

Aus der Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere in Tübingen a. N.

Die Pathogenese der durch das Maul- und Klauenseuche-Virus verursachten Myokarditis (experimentelle Untersuchungen an der erwachsenen Maus)

Von

ARTUR LÜBKE

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 19. Dezember 1958)

Das Virus der Maul- und Klauenseuche (MKS) verursacht in einem gewissen Prozentsatz, der in den verschiedenen Seuchenzügen schwankt und vornehmlich durch einzelne Stämme des Erregers bestimmt sein soll (MÖHLMANN), eine oft tödlich verlaufende Myokarditis. Diese kann bei allen für das Virus empfänglichen Haus- und Versuchstieren vorkommen. Auch bei der erwachsenen Maus, die zum Unterschied von der infantilen nach einer Infektion mit dem MKS-Virus nicht erkrankt, tritt der Myotropismus des Virus hervor, wenn bestimmte Virusstämme (etwa die Meerschweinchen-Standardstämme A, C, O und der vom Standardstamm C abgezweigte Rinderstamm C 1) injiziert werden (UHLMANN) oder wenn die Tiere vor der Infektion mit Cortison (CUNHA und EICHHORN) oder Urethan (LÜBKE) behandelt werden. Bei Mäusen, deren Resistenz wir vor der Infektion mit dem für erwachsene Mäuse apathogenen Virusstamm O 1 durch Urethanbehandlung stark schwächten, trat eine so starke Virusvermehrung im Herzmuskel ein, daß es in einem hohen Prozentsatz zu spezifischen Myokardschäden kam (LÜBKE). Im Rahmen dieser Arbeit haben wir uns darauf beschränkt, die Reaktion zwischen dem Virus und der Herzmuskulatur herauszustellen.

Material und Technik

Erwachsene Mäuse im Alter von 7 oder mehr Wochen wurden nach 5 Urethaninjektionen (1,2 mg/g Körpergewicht pro Injektion) mit dem für erwachsene Mäuse apathogenen Stamm O 1 i. p. infiziert. Eine kleinere Gruppe wurde nicht mit Urethan vorbehandelt, aber mit dem für erwachsene Mäuse in gewissem Umfange spontan pathogenen C 1 infiziert¹. Alle Tiere wurden während der 10tägigen Infektionsdauer in täglichem Abstand getötet. Von jeder Maus wurde die Herzspitze in 10%igem Formalin fixiert, das übrige Herz eingefroren und zur Titerbestimmung an infantile Mäuse verimpft. Die LD₅₀-Werte wurden nach REED und MUENCH berechnet (die im folgenden angeführten LD₅₀-Titer sind auf eine 10%ige Suspension des Herzmaterials bezogen). Gestorbene Tiere wurden zur Titerbestimmung nicht herangezogen. Jede Herzspitze wurde stufenweise geschnitten und mit H. E. und Sudan III gefärbt.

Da nach unseren Erfahrungen die virusbedingten Veränderungen in der Regel gleichmäßig in der Herzmuskulatur verteilt auftreten, kann angenommen werden, daß die Übereinstimmung zwischen dem Befund der Spitze und dem Gesamtbild des Herzens ausreichend genau ist.

Befunde

Histogenese der durch das MKS-Virus verursachten Myokardiopathie. Die Myokardschäden treten zuerst am 3. Tage, bei den mit dem spontan patho-

¹ Herrn Dr. K. GEHRING, der uns dieses Material und die entsprechenden Titerangaben zur Verfügung stellte, sei hiermit bestens gedankt.

genen C 1-Stamm infizierten Tieren schon am 2. Tage nach der Inoculation des MKS-Virus auf. Wie bereits früher mitgeteilt (LÜBKE), beginnt der Prozeß mit einer hyalinen Entartung der Herzmuskelfasern. Das lichtoptisch erkennbare

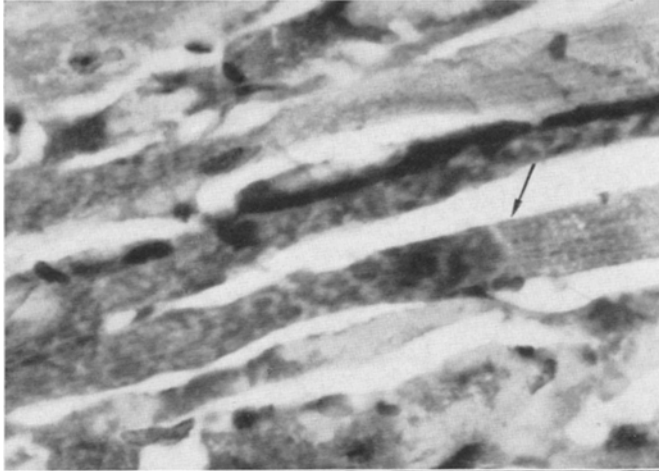


Abb. 1

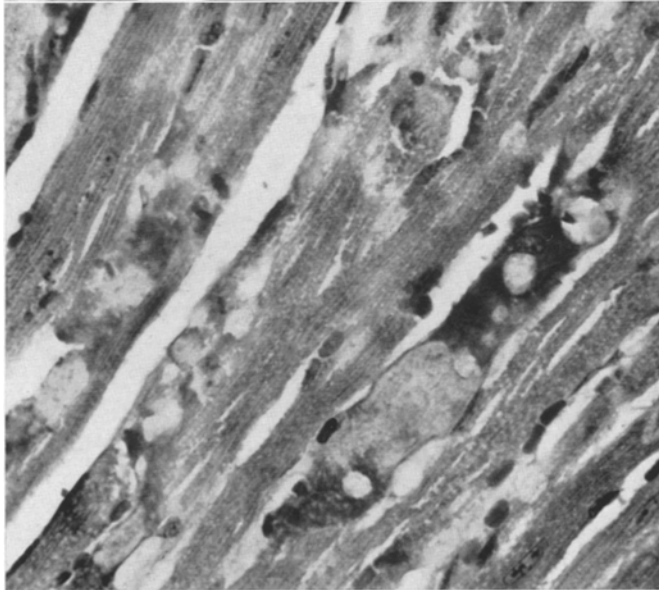


Abb. 2

Abb. 1. Beginnende Fasernekrose. Geriffelte Destruktion von Herzmuskelfasern. Bei ↓ Zellgrenze. Maus 2 Tage p. i. (Stamm C 1) getötet. >Titer $10^{-5,3}$

Abb. 2. Frische zellfreie Fasernekrosen. Größere Fasernekrose (rechte Bildmitte): deutliche Auftreibung. Kern im hellen Teil undeutlich schattenhaft, Kern im basophilen Teil erhalten, durch Vacuole etwas verdrängt. Mehrere Expulsionsvacuolen im basophilen Teil. Maus vgl. Abb. 1

Anfangsstadium zeigt eine geriffelt aussehende Destruktion des Fibrillengefüges (Abb. 1). In der Umgebung der hellen Gerinnungsnekrose zeigen die geschädigten Herzmuskelzellen eine wolkig-tropfige basophile Beschaffenheit (Abb. 2 und 3), wobei es sich anscheinend um ein Vorstadium der vollendeten Nekrose handelt. Die Kerne der nekrotischen Muskelfasern verdämmern oder verkümmern frühzeitig



Abb. 3

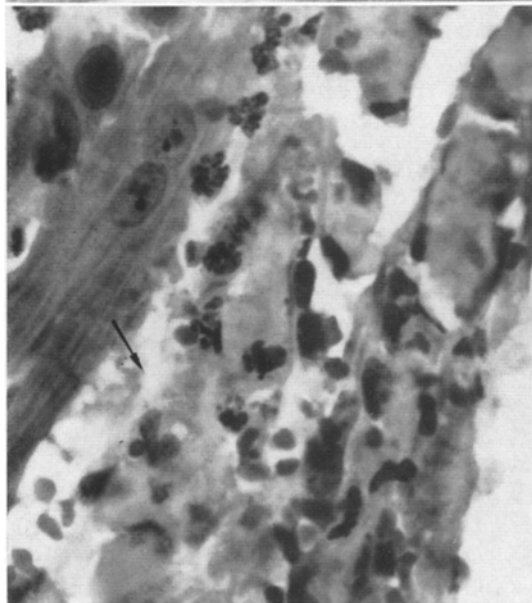


Abb. 4

Abb. 3. Frische Fasernekrose mit Leukocyten in der basophilen Randzone. Maus vgl. Abb. 1

Abb. 4. Frischer scholliger Zerfall mit Einwanderung von Leukocyten. Abschmelzungserscheinungen bei ↓. Maus 5 Tage p. i. (Stamm O 1) getötet. Titer $10^{-5,5}$

und sind deshalb in den meisten hyalinisierten Fasern verschwunden. Die nekrotischen Fibrillenstücke sind gegenüber den erhaltenen oder den basophilen Partien deutlich, oft kolbenförmig verdickt (Abb. 2). Der Absterbevorgang in den Fibrillen wird häufig durch die Kittsubstanz der Glanzstreifen begrenzt (Abb. 1 und 2). An diesen Stellen, also an den Zellgrenzen, tritt auch bevorzugt die intravitale Ruptur solcher Fasern auf. Die hyaline Entartung betrifft entweder einzelne Fasern, manchmal in multipler Verteilung, gewöhnlich aber kleinere oder größere Fasergruppen und -herde. In den schwersten Fällen sind ausgedehnte Bezirke des Myokards betroffen. Die Veränderungen sind regellos verteilt. In manchen Fällen verkalken die nekrotischen Fasern. An vielen hyalinisierten Fasern sind frühzeitig scholligkrümeliger Zerfall und Abschmelzungserscheinungen (Abb. 4) zu beobachten.

Gleichzeitig oder unmittelbar nach dem Absterben setzt eine zellige Reaktion ein. Die zelligen Infiltrate bestehen neben neutrophilen Granulocyten aus Mesenchymzellen. Unter diesen fallen in den ersten Tagen große basophile Polyblasten auf. Am 5. und 6. Tage vermehren sich die Mesenchymzellen stark. Die hyalinisierten Fasern oder Faserschollen werden durch diese Makrophagen zunehmend reduziert (*Myolyse*)

(Abb. 6). Am 7. Tage p. i. beginnen sich einige Mesenchymzellen zu Fibroblasten zu differenzieren. Bei etwa der Hälfte der Fälle liegt schon jetzt eine

von nekrotischen Fasern befreite mesenchymzellige Myokarditis vor. Am Ende der Beobachtungszeit (10 Tage p. i.) findet man nur noch zellige, zum Teil granulomatöse Infiltrate, manchmal schon eine Herzfibrose (Abb. 7).

Bei dem größten Teil der mit dem pathogenen Stamm C 1 geimpften Mäuse besteht vom 2.—4. Tage p. i. zusätzlich eine diffus-fleckige staubförmige *Fibrillenverfettung*. Residuen dieser Verfettung lassen sich dann auch in den coagulierten Fasernekrosen nachweisen. Vom 5. Tage ab sind alle Herzen dieser Serie wieder fettfrei. (Die Verfettung fehlte bei den mit dem O 1-Stamm infizierten Tieren, wohl als Folge der Urethanvorbehandlung.)

Umfang der Myokardveränderungen. Die Abb. 8 zeigt, daß die stark positiven Fälle vom 3. bis zum 5. Tage p. i. stark zu-, danach wieder abnehmen. Etwa reziprok hierzu gehen die histologisch negativen Fälle bis zum 5. Tage zurück und werden nach dem 7. Tage wieder häufiger. Die leichtgradigen Fälle zeigen keine so markanten Unterschiede.

Die *Mortalität* der Versuchstiere steigt bis zum 7. Tage p. i. an. Diese Todesfälle sind eine Folge der progressiven Herzschiädigung. Die Abnahme der stark veränderten Herzen nach dem 5. Tage dürfte in gewissem Umfange auf das Konto der dann besonders großen Sterblichkeit gehen.

Qualitativer Herzbefund. Das oben dargestellte Entwicklungsschema der MKS-Myokarditis läuft nicht immer in der erwähnten Zeitfolge ab. Die Myokardiopathie kann vielmehr bei gleicher Infektionsdauer nicht nur von Fall zu Fall, sondern auch in demselben Herzen verschiedene Entwicklungsstadien zeigen. Insbesondere lassen sich nach dem Vorhandensein oder Fehlen nekrotischer Fibrillen oder Fibrillenstücke in groben Zügen 3 *histologische Stadien* unterscheiden:

1. *Stadium.* Frische Fasernekrosen ohne oder mit zelliger Reaktion (vgl. Abb. 1—4).

2. *Stadium.* Infiltrate mit Resten nekrotischer Fasern, manchmal neben nekrosefreien myolytischen Herden (Abb. 5).

3. *Stadium.* Granulomatöse oder ausgereifte Infiltrate, in denen keine nekrotischen Fasern auffindbar sind (Abb. 6 und 7). Aus Tabelle 1 geht hervor, wie häufig diese 3 Stadien während des Infektionsablaufes vorkommen. Anfangs findet man nur das 1. Stadium. Es nimmt in den nächsten Tagen stark ab. Hervorgehoben sei ein Fall, bei dem es noch am 9. Tage p. i. festgestellt wurde. Das 2. Stadium kommt vom 5.—9. Tage in abnehmender Häufigkeit

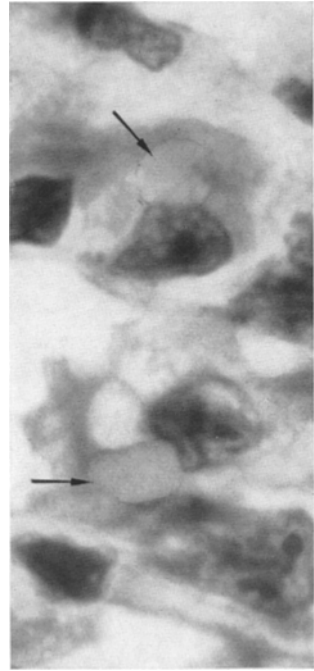


Abb. 5. Zwei Makrophagen mit hyalinem Einschuß, der als phagozytiertes Fibrillenstück angesprochen wird (Pfeile). Maus 8 Tage p. i. (Stamm O 1) getötet. Titer $10^{-1,5}$

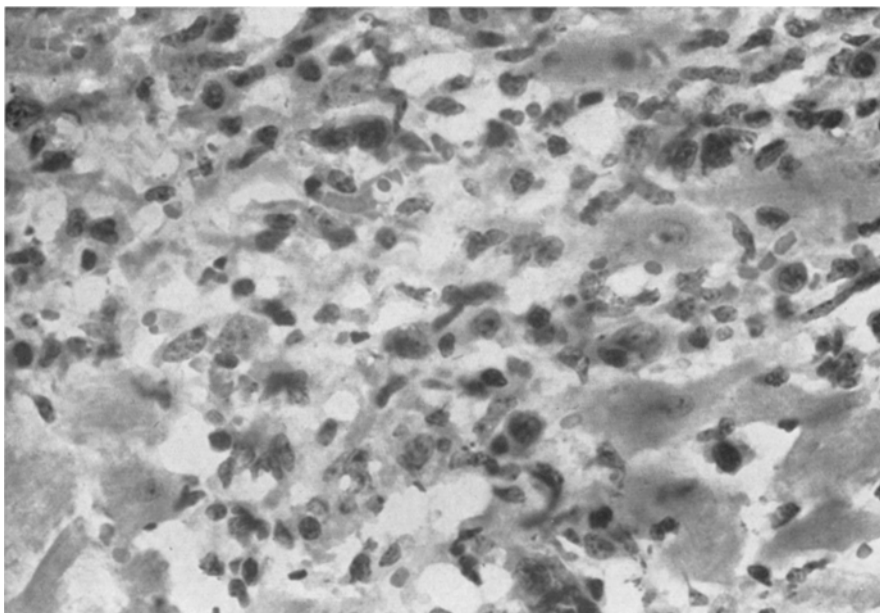


Abb. 6. Granulomatöses Infiltrat. In den Randpartien Stümpfe erhaltener Fibrillen. Maus 7 Tage p. i. (Stamm O 1) getötet. Titer negativ

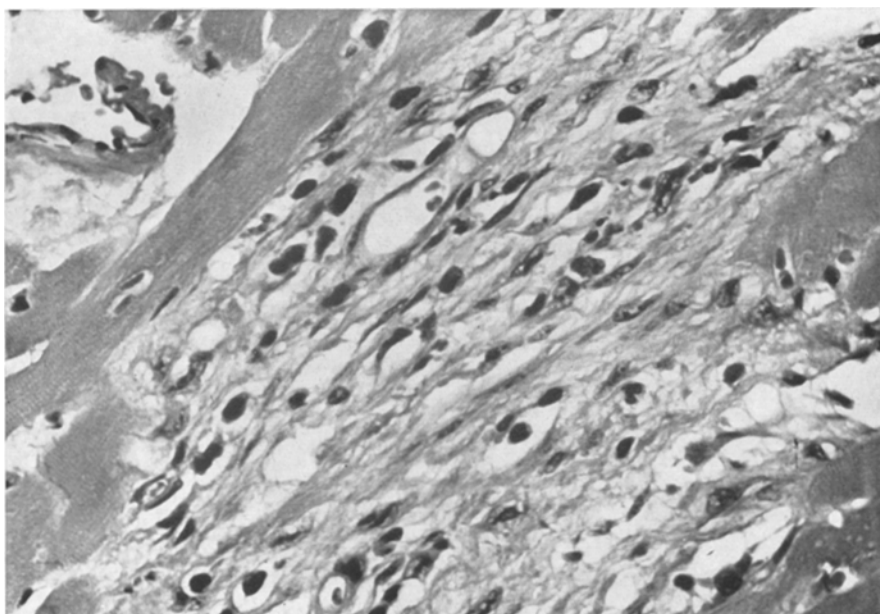


Abb. 7. Herzschwiele. Maus 10 Tage p. i. (Stamm O 1) getötet. Titer negativ.

vor. Das 3. Stadium, also die rein zellige Myokarditis, tritt zuerst am 7. Tage, dann immer häufiger auf.

Virusnachweis im Herzmuskel. Vergleicht man die Virusmenge mit der Ausdehnung der Herzveränderungen, so ergibt sich (Tabelle 2), daß bei gleicher Infektionsdauer um so größere Virusmengen gefunden werden, je ausgedehnter die krankhaften Prozesse sind. Insbesondere wurden die hohen Virustiter (10^{-4} und darüber) fast nur in der Gruppe mit den stärksten Veränderungen gefunden und zwar am 3./4. Tage p. i. in allen, am 5. Tage in 55%, am 6. Tage in 14% der Fälle (Tabelle 2). Vom 5. Tage an machen sich in histologisch vergleichbaren Fällen größere Unterschiede des Virusgehaltes bemerkbar, d. h., die Übereinstimmung zwischen der Titerhöhe und dem Umfang des Krankheitsprozesses geht allmählich verloren.

Wir haben deshalb auch den *qualitativen Myokardbefund*, den wir durch die oben erwähnten Stadien schematisch kennzeichneten, mit der Titerhöhe im Herzen verglichen (Tabelle 3). Hierzu standen uns 58 einzeln autitrierte Herzen, die etwa gleich starke Myokardveränderungen zeigten, zur Verfügung (Tabelle 3).

1. *Stadium.* Der Virustiter aller Herzen liegen über $10^{-2,5}$, in 55% der Fälle über $10^{-4,0}$.
2. *Stadium.* Virusfreie Herzen fehlen. 6% haben einen hohen Titer über $10^{-4,0}$, die übrigen 94% niedere bis mittelhohe Titer.

3. *Stadium.* 79% sind virusfrei. Bei den übrigen Herzen liegt die obere Titergrenze regelmäßig unter $10^{-1,5}$.

Tabelle 1. Häufigkeit des qualitativen Herzbefundes
Fälle mit stärkeren Herzvenänderungen etwa gleichen Ausmaßes.

Tage p. i.	Stadium			Zahl
	1	2	3	
3. + 4.	100% (13)	—	—	13
5. + 6.	51% (18)	49% (17)	—	35
7.	25% (3)	17% (2)	58% (7)	12
8. + 9.	7% (1)	13% (2)	80% (12)	15
10.	—	—	100% (9)	9
				84

() Zahl der Fälle.

Tabelle 2. Virustiter (Durchschnitt) und Umfang
der Myokardiopathie

Tage p. i.	Histologischer Befund		
	negativ	schwach positiv	stark positiv
3. + 4.	$10^{-2,5}$ (23)	$10^{-3,4}$ (11)	$10^{-5,0}$ (7)
5. + 6.	$10^{-1,9}$ (3)	$10^{-2,5}$ (8)	$10^{-3,3}$ (18)
7.	10^0 (3)	$10^{-1,1}$ (3)	$10^{-2,0}$ (5)
8. + 9.	$10^{-0,1}$ (10)	$10^{-0,8}$ (2)	$10^{-1,2}$ (8)
10.	10^0 (4)	10^0 (3)	10^0 (2)
	(43)	(27)	(40)

() Zahl der Fälle.

Tabelle 3. Virustiter und qualitativer Herzbefund

Tage p. i.	Stadium			Zahl
	1	2	3	
3. + 4.	$10^{-4,6}$ (10)	—	—	10
5. + 6.	$10^{-4,5}$ (9)	$10^{-2,2}$ (14)	—	23
7.	$10^{-3,2}$ (2)	$10^{-3,5}$ (1)	10^0 (3)	6
8. + 9.	$10^{-3,3}$ (1)	$10^{-2,0}$ (2)	$10^{-0,6}$ (7)	10
10.	—	—	10^0 (9)	9
Durchschnittstiter	$10^{-4,4}$ (22)	$10^{-2,2}$ (17)	$10^{-0,2}$ (19)	58

Aus diesen Befunden geht hervor, daß die *Virusmenge in der Herzmuskulatur dem Vorhandensein nekrotischer Fasern oder Faserreste zu entsprechen scheint.*

Aufschlußreich sind insbesondere die vom 7.—9. Tage getöteten Fälle. In diesem Infektionsstadium tritt die Myokardiopathie in das Stadium der rein zelligen Myokarditis (3. Stadium) ein, welche keine oder keine nennenswerten Virusmengen enthält. Nur diejenigen Fälle, in denen das untergegangene Parenchym noch nicht oder nicht vollständig durch die Mesenchymzellen beseitigt wurde, enthalten Virusmengen, die durchschnittlich um so größer sind, je mehr Fasernekrosen vorhanden sind.

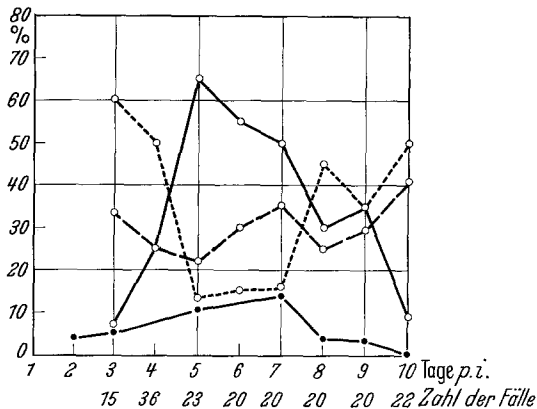


Abb. 8. Histologischer Herzbefund. ○—○ stark positiv, ○—○ schwach positiv, ○—○ negativ, ●—● Mortalität

Demnach zeigen *Virustiter und Herzveränderungen* in folgenden Punkten Übereinstimmung: 1. Bei gleicher Infektionsdauer entsprechen die Virusmengen dem *Umfang* der Herzveränderungen. 2. Unabhängig von der Infektionsdauer hängt bei Fällen mit etwa gleich umfangreichen Veränderungen der Virustiter im Einzelfall von der *Qualität* der Myokardveränderungen ab in dem Sinne, daß die Virusmenge ungefähr dem Vorhandensein nekrotischer Fasern oder Faserreste entspricht.

Besprechung

Die Fibrillennekrose ist eine Folge der intrafibrillären Vermehrung des MKS-Virus. Das Virus erreicht 2—3 Tage nach seiner Injektion das Maximum seiner Vermehrung im Herzmuskel, während die Fibrillennekrosen in unseren Versuchen mit dem Stamm O 1 erst einen Tag später lichtoptisch in Erscheinung treten. Demnach tritt der Zelltod erst *nach* der stärksten Virusvermehrung ein. (Das Virus des hochvirulenten Stammes C 1 vermehrt sich anscheinend so rasch, daß diese Zeitdifferenz nicht meßbar ist.) Das Ausmaß des Fibrillenunterganges und die Titerhöhe gehen parallel. Daraus kann gefolgert werden, daß das im Herzen nachgewiesene Virus zumindest vorwiegend in den nekrotischen Fibrillen enthalten ist.

Demgegenüber scheint eine *geringere Virusvermehrung mit dem Leben der Herzmuskelzellen vereinbar* zu sein. In diesem Zusammenhang möchten wir auf

die Fibrillenverfettung in den Herzen der mit dem C 1-Stamm infizierten Mäuse hinweisen. Wir nehmen an, daß diese Verfettung (HOLZ beobachtete sie im Frühstadium der MKS-Myokarditis auch beim Rind) als eine erste funktionelle Störung durch den Virusbefall aufzufassen ist, zumal noch in den bereits coagulierten Fasern Residuen der Verfettung nachweisbar sind. Da in einem späteren Stadium alle Herzen dieser Serie fettfrei sind, scheinen verfettete Fasern, soweit sie nicht der Gerinnung anheimfallen, die Möglichkeit zu haben, sich zu erholen.

Offensichtlich vermehrt sich das MKS-Virus nach der Inoculation nicht in allen Herzen gleich stark oder gleich schnell. Das würde erklären, warum das Ausmaß und die Qualität der Herzveränderungen im Verlaufe der Infektionsdauer unterschiedlich ausfallen können. Schwierig zu deuten sind ein Fall, bei dem die frischen Veränderungen erst am 9. Tag p. i. auftraten und jene Fälle, die zwischen dem 6. und 9. Tage neben ausgeräumten Infiltraten an anderen Stellen frische Fasernekrosen aufweisen. Wir vermuten, daß diese Herzen verspätet erstmals bzw. nochmals einem frischen hämatogenen Virusschub ausgesetzt waren. Es muß allerdings offenbleiben, wo das Virus in der Zwischenzeit war, wenn man nicht annehmen will, daß es mehrere Tage lang „latent“ in den Herzmuskelzellen vegetierte und die starke, zur nekrotisierenden Fibrillenschädigung führende Virusvermehrung erst später erfolgte. Für unwahrscheinlich halten wir, daß die hyalinisierten Fibrillen mehrere Tage lang ohne eine zellige Reaktion persistierten.

Früher oder später wird das Herz wieder virusfrei. Bei diesem *Virusschwund* wird man zwischen der Virusabnahme in der lichtoptisch nicht oder nur vorübergehend veränderten Herzmuskulatur und dem Virusschwund aus der nekrotisch veränderten Herzmuskulatur unterscheiden müssen.

Bei den Tieren mit einer kurzfristigen abortiven Virusvermehrung entzieht sich das Virus nach wenigen Tagen der Nachweisbarkeit. Es muß offenbleiben, wie sich diese „Reinigung“ der Herzmuskulatur von dem Virus vollzieht, ob es durch Herzmuskelzellen abgebaut oder ausgeschieden wird oder ob schon in diesem Frühstadium eine Neutralisierung durch spezifische Antikörper in Betracht gezogen werden muß. Nach den Erfahrungen von TRAUB (persönliche Mitteilung) ist die Maus zu einer sehr frühzeitigen Antikörperbildung befähigt.

Demgegenüber bleibt das Virus in den nekrotischen Herzzellen zunächst voll virulent (vgl. Tabelle 3). Eingeschlossen in den coagulierten Muskelfasern ist es aber nicht nur dem veränderten Milieu (p_H -Verschiebungen usw.), sondern auch den auto- und heterolytischen Prozessen, welche die nekrotischen Zellen betreffen, ausgesetzt. Wie bekannt, verliert eine nekrotische Zelle ihre gerichtete Permeabilität (E. MÜLLER). Die kolbenartigen Auftreibungen der hyalinen Fibrillenstücke lassen erkennen, daß während oder nach dem Absterben der Herzmuskelzellen Blutplasma in einem bestimmten Umfange einsickert, dessen lytischer Wirkung die nekrotischen Zellen ebenso ausgesetzt sind wie der autolytischen Wirkung der eigenen beim Zelltod frei werdenden Enzyme. Der krümelige Zerfall und die Abschmelzungsprozesse, die manche Fasernekrosen erkennen lassen (Abb. 4), dürften mit dieser Form beginnender Auflösung zu erklären sein. Es liegt auf der Hand, daß lebendes Virus, welches den abgeschmolzenen Fibrillen-

stückchen anhaftet, hämatogen verschleppt werden und nach Phagocytose in anderen Organen möglicherweise die Bildung von Antikörpern induzieren kann.

Der größte Teil der abgestorbenen, aber virushaltigen Fasern ist vor allem der Einwirkung der *cellulären Heterolyse* ausgesetzt, die im wesentlichen von den Makrophagen übernommen wird. Anfangs treten zwar vornehmlich neutrophile Granulocyten in Erscheinung. Sie bringen jedoch eine merkliche Einschmelzung der Nekrosen nicht zustande. Da eine nennenswerte Zahl von Leukocyten nur zu Beginn der Schädigung vorhanden ist, also in einem Stadium, in dem noch weitere Fibrillen untergehen, läßt sich eine Virusverminderung durch die Leukocyten, falls sie überhaupt zustande kommt, sowieso nicht feststellen. Demgegenüber führen die Mesenchymzellen, die schließlich den ganzen Nekrosebereich ausfüllen, eine völlige Ausräumung der nekrotischen Faserreste, also eine Myolyse, herbei. Sobald die Makrophagen die letzten Faserreste beseitigt haben, ist auch das MKS-Virus im Herzen gewöhnlich nicht mehr nachweisbar.

Auch bei den mit dem C 1-Stamm infizierten Mäusen stimmt der Virusschwund mit dem Auftreten nekrosefreier mesenchymzelliger Infiltrate überein, nur daß bei ihnen der Stichtag 2 Tage früher liegt.

Wir ziehen aus unserer Beobachtung die Folgerung, daß mit der Phagocytose und der heterolytischen Einschmelzung der nekrotischen Fibrillen durch die Makrophagen (Abb. 5) gleichzeitig das in ihnen eingeschlossene Virus zu nicht-virulenten Teilchen abgebaut, vielleicht auch ganz zerstört wird. Allerdings läßt sich der Einwand, daß der Virusschwund aus dem Herzen auch mit einer Bindung an spezifische Antikörper erklärt werden könnte, mangels entsprechender Untersuchungen nicht ablehnen.

Da die Wirkung des Urethans in der verabfolgten Dosierung derjenigen von Cortison oder von ionisierenden Strahlen gleicht (LÜBKE), durch die bekanntlich eine Antikörperbildung weitgehend beeinträchtigt wird, kann man damit rechnen, daß auch bei unseren Versuchstieren zeitweise die Fähigkeit zur Antikörperbildung weitgehend aufgehoben ist. Die zelligen Infiltrate der Herzmuskulatur enthalten keine Plasmazellen, so daß eine lokale Antikörperbildung im Herzen selbst unwahrscheinlich ist. Immerhin könnte damit gerechnet werden, daß auch bei unseren Urethantieren Antikörper gebildet werden, sobald sich der Organismus erholt hat, was nach früheren Feststellungen vom 7. Tage ab der Fall ist (LÜBKE). Nimmt man an, daß der Antikörperspiegel hoch genug ist, so könnte die Bindung des Virus an die Antikörper erst erfolgen, nachdem es aus den coagulierten Fibrillensegmenten befreit ist, was nach der Auflösung der nekrotischen Eiweißmassen durch die Makrophagen möglich wäre. Diese Konzeption würde allerdings voraussetzen, daß die hochaktiven Makrophagen im Entzündungsfeld der Herzmuskulatur, die man bezüglich ihrer funktionellen Leistungsfähigkeit wohl nicht mit morphologisch vergleichbaren Zelltypen einer Gewebekultur gleichsetzen darf, zwar fähig sind, das nekrotische Fibrilleneiweiß abzubauen, nicht aber die Nucleoproteide des MKS-Virus.

Zusammenfassung

Das hämatogen in die Fibrillen eingedrungene Maul- und Klauenseuche-Virus vermehrt sich in Herzmuskelzellen. Der Vermehrungsgrad ist ebenso wie das Vermehrungstempo von Fall zu Fall verschieden, außerdem von dem Virusstamm abhängig. Niemals sind alle Fibrillen befallen. Eine abortive Virusvermehrung kann lichtoptisch verborgen bleiben oder nur eine reversible Stoffwechselstörung etwa in Form einer Verfettung zur Folge haben. Nach stärkerer Virusvermehrung kommt es zu einer Fibrillennekrose, der sog. scholligen Degeneration. Sie macht häufig an den durch die Glanzstreifen markierten Zellgrenzen

halt. Die nekrotischen Fibrillen bleiben zunächst virusreich. Unabhängig von der Infektionsdauer ist also der Virusgehalt des Herzens hoch, solange hyalinierte Fasern oder Faserstücke vorhanden sind.

Die nekrotischen Fasern werden durch auto- und heterolytische Prozesse beseitigt, wobei mit abgeschmolzenen Fibrillenpartikeln auch virulente Virus-
teilchen in den Kreislauf gelangen können. Die einschmelzende Wirkung der unmittelbar einsetzenden leukocyären Lokalreaktion auf die Nekrosen ist gering. Die Granulocyten scheinen auch keine erkennbare Reduktion des Maul- und Klauenseuche-Virus hervorzurufen. In einem Teil der Fälle kommt es zur Verkalkung abgestorbener Fibrillen. Die Verkalkung an sich scheint den Virusgehalt nicht zu beeinträchtigen. Die mesenchymale Reaktion führt schließlich zu einer völligen Beseitigung der nekrotischen Fasern (Myolyse). Während dieses Vorganges verschwindet gleichzeitig das Maul- und Klauenseuche-Virus aus dem Herzmuskel. Im Stadium der rein zelligen Myokarditis ist das Herz unabhängig von der Infektionsdauer virusfrei. Offenbar sind also die Makrophagen in der Lage, nicht nur die abgestorbenen Fibrillen, sondern auch das eingeschlossene Maul- und Klauenseuche-Virus enzymatisch abzubauen. Sieben Tage nach der Infektion beginnt die Ausreifung der mesenchymzelligen Infiltrate. Diese können bei geringem Umfange schließlich verschwinden (*restitutio ad integrum*), während größere Herde als Schwiele ausheilen.

Summary

The hematogenously disseminated foot-and-mouth disease virus penetrates into and multiplies within the fibrils of heart muscle cells. The rate and the extent of the multiplication of the virus differ from case to case and are dependent on the virus strain. All fibrils are never involved. An abortive increase in the virus may remain optically invisible, or may cause only a reversible metabolic disturbance, i.e.; fatty change. With a further multiplication of the virus necrosis of the fibrils occurs — the so-called clumpy degeneration. This necrosis usually stops at the intercalated disk. The necrotic fibrils remain rich in virus. Independent of the duration of the infection, as long as hyalinized muscle fibers or fiber particles are present, the virus content of the heart remains high.

As the necrotic fibers are removed through auto- and heterolytic processes, the fused particles of virulent virus and fibrillar substance may escape into the circulation. The local neutrophilic reaction is indirectly induced and has little effect on the necrosis. The granulocytes produce no apparent reduction of the F & MD virus. In some cases a calcification of the dead fibrils results, but this seemingly does not effect the virus content. The mesenchymal reaction leads finally to a complete replacement of the necrotic fibers (myolyse). During this process the F & MD virus disappears from the heart muscle. In the stage of acute inflammatory myocarditis the heart is virus free, this being independent of the duration of the infection. Apparently the macrophages are able not only to remove enzymatically the destroyed fibrils, but also the engulfed F & MD virus. 7 days after the infection the mesenchymal tissue proliferation begins. The small inflammatory foci ultimately disappear (*restitutio ad integrum*), while the larger heal as scars.

Fräulein HELGA MAUCH danke ich für ihre sorgfältige technische Mitarbeit.

Literatur

CUNHA, R. G., and A. EICHORN: Influence of Cortisone on susceptibility of adult mice to foot-and-mouth-disease virus. *Amer. Vet.-Res.* **15**, 149 (1954). — EHRRICH, W.: Die Entzündung. In *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. VII/1. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956. — HOLZ, K.: Über Myokardschäden bei der Maul- und Klauenseuche des Rindes. *Virchows Arch. path. Anat.* **310**, 257 (1943). — LÜBKE, A.: Herzveränderungen erwachsener, mit Urethan vergifteter Mäuse nach Infektion mit dem Maul- und Klauenseuche-Virus. *Mh. Tierheilk.* **9**, 187 (1957). — Beitrag zum Problem der Vermehrung des Virus der Maul- und Klauenseuche nach Resistenzverminderung des Organismus. *Mh. Tierheilk.* **10**, 259 (1958). — MÖHLMANN, H.: Der derzeitige Stand der Forschung über das Virus der Maul- und Klauenseuche. *Arch. exp. Vet.-Med.* **8**, 316 (1954). — MÜLLER, E.: Das Cytoplasma. In *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. II/1. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955. — REED, L. J., u. H. MUENCH: In W. KLÖNE, *Laboratoriumsdiagnose menschlicher Virus und Rickettsieninfekt*. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953. — UHLMANN, W.: Beobachtungen über die Empfänglichkeit erwachsener weißer Mäuse für die intraperitoneale Infektion mit dem Virus der Maul- und Klauenseuche. *Mh. Tierheilk.* **10**, 234 (1958).

Priv.-Dozent Dr. ARTUR LÜBKE, Bundesforschungsanstalt
für Viruskrankheiten der Tiere, Tübingen a. N., Waldhäuser Höhe