

Virchows Archiv, Bd. 322, S. 298—310 (1952).

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

Entstehungsbedingungen der experimentellen Streptokokkenendokarditis.

Von

RUDOLF RABL und MARTIN SEELEMANN.

(Eingegangen am 31. Oktober 1951.)

Mit 3 Textabbildungen.

Experimente zur Erzeugung einer Endokarditis sind schon vielfach unternommen und insbesondere beim Kaninchen mit Erfolg durchgeführt worden. Doch kann nach allen Erfahrungen nicht geleugnet werden, daß die einigermaßen sichere Erzielung deutlicher endokarditischer Auflagerungen mit nicht geringen Schwierigkeiten verbunden ist. Nach den von uns im letzten Jahr mit verschiedenen Streptokokkenstämmen durchgeföhrten Experimenten scheint als Ursache hierfür die Art der für derartige Tierversuche verwendeten Stämme eine erhebliche Rolle zu spielen.

Wir haben unsere „Endokarditisexperimente“ an Kaninchen mit genau definierten und biologisch festgelegten Streptokokkenstämmen durchgeföhrte. Sie stellen somit eine planmäßige Fortsetzung unserer seit Jahren laufenden Untersuchungen über die biologischen Eigenschaften und „Fähigkeiten“ der bei Menschen und Tieren vorkommenden Streptokokken unter Berücksichtigung ihrer Fundorte dar.

Es sei hier eingangs darauf hingewiesen, daß sich in der Literatur hinsichtlich Bezeichnung der an den Herzklappen zu beachtenden Gewebsveränderungen mancherlei Unklarheiten feststellen lassen. Ebenso wie im Tierexperiment gibt es nämlich auch beim Menschen Grenzfälle der Endokarditis. Deshalb erscheint es zweckmäßig, die erzielten Befunde — soweit sie bemerkenswert sind — im einzelnen auszuführen und festzulegen, um erkennbar zu machen, ob es sich nur um Zell- oder Gewebsreaktionen oder aber um eine ausgesprochene Thromboendokarditis handelt. Für einen Vergleich der tierexperimentellen Befunde mit denen beim Menschen ist die Feststellung wichtig, daß trotz einer Keimeinspritzung in die venöse Blutbahn die Lokalisation der Veränderungen fast immer auf der linken Herzseite vorhanden war, somit nicht in dem Teil sich ausbildete, in den die Keime zuerst hineingelangten.

Bei unseren Untersuchungen haben wir uns absichtlich auf Experimente unter Verwendung von Streptokokkenstämmen beschränkt, obwohl uns bekannt ist, daß auch mit anderen Keimen schon ähnliche Schädigungen am Endokard

künstlich hervorgerufen worden sind. So haben z. B. MICHAELIS und BLUM mit Tuberkelbakterien, JOSSERAND und ROUX, SALTYKOW, LISSAUER und DIETRICH mit Staphylokokken gearbeitet.

Die nachstehend beschriebenen Experimente an Kaninchen mit ihren unseres Erachtens recht interessanten Ergebnissen mögen zur Klärung der Frage nach der Bedeutung der biologischen Eigenschaften der Streptokokken und der Abwehrreaktionen des Organismus bei der Endokarditis beitragen.

Zu den Untersuchungen verwendeten wir bisher 60 Kaninchen, denen bei teilweise geänderten Reaktionsbedingungen des Organismus Streptokokken mit genau festgelegter Artzugehörigkeit und Biologie injiziert wurden. Außerdem wurden noch an 40 Meerschweinchen Versuche angestellt, die aber im einzelnen nicht besprochen werden sollen, da bei dieser Tierart offenbar die Verhältnisse gänzlich anders liegen; denn es gelang hier in *keinem* Fall, eine experimentelle Endokarditis wie teilweise bei den Kaninchen zu erzeugen.

1. *Versuche mit verschiedenen Typen des Sc. salivarius (Viridansgruppe).* Im Hinblick darauf, daß bei der Endocarditis lenta des Menschen hauptsächlich Streptokokken der Viridansgruppe vom *Salivariustyp* als Erreger festgestellt werden, wurde zunächst mit dieser Art eine Reihe von Experimenten durchgeführt.

In Versuchen an 16 Kaninchen, die hier im einzelnen nicht aufgeführt werden, zeigt sich, daß es auch mit hohen intravenösen Kulturdosen der verschiedenen Salivariustypen (I—V) nicht möglich war, eine Endokarditis hervorzurufen. Auch mehrmalige Injektionen großer Dosen bewirkten keine Veränderungen am Endokard. Bei einem Tier waren sogar 32 Injektionen vorgenommen worden. Die Tiere bekamen trotz der hohen Dosen kein Fieber und keine Allgemeinerscheinungen. Die Streptokokken selbst schwanden verhältnismäßig schnell aus der Blutbahn.

Einige hierfür von anderer Seite gemachte Beobachtungen müssen in diesem Zusammenhang erwähnt werden. SCHMIDT berichtet, daß „Viridansstreptokokken“, die Tieren in die Blutbahn injiziert worden waren, in der Regel „zerstört“ werden. Sie können aber leben bleiben und nach 2—3 Wochen lähmungsartige Symptome bei Kaninchen hervorrufen, die sich bei der Untersuchung der getöteten Tiere als Folgen von Blutungen in die Psoasmuskulatur erweisen. Werden sie von der Aorta in die Blutbahn injiziert, so gehen die Kokken dann nicht zugrunde, wenn sie durch Fibrin vor den Leukocyten geschützt werden, wie Befunde von FRIEDMAN, KATZ, HOWELL, LINDNER und MENDLOWITZ ergeben haben. Unsere eigenen Untersuchungen zeigten, daß diese kurze Verweildauer auch nicht durch gleichzeitige Calciuminjektionen in die Blutbahn, angestrengtes Laufen oder künstliches Fieber verlängert werden konnte.

Beim Menschen kann mit ähnlichen Verhältnissen gerechnet werden. Beobachtungen von MURRAY und MOSENICK, HULK und ELLIOT, ENTEGART und PORTERFIELD nach Tonsillektomien und Zahnestraktionen zeigten, daß unter diesen Bedingungen mit Keimeinschwemmungen in die Blutbahn gerechnet werden muß. Allerdings dürften sie, wie GRUMBACH anführt, nur transitorisch sein. Diese Beobachtung deckt sich mit eigenen Untersuchungen. Wie wir an anderer Stelle

bereits mitgeteilt haben, konnten wir bei 23 Patienten nach Tonsillektomien $\frac{1}{2}$ Std nach der Operation niemals Streptokokken im Blut finden. Allerdings wurden die Operationen unter Penicillinschutz vorgenommen. Mit diesen Befunden steht auch die Erfahrung in Übereinstimmung, nach der im Anschluß an Zahnextraktionen oder Tonsillektomien im allgemeinen nicht mit dem Auftreten einer Endokarditis gerechnet zu werden braucht. Nur ABRAHAMSON beschreibt einen Fall, bei dem nach der Entfernung septischer Zahnherde aus dem Blut Viridans-streptokokken gezüchtet werden konnten und sich eine Endokarditis anschloß.

2. Versuche mit Enterokokkenstämmen (serologische Gruppe D). In zweiter Linie spielen die Enterokokken (serologische Gruppe D) eine Rolle beim Zustandekommen der Endokarditis des Menschen. Wir haben nun anschließend eine Reihe von Infektionsversuchen an Kaninchen mit solchen Keimen vorgenommen. Da die Injektionen bei einem Teil der Tiere zu interessanten positiven Ergebnissen geführt haben, sollen einzelne besprochen werden:

Bei 2 Kaninchen (17 und 18) wurden nur einmalige Injektionen einer großen Menge von *Sc. faecium* vorgenommen, die eine Endo- oder Myokarditis nicht hervorriefen, obgleich das eine Tier erst 6 Monate später getötet wurde.

Fall 19. K 695 (3300 g). Am 28. 12. 50 und am 29. 12. 50 je 5 cm³ *Sc. faecium* Nr. 739 (übersandt aus England) i.v.; etwa 10—12 Mill. Keime/mm³). Temperatur am 29. über 40° und auch später meist über 39°. Am 30. 12. Blutkulturen positiv. Am 22. 1. 51 gestorben (abgemagert, Gewicht nur 2390 g). *Sehr starke Mitral-endocarditis* (s. Abb. 1); Herzvergrößerung (Gewicht 13,1 g). Niereninfarkte (Abb. 2). Histologisch: Sehr starke Myocarditis. Ausgedehnte Infiltrate in der Leber (Capillaren und GLISSONSches Gewebe). Starke Hyperämie der Milz. Lipoidreiche Nebennierenrinden. Keilförmige Nekrosen in den Nieren (Abb. 3).

Fall 20. K 602 (3734 g). 19. 3. 51, 7 cm³ *Sc. faecium* Nr. 739 i.v. (etwa 13 Mill. Keime/mm³). — 20. 3. 51.: 2 Injektionen. Temperatur danach 40,4°. — Am 29. 3. erneut 7 cm³ (= 10 Mill. Keime/mm³) *Sc. faecium*. — 16. 4. 51 getötet. (Gewicht nur 2920 g.) *Starke Endokarditis*, Niereninfarkte. Herz 13,4 g. Histologisch: Hochgradige Myokarditis. In der Leber ausgedehnte Stauung mit Nekrosen und Bindegewebsvermehrung sowie herdförmige Infiltrate in der Umgebung der Infarkte und auch unabhängig davon. Vereinzelt Exsudate in Kapselräumen von Glomeruli. Nebennierenrinden sehr breit und lipoidreich.

Bei einem weiteren Tier (21) wurde bei Beginn des Versuchs eine dreimalige Injektion mit *Sc. faecium* Nr. 728 vorgenommen. Es wurde jedoch beim Tode des Tieres nach 46 Tagen keine Endokarditis nachgewiesen.

Ein anderes Tier (22) wurde einmal mit *Sc. glycerinaceus* injiziert. Die Blutkulturen waren noch nach 24 Std positiv. Das nach $7\frac{1}{2}$ Monaten gestorbene Tier zeigte keine Endokarditis.

Fall 23. K 676 (3040 g). Am 7. 2. 51 einmal, am 8. 2. zweimal je 7 cm³ *Sc. glycerinaceus* Nr. 714 i.v. (isoliert aus Pelveo-Peritonitis/Mensch). (14 bzw. 12 Mill. Keime/mm³.) In den nächsten 8 Tagen Temperaturen über 39°. Am 7. 4. 51 getötet. In den letzten 10 Tagen vor dem Tode starke Bewegungsschwierigkeiten an den Hinterläufen. Starke Abmagerung. (Gewicht 2030 g.) Bei der Sektion auf der *Mitralis* 2 kleine Knöpfchen (Herz 6,9 g). Keine Thromben. Histologisch: Nur vereinzelt geringe histiocytäre Reaktion im Herzmuskel. Leber glykogenreich, ohne Infiltrate. Milz kontrahiert. Nieren o. B. Nebennieren kaum lipoidhaltig.

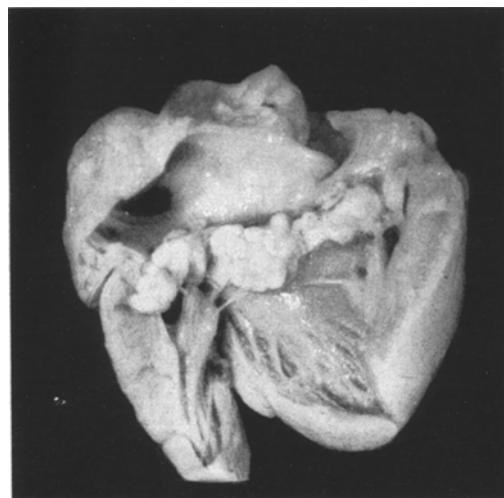


Abb. 1. Endokarditis (K 695) durch Sc. faecium.



Abb. 2. Niereninfarkte bei Endokarditis (K 695) Sc. faecium.

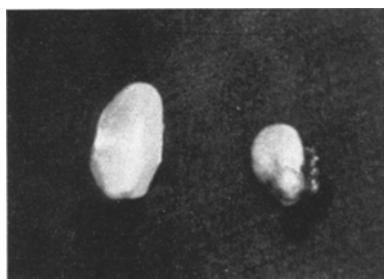


Abb. 3. Nebennierenvergrößerung (K 695) bei Sc. faecium mit Endokarditis. Zum Vergleich normal große Nebennieren (K 12).

Fall 24. K 700 (3030 g). Am 19. 3. 51 einmal und am 20. 3. zweimal je 6 cm³ *Sc. glycerinaceus* (wieder Nr. 714) i.v., 12,8 bzw. 11 Mill. Keime/mm³. Am 29. 3. nochmals 6 cm³ i.v. — Am 30. 3. gestorben. Keine Endokarditis. Herzgewicht 8,5 g. Histologisch: Keine Myokarditis. Leber hyperämisch. Deutliche Capillarendothelreaktion. Geringe Infiltrate im Glissonschen Gewebe. Milz hyperämisch. Nieren o. B. Nebennierenrinden etwas lipoidhaltig.

Fall 25. K 684 (3314 g). Am 1. 5. 51 einmal und am 2. 5. zweimal je 6 cm³ desselben *Sc. glycerinaceus*-Stammes i.v. (14 bzw. 13,2 Mill. Keime/mm³). Im Verlauf starke Abmagerung (am 9. 5. nur noch 2144 g schwer). Am 11. 5. Blutkultur positiv. Danach tot. Herzgewicht 7,6 g mit hochgradiger *Mitralendokarditis*. Niereninfarkt. Histologisch: Herdförmige starke Myokarditis. Starke Hyperämie der Leber. Keine Nekrosen. Keine Capillarreaktion. Etwas hyperämische Milz. Keilförmige Nekrosen in den Nieren. Nebennieren im inneren Teil der Rinde lipoidhaltig.

Bei 3 weiteren Tieren (26—28) wurde *Sc. liquefaciens* ein- bzw. dreimal injiziert. Zwei Tiere blieben länger am Leben und zeigten keine Endokarditis.

Fall 29. K 685 (3914 g). Am 1. 5. 51 einmal und am 2. 5. 51 zweimal je 6 cm³ *Sc. liquefaciens* Stamm Nr. 711 i.v. 15 bzw. 14 Mill. Keime/mm³. Zwei Tage später abends 39,7° Temperatur. Gewicht am 7. 5. nur 3254 g, bewegt sich sehr schlecht, dann gestorben. — Befund: *Mitralendokarditis*. Nieren: Narben und Nekrosen. (Herz 9,2 g.) Starke Nebennierenvergrößerung (rechts 1,8, links 2,0 g). Histologisch: Starke Myokarditis. Leber sehr starke Capillarreaktion sowie Infiltrate im Glissonschen Gewebe. (Leber 148 g.) Hyperämie der Milz. Kleine Rindeninfiltrate in den Nieren. Hyperämie der Markschicht. Subendotheliales Ödem angrenzender Arterien.

Bei einem weiteren Tier (30) wurde durch einen *atypischen Sc.* der serologischen Gruppe D, der aus Duodenalsaft isoliert worden war, trotz dreimaliger Injektion keine Endokarditis erzeugt.

Aus den Versuchen an den Enterokokkenkaninchen ergibt sich, daß es an mehreren Tieren gelungen ist, mit einzelnen Stämmen der Gruppe D, allerdings unter Anwendung hoher, wiederholter intravenöser Dosen, eine *typische Endokarditis* zu erzeugen. Besonders gelangen die Experimente mit dem *Sc. faecium* Nr. 739, der in der Lage war, eine starke Mitralendokarditis hervorzurufen. Ebenfalls eignete sich der *Sc. glycerinaceus* Nr. 714 offenbar für solche Experimente, da er bei einem Kaninchen eine hochgradige Mitralendokarditis hervorrief. Auch mit dem *Sc. liquefaciens* Nr. 711 gelang es, bei einem Tier die Endokarditis zu erzeugen.

Weiterhin ist zu bemerken, daß im Gegensatz zu den Experimenten mit dem *Sc. salivarius* die *Enterokokkenstämme* fast durchweg *deutliche Temperatursteigerungen* hervorriefen und daß bei Tieren, die keine Endokarditis bekamen, die Streptokokken noch bis zu 6 oder 24 Std nach den Injektionen wieder sehr reichlich aus dem Herzblut gezüchtet werden konnten.

Ein Versuch mit einem sog. *atypischen Streptococcus* der serologischen Gruppe D (vgl. SEELEMANN und CARSTENS) rief *keinerlei* Erscheinungen bei den Kaninchen hervor.

Bereits SCHOTTMÜLLER hat darauf hingewiesen, daß eine bestimmte Anzahl der Keime für die Entstehung einer Sepsis als Voraussetzung vorhanden sein muß. Die experimentellen Befunde von LISSAUER sind in der gleichen Weise zu deuten. Er erzielte mit größerer Sicherheit eine Endokarditis, wenn wiederholt Staphylokokken injiziert worden waren. Zu dem gleichen Ergebnis kam KUCZYNSKI durch Streptokokkeninjektionen bei Mäusen. Auch DIETRICH erzielte eine verruköse, ulceröse Endokarditis durch wiederholte Injektionen von virulenten Staphylokokken. Ebenso verwendeten MCNEAL, SPENCE und WASSEEN wiederholte Serum-Bouillonkulturen von Streptokokken zur Erzeugung einer Endokarditis bei Kaninchen.

Unter diesem Gesichtspunkt sind auch die eigenen Untersuchungen zu werten. Wurden nur relativ wenige Keime injiziert, so bildete sich keine Endokarditis aus, dagegen war sie mit den gleichen Streptokokken durch Injektionen höherer Dosen zu erzeugen. Es zeigte sich aber, daß die Kaninchen auch dann geschädigt wurden, wenn man ihnen nur geringere Mengen der Enterokokkenkulturen injizierte. Sie magerten ab, fraßen nicht mehr gut, zeigten aber bei der Sektion keine lokalen Schädigungen. Daraus folgt, daß eine bestimmte höhere Keimzahl vorhanden sein muß, um eine Endokarditis zu erzeugen.

Aus dem Blut konnten die Streptokokken wiederholt 24 Std nach der letzten Injektion noch sehr reichlich gezüchtet werden. Sie wurden genau differenziert, wobei die Identität gegenüber den injizierten Stämmen festgestellt wurde. In einem Fall waren sogar die Streptokokken aus dem Blut am Tage des Todes zu züchten. Das Tier hatte eine sehr starke Endokarditis.

Bisher wurde noch nicht die *Herkunft* der verwendeten Streptokokken erwähnt. Soweit es sich um Stämme handelte, die wir selber herausgezüchtet haben, können wir sie angeben. Nur einmal handelte es sich um einen Stamm unbekannter Herkunft, den wir wegen seiner guten Präcipitinbildung schon lange verwendet haben und früher aus England zur Verfügung gestellt bekamen. Wesentlich ist jedoch, daß es sich *nicht um Stämme gehandelt* hat, die aus *Endokarditiden* des Menschen gezüchtet worden waren. Hieraus ist zu schließen, daß für die Erzeugung einer experimentellen Endokarditis nicht die Herkunft von Bedeutung ist. Von einer *Organotropie* kann daher nicht gesprochen werden.

Über die „*Organotropie*“ der Streptokokken liegen zahlreiche Arbeiten vor (ROSENOW; VARCIRCA; GALLI; WELCH, MUDOCK und FERGUSON; GILBERT und LION; PERROT und RODAT; JOSSEMAND und ROUX; COOMBS, MILLER und KETTLE; WIIDAL und BESANCON; FOX; FRANK und SAPHIR; v. ALBERTINI und GRUMBACH). Unsere eigenen Beobachtungen stimmen mit den Feststellungen der zuletzt genannten Untersucher überein. Eine Organotropie der Streptokokken ist demnach bei der experimentellen Endokarditis nicht anzunehmen. Diese Ergebnisse decken sich auch mit den Vorstellungen von GUTZEIT und PARADE, die auch für den Menschen eine Organotropie der Streptokokken ablehnen.

3. Es wurden sodann noch einige Versuche mit anderen *Streptokokkenarten* angeschlossen:

In 3 Versuchen (31—33) mit *Sc. bovis*, *Streptokokken der serologischen Gruppe H* und *Stämmen aus Rachenabstrichen von Kaninchen* war trotz wiederholter Injektion keine Endokarditis zu erzeugen.

Der zuletzt angeführte Versuch mit den Streptokokkenstämmen aus Kaninchen wurde angesetzt, da es möglich war, daß vielleicht arteigene vergrünende Streptokokken (ähnlich wie beim Menschen der *Sc. salivarius*) zu einer Endokarditis führen würden, was aber anscheinend nicht zutrifft.

4. Versuche unter *Einschaltung von Injektionen besonderer Substanzen* (Kinetin, Liquemin, Vetren u. a.). An einer weiteren Zahl von Kaninchen sollte nun erprobt werden, ob die Erzeugung einer Endokarditis, wie sie mit verschiedenen Enterokokkenstämmen gelungen war (s. unter 2), verhindert werden kann durch gleichzeitige Einspritzung von Substanzen, die z. B. eine Thrombenbildung verhüten oder lokale Reizungen am Herzen hervorrufen. Es wurden hierbei dieselben Enterokokkenstämme verwendet, die in den unter 2 geschilderten Experimenten eine so schöne Thromboendokarditis hervorgerufen hatten.

Die für diese Versuche verwendeten Kaninchen (34—44) erhielten dieselben Streptokokkenstämme, die zu den vorher geschilderten Versuchen verwendet wurden. Auch die Höhe und Zahl der Injektionen entsprach den früher angeführten Beispielen. Eine mehrfache Kontrolle 24 Std nach der letzten Injektion ergab, daß bei der Verwendung des *Sc. faecium* 739 noch 22 Std nach der letzten Injektion reichlich Keime im Blut nachweisbar waren. Im allgemeinen magerten die Tiere nicht ab, nur bei dem Tier K 37 fiel das Gewicht in den ersten 14 Tagen ab, um dann wieder etwas anzusteigen. Für die Versuche mit einer Aciditätsverschiebung wurden intravenöse Injektionen mit n/10 HCl bzw. 1,5 %iger Sodalösung benutzt, die mit der gleichen Menge Traubenzuckerlösung verdünnt wurde. Das Kinetin stellte uns freundlicherweise die Firma Schering-Berlin, das Liquemin die Firma La Roche-Grenzach (Baden) zur Verfügung.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß nach einer Aciditätsverschiebung im Blut keine Endokarditis durch Streptokokken der serologischen Gruppe D hervorgerufen wird, die sonst hierzu führen können.

Diese Beobachtung deckt sich mit Erfahrungen, die wir früher an anderen Stellen des Körpers machen konnten. Es soll dabei auf die Verhältnisse im Darm, den weiblichen Genitalorganen und den Lungen hingewiesen werden. Auch früher schon hat beispielsweise Löhr auf die Schädigung von Streptokokken durch Salzsäure aufmerksam gemacht.

Die Versuche mit der gleichzeitigen Injektion von Kinetin und Streptokokken wurden durchgeführt, da die Fibrinolyse vielleicht mit der Funktion der Hyaluronidase in Parallelle zu setzen ist.

Diese Versuche mußten gemacht werden, da diejenigen Streptokokken, welche reichlich Fibrinolysin produzieren, d. h. diejenigen der serologischen Gruppe A, C und G, selten bei Endokarditis gefunden werden, während diejenigen der Viridansgruppe ebenso wie die Enterokokken sie nicht bilden. Zu diesen Untersuchungen stellte uns die Firma Schering-Berlin die im Handel befindliche Hyaluronidase, d. h. Kinetin, in dankenswerter Weise zur Verfügung.

Es ergab sich, daß bei gleichzeitiger Injektion von Kinetin niemals eine Enterokokkenendokarditis entstand. Besonders hervorzuheben ist das Ergebnis am Kaninchen 37, das eine ausgeheilte Endokarditis hatte und gleichzeitig starke Gelenkergüsse bekam, die zu Bewegungsstörungen führten. Alleinige langdauernde Injektionen von Kinetin blieben ohne Erscheinungen.

Es scheint somit das Kinetin eine *Hemmung der Thrombenbildung* zu bewirken. Ein Versuch mit Liquemin der Firma La Roche zeigte, daß durch die *Heparinwirkung* gleichfalls keine Endokarditis durch Streptokokken der serologischen Gruppe D zu erzeugen war.

Zusammengefaßt ergibt sich somit, daß die Entstehung der experimentellen Streptokokkenendokarditis durch verschiedene, die Fibrinbildung hemmende Mittel verhütet werden kann.

5. Nachdem die experimentelle Endokarditis von der Seite der Infektionerreger (Streptokokken) betrachtet worden ist, muß nun das Verhalten des Organismus untersucht werden. Eine besondere Beachtung schenkten wir dabei der *Allergie* und der *Immunität*.

Eine Allergie erzeugten wir einheitlich durch inaktiviertes Schweineserum. Da bei den subcutanen Injektionen die Haut durch die Nekrosen niemals durchbrochen wurde, wurden Sekundärinfektionen vermieden, wodurch die Wirkungen nur auf die Allergie zurückzuführen sind.

Hierzu wurden 7 Kaninchen (45—51) verwendet. Es wurden 3 subcutane Injektionen und eine anschließende Erfolgsinjektion intravenös durchgeführt. Subcutan wurden 0,5—1 cm³ inaktiviertes Schweineserum injiziert. Zur intravenösen Injektion wurden bis zu 6 cm³ Serum verwendet, das teilweise in 10%iger Traubenzuckerlösung verdünnt wurde. Am Tage nach den Erfolgsinjektionen wurden intravenöse Injektionen mit Sc. salivarius bzw. Sc. faecium 739 gegeben. Die Menge der Streptokokken war absichtlich geringer als bei Tieren, bei denen eine Endokarditis ohne Vorbehandlung erzeugt werden sollte.

Trotz Erzeugung einer Allergie durch subcutane und intravenöse Injektionen von Schweineserum gelang es nicht, durch anschließende Injektion von Salivariusstreptokokken oder durch geringe Mengen von Enterokokken eine Endokarditis zu erzeugen. Auch sofern es zu den von JUNGHANS beschriebenen kleinen Endokardverquellungen kam, bildeten sich darauf nicht die zu einer Endokarditis gehörenden Thromben. Wir konnten uns daher nicht davon überzeugen, die hierdurch mögliche Allergie als ein förderndes Moment bei der Entstehung der Endokarditis anzusehen.

In diesem Zusammenhang muß auf die Versuche von HAVN, JANeway, MORÉ und WAUGH, STREHLER, W. DIETRICH, EBERTZ und LOBITZ, und SIEGMUND verwiesen werden.

Auf diese, von anderen Beobachtern experimentell gewonnenen Beobachtungen mußte aufmerksam gemacht werden, um zu zeigen, daß auch auf nicht bakteriellem Wege eine Endokarditis entstehen kann

und somit bei Streptokokkeninjektionen mit Eiweißwirkungen gerechnet werden muß, die nicht unbedingt als Serumallergie aufgefaßt zu werden brauchen. Es müssen dabei wohl teilweise nicht durch die Seruminjektionen zu erzeugende Wirkungen direkt auf das Gewebe angenommen werden, die zu der z. B. von BÖHMIG nachgewiesenen serösen Entzündung geführt haben.

6. Außerdem mußte neben der Allergie die Frage einer spezifischen Wirkung durch *vorausgegangene Injektion abgetöteter Streptokokken* untersucht werden.

Sie kann nicht einer Immunität gleichgesetzt werden, obgleich bei der Vorbehandlung von Kaninchen im Blut Präcipitine entstehen und somit Reaktionen auf den Organismus nachweisbar sein können. Der Nachweis derartiger Antikörper im Blut hat aber auch sonst keine Bedeutung für die Heilung der Krankheiten und ist nur vorwiegend ein Zeichen für eine Wirkung auf den Organismus. Speziell bei den Streptokokken brauchen derartige Präcipitine im Blut nicht nachweisbar zu sein, da es sich um eine Antikörperbildung — beruhend auf dem artfremden Eiweiß der Leibessubstanzen — handelt.

Über die Technik dieser Vorbehandlungen braucht hier nichts näher angeführt zu werden, da sie in der Streptokokkenbiologie von SEELEMANN genau festgelegt worden ist. Es kann daher hier darauf verwiesen werden. Sofort anschließend an die Vorbehandlung durch subcutane Injektionen abgetöteter Streptokokkenstämme wurden die intravenösen Injektionen mit lebenden Stämmen durchgeführt. Die Stärke (Dosis und Zahl) dieser Vorbehandlungen war größer als in Versuchen anderer Versuchsanstalter, die sich in diesem Zusammenhang mit der Frage einer Immunität beschäftigt haben.

Unter diesen Voraussetzungen zeigte sich übereinstimmend, daß nach Vorbehandlung bei 9 Kaninchen (52—60) mit denselben Streptokokkenstämmen, die sonst eine Endokarditis hervorriefen, *jegliche Veränderungen* ausblieben, wenn ihnen anschließend lebende Streptokokken eingespritzt wurden. Es wurden dazu Vorbehandlungen mit autologen und anderen Stämmen gemacht. Nach den bisherigen Befunden ist zwischen diesen Vorbehandlungen kein Unterschied vorhanden. Sofern die intravenösen Erfolgsinjektionen sehr vorsichtig durchgeführt wurden, vertrugen die Tiere sie ohne Beschwerden. Die Keime verschwinden sogar schnell aus dem Blut.

Die Versuche verdienen wegen ihrer Bedeutung für die Frage der Immunität eine Fortsetzung an einem größeren Tiermaterial.

Diskussion der Ergebnisse.

Wenn sich also gezeigt hat, daß die experimentelle Endokarditis verschieden leicht entstehen kann, wofür Unterschiede in der Streptokokkenart und im Verhalten des Organismus festgestellt worden sind, so ergaben sich auch histologisch Hinweise für eine verschiedene Reaktion. Sofern es nicht zur Ausbildung einer Endokarditis kam, fanden sich später im Myokard, in Leber, Milz und Nieren keine wesentlichen Veränderungen. Geringe histiocytäre Infiltrate im Herzmuskel sind

oft in der Nähe der Gefäßverzweigungen gelegen und bleiben ohne Einwirkung auf die Struktur angrenzender Muskelfasern. *Niemals entsteht der Eindruck einer eigentlichen Entzündung.* Es handelt sich vielmehr um lokale Schwankungen von Stoffwechsellagen, die ebenso auch in der Leber oder in den Nieren nachweisbar sein können und nicht auf die früher durchgeführten Streptokokkeninjektionen bezogen werden müssen. Dazu kommt ferner in der Leber die gleichmäßige, gut erhaltene Struktur der Parenchymzellen und der Capillarwände.

Anders sind die Strukturen, wenn es zur Ausbildung einer Endokarditis gekommen ist. In mehr oder weniger starkem Ausmaß ist dann auch eine Myocarditis vorhanden. Dabei treten lympho-histiozytäre Infiltrate auf, die ausheilen können, so daß eine Durchwachsung mit kollagenen Fasern verfolgt werden kann. Makroskopisch ist jedoch keine Veränderung des Herzmuskels zu erkennen. Die Hypertrophie des Herzens erfolgt sehr schnell. Die Zunahme des Gewichts bis 13 g ist dabei in der Hauptsache auf die Muskelsubstanz zurückzuführen, obgleich die thrombotischen Auflagerungen sehr groß sein können. Auch die Vergrößerung der anderen Organe und damit eine Gewichtszunahme sind auf die Zellen zurückzuführen, wenn auch in der Leber die Blutstauung nicht unberücksichtigt bleiben darf. Dabei werden die Organe fester. Am stärksten sind die Unterschiede in den Nebennieren, von denen jede über 1 g wiegen kann! Sie sind leuchtend gelb. Die Vergrößerung ist ausschließlich auf die Rinde zurückzuführen, deren Zellen sehr groß und lipoidreich werden.

In der Leber sind starke Zellvermehrungen der Capillarendothelien nachzuweisen, die groß und kernreich sind. Daneben werden die Parenchymzellen groß, wobei die Kerne locker gebaut sind, so daß Chromatinstruktur und Membran dünn sind. Dagegen haben Infiltrate im GLISSONSchen Gewebe eine sekundäre Bedeutung. Bakterienembolien können in der Leber und auch in den Nieren meistens unberücksichtigt bleiben. Es gibt zwar Fälle, in denen sie nachweisbar sind. Keinesfalls kann aber von einer Gesetzmäßigkeit gesprochen werden. Die Nekrosen in den Nieren, die bereits makroskopisch als anämische Infarkte sehr deutlich zu sehen sind und große Teile des Organs umfassen können, sind daher nicht als Gefäßverschlüsse durch bakterielle Verstopfungen aufzufassen, sondern hängen mit Embolien durch die Endokarditis zusammen. Dabei können sehr starke Endothelreaktionen entstehen.

Die Folgen der Streptokokkeninjektionen sind somit, wie sich übereinstimmend zeigt, nicht auf das Endokard beschränkt. Vielmehr werden alle Organe dadurch betroffen, so daß bei den Sektionen der Kaninchen bereits vor der Untersuchung der Herzklappen deutlich zu sehen ist, ob die Tiere charakteristische Veränderungen aufweisen oder nicht. Durch diese Allgemeinerkrankung ist es verständlich, daß sie

sehr stark an Gewicht abnehmen. Der Gewichtsverlust ist im 2. Teil des Krankheitsverlaufs sicher nicht nur auf die Streptokokken zurückzuführen, da die Tiere dann kaum noch fressen. Sie sitzen mühsam aufrecht, haben eine spitze Wirbelsäule und bekommen Untertemperaturen kurz vor dem Tode. Dieser kann plötzlich erfolgen, wahrscheinlich durch ein akutes Herzversagen, da die rechte Herzseite dann meist stark dilatiert ist. Diese Schädigung, bei der also keine Endokarditis, jedoch eine nicht auf eine Myokarditis zurückzuführende rechtsseitige Dilatation vorhanden ist, erfolgt früher als die lokalen Veränderungen. Immerhin ist diese sich im Gewicht der Tiere ausdrückende Schädigung zu einem erheblichen Teil als eine Folge der Streptokokkeninjektionen zu betrachten, da sie bereits zu einer Zeit erfolgt, in der die Kaninchen noch gut fressen.

So zeigt sich also, daß die einzelnen Streptokokkenstämme die Tiere in sehr unterschiedlichem Ausmaß schädigen. Ob dabei toxische Eigenschaften bzw. Wirkungen wesentlich sind, läßt sich vorläufig nicht entscheiden. Auf jeden Fall handelt es sich nicht nur um die Entstehung einer Endokarditis, sondern um eine subakute Erkrankung, in deren Verlauf es zu einer Endokarditis kommen kann.

In diesen Rahmen der Befunde gehören frühere fremde Beobachtungen. FULCI fand eine erleichterte Entstehung einer Endokarditis nach einer Vorbehandlung mit Silbernitrat oder pulverisierter Kohle, RIBBERT nach der Zufuhr eines reizlosen Pulvers, DE VECCHI nach Injektion von Hollundermark oder Kohlenstaub, PORRINI nach Mehlinjektionen. SILBERBERG verwendete häufig Lithiumcarmininjektionen, an die er Staphylokokkeninjektionen anschloß. Ohne diese Kombination erhielt er keine Endokarditis. NEDZEL verwendete Tusche, VIOLENTE und BERNARDINI Lithiumcarmin, FRAENKEL Kartoffelaufschwemmungen. Schließlich ist hier zu erwähnen, daß v. ALBERTINI und GRUMBACH Aufschwemmungen der Streptokokken benutzten, die stets auch Hirnbröckel und „häufig wohl auch Marmorpartikelchen“ enthielten. Verschiedene dieser Substanzen wurden als mechanische Schädigungen der Herzkappen aufgefaßt, wofür aber unseres Erachtens keine Beweise vorhanden sind. Es liegt näher, sie als Blockade des Reticuloendothels zu betrachten.

Hier muß auch die Beobachtung von DIETREICH erwähnt werden, der bei Kaninchen nach einer Vorbehandlung mit Colivaccinen und anschließender Injektion von Colibakterien eine verstärkte Endothelreaktion in abgebundenen Venen gefunden hat. Schon BASS führte die Immunität im wesentlichen auf die Aktivität der Reticuloendothelen zurück und OTTSUKI spricht von einer Umstimmung der Gewebszellen durch die Erhöhung der Resistenz nach der Immunisierung.

Unter Hinweis auf die Untersuchungen von SIEGMUND und DIETRICH würde somit der Schluß zu ziehen sein, daß der Organismus Streptokokken mit unterschiedlichen biologischen Eigenschaften verschieden leicht aus der Blutbahn abfangen oder zerstören kann, so daß es dann gegebenenfalls zu sekundären Lokalisationen und einer Mitbeteiligung anderer Organe kommt, nachdem Leber, Milz und Knochenmark zuerst ergriffen waren.

Wie stark die herabgesetzte Widerstandskraft des Organismus als Wegbereiter für hämatogene eitrige Infektionen wirkt, konnte FOSSEL bei experimentellen Untersuchungen von Kaninchen zeigen. Er verwendete dazu intravenöse Streptokokkeninjektionen mit gleichzeitigen lokalen Gewebsschädigungen. Auch RINEHART fand bei Verwendung von hämolytischen Streptokokken und gleichzeitigem Vitamin-C-Mangel eine verruköse Endokarditis mit einer Proliferation von Zellen.

Damit soll also gesagt werden, daß es im Verlauf von Streptokokkeninfektionen nicht zu einer den Körper absolut schützenden Immunität kommt, was bereits DOMAGK abgelehnt hat. Es treten jedoch vielseitige Abwehrreaktionen auf, die für den Verlauf der Erkrankung und damit für das anatomische Bild eine entscheidende Bedeutung haben. Auch ROEMER kommt auf Grund von bakteriologischen Befunden zu dem Ergebnis, daß für die Entstehung einer Endokarditis weniger der Virulenzgrad eines bestimmten Erregers verantwortlich zu sein scheint als vielmehr die jeweilige Reaktionslage des Organismus, die bei einem Nachlassen der Abwehrbereitschaft auch solchen Streptokokken, die im allgemeinen ein Saprophytendasein führen, ein Eindringen und Haften ermöglicht. Hierdurch können schwere und deletäre Krankheitserscheinungen auftreten.

Zusammenfassung.

Es konnte gezeigt werden, daß für die Entstehung der experimentellen Streptokokkenendokarditis die Artzugehörigkeit der Keime von besonderer Bedeutung ist. Uns ist die experimentelle Erzeugung einer typischen Endokarditis mit verrukösen Auflagerungen beim Kaninchen nur mit einer Reihe von Enterokokkenstämmen der Gruppe D (*Sc. faecium*, *glycerinaceus* und *liquefaciens*) gelungen, allerdings nach Injektion sehr hoher zum Teil wiederholter intravenöser Gaben. Die gleichen Experimente unter Verwendung von Stämmen der *Viridans*-gruppe (*Sc. salivarius*), die am häufigsten bei der Endokarditis des Menschen gefunden werden, schlugen jedoch beim Kaninchen fehl.

Literatur.

Soweit nicht unten angeführt, zu finden in: RABL: Verh. Dtsch. Pathologen 1944, S. 91. — Regensburger Jb. ärztl. Fortbildg (7. Tagg) 1951. — RABL u. SEELEMANN: Zbl. Bakter. I Orig. 154 (1949). — Z. Hyg. 130, 384 (1949); 132, 257, 394 (1951). — Klin. Wschr. 1951, Nr 21/22, 365; 1952, Nr 7/8, 148. — SEELEMANN: Z. Hyg. 127, 372 (1947). — Biologie der bei Tieren und Menschen vorkommenden Streptokokken. Nürnberg: Hans Carl 1948. — SEELEMANN u. CARSTENS: Z. f. Hyg. 131, 56 (1950).

ALBERTINI v., u. GRUMBACH: Ergeb. Path. 33, 314 (1937). — BASS: Z. Immun.-forschg 43, H. 4 (1925). — BIELING: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 1930. — BIELING u. SCHWARZ: Verh. dtsch. path. Ges. 1930, 334. — BÖHMIG u. KRUCKEBERG: Beitr. path. Anat. 94, 163 (1934). — CLAWSON: Arch. of Path. 2, No 6 (1926). — COOMBS, MILLER and KETTLE: Lancet 1912, No 2, 18. — CORNIL, MOSINGER, JOUVE et HAIMOVICI: C. r. Soc. Biol. Paris 122, 625 (1936). — DERICK, HITCHCOCK and

SWIFT: J. of Exper. Med. **52**, 1 (1930). — DIETRICH: Z. exper. Med. **50**, 85 (1926). — Münch. med. Wschr. **1928**, 1328; **1929**, 272. — Virchows Arch. **274**, 425 (1930). — DIETRICH, W.: Virchows Arch. **299**, 285 (1937). — EBERTZ and LOBITZ: J. Labor. a. Clinic. Med. **24**, 1250 (1939). — FOX: Zbl. Path. **1913**, 529. — FRAENKEL: Virchows Arch. **108**, 286 (1887). — FRANK and SAPHIR: Arch. of Path. **27**, 424 (1939). — FULCI: Beitr. path. Anat. **44**, 349 (1908). — GALLI: Boll. Ist. sieroter. milan. **14**, 947 (1935). — GAY and CLARK: J. of Exper. Med. **52**, 95 (1930). — GLOOR: Münch. med. Wschr. **1928**, 303. — HOEDEN, VAN D.: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **81**, 4 (1937). — HOLSTI: Arb. path. Inst. Helsingfors (Jena) **1928**, 401. — JOSSEURAND u. ROUX: Zbl. Path. **5** (1892). — JUNGHANS: Beitr. path. Anat. **92**, 467 (1933). — KIMMELSTIEL: Beitr. path. Anat. **79**, 39 (1928). — LISSAUER: Zbl. Path. **23**, 243 (1912). — LOBITZ: Virchows Arch. **305**, 315 (1939). — MCNEAL, SPENCE, JANE and WASSEEN: Amer. J. Path. **15**, 695 (1939). — MCNEAL, WARDT. SPENCE, JANE and WASSEEN: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **40**, 473 (1939). — METZ: Beitr. path. Anat. **88**, 17 (1932). — MICHAELIS u. BLUM: Dtsch. med. Wschr. **1895**, 131; **1898**, 550. — MIGUNOW: Arch. Pat. (russ.) **9**, 52 (1947). — MURPHY and SWIFT: J. of Expert. Med. **91**, 485 (1950). — NEDZEL: Arch. of Path. **24**, 143 (1937). — OTTSUKI: Z. Immun.forschg **74**, 249 (1932). — PORRINI: Virchows Arch. **204**, 169 (1911). — RIBBERT: Fortschr. Med. **4**, 1 (1886). — RÖSSLER: Virchows Arch. **304**, 1 (1939). — ROSENBACH: Dtsch. med. Wschr. **1887**, 705, 730. — ROSENOW and COOMBS: Lancet **1913**, No 2, 24. — ROTHSCHILD and THALHEIMER: J. of Exper. Med. **19**, 5 (1914). — SCHINDLER: Inaug.-Diss. Kiel 1938. — SCHULTZ: Publ. Health. Rep. **1939**, 1205. — SIEGMUND: Verh. dtsch. path. Ges. **1925**, 260. — Virchows Arch. **290**, 3 (1933). — Münch. med. Wschr. **1925**, 639. — SILBERBERG: Virchows Arch. **267**, 536 (1928). — SMITH, MORGAN and MUDD: Amer. J. Path. **16**, 1 (1940). — STREHLER: Schweiz. med. Wschr. **1951**, 104. — THOMSON: Beitr. path. Anat. **95**, 316 (1935). — VACIRCA: Boll. Soc. med. chir. Pavia **4**, 461 (1933). — Boll. Ist. sieroter. milan. **18**, 81 (1939). — DE VECCHI: Sperimentale **86**, 11 (1932). — VIOLANTE u. BERNARDINI: Arch. d. Vecchi **3**, 463 (1941). — WELCH, MURDOCK and FERGUSON: J. Labor. a. Clin. Med. **21**, 1264 (1936). — VIDAL u. BESANCON: Zbl. Path. **6**, 839 (1894). — WYSSOKOWITSCH: Virchows Arch. **103**, 301 (1886).

Dr. habil. RUDOLF RABL, Neustadt (Holst.),
Path. Institut des Landeskrankenhauses.

Prof. Dr. MARTIN SEELEMANN, Institut für Milchhygiene, Kiel.