheit im wesentlichen nur durch die Intensität der morphologischen Veränderungen, wenn auch bei chronischen Fällen vereinzelt epitheloidzellige Granulome, zum Teil sogar mit Riesenzellen, gefunden werden können.

Im Spätstadium der Erkrankung, das KÖBERLE (1959) im Gegensatz zur Chagas-Krankheit als „Chagas-Leiden“ bezeichnet, steht dann eine mächtige Herzhypertrophie mit Herzgewichten von mehr als 500 g, ja über 1000 g, im Vordergrund. Dabei ist der rechte Ventrikel meist verhältnismäßig stärker hypertrophiert als der linke. Histologisch zeigen diese Herzen meistens keine wesentliche chronische Myocarditis mehr; es finden sich aber — als Folge einer relativen Coronarisinsuffizienz — hypoxämische Herzmuskelnekrosen mit nachfolgender Fibrose und Aneurysmabildung, besonders in der Spitze der linken Herzkammer. Da die Kranken meistens zwar eine Tachykardie, dabei aber einen erniedrigten Blutdruck haben, ist diese Herzhypertrophie zunächst schwer erkläbar. KÖBERLE (1957, 1959) hat bei solchen Herzen, abgesehen von einer Schädigung des Reizleitungssystems, eine hochgradige Verminderung der parasympathischen Ganglienzellen im Bereich der Vorhofhinterwand festgestellt. Er nimmt an, daß in der akuten Phase der Chagas-Krankheit durch die Ruptur von parasitären Pseudocysten mit nachfolgendem Zerfall der Leishmanien eine Substanz freigesetzt wird, die die Nervenzellen elektiv auflöst. Diese Ansicht konnte durch Tierexperimente bestätigt werden (KÖBERLE 1956, DE ALCANTARA 1959). KÖBERLE sieht deshalb die chronische Chagas-Kardiopathie als eine „Cardiopathia parasympathicoprixa“ an. Das Herz stehe unter einem erhöhten Sympathicotonus und arbeite bei stark erhöhtem Sauerstoffverbrauch mit erhöhter Frequenz und könne auf Mehrbelastungen nicht mehr durch eine Erhöhung des Schlagvolumens, sondern nur noch durch eine weitere Steigerung der Frequenz reagieren.

Über die Biologie des *Trypanosoma Cruzi* hat in jüngster Zeit ELKELES (1959) ausführlich berichtet. Die ersten elektronenmikroskopischen Untersuchungen von *Trypanosoma Cruzi* in der Gewebekultur und in der Blut-Agar-Form wurden von MEYER, DE OLIVEIRA MUSACCHIO und DE ANDRADE MENDONCA (1959) durch-

geführt, und MAC CLURE und SCHULZ (1960) haben die Ultrastruktur der Parasiten in der Trypanosomaform und in der Leishmaniaform weiter aufgeklärt. In der vorliegenden Arbeit soll über elektronenmikroskopische Untersuchungen des Herzmuskels der Maus während der akuten Phase der experimentellen Chagas-Myocarditis berichtet werden.

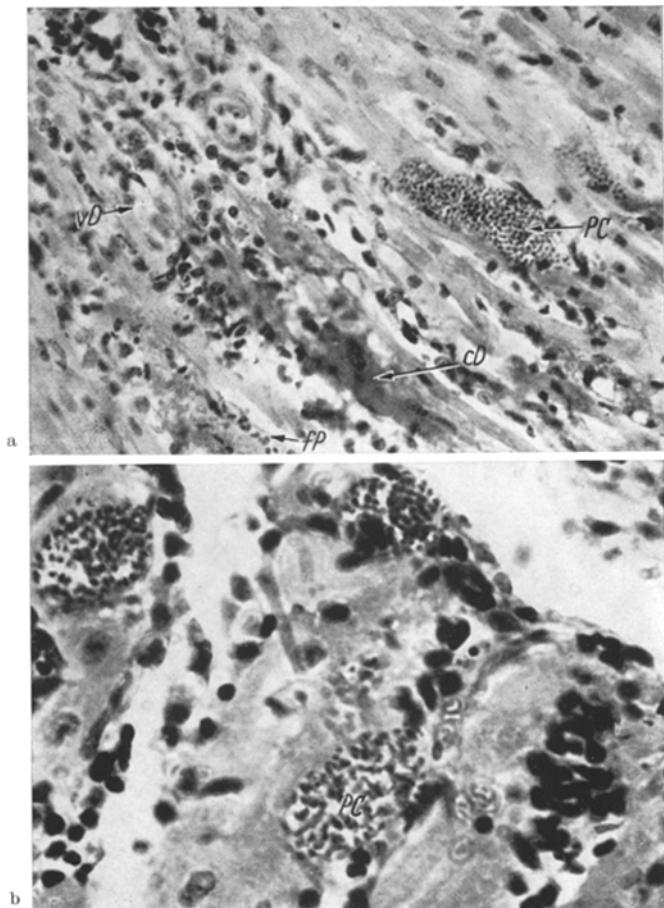


Abb. 1. a Chagas-Myocarditis beim Menschen. Parasitäre Pseudocyste in einer Herzmuskelzelle *PC*. Parasiten im Interstitium *fP*, vacuolare *vD* und ceroide Degeneration *cD* der Herzmuskelzellen. In der linken Bildhälfte interstitielle Zellinfiltrate mit Histiocyten, Makrophagen, Monocyten, Plasmazellen, Lymphocyten und nur einzelnen Leukocyten. b Experimentelle Chagas-Myocarditis der Maus nach einmaliger Infektion. Parasitäre Pseudocysten *PC*, interstitielle Infiltration mit mononukleären Zellen. Lichtmikroskopisch, HE-Färbung. Vergrößerungen: a 125:1 (07113), b 300:1 (06714)

Material und Methode

Unsere Untersuchungen wurden an sieben mit *Trypanosoma Cruzi* infizierten, erwachsenen, weißen Mäusen, die uns freundlicherweise die Firma Bayer, Wuppertal¹, zur Verfügung gestellt hatte, durchgeführt. Die Tiere wurden nach 14–20 Tagen in Äthernarkose

¹ Herrn Dr. R. GÖNNERT, Chemotherapeutisches Institut der Farbenfabriken Bayer A.G., Wuppertal-Elberfeld, möchten wir an dieser Stelle herzlich danken.

durch Eröffnung des Thorax und sofortige Herausnahme des Herzens getötet. Kleine Herzmuskelstückchen von etwa 1 mm Kantenlänge wurden im Kühlschrank bei +4° C etwa 1 Std lang in 1%iger, gepufferter Osmiumtetroxydösung nach PALADE fixiert, anschließend gewaschen, mit Aceton entwässert und bei +60° C in Vestopal-W eingebettet. Die Blöcke wurden mit einem Porter-Blum-Ultramikrotom geschnitten, und die Schnitte wurden in dem RCA-Elektronenmikroskop EMU 3 C bei einer Strahlenspannung von 50 kV untersucht. Außerdem wurde Herzmuskelgewebe zur lichtmikroskopischen Untersuchung in 10%igem Formalin fixiert.

Befunde

Lichtmikroskopisch (Abb. 1 b) finden sich im Herzmuskel der infizierten Mäuse parasitäre Pseudocysten in Herzmuskelzellen und in Makrophagen, sowie eine

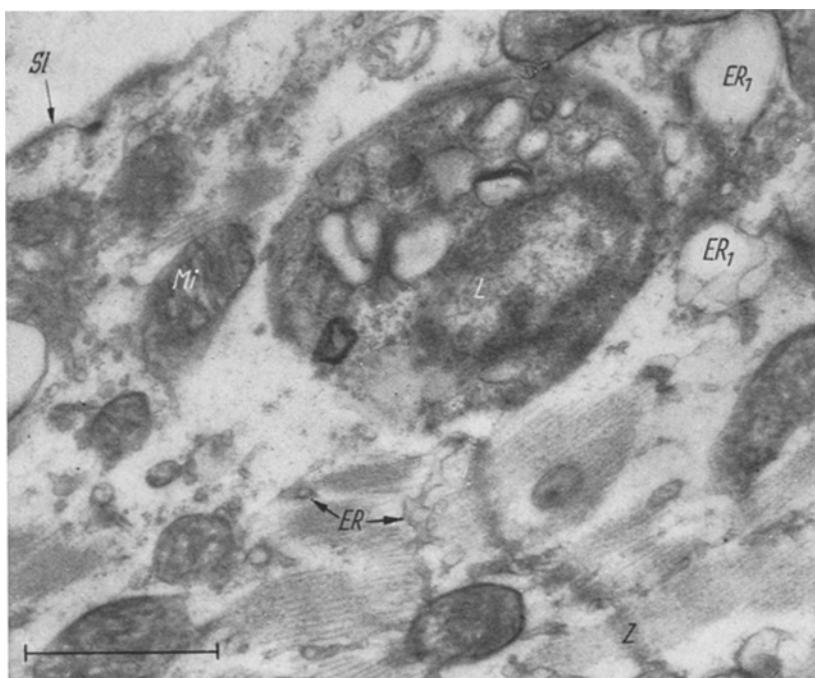


Abb. 2. Experimentelle Chagas-Myocarditis der Maus. *Trypanosoma Cruzi* in der Leishmaniaform *L* in einer Herzmuskelzelle. Das endoplasmatische Reticulum der Herzmuskelzelle *ER* ist nur in der unmittelbaren Umgebung des Parasiten geschwollen *ER_i*. Sarkolemm *Sl*, Z-Streifen *Z* der Myofibrillen, Mitochondrien *Mi*. Elektronenoptisch 8230:1, Endvergrößerung 25000:1 (1240 Å/59)

herdförmige interstitielle Myocarditis mit Infiltraten von Histiocyten, Monocyten, Makrophagen, Plasmazellen und nur einzelnen Leukocyten. Außerdem fallen hin und wieder einige klaffende, aber meist optisch leer erscheinende Blutcapillaren auf. In der Umgebung der Parasitenherde zeigen einige Herzmuskelzellen kleine Vacuolen (vacuolare Degeneration) oder eine umschriebene Homogenisierung mit vermehrter Eosinophilie (sog. ceroide Degeneration). Die Parasiten erscheinen als kleine runde Gebilde. Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man bei ihnen neben dem Kern auch den Blepharoplasten.

Elektronenmikroskopisch zeigen viele Herzmuskelzellen ein ganz normales Bild. Der Herzmuskel der Maus weist gegenüber dem Herzmuskel der bisher von uns untersuchten Säugetiere, wie Ratte, Siebenschläfer, Meerschweinchen, Hund und

Kalb sowie auch gegenüber dem Herzmuskel des Menschen, gewisse Besonderheiten auf. So ist bei der Maus das Sarkolemm nicht so fest an die Z-Membranen angeheftet wie bei den anderen genannten Species; demzufolge ist auch die sonst

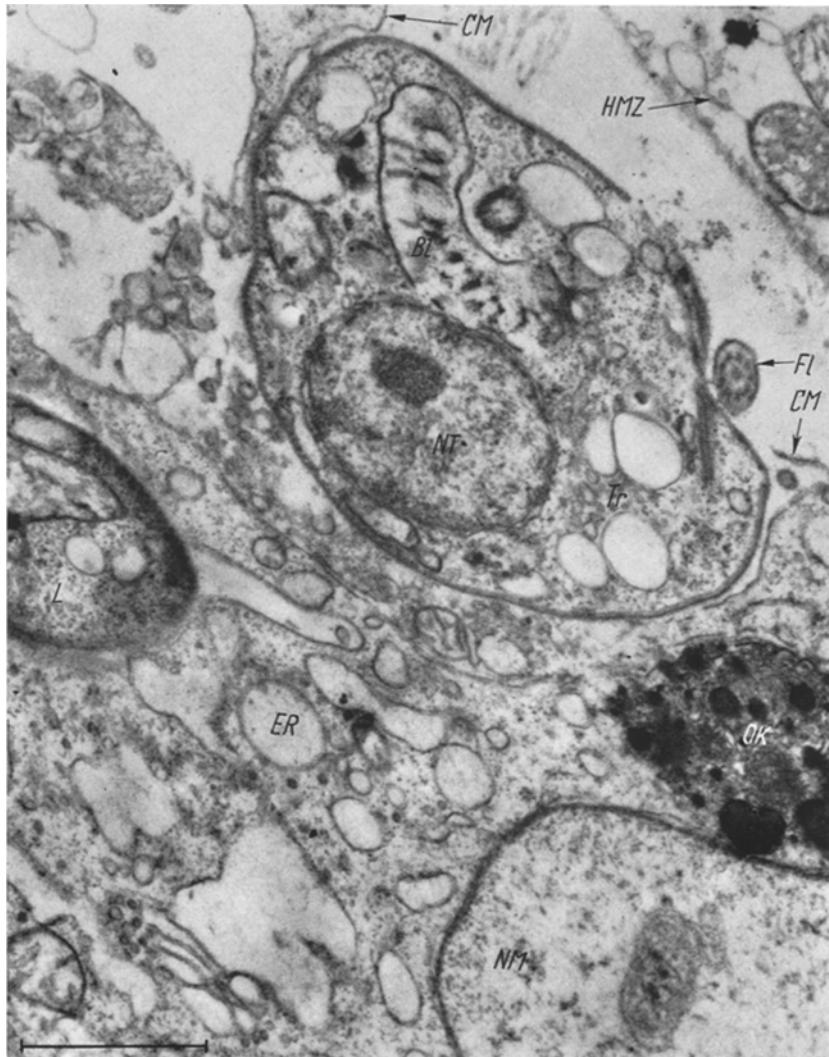


Abb. 3. Experimentelle Chagas-Myocarditis der Maus. Trypanosoma Cruzi *Tr* mit Flagellum *Fl* beim Eindringen in einen Makrophagen. Kern des Parasiten *NT*, Blepharoplast *Bl*. Kern des Makrophagen *NM*, endoplasmatisches Reticulum des Makrophagen *ER*, osmophiler Körper *OK* im Cytoplasma des Makrophagen. Die Zellmembran des Makrophagen *CM* zeigt große Lücken. In dem Makrophagen findet sich ein weiterer Parasit in der Leishmaniaform *L*. Herzmuskelzelle *HMZ*. Elektronenoptisch 8230:1, Endvergrößerung 24000:1 (1254 B/59)

so charakteristische Arkadenstruktur des Sarkolemmms kaum zu beobachten. Die wichtigste Besonderheit aber ist, daß die Tubuli des transversalen Kanälchen-systems, die durch Einstülpungen des Sarkolemmms entstehen und die Herzmuskelzellen in Höhe der Z-Streifen transversal durchqueren (LINDNER 1957,

POCHE 1958 c, 1959 a), bei der Maus sehr wenig entwickelt sind. Die Tubuli sind so klein und eng, daß sie normalerweise kaum zu erkennen sind und erst unter

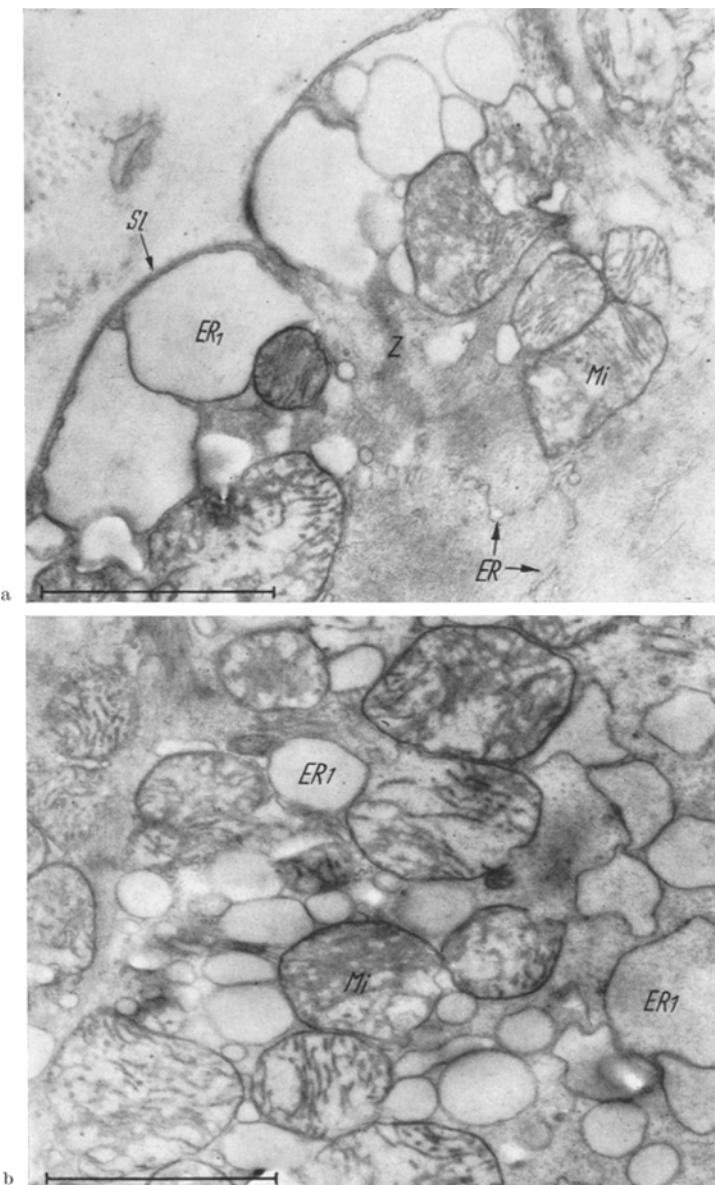


Abb. 4 a u. b. Herzmuskel der Maus bei experimenteller Chagas-Myocarditis. a Hochgradige Schwellung der unmittelbar unter dem Sarkolemm *Sl* gelegenen Anteile des endoplasmatischen Reticulums *ER₁*. Im Innern der Herzmuskelzelle noch intaktes endoplasmatisches Reticulum *ER*. Die Mitochondrien *Mi* nur geringgradig geschwollen. Z-Streifen der Myofibrillen *Z*. b Diffuse Schwellung des endoplasmatischen Reticulums *ER*. Nur geringgradige Schwellung der Mitochondrien *Mi*. Elektronenoptisch 13 650:1, Endvergrößerung 30 000:1 (a 1241 A/59, b 1241 B/59)

pathologischen Bedingungen zum Teil etwas deutlicher hervortreten (Abb. 5). Dagegen ist das endoplasmatische Reticulum (longitudinales System des Sarko-

plasmareticulums, LINDNER 1957) im Herzmuskel der Maus sehr deutlich ausgeprägt (Abb. 2). In der Nähe der Kerne findet man gewöhnlich einen kleinen Golgi-

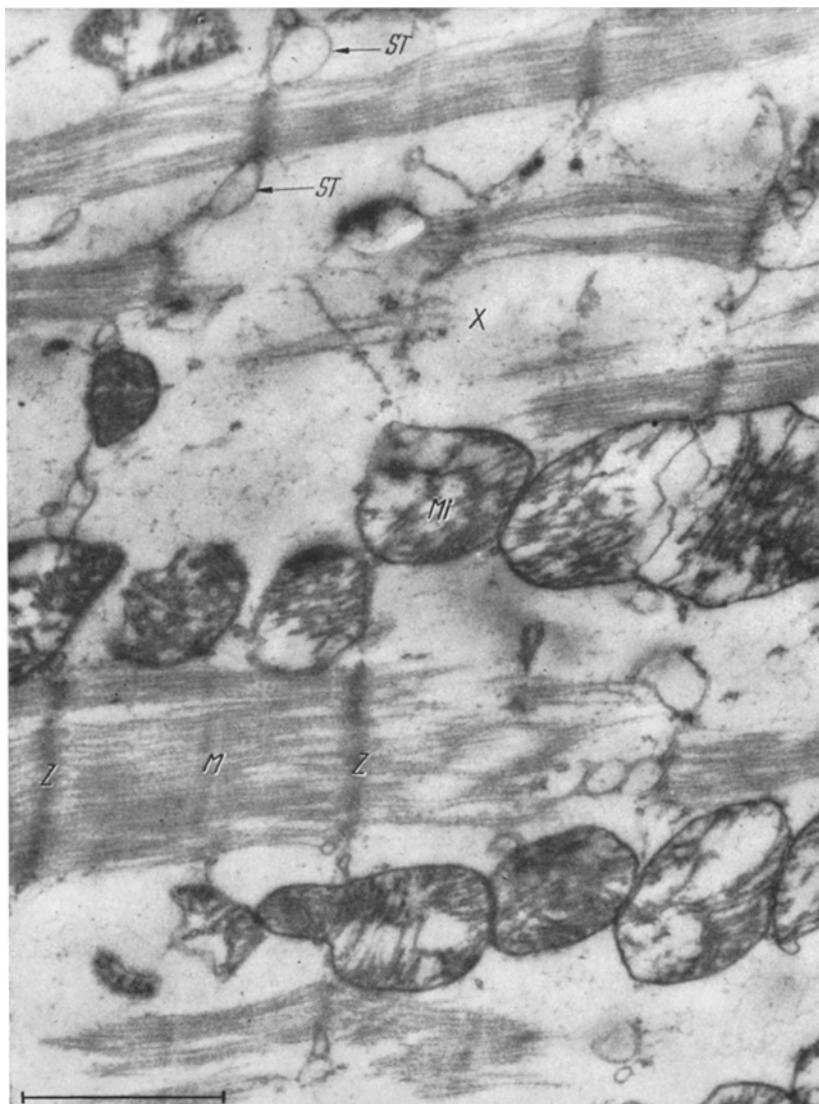


Abb. 5. Herzmuskel der Maus bei experimenteller Chagas-Myocarditis. Schweres Zellödem der Herzmuskelzelle mit Auseinanderdrängung, Aufsplitterung und beginnendem Zerfall (\times) der Myofibrillen. An den weitgehend erschlafften Myofibrillen sind die Z-Streifen Z und die M-Linien M erkennbar. Die in Höhe von Z verlaufenden Tubuli des transversalen Kanälchensystems sind leicht erweitert ST . Die Mitochondrien nur leicht geschwollen Mi . Elektronenoptisch 8230:1, Endvergrößerung 26000:1 (1230 C/59)

Apparat. Wie der Herzmuskel der anderen genannten Species zeigt auch der Herzmuskel der Maus einen cellulären Aufbau (vgl. POCHE und LINDNER 1955).

Die Parasiten können im Herzen sowohl in der Leishmaniaform als auch in der Crithidia- und Trypanosomaform angetroffen werden. In den Herzmuskelzellen

liegen sie gewöhnlich in der Leishmaniaform vor. Abb. 2 zeigt einen Parasiten in einer Herzmuskelzelle, die selbst noch auffallend wenig verändert ist. Es findet

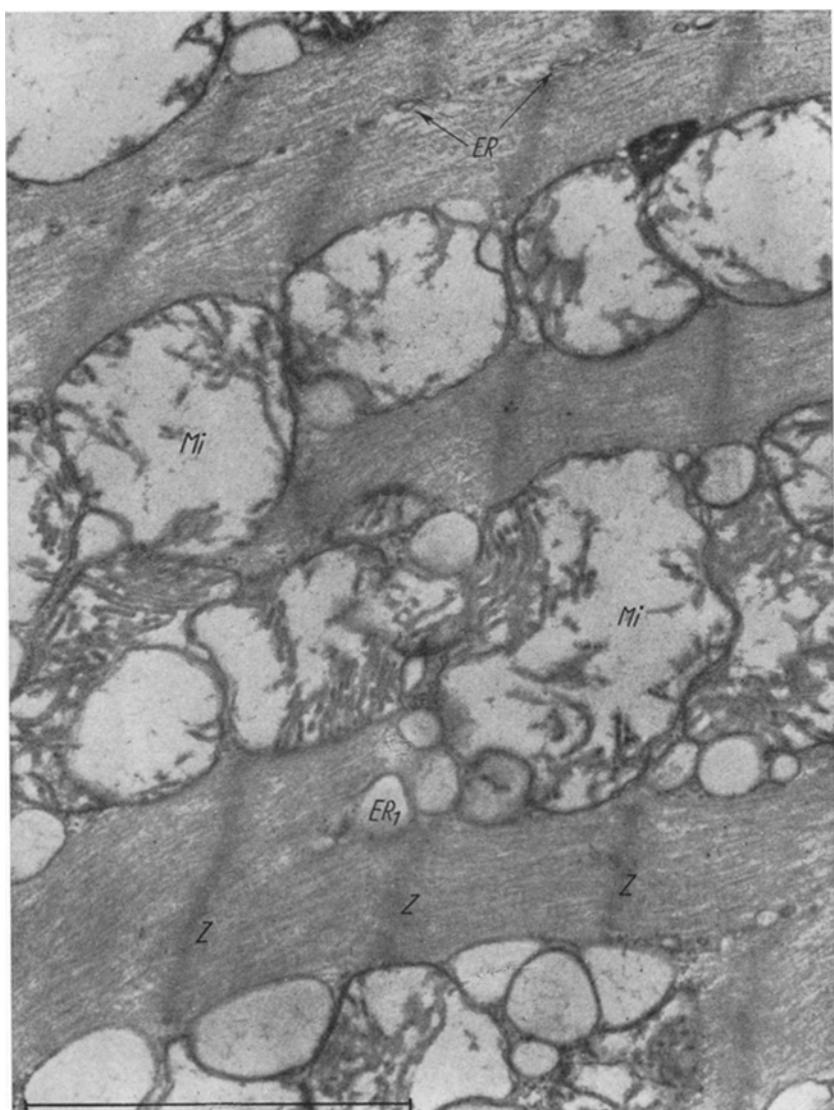


Abb. 6. Experimentelle Chagas-Myocarditis der Maus. Herzmuskelzelle mit hochgradig geschwellenen Mitochondrien *Mi*. Die Myofibrillen sind stark kontrahiert und lassen nur Z-Streifen *Z* erkennen. Das endoplasmatische Reticulum ist teils intakt *ER*, teils leicht geschwollen *ERi*. Elektronenoptisch 16140:1, Endvergrößerung 50000:1 (1238 C/59)

sich nur eine Schwellung des endoplasmatischen Reticulums in der unmittelbaren Umgebung des Parasiten. In der Leishmaniaform sind die Parasiten rund bis oval und unbegeißelt. An der Innenseite der Zellmembran finden sich — wie auch bei der Trypanosomaform — zahlreiche Fibrillen, die in regelmäßigen Ab-

ständen nebeneinanderliegen. Diese Fibrillen erscheinen innen hell und stellen feine Röhren dar, die die äußere Membran des Parasiten verstärken. Der Blepharoplast erscheint geschwollen, und seine helixartig angeordnete Innenstruktur ist etwas aufgelockert. Das Parabasalkorn fehlt. Die Zellkerne der Leishmaniaformen sind rund und chromatinreich. Der Golgi-Apparat und die Mitochondrien sind gut entwickelt. Im Cytoplasma der Leishmanien finden sich außerdem reiserbündelartige, lange, filamentöse Gebilde, die entweder die Vorstufen der neu

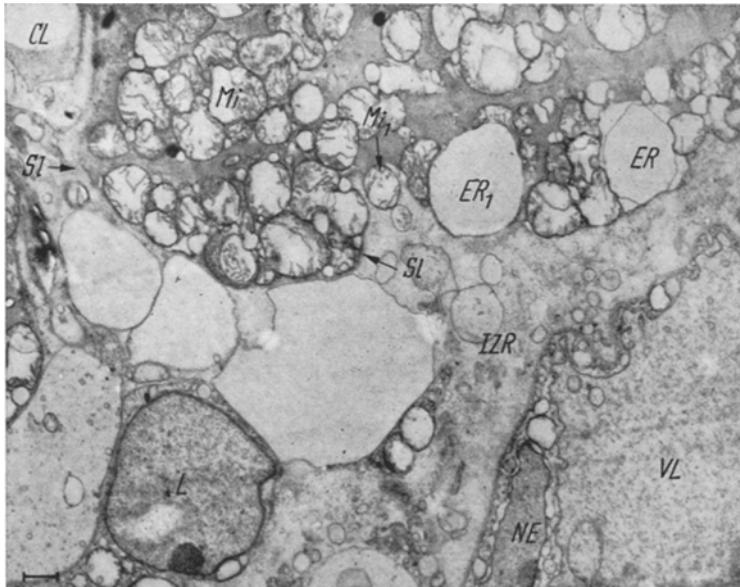
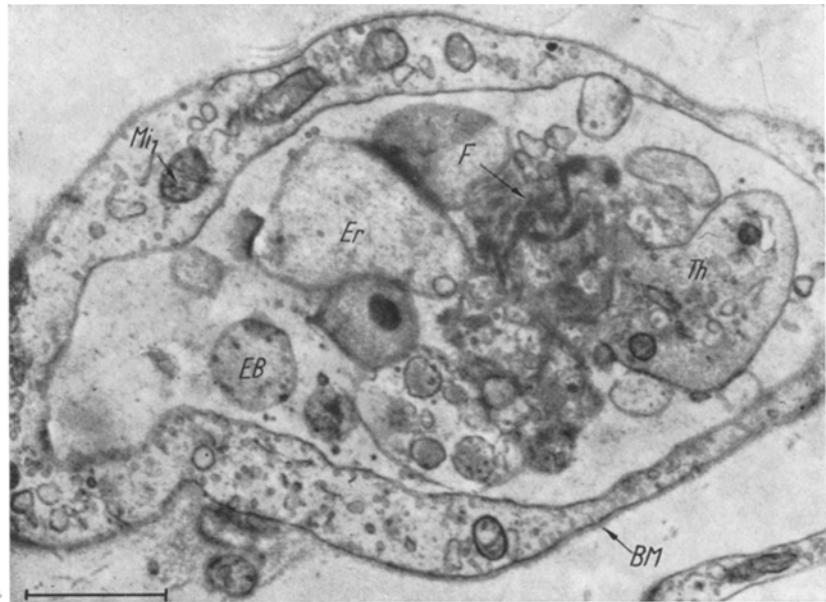


Abb. 7. Experimentelle Chagas-Myocarditis der Maus. Herzmuskelzelle mit geschwollenen Mitochondrien Mi und hochgradig blasig geschwollenem endoplasmatischem Reticulum ER . Das Sarkolemm SL ist nur stellenweise erhalten. An manchen Stellen treten Mitochondrien Mi_t und blasenförmig geschwollenes Endoplasmareticulum ER_t aus der Herzmuskelzelle aus. Im Interzellularraum IZR eine graue, eiweißreiche Flüssigkeit, in der zahlreiche, verschieden große Bläschen schwimmen sowie ein Lymphocyt L . Rechts im Bild eine kleine Vene VL mit einem sehr flachen Endothel, dessen endoplasmatisches Reticulum großblasig geschwollen ist. Kern der Endothelzelle NE . Links oben im Bild eine Blutcapillare CL . Elektronenoptisch 1700:1, Endvergrößerung 4000:1 (1229 C/59)

zu bildenden Geißeln oder aber Teile des Spindelapparates (Spindelfasern) darstellen. Außer in den Herzmuskelzellen werden die Parasiten auch frei im Interstitium gefunden. Abb. 3 zeigt einen Parasiten in der Trypanosomaform, der sich dicht an einen Makrophagen angelegt hat und offenbar gerade phagocytiert wird bzw. in die Zelle eindringt. In unseren Präparaten haben wir die meisten Parasiten in Makrophagen gesehen, wo sie sich offenbar ebenfalls durch Teilung vermehren können. Hervorzuheben ist, daß die in den Makrophagen gefundenen Parasiten sowohl der Leishmaniaform als auch der Trypanosomaform entsprechen können (vgl. MAC CLURE und SCHULZ 1960).

Außer normalen Herzmuskelzellen und solchen mit Parasiten finden sich nun aber sehr zahlreiche *pathologisch veränderte Herzmuskelzellen*. Sehr häufig ist das *endoplasmatische Reticulum* stark geschwollen. Die Schwellung kann diffus sein und der Herzmuskelzelle im ganzen ein vacuoläres Aussehen verleihen, sie kann



a



b

Abb. 8a u. b. Blutcapillaren des Herzmuskels der Maus bei experimenteller Chagas-Myocarditis.
 a Blutcapillare mit kleinem Thrombus. Thrombocyt Th, Fibrin F, ausgelaugte Erythrocyten Er, Endothelbläschen EB. Endothelzelle mit Mitochondrien Mi. Die Basalmembran BM ist der Endothelzelle als schmaler grauer Streifen vorgelagert. Elektronenoptisch 5900:1, Endvergrößerung 18 000:1 (1504 Å/60). b Teil einer Blutcapillare und einer Herzmuskelzelle. Die Lüftung der Capillare L durch eine starke ödematöse Schwellung des Endothels Eö eingeengt. Im oberen Teil des Bildes eine Endothelzelle zerstört, es finden sich nur noch Reste der Zellmembran RM. Der interzelluläre Raum zwischen der Basalmembran der Capillare BM und der Perimembran der Herzmuskelzelle PeM ist mit einer feinkörnigen grauen Substanz ausgefüllt. Protomembran der Herzmuskelzelle PrM. Die Mitochondrien der Herzmuskelzelle Mi mäßig geschwollen. Unter dem Sarkolemm einige erweiterte Bläschen des endoplasmatischen Reticulums ER₁. Elektronenoptisch 13 650:1, Endvergrößerung 36 000:1 (1195 Å/59)

aber auch auf die unter dem Sarkolemm gelegenen Anteile des endoplasmatischen Reticulums beschränkt sein (Abb. 4). Die Tubuli des transversalen Kanälchen-systems sind nur in sehr schwer veränderten Herzmuskelzellen leicht erweitert (Abb. 5). Unabhängig von der Schwellung des endoplasmatischen Reticulums oder aber auch gleichsinnig mit dieser findet man alle Grade der Mitochondrienschwellung. In den schwersten Fällen sind die *Mitochondrien* sehr stark vergrößert, ihre Matrix ist völlig aufgehellt und die Innenmembranen sind hochgradig reduziert (Abb. 6). Schließlich können stark geschwollene Mitochondrien auch konfluieren. In Zellen mit hochgradig geschwollenen Mitochondrien sind die Myofibrillen oft stark kontrahiert. Das *Grundsarkoplasma* kann mehr oder weniger stark aufgehellt sein, so daß die einzelnen Zellorganellen schließlich in einer wasserklaren Flüssigkeit zu schwimmen scheinen. Gleichzeitig mit diesem *Zellödem* kommt es zu einer pinselartigen Aufsplitterung der *Myofibrillen*, die in solchen Zellen gewöhnlich weitgehend erschlafft sind und schließlich zu einem Zerfall der kontraktilen Substanz (Abb. 5). Dabei hellt sich mit zunehmendem Zellödem auch der *Kern* der Herzmuskelzellen mehr und mehr auf. Die Mitochondrien sind in solchen Herzmuskelzellen leicht bis mittelgradig geschwollen. Eine Fettvermehrung haben wir nur ausnahmsweise einmal in einigen Herzmuskelzellen gefunden; aber auch in diesen Zellen war die Verfettung nicht so stark, daß sie lichtmikroskopisch aufgefallen wäre.

Im *Interstitium* erkennt man in der unmittelbaren Nachbarschaft von sehr stark veränderten Herzmuskelzellen ein eiweißreiches *Ödem*. In der blaß-opaken Ödemflüssigkeit finden sich zahlreiche, verschieden große, helle Vacuolen. Manchmal scheint an derartigen Stellen das Sarkolemm der Herzmuskelzellen zerstört zu sein, so daß geschwollene Bläschen des endoplasmatischen Reticulums sich ablösen und gemeinsam mit geschwollenen Mitochondrien aus der Herzmuskelzelle austreten können (Abb. 7). Die in den extracellulären Raum ausgetretenen Herzmuskel-Mitochondrien erleiden dort eine lamellenförmige Transformation, ähnlich wie sie SCHULZ (1956, 1957) im Alvoelarepithel, besonders bei CO₂-Atmung, und in einzelnen Tumorzellen, SCHLIPKÖTER u. Mitarb. (1958) an isolierten Lebermitochondrien nach Inkubation in oligomerer Kieselsäure und MÖLBERT und ARNESEN (1960) in der Nebennierenrinde nach Formalinstress gesehen haben.

Die *Blutcapillaren* zeigen elektronenmikroskopisch viel schwerere Veränderungen, als es nach dem lichtmikroskopischen Bild den Anschein hat. Bei den meisten Blutcapillaren finden sich sehr lebhafte Membranvesiculationen der Endothelzellen. Die Endothelzellen sind mehr oder weniger stark geschwollen und ihr Cytoplasma ist entsprechend aufgehellt. Dieses Zellödem der Endothelzellen bewirkt an manchen Stellen eine starke Einengung der Capillarlichtung. Das Blutplasma erscheint in den verengten Capillarlichtungen sehr elektronendicht und die Erythrocyten sind mehr oder weniger stark ausgelaugt. Einzelne Endothelzellen sind völlig verloren gegangen; an solchen Stellen erkennt man dann nur noch die Basalmembran mit Resten der Zellmembran und kleinen tropfenförmigen Abschnürungen, die den Vesiculationen an der Zellmembran der verlorengegangenen Endothelzelle entsprechen (Abb. 8 b). In einzelnen Blutcapillaren schließlich findet man Mikrothromben, die aus Thrombocyten, Fibrinfäden, Endothelzotten, kleinen Endothelblasen und mehr oder weniger stark

ausgelaugten Erythrocyten bestehen (Abb. 8a). Außerdem kann man im Interstitium die verschiedensten Entzündungszellen antreffen. Am zahlreichsten vertreten sind die Makrophagen. Daneben findet man aber auch Histiocyten, Monocyten, Plasmazellen, Lymphocyten und Leukocyten.

Diskussion

Bei der Chagas-Myocarditis lassen sich sowohl mit dem Lichtmikroskop als auch mit dem Elektronenmikroskop parenchymatöse und interstitielle Veränderungen des Herzmuskelzells unterscheiden. Die von Parasiten befallenen Herzmuskelzellen behalten zunächst ihre Querstreifung und ihre Längsfibrillierung und erscheinen auffallend wenig alteriert (VIANNA 1911, TORRES 1917, PINTO 1942, ENOS und ELTON 1950 u. a.). Ganz ähnlich verhalten sich auch die Zellen in infizierten Gewebekulturen (BOCK, KOLLERT und GÖNNERT 1959). Im elektronenmikroskopischen Bild einer infizierten Herzmuskelzelle konnten wir nur in der unmittelbaren Umgebung des Parasiten eine Schwellung einzelner Elemente des endoplasmatischen Reticulums feststellen. Erst während der Vermehrung der Leishmaniaform kommt es zu stärkeren Parenchymenschädigungen, die dann aber nicht nur die von Parasiten befallenen Zellen, sondern auch andere Herzmuskelzellen betreffen, besonders dann, wenn bereits Pseudocysten rupturiert und Leishmaniaformen zugrunde gegangen sind. Am auffallendsten ist bei den veränderten Herzmuskelzellen die starke Schwellung des endoplasmatischen Reticulums, die subsarkolemmal beginnt. In den Herzmuskelzellen kann sich außerdem ein Zellödem entwickeln, das zur Aufsplitterung der Myofibrillen und zur Auflösung der kontraktile Substanz führt, ähnlich wie es POCHE (1958 b) im Herzmuskel der Ratte beim experimentellen Kaliummangel beschrieben hat. Während aber beim Kaliummangel die in den ödematos veränderten Herzmuskelzellen noch vorhandenen Mitochondrien keine Schwellung erkennen ließen, konnten wir bei der Chagas-Myocarditis in solchen Zellen Schwellungen der Mitochondrien feststellen. Allerdings waren diese Mitochondrienschwellungen im allgemeinen nicht sehr stark. Dagegen zeigten andere Herzmuskelzellen hochgradige Mitochondrienschwellungen, wie sie aus dem Herzmuskel der Ratte nach Phosphorvergiftung (POCHE 1958 a, b) bekannt sind.

Die interstitiellen Veränderungen bei der Chagas-Myocarditis der Maus bestanden nach unseren Untersuchungen aus einer Infiltration mit Makrophagen, Histiocyten, Monocyten, Plasmazellen, Lymphocyten und Leukocyten sowie aus einem eiweißreichen interstitiellen Ödem, das sich besonders zwischen den am stärksten veränderten Herzmuskelzellen entwickelt hatte. In dieser Ödemflüssigkeit fanden sich viele unterschiedlich große Bläschen und Vacuolen sowie vereinzelt geschwollene oder bandförmig transformierte Mitochondrien, die zum Teil rupturierten Herzmuskelzellen entstammen dürften. Außerdem zeigten die Blutcapillaren ein Zellödem ihrer Endothelzellen, durch das die Gefäßlichtung oft hochgradig eingeengt war. Einige Blutcapillaren waren thrombosiert, bei anderen waren einzelne Endothelzellen verloren gegangen. Auch hier ergeben sich wieder gewisse Parallelen zur Phosphorvergiftung, bei der ebenfalls ein Zellödem der Capillarendothelzellen festgestellt werden konnte (POCHE 1958 b). Allerdings war

im Gegensatz zur Phosphorvergiftung bei unseren Präparaten von der Chagas-Myocarditis keine wesentliche Verfettung zu beobachten.

Schon CHAGAS (1916) hat den eigentümlichen Stadienablauf der nach ihm benannten Krankheit mit einem dem Erreger eigenen Toxin und mit immunbiologischen Vorgängen in Verbindung gebracht. So wird beispielsweise das weitgehende Verschwinden der Parasiten aus dem strömenden Blut nach Ablauf der ersten vier Krankheitswochen mit der zunehmenden Bildung von Antikörpern im Wirtsorganismus erklärt. Daß wir in den Herzen unserer Versuchstiere sehr viele Parasiten in Makrophagen und — im Gegensatz zu den Herzen von an Chagas-Krankheit leidenden Menschen — nur verhältnismäßig wenige Parasiten in den Herzmuskelzellen selbst gefunden haben, hat seinen Grund wahrscheinlich darin, daß die Mäuse nur einmal infiziert worden sind, während die Menschen, deren Wohnstätten mit Wanzen verseucht sind, täglich exogenen Reinfektionen ausgesetzt sind. In neuerer Zeit haben KÖBERLE (1956) sowie DE ALCANTARA (1959) das Vorhandensein eines Endotoxins beim *Trypanosoma Cruzi* wahrscheinlich gemacht. Dieses Toxin soll zwar in erster Linie ein Neurotoxin darstellen, das elektiv die Ganglienzellen zerstört. Daneben dürfte es aber — ähnlich wie das Diphtherietoxin — für die primären Veränderungen an den Herzmuskelzellen und an den Capillarendothelzellen verantwortlich sein, zumal diese in nennenswertem Maße erst eintreten, wenn die ersten parasitären Pseudocysten rupturiert sind. Bei den vorliegenden Untersuchungen fanden wir einerseits in Herzmuskelzellen mit starker Schwellung des endoplasmatischen Reticulums oder mit stark ausgeprägtem Zellödem nur verhältnismäßig leichte Mitochondrienschwellungen, andererseits waren in Herzmuskelzellen, die nur eine mäßige oder keine Erweiterung des endoplasmatischen Reticulums und auch kein Zellödem erkennen ließen, die Mitochondrien so hochgradig geschwollen (Abb. 5), wie wir es beispielsweise im Herzmuskel der Ratte bei Phosphorvergiftung (POCHE 1958 b) gesehen haben. Diese Befunde und die Befunde an den Blutcapillaren sprechen dafür, daß bei der experimentellen Chagas-Myocarditis an den Herzmuskelzellen neben den primären, parasitären oder toxischen Schädigungen auch gefäßabhängige oder durch die entzündlichen Veränderungen des Interstitiums bedingte hypoxische Schädigungen auftreten. Die schwersten, wahrscheinlich irreversiblen und zur Zellnekrose führenden Veränderungen zeigen diejenigen Herzmuskelzellen, an denen sich sowohl die primäre Schädlichkeit als auch der zirkulatorische Schaden besonders stark auswirken konnten. Bei unseren Versuchstieren lag die Zirkulationsstörung hauptsächlich im Bereich der Blutcapillaren; daneben können sich aber auch allgemeine Kreislaufstörungen örtlich am Herzmuskel auswirken. Dies gilt nicht nur für die Chagas-Myocarditis, sondern ebenso für andere Myocarditisformen, wie es schon früher von MEESSEN im Rahmen seiner Kollapsuntersuchungen erörtert worden ist.

Zusammenfassung

Von sieben weißen Mäusen wurde der Herzmuskel 14—20 Tage nach einer einmaligen Infektion mit *Trypanosoma Cruzi* lichtmikroskopisch und elektronenmikroskopisch untersucht. Lichtmikroskopisch fand sich das Bild einer subakuten Chagas-Myocarditis, bei der die meisten Parasiten in Makrophagen und nur relativ

wenige in den Herzmuskelzellen selbst angetroffen wurden. Elektronenmikroskopisch zeigten Herzmuskelzellen, die einzelne Parasiten in der Leishmaniaform enthielten, nur auffallend geringe Veränderungen. In der Umgebung rupturer parasitärer Pseudocysten oder im Bereich interstitieller Zellinfiltrate zeigten die Herzmuskelzellen eine unter dem Sarkolemm beginnende hochgradige Schwellung des endoplasmatischen Reticulums oder ein Zellödem mit Auflösungserscheinungen an den Myofibrillen. In anderen Herzmuskelzellen waren die Mitochondrien hochgradig geschwollen. Die Blutcapillaren zeigten entweder ein Zellödem des Endothels mit starker Einengung der Gefäßlichtung oder sie enthielten kleine Thromben. Die Veränderungen der Herzmuskelzellen sind teilweise als Folge einer von den Parasiten (*Trypanosoma Cruzi*) ausgehenden toxischen Wirkung und teilweise als Folgen einer auf Zirkulationsstörungen im Bereich der Blutcapillaren beruhenden Hypoxie anzusehen.

Summary

Fourteen to twenty days after the infection of seven white mice with *Trypanosoma Cruzi*, the myocardium of these animals was studied by both light and electron microscopy. Light microscopy revealed a subacute Chagas' myocarditis in which most of the parasites were found in macrophages. Only relatively few were present in the muscle cells. At the onset the myocardial cells containing parasites in the Leishman form showed electron-microscopically only slight changes. Later, around the ruptured parasitic pseudocysts and in the region of the interstitial cell infiltrates the myocardial cells showed an intense swelling of their endoplasmic reticulum which began below the sarcolemma, or there was an edema of the whole cell with disintegration of the myofibrils. The mitochondria were markedly swollen in other cardiac muscle cells. Some capillaries contained small thrombi. Others showed endothelial edema with diminution of their lumen. The myocardial changes were due partly to the toxic effect of the parasites and partly to the hypoxia caused by the disturbance of the capillary circulation.

Literatur

- ALCANTARA, F. DE: Experimentelle Chagas-Kardiopathie. *Z. Tropenmed. Parasit.* **10**, 296—303 (1959).
- ANDRADE, Z. A., e S. G. A. ANDRADE: A patologia da doença de Chagas. *Bol. Fund. Gonçalo Moniz* **6**, 1—53 (1955).
- BOCK, M., W. KOLLERT u. R. GÖNNERT: Die Züchtung von *Trypanosoma Cruzi* in Gewebekulturen. *Z. Tropenmed. Parasit.* **10**, 284—291 (1959).
- CHAGAS, C.: Nova tripanosomíase humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do schizotrypanum cruzi n. gen., n. sp. agente etiológico de nova entidade mórbida do homem. *Mem. Inst. Osw. Cruz* **1**, 159—218 (1909a).
- CHAGAS, C.: Nouvelle spèce de trypanosomíase humaine. *Bul. Soc. Path. exot.* **2**, 304—307 (1909b).
- CHAGAS, C.: Aspecto clínico da nova entidade mórbida produzida pelo schizotrypanum cruzi. *Brasil-méd.* **24**, 263—265 (1910).
- CHAGAS, C.: Processos patogênicos da tripanosomíase americana. *Mem. Inst. Osw. Cruz* **8**, 5—36 (1916).
- CHAGAS, C., e E. VILELLA: Forma cardíaca de tripanosomíase americana. *Mem. Inst. Osw. Cruz* **14**, 5—61 (1922).

- ELKELES, G.: Über die Chagaskrankheit und das Trypanosoma cruzi sowie die anderen amerikanischen Trypanosomeninfektionen. *Z. Tropenmed. Parasit.* **10**, 268—284 (1959).
- ENOS jr., W. F., and N. W. ELTON: Fatal acute Chagas disease in a North American in the Canal Zone. *Amer. J. trop. Med.* **30**, 829—833 (1950).
- KÖBERLE, F.: Über das Neurotoxin des Trypanosoma Cruzi. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **95**, 468—475 (1956).
- KÖBERLE, F.: Die chronische Chagaskardiopathie. *Virchows Arch. path. Anat.* **330**, 267—295 (1957).
- KÖBERLE, F.: Die Chagaskrankheit — ihre Pathogenese und ihre Bedeutung als Volksseuche. *Z. Tropenmed. Parasit.* **10**, 236—268 (1959).
- LARANJA, F. S., E. DIAS, G. NOBREGA and A. MIRANDA: Chagas' disease. A clinical, epidemiologic, and pathologic study. *Circulation* **14**, 1035—1060 (1956).
- LINDNER, E.: Die submikroskopische Morphologie des Herzmuskels. *Z. Zellforsch.* **45**, 702—746 (1957).
- LÖHR, B., H. MEESSEN u. R. POCHE: Elektronenmikroskopische Untersuchungen des Herzmuskels vom Hund bei experimentellem Herzstillstand durch Kaliumcitrat und Anoxie. *Arch. Kreisl.-Forsch.* (1960 im Druck).
- MACCLURE, E., u. H. SCHULZ: Elektronenmikroskopische Untersuchungen des Trypanosoma Cruzi. Arbeit in Vorbereitung 1960.
- MAYER, M., u. H. DA ROCHA LIMA: Zum Verhalten von Schizotrypanum Cruzi in Warmblütern und Arthropoden. Beihefte Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **18**, 257—292 (1914).
- MAZZA, S., M. E. JÖRG e E. J. FREIJÓ: Primer caso crónico mortal de forma cardiaca de enfermedad de Chagas demostrado en Santiago Del Estero. M.E.P.R.A. Publ. No **38**, 3—75 (1938).
- MEESSEN, H.: Die submikroskopische Morphologie des Herzmuskels. In: Hauss-Losse, Struktur und Stoffwechsel des Herzmuskels, S. 1—21 (I. Symposium an der Med. Univ.-Klin. Münster am 26./27. 9. 1958). Stuttgart: Georg Thieme 1959.
- MEYER, H., M. DE OLIVEIRA MUSACCHIO and J. DE ANDRADE MENDONÇA: Electron microscopic study of Trypanosoma Cruzi in thin sections of infected tissue cultures and of blood agar forms. *Parasitology* **48**, 1—8 (1958).
- MIGNONE, C.: Alguns aspectos da anatomia patológica da cardite chagásica crônica. Tese Fac. Med. Univ. São Paulo 1958.
- MÖLBERT, E., u. K. ARNESEN: Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Ultrastruktur der Nebennierenrinde der weißen Maus. *Beitr. path. Anat.* **122**, 31—56 (1960).
- PINTO, C.: Tripansomiasis Cruzi (doença de Carlos Chagas) no Rio Grande do Sul, Brasil. *Mem. Inst. Osw. Cruz* **37**, 442—537 (1942).
- POCHE, R.: Submikroskopischer Beitrag zur Pathologie des Herzmuskels. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **41**, 351—355 (1958a).
- POCHE, R.: Submikroskopische Beiträge zur Pathologie der Herzmuskelzelle bei Phosphorvergiftung, Hypertrophie, Atrophie und Kaliummangel. *Virchows Arch. path. Anat.* **331**, 165—248 (1958b).
- POCHE, R.: Experimentelle Pathologie des Herzmuskels. Verh. IV. Internat. Kongr. f. Elektronenmikroskopie, Bd. II, S. 308—315, Berlin 1958c.
- POCHE, R.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Morphologie des Herzmuskels vom Siebenschläfer während des aktiven und des lethargischen Zustandes. *Z. Zellforsch.* **50**, 332—360 (1959a).
- POCHE, R.: Über den Winterschlaf. *Dtsch. med. Wschr.* **1959b**, 2018—2025.
- POCHE, R.: Zur submikroskopischen Morphologie der Herzmuskelverfettung. *Klin. Wschr.* **1960**, 246—247.
- POCHE, R., u. E. LINDNER: Untersuchungen zur Frage der Glanzstreifen des Herzmuskelgewebes beim Warmblüter und beim Kaltblüter. *Z. Zellforsch.* **43**, 104—120 (1955).
- ROMAÑA, C., e H. MEYER: Estudo do ciclo evolutivo do Schizotrypanum Cruzi em cultura de tecidos de embrião de galinha. *Mem. Inst. Osw. Cruz* **37**, 19—28 (1942).
- SCHLIPKÖTER, H. W., H. J. STAUDINGER, K. KRISCH u. J. LEHMANN: Vergleichende Untersuchungen isolierter Mitochondrien nach Kieselsäure-Inkubation. Verh. IV. Internat. Kongr. f. Elektronenmikroskopie, Bd. II, S. 278—282, Berlin 1958.

- SCHULZ, H.: Über den Gestaltwandel der Mitochondrien im Alveolarepithel unter CO₂- und O₂-Atmung. *Naturwissenschaften* **43**, 205—206 (1956b).
- SCHULZ, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen eines Mammacarcinoms der Ratte. *Oncologia (Basel)* **10**, 307—329 (1957).
- TORRES, C. B. M.: Estudo do miocárdio na moléstia de Chagas (forma aguda). I. Alterações da fibra muscular cardíaca. *Mem. Inst. Osw. Cruz* **9**, 114—135 (1917).
- TORRES, C. B. M.: Patogenia de la miocarditis crónica en la enfermedad de Chagas. V. Reun. Soc. Argent. Pat. Reg. d. Norte. Jujuy. **2**, 902—916 (1930).
- VIANNA, G.: Contribuição para o estudo da anatomia patológica da moléstia de Carlos Chagas (esquistosíase humana on tireóidite parasitária). *Mem. Inst. Osw. Cruz* **3**, 276—294 (1911).

Professor Dr. EDUARDO MACCLURE und Priv.-Doz. Dr. REINHARD POCHE
Pathologisches Institut der Medizinischen Akademie
Düsseldorf, Moorenstraße 5