

Experimentelle Herpesvirus SA 8 – Encephalitis bei Kenia-Pavianen (*Papio cynocephalus*)*

Manfred Brack, Jörg W. Eichberg, Richard L. Heberling und Seymour S. Kalter
Deutsches Primatenzentrum, Göttingen und Southwest Foundation for Research and Education,
San Antonio/Texas, USA

Experimentally Induced Herpesvirus Sa 8 – Encephalitis in Kenya Baboons (*Papio cynocephalus*)

Summary. Herpesvirus SA 8 infections are occurring naturally in African green monkeys and baboons. Neither the clinical nor the morphological sequelae of SA 8 infections in homologous or heterologous hosts are sufficiently known. Therefore, colony-born baboons of three age groups were inoculated intravenously or intratracheally, using a SA 8 strain (strain 0430) isolated from fatally infected newborn baboons. Of all experimental animals, 63% developed focal encephalitis, characterized predominantly by glial nodule formation and necrosis of nerve and glial cells. Early stages of the infection (2–5 days after infection) were accompanied by inclusion body formation or by eosinophilic nerve cell degeneration. The distribution of the CNS lesions depended largely on the inoculation route. In intravenously inoculated newborn baboons, the inflammatory foci were scattered throughout the entire brain and spinal cord, including the leptomeninges, whereas these lesions were focused on the vagal root areas within the *medulla oblongata* in the intratracheally inoculated animals of all age groups. In the intratracheally infected animals corresponding herpetic lesions were also commonly found in pulmonary ganglia or pulmonary vagal branches. The possible vagal ascendance of herpesvirus SA 8 from the primarily affected lung to the brain in intratracheally inoculated animals is discussed.

Key words: Herpesvirus SA 8 – Inclusion body encephalitis – Baboons.

* Mit dankenswerter Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn-Bad Godesberg – Br 414/1, 2

Offprint requests to: Dr. M. Brack, Deutsches Primatenzentrum, Goßlerstr. 19, D-3400 Göttingen, Bundesrepublik Deutschland

Zusammenfassung. Herpesvirus SA 8 verursacht natürliche Infektionen grüner Meerkatzen und Paviane, ohne daß bisher die klinischen oder morphologischen Erscheinungen solcher Infektionen in homologen oder heterologen Wirten ausreichend bekannt wären. Mit einem aus gestorbenen neugeborenen Pavianen isolierten Stamm (Stamm 0430) wurden deshalb experimentell koloniegeborene Paviane aus drei Altersgruppen intravenös, bzw. intratracheal infiziert. Über die dabei erzielten Veränderungen des ZNS wird hier berichtet. Bei 63% aller Versuchstiere wurden herdförmige Gliaknoten-Encephalitiden oder Einschlußkörper-Encephalitiden erzeugt. Intravenöse Infektionen führten zu regellosem Verteilungsmuster der Entzündungsherde, während nach intratrachealen Infektionen überwiegend das Einflußgebiet des *Nervus vagus* in der *Medulla oblongata* befallen war. Korrespondierende Herpesvirusläsionen wurden in Pulmonalganglien intratracheal infizierter Paviane beobachtet. Die vagale Aszendenz des Virus von der primär befallenen Lunge zum ZNS wird diskutiert.

Einleitung

Herpesvirusinfektionen sind aus verschiedenen Gründen von vitaler Bedeutung für die Gefangenschaftshaltung nichthumaner Primaten. In der Versuchstierhaltung mögen sie mit experimentellen Daten oder serologischen Reaktionen interferieren, einige resultieren bei Interspeziesübertragungen in akut tödlichen Erkrankungen der jeweiligen Fremdwirte (z.B. *Herpesvirus simiae* bei Menschen, bzw. *H. tamarinus* bei *Saguinus* spp. und *Aotus trivirgatus* oder *H. hominis* bei *Tupaia* spp., *A. trivirgatus* und *Saguinus* spp.), andere sind onkogen in heterologen Spezies (z.B. *H. saimiri*, *H. ateles*) – ausführliche Angaben hierzu bei Brack 1977.

Zusätzlich zu den oben beschriebenen Herpesviren existieren bei Affen eine Anzahl Herpesviren mit weniger oder gar nicht bekannten Eigenschaften für homologe und heterologe Wirte. Ein Beispiel dafür ist Herpesvirus SA 8, ein zunächst aus grünen Meerkatzen (*Cercopithecus aethiops*) (Malherbe and Harwin 1958; Gary et al. 1973), später auch aus Pavianen (*Papio* spp.) (Malherbe and Strickland-Cholmley 1969; Kalter et al. 1978) isoliertes Herpesvirus der serologischen Verwandtschaftsgruppe *H. hominis* – *H. tamarinus* (Stevens et al. 1968; Hampar et al. 1969; Kalter and Heberling 1971; Hull 1973). Abgesehen von den serologischen Kreuzreaktionen des Herpesvirus SA 8 sind noch die cytociden in vitro-Wachstumseigenschaften des Virus in verschiedenen Zellsystemen erarbeitet. Die in vivo-Auswirkungen von SA 8-Infektionen sind relativ unbekannt. Neurotropismus wird vermutet, da das Virus aus dem Rückenmark natürlich infizierter Meerkatzen isoliert wurde (Malherbe and Harwin 1958).

Die Isolierung eines SA 8-Virusstammes (0430) aus gestorbenen neugeborenen Kenia-Pavianen der Southwest Foundation for Research and Education (Eichberg et al. 1973) gab Gelegenheit zu experimentellen Infektionen von verschiedenen alten Kenia-Pavianen. Über die Auswirkungen der experimentellen Infektionen auf das Zentralnervensystem der Versuchstiere wird hier berichtet.

Material und Methoden

Versuchstiere. Zur Verfügung standen:

13 Neugeborene, nochmals unterteilt in je eine Gruppe von 8 Tieren für intravenöse Infektionen und 5 Tieren für intratracheale Inoculationen;

8 etwa zwei bis drei Monate alte Versuchstiere für intratracheale Infektionen und

15 etwa einjährige Paviane, ebenfalls für intratracheale Infektionen.

Als Kontrollen dienten zwei am ersten Lebenstag getötete, gesunde Neugeborene und sieben zur routinemäßigen Nierenzellgewinnung getötete Jungtiere im Alter zwischen zwei und sieben Monaten. Versuchstiere und Kontrollen waren als F₂ bis F₃-Generationen in Gefangenschaft geboren und konventionell gehalten worden.

Virus und Inoculationsmodus. Alle Versuchstiere erhielten ungeachtet von Alter und Infektionsweg 0.5 ml einer 10^{5.5}TCID₅₀/ml enthaltenden, in VERO-Zellen vermehrten Virussuspension. Intravenös wurde via *V. femoralis*, intratracheal percutan im unteren Halsdrittel der Trachea injiziert.

Materialentnahme

a) *Virologische Untersuchungen.* Zu unterschiedlichen Zeiten nach der experimentellen Infektion (Tabelle 1) wurden die Tiere unter dissoziativer Anaesthesie (Phencyclidin-Hydrochlorid:Sernylan®) und totalem Blutentzug getötet. Für virologische und bakteriologische Auswertungen wurden unter sterilen Kautelen Stücke der verschiedenen Organe, u.a. aus den Parietallappen der Großhirne und der Medulla oblongata entnommen und virologisch konventionell sowie per Explantatechnik untersucht (Technik und virologische Ergebnisse bei Eichberg et al. 1973).

b) *Histologische Untersuchungen.* Die gleichzeitige Materialentnahme für mikrobiologische Züchtungen, serologische, haematologische und morphologische Methoden erforderten den Verzicht auf Perfusionsfixierung. Stattdessen wurden die Proben etwa 1/2 h nach dem Tode der Tiere via Immersion in 10% gepuffertem Formalin fixiert. Da hier nur die Resultate am Zentralnervensystem interessieren, beschränkt sich auch die weitere technische Erläuterung darauf. Bei der Größe der Paviangehirne und der Zahl der Versuchstiere und Kontrollen waren weder Serienschnitte noch Stufenschnitte technisch realisierbar, so daß für die weitere histologische Bearbeitung Hemisphären-Querschnitte nach folgendem Schema entnommen wurden: Frontalhirn in Höhe des *Nucl. caudatus*; gegenseitiger Parietal- und Temporallappen zwischen *Sulcus centralis* und *Sulcus interparietalis*; *Cerebellum* und *Medulla oblongata* in Höhe der unteren Olive.

Dazu kamen je ein Rückenmarkquerschnitt im Bereich der *Intumescencia cranialis/caudalis* und des Thorakalmarks. Jeweils die Hälfte einer entnommenen Probe wurde in Paraplast eingebettet, der Rest für Gefrierschnitte verwendet. Darstellungsmethoden am ZNS waren zusätzlich zur routinemäßigen H.-E-Färbung folgende Verfahren: Nissl-, Klüver-Barrera-, Holzer-, Sudan III- und Sudan Schwarz B-Färbungen, Protargol-Versilberungen (Bodian) und der Nachweis degenerierter Axone nach Glees in der Modifikation nach Novotny and Novotny (1974). Den topographischen Lokalisationen der Hirnbefunde wurden die anatomischen Beschreibungen des Paviangehirns durch Davis and Huffman (1968) und Gerhard und Olszewski (1967) zugrunde gelegt.

c) *Cytometrie und Statistik.* Für cytometrische Bestimmungen der Astrocytenkerngrößen wurden lichtmikroskopisch pro Tier die größte Länge und Breite von jeweils 100 Astrocytenkernen gemessen (Leitz Orthoplan) und die Grundflächen errechnet. Die Mittelwerte und Standardabweichungen ergaben sich aus:

$$S = \frac{Sx^2 - \frac{(Sx)^2}{n}}{n-1}$$

$$\begin{aligned} S &= \text{Standardabweichung} \\ Sx^2 &= \text{Summe der Quadrate der Einzelwerte} \\ (Sx)^2 &= \text{Quadrat der Summe der Einzelwerte} \\ n &= \text{Zahl der Beobachtungen} \end{aligned}$$

Die Varianzanalyse zur Signifikanzermittlung zwischen den Versuchstieren jeder Gruppe untereinander und im Vergleich der Gruppen folgte den Formeln (Cavalli-Sforza, 1969):

$$F = \frac{\text{Varianz zwischen den Gruppen}}{\text{Varianz innerhalb der Gruppen}}$$

$$\text{Varianz zwischen den Gruppen: } \frac{S \frac{(Sx)^2}{n} - \frac{(SSx)^2}{Sn}}{a-1}$$

$$\text{Varianz innerhalb der Gruppen: } \frac{S(Sx)^2 - \frac{(Sx)^2}{Sn}}{Sn-a}$$

F = Varianzverhältnis

S = Summe

$(Sx)^2$ = Quadrat der Summe der Beobachtungswerte

SSx = Summe der Beobachtungswertsummen für alle Gruppen

n = Zahl der Beobachtungen je Gruppe

Sn = Gesamtzahl der Beobachtungen

a = Anzahl der Gruppen.

Ergebnisse

Eine informative Zusammenfassung aller experimentell durch Herpesvirus SA 8-Infektionen erzeugten Organschädigungen wird in Tabelle 1 gegeben. Insoweit es sich um spezielle Läsionen des Zentralnervensystems handelte, sind diese

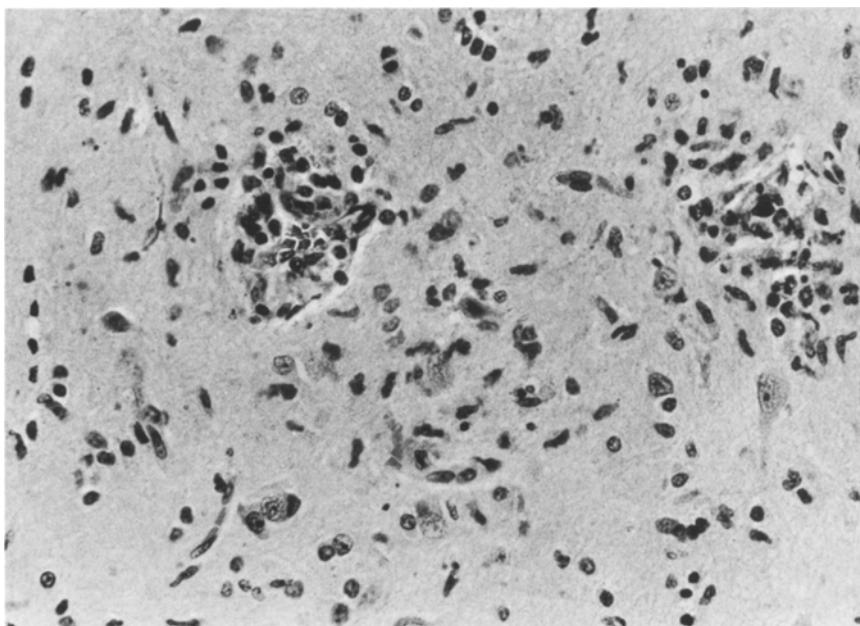


Abb. 1. (B 866): Lumbalmark: perivasculäre und satellitäre Gliaknotenbildung 8 Tage p.i. (intravenös); H.-E., 250× (Nachvergrößerung 3,5×)

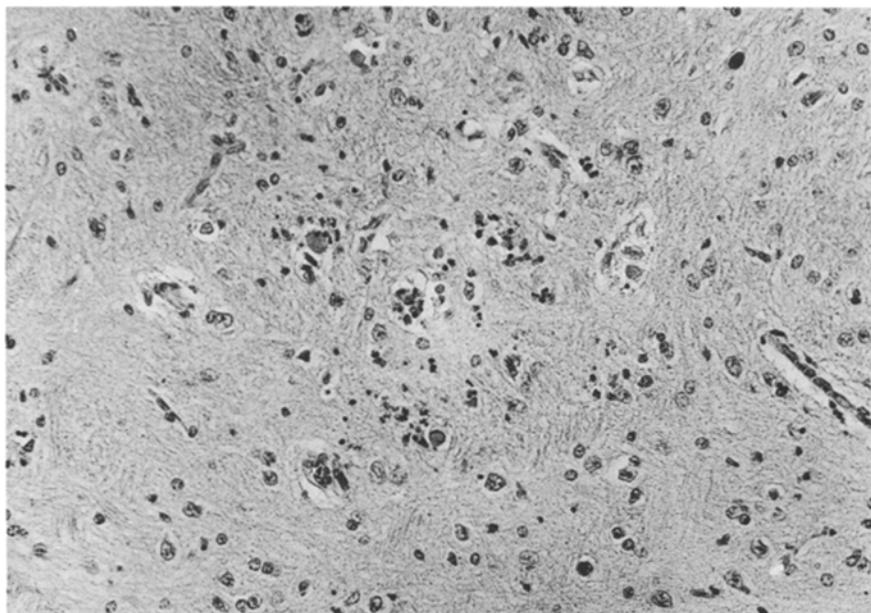


Abb. 2. (B 853): Medulla oblongata : Herpetische Ganglionzellennekrose und Gliaknotenbildung 3 Tage p.i. (intratracheal); H.-E., 160 \times (Nachvergrößerung 3,5 \times)

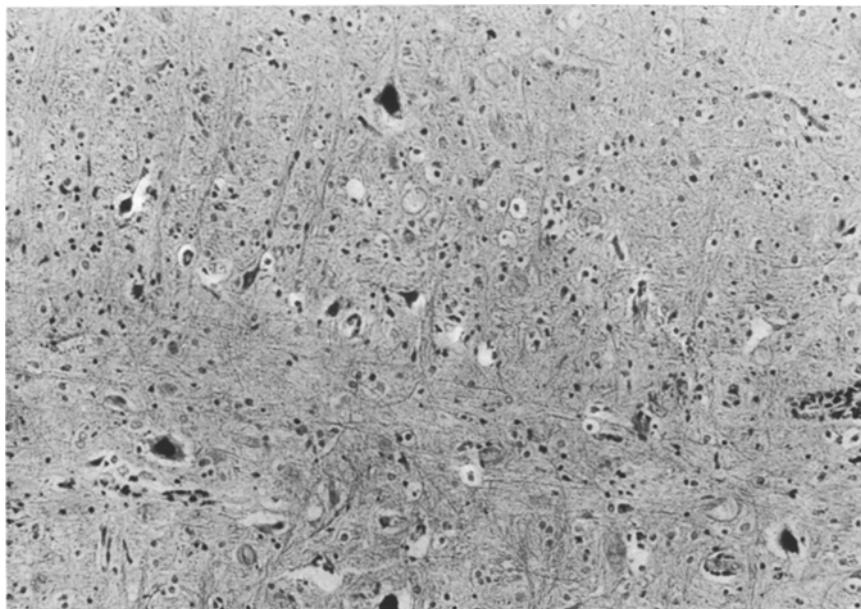


Abb. 3. (828): Medulla oblongata – Nucleus raphe: eosinophile Nervenzelldegeneration 8 Tage p.i. (intravenös); H.-E., 100 \times (Nachvergrößerung 3,5 \times)

Tabelle 1. Lokalisation Herpesvirus SA 8 – verursachter Läsionen in Pavianen

| Versuchs- gruppe | Ver- suchs- tier- Nr. | Ver- suchs- dauer (Tage) | Infek- tions- dauer | Haut | Mund- höhle | Trachea | Lunge | Kardio- vask. System | Ver- dau- ungs- kanal | Leber und Gallen- blase | Niere |
|--------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|------|----------------|---------|-------|----------------------------|--------------------------------|----------------------------------|-------|
| Neu- geborene i.v. | B 865 | 2 | — | — | — | ? | — | — | — | — | — |
| | B 858 | 2 | — | — | — | ? | — | — | — | ? | — |
| | B 843 | 5 | ? | + | — | ? | ? | — | — | — | — |
| | B 856 | 5 | + | — | — | ? | — | — | — | ? | — |
| | B 828 | 8 | — | — | — | ? | ? | — | — | — | ± |
| | B 866 | 8 | — | — | — | ? | — | — | — | ? | — |
| | B 823 | 14 | — | — | — | ? | ? | — | — | ? | — |
| | B 824 | 14 | — | — | — | ± | ? | — | — | ? | ? |
| Neu- geborene i.t. | B 846 | 2 | — | — | + | + | — | + | — | — | — |
| | B 849 | 2 | — | — | + | + | — | — | — | — | — |
| | B 826 | 3 | — | — | + | + | ? | — | — | ? | ? |
| | B 853 | 3 | — | — | — | + | — | + | — | — | — |
| | B 825 | 5 | + | + | — | + | ? | — | — | ? | — |
| 2monatige i.t. | B 819 | 2 | — | — | — | + | — | — | — | — | — |
| | B 834 | 2 | — | — | — | + | — | — | ? | — | — |
| | B 821 | 5 | — | — | + | + | — | — | — | ? | — |
| | B 839 | 5 | — | — | + | + | — | — | ? | ? | — |
| | B 822 | 8 | — | — | + | + | — | — | — | — | — |
| | B 827 | 8 | — | — | + | — | + | — | — | ? | — |
| | 9941 | 14 | — | — | + | + | — | — | — | — | — |
| | 9951 | 14 | — | — | + | + | — | — | — | — | ? |
| Einjährige i.t. | B 743 | 2 | — | — | — | + | — | — | — | — | ? |
| | B 766 | 2 | — | — | + | + | — | — | ? | — | ? |
| | B 746 | 5 | — | — | + | + | — | — | ? | ? | ? |
| | B 750 | 5 | — | — | + | + | — | — | ? | ? | — |
| | B 748 | 8 | — | — | + | + | ? | ? | ? | ? | ? |
| | B 762 | 8 | — | — | + | + | — | — | ? | ? | ? |
| | B 735 | 14 | — | — | + | + | — | — | ? | ? | ? |
| | B 744 | 14 | — | — | + | + | — | — | ? | ? | ? |
| | B 807 | 19 | — | + | + | + | ? | ? | ? | ? | ? |
| | B 808 | 30 | — | — | + | + | ? | ? | ? | ? | ? |
| | B 818 | 30 | — | — | + | + | — | — | ? | ? | ? |
| | B 810 | 60 | — | — | + | + | — | — | ? | ? | ? |
| | B 813 | 60 | — | — | + | + | — | — | — | — | ? |
| | B 806 | 120 | — | — | + | + | — | — | ? | — | ? |
| | B 832 | 120 | — | — | + | — | — | — | — | ? | ? |

i.v. = intravenöse Infektion; i.t. = intratracheale Infektion; ? = fragliche Herpesvirus 0430-Spezifität (Veränderungen auch bei nichtinfizierten Pavianen gefunden); ND = Untersuchung nicht durchgeführt

^a Nach Eichberg et al. (1974)

| Harn- blase | Lymph- knoten | Milz | Neben- nieren | Zentral- nerven- system | Neutral. Antikörper Titer ^a | | Virus-Rückisolierung ^a |
|----------------|------------------|------|------------------|-------------------------------|--|---------------|-----------------------------------|
| | | | | | Tag 0 | ter- minal | |
| - | - | ? | - | - | ND | ND | Nebenniere |
| ? | - | ? | ? | - | ND | ND | negativ |
| - | - | + | + | + | ND | ND | Milz, Niere, Nebenniere |
| ? | - | - | + | + | ND | ND | Nebenniere |
| + | - | - | + | + | ND | ND | Milz, Nebenniere |
| - | ? | - | + | + | ND | ND | Milz |
| - | ? | ? | + | + | ND | ND | negativ |
| - | - | - | - | - | ND | ND | negativ |
| - | - | ? | - | - | ND | ND | Lunge, Trachea |
| - | - | - | - | - | ND | ND | negativ |
| - | ? | ? | - | + | ND | ND | Milz, Lunge, Niere, Trachea |
| - | ? | - | - | + | ND | ND | Lunge, Trachea, Milz, Niere, ZNS |
| ND | ? | ? | - | + | ND | ND | Lunge, Trachea |
| ? | - | ? | - | - | 10 | 10 | Lunge, Trachea |
| - | - | ? | - | - | 10 | 10 | Lunge, Trachea |
| - | ? | ? | - | - | 10 | 10 | Lunge, Trachea |
| - | - | ? | - | - | 10 | 10 | Lunge |
| - | - | ? | - | + | 10 | 40 | Lunge, Trachea |
| - | ? | ? | - | + | ND | 20 | Lunge |
| ? | - | - | - | - | ND | ND | negativ |
| ? | ? | ? | - | + | ND | ND | negativ |
| ? | ? | ? | - | - | 10 | 10 | Lunge, Trachea |
| - | ? | ? | - | + | 10 | 10 | Trachea |
| - | ? | ? | - | + | 10 | 10 | Lunge, Trachea |
| - | - | ? | - | + | 10 | 10 | Lunge, Trachea |
| ? | ? | ? | - | + | 10 | 10 | Lunge |
| ? | - | ? | - | + | 10 | 10 | Lunge |
| ? | - | - | - | ? | 10 | 80 | Lunge |
| - | ? | ? | - | + | 10 | 160 | Lunge |
| - | ? | - | + | + | 10 | 10 | ND |
| - | ? | ? | - | + | 10 | 10 | ND |
| - | - | ? | - | + | 10 | 80 | ND |
| ? | - | - | - | + | 10 | 10 | ND |
| - | - | ? | - | ? | 10 | 10 | ND |
| ? | ? | ? | - | + | 10 | ND | ND |
| - | - | - | - | - | ND | 10 | ND |

zur besseren Übersicht und genaueren Darstellung in Tabelle 2 ausführlicher gebracht. Insgesamt waren bei 21 von 35 (62,8%) Versuchstiere die experimentellen Herpesvirusinfektionen mit Veränderungen nichteitriger Encephalitiden, bzw. Encephalomyleitiden verbunden. Deren histopathologische Hauptmerkmale waren multiple Mikrogliaknötchen und diffuse Gliazellvermehrungen in

Tabelle 2. Zusammensetzung der zentralnervösen Schäden bei Herpesvirus SA 8 - Infektionen

| Versuchsguppe | Versuchstier-Nr. | Infektionsdauer (Tage) | Entzündliche Gefäß-infiltrate | | Nekrose | | | | diffuse Gliavermehrung | Gliaknoten | Hämorrhagien | Kerneinschlußkörper |
|-------------------|------------------|------------------------|-------------------------------|------------------|-------------------|------------|---------|----------|------------------------|------------|--------------|---------------------|
| | | | Meningen | nervöse Substanz | Entzündungszellen | Gliazellen | Neurone | Neuropil | | | | |
| Neugeborene i.v. | B865 | 2 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | B858 | 2 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | B843 | 5 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | B856 | 5 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | B828 | 8 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | B866 | 8 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | B823 | 14 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | B824 | 14 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Neugeborene i.t. | B846 | 2 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | B849 | 2 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | B826 | 3 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | B853 | 3 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | B825 | 5 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | | | | | | | | | | | | |
| Zweimonatige i.t. | B819 | 2 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | B834 | 2 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | B821 | 5 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | B839 | 5 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | B822 | 8 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | B827 | 8 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | 9941 | 14 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | 9951 | 14 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Einjährige i.t. | B743 | 2 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | B766 | 2 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | B746 | 5 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | B750 | 5 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | B748 | 8 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | B762 | 8 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | B735 | 14 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | B744 | 14 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | B807 | 19 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | B808 | 30 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | B818 | 30 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | B810 | 60 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | B813 | 60 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| B806 | 120 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | B832 | 120 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

grauer und weißer Substanz. Dazu kamen Karyorrhexis oder Pyknose vor allem von Oligodendrogliazellen, entzündliche (lymphocytäre) Gefäßwandinfiltate mit nur schwacher Ausbreitungstendenz ins benachbarte Neuropil, gelegentlich karyorrhektischer Zerfall der Entzündungszellen und Nervenzellnekrosen mit oder ohne Einschlußkörperbildung oder eosinophile Degeneration. Einen

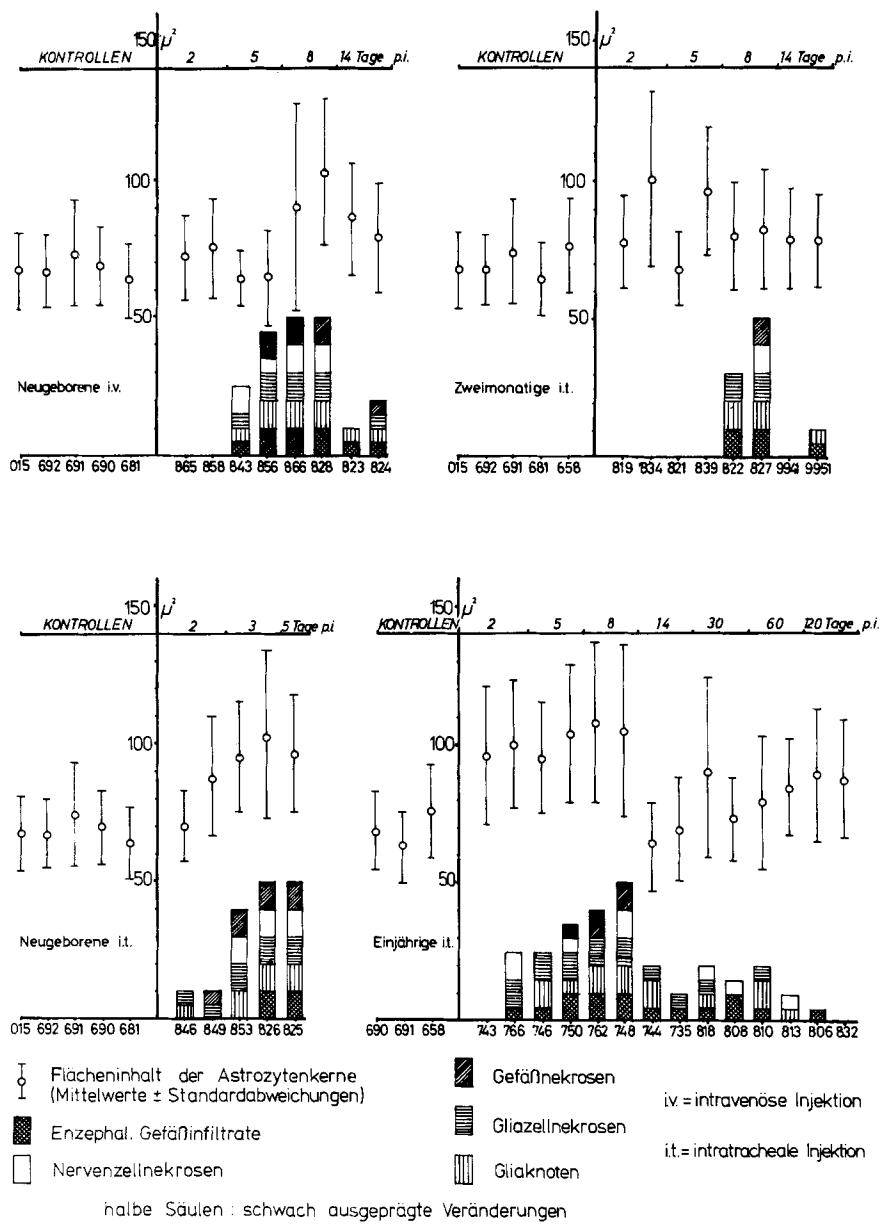
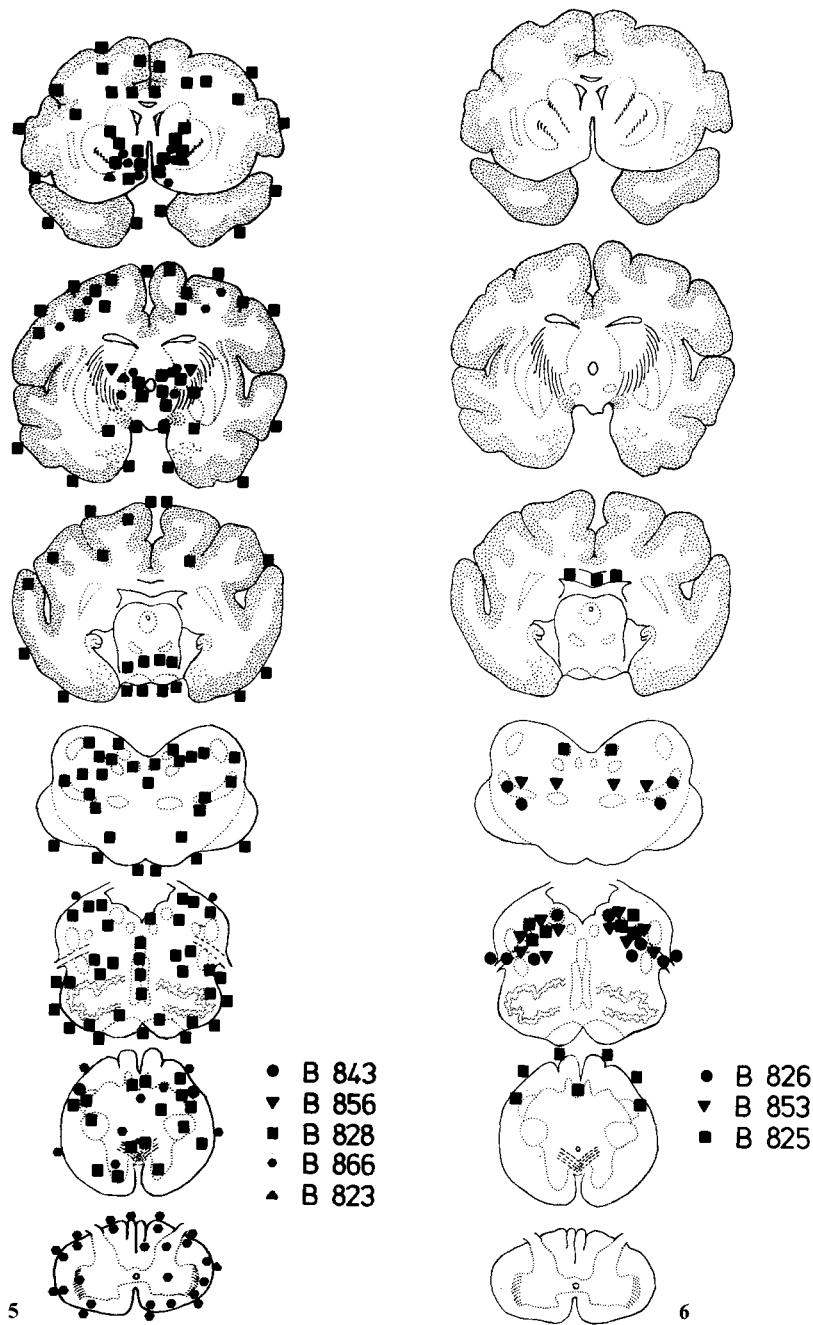
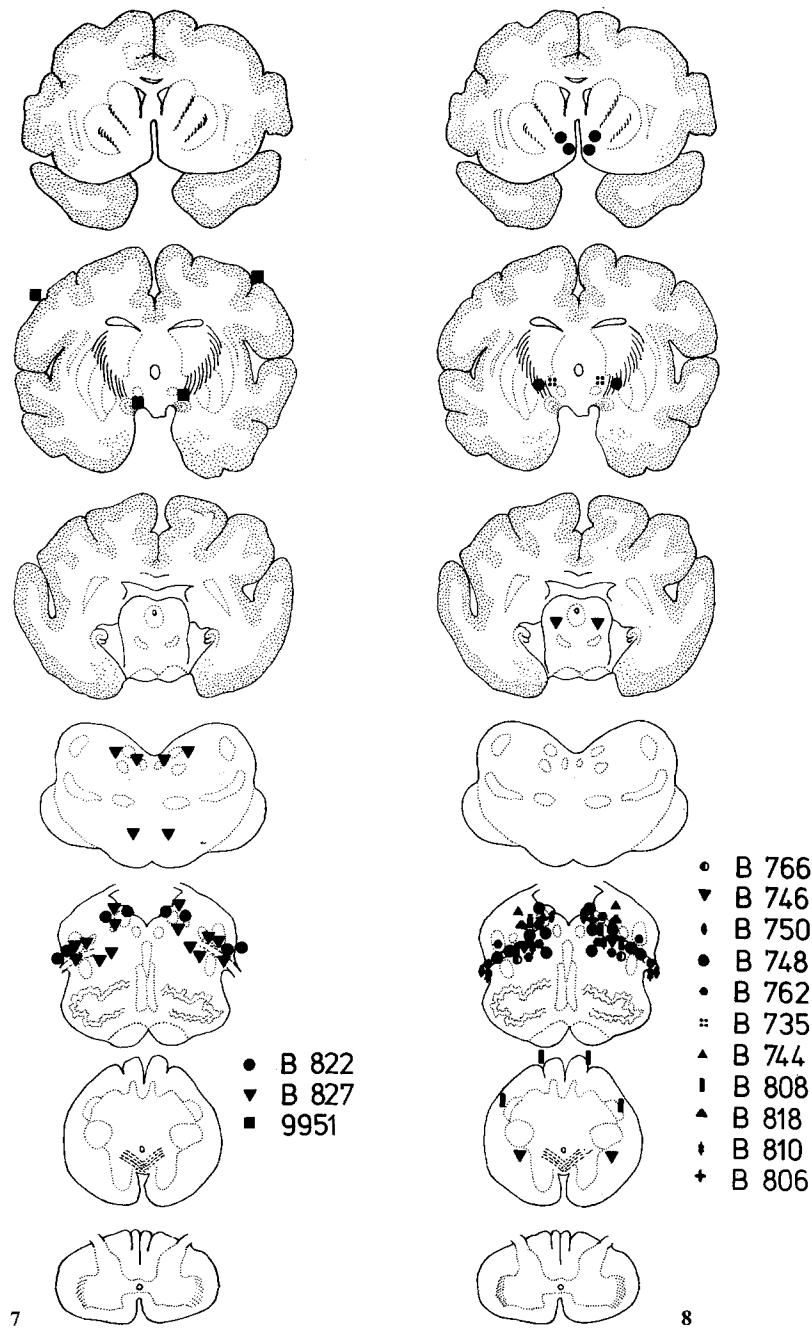


Abb. 4. Zeitablauf der Herpesvirus SA 8-verursachten ZNS-Veränderungen bei Pavianen

Eindruck vom zeitlichen Ablauf der subjektiv bestimmten Intensität und der verschiedenen morphologischen Kriterien der ZNS-Läsionen gibt Tabelle 2.

Prinzipiell entstanden interfasciculäre oder satellitäre Mikrogliaknötchen entweder perivasculär, um Reste zugrunde gegangener Nervenzellen (Abb. 1) oder im Neuropil ohne spezifische mikroanatomische Beziehungen. Die Gliaknoten



**Abb. 7.** Verteilung der Herpesvirus SA 8 – Encephalitis: zweimonatige Paviane: intratracheal**Abb. 8.** Verteilung der Herpesvirus SA 8 – Encephalitis: einjährige Paviane: intratracheal

führten auch in späteren Verlaufsstadien nicht zu Fasergliosen. Sofern Nervenzellen sichtbar in das Krankheitsgeschehen einbezogen waren, kam es zum Kernverlust, zur Homogenisierung der Perikarya und zum Verlust der Nissl-Granula (Abb. 2). Einschlußkörperbildung war gelegentlich erkennbar, deutlich häufiger gingen die Nervenzellen unter dem Bilde der sog. eosinophilen Nervenzelldegeneration mit tief-violetten, homogenen Kernen und homogen eosinophilen Perikarya unter Verschwinden der Nissl-Granula zugrunde (Abb. 3). Markscheiden und Axone blieben dabei weitgehend unberührt, niemals traten offensichtliche Entmarkungen auf.

Die Neurogliaschäden äußerten sich an der Oligodendroglia als Kernschrumpfungen und Karyorrhexis, an der Astroglia als zytometrisch erfaßbare vorübergehende Kernschwellungen. Die astrogliösen Kernschwellungen (signifikant bei beiden Neugeborenengruppen und einjährigen Versuchstieren mit 1 bzw. 5% Irrtumswahrscheinlichkeit) ließen im wesentlichen den anderen Entzündungserscheinungen parallel, traten aber schon früher in Erscheinung (Abb. 4). Nur sehr vereinzelt wurden intranukleäre Einschlußkörperchen als blaßeosinophile Gebilde in Gliazellen gefunden. Niemals führten die Gliazell- (und Nervenzell-) Nekrosen zu Einschmelzungsherden analog der Temporallappennekrose bei Herpes simplex-Encephalitiden.

Auffällig war die topographische Abhängigkeit der Entzündungs- und Nekroseherde vom Inoculationsmodus des Herpesvirus SA 8 (Abb. 5–8). Nach intraveneröser Infektion traten die Läsionen regellos über das gesamte ZNS einschließlich Rückenmark und Meningen auf, während sie sich bei intratracheal infizierten Tieren eindeutig auf die Vaguswurzeln und die umgebende *Substantia reticularis myelencephali* der *Medulla oblongata* konzentrierten. Die Ausbreitungstendenz von hier aus war gering, am ehesten trat sie in rostraler Richtung zur *Capsula interna* in Erscheinung.

Obwohl nicht Teil der hier beschriebenen Untersuchungen am zentralen Nervensystem soll ergänzend erwähnt werden, daß bei intratracheal infizierten Pavianen, und nur bei ihnen, korrespondierend Einschlußkörperbildungen und Ganglioneuritiden in pulmonalen oder peritrachealen Ganglien auftraten.

Diskussion

Tierexperimentelle Untersuchungen zu Organfunktionen oder -krankheiten haben zur Voraussetzung, daß die gewählte Versuchstierart nicht schon per se häufig an Erkrankungen des zu untersuchenden Organsystems leidet. Paviane beispielsweise werden relativ selten von spontanen Entzündungen des Zentralnervensystems und seiner Hüllen befallen (van Bogaert 1959a, b, c; Moosy 1965). Eigene Erfahrungen an etwa 300 *P. cynocephalus* der Kolonie der Southwest Foundation (allgemeines Sektionsgut) ergaben bei etwa 2% der Tiere geringgradige, focale, nichteitrige Meningitiden und bei drei Jungtieren akute septische (haemorrhagisch-eitrige) Meningoencephalitiden (Brack et al. 1975). Dies als Hintergrund zur etwa 63%igen Häufigkeit experimentell durch Herpesvirus SA 8 im vorliegenden Versuch erzeugter Encephalitiden. Mit der statistischen Signifikanz experimenteller Herpesvirus SA 8-Encephalitiden und in ihrer prinzipiellen Ähnlichkeit mit der *H. simplex*-Encephalitis des Menschen (Nekrosen, Einschlußkörper) mögen Herpesvirus SA 8-Infektionen ein Modell für homologe

Herpesvirusinfektionen von Primaten sein, zumal ähnliche Versuchsmuster bisher fehlen. So ist die Häufigkeit von *H. simiae*-Encephalitiden bei Makaken umstritten (Keeble et al. 1958; Keeble 1960; Hull 1973), ungeachtet dessen verbieten sich Experimente mit *H. simiae eo ipso* (tödliche Infektionen bei Laborpersonal). Für *H. tamarinus* als weiterem cytocidem Herpesvirus fehlen bisher Hinweise auf ZNS-Veränderungen im homologen Wirt (Totenkopfaffen = *Saimiri sciureus*) völlig, in Fremdwirten sind sie umstritten. Emmons et al. (1968) und Tate et al. (1971) sahen sie gelegentlich in spontan infizierten Nachtaffen (*Aotus trivirgatus*), umgekehrt vermißten Hunt and Melendez (1966) solche. Hinzu kommt die erhöhte Virulenz von *H. tamarinus* in Fremdwirten mit akuten, generalisierten Nekrosen in einer Vielzahl vitaler Organe (Sauer and Bishop 1963; Holmes et al. 1964; Emmons et al. 1968; Burkholder and Soave 1970). Die Folge sind u.U. intercurrente Todesfälle der Versuchstiere.

Das bemerkenswerteste Resultat der vorliegenden Versuchsreihe war die Demonstration des Zusammenhangs zwischen Infektionsweg und Lokalisation der dadurch ausgelösten Schäden am Zentralnervensystem. Intravenöse Herpesvirus SA 8-Injektion führte zu regellos verstreuten Läsionen, die damit eine gewisse Ähnlichkeit mit der *H. simplex*-Encephalitis von Neugeborenen und Kleinstkindern (van Bogaert 1961; Hudson and McFarland 1969; Stieber et al. 1961; Winkler 1969) haben.

Von diesem diffusen Verteilungsmuster nach haematogener Virusausbreitung unterschieden sich die Lokalisationen der ZNS-Schäden nach intratrachealen Infektionen grundsätzlich. Dabei spielte das Alter der Versuchstiere keine Rolle. Die Konzentration der Nekrosen und Entzündungsherde auf das Einzugsgebiet der Vagusnerven mit korrespondierenden Nekrosen und Ganglioneuritiden der Pulmonal-, bzw. Trachealganglien lassen an einen Wanderungsweg entlang des *N. vagus* vom primär betroffenen Respirationsapparat zum Gehirn denken. Möglicherweise spielt eine vagale Wanderung auch bei spontanen Herpesvirusinfektionen nichthumaner Primaten eine Rolle. Auffallend ist jedenfalls die vorzugsweise Beobachtung der ZNS-Läsionen im Bereich der *Medulla oblongata* bei *H. simiae*-Infektionen von Rhesusaffen und *H. tamarinus*-Infektionen von Nachtaffen, sofern solche überhaupt registriert wurden (Keeble et al. 1958; Keeble 1960; Gralla et al. 1966; Emmons et al. 1968; Garner and Stookey 1968; Tate et al. 1971). Beide Infektionskrankheiten gehen in einem Teil der Fälle mit Lungenveränderungen einher (Soto and Deauville 1964; Tate et al. 1971; Espana 1973).

Literatur

- Brack M (1977) Morphological and epidemiological aspects of simian herpesvirus infections. Schriftenreihe Versuchstierkunde No. 5; Paul Parey, Berlin
- Burkholder CR, Soave OA (1970) Isolation, identification, and experimental transmission of herpesvirus T from an owl monkey (*Aotus trivirgatus*). Lab Anim Sci 20:186-191
- Cavalli-Sforza L (1969) Biometrie. Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart
- Davis R, Huffman RD (1968) A stereotaxic atlas of the brain of the baboon (*Papio*). Univ. Texas Press, Austin-London
- Eichberg J, Kalter SS, Heberling RL, Brack M (1973) Experimental herpesvirus infection of baboons (*Papio cynocephalus*) and african green monkeys (*Cercopithecus aethiops*) and recovery of virus by explants. Arch Ges Virusforsch 43:304-314

- Emmons RW, Gribble DH, Lennette EH (1968) Natural fatal infection of an owl monkey (*Aotus trivirgatus*) with herpes T-virus. *J Infect Dis* 118:153–159
- Espana C (1973) *Herpesvirus simiae* infection in *Macaca radiata*. *Amer J Phys. Anthropol* 38:447–454
- Garner FM, Stookey JL (1968) Syllabus: Diseases of nonhuman primates. No ML 17368 Armed Forces Institute of Pathology Publication, Washington DC.
- Gary GW, Kissling RE, Kalter SS (1973) Herpesvirus SA 8 infection in a vervet monkey. CDC Primate Zoonoses Surveillance Report, February 1973, 6–7
- Gerhard L, Olszewski J (1967) Medulla oblongata and pons. *Primateologia* vol. II, Teil 2, Lieferung 3
- Gralla EJ, Ciecura SJ, Delahunt CS (1966) Extended B-virus antibody determination in a closed monkey colony. *Lab Anim* 16:510–514
- Hampar B, Stevens DA, Martos LM, Ablashi D, Burroughs MAK, Wells GA (1969) Correlation between the neutralizing activity of human serum against herpes simplex virus and a simian herpesvirus (SA 8). *J Immunol* 102:397–403
- Holmes AW, Caldwell RG, Dedmon RE, Deinhardt F (1964) Isolation and characterization of a new herpes virus. *J Immunol* 92:602–610
- Hudson AW, McFarland CM (1969) Disseminated herpes simplex in a newborn. A consequence of infection in the mother. *J Amer Med Wom Assoc* 208:859–861
- Hull RN (1973) The simian herpesviruses. Pp. 389–426 in „The Herpesviruses“ (Kaplan AS ed), Academic Press, New York
- Hunt RD, Melendez LV (1966) Spontaneous herpes-T infection in the owl monkey (*Aotus trivirgatus*). *Vet Pathol* 3:1–26
- Kalter SS, Heberling RL (1971) Serum neutralizing antibody titers for *Herpesvirus* in nonhuman primates. *Lab Primate News*. 10:25–28
- Kalter SS, Weiss SA, Heberling RL, Guajardo JE, Smith GC, III. (1978). The isolation of herpesvirus from trigeminal ganglia of normal baboons (*Papio cynocephalus*). *Lab Anim Sci* 28:705–709
- Keeble SA (1960) B virus infection in monkeys. *Ann NY Acad Sci* 85:960–969
- Keeble SA, Christofonis GJ, Wood W (1958) Natural Virus-B infection in rhesus monkeys. *J Pathol* 76:189–199
- Malherbe H, Harwin R (1958) Neurotropic virus in African monkeys. *Lancet* 2:530
- Malherbe H, Strickland-Cholmley M (1969) Simian herpesvirus SA 8 from a baboon. *Lancet* 2:1427
- Moosy J (1965) Central nervous system lesions in the Kenya baboon. Pp 421–439 in „The baboon in medical research“ Vagtborg H, ed.), University of Texas Press, Austin
- Novotny E, Novotny GEK (1974) A modification of the Glees silver impregnation for normal and degenerating nervous tissue. *Stain technology* 49:273–280
- Sauer RM, Bishop RW (1963) Inclusion body hepatitis in marmosets. *Lab Anim Sci* 13:790–792
- Sieber OF, Fulginiti JA, Brazie J, Umlauf HJ (1966) In utero infections of the fetus by herpes simplex virus. *J Pediatr* 69:30–34
- Soto PJ, Deauville GA (1964) Spontaneous simian giant-cell pneumonia with coexistent B virus infection. *Am J Vet Res* 25:793–804
- Stevens DA, Pincus T, Burroughs MA, Hampar B (1968) Serological relationship of a simian herpes virus (SA 8) and *Herpes simplex* virus: Heterogeneity in the degree of reciprocal crossreactivity shown by rabbits 7s and 19s antibodies. *J Immunol* 101:979–985
- Tate CL, Lewis JC, Huxsoll DL, Hildebrandt PK (1971) *Herpesvirus* T as the cause of encephalitis in an owl monkey (*Aotus trivirgatus*). *Lab Anim Sci* 21, 743–745
- Van Bogaert L (1959a) Studies on spontaneous primary encephalitides in the monkey. I. A polioencephalitis with predilection for the brain stem in the baboon (*Papio hamadryas*). *J Neuropathol Exp Neurol* 18:294–305
- Van Bogaert L (1959b) Studies on spontaneous primary encephalitides in the monkey. II. Encephalitides with a cortico-striate predilection in the baboon (*Papio hamadryas*). *J Neuropathol Exp Neurol* 18:306–312
- Van Bogaert L (1959c) Studies on spontaneous primary encephalitides in the monkey. III. Diffuse, non-suppurative meningitides and meningo-encephalitides with subacute and chronic course. *J Neuropathol Exp Neurol* 18:313–323
- Van Bogaert L (1961) Über menschliche Einschlußkörperchen-Encephalitiden. *Wien Zschr Nervenheilk* 18:123–126