

## Die neuronalen Torres-Körperchen bei der experimentellen Gelbfieber-Encephalomyelitis

Ein weiteres Beispiel für die uneinheitliche Natur der Kerneinschlüsse vom Typ A nach Cowdry\*

KARL BLINZINGER, SUSANNE LUH und ARCHINTO P. ANZIL

Arbeitsgruppe für Elektronenmikroskopie der Abteilung für Neuropathologie, Max-Planck-Institut für Psychiatrie, Kraepelinstraße 2, D-8000 München 40, Bundesrepublik Deutschland

Eingegangen am 16. Februar 1976

THE NEURONAL TORRES BODIES IN EXPERIMENTAL YELLOW FEVER ENCEPHALOMYELITIS  
AN ADDITIONAL EXAMPLE OF THE HETEROGENEOUS NATURE OF COWDRY TYPE A INTRANUCLEAR INCLUSIONS

**SUMMARY.** In experimental yellow fever virus encephalomyelitis of adult albino mice, the occurrence of intranuclear inclusions within nerve cells, in particular, within spinal and bulbar motoneurons, is a constant finding. The light microscopic features of these so-called neuronal Torres bodies correspond entirely to the criteria laid down by Cowdry for the type A intranuclear inclusions. At the ultrastructural level, these karyoplasmic formations consist of haphazardly distributed patches of an essentially amorphous material of various density. Unlike the Cowdry type A intranuclear inclusions characteristic of several herpesvirus and paramyxovirus infections, neuronal Torres bodies do not contain any viral structures. The frequency with which neuronal Torres bodies, certain nucleolar alterations and severe tigrolytic changes occur together, possibly indicates that this sort of type A intranuclear inclusion develops as a consequence of a virus induced disturbance of the cell nucleic acid and/or protein anabolism.

**KEY WORDS:** Intranuclear Inclusions - Nucleolar Alterations - Viral Infections - Encephalitis - Flaviviruses.

**ZUSAMMENFASSUNG.** Bei der experimentellen Gelbfieber-Encephalomyelitis der erwachsenen weißen Maus sind intranukleäre Einschlüsse in Nervenzellen, insbesondere in spinalen und bulbären Motoneuronen, ein regelmäßig zu erhebender Befund. Das lichtmikroskopische Erscheinungsbild dieser sog. neuronalen Torres-Körperchen entspricht in allen Einzelheiten den Kriterien, die Cowdry für Kerneinschlüsse vom Typ A angegeben hat. Auf der ultrastrukturellen Ebene stellen sich diese karyoplasmatischen Gebilde als regellos verstreute Krümel dar, die aus einem nahezu amorphen

---

\* Herrn Professor Dr. med. Gerd Peters zu seinem 70. Geburtstag gewidmet.

Material von unterschiedlicher Dichte bestehen. Im Gegensatz zu jenen Kerneinschlüssen vom Typ A nach Cowdry, welche bei einigen Infektionen mit Erregern aus der Herpesvirus- und der Paramyxovirusgruppe vorzukommen pflegen, enthalten die neuronalen Torres-Körperchen keinerlei virale Strukturen. Die häufige Vergesellschaftung der neuronalen Torres-Körperchen mit bestimmten Nukleolenveränderungen und schweren tigrolytischen Alterationen legt die Vermutung nahe, daß sie im Gefolge einer virusinduzierten Störung der zellulären Nukleinsäure- und/oder Eiweißsynthese entstehen.

SCHLÜSSELWÖRTER: Intranukleäre Einschußkörperchen - Nukleolenveränderungen - Virusinfektionen - Encephalitis - Arboviren (Togaviren) der Gruppe B.

Theiler (1930) übertrug erstmals das Gelbfiebertvirus auf weiße Mäuse und stellte dabei fest, daß das als vorwiegend hepatotrop bekannte Agens für diese Tierart - insbesondere nach intracerebraler Verimpfung - hochgradig neurovirulent ist. Über hunderte von Mäusepassagen hinweg war das Inokulationsergebnis stets eine akute, letal endende Polioencephalomyelitis, die histopathologisch u. a. durch azidophile Einschußkörperchen in den Kernen von zahlreichen Nervenzellen gekennzeichnet war. Theiler (1930) deutete diese intranukleären Einlagerungen als Analoga der sog. Torres-Körperchen, die in Leberparenchymzellen von an Gelbfieber erkrankten Menschen und Affen fast regelmäßig nachweisbar sind (Stokes et al., 1928; Torres, 1928; Cowdry & Kitchen, 1930). In seinem häufig zitierten, aber immer umstritten gebliebenen Referat über Kerneinschlüsse bei Viruskrankheiten bezeichnete dann Cowdry (1934) die hepatozellulären wie die neuronalen Torres-Körperchen als Typ A. Interessanterweise wurden azidophile Einschußkörperchen in Nervenzellkernen gelegentlich auch bei Affen und Meerschweinchen nach intracerebraler Inokulation von neurotrophen Stämmen des Gelbfiebertvirus (Goodpasture, 1932; Nicolau et al., 1934) sowie bei einem menschlichen Gelbfieberfall mit tödlichem encephalitischen Verlauf (Nicolau et al., 1937) beobachtet.

Ultrastrukturelle Untersuchungen an Hirn- oder Rückenmarksgewebe von Albinomäusen mit experimenteller Gelbfieber-Encephalomyelitis haben außer uns Bergold & Weibel (1962), Baruch (1963), Gruner & Lavillaureix (1963) sowie David-West et al. (1972) durchgeführt. Das Vorkommen besonderer Veränderungen in Nervenzellkernen wird von ihnen entweder nicht erwähnt oder ausdrücklich verneint. Wir selbst haben die Ergebnisse unserer vergleichenden licht- und elektronenmikroskopischen Studie über neuronale Torres-Körperchen bisher nur in knapper Form mitgeteilt (Blinzinger et al., 1974; Blinzinger, 1975). Im folgenden sollen sie nun eingehender dargelegt und erörtert werden.

## MATERIAL UND METHODEN

Infektionsversuche. Dreißig adulte, etwa 20 g schwere Albinomäuse wurden mit dem 17-D-Vakzinestamm des Gelbfiebertvirus intracerebral inokuliert. Jedes der Tiere erhielt 0,02-0,03 ml einer Virussuspension verabreicht, die in der vom Hersteller (Institut Pasteur, Paris) für die Gelbfieberschutzimpfung vorgeschriebenen Verdünnung aus dem lyophilisierten Ausgangsmaterial mit physiologischer Kochsalzlösung zube-

reitet worden war. Nach einer Inkubationszeit von 7-10 Tagen entwickelte sich bei beiden mit Erfolg infizierten Mäusen ein Krankheitsbild, das durch eine schlaffe, rasch aufsteigende Lähmung der Hinterläufe oder durch einen stuporös wirkenden Zustand geprägt war. Die erkrankten Tiere verendeten, soweit sie nicht schon vorher getötet wurden, ausnahmslos innerhalb von 24-48 h nach dem Auftreten der ersten zentralnervösen Erscheinungen.

Präparations- und Untersuchungstechnik. Für unsere morphologischen Studien wurden nur Mäuse ausgewählt, die sich bereits im paralytischen oder terminalen Stadium des infektiösen Prozesses befanden. Die Fixierung der Tiere erfolgte durch eine in Äthernarkose durchgeführte Ganzkörperperfusion über die Aorta ascendens. Als Fixierungsflüssigkeit diente entweder eine 4%ige Formaldehydlösung, die aus Paraformaldehyd zubereitet und mit Kakodylatpuffer auf einen pH von 7,6 eingestellt worden war, oder eine 4-6,5%ige, phosphatgepufferte Glutaraldehydlösung mit einem pH von 7,2-7,4. Bei den formalinfizierten Mäusen wurden von allen Abschnitten des Gehirns und Rückenmarks nach Einbettung in Paraplast sog. Stufenserien von etwa 5-8  $\mu$  dicken Frontalschnitten angefertigt und diese mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt. Bei den mit Glutaraldehyd perfundierten Tieren wurden kleine Gewebstückchen aus verschiedenen Regionen des Zentralnervensystems mit einer 2%igen Osmiumtetroxydlösung nachfixiert und über eine Äthanoldehydrierung in Epon 812 eingebettet. Von den unter Anwendung der Handschnittmethode bereits gezielt getrimmten Eponblöcken wurden an einem LKB-Ultratome III jeweils nur wenige ultradünne Schnitte und im unmittelbaren Anschluß daran nur ein bis zwei sog. Semidünnschnitte (0; 5-1  $\mu$ ) hergestellt. Dieses Verfahren ermöglichte vergleichende phasenkontrast- und elektronenmikroskopische Beobachtungen an identischen Gewebesarealen und oft sogar an ein und derselben Nervenzelle. Die semidünnen Schnitte wurden mit Paraphenylendiamin (Estable-Puig et al., 1965) gefärbt, die Ultradünnschnitte mit Uranylacetat und Bleizitrat nachkontrastiert. Für die lichtmikroskopischen Untersuchungen (Hellfeld und Phasenkontrast) stand ein mit Planapochromat-Objektiven und einem achromatisch-aplanatischen Kondensor ausgerüstetes Zeiss-Photomikroskop zur Verfügung. Die ultrastrukturellen Studien erfolgten an einem Zeiss-Elektronenmikroskop vom Typ EM9A.

## BEFUNDE

Hellfeldmikroskopie. In den HE-gefärbten Gehirn- und Rückenmarksschnitten fanden sich ubiquitär akute entzündliche Veränderungen, wie sie bei der Infektion der weißen Maus mit Gelbfieberevirus u. a. schon von Theiler (1930), Domínguez & Baruch (1963) sowie David West & Smith (1971) beschrieben worden sind. Im wesentlichen handelte es sich um perivaskuläre, aus kleinen bis mittelgroßen mononukleären Zellen bestehende Infiltratmäntel sowie um eine diffuse bis herdförmig akzentuierte Durchsetzung des eigentlichen zentralnervösen Gewebes mit rundkernigen und stäbchenzellartigen Elementen. Eindeutig nekrotische Nervenzellen und neuronophagische Knötchen trafen wir innerhalb des Gehirns lediglich im Sommerschen Sektor des Ammonshorns wiederholt an. Die meisten Neurone des cerebralen Rindenbandes und einiger subkortikaler Grisea zeigten ein auffallend blasses, zuweilen retikuliert oder vakuolisiert aussehendes Perikaryon. Vereinzelt enthielten die

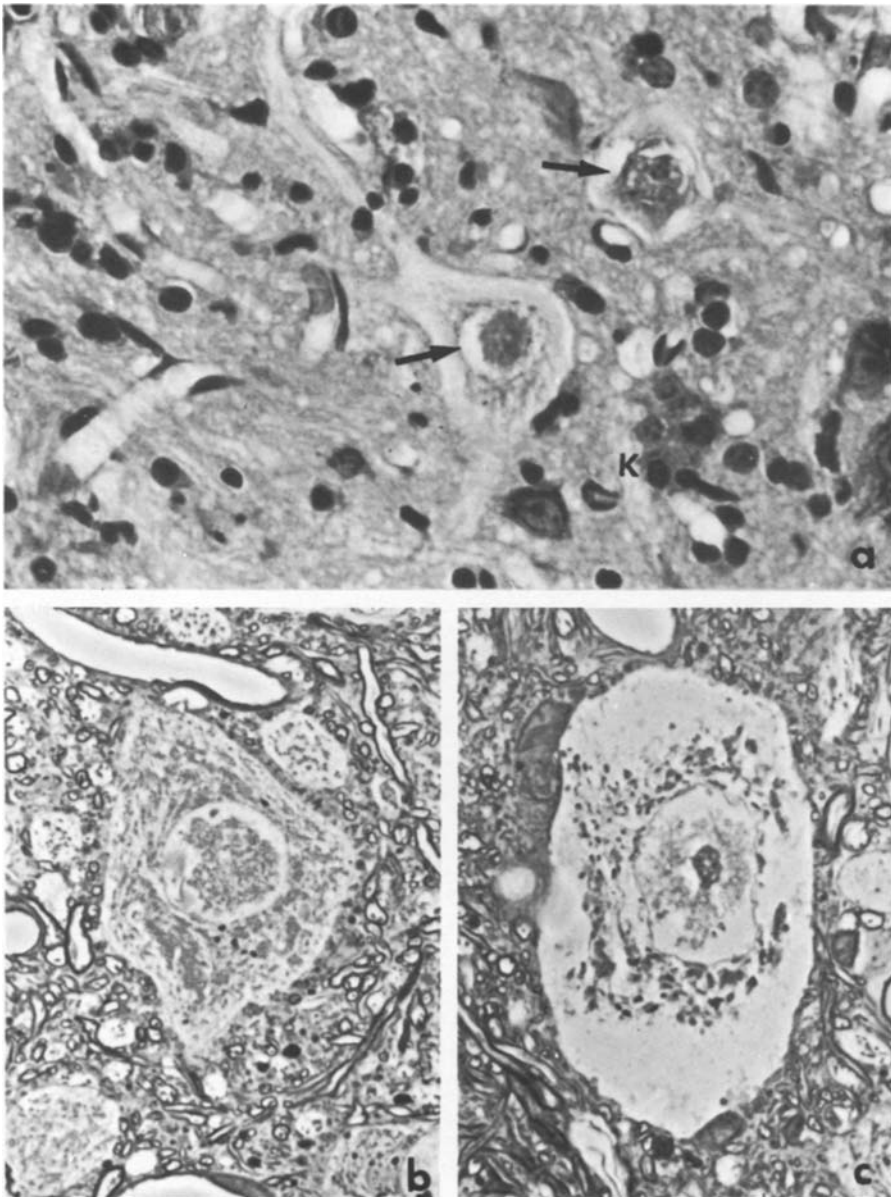


Abb. 1. (a) Zwei tigrolytische Vorderhornzellen mit großen intranukleären Einschlüssen (Pfeile) und ein neuronophagisches Knötchen (K) im Lumbalmark (HE, Hellfeld). Vergr. x 640. (b) und (c) Spinale Motoneurone mit wolkig bis körnig erscheinenden Substanzeinlagerungen im Zellkern, bei (c) zugleich äußerste Armut an kontrastgebenden zytoplasmatischen Strukturen (Epon, Phasenkontrast). Vergr. x 1200

Kerne von solchen tigrolytisch erscheinenden Nervenzellen ein oder zwei winzige, intensiv rot tingierte Granula. Größere intranukleäre Einschlüsse kamen dagegen im Bereich des Groß-, Zwischen-, Mittel- und Kleinhirns kaum zur Beobachtung. Im Rückenmark und in der Medulla oblongata wiesen vor allem die Motoneurone vielfach eine hochgradige Tigrolyse auf (Abb. 1a). Einzelne motorische Vorderhornzellen ließen sogar regelrechte Zerfallerscheinungen erkennen. Ein besonders augenfälliger Befund war das gehäufte Vorkommen großer eosinophiler Einschußkörperchen in den Kernen von spinalen und bulbären Motoneuronen. Diese meist rundlichen intranukleären Gebilde imponierten als eine amorphe oder feinkörnige, leuchtend hellrot bis tief purpurrot gefärbte Masse, die entweder von einem hellen Hof umgeben war oder den Kernraum vollständig ausfüllte (Abb. 1a). Anstelle von solchen solitären Einschlüssen waren gelegentlich auch multiple kleinere Kerneinlagerungen mit den gleichen färberischen Eigenschaften zu beobachten. Innerhalb mancher Einschußkörperchen stellte sich der Nukleolus als ein schwach blau tingiertes, gewöhnlich etwas exzentrisch liegendes Scheibchen dar. Bei vielen der mit dieser Kernveränderung behafteten Motoneurone waren von ihm aber nur noch spärliche Reste zu erkennen, die sich teils im Inneren der Einschußmasse, teils an deren Rand befanden. Sichere Zusammenhänge zwischen dem Auftreten der intranukleären Einschlüsse und anderen durch das Gelbfiebertvirus ausgelösten Zell- oder Gewebsveränderungen waren lichtmikroskopisch kaum zu ermitteln. Wir konnten lediglich feststellen, daß die Kerneinlagerungen bevorzugt, aber keineswegs ausschließlich in solchen Nervenzellen in Erscheinung traten, welche bereits schwere tigrolytische Alterationen zeigten oder offensichtlich im Untergang begriffen waren. Zwischen der Intensität der reaktiven Vorgänge und dem Vorkommen der Einschußkörperchen schien keine örtliche Beziehung zu bestehen. In nichtneuronalen Zelltypen waren Kerneinschlüsse der geschilderten Art überhaupt nicht nachweisbar.

Phasenkontrastmikroskopie. In Semidünnschnitten von Rückenmarksblöcken konnten wiederholt motorische Vorderhornzellen beobachtet werden, deren Kern wolkige Ansammlungen eines granulär bis schollig erscheinenden Materials von mäßigem Kontrast enthielt (Abb. 1b und c). Diese intranukleären Einlagerungen, die teils in Form unregelmäßig verstreuter Herde vorkamen, teils in mehr diffuser Verteilung den ganzen Kernraum bis auf eine schmale Randzone einnahmen, waren häufig von einigen besonders dichten Klümpchen unterschiedlicher Größe durchsetzt. Ein einheitlicher und intakt aussehender Nukleolus war dann in der Regel nicht mehr zu erkennen. Motoneurone mit solchen Kernveränderungen zeigten oft auch eine mehr oder minder deutliche Abnahme von kontrastgebenden zytoplasmatischen Strukturen, vor allem in den peripheren Bereichen ihres Somas (Abb. 1c). In vermutlich nekrotischen Vorderhornzellen, die entweder einen hochgradig verdichteten oder einen an strukturierten Bestandteilen weitgehend verarmten Plasmaleib aufwiesen (Abb. 1c), waren fast immer intranukleäre Einlagerungen der beschriebenen Art vorhanden.

Elektronenmikroskopie. Manche jener spinalen Motoneurone, welche in den Semidünnschnitten phasenkontrastmikroskopisch darstellbare karyoplasmatische Ablagerungen aufgewiesen hatten, konnten auf elektronenmikroskopischen Übersichtsaufnahmen von korrespondierenden Ultradünnschnitten ein-

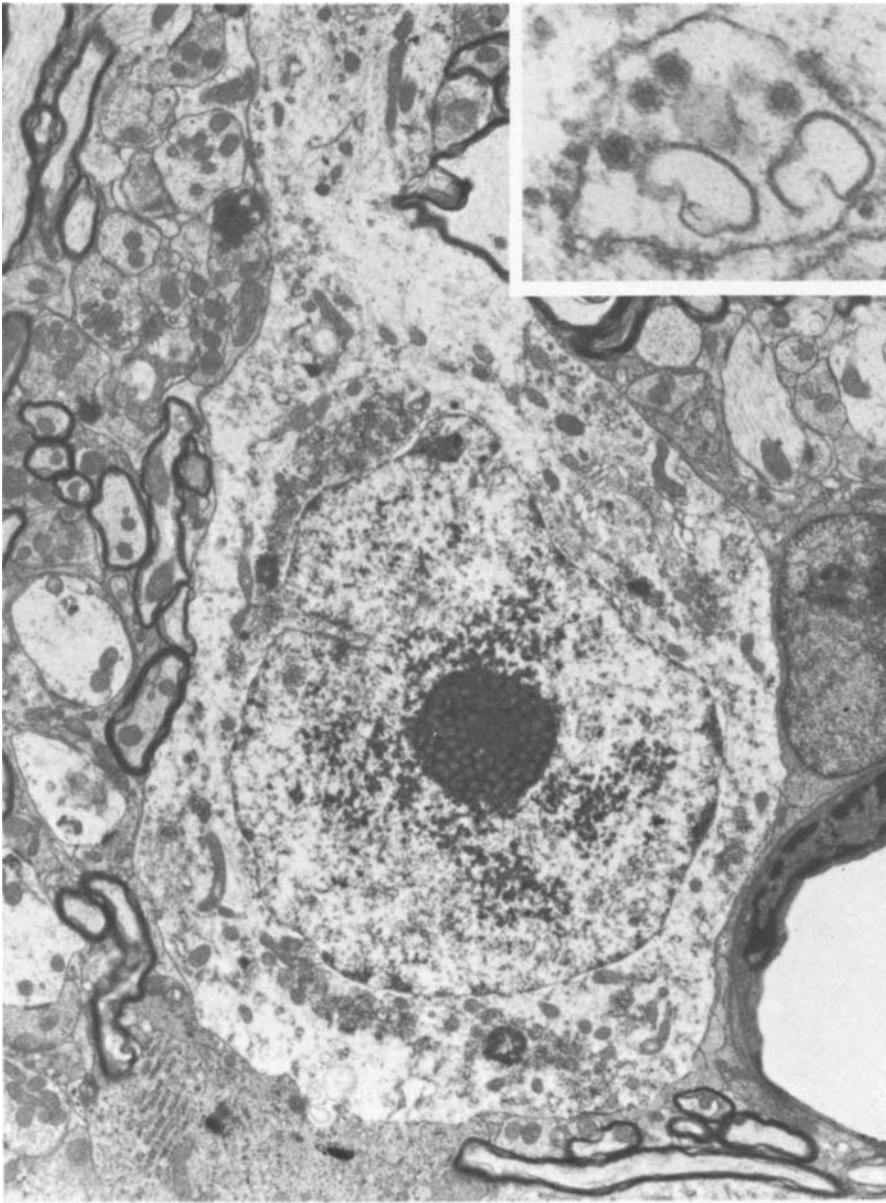


Abb. 2. Elektronenmikroskopische Übersichtsaufnahme einer motorischen Vorderhornzelle. Sie zeigt lockere intranukleäre Ansammlungen eines kontrastreichen, krümeligen Materials um das noch ziemlich intakt erscheinende Kernkörperchen sowie einen deutlich reduzierten perikariellen Organellenbestand. Vergr.  $\times 7600$ . Inset: Neugebildete Viria und Bläschen in einer Zisterne des endoplasmatischen Retikulums. Vergr.  $\times 123\,000$

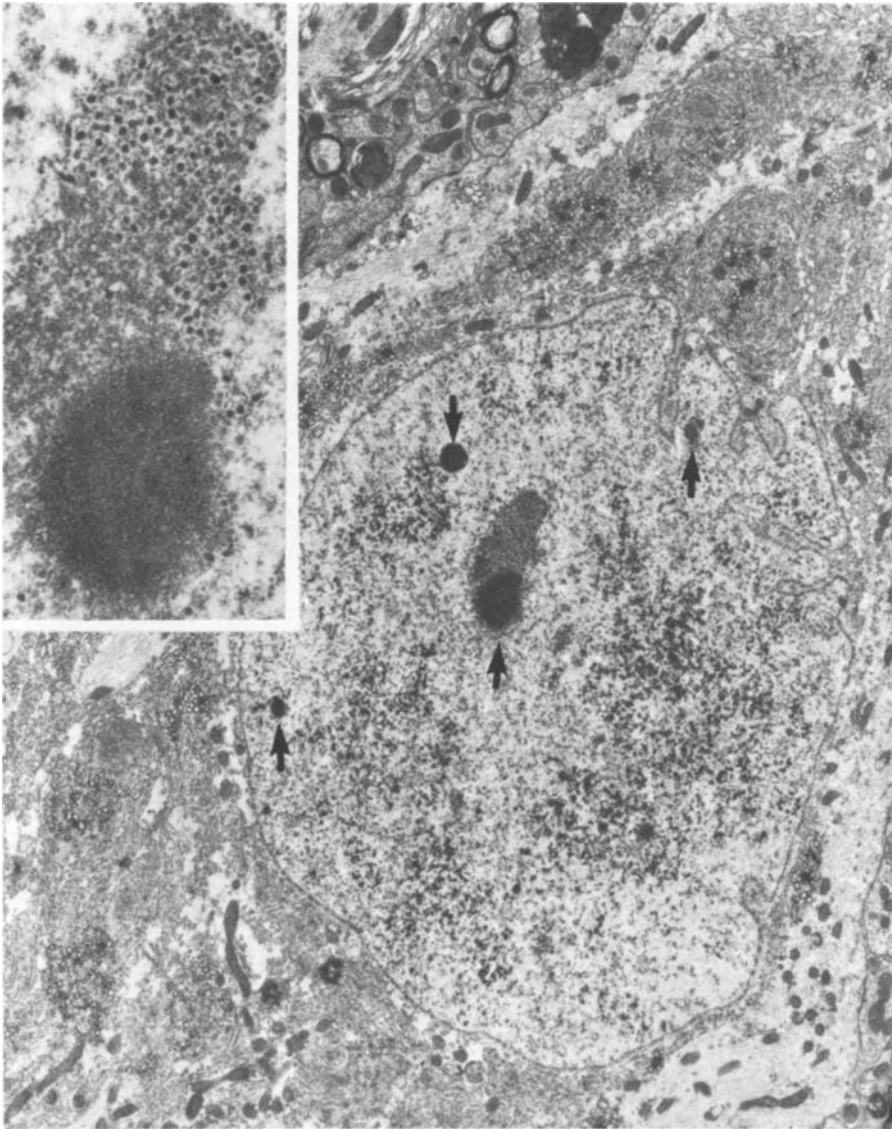


Abb. 3. Der Zellkern dieses spinalen Motoneurons enthält mehrere Nukleolenfragmente (Pfeile) und eine unregelmäßig verteilte, krümelige Substanz von relativ hoher Dichte. Vergr.  $\times 5700$ . Inset: Bei höherer Auflösung weist das größte Bruchstück des Kernkörperchens eine Kappe mit zahlreichen Perichromatingranula auf. Vergr.  $\times 24\,000$

wandfrei identifiziert werden. Als Erkennungshilfe diene dabei vor allem die meist ziemlich gleichartige Anordnung von bestimmten benachbarten Texturkomponenten, wie z. B. von Blutgefäßen, Markfasern sowie Glia-

und Infiltratzellen. Auf der ultrastrukturellen Ebene zeigte es sich nun, daß die motorischen Vorderhornzellen mit den bereits lichtmikroskopisch erkennbaren Kerneinschlüssen ausnahmslos vom Gelbfiebertvirus befallen waren. In den Zisternen ihres endoplasmatischen Retikulums und in anderen membranbegrenzten perikariellen Binnenräumen fanden sich stets neue-

---

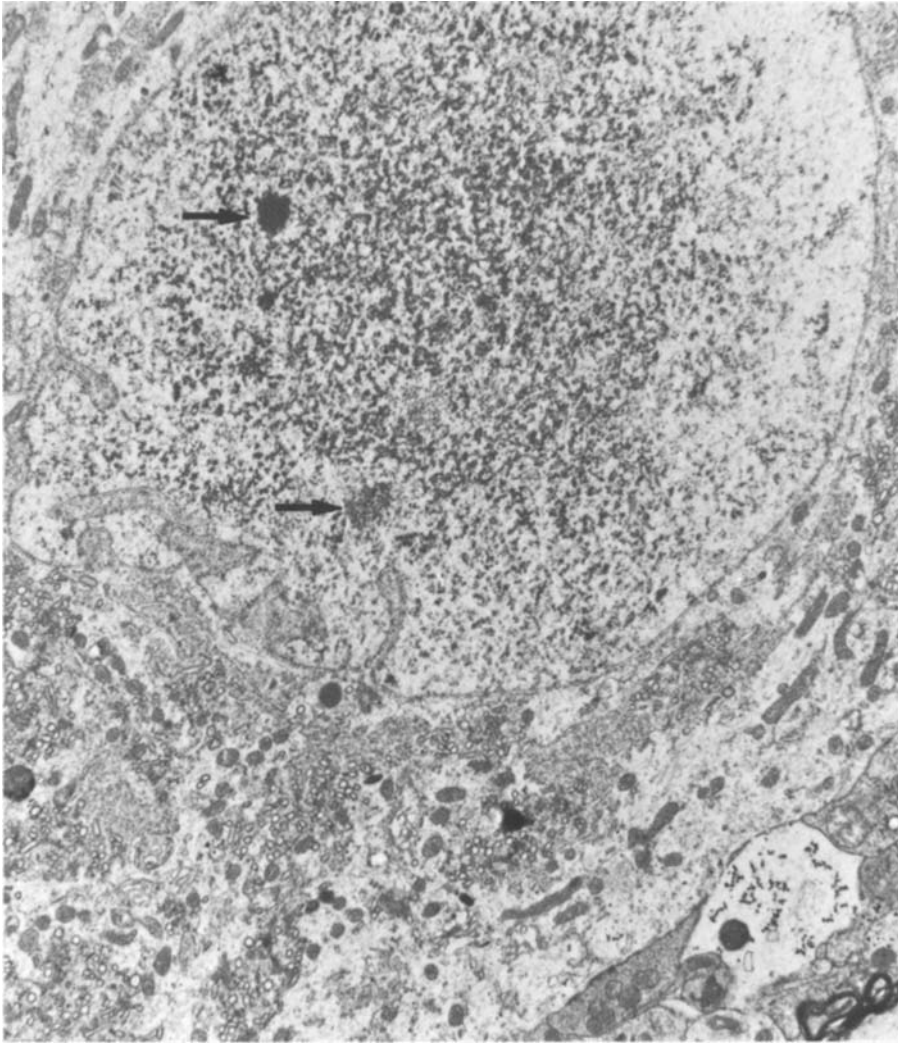


Abb. 4. Motorische Vorderhornzelle mit massiven karyoplasmatischen Ablagerungen eines kontrastreichen, krümeligen Materials. Vom Nukleolus sind nur zwei kleine, unterschiedlich dichte Fragmente (Pfeile) zu erkennen. Im Soma kann man die für die Morphogenese des Gelbfiebertvirus charakteristischen Vesikelaggregate beobachten. Vergr. x 9000

---



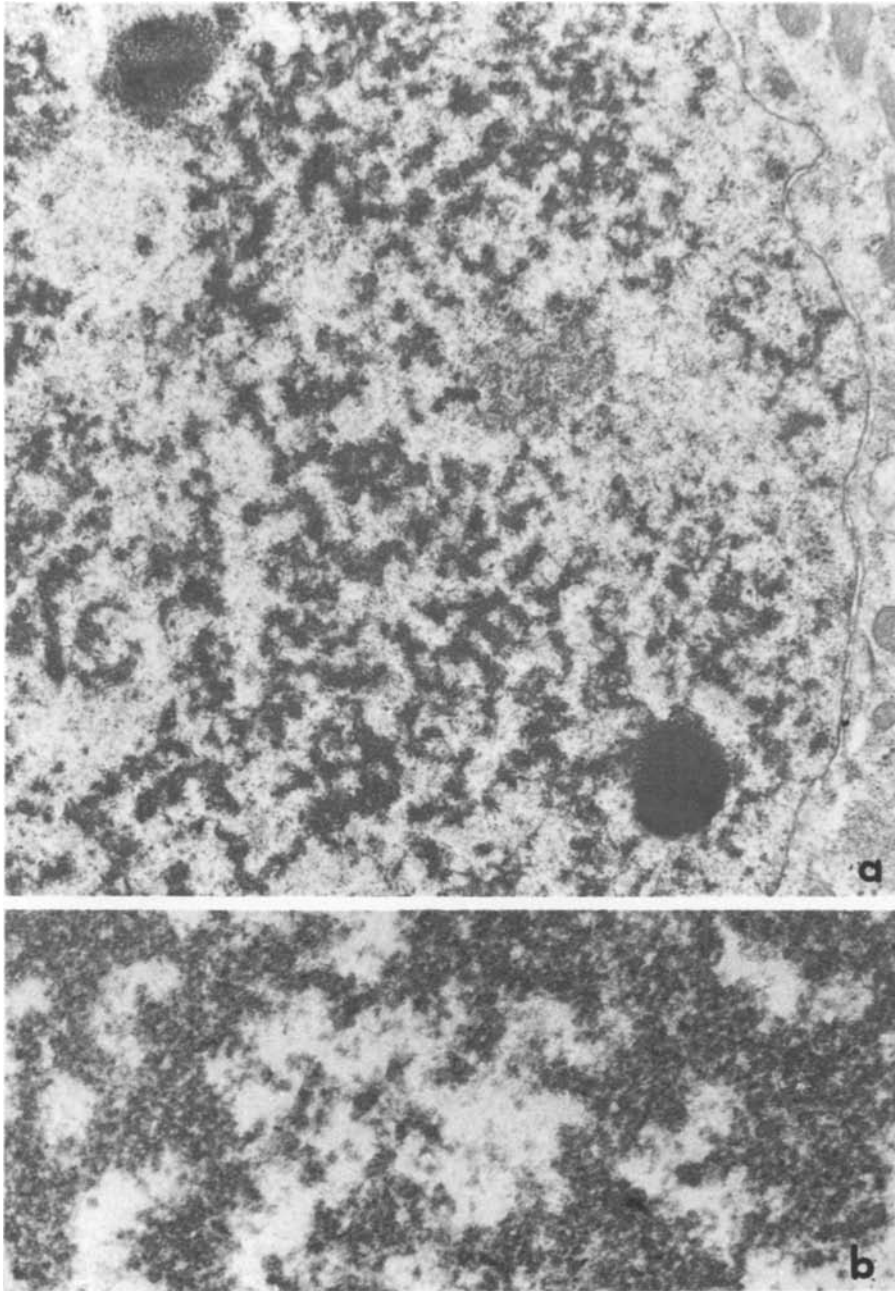


Abb. 5. (a) Ausschnitt aus dem Zellkern eines infizierten spinalen Motoneurons mit regellos verstreuten, stellenweise netzartig kopfluierenden Substanzeinlagerungen und zwei rundlichen Nukleolenfragmenten. Vergr. x 18 000. (b) Bei höherer Vergrößerung scheint das anomale intranukleäre Material aus feinen Körnchen und Flöckchen zu bestehen. Vergr. x 90 000

bildete Viria (Abb. 2, Inset). Daneben traten die für die Morphogenese des Gelbfiebertvirus charakteristischen Begleitstrukturen, nämlich Bläschen und stäbchenartige Gebilde, in Erscheinung (vgl. Blinzinger, 1972, 1975; Blinzinger et al., 1975). Die intranukleären Einlagerungen der infizierten spinalen Motoneurone erwiesen sich im Elektronenmikroskop als regellos verteilte, unscharf demarkierte, krümelige Aggregate eines mäßig bis sehr kontrastreichen Materials, die unterschiedlich weite Areale des Kernraums einnahmen und stellenweise netzartig miteinander verschmolzen waren (Abb. 2-6). Bei niederen Vergrößerungsstufen hatten diese Substanzansammlungen ein amorphes Aussehen; bei höherer Auflösung schienen sie aus Körnchen oder Flöckchen von variabler Größe und Gestalt zu bestehen (Abb. 5b). Abgesehen von einigen äußerst feinen, radiär abstrahlenden Filamenten waren in ihnen nie klar definierbare oder gar komplex organisierte Strukturen wie Viruskörperchen u. dgl. wahrzunehmen. Bei motorischen Vorderhornzellen, die sich offensichtlich schon in einem fortgeschrittenen Sta-

---

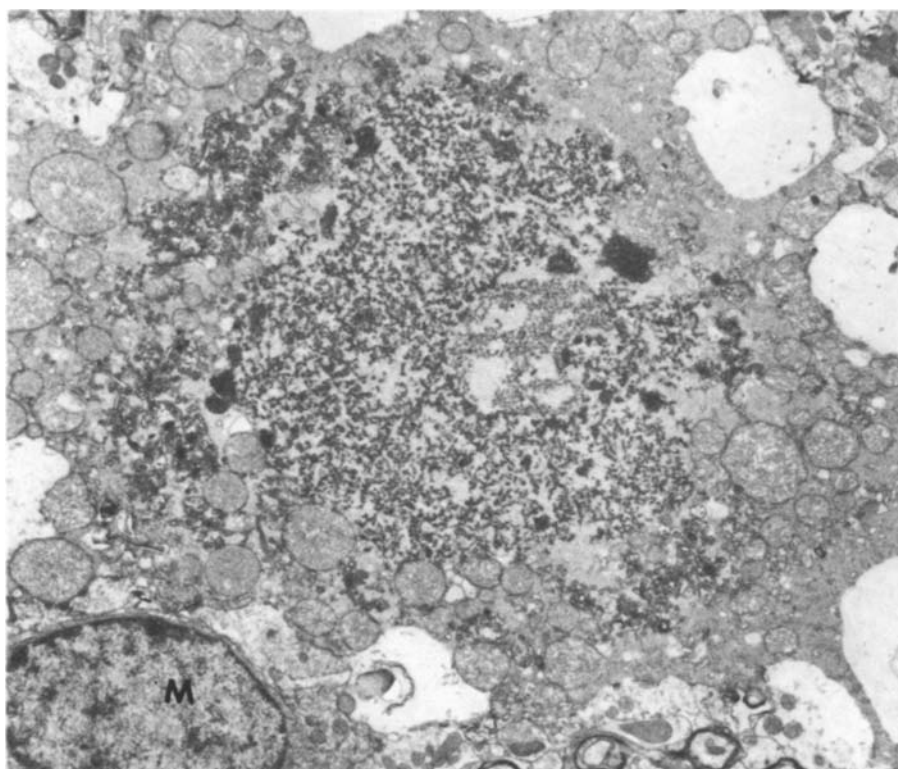


Abb. 6. Nekrotische, in Auflösung begriffene motorische Vorderhornzelle. Ihr Kern besteht fast nur noch aus einer krümeligen, ziemlich kontrastreichen Masse, die gegen das Zytoplasma keine membranöse Demarkierung mehr besitzt. M = mononukleäre Infiltratzelle. Vergr. x 5700

---

dium des viralen Infektionsprozesses befanden, war das anomale karyoplasmatische Material gewöhnlich stärker angereichert und auch in mehr diffuser Form über den Kernraum ausgebreitet (Abb. 4). Hervorzuheben ist, daß spinale Motoneurone, die einen hochgradigen Schwund des granulären endoplasmatischen Retikulums und der freien Ribosomen zeigten oder gar schon in Desintegration begriffen waren (Abb. 6), regelmäßig intranukleäre Ablagerungen der beschriebenen Art enthielten. Besonders häufig wiesen die mit Einschlußmaterial versehenen Nervenzellkerne auch mehr oder minder tiefgreifende Strukturumwandlungen des Nukleolus auf, so etwa eine Homogenisierung und Verklumpung, eine Kappenbildung mit massenhaft Perichromatingranula (Abb. 3), oder eine Segregation der Pars granulosa von der Pars fibrosa. Selbst eine Fragmentierung in mehrere Teile (Abb. 3, 4 und 5a) oder einen völligen Zerfall des Kernkörperchens konnten wir bisweilen feststellen. Anzufügen ist hier noch, daß geringere karyoplasmatische Substanzablagerungen der beschriebenen Art sowie Nukleolenveränderungen vereinzelt auch in infizierten Neuronen der Großhirnrinde und verschiedener subkortikaler Kerngebiete anzutreffen waren.

## DISKUSSION

Intranukleäre Einschlußkörperchen vom Typ A nach Cowdry (1934) sind bei mehreren Viruskrankheiten des menschlichen und tierischen Zentralnervensystems ein charakteristischer morphologischer Befund. Über ihre Natur und pathognomonische Bedeutung bestanden früher recht divergierende Auffassungen (vgl. Peters, 1970). Mit Hilfe des Elektronenmikroskops konnten jedoch bei einigen encephalitischen Prozessen wiederholt virale Strukturen als Komponenten oder als das wesentliche Substrat von solchen azidophilen Kerneinschlüssen dargestellt werden. Bei Infektionen mit Erregern aus der Herpesvirusgruppe (z. B. Herpes-simplex-Encephalitis, Varicella-Zoster-Encephalitis, cerebros spinale Form der Cytomegalie) handelt es sich um spongiöse Herde einer kontrastreichen viroplasmatischen Substanz, in die nackte Viruspartikel unterschiedlichen Reifungsgrades eingestreut sind (Itabashi et al., 1966; Chou & Cherry, 1967; McCormick et al., 1969; Anzil et al., 1970; Payan et al., 1971). Bei Paramyxovirusinfektionen (z. B. subakute sklerosierende Panencephalitis, akute Masern-Encephalitis, Staupe-Encephalitis) ließen sich die karyoplasmatischen Gebilde als dichte Ansammlungen von Nukleokapsiden identifizieren (Bouteille et al., 1965; Tellez-Nagel & Harter, 1966; Griffith & Baringer, 1969; Lyon, 1972; Wiśniewski et al., 1972).

Wie wenig es nun gerechtfertigt wäre, die oben angeführten Beobachtungen zu verallgemeinern und zu behaupten, die bei Viruskrankheiten des Zentralnervensystems vorkommenden Kerneinschlüsse vom Typ A nach Cowdry würden allesamt aus viralem Material bestehen oder zumindest solches enthalten, zeigen die Ergebnisse unserer morphologischen Untersuchungen an den neuronalen Torres-Körperchen. Ihr submikroskopisches Erscheinungsbild entspricht weitgehend dem der gleichnamigen intranukleären Einschlüsse in den Hepatozyten von an Gelbfieber erkrankten Affen (Bearcroft, 1960b). Mit Sicherheit kann man aussagen, daß sie weder Viria noch Nukleotide des Gelbfiebertvirus enthalten. Höchst unwahrscheinlich ist es auch, daß diese abnormen nukleoplasmatischen Substanzen Virusuntereinheiten (z. B. Kapsomeren) darstellen, welche innerhalb des Zellkerns synthetisiert

und anschließend zu den perikariellen "Assembly-Orten" transportiert werden. Gegen eine derartige Möglichkeit lassen sich insbesondere folgende Argumente anführen: 1. Die krümeligen Ablagerungen, aus denen die Torres-Körperchen bestehen, nehmen bis zu der Phase des zellulären Infektionsprozesses, in denen die Bildung von Viruspartikeln innerhalb der membranbegrenzten zytoplasmatischen Kompartimente ihren Höhepunkt erreicht, weder mengen- und größenmäßig noch an Dichte ab. Sie scheinen im Gegenteil laufend vermehrt zu werden, selbst bis zu den allerletzten Stadien der viralen Zellerkrankung. 2. Bei fluoreszenzimmunologischen Untersuchungen am Zentralorgan einiger Mäuse mit Gelbfieber-Encephalomyelitis ließ sich virusspezifisches Antigen zwar verbreitet in den Perikaryen, dagegen niemals in den Kernen von Nervenzellen nachweisen (Blinzinger & Simon, 1972).

Die häufige Vergesellschaftung der neuronalen Torres-Körperchen mit Nukleolenveränderungen, wie sie vor allem bei experimentellen Hemmungen der DNA-abhängigen RNA-Synthese beschrieben worden sind (Literatur bei David, 1970), darf man wohl als gewissen Hinweis dafür werten, daß sie im Gefolge einer virusinduzierten Störung des zellulären Nukleinsäure- und/oder Proteinstoffwechsels entstehen. Gestützt wird diese Vermutung auch durch die oft sich simultan mit ihrem Auftreten einstellenden tigrolytischen Alterationen, die sich bis zum völligen Schwund des granulären endoplasmatischen Retikulums und der freien Polysomen steigern können (vgl. Blinzinger, 1972, 1975). Auf den irreversiblen Charakter der metabolischen Entgleisung, als deren Ausdruck wir diese besonderen Kerneinschlüsse betrachten, deutet deren fast gesetzmäßiges Vorkommen in bereits eindeutig nekrotischen Neuronen bei der experimentellen Gelbfieber-Encephalomyelitis hin. In diesem Zusammenhang ist es von Interesse, daß Tischner (1972) in kultivierten Spinalganglienzellen von Ratten nach Einwirkung von Chloroquin nicht nur karyoplasmatische Ablagerungen beobachtet hat, die den Torres-Körperchen licht- und elektronenmikroskopisch überraschend ähneln, sondern auch ein Verschwinden der Nukleolen. Bemerkenswerterweise bildet dieses Antimalaricum einen Komplex mit DNA und inhibiert Reaktionen, die durch die DNA- und RNA-Polymerasen katalysiert werden, wodurch es zu einer Blockierung der Nukleinsäure- und Eiweißsynthese kommt (Ciak & Hahn, 1966). Abschließend sei noch erwähnt, daß von Bearcroft (1960a), welcher hepatozelluläre Torres-Körperchen auch mit den Methoden der Baustein histochemie untersucht hat, für die Entstehung dieser intranukleären Einschlüsse vom Typ A nach Cowdry eine hochgradige DNA-Verarmung des Chromatins mit konsekutiver Ausfällung basischer Proteine im Karyoplasma verantwortlich gemacht wurde.

## LITERATUR

- Anzil, A. P., Blinzinger, K., Dožić, S.: Cerebral form of generalized cytomegaly of early infancy. Light and electron microscopic findings. Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. 351, 233-247 (1970)
- Baruch, E.: Electron microscopic study of spinal cord of mice infected with yellow fever virus. J. Ultrastruct. Res. 9, 209-224 (1963)
- Bearcroft, W. G. C.: Cytological and cytochemical studies on the liver cells of yellow-fever-infected rhesus monkeys. J. Path. Bact. 80, 19-31 (1960a)
- Bearcroft, W. G. C.: Electron-microscope studies on the liver cells of yellow-fever-infected rhesus monkeys. J. Path. Bact. 80, 421-426 (1960b)

- Bergold, G.H., Weibel, J.: Demonstration of yellow fever virus with the electron microscope. *Virology* 17, 554-562 (1962)
- Blinzinger, K.: Comparative electron microscopic studies of several experimental group B arbovirus infections of the murine CNS (CEE virus, Zimmern virus, yellow fever virus). *Ann. Inst. Pasteur* 123, 497-519 (1972)
- Blinzinger, K.: Vergleichende elektronenmikroskopische Untersuchungen bei experimentellen Infektionen mit dem fränkischen Zimmern-Virus (Stamm ZIU VIII-BM) und zwei bekannten Togaviren der Gruppe B. In: *Arboviruserkrankungen des Nervensystems in Europa*, S. 124-143, W.K. Müller und G. Schaltenbrand, Hrsg., Stuttgart: Thieme 1975
- Blinzinger, K., Luh, S., Anzil, A.P.: Das submikroskopische Korrelat der neuronalen azidophilen Kerneinschlüsse (Torres-Körperchen) bei der experimentellen Gelbfieber-Enzephalomyelitis der Albinomaus (Autoreferat). *Zbl. allg. Path. path. Anat.* 118, 557 (1974)
- Blinzinger, K., Luh, S., Anzil, A.P.: Virions and virus-associated structures within dendrites in an experimental flavovirus encephalomyelitis. *Advanc. Neurol.* 12, 459-464 (1975)
- Blinzinger, K., Simon, J.: Unpublizierte Befunde (1972)
- Bouteille, M., Fontaine, C., Vedrenne, C., Delarue, J.: Sur un cas d'encéphalite subaiguë à inclusions. Étude anatomo-clinique et ultrastructurale. *Rev. Neurol. (Paris)* 113, 454-458 (1965)
- Chou, S.M., Cherry, J.D.: Ultrastructure of Cowdry type A inclusions. I. In human herpes simplex encephalitis. *Neurology (Minneap.)* 17, 575-586 (1967)
- Ciak, J., Hahn, F.E.: Chloroquine: mode of action. *Science* 151, 347-349 (1966)
- Cowdry, E.V.: The problem of intranuclear inclusions in virus diseases. *Arch. Pathol.* 18, 527-542 (1934)
- Cowdry, E.V., Kitchen, S.F.: Intranuclear inclusions in yellow fever. *Amer. J. Hyg.* 11, 227-299 (1930)
- David, H.: Zellschädigung und Dysfunktion. In: *Protoplasmatologia (Handbuch der Protoplasmaforschung)*, Bd. X/1, S. 1-621, M. Alfert, H. Bauer, C.V. Harding, W. Sandritter und P. Sitte, Hrsg., Wien-New York: Springer 1970
- David-West, T.S., Labzoffsky, N.A., Hamvas, J.J.: Morphogenesis of yellow fever virus in mouse brain. *Arch. ges. Virusforsch.* 36, 372-379 (1972)
- David-West, T.S., Smith, J.A.: Yellow fever virus infection. A correlation of complement-fixing antigen with histopathology. *Brit. J. exper. Path.* 52, 114-121 (1971)
- Dominguez, A.C., Baruch, E.: Histopathology of the central nervous system in Swiss mice intracerebrally inoculated with 17-D strain of yellow fever virus. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 12, 815-819 (1963)
- Estable-Puig, J.F., Bauer, W.C., Blumberg, J.M.: Paraphenylenediamine staining of osmium-fixed, plastic-embedded tissue for light and phase microscopy. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 24, 531-535 (1965)
- Goodpasture, E.W.: Yellow fever encephalitis of the monkey (*Macacus rhesus*). *Amer. J. Path.* 8, 137-150 (1932)
- Griffith, J.F., Baringer, J.R.: Experimental measles encephalitis: observations on the sequential nerve cell changes induced by virus. *Transact. Amer. Neurol. Ass.* 94, 69-71 (1969)

- Gruner, J. -E., Lavillaureix, J. : Sur quelques encéphalites virales expérimentales et leur histopathologie fine. *Rev. neurol.* (Paris) 108, 385-413 (1963)
- Itabashi, H. H., Bass, D. M., McCulloch, J. R. : Inclusion body of acute inclusion encephalitis. An electron microscopic study in a case of suspected herpes simplex encephalitis. *Arch. Neurol.* (Chicago) 14, 493-505 (1966)
- Lyon, G. : Action des immuno-suppresseurs sur une encéphalite virale (rougeole): inhibition de la réaction inflammatoire. *C. R. Acad. Sci.* (Paris) 274 D, 1878-1879 (1972)
- McCormick, W. F., Rodnitzky, R. L., Schochet, S. S. Jr., McKee, A. P. : Varicella-zoster encephalomyelitis. A morphologic and virologic study. *Arch. Neurol.* (Chicago) 21, 559-570 (1969)
- Nicolau, S., Kapciowska, L., Mathis, M. : Étude sur les inclusions de la fièvre jaune. *Ann. Inst. Pasteur* 53, 455-508 (1934)
- Nicolau, S., Mathis, M., Baffet, O. : Altérations histologiques et présence d'inclusions amariles dans l'encéphale de l'homme mort de fièvre jaune. *Bull. Soc. Path. exot.* (Paris) 30, 615-618 (1937)
- Payan, H., Toga, M., Lebreuil, G., Hassoun, J. : Lésions encéphaliques de la maladie cytomégaly à inclusions généralisées du nourrisson. Étude ultrastructurale des virocytes. *Ann. anat. path.* (Paris) 16, 527-538 (1971)
- Peters, G. : *Klinische Neuropathologie. Spezielle Pathologie der Krankheiten des zentralen und peripheren Nervensystems.* 2. Aufl. : Stuttgart: Thieme 1970
- Stokes, A., Bauer, J. H., Hudson, N. P. : Experimental transmission of yellow fever to laboratory animals. *Amer. J. Trop. Med.* 8, 103-164 (1928)
- Tellez-Nagel, I., Harter, D. H. : Subacute sclerosing leucoencephalitis: ultrastructure of intranuclear and intracytoplasmic inclusions. *Science* 154, 899-901 (1966)
- Theiler, M. : Studies on the action of yellow fever virus in mice. *Ann. trop. Med. Parasit.* 24, 249-272 (1930)
- Tischner, K. H. : Chloroquine-induced alterations in rat sensory ganglia cultivated in vitro. A light and electron microscope study. *Acta neuropath.* (Berl.) 22, 208-221 (1972)
- Torres, C. M. : Inclusions nucléaires acidophiles (dégénérescence oxychromatique) dans le foie de *Macacus rhesus* inoculé avec le virus Brésilien de la fièvre jaune. *C. R. Soc. biol.* (Paris) 99, 1344-1345 (1928)
- Wiśniewski, H., Raine, C. S., Kay, W. J. : Observations on viral demyelinating encephalomyelitis. Canine distemper. *Lab. Invest.* 26, 589-599 (1972)