

Amerikanische Trypanosomiasis

(Chagas'sche Krankheit)

Kurze ätiologische und klinische Betrachtungen.

Pi 60

Amerikanische Trypanosomiasis

von

(Chagas'sche Krankheit)

Kurze ätiologische und klinische Betrachtungen.

Dr. CARLOS CHAGAS

Direktor des Institutes Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasilien.



1925

Amerikanische Trypanosomiasis

(Chagas'sche Krankheit)

Kurze ätiologische und klinische Betrachtungen.

I— EINIGE GESCHICHTLICHE DATEN.

In der Geschichte der amerikanischen Trypanosomiasis bemerken wir die hochinteressante Tatsache, dass der sie auslösende Parasit bereits entdeckt war bevor man ihr klinisches Bild kannte, ein Umstand der in der Regel nicht in der menschlichen Pathologie zu verzeichnen ist, wo man den ätiologischen Erreger erst nach Kenntniss der Symptome festzustellen pflegt. Wir gingen also in der amerikanischen Trypanosomiasis von dem bereits bekannten pathogenen Protozoon aus, um zu der von ihm verursachten Krankheit zu gelangen, welche, an Hand ihrer hauptsächlichsten Merkmale, hier kurz geschildert werden soll.

In gewissen Gegenden im Innern Brasiliens fand ich im hinteren Darme eines Saug-Hemipteron den *Triatoma megista*, einen Flagellaten in *Chrithidiaform*, der ebensogut ein dem Insekt eigener Protozoon wie auch eine blosse

Phase im Lebenszyklus eines Vertebratentrypanosoms sein konnte.

Versuche mit dem Stiche des Insekten an einem kleinen Affen, der Gattung *Callithrix*, bewiesen das Vorhandensein von Trypanosomen im peripherischen Blute. Dasselbe Resultat konnte durch Inokulation der im Darm des *Triatoma* aufgefundenen Flagellaten in Meerschweinchen und andere Laboratoriumstiere ebenfalls festgestellt werden.

Nachträgliche Forschungen liessen keinen Zweifel mehr darüber, dass die anfangs im Verdauungskanal des Hemipteron aufgefundenen *Chrithidia* die Entwicklungsphase eines morphologisch äusserst charakteristischen neuen Trypanosoms darstellten, den ich zu Ehren meines grossen Lehrers OSWALDO CRUZ mit *Trypanosoma Cruzi* bezeichnete. Der Zwischenwirt dieses Trypanosoms war ein heteropteres Hemipteron aus der Familie Reduviidae, der Gattung *Triatoma*, Spezies *Megista*, die volkstümlich *barbeiro* genannt wird.

Die Kenntniss dieses Blutsaugers als Überträger des neuen Trypanosoms vorausgesetzt, blieb noch die Frage offen, welches von den Wirbeltieren dem Parasiten gewöhnlich als Wirt diene.

In meinen Arbeiten zur Aufklärung dieses Punktes liess ich mich im wesentlichen von Tatsachen leiten, welche die Grundlage zur Entdeckung einer neuen Krankheit des Menschen bildeten. Bezüglich *habitat* des Insekts, das sich nur in Wohnräumen aufhält, wo es sich vorzugsweise von Menschenblut ernährt, zog ich ausschliesslich die menschliche Wohnung in Betracht. Es war anzunehmen, dass die im Darms des Insekts sich aufhaltenden Flagellaten für das Leben im Menschenblut geeignet waren, so dass, bei dem hohen Prozentsatz der infizierten Triatome in fast allen Häusern, alles auf einen Infektionsherd im Menschen selbst oder in irgend einem Haustiere hinwies. Wertvoll waren ferner für mich die Beobachtungen von Bewohnern der vom Triatom verpesteten Häuser, welche ungewöhnliche und mir unverständliche Symptome aufwiesen. Sofort kam mir der Gedanke, es handle sich um eine neue Krankheit in dieser Gegend, eine Vermutung, die in der Tatsache begründet war, dass der «barbeiro» sich vorzugsweise von Menschenblut ernährt.

— Nach wiederholten Blutuntersuchungen von Individuen und Tieren, Bewohnern der von Triatomen heimgesuchten Häuser, war unser erster positiver Befund eine Katze mit Trypanosomen im peripherischen Blute. Diese später häufig wiederkehrende Feststellung räumt der Katze eine hervorragende Rolle in der Epidemiologie der Krankheit ein und zwar nicht nur als Beherbergerin des Trypanosoms in den Domizilen der Menschen, sondern auch als Hauptinfektionsherd des «barbeiro». Hierin liegt auch der Grund dafür dass der Parasit in der Katze, besonders wenn sie jung ist, stets im zirkulierenden Blute verbleibt, während er beim Menschen schnell aus

dem Blutkreislauf verschwindet, um sich in den Geweben festzusetzen.

Unsere Beobachtungen und Forschungen in Bezug auf die Ansteckung von Menschen waren anfänglich negativ, ein Umstand der sich leicht dadurch erklären lässt, dass wir es immer mit chronischen Formen der Krankheit zu tun hatten, bei denen das Vorhandensein von Parasiten nur in vereinzelt Fällen durch Inokulation von Blut in empfindliche Tiere nachgewiesen werden konnte. Bei der Blutuntersuchung eines fieberkranken Kindes mit akuten pathologischen Symptomen hatten wir dann Gelegenheit, den Trypanosom festzustellen und zwar mit denselben morphologischen Merkmalen des Parasiten, welcher, teils durch Triatomstiche, teils durch Inokulation der im hinteren Darms des Blutsaugers aufgefundenen Chrithidien, Affen und Laboratoriumstieren übertragen worden war. Später angestellte Studien bestätigten voll und ganz die Tatsache, dass es sich hier um den gleichen menschlichen Parasiten handelte, der durch den Insektenstich übertragen wird. Die Existenz einer neuen Trypanosomiasis des Menschen war somit bewiesen.

— Es ist nicht uninteressant hervorzuheben, dass wir zur Erlangung unseres Hauptzweckes, nämlich die Feststellung der Krankheit beim Menschen, von der vorhergehenden Kenntniss verschiedener Geisselformen im Organismus des blut-saugenden Überträgers ausgingen, dass also in diesem Kapitel der Pathologie des Menschen die Experimentaltorschung es war, welche den später durch Beobachtungen und klinische Erfahrungen zutage geförderten Resultaten als Fundament diene.

Die zuerst bei einem 6 Monate alten Kinde auftretende neue Krankheit wurde sehr schnell auch in anderen, sowohl akuten wie chronischen Fällen, beobachtet. Angesichts des Umstandes, dass

morphismus besonders erwähnt zu werden, der jeden Zweifel über die geschlechtliche Differenzierung des Trypanosoms aufhebt. Eine der Formen, mit breiterem Plasma, langsameren Bewegungen und weniger chromatinreichem Kern, kennzeichnet den weiblichen Organismus, während der männliche durch ein schmales Plasma, schnellere Bewegungen und chromatinreicheren Kern zu erkennen ist. Diese Bedeutung von geschlechlichem Dimorphismus findet übrigens ihre volle Bestätigung durch das von mir zu Anfang der Befruchtung im mittleren Darm des Hämatophagen beobachtete Phänomen.

— Das Trypanosom lässt sich leicht in Blutagar züchten, dessen Kulturen zuerst die geißellosen Formen und dann das Endstadium der Entwicklung aufweisen, nämlich die chrithidiaförmigen Flagellaten, welche den im hinteren Darne des Insekts sich befindlichen identisch sind. Nach längerer Züchtung beobachtet man in einigen Kulturen Trypanosomformen, oder besser, Flagellaten, deren Blepharoplast in Bezug auf den freien Geißel hinter dem Kern gelegen ist. Der Determinismus über das Vorkommen von typischen Trypanosomformen ist uns unbekannt, doch glauben wir, dass es sich hier wie im Triatom um ein der Befruchtung untergeordnetes Phänomen handelt.

Im Organismus des Hämatophagen ist uns die Entwicklung des Trypanosoms in seinen wichtigsten Phasen bekannt; wir setzen jetzt unsere Untersuchungen fort, um einige Punkte aufzuklären, die noch dunkel sind. Wir geben zwei Entwicklungsformen des Trypanosoms zu: die erste, welche mit der Vermehrung des Parasiten im Mitteldarm des Insekts beginnt, endigt mit den einige Male von mir in der Speicheldrüse aufgefundenen Trypanosomformen; bei der anderen geht die Entwicklung wie in den künstlichen Kulturen vonstatten und die Endformen zeigen dieselbe Mor-

phologie der Chrithidia im hinteren Darne des Triatoms. Meiner Ansicht nach wird das Triatom nur dann durch den Stich infektionsfähig, wenn es sich um den ersteren dieser Entwicklungsprozesse handelt, welcher den geschlechtlichen Zyklus darstellt.

Ich möchte noch erwähnen, dass im Organismus des Insekten der geschlechtliche Zyklus des Trypanosoms von der Beschaffenheit abhängt, in welcher es sich im Blute der Vertebraten befindet: damit eine Befruchtung im mittleren Darm des Insekten zustandekommen kann ist es erforderlich, dass beide sexuellen Formen im Blute des Vertebraten vorhanden sind und dass sie sich ausserdem noch im Zustande vollständiger Entwicklung (Maturität) befinden; dasselbe gilt übrigens auch bezüglich des geschlechtlichen Zyklus der Plasmodien.

Durch unwiderlegbare Versuche des DR. MAGARINOS TORRES, meines Mitarbeiters in Manguinhos, ist es bewiesen, dass der Triatomstich den natürlichen Mechanismus der Übertragung des Trypanosoms darstellt. BRUMPT behauptet zwar, dass die Übertragung sich vorzugsweise durch Stuhl- ablagerung in Haut und Schleimhaut des Menschen vollzieht doch glaube ich, dass dieser sicherlich mögliche Prozess eine Ausnahme bildet: der Insektenstich ist der biologische Infektionsprozess dieses Trypanosoms.

Das übertragende Insekt—*Triatoma megista*—wird in Häusern von primitivem Bau angetroffen, deren Wände dem Hämatophagen günstige Entwicklungsbedingungen bieten. In den Wandspalten solcher Häuser, in den Möbeln, in allen Schlupfwinkeln und besonders an dunklen Plätzen vollzieht der Triatom seinen ganzen Lebenszyklus, vom Ei bis zum Imago. Nachts, nach Erlöschen des Lichts, nährt sich der Blutsauger an Menschen und Haustieren, hauptsächlich

morphismus besonders erwähnt zu werden, der jeden Zweifel über die geschlechtliche Differenzierung des Trypanosoms aufhebt. Eine der Formen, mit breiterem Plasma, langsameren Bewegungen und weniger chromatinreichem Kern, kennzeichnet den weiblichen Organismus, während der männliche durch ein schmales Plasma, schnellere Bewegungen und chromatinreicheren Kern zu erkennen ist. Diese Bedeutung von geschlechtl. Dimorphismus findet übrigens ihre volle Bestätigung durch das von mir zu Anfang der Befruchtung im mittleren Darm des Hämatophagen beobachtete Phänomen.

— Das Trypanosom lässt sich leicht in Blutagar züchten, dessen Kulturen zuerst die geissellosen Formen und dann das Endstadium der Entwicklung aufweisen, nämlich die chrithidiaförmigen Flagellaten, welche den im hinteren Darne des Insekts sich befindlichen identisch sind. Nach längerer Züchtung beobachtet man in einigen Kulturen Trypanosomformen, oder besser, Flagellaten, deren Blepharoplast in Bezug auf den freien Geißel hinter dem Kern gelegen ist. Der Determinismus über das Vorkommen von typischen Trypanosomformen ist uns unbekannt, doch glauben wir, dass es sich hier wie im Triatom um ein der Befruchtung untergeordnetes Phänomen handelt.

Im Organismus des Hämatophagen ist uns die Entwicklung des Trypanosoms in seinen wichtigsten Phasen bekannt; wir setzen jetzt unsere Untersuchungen fort, um einige Punkte aufzuklären, die noch dunkel sind. Wir geben zwei Entwicklungsformen des Trypanosoms zu: die erste, welche mit der Vermehrung des Parasiten im Mitteldarm des Insekts beginnt, endigt mit den einige Male von mir in der Speicheldrüse aufgefundenen Trypanosomformen; bei der anderen geht die Entwicklung wie in den künstlichen Kulturen vonstatten und die Endformen zeigen dieselbe Mor-

phologie der Chrithidia im hinteren Darne des Triatoms. Meiner Ansicht nach wird das Triatom nur dann durch den Stich infektionsfähig, wenn es sich um den ersteren dieser Entwicklungsprozesse handelt, welcher den geschlechtlichen Zyklus darstellt.

Ich möchte noch erwähnen, dass im Organismus des Insekten der geschlechtliche Zyklus des Trypanosoms von der Beschaffenheit abhängt, in welcher es sich im Blute der Vertebraten befindet: damit eine Befruchtung im mittleren Darm des Insekten zustandekommen kann ist es esforderlich, dass beide sexuellen Formen im Blute des Vertebraten vorhanden sind und dass sie sich ausserdem noch im Zustande vollständiger Entwicklung (Maturität) befinden; dasselbe gilt übrigens auch bezüglich des geschlechtlichen Zyklus der Plasmodien.

Durch unwiderlegbare Versuche des DR. MAGARINOS TORRES, meines Mitarbeiters in Manguinhos, ist es bewiesen, dass der Triatomstich den natürlichen Mechanismus der Übertragung des Trypanosoms darstellt. BRUMPT behauptet zwar, dass die Übertragung sich vorzugsweise durch Stuhl- ablagerung in Haut und Schleimhaut des Menschen vollzieht doch glaube ich, dass dieser sicherlich mögliche Prozess eine Ausnahme bildet: der Insektenstich ist der biologische Infektionsprozess dieses Trypanosoms.

Das übertragende Insekt—*Triatoma megista*—wird in Häusern von primitivem Bau angetroffen, deren Wände dem Hämatophagen günstige Entwicklungsbedingungen bieten. In den Wandspalten solcher Häuser, in den Möbeln, in allen Schlupfwinkeln und besonders an dunklen Plätzen vollzieht der Triatom seinen ganzen Lebenszyklus, vom Ei bis zum Imago. Nachts, nach Erlöschen des Lichts, nährt sich der Blutsauger an Menschen und Haustieren, hauptsächlich

lich an Katzen, die sich in den Häusern aufhalten.

— Niemals ist es uns gelungen, das Vorhandensein des *Triatoma megista* ausserhalb der menschlichen Wohnungen nachzuweisen und muss er deshalb bis heute ausschliesslich als Hausinsekt betrachtet werden.

Neben der Spezies *Megista*, Hauptüberträger des *Trypanosoma Cruzi* in Brasilien, hat man noch andere Spezies von Triatomen für die Übertragung der Krankheit verantwortlich gemacht. Bei anderen Völkern Südamerikas sind es hauptsächlich die Triatomen *sordida* und *infestans*, deren Übertragungsrolle durch Versuche verschiedener Forscher bewiesen worden sind.

IV—WIRT DES TRYPANOSOMA CRUZI IM FREIEN.

Die Epidemiologie der amerikanischen Trypanosomiasis weist die seltene und interessante Tatsache von einem sich im Freien befindlichen Wirt des Trypanosoms auf.

In den unseren Studien dienenden Gegenden Brasiliens fanden wir sehr häufig im Tatu (*Tatusia novencincta*) eine von diesem verursachte Infektion. Nach langen Forschungen gelangten wir zu dem Schlusse, dass die beiden Parasitenarten, die des Menschen und die des Tatu, morphologisch und biologisch gleich waren und dass über ihre Identität kein Zweifel herrschen konnte.

Unsere in dieser Richtung hin angestellten Studien waren insofern von grossem Nutzen weil sie die Infektion des Tatu in von Menschen unbewohnten Zonen bewiesen und ausserdem weil wir durch sie in den diesem Wirbeltiere als Wohnung dienenden Erdhöhlen die Existenz einer anderen Spezies von Triatom — *Triatoma geniculata* — nachweisen konnten, welche dem Trypanosom als Überträger zwischen den Tatus dient.

Der wesentliche Wert dieser Entdeckung für die Epidemiologie der amerikanischen Trypanosomiasis liegt in dem Umstande, dass der *Triatoma geniculata*, nachdem der Tatu seine Erdhöhle verlassen hat, sich Nahrung in den menschlichen Wohnungen zu verschaffen sucht und so als Überträger des Parasiten vom Tatu zum Menschen dient. Gerade aus dieser Tatsache erklärt sich der Infektionsmechanismus bei Personen, welche in bisher unbewohnte Gegenden ziehen. Das häufige Vorkommen des *Trypanosoma Cruzi* in von Menschen freien Landstrichen und der Umstand dass *Tatusia novencincta* einer uralten Spezies angehört, sind triftige Gründe für unsere Annahme, dass wir es hier mit dem Urwirt des Trypanosoms zu tun haben und dass die Infektion des Menschen eine spätere Anpassung darstellt.

V—KLINISCHE FORMEN DER AMERIKANISCHEN TRYPANOSOMIASIS.

Die amerikanische Trypanosomiasis lässt sich von zwei klinischen Gesichtspunkten aus betrachten: akute und chronische Infektion.

Zur akuten Form dieser Krankheit zählen wir diejenigen Fälle von frischer Infektion, die sich durch Fieberreaktion und andere Symptome akuter Art in klinischer Hinsicht äussern und, was den Parasiten anbelangt, durch die Gegenwart des Flagellaten im peripherischen Blute. Chronisch sind die Formen, in welchen die Kranken in der ersten Phase dem Tode entronnen sind und in denen die Symptome, je nach den Lokalisationen des Parasiten und nach den Verletzungen die er den Geweben zufügt, in bestimmten Organen und Systemen vorherrschen.

Die akute Form beobachtet man hauptsächlich bei Kindern in den ersten Monaten oder Lebensjahren, womit nicht etwa gesagt sein soll, dass die Krankheit ausschliesslich dem Kindesalter angehört.

Da es sich jedoch um eine Hausinfektion handelt und in Anbetracht der Fülle von Insekten innerhalb aller Häuser ist das Kind von der Geburt an den Stichen des Überträgers ausgesetzt, ein Umstand, welcher fast immer das Auftreten der Krankheit in den genannten Lebensperioden rechtfertigt.

Bei dieser Krankheit lassen sich konstante Symptome feststellen, unter denen wir die folgenden hervorheben: unausgesetztes und hartnäckiges Fieber solange sich Flagellaten im peripherischen Blute aufhalten; Anwachsen von Milz und Leber; Hyperplasie der Lymphknoten u. s. w. Als charakteristischstes Merkmal bezeichne ich die *Anschwellung* des Gesichts durch Infiltration, ein Symptom, welches derart wichtig und vorherrschend ist, dass es uns allein und schon vor Feststellung des Parasiten für die Diagnose massgebend ist. Diese Infiltration tritt stets einige Tage nach Einsetzen des Fiebers auf und gerade durch sie wird die Aufmerksamkeit der Eltern auf das Kind gerichtet. Durch die klinische Untersuchung wird klargelegt, dass wir es nicht mit einem von den Nieren stammenden Ödem zu tun haben sondern mit einer Schwellung, die häufig den ganzen Körper in Mitleidenschaft zieht, ohne myxödematöse Infiltrationszeichen. Mit ausserordentlicher Häufigkeit, oder gar konstanterweise, sieht man hier eines der Elemente des Myxödems, nämlich die schleimige Infiltration des Unterhautzellengewebes, wodurch die Funktionsstörung der Schilddrüse in diesem Stadium des pathologischen Prozesses angezeigt ist. Dass das soeben geschilderte Symptom eines der am meisten sich hervorhebenden in den akuten Formen der Trypanosomiasis ist, wird übrigens noch durch Obduktionen von akuten Fällen gerechtfertigt, in denen Lokalisationen und Verletzungen der Schilddrüse durch den Parasiten zutage treten.

Die Prognose der akuten Formen ist immer unbestimmt und hängt von zwei Hauptfaktoren ab: Anzahl von Parasiten im Blute und nervöse Symptome. Kranke im akuten Stadium, mit zahlreichen Parasiten im Blut, sterben fast immer nach kurzer Frist; ist das Nervensystem in Mitleidenschaft gezogen, so erhält man dasselbe Resultat. Unzweifelhaft häufig sind bei dieser akuten Form der Trypanosomiasis Verletzungen und Lokalisationen im Zentralnervensystem und, falls sie von den klassischen Symptomen der Encephalomeningitis begleitet sind, ist immer ein tödlicher Ausgang zu verzeichnen.

Sind die Parasiten im Blute weniger zahlreich und fehlen nervöse Anzeichen, so geht die Krankheit nach und nach in ein chronisches Stadium über. In der Regel werden die Kranken innerhalb 10 bis 30 Tagen nach Auftreten der ersten Symptome fieberfrei, die Parasiten verschwinden aus dem Blute und der allgemeine Krankheitszustand des Patienten mildert sich—sein Leiden wird chronisch.

In der chronischen Form der amerikanischen Trypanosomiasis entspricht der Symptomenkomplex in den meisten Fällen der Lokalisation des Parasiten in bestimmten Organen oder Organsystemen, doch muss hier betont werden, dass, trotz der mannigfachen Krankheitsbilder dieses chronischen Stadiums, bei allen Patienten konstante und übereinstimmende Symptome existieren, welche die Krankheit individualisieren; ihre klinischen Hauptzüge gründen sich auf die in gewissen Organsystemen und Apparaten hervortretende Symptomenbilder.

In Anbetracht der Kürze meiner gegenwärtigen Ausführungen ist es mir nicht möglich, alle symptomatischen Modalitäten hier zu beschreiben und beschränke ich mich deshalb auf die allgemeinen und interessantesten pathogenen und pathologischen Tatsachen.

A—CARDIALE FORM.

— Unter den bemerkenswertesten Erscheinungen in der Pathologie dieser Krankheit befindet sich die Lokalisation des Parasiten im Herzmuskel des Menschen und aller infizierten Tiere. Das Trypanosom setzt sich sogar in den Herzfasern fest, zerstört ihren Bau und bestimmt intensive, reaktionäre Entzündungserscheinungen im Zwischengewebe des Herzens. Es ist daher leicht verständlich, dass in der Symptomatologie der Krankheit tiefgehende Veränderungen des Rhythmus vorherrschend sind.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich die Aufmerksamkeit auf das für physiopathologische Forschungen sich darbietende grosse Feld richten, welches die Herzalterationen der Krankheit bieten und die wohl dazu geeignet sind, einige bis jetzt noch dunkle Probleme aufzuklären. Histologisch-pathologische Studien, mögen sie sich mit dem menschlichen Herzen oder mit dem der Laboratoriumstiere befassen, geben uns hinreichende Gelegenheit für genaue ätiologisch-pathogene Deutungen der Funktionsstörungen in den Lokalisationen des Parasiten und in den von ihm verursachten Verletzungen des Myokards.

Ganz ausserordentlich gross ist in allen Zonen, in denen die amerikanische Trypanosomiasis grassiert, die Zahl der Personen, welche Rhythmusveränderungen des Herzens aufweisen. Die Feststellung dieser Tatsache machte in meinen Anfangsstudien über dieses Leiden einen tiefen Eindruck auf mich und dies besonders deshalb weil derartige Alterationen bei jungen Individuen vor sich gingen und ohne dass hier irgend ein Zeichen von Sklerose vorhanden wäre, welche das Symptom rechtfertigen könnte.

Herzstörungen von solcher Häufigkeit und gerade bei Individuen, die in der Blüte des Lebens stehen sind sicherlich niemals unter anderen epidemiologischen Bedingungen verzeichnet worden

als unter denen, die ich in meinem Studienbereiche vorfand. Die ersten Obduktionen brachten jedoch Licht in dieses immer grösser werdende Beobachtungsmaterial: sie bewiesen das Vorhandensein des Parasiten im Myokard bei von Herzsymptomen begleiteten Todesfällen und enthüllten wichtige Läsionen, die mit der Symptomatologie im Einklange standen.

Erregbarkeit und Leistungsvermögen sind die beiden am meisten in Mitleidenschaft gezogenen Eigenschaften der Muskelfaser. Die Veränderungen der Erregbarkeit umfassen aurikuläre oder ventrikuläre Extrasystolen, welche—bezüglich ihrer Häufigkeit, des Augenblicks ihres Erscheinens und betreffs des Cardiograms—unter den verschiedenartigsten Formen eintreten. Besonders muss hierbei betont werden, dass diese Rhythmusveränderungen in allen Lebensaltern, selbst bei Kindern von 6 bis 8 Jahren, beobachtet werden. Trotz der grossen Anzahl von Parasiten im Herzen und trotz ausgedehnter Läsionen des Myokards, fehlen jedoch bei den akuten Krankheitsfällen die Extrasystolen, an deren Stelle andere Schwächezustände des Muskels zu verzeichnen sind. Extrasystolen können nur da beobachtet werden, wo diffuse Myokarditis mit Sklerose des Zwischengewebes hinzutritt; derartige anatomisch-pathologischen Zustände fehlen noch im ersten Stadium der Krankheit.

Ihrer Häufigkeit nach folgen die Veränderungen im Leistungsvermögen des Myokards denjenigen der Erregbarkeit. Alle Grade von Funktionsstörungen sind in dieser Krankheit beobachtet worden, von ihrem anfänglichen Sinken bis zur vollständigen Aufhebung, wobei der ventrikuläre Rhythmus von dem aurikulären unabhängig wird.

Die Fälle von vollständiger Blockade des Herzens, welche stets als Kennzeichen von weitgreifenden und unabänder-

lichen Läsionen des Hischen Bündels angesehen worden ist, kommen ausserordentlich häufig vor und können in jedwedem Lebensalter beobachtet werden. Unter diesem Gesichtspunkte weist die Ätiologie der Trypanosomiasis einen pathologischen Zustand auf, der ihr eigen ist denn es gibt kein anderes Leiden, welches dieses echte Stokes-Adam'sche Syndrom—die Blockade des Herzens— in solcher Ausdehnung hervorzurufen imstande wäre.

Wir besitzen eine grosse Anzahl von Beobachtungen über vollständige Herzblockade und viele von ihnen begleitet von histopathologischen Studien mit scharf begründeten Erläuterungen über die von uns wahrgenommenen Veränderungen des Rhythmus.

Zweifellos stellt die cardiale Form eine der merkwürdigsten pathogenen Erscheinungen der amerikanischen Trypanosomiasis dar; von den in dieser Richtung angestellten sorgfältigen Studien und Beobachtungen sind, bei dem zur Verfügung stehenden Material, neue Aufklärungen von unschätzbarem Werte für die Pathologie des Herzens zu erwarten.

— Die am häufigsten zu verzeichnende Todesursache ist in der enormen Vermehrung der Herzschläge zu suchen; bei dieser klinischen Modalität der Krankheit erfolgt der Tod fast immer infolge der progressiven Schwächung des Myokards. Die Patienten weisen alsdann ein fortschreitendes Ödem, viscereale Kongestion und andere die Herzasystole charakterisierende Symptome auf.

Ferner wird in den Gegenden, in welchen die Trypanosomiasis wüthet der plötzliche Tod beobachtet und zwar ist diese Todesart eine so häufig wiederkehrende Tatsache, dass sie ebenfalls unter den wichtigsten Merkmalen des Übels gerechnet werden kann. Ich habe den plötzlichen Tod bei vielen jungen Personen auftreten sehen, deren Krankheitssymptome sich lediglich auf Rhyth-

musveränderungen des Herzeus beschränkten, ohne dass man im geringsten auf einen so schnellen und tragischen Exitus vorbereitet sein konnte.

Über den Mechanismus des plötzlichen Todes habe ich ausgiebige Forschungen angestellt, nach denen ich berechtigt zu sein glaube, ihn in der Mehrzahl der Fälle durch eine der beiden nachstehenden Möglichkeiten zu erklären: entweder handelt es sich um vollständige Blockade des Herzens, wobei der Tod infolge des langen Stillstandes des Herzens und der sich hieraus ergebenden Zirkulationsstörungen in der Region der Nervenzentren eintritt, oder vielleicht um eine ventrikuläre Infiltration, ein Phänomen, welches uns bei Hunden wohl bekannt aber noch wenig an Menschen studiert ist.

Ich verfüge über eine interessante Beobachtung mit pathologisch-histologischen Untersuchungen über den plötzlichen Tod, welche recht gut die Erklärung von ventrikulärer Fibrillation zulässt; letztere soll hier übrigens nur als Hypothese hingestellt sein.

Wie dem nun auch sein mag, so ist der plötzliche Tod bei der amerikanischen Trypanosomiasis ein sehr häufiges Phänomen und steht im engen Zusammenhang mit bedeutenden, sich auf Lokalisation des Parasiten stützenden Störungen des Myokards.

B—NERVÖSE FORM DER AMERIKANISCHEN TRYPANOSOMIASIS UND DIE NEUROTROPISCHE RASSE DES PARASITEN.

— Der sehr hohe Koeffizient von nervösen Syndromen in den Gegenden, in welchen die Trypanosomiasis grassiert (Paralysie-Aphasie-Idiotie etc.) hat seit Beginn meiner Studien über diese Krankheit einen sehr tiefen Eindruck auf mich gemacht und von Anfang an hielt ich die Trypanosomiasis verantwortlich für die von mir beobachteten nervösen Phänomene, denn in allen Fällen dieser

Kategorie existierten auch andere klinische Anzeichen einer Infektion durch das Trypanosom. Später angestellte Forschungen haben dann mit absoluter Sicherheit die ätiologisch-pathogene Deutung dieser nervösen Form in der Trypanosomiasis festgestellt.

In erster Linie gelang es durch Blutinokulationen in Laboratoriumstiere das Auftreten des Parasiten in einer grossen Anzahl von Kranken zu veranschaulichen, bei denen nervöse Symptome vorherrschten; zweitens waren es eine Reihe von Obduktionen von akuten wie auch chronischen Fällen, welche die Lokalisationen des Parasiten und die von ihm verursachten Läsionen im Zentralnervensystem aufdeckten und schliesslich wurde durch Experimental-Paralysien an Hunden und anderen Laboratoriumstieren durch Inokulation des Trypanosoms der schlagende und endgültige Beweis erbracht für die Richtigkeit meiner ätiologisch-pathogenen Interpretationen der so häufig in den vom Hämatophagen verpesteten Gegenden beobachteten Fälle von nervösen Syndromen.

Das hauptsächlichste anatomische Kennzeichen der Lokalisation des Parasiten im Zentralnervensystem ist die Multiplizität der Herde. Man findet Anhäufungen des Parasiten (Cysten) in irgend einer Region des Gehirns und des Rückenmarks ohne irgendwelchen Zusammenhang mit dem Arteriensystem, woraus logisch die Verschiedenheit der sich darbietenden Typen von nervösen Syndromen abzuleiten ist.

— Der Sitz der Anfangslokalisierung des Trypanosoms ist im Zentralnervensystem durch eine Nerven-oder Neurogliazelle dargestellt, in deren Innern der Parasit sich vermehrt. Sobald die parasitierte Zelle zerstört ist verbleiben die Trypanosome in ihrem Agglomerat von geissellosen (leishmannförmigen) Parasiten, um die herum sich leukocytaire Herde (mononukleäre Leukocyten) bilden, die sich über alle Regionen der Nervenzen-

tren verteilen und die den Anfang der charakteristischen encephalitischen und myelitischen Prozesse der Krankheit darstellen.

In der akuten Form beobachtet man nicht selten Symptome von akuter Encephalomeningitis, die von intensiv akuten Entzündungsprozessen in den Nervenzentren herrühren. Die dieser Gruppe angehörenden Kranken, d. h. diejenigen, welche in der ersten Phase der Krankheit Symptome von Encephalomeningitis aufweisen, sterben nach kurzer Frist und die bei den Obduktionen zutage tretenden histopathologischen Läsionen bestätigen die beobachtete Symptomatologie.

Bei der chronisch nervösen Form sind motorische Störungen und cerebrale Diplegie die am häufigsten beobachteten klinischen Typen. In diesen Diplegien haben, wie gewöhnlich, die spasmodischen Erscheinungen das Übergewicht über die paralytischen; was ihre Intensität und Ausdehnung anbelangt sind diese Symptome sehr unbeständiger Natur. Man beobachtet die mannigfachsten Erscheinungsformen, von der einfachen beiderseitigen Dysbasie, infolge von Läsionen geringer Ausdehnung, bis zu den Formen verallgemeinerter Starre, des echten Little'schen Syndroms.

Die Krankheitsgeschichte zeigt fast immer den Beginn der nervösen Symptome in den frühesten Lebensjahren und häufig kommen auch Paralysien in den ersten Lebensmonaten vor. Zu den Seltenheiten gehört es, in der Vorgeschichte dieser mit Paralysien, Idiotie und anderen nervösen Symptomen behafteten Kranken, irgendwelche Wahrnehmungen zu machen über einen Frühanfall von Encephalomeningitis, welche zuweilen in Fällen von akuter Trypanosomiasis kurz vor dem Tode auftritt. Ich glaube, dass die chronisch nervösen Formen dieser Krankheit in ihrer grossen Mehrheit von intrauterinen Infektionen her stammen, oder dass sie das Resultat der abgeschwächten und fortgesetzten Tätigkeit

sind, welche die Parasiten auf die Nervenzentren ausüben (woselbst die Läsionen sich langsam und ohne jene Entzündungsprozesse vollziehen) welche man in frischen Infektionen anzutreffen pflegt.

— Bei den nervösen Formen ist die Intelligenz stets beeinträchtigt und es wird intellektuelle Unzulässigkeit von der vollständigen Idiotie bis zur einfachen Entwicklungsstörung der geistigen Funktionen, aber ohne notwendigen Zusammenhang zwischen den motorischen Störungen und dem geistigen Verfall beobachtet. Viele von den mit tiefster Idiotie behafteten Kranken weisen nur geringe Bewegungsstörungen auf, während es andererseits Fälle schwerer motorischer Zerrüttungen gibt, in denen die Intelligenz wenig gelitten hat.

Nicht selten sind Sprachstörungen; bei zahlreichen Diplegikern bemerkt man sogar totale Aphasie. Letztere begleitet im Allgemeinen die Bewegungsstörungen, doch stellt sie al'ein schon zuweilen die am meisten sich hervortuende Kundgebung im Krankheitsbilde des Parasiten dar.

Hind und wieder vermehren sich die Symptome der Diplegie noch durch Paralysien im oberen Teile der Médulla oblongata, welche häufig in Individuen mit anderen klinischen Zeichen der Krankheit als einziges Zeichen der nervösen Form auftreten.

Aus unseren obigen summarischen Erläuterungen geht hervor, dass das nervöse Syndrom sich unter den verschiedensten Formen zeigt, ein Umstand, der sich durch die Lokalisationen des Parasiten in sämtlichen Regionen des Zentralnervensystems erklärt. Die Bewegungsstörungen sind fast immer bilateral; doch kommen auch Fälle von Monoplegien vor und zwar dort, wo Lokalisationen und Läsionen des Parasiten sich auf die Nervenzentren beschränken.

Die Feststellung einer neurotropischen Rasse des Trypanosoms durch meinen Mitarbeiter DR. EURICO VILLELA

ist von ausserordentlicher Bedeutung für die Interpretation der nervösen Formen dieser Krankheit. Durch Studien an einem Trypanosomexemplar, welches direkt vom Tatu kam und verschiedenen Meerschweinchen eingepft worden war bewies DR. VILLELA die Beständigkeit des Auftretens von Paralysien in den mit jenem Exemplar inokulierten Hunden. Histopathologische Forschungen zeigten dann die Identität zwischen den durch das Trypanosom an Hunden und Menschen verursachten Läsionen; unsere Schlussfolgerungen bezüglich der nervösen Formen dieser Krankheit fanden also ihre definitive Bestätigung.

Es dürfte noch von Interesse sein, die absolute Beständigkeit zu erwähnen, mit welcher die vom Tatu stammenden Trypanosomexemplare Experimentalparalysien auslösen, eine Feststellung, die uns dazu berechtigt, den Neurotropismus des Parasiten als unzweifelhaft hinzustellen. Wir behaupten, dass sogar die direkt vom Menschen kommenden wie auch die durch Insektenstiche in Laboratoriumstiere erzielten Parasitenexemplare zuweilen in Katzen, Hunden und selbst Meerschweinchen Paralysien hervorrufen. Keineswegs gelingt es jedoch, dieselbe konstante Paralyse zu bewirken wie sie bei der Inokulation der neurotropischen Rasse zu verzeichnen ist.

Hervorzuheben wäre ferner noch die Beobachtung eines anderen Assistenten am Institut Manguinhos, des DR. SOUZA CAMPOS, welcher Experimentalparalysien durch Inokulation von Kulturen aus vielen Gattungen der neurotropischen Rasse erzielte und schliesslich weisen wir noch auf die Resultate von Versuchen hin, in welchen das Fortbestehen des Neurotropismus in den Parasiten bewiesen wird, selbst nachdem sie ihren Weg durch den Organismus des Insektenüberträgers genommen hatten.

Es ist wohl kaum erforderlich, die seltene biologische Bedeutung besonders hervorzuheben, die in der von DR. VIL-

LELA gemachten Wahrnehmung über den Neurotropismus des *Trypanozoma Cruzi* liegt. Diese unumstösslich feststehende Tatsache unterstützt in günstigster Weise die LEVADITI'schen Forschungen über die Existenz von neurotropischen Rassen im *Treponema Schaudinn*.

VERERBUNG DER AMERIKANISCHEN TRYPANOSOMIASIS

Das *Trypanozoma Cruzi* ist, zufolge den ausserordentlich wertvollen Forschungen des DR. EURICO VILLELA, durch intrauterine Infektion übertragbar. In dem Produkt einer infizierten Hündin wurde gleich nach der Geburt im Herzen und im Encephalo der jungen Hunde das Vorhandensein des Trypanosoms entdeckt. Auch in anderen Fällen fand man typische Läsionen von ererbter Encephalite bei cerebraler Lokalisation des Parasiten. Andere von DR. VILLELA angestellte Experimente zeigten ganz definitiv die Übertragung des Trypanosoms durch intrauterine Infektion und legten auch ihren Mechanismus klar; tatsächlich wurden in den Zotten verschiedener Placenta zahlreiche Parasitenformen aufgefunden.

Nachdem nun so die Infektion *in utero* festgestellt war blieb uns nur noch übrig, die wirkliche Vererbung *ab ovo* zu demonstrieren. Hierzu möchten wir bemerken, dass das Trypanosom sowohl in Hoden und Eierstöcken von Menschen wie Laboratoriumstieren vorhanden war. Sollten wir nun hieraus schliessen dürfen, dass die Vererbung durch Anfangsinfektion des Eies vonstatten geht? Ausgedehntere Forschungen dürften wohl erforderlich sein, um diesen Punkt aufzuklären.

Der Nachweis von intrauteriner Infektion durch das Trypanosom und hauptsächlich die Feststellung von hereditärer Encephalite haben die Interpretation von Parapsysien und anderen nervösen Syndromen beim Menschen vom ätiopathogenen Gesichtspunkte aus bedeutend

erleichtert. Ich bin davon überzeugt, dass die grosse Mehrzahl von cerebralen Diplegien, die in dieser Krankheit vorkommen, auf intrauterine Infektion zurückzuführen ist; in anderer Weise könnten wir das häufige Auftreten von nervösen Formen bei Kranken, die niemals Anfangssymptome von akuter Encephalomeningitis gezeigt haben, nicht erklären. Hierzu kommt noch, dass bei den in akutem Stadium der Krankheit beobachteten Fällen von akuter Encephalomeningitis immer schnell der Exitus eintritt, eine Tatsache, die sich nicht mit der grossen Anzahl von Patienten der nervösen Form vereinbaren liesse wenn diese die Folge von akuten, extrauterinen Entzündungsprozessen der ersten Krankheitsphase wäre.

INFANTILISMUS

Fälle verzögerten Wachstums, nicht selten mit vollständigem Stillstand der körperlichen Entwicklung, sind in den Trypanosomiasisgegenden sehr häufig. In Anbetracht der sehr oft zu verzeichnenden Lokalisation in innersekretorischen Drüsen (Schilddrüse, Geschlechtsorgane, Nebennieren) darf man nicht wundernehmen, dass der Infantilismus ein physiopathologisches Resultat der von diesem Parasiten bewirkten Infektion sei. Hierin liegt eine augenscheinliche Ähnlichkeit zwischen Syphilis und Trypanosomiasis, zwei Krankheiten deren pathogene Prozesse sich nähern und die gerade deshalb eine deutliche klinische Verwandtschaft unter sich zeigen.

ENDEMISCHER KROPF UND AMERIKANISCHE TRYPANOSOMIASIS

Zu den bestrittenen und sich noch in Erörterung befindlichen Fragen gehören die von mir angenommenen Beziehungen von Ursache und Wirkung zwischen dem *Trypanozoma Cruzi* und dem in von Triatomas verwüsteten Gegenden auftretenden endemischen Kropf. Verschieden sind die Ursachen vom patho-

genen, epidemiologischen und klinischen Gesichtspunkte aus, die mich dazu veranlassten, den Kropf in das klinische Bild der amerikanischen Trypanosomiasis einzuschliessen. Histopathologische Forschungen zeigten Lokalisationen des Parasiten in der Schilddrüse und liessen ausserdem noch bei infizierten Kindern die Anfänge von Strumabildung feststellen. Andererseits zeigten die im Laboratorium angestellten Studien einen grossen Prozentsatz von Parasiten in mit Kropf behafteten Individuen. In demselben Sinne äussern sich die Aufzeichnungen über geographische Verteilung der Trypanosomiasis, welche in konstanter Weise das gleichzeitige Erscheinen von Kropf und Insektenüberträger in Brasilien und anderen südamerikanischen Ländern aufweisen.

Es würde den Rahmen dieses Vortrages überschreiten, wollte ich hier alle

meine Beobachtungen und Forschungen, auf die ich mich stütze, einzeln darlegen und begnüge ich mich damit, meiner Überzeugung Ausdruck zu geben, dass der Kropf in den von der amerikanischen Trypanosomiasis heimgesuchten Gegenden von den in der Schilddrüse verursachten Läsionen des Parasiten her stammt. Es handelt sich also um einen parasitarischen Kropf, der übrigens in seinen physiopathologischen Folgen sich sehr von dem europäischen unterscheidet. In jedem Falle sind weitere Untersuchungen in unserem Institute im Gange, von denen die einwandfreien Beweise dieses Punktes abhängen.

Nach dieser summarischen Darlegung der HAUPTERSCHEINUNGEN der amerikanischen Trypanosomiasis wollen wir durch Lichtbilder unseren Vortrag veranschaulichen.

