

Aus dem Pathologischen Institut des Landeskrankenhauses Neustadt (Holst.) und der Bundesversuchs- und Forschungsanstalt für Milchwirtschaft in Kiel

## Augenveränderungen nach experimenteller Streptokokkeninfektion

Von

**RUDOLF RABL und MARTIN SEELEMANN**

Mit 3 Textabbildungen in 6 Einzeldarstellungen

*(Eingegangen am 18. August 1960)*

Der Glanz der Augen ist ein Ausdruck von Gesundheit oder Krankheit, also ein Zeichen für den inneren Zustand des Organismus. Warum jedoch die Augen nur bei einigen Krankheiten beteiligt sind, ist unklar. Ihre klinischen Bilder sind beim Menschen im allgemeinen besser als ihre anatomischen Veränderungen bekannt. Der wechselnde Zustand der Augen während des Lebens läßt sich nur bei Tieren unter klar definierbaren Bedingungen festlegen. Hierfür müssen Keime verwendet werden, die für eine bestimmte Tierart pathogen sind, charakteristische, konstante Eigenschaften haben und gleichzeitig lokalisierte, jedoch nicht eitrige Veränderungen hervorrufen.

Nur wenige Bakterien kommen hierfür in Betracht. Bei den eigenen Untersuchungen wurde hauptsächlich der *Streptococcus* (Sc.) *liquefaciens* ausgewählt. Er ist der einzige *Streptococcus*, der ein eiweißverdauendes Ferment bildet; gegen Kochsalz und verschiedene andere Chemikalien, Farbstoffe, auch Antibiotika ist er verhältnismäßig resistenter als andere Streptokokken. Antigene Eigenschaften entwickelt er in ähnlicher Weise wie viele Streptokokkenarten insofern, als es möglich ist, durch Vaccinierung von Kaninchen präcipitierende Seren zur Differenzierung der Stämme herzustellen. Für Kaninchen ist er unter Umständen pathogen (RABL und SEELEMANN), wenigstens gilt das bezüglich mehrerer von uns schon früher geprüfter *Liquefaciens*-Stämme.

Vergleichbare experimentelle Untersuchungen mit verschiedenen Bakterien wurden bisher meistens an Kaninchen gemacht. Die Bakterien wurden dabei intravenös injiziert (MARCHAND, PANAS, STOCK, RADOS, SELENKOWSKY und WOIZECHOWSKY) oder direkt inoculiert. Metastatische eitrige Augenprozesse durch Streptokokken beim Menschen sind beschrieben (GINSBERG, ZADE, LINNEN). Eine Conjunctivitis durch Streptokokken ist sehr selten (LOEHLEIN).

Um einen Vergleich der Streptokokkenwirkung mit der Herdinfektion des Menschen ziehen zu können, wurden von uns auch gesunde Kaninchen untersucht und solche, die mit verschiedenen Streptokokkenstämmen immunisiert worden waren. Bei einem Teil der Kaninchen waren zur Abschwächung der Virulenz verschiedene Antibiotika injiziert worden. Die Ergebnisse beruhen auf den Augenuntersuchungen von 53 Kaninchen.

### Methodische Vorbemerkungen

Diese Versuche sind eine Fortführung früherer eigener Streptokokkenuntersuchungen. Hierbei ergab sich vor allem, daß mehrere Streptokokkenarten (Sc. *salivarius* und Streptokokken der serologischen Gruppe H) bei Kaninchen apathogen sind, daß der Sc. *pyogenes animalis* C eine Allgemeininfektion hervorrufen kann und daß mit den Gruppe D-Arten, d. h. dem Sc. *faecium*, *glycerinaceus* und *liquefaciens*, bei Innehaltung einer bestimmten

Infektionstechnik meist eine polypöse Endokarditis zu erzeugen ist. Ob das gleiche für Streptokokken dieser serologischen Gruppe immer gilt, ist vorläufig nicht bekannt. Von den Streptokokken der serologischen Gruppe D hat nur der *Sc. liquefaciens* ein eiweißlösendes Ferment. Trotzdem ist dieser Streptococcus für Meerschweinchen apathogen (RABL und SEELEMANN).

Den in der Tabelle angeführten Kaninchen wurde ein Stamm des *Sc. liquefaciens* (Sammlungs-Nr. 8) injiziert, der vor 13 Jahren von einem Gehirnapstrich einer tuberkulösen Meningitis isoliert worden war. Der 32jährige Patient hatte außerdem eine Lungen-, Pleura- und Darmtuberkulose gehabt. Mit dem gleichen Streptokokkenstamm wurden Plättchenteste durchgeführt. Nur die Kaninchen K 977 und K 979 wurden mit einem anderen *Sc. liquefaciens*-Stamm gespritzt. In früher veröffentlichten Versuchen wurde der *Sc. liquefaciens* Nr. 701 verwendet, durch den auch eine Endokarditis zu erzeugen war. Die Augen dieser zuletzt angeführten Kaninchen wurden seiner Zeit nicht untersucht.

Stets wurden für die Bakterieninjektionen Kochsalzabschwemmungen frischer Kulturen verwendet, und zwar wurden im Verlauf von 2 Tagen 3mal je 5 cm<sup>3</sup> intravenös gespritzt.

Die Virulenz wurde bei einem Teil der Tiere mit verschiedenen Mycinen (Penicillin, Streptomycin, Terramycin, Erycin und Reverin) gedrosselt. Da die Mycine schnell aus der Blutbahn ausgeschieden werden und mit ihrem Vorkommen in den Geweben für 2 bis 3 Tage zu rechnen ist (КНОТНЬ), wurden sie vor den intravenösen Streptokokkeninjektionen gespritzt.

Zwei Kaninchen wurden nicht nur vor den Streptokokkeninjektionen, sondern in den folgenden 4 bzw. 7 Tagen mit je 0,25 cm<sup>3</sup> der angegebenen Penicillinmenge intramuskulär gespritzt. Das zweite dieser beiden Tiere blieb am Leben. Die morphologischen Befunde dieser Versuchsgruppe sind aus der Tabelle zu ersehen.

Für die Prüfung der Mycinwirkungen in den Kaninchenversuchen wurden dieselben Streptokokkenabschwemmungen wie für die Kontrolltiere verwendet. Das Depocillin stammte von der Fa. Hormon-Chemie, das Streptomycin und das Reverin von den Farbwerken Hoechst, das Terramycin von der Fa. Pfizer und das Erycin von der Fa. Schering. Bei Erycin und Reverin wurden folgende Verdünnungen genommen: 0,2, 0,4 oder 0,6 cm<sup>3</sup> einer 2 cm<sup>3</sup> enthaltenden Ampulle. Bei Streptomycin 0,25, 0,5 oder 0,75 cm<sup>3</sup> von 10,0 cm<sup>3</sup>. Bei Penicillin 0,25, 0,5 oder 0,75 cm<sup>3</sup> einer 2,5 cm<sup>3</sup> enthaltenden Ampulle. Durch diese Mengen wurden die Dosen der verschiedenen Mycine nach Möglichkeit einander angeglichen.

Bei 4 Kaninchen wurden intravenöse Injektionen mit *Sc. pyogenes animalis* C und bei einem Kaninchen (K 993) mit *Sc. faecium* gemacht. Die Ergebnisse sind nicht in einer Tabelle aufgeführt.

Um die Frage der Allergie zu prüfen, wurde bei 18 Tieren eine Immunisierung mit verschiedenen Vaccinen durchgeführt. Und zwar handelte es sich um solche des *Sc.* der serologischen Gruppe A, B, C und D (*Sc. glycerinaceus*, *Sc. bovis*), der serologischen Gruppe G und Q sowie des *Sc. salivarius* II.

Die histologische Verarbeitung wurde von Herrn W. KLÖFKORN vorgenommen. Es wurden meistens beide Augen untersucht. Hierbei wurden folgende Färbungen gemacht: Hämatoxylin-Eosin, van Gieson, Perjodsäure, Sudan-Schwarz, Feulgen-Azan und Masson. Von den Kaninchen wurden außerdem wegen der bereits makroskopisch auffallenden Dilatation und Grauverfärbung des Herzmuskels die Muskulatur der rechten und linken Herzkammer untersucht. Dabei wurden außer der angeführten Technik noch Eisenhämatoxylin-Färbungen nach HEIDENHAIN gemacht. Von je 2 Kaninchen, denen *Sc. liquefaciens* bzw. *Sc. pyogenes animalis* C intravenös injiziert worden war, wurden Serienschnitte von den Gehirnen untersucht.

### Augenbefunde

Gemeinsam ist allen früheren und jetzigen Versuchen mit Streptokokken bei Kaninchen, daß während des Lebens und beim Tode im allgemeinen keine makroskopisch sichtbaren Besonderheiten der Augen auftreten. Nur bei einem Kaninchen, das *Sc. liquefaciens* intravenös injiziert bekommen hatte (K. 907), war das eine Auge während des Lebens trübe und beim Tode vereitert. Mikroskopisch nachweisbare Veränderungen waren bei allen Kaninchen vorhanden,

Tabelle

	Kaninchenbefunde									
	Auge						Herz			
	Conjunctiva	Cornea	Iris und Ciliarkörper	Chorioides	Retina	Orbita	Endo- karditis	Herzmuskel		
								links	rechts	
2 Tage: K 922 Streptomycin 3 . .	++	—	—	—	—	—	—	+	+	
4 Tage: K 285 Erycin 2 . . . . .	++	—	—	++	—	+	—	++	—	
K 988 Kontrolle. . . . .	++	—	—	++	—	—	—	++	+	
5 Tage: K 921 Penicillin 4 . . . .	++	+	++	++	—	(+)	+	++	++	
6 Tage: K 207 Kontrolle. . . . .	+	—	(+)	++	—	+	—	++	+	
K 140 Reverin 1 . . . . .	+	—	(+)	—	—	+	—	+	++	
K 907 Penicillin 2 . . . . .	++	++	++	++	+	+	+	++	++	
7 Tage: K 266 Erycin 1 . . . . .	—	—	+	++	—	+	++	++	++	
K 920 Erycin 3 . . . . .	(+)	—	—	++	—	—	++	++	++	
8 Tage: K 279 Kontrolle. . . . .	+	+	+	+	—	—	++	++	+	
K 156 Terramycin 1 . . . . .	++	—	++	++	—	+	++	++	++	
K 222 Terramycin 2 . . . . .	+	+	+	++	+	—	++	++	++	
K 247 Streptomycin 2 . . . . .	+	—	—	—	—	—	—	+	+	
9 Tage: K 911 Reverin 3 . . . . .	—	—	(+)	—	—	—	+	—	+	
K 283 Streptomycin 1 . . . . .	+	—	—	—	—	—	—	—	+	
K 280 Kontrolle. . . . .	(+)	(+)	(+)	+	+	(+)	++	++	+	
10 Tage: K 910 Reverin 2 . . . . .	+	—	(+)	(+)	—	—	—	+	+	
12 Tage: K 248 Penicillin 1 . . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	+	
13 Tage: K 979 Kontrolle. . . . .	—	—	+	++	—	—	++	++	++	
14 Tage: K 903 Terramycin 3 . . . .	+	—	—	—	—	—	—	—	—	
17 Tage: K 927 Penicillin 3 . . . . .	+	—	—	—	—	—	—	+	++	
27 Tage: K 977 Kontrolle. . . . .	+	—	—	+	—	—	++	++	++	

denen nur *Sc. liquefaciens* injiziert worden war. Aus der beigegeführten Tabelle ist zu ersehen, daß sie gelegentlich auch bei Tieren beobachtet werden, die außerdem *Mycine* erhalten hatten. Dazu kommt ein nicht aufgeführtes Kaninchen, das *Sc. faecium* (K. 993) erhalten hatte und ein weiteres, das während der Immunisierung mit einem typenspezifischen Streptokokkenstamm der serologischen Gruppe A (Se. 303) gestorben war. Es hatte bereits 4 Injektionen bekommen. Drei Tage nach der letzten Injektion war eine Lähmung der hinteren Gliedmaßen eingetreten.

Die *mikroskopischen Veränderungen* in den Augen ließen sich in verschiedenen Abschnitten nachweisen. Vor allem waren es die Uvea, also die Iris, die Ciliarkörper und die Chorioides. Zu beachten sind ferner die Befunde an der Conjunctiva, Cornea und am Gewebe der Orbita, während die Sklera niemals beteiligt war.

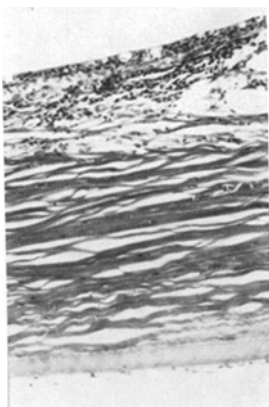


Abb. 1. Cornea: Infiltrate am Übergang zu Conjunctiva

Im Randgebiet der *Conjunctiva* lagen über dem Bulbus histiocytäre Infiltrate. Meistens waren sie nur unscharf gegen die Umgebung abgrenzbar, selten knötchenförmig angeordnet. Da solche Veränderungen unter gleichen Haltungsbedingungen sonst nicht beobachtet werden, sind reaktive Vorgänge auf exogene Reize auszuschließen. Eine besondere Reaktionsfähigkeit von Albinokaninchen dürfte auch nicht vorliegen. Die Infiltrate lagen dicht unter dem Epithel der *Conjunctiva* in der Umgebung der Capillaren am Rand der seitlichen Ausläufer der Cornea. Die Capillaren waren häufig hyperämisch. Die bedeckenden Epithelien der *Conjunctiva* wurden im allgemeinen nicht aufgelockert. Auch ein subepitheliales Ödem fehlte. In der Tiefe erreichten die Infiltrate selten die vordere Augenkammer oder die Iris. Die Schleimhaut über den Augenlidern war nicht betroffen. Im allgemeinen traten innerhalb der Infiltrate keine Nekrosen auf.

Starke Infiltrate griffen auf die *Cornea* über. Sie lagen dann vor allem im Gebiet der vorderen und hinteren Basalmembran. Dadurch wurde das darüber gelegene Epithel ödematös. Vereinzelt waren Zellen abgelöst. Kubische Zellformen hingen mit einem intrazellulären Ödem und Regenerationen zusammen. Die Substantia propria der Cornea war erst später verändert. Ihre große Gewebefestigkeit schien die Ursache dafür zu sein, daß ein gleiches Ödem niemals vorkommt. Erst wenn Nekrosen entstanden waren, wurde das Gewebe aufgelockert. Dann fanden sich auch reichlich Kerntrümmer, die gelegentlich leukocytenähnliche Strukturen hatten. Die vorwiegend histiocytären Infiltrate drangen erst später in die Cornea ein. Blutungen oder ein Einwachsen von Gefäßen wurden dabei niemals beobachtet. Leukocyten lagen nur perivascular in Randteilen der Cornea. Die Infiltrate waren niemals in die vordere Augenkammer eingebrochen. Sogar Eiweißmembranen auf der inneren oder äußeren Corneafäche fehlten. Die Cornea war also nur wenig und sehr selten erkrankt. Dies liegt wahrscheinlich daran, daß sie aus einem bradytrophem Gewebe besteht (Abb. 1).

Etwas stärker war die *Iris* beteiligt. Häufig bestand der Verdacht auf ein eiweißarmes Ödem, da die Iris relativ breit war. Ihre Stromazellen könnten etwas aktiviert sein. Auf ein Ödem wiesen vor allem die Zellen des Pigmentblattes hin, die zum Teil stark aufgelockert waren. Nur vereinzelt waren dort gelegene, pigmentfreie Deckzellen abgelöst. Der Musculus sphincter pupillae schien nicht verändert zu sein. Der endothelähnliche Belag der vorderen Irisfläche zeigte keine Veränderungen. Mehrfach waren die Capillaren erweitert und mit Leukocyten gefüllt. Diese Befunde waren häufiger in peripheren Teilen und an der Hinterwand als in der Nähe der Pupille.

Grundsätzlich gleiche Veränderungen fanden sich im *Ciliarkörper*. Das stärkste Ödem lag dicht unter der Oberfläche. Häufig war es eiweißreich, auch ohne daß Infiltrate vorhanden waren. Im Stroma waren gelegentlich einige Histocyten und sogar ausnahmsweise Leukocyten vorhanden. Darunter fanden sich auch einige eosinophile Leukocyten. Die oberflächennahen Capillaren waren hyperämisch. In ihnen fanden sich hyaline oder fibrinhaltige Thromben. Ihre

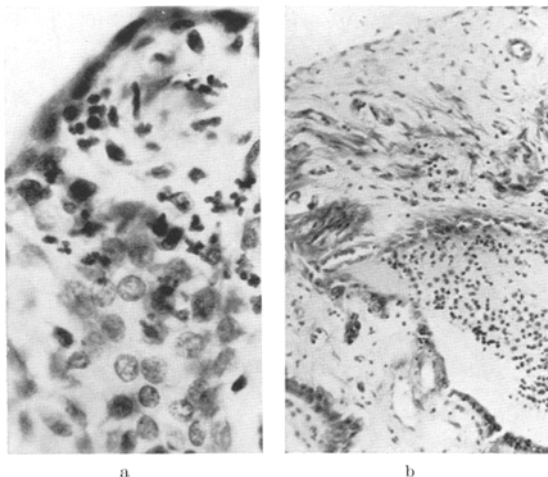


Abb. 2a u. b. Ciliarkörper: a Infiltrate um ein Gefäß; b stärkere Entzündung mit Durchbruch in die hintere Augenkammer

Endothelien waren dann aktiviert. Nicht selten waren Wandschädigungen und Leukocytenpfropfe. Thromben und Gefäßwände waren zum Teil nekrobiotisch geworden und enthielten reichlich Kerntrümmer. Trotz der gestörten Zirkulation waren niemals Blutungen oder Hämosiderinablagerungen nachweisbar. Der Ciliarmuskel und der Schlemmsche Kanal blieben unbeteiligt. Ob durch die Zirkulationsstörungen und das lokalisierte Ödem an der Basis der Zinnschen Fasern eine Störung der Form von Iris und Linse entstanden war, ließ sich nicht nachweisen. Bei den Capillarthromben dürfte es sich also um Folgen von Gewebsschäden und nicht von Embolien handeln. Sie waren unabhängig von einer eventuell vorhandenen Endokarditis. Nur einmal war es zu weiterreichenden Gewebse Nekrosen gekommen, die auf die Iris übergegriffen hatten, so daß die Eiterung in den Glaskörper eingebrochen war (Abb. 2).

Auch in der *Chorioides* trat zuerst eine Hyperämie ein. Sie war besonders deutlich in der Nähe der Ora serrata. Die Capillaren waren dabei prall mit Erythrocyten gefüllt. Nur selten waren ihre Endothelien aktiviert. Sofern in den Capillaren auch die Leukocyten vermehrt waren, lagen sie sowohl in der Mitte wie am Rand der Strombahn. Zu wandständigen Thromben kam es dabei nicht. Am Anfang war das perivaskuläre Gewebe nicht ödematös. Später kann es ausgebildet sein und dann Leukocyten und Plasmazellen enthalten. In einem weiteren

Stadium, das häufig eintritt, entstehen Wandschäden der Capillaren, an die sich umschriebene gewebeeigene Granulome anschließen. Durch sie werden die Gefäßlichtungen verengt. Die herdförmige Bildung der Granulome ist wohl die Ursache dafür, daß die Chorioides trotzdem nicht ödematös sein muß. Gewebsinfiltrate bestehen aus Makrophagen, nur selten aus Leukocyten. Leukocytenpfropfe in den Capillaren waren dann vorhanden, wenn deren Wände geschädigt und von Kerentrümmern durchsetzt waren. In ihnen waren, ebenso wie in der Iris und im Ciliarkörper niemals Streptokokken vorhanden. Die stärkeren Gefäßbefunde in der Chorioides waren also die gleichen wie in dem Ciliarkörper und in der Iris.

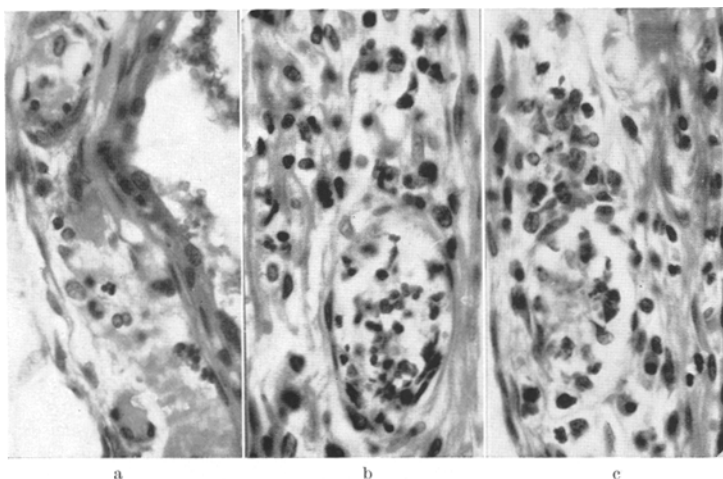


Abb. 3a—c. Chorioides: Hyperämie, Infiltrate und beginnende Thrombenbildung

Auch bei stärkeren Granulomen oder sogar Infiltraten blieb die Retina im allgemeinen verschont. Die Sklera blieb unbeteiligt (Abb. 3).

In der *Retina* befand sich zum Teil lediglich ein Ödem in der plexiformen Schicht. Die innere Körnerschicht war aufgelockert, während das Neuroepithel dicht gelagert blieb. Gefäßveränderungen oder Infiltrate fehlten.

Mehrfach wurden geringe Infiltrate in der *Orbita* beobachtet. Sie hatten keine besondere Lokalisation und bestanden vorwiegend aus gewebeeigenen Zellen. Bei einem Kaninchen waren sie besonders dicht um den Sehnerven angeordnet (K. 266). Es war am 7. Tag nach der ersten Injektion gestorben und hatte außerdem vorher eine geringe Erycinmenge bekommen.

Die angegebenen *Veränderungen in den Augen* beginnen somit mit einer Hyperämie. An sie schließt sich ein Ödem und später eine Entzündung an. Sofern Wandschäden der Gefäße entstehen, bilden sich Thromben, deren Zellen zerfallen. Außerdem finden sich proliferative Vorgänge, die gleichfalls mit den Gefäßen zusammenhängen. Die Veränderungen sind vor allem auf den mesodermalen Anteil des Auges beschränkt, von dem sie auf die Umgebung übergreifen können.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß die beschriebenen Veränderungen auf die intravenöse Injektion größerer Mengen resistenter Streptokokken der serologischen Gruppe D zurückzuführen sind. Es handelt sich hierbei teilweise um die gleichen

Veränderungen, wie sie auch mit anderen Keimen bei Kaninchen und sogar bei Katzen erzeugt worden sind. Verwendet wurden der *Bact. pyocyaneum*, *Bact. prodigiosus*, *Bact. coli commune*, *Staph. pyogenes aureus*, *Sc. pyogenes*, *Bact. subtilis*, Schweinepestbacillen, weiße und rote Hefen (MARCHAND, RADOS, SELENKOWSKY und WOJZECZOWSKY). Der Unterschied zwischen den Versuchsreihen ist dadurch bedingt, daß ein Teil der Keime zu Eiterungen und Gewebszerstörungen führen kann. Daher finden sich dann auch Infiltrate aus polymorphkernigen Leukoeyten.

In den eigenen Versuchsreihen konnten die Veränderungen in den Augen mit Hilfe einer Virulenzdrosselung durch die Mycine häufig verhindert werden. Dabei schienen Penicillin und Streptomycin eine besonders günstige Wirkung zu haben. Die experimentell erzeugten Veränderungen in den Augen waren daher nicht vom eiweißlösenden Ferment des *Sc. liquefaciens* abhängig, sondern eher der *Ausdruck einer hohen Virulenz eines stark resistenten Keimes*. Ob dabei die Lokalisation der Veränderungen in den Augen der Ausdruck erhöhter Diffusionen ist, ließ sich nicht klären, da auch die Vitalfärbung keine bindenden Schlüsse zuläßt. Der Übertritt von Farbstoff in den Glaskörper macht es jedoch wahrscheinlich, daß das Gebiet des Ciliarkörpers hierbei in Betracht kommt.

Da niemals Augenveränderungen bei Immunisierungen mit Streptokokken entstehen, ist eine Allergie als Ursache sehr unwahrscheinlich.

Auf diese Möglichkeit muß hingewiesen werden, da bei Kaninchen nach der Injektion von Streptokokkenantigenen bekanntlich Gewebsreaktionen in den Lungen und im Herzmuskel nachgewiesen worden sind. Es wurde dabei für möglich gehalten, daß die Veränderungen auf eine Allergie zu beziehen sind, obgleich die Zellreaktionen sehr schnell auftreten. Die Augen wurden weder makroskopisch noch mikroskopisch untersucht. Nach intravenösen Zuführen von Toxinen sollen die Augen reaktionslos bleiben (BELLAMINOFF und SELENKOWSKY). Allergische Reaktionen an der Bindehaut der Meerschweinchen lassen sich erzeugen (TUTIDA). Dagegen sind die Augen bei sonstigen Allergieversuchen nicht erwähnt. Auch beim Menschen sind Augenveränderungen bei einer Allergie im allgemeinen nicht beschrieben (RÖSSLE).

### Befunde der übrigen Organe, insbesondere des Herzens

Die Augenveränderungen sind bei den Streptokokkenversuchen sicher Nebenfunde, aber interessante. Im Vordergrund stehen Schädigungen des Herzens, so daß diese zur Erläuterung des Krankheitsbildes besprochen werden müssen. Die Kaninchen können infolge der Herzveränderungen plötzlich sterben. Ebenso wie bei Kaninchen, die mehrere Tage krank sind und dann erschwert atmen oder auf der Seite liegen, findet sich bei der Sektion eine hochgradige Erschlaffung der grau verfärbten Herzmuskulatur. Die rechte Herzkammer ist sehr stark erweitert. Ihre Wand ist papierdünn. In der rechten Herzseite und in der A. pulmonalis ist dabei sehr viel flüssiges Blut. Leber und Milz sind häufig vergrößert und hyperämisch. Dagegen ist in den Lungen keine Stauung nachweisbar. Zu einer Pneumonie ist es niemals gekommen. Eine *Endokarditis* ist meistens an der Mitralis, seltener an den Aortenklappen ausgebildet. Dabei handelt es sich um polypöse Fibrinauflagerungen, später um Verdickungen am freien Rand und den Sehnenfäden. Nur ausnahmsweise sind Klappenzerstörungen vorhanden.

Es handelt sich hierbei nicht um die von anderer Seite als seröse Endokarditis beschriebenen Befunde, bei denen kleine Quellungsknötchen im freien Rand der Vereinigungsstelle

der Mitralsegel liegen. Meistens ist es nur ein isoliertes Knötchen. Funktionsstörungen wurden dabei nicht beobachtet. Die Sehnenfäden sind stets gut erhalten. Von Thromben sind sie niemals bedeckt. Sie kommen auch bei normalen Kaninchen vor (HERMANECK, SLAPAK, MOES und McLEAN) und entsprechen Befunden beim Menschen (BÖHMIG und KLEIN). Auch in Versuchsreihen, in denen später Endokarditiden entstehen, ulcerieren diese Knötchen niemals.

Bei unseren Kaninchen waren die *Myokardveränderungen* in den Wänden beider Kammern vorhanden. Im allgemeinen waren sie auf beide Kammern gleichmäßig verteilt. In den Muskelzellen waren die Myofibrillen sehr stark verändert. Diese bestehen chemisch aus Myosin, d. h. einem Eiweißkörper der Kneifgruppe, der einen langen fadenartigen Bau hat. Die Darstellbarkeit der Herzmuskelfaserstruktur ist weitgehend von der Färbbarkeit dieser Fibrillenelemente, die sich aus K-Tüpfeln, den Kontraktionsstreifen und den Grundmembranen zusammensetzen (HAMMERBECK), abhängig.

Die Tüpfel verquellen, sind dann ungleichmäßig geformt, teilweise miteinander verklebt und oft aus dem Verband gelöst. Ihre Bruchstücke liegen im Cytoplasma der Zellen verteilt. Sie finden sich vor allem in der Umgebung der Kernpole. Ob diese Myofibrillenreste mit den Fuscin-, d. h. Abbaukörnern (HAMMERBECK) gleichzusetzen sind, muß bei diesen Versuchen unentschieden bleiben. In großen Bezirken sind nicht mehr mit Eisenhämatoxylin färbbare Teile der Myofibrillen zu erkennen. Die Grenze geschädigter gegen erhaltene Gewebsteile ist häufig scharf zu ziehen. Der Zusammenhang leidlich erhaltener Myofibrillen wird gelockert, auch wenn der Gewebsverband erhalten bleibt. Die Muskelzellen quellen auf und sind dadurch im ganzen blasser färbbar. Das interstitielle Gewebe wird ödematös. Seine Zellen sind aktiviert, haben also vergrößerte, locker strukturierte Kerne. Die interstitiellen Zellen sind in diesem Stadium noch nicht vermehrt. Auch die Gefäßwände sind in der gleichen Weise beteiligt.

Vergleichsweise Untersuchungen an 84 Kaninchen haben ergeben, daß geringe Stadien dieser Veränderungen auch dann vorkommen, wenn keine kaninchenpathogenen Streptokokken gespritzt worden sind. Es ist daher möglich, daß hierzu die sog. spontane Myokarditis der Kaninchen (MÜLLER) gehört.

Erst in späteren Stadien entstehen mehr oder weniger scharf abgrenzbare Nekrosen. Anfangs sind sie gequollen, später zerfällt das Gewebe schollig. Erst dann treten in ihrer Umgebung gewebeeigene Infiltrate auf, die von Leukocyten durchmischt sein können. Eine Proliferation angrenzender Myokardabschnitte wurde niemals beobachtet. Schließlich entstehen lockere, strahlenförmig in die Umgebung hineinreichende Narben. Große Schwielen wurden niemals beobachtet.

Die Herzmuskelzellen verlieren also ihre besonderen Einrichtungen, d. h. die kontraktile Myofilamente, aus denen die Myofibrillen bestehen. Sie werden zu Myocyten entdifferenziert. Erst bei einer weiteren Störung wird auch dieses reduzierte Leben der Zellen unmöglich, so daß es zum Zelltod kommt. Da der funktionelle und morphologische Zustand der Myofibrillen vom Stoffwechsel abhängig ist, der von den Mitochondrien gesteuert wird (POCHE), läßt sich nach den lichtmikroskopischen Befunden noch nicht sagen, an welcher Stelle der Zellen die Schädigung angreift. Da die Gefäße nicht verstopft sind, kann es sich nicht um Durchblutungsstörungen handeln. Erst in selten auftretenden Spätstadien greifen die Nekrosen auf Gefäßwände über, so daß dann Infiltrate in ihre Lichtungen einbrechen können, wodurch umschriebene Thrombosen entstehen. Für die primären Muskelveränderungen sind sie bedeutungslos.

Unterschiede in den Herzveränderungen bei verschiedenen Streptokokkenarten der serologischen Gruppe D lassen sich nicht nachweisen. Daher können sie auch nicht der Ausdruck des nur beim *Sc. liquefaciens* vorkommenden eiweißlösenden Fermentes sein. Da sie andererseits bei einer herabgesetzten Pathogenität durch eine Virulenzdrosselung mit Hilfe von Mycinen in geringerem Umfang auftreten, sind sie eher der Ausdruck toxischer Schädigungen. Hierfür ist außerdem zu berücksichtigen, daß die Streptokokken der sero-



logischen Gruppe D nach intravenösen Injektionen länger als andere Streptokokkenarten im Blut nachweisbar bleiben (RABL und SEELEMANN).

Die Herzmuskelveränderungen sind daher nur der Ausdruck einer starken Pathogenität dieser Streptokokken infolge ihrer hohen Virulenz. Dabei wäre es zu einseitig, von einer toxischen Wirkung zu sprechen, weil hiermit spezielle Eigenschaften bezeichnet werden, für die bei den verwendeten Streptokokken kein Beweis vorliegt. Sie scheinen mit Schädigungen durch Hypoxydosen nicht vollständig identisch zu sein. Die Schädigung und Entdifferenzierung der Muskulatur führt zur Erschlaffung des Herzens, die den Tod der Tiere auslöst.

Zur Ergänzung sei noch angeführt, daß einem Kaninchen (K 984) an fünf aufeinanderfolgenden Tagen je 5 cm<sup>3</sup> eines Kulturfiltrates von einem *Sc. liquefaciens*-Stamm intravenös injiziert wurden. Krankheitserscheinungen traten hiernach nicht ein. Das gleiche gilt von einem Kaninchen (K 899), dem eine sterile Pepsinlösung intravenös injiziert wurde. Es wurden an vier aufeinanderfolgenden Tagen je 4 bzw. 5 cm<sup>3</sup> gespritzt. Auch eine zweimalige suboccipitale Injektion bei einem weiteren Tier (K 922) von 0,5 cm<sup>3</sup> eines Filtrates einer *Sc. liquefaciens*-Kultur und einer 0,5 cm<sup>3</sup> zweimaligen suboccipitalen Injektion einer sterilen Pepsinlösung bei K 926 wurde von den Kaninchen reaktionslos vertragen.

Zum Vergleich mit den Herzmuskelveränderungen wurden die *Gehirne* von 2 Kaninchen (K 979 und K 977) untersucht, die nach 3maligen Injektionen von *Sc. liquefaciens* eine starke Endokarditis bekommen hatten. Von dem Untersuchungsgut wurden Serienschritte angefertigt. Das eine Tier wurde nach 13 Tagen getötet, das andere starb nach 27 Tagen. Dabei fanden sich ohne besondere Lokalisation kleine Abscesse. Sie waren nicht an die Gefäßverzweigungen gebunden. Vermutlich hängen hiermit Lähmungserscheinungen oder Paresen zusammen, die bei Kaninchen, denen lebende *Sc. liquefaciens*-Kulturen eingespritzt wurden, gelegentlich beobachtet werden konnten. In einem Ausheilungsstadium (K 953) wurden dann zellreiche Gliaknötchen gefunden.

Von den Befunden an den übrigen Organen soll nur erwähnt werden, daß die Ausscheidung der Streptokokken durch die Leber und die Nieren im weiteren Verlauf der Infektion zu einer Entzündung führen kann. Außerdem wurden in der Niere gelegentlich Infarkte beobachtet. Dagegen fehlen Hinweise auf eine Herdnephritis. Selten auftretende Zellproliferationen in den Lungen brauchen nicht sichtbar zu sein. Die Milz ist häufig geschwollen. In der Körpermuskulatur sind keine Veränderungen vorhanden.

### Zusammenfassung

Durch Versuche an Kaninchen wurde nachgewiesen, daß nach intravenöser Injektion einiger pathogener, stark virulenter Streptokokkenstämme (vor allem *Sc. liquefaciens*) entzündliche Veränderungen in den Augen experimentell hervorgerufen werden konnten (Conjunctiva, Iris, Ciliarkörper, Chorioides, Cornea und Orbita), die nicht auf Ferment- und Antigenwirkungen zu beziehen sind. Parallele Schädigungen der Herzmuskelzellen, an die sich Nekrobiosen, Nekrosen und reparative Entzündung anschließen können, sowie Endokarditiden, werden beschrieben. Bei einer durch Antibiotika herabgesetzten Virulenz der Streptokokken brauchen diese Veränderungen nicht aufzutreten.

### Summary

Inflammatory changes in the eye can be produced in rabbits by the intravenous injection of some pathogenic virulent strains of streptococci (especially *Sc. liquefaciens*). The conjunctiva, iris, ciliary body, choroid layer, cornea, and peribulbar tissues become involved. The changes are not related to enzymatic

or antigenic effects. Similar pathogenic involvement of the myocardium is described, in which necrobiosis, necrosis, and reparative inflammation may occur, as well as an endocarditis. These changes do not necessarily result when the virulence of the streptococci is reduced by antibiotics.

### Literatur

- BELLARMINOFF, u. J. SELENKOWSKY: Neuere Untersuchungen über die Pathogenese der sympathischen Ophthalmie. Arch. Augenheilk. **44**, 1 (1901).
- GINSBERG, S.: Uvea. Handbuch der speziellen pathologisch-anatomischen Histologie, Bd. XI, Teil I, S. 406. Berlin: Springer 1928.
- HAMMERBECK, W.: Der Querschnitt der Herzmuskelfasern usw. Verh. dtsch. Ges. Path. **41**, 206 (1958).
- Die Fuscinkörner (Abbaukörner) des menschlichen Herzmuskels. Zbl. allg. Path. path. Anat. **100**, 305 (1960).
- HERMANEK, P., u. L. SLAPAK: Über spontane seröse Endokarditis des Kaninchens. Schweiz. Z. Path. **19**, 318 (1956).
- LINNEN, H. J.: Beiderseitige metastatische Ophthalmie usw. Klin. Mbl. Augenheilk. **117**, 120 (1950).
- LOEHLEIN, W.: Conjunctivitis durch Streptokokken. In Handbuch der mikroskopischen Anatomie, Bd. XI, Teil I, S. 88. Berlin: Springer 1928.
- MARCHAND, F.: Zit. nach SELENKOWSKY u. WOICHECHOWSKY.
- MÜLLER, H.: Das histologische Bild der Chorioiditis allergica. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **150**, 58 (1950).
- PANAS: Le rôle de l'autoinfection. Arch. Ophthal. (Paris) **17** (1898).
- POCHE, R.: Pathologie der Herzmuskelzelle. Virchows Arch. path. Anat. **331**, 237 (1958).
- Submikroskopischer Beitrag zur Pathologie des Herzmuskels. Verh. dtsch. Ges. Path. **41**, 351 (1958).
- RABL, R., u. M. SEELEMANN: Die Entstehungsbedingungen der experimentellen Endokarditis. Virchows Arch. path. Anat. **322**, 298 (1952).
- — Zur Pathologie und Bakteriologie der Herderkrankung. Zahnärztl. Mitt. Nr 15 (1954).
- Die Abhängigkeit der Streptokokkenausbreitung von der Biologie der Keime und Reaktion des Organismus. Ärztl. Forsch. **10**, 559 (1956).
- — Besiedelung der Gallenwege. Virchows Arch. path. Anat. **330**, 212 (1957).
- RADOS, A.: Die Ausscheidung von intravenös injiziertem Karmin und Trypanblau im Auge. Arch. Ophthal. **85**, 381 (1915).
- Experimentelle Untersuchungen über die hämatogene Metastasierung im Auge usw. Arch. Ophthal. **86**, 213 (1913).
- RÖSSLE, R.: Die pathologische Anatomie der allergischen Krankheiten des Menschen. In: Allergie von K. HANSEN. Stuttgart: Georg Thieme 1957.
- SELENKOWSKY, J., u. N. WOICHECHOWSKY: Experimentelles über die endogene Infektion des Auges. Arch. Augenheilk. **47**, 299 (1903).
- SLAPAK, L., u. P. HERMANEK: Experimentelle Untersuchungen über den Ergotamintest am Kaninchen. Z. Kreisl.-Forsch. **45**, 377 (1956).
- — Beobachtungen über das Elektrokardiogramm des Kaninchens. Z. Kreisl.-Forsch. **46**, 136 (1957).
- STOCK, W.: Pathologisch-anatomische Untersuchungen über die experimentelle endogene Tuberkulose. Klin. Mbl. Augenheilk. **41**, Beih. 17 (1903).
- TUTIDA, M.: Zit. nach RINTELN u. a.
- ZADE, M.: Kasuistischer Beitrag zur metastatischen Ophthalmie. Arch. Ophthal. **85**, 294 (1913).

Professor Dr. R. RABL, Neustadt (Holst.), Landeskrankenhaus, Pathologisches Institut  
 Professor Dr. M. SEELEMANN, Kiel, Institut für Milchhygiene der Bundesforschungsanstalt für Milchwirtschaft