

ÉRTEKEZÉSEK

EMLÉKEZÉSEK

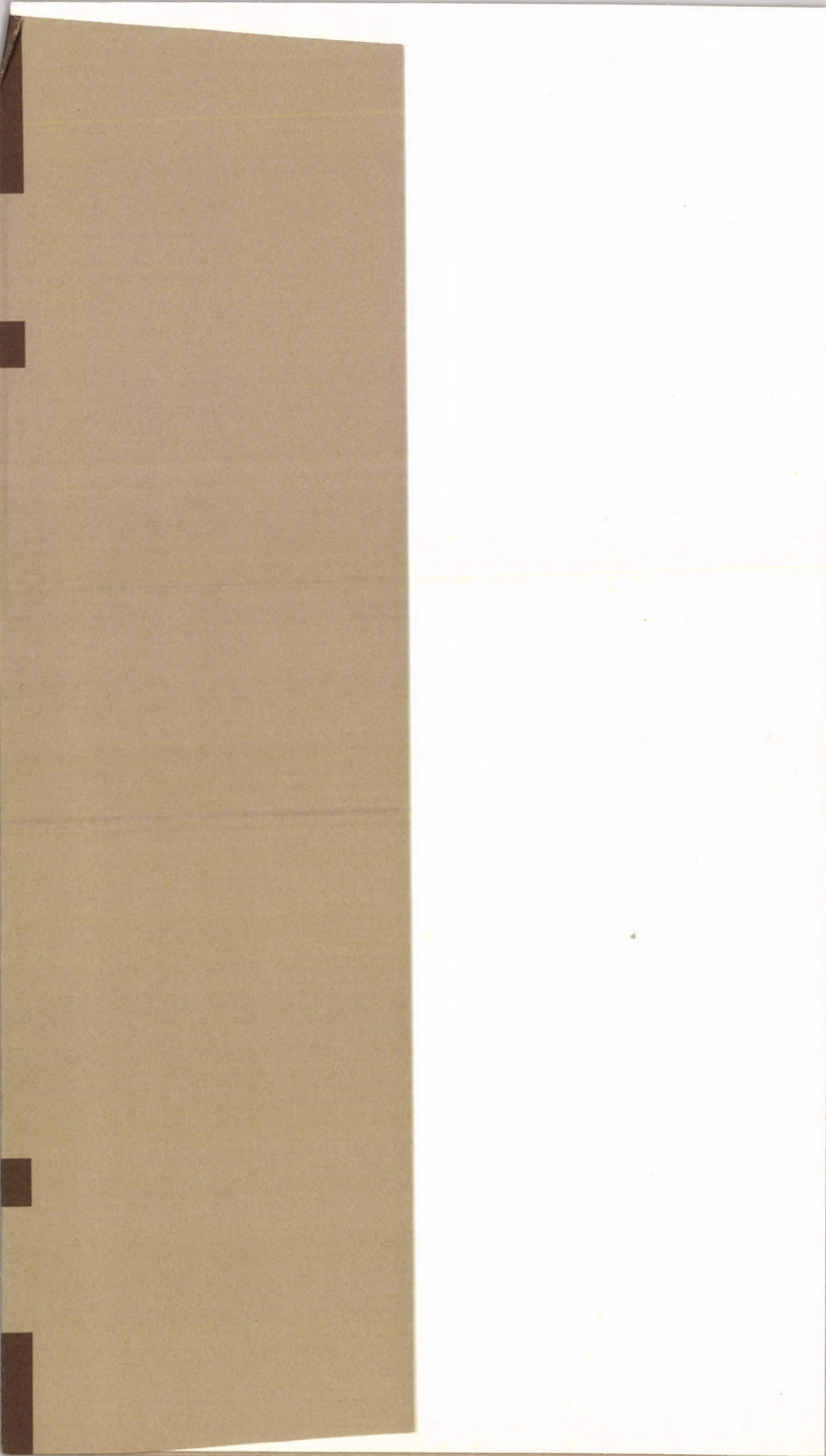
TARISKA ISTVÁN

A VÍRUS ENCEPHALITISEK
SZÖVETI REAKCIÓI



45

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST



**ÉRTEKEZÉSEK
EMLÉKEZÉSEK**

ÉRTEKEZÉSEK EMLÉKEZÉSEK

SZERKESZTI
TOLNAI MÁRTON

TARISKA ISTVÁN

A VÍRUS
ENCEPHALITISEK
SZÖVETI
REAKCIÓI

AKADÉMIAI SZÉKFOGLALÓ

1983. ÁPRILIS 12.



AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

A kiadványsorozatban a Magyar Tudományos Akadémia 1982.
évi CXLII. Közgyűlése időpontjától megválasztott rendes és
levelező tagok székfoglalói — önálló kötetben — látnak
napvilágot.

A sorozat indításáról az Akadémia főtitkárának 22/1/1982.
számú állásfoglalása rendelkezett.

ISBN 963 05 3971 3

© Akadémiai Kiadó, Budapest 1985, Tariska István

Printed in Hungary

A vírus encephalitisek szövettani reakcióit számos történelmi előzmény után 1930-ban *Spatz* (120) rendezte emlékezetes *Handbuch* fejezetében. Ma is méltányoljuk azt a felismerését, hogy valamely encephalitis kórokozójára a fénymikroszkópos szövettani elváltozások minőségéből és topographiai kiterjedéséből következtethetünk. Ezen az alapon *Spatz* egységesen vírusfertőzés következményének tekintette csoportosítása 4. tagját: a „gócós polioencephalitisek az agytörzs kiemelkedő bántalmával” csoportot. E csoport tagjairól ma tudjuk, hogy nagyrészt virulens, RNS-vírusok okozta, hagyományos, önkorlátozó, heveny encephalitisek. Csupán a lovak bornai betegségének idesorolása — több ok miatt — bizonytalan, habár ezt is valószínűleg RNS-vírus okozza.

Az idegrendszeri gyulladási folyamat sejtes reakcióinak időrendje típusos esetben eléggé jellegzetes. Először, rövid időre a granulocyták és makrophagok jelennek meg a gyulladási mezőben az alterált szövetelemek lebontására és eltakarítására. Ezeket követik a monocyták, lymphocyták, plasmasejtek: a helyi, sejtes immunreakció megvalósítói (66). Specifikus jellegüket a megfelelő immunhistologiai mód-

szerekkel lehet kimutatni (99). A bántalmazott idegsejtek körül alakjukat kirajzoló neuronophagiás vegyes gliás-haematogen sejtes csomók képződhetnek, míg a gyulladási mezőben halmozottan vagy szétszórva vannak egyéb formájú csomók és laza gliagócok. A területükben található idegsejtek fénymikroszkóppal kelthetnek ép és beteg benyomást. Alkalmassint, mint a rabiesben: lehetséges, hogy az elhaltban sok az idegsejt-degeneráció és a Negri-test, viszont szerény a gyulladás, és fordítva (27, 109).

Előadásomban csak néhány idegrendszeri vírusfertőzéssel foglalkozom. Azokkal, amelyekkel klinikai és pathológiai munkámban 1954 óta folyamatosan találkozom.

II

A vírusfertőzés mindennapos dolog az ember életében; ismert, jól definiált és ismeretlen vírussal egyaránt. Az, hogy lesz-e a fertőzésből betegség, kórszövettani értelemben gyulladás, vagy sem, sok mindentől függ: a fertőzött szervezet inherens, genetikai, valamint aktuális immunológiai, interferon termelő, stb. tényezőitől, valamint a kórokozótól. Rá kellett azonban több vírusfertőzés tanulmányozása során jönni, hogy az immunológiai reakciók a ví-

rustámadással szemben egyszer védelmi, más-szor károsító hatásúak (30, 31, 39). Nem pa-thogen antigen jelenléte a sejten is kiválthatja a T-lymphocyták agresszióját (pl. a hepatitisés májban, a kanyaró antigen komplement je-lenlétében az idegrendszerben stb.) (58, 76, 134). A vírusfertőzésnek és az ellene megnyilvá-nuló szervezeti védekezésnek több módja, útja és kompromisszuma van, mint amennyit eled-dig többé-kevésbé megismertünk. Nem világos a természet spontán folyamatában, hogy vala-mely vírus bejutása a szervezetbe válik-e és mikor válik aktív fertőzéssé, kivált-e véde-keztést, betegséget, vagy békés kiegyezés jön-e létre a vírus és a fertőzött szervezet között. Modellkísérletek állatokon szolgálnak több magyarázattal is, ha a fertőzött állat életkora, ellenanyagkészlete, az antigenek és ellenanya-gok elhelyezkedése stb., mono- vagy oligoclo-nalis jellege változatosan manipulálható (22). Az is lehet, hogy vírus keltette, nem specifikus megbetegedés kezdődik: parainfekciós, postin-fekciós encephalitis, encephalopathia vagy el-velőtlenedés (19, 20, 70). Találtak azonban herpes vírust demens személy agyában minden reakció nélkül, és különböző vírusok emelke-dett ellenanyag-szintjei mutathatók ki a vérsavóban és agy-gerincfolyadékában, vírus jelenléte nélkül (73, 74, 78). Találtak szklerózis multiplex idegrendszerben parainfluenza I.

(64, 134) és több más vírust, amelyeknek éppúgy nem hisszük, hogy köze lenne a multiplexes folyamathoz, mint a herpes vírusnak a dementiához. *Gibbs és Gajdusek* (40), a Mariana-szigeteken endemiás amyotrophiás lateralsklerosisban és más degeneratív idegrendszeri betegségben elhaltak agyában kórokozó vírus után kutatva, sejt- és szövettenyészetekben többféle vírust bukkantak, amelyek jelentőségéről, bejutásáról, reakcióiról semmit sem tudtak felderíteni.

A vírus bejutása az idegrendszer sejtjeibe biológiai védelmi hibának vagy hibák sorozatának következménye, méginkább az, ha a vírus genom a sejtben megkezdheti kifejteni specifikus hatását. A herpes vírus és a parainfluenza I. fenti példáit lehet úgy értelmezni, hogy *kórokozó vírusfertőzést sem követ mindig betegség.*

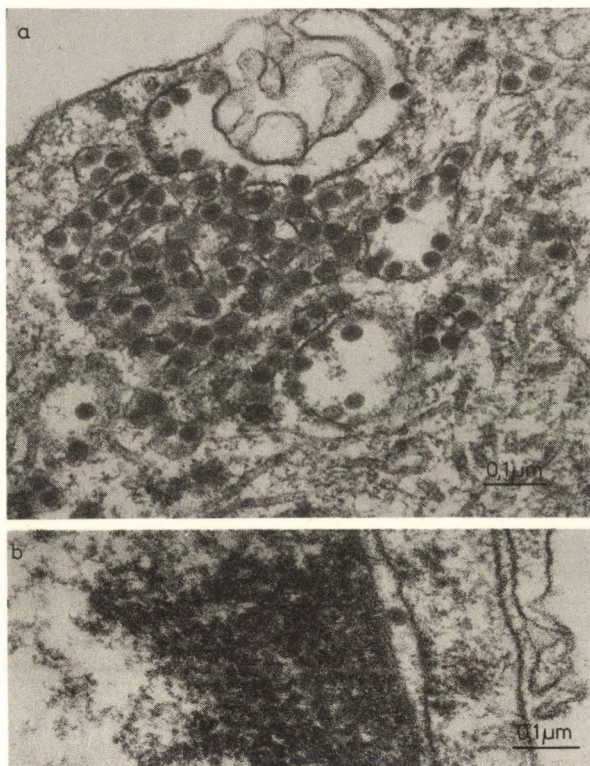
III

Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)

A JC és a BK elnevezésű polyoma vírusok példáját figyelembe véve, be kell látnunk, hogy a hagyományos vírusoknak valószínűleg egész sora létezik, amelyekről nem tudjuk, mikor, mily módon, milyen tünetek között fertőződik

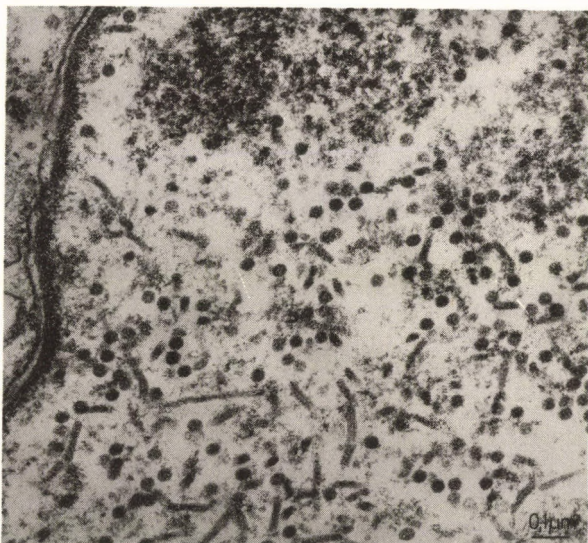
velük emberek sokasága (35, 100). Az életkor emelkedésével párhuzamosan ui. mindkét említett vírussal szemben a népesség emelkedő száma ellenanyagot termel. A BK-vírus mégis aktiválódhat, amikor is a terhesek 3,2%-a vizelettel üríti, egyébként tünetmentesen (17). A JC-vírus pedig bizonyos körülmények között kórokozóvá válhat: ez a PML.

A JC-vírus, amikor a PML idegrendszeri betegség kórokozójává válik, egyedi vírus-sejt és vírus-szervezet viszonyt valósít meg. Kórszövettani elváltozásuk kis, esetleg egybeolvadó góciókban *velőshüvely*-, súlyosabb esetben *axonpusztulás*, mikroglia és intenzív astrocyta proliferációval. *Eosinophil* záradéktestek vannak a megnövekedett oligodendroglia sejtmagban. Az egyszerű sudanophil lebontás a hypertrophiás astrocyták hálózatában van szemcsés-sejtekben (5). Egyes astrocytákban lebonyozott *óriás mag* alakul ki. A nekrozisok többsége a fehérállományban helyezkedik el, de bőven van belőlük a kéreg és a törzsdúcok szürkeállományában is. Sem gyulladáshoz vezető beszűrődés, sem gliás elsáncolás nincs a góciókban és körülöttük. Csak szemcsés-sejtes elta-
karítás van (106). Az inklúziós oligodendroglia *JC polyoma-vírus gyár* (142). A vírustermelés morfológiai folyamatát oligodendrogliaiban 1980-ban *Mázló Máriával* közöltük (91). A vírus-összeszerelés a sejtmagban megy végbe. A



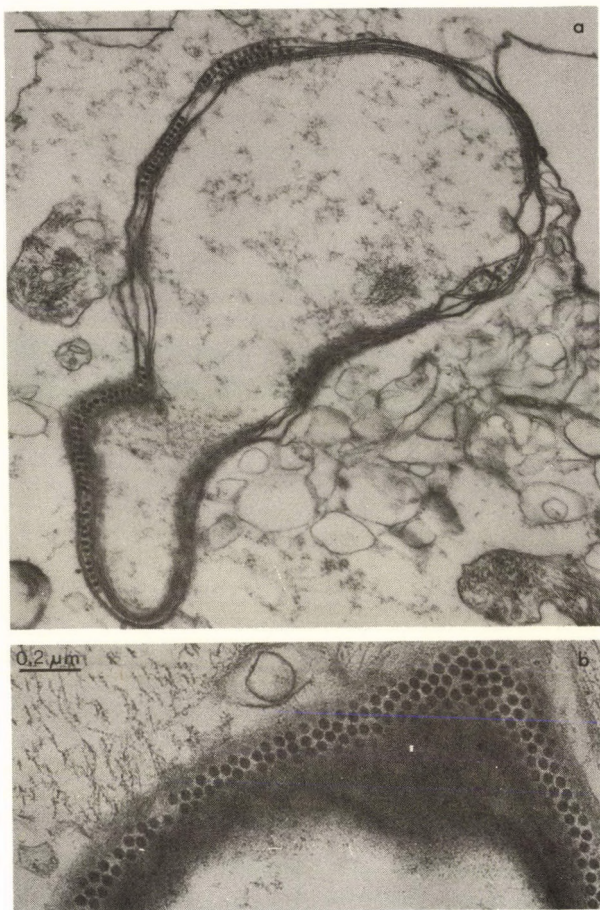
1. ábra. *PML.* *a* Oligodendroglia cytoplasma részlet.
 JC virion. Penetrálás és a sejthártya részletével
 burkoltan, csoportosulás; *b* Oligodendroglia-sejt
 maghártya lemezei között virion áthatolás
Acta Neuropathol. (Berl.), 49, 133–143, 1980.

cytoplasmában a virion a sejthártya magára burkolt részével vándorol a mag felé (1a,b ábra), s amikor a perinuclearis részbe és onnan a



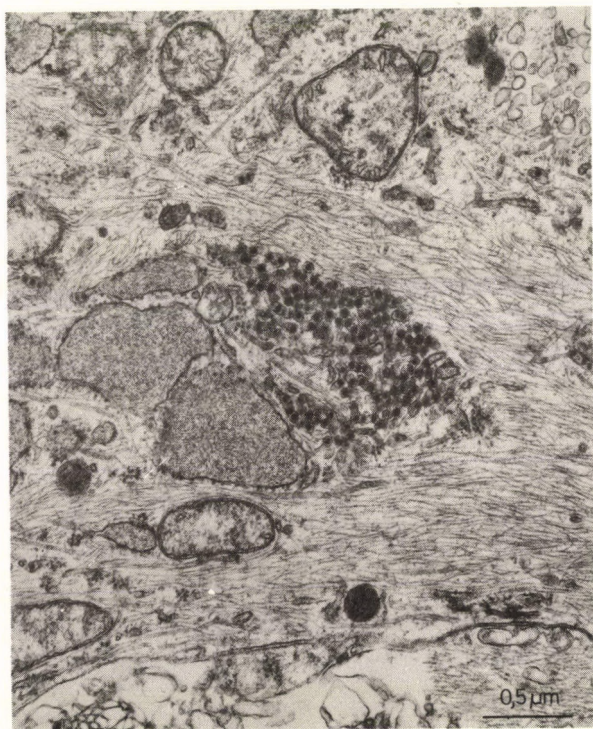
2. ábra. PML. Oligodendroglia részlet. Korai filamentosus vírusrészecskék és virionok sejtmagban

magba bejut, nucleinsava kiszabadul és a fertőzés a sejten nem mutatható ki. Ez az eklipszis fázis, amely után a sejt maganyagának rovására a korai filamentosus formájú (2. ábra) vírusanyag sokszorozódik és ennek felszabadulásával érik meg később a virion a maghártya belső felszínéhez közel szeder (icosaaeder) alakúvá. Az oligodendroglia és a myelin normális viszonya teszi térben lehetővé, hogy a virionok a myelinlemezek között peregnek ki a sejtközi térbe (3. ábra). A vírus-sejt-viszony az

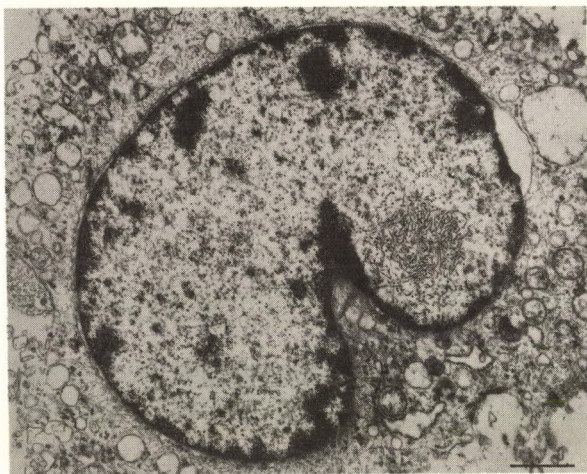


3. ábra. PML. *a* Axonpusztulás. A myelinhüvely lemezei között JC virionok; *b* Az elhalt velőshüvely külső felszínén kristályformában rendeződő virion-halmaz

oligodendroglia pusztulásával végződik, maga után vonva a megfelelő myelinsegmentum pusztulását. Az astrocytáknban sokkal ritkább a virion-termelő produktív fertőződés, mint az oligodendrogliaiban (93). A vírustermelés lényegi mozzanatai a rostos astrocytáknban (4-5.



4. ábra. *PML*. Rostos astrocyta sejttestében
sejthártyába burkolt virion-vándorlás.
Acta Neuropathol. (ibidem)



5. ábra. *PML*. Astrocyta, produktív
JC vírusfertőzés. Lobularis magátalakulás.
Filamentosus vírusrészecskékből álló
záradéktest. [In: Lapis (szerk.):
Az orvosi virológia aktuális kérdései.
Medicina, 1978. 373 old.]

ábrák) hasonlóan folynak le, mint az oligodendrogliaiban. Két különbség azonban van. Az egyik az, hogy az astrocyta plasmájában kevés a vándorló virion és nem következik be a fertőzött sejt lysis. A másik: azokban a PML-esetekben, amelyekben az astrocyták vírusfertőzöttek, elmarad az óriás astrocyták képződése, míg a nem fertőzöttekben sok az óriásmagvú astrocyta. Ez az emberben nem onkogen DNS-vírus az oligodendroglia-sejtek-

ben virionná érik, viszont a viriont nem termelő ún. nem-permisszív állatokban (hőrcsög, majom) onkogen (57). A vírus ezen sajátja okozhatja a nem-permisszív astrocyták transformatióját azokban az esetekben, amelyekben az astrocyták nem produktívan fertőzöttek. A sejtes gyulladás elmaradását valószínűleg az erőteljes immunszuppressziós kezelés okozza (121), amelyet az alapbántalomnak tekinthető lymphoproliferatív megbetegedés, veseátültetés stb. gyógyítása érdekében végeztek.

A JC-vírus rejtőzködésének helye a szervezetben, az ismeretlen módú fertőzéstől a PML megnyilvánulásáig, nem ismert. Nem tudjuk, érvényesül-e az az eléggé általános jelenség a JC-vírus perzisztenciájában, hogy a lymphoreticularis szövetben folyik le a multiplikáció, amivel a vírus eleve módosítja az ellene folyó szervezeti ellenőrzést. A PML azonban néhány „spontán” megbetegedéstől eltekintve, védekezési teljesítményeiben gátolt „immunkompromisszumos” szervezetben jelent meg, a nyirokrendszer hiányos teljesítménye innen magyarázható.

IV

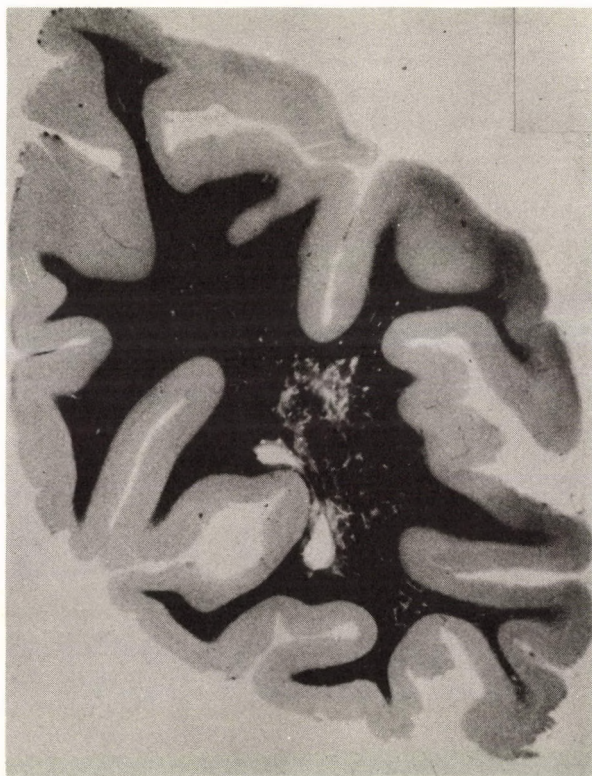
Kanyaróvírus okozta agyi betegségek

Hasonlóan szegényes sejtes gyulladáshoz re-
akcióval találkozunk olyan gyermekek agyá-
ban is, akik immunuszuppressziós kezelésük
közben — néhányan azonban jóval az előtt —
kanyarófertőzésben szenvedtek. Utóbbiak ka-
nyarót követően hetek-hónapok múlva súlyos,
rövid kórlefordulású idegrendszeri tünetektől
szenvednek. A meghaltak agyában az ideg- és
az oligodendroglia-sejtek nagy száma megra-
kott mag- és plasmazárvánnyal, amelyben
immunfluorescentiával és elektronmikroszkóp-
pal a kanyaróvírus nucleocapsidját lehet felis-
merni (3, 47, 76, 134). Az immunuszuppresszív
*kanyaró encephalomyelitisek (encephalopa-
thiások)* vérsavójában a kanyaró ellenanyag-
termelés szintje alacsonyabb, mint SSPE-ben,
de az agy-gerincfolyadék is tartalmaz ellena-
anyagot. Ez a kanyaróvírus helyi persistentiájá-
nak jele.

Ezzel együtt a kanyaróvírus ötféle klinikai és
ideg-kórszöveti megnyilvánulással kapcsol-
ható össze (9). Ezek:

a) *Heveny kanyaró encephalitis* a kiütéses
szakban vagy azt megelőzőleg, ill. követőleg.
Érfali és érköri granulocyták, monocyták
beszűrődés, elkeveredve mikroglia-sejtekkel és

zsírtartalmú szemcsés-sejtekkel. Hetekig tartó túlélés esetén kiterjedtebb a molyrágásszerű velőtlenedés és a rostos astrocytosis (6. ábra). Ezek a Wohlwill- és Greenfield-féle típusok. Az oligodendrogliában kis számban ugyancsak



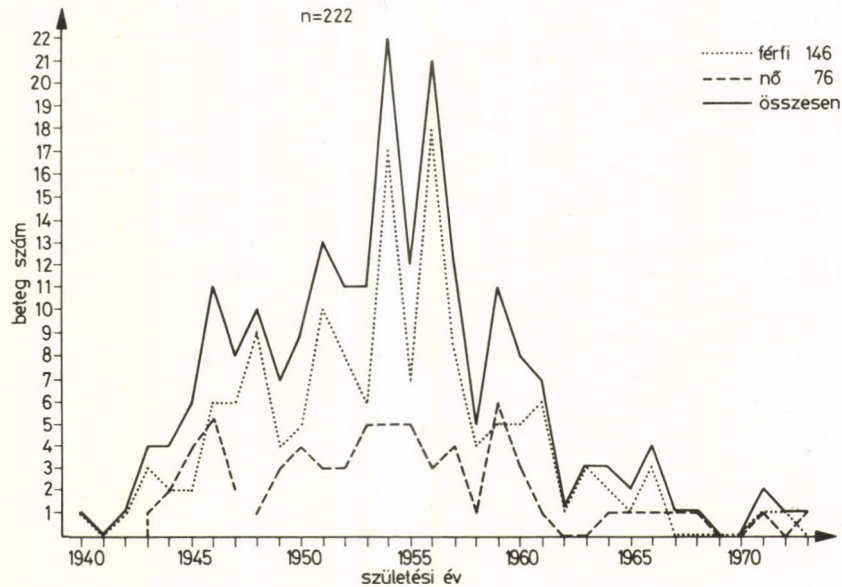
6. ábra. Felnőtt korban, kanyaró után kialakult molyrágásszerű velőtlenedés

lehet magzárvány (1). Évek múltán az elvelőtlenedés utal a lezajlott folyamatra, de a multiplex szklerózistól eltérő formában (Walthard-típus).

b) *Heveny para- és postinfekciós kis perivénás encephalitis*, mikroglia burjánzással és elvelőtlenedéssel. Habár kivételesen ko-kultivációs technikával vírust is izoláltak ilyen agyból (58), mégis ez inkább a véletlen játéka, mivel a kanyaró encephalitisesek agy–gerincfolyadékában nincs immunglobulin képzés, nincs kanyaró-antigen, s így valószínű, hogy az elvelőtlenedés a vírusbetegség által megzavart immunreguláció, mintsem idegrendszeri vírust-fertőzés következménye. Erre utal az is, hogy agy–gerincfolyadékban újabban bázikus myelin proteint mutattak ki (58).

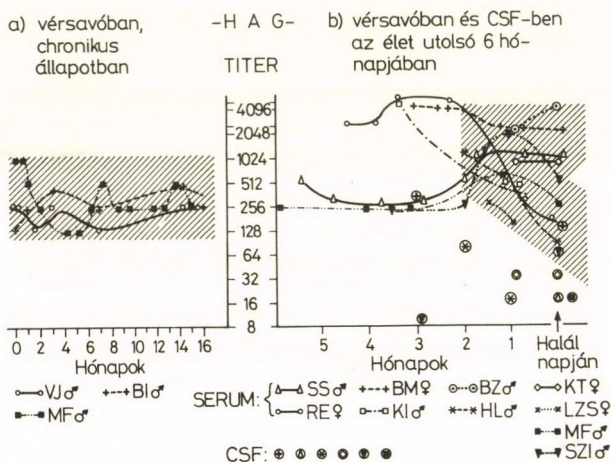
c) *Heveny encephalopathia a postexanthemás szakban* a 7–10. napon tudatvesztéssel, epilepsziás görcsökkel, esetleg psychotikus tünetekkel. Az agyban mélyreható az anoxiás–vasalis pusztulás.

d) *Szubakut szklerotizáló panencephalitis (SSPE)*: második betegség, évekkel, akár évtizedekkel a kanyaró megbetegedés után. Lassú, monoton és jellemző tünetekkel járó szubakut, esetleg fázisos, vagy krónikus lefolyású, láztalan encephalitis. Epidemiológiája Magyarországon sajátságos Gauss-görbe formát mutat (7. ábra). A vírus minden antigenjével szemben magas vagy extrém magas az ellena-



7. ábra. SSPE előfordulása a megbetegedettek születési éve szerint: Az 1969-ben bevezetett kanyaró elleni védőoltás az SSPE megbetegedések számát az oltottak között minimumra csökkentette

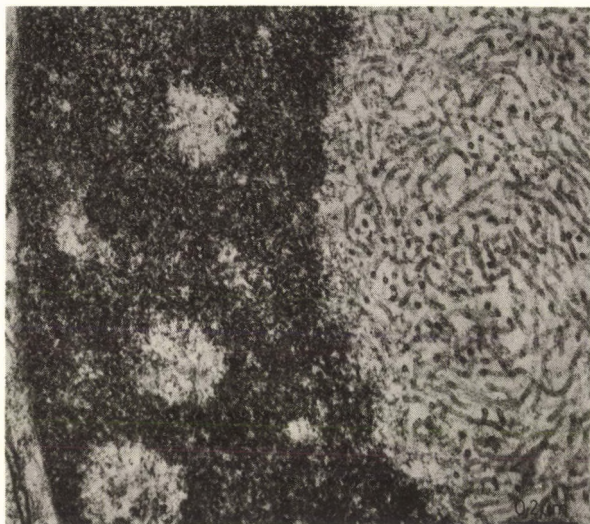
nyag-tartalom a vérsavóban és az agy-gerincfolyadékban (18, 72, 104). *Fornosival* és mások együttműködésével (33) 8 betegen éveken át, néhányban csak életük utolsó félévében követték a haemagglutinatio-gátló ellenanyag-szint ingadozását és arra következtettünk, hogy az ingadozás jelzi a klinikai tünetek rosszabbodását és javulását (8. ábra). A betegség utolsó szakában pedig az addig közepes ellenanyag-szint vagy extrém magasra emelkedik, vagy fordítva, az extrém magas érték gyorsan lecsökken.



8. ábra. SSPE. Kanyaró haemagglutinatio gátlás titeringadozás SSPE betegek vérsavójában és agy-gerincfolyadékában

Ez az immunológiai viselkedés véleményünk szerint azzal magyarázható, hogy a vírusreprodukciónak az agyban fázisokban történik. Erre lehet következtetni abból is, hogy vannak betegek, akiknek életében vett agyi biopsziás anyagában az ideg- és oligodendroglia sejtek nagy számában vannak jelen kanyaró nucleocapsidot tartalmazó inclusiók, de haláluk után készült szövettani metszeteikben csekély számúak vagy hiányoznak.

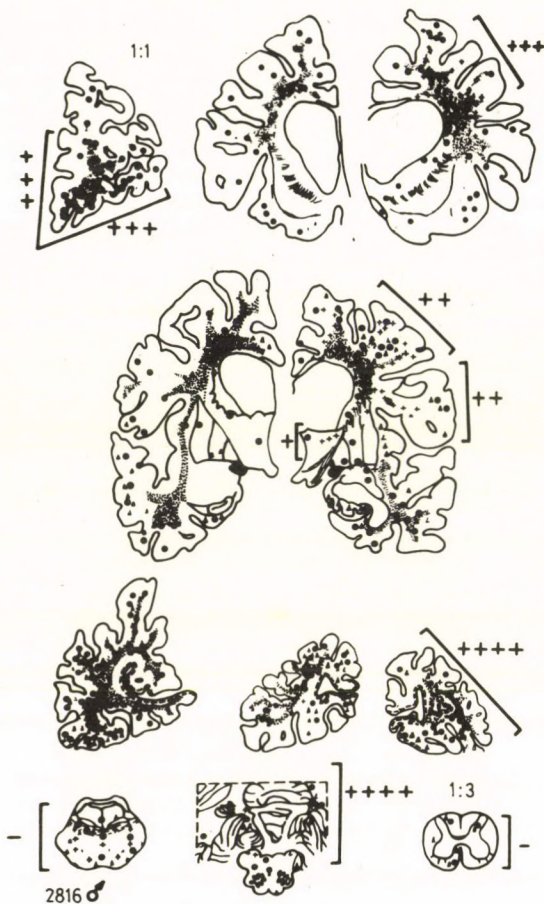
Ötven, laboratóriumunkban feldolgozott SSPE-agyból 27-ben találtunk fénymikroszkópos vizsgálattal eosinophil záradéktestet. Az inclusiót, elektronmikroszkóppal vizsgálva, sima felszínű kanyaróvírus nucleocapsidok alkotják, amelyek főleg a sejtmagban helyezkednek el (89) (9. ábra). A sejtestben a fénymikroszkóppal látható záradéktestek és az elektronmikroszkópos vírusrészecskék ritkák. Valójában, hosszas kereséssel, *Mázló Mária* munkatársammal találtunk sima felszínű nucleocapsidokat a fénymikroszkóposan inclusio-mentes esetekben is (1975). A vírus bejutásának módja az ideg- és az oligodendroglia sejtekbe, ill. eltűnése azokból, felderítetlen. Kísérleti munkák szerint számolni lehet a vírus antigensajátságainak variációjával, neurotrop mutáns képződésével, amely a gazdaszervezet védelmi mechanizmusa ellenére SSPE vírus-variánst hoz létre (105). Szerepe lehet annak, hogy a



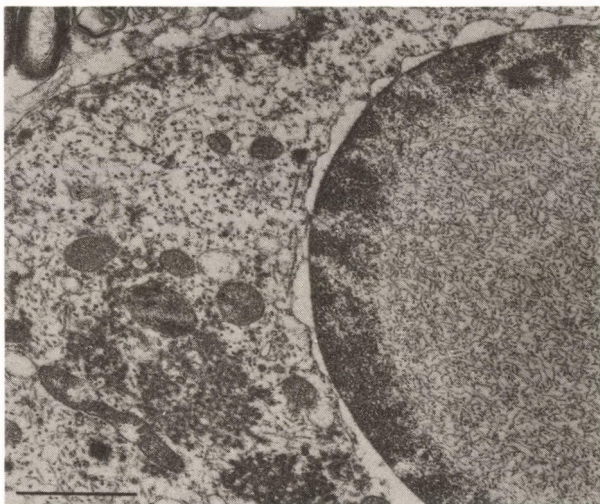
9. ábra. SSPE. Oligodendroglia sejtmagban
kanyaró vírus sima felszínű nucleocapsid halmaza

kanyaróvírus a nyirokszervekben sokszorozódik és a lymphocytákhoz tapadva kering. Az SSPE antigen indirekt immunfluorescens módszerrel felfedezhető az idegrendszeri sejtek sokaságában akkor is, ha az agyban záradéktestet és vírust csak elektronmikroszkóppal lehet felismerni. Annak feltárására, hogy kanyaró-antigenek milyen sejtféleségekben vannak jelen, indirekt immunfluorescens vizsgálatot végeztünk *Karasszon Dénessel* és más munkatársakkal (32). A fluorescencia azokon a területeken volt a legerősebb, amelyeket leg-

inkább sújtják az infiltratív-proliferatív elváltozások (10. ábra). Az antigenek kiterjedt jelenléte a sejtekben és folyamatos kibocsátása az ingere a magas antitest-termelésnek. Rongyos felszínű nucleocapsid ritkán fordul elő, s ha igen, az a cytoplasmában van (11. ábra). Immunszuppressziós kezelés után elhalt leány biopsziás anyagában találtunk bőven rongyos felszínű nucleocapsidokat a cytoplasmában a sejthártya közelében is, de nem az alá rendeződve. Így a bimbózás — ami kanyaró Leningrád 16 vírussal fertőzött sejttenyészetben jellegzetes (88) — nem következett be. Ebből jogosan következtettünk arra, hogy (1) az SSPE vírus replikációja féken tartott és defektusos, a fertőzött sejtekből az antigen-kibocsátás mégis folyamatos; (2) a sima nucleocapsid tubulusok jelenléte a sejtekben, ellenanyagtól védett helyen a hibás multiplikáció kifejezője; (3) replikációs aktivitást azonban csak a rongyos szélű nucleocapsidoknak tulajdoníthatunk (130). A vírusrészecskék intracellularis perzisztenciája elvileg a sejtes immunitás elégtelenségére utalna. Ennek mikéntjére csak mostanában kezd fény derülni. Az SSPE-betegek nagy részének agyi sejtjeiben ui. hiányzik a vírusnak a sejthártyához kötött fehérjéje [membrana-(M-)protein] vagy mennyisége csökkent. Így az ellenanyag-termelés mennyisége is vele szemben elégtelen. Az M-protein a



10. ábar. SSPE. Kanyaró-antigen jelenlétének
 schemás topikai feltüntetése. Indirekt
 immunfluorescens vizsgálat

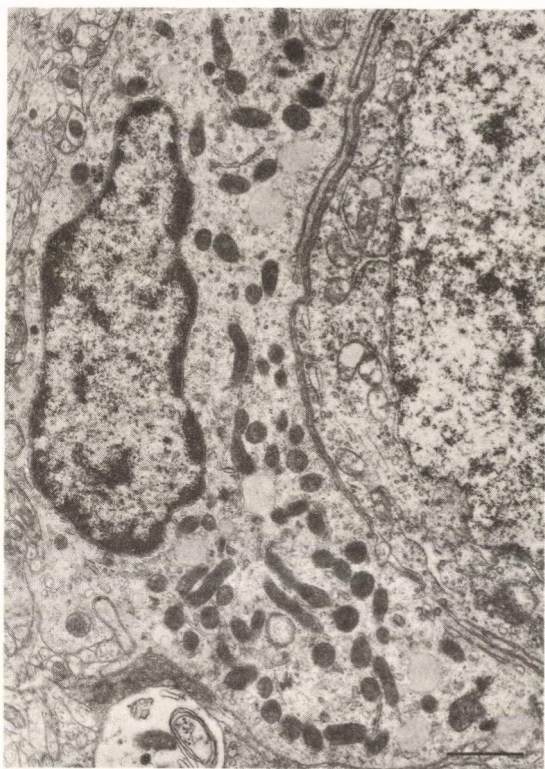


11. ábra. *SSPE*. Oligodendroglia mag részletében
sima, plasmájában rongyos felszínű kanyaró-vírus
nucleocapsid halmazok a maghártyához közel.
[In: Lapis (szerk.): Az orvosi virológia aktuális
kérdései. Medicina, 1978. 369. old.]

rongyos felszínű nucleocapsidokkal a sejthártya belső felszínén vagy ahhoz közel helyezkedik el. Feladata, hogy a kanyaróvírus két fő glycoproteinjét, a haemagglutinint és a fusiósproteint, stabilizálja, mielőtt a bimbózás megtörténik. Ezeknek a glycoproteineknek szerepük van az *SSPE* vírus-replikáció befejezésében, a köpenyképzésben. Hiányukban a fertőzés nem produktív: virion nem termelődhet (58, 134). S valóban, *SSPE*-ben viriont

eleddig senki sem látott, de még az SSPE-beteg anyagából leoltott szövettényészetben is a nucleocapsidok a sejtben helyezkednek el, távolabb a sejthártyától, és bimbózás nem következik be. Azaz: a fertőzés a vírus fennmaradása szempontjából megrekedt, miután a virion nem képes a makroorganizmusból kijutni (75). A vírus-perzisztencia valószínűleg egyik, gyakori mechanizmusa (kanyaró, rubeola, herpes), hogy erőteljes és specifikus ellenanyag-termelés mellett olyan csekély mennyiségű vírus-antigen jelenik meg a sejtfelszínen, hogy az elégtelen a cytolysis kiváltására.

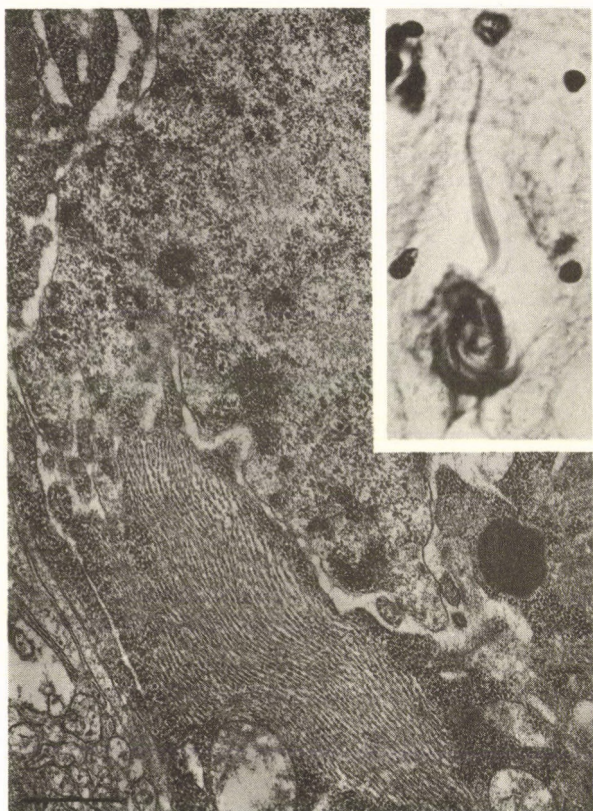
Az SSPE szöveti reakciói, azonos klinikai tünetgazdagság vagy -szegénység, változó betegség tartam esetén is lehetnek egyénekenként szegényesek és gazdagok (77). A kóroki értékű inclusio az esetek mintegy 60%-ában van jelen az oligodendroglia és az idegsejt magjában, jóval ritkábban a plasmájában. Az inclusio átkaroló glia-reakciót válthat ki (12. ábra), amely az inclusiós sejt körül sűrű, távolabb attól laza, összetétele főleg pálcasejtes mikroglia vagy plasmás astrocyta. Az astrocytáknak és az infiltráló sejtekben vírustartalomról nincs közlés, keringő lymphocyták kis számában azonban antigent találtak. A reaktív astrocytáknak elektronmikroszkóppal nem specifikus sphaeroidok, myelin-szerű, vagy más alakú záradék- és Gonatas-testek, krónikus



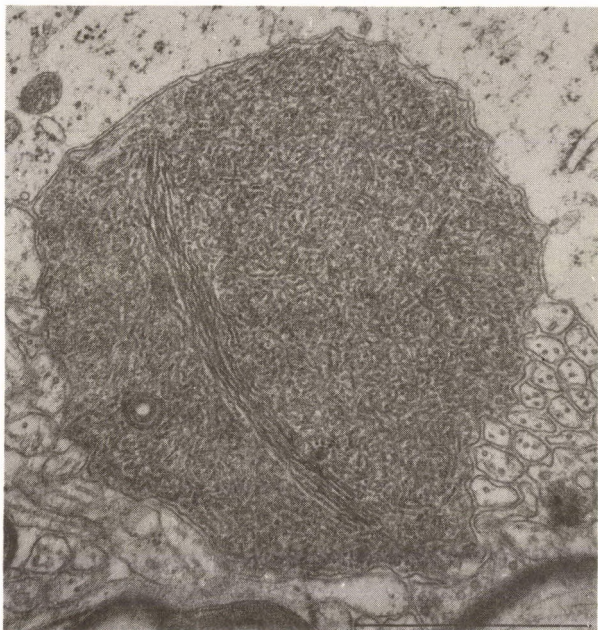
12. ábra. *SSPE.* A fertőzött idegsejtet erősen aktív (sok mitochondrium) mikroglia karolja át

esetekben az idegsejtekben Alzheimer-féle fibrillaelváltozások (13. ábra) jelenhetnek meg.

Az *SSPE*-vírusfertőzésre főleg az oligodendroglia- és az idegsejt fogékony (126). A nucleocapsidokból álló inclusio kivételesen dendritek-



13. ábra. *SSPE.* *a* Idegsejt plazmájában hajfonatszerűen elhelyezkedő kóros tubulus köteg: Alzheimer-féle neurofibrilla degeneráció;
b A betét az n. oculomotorius mag idegsejtjében. mutatja a neurofibrilla degenerációját



14. ábra. SSPE. Kanyaróvírus, sima nucleocapsidok, dendritben. (Proc. VIIth Internat. Congr. Neuropath. Vol. I. 1975. 14. old.)

ben is látható (14. ábra). Ez az oligodendroglia- és idegsejten belüli vírusvándorlás jelének tekinthető, s így a sejtről sejtre terjedés lehetséges. Valójában azonban élő idegszövetben a kanyaróvírus sejtfüziót okozó sajátságát nem látjuk. Az oligodendroglia elég huzamos időn át elviseli a benne halmozódó nucleocapsidok jelenlétét; sejtoldódást nem látunk elektron-

mikroszkóppal sem. Sajátos, hogy az idegen nucleinsavval és fehérjével, a kanyaróvírus nucleocapsidokkal megrakott sejtek a nagy tömegű vírus-antigen termelés ellenére még finomszerkezetükben is milyen épek maradnak. A velőhüvely-károsodás lehet a fertőzött oligodendroglia záradéktest-betegségének következménye, habár az oligodendroglia pusztulhat más okból is. A sűrűn szőtt, párhuzamos velőnyalábok elvékonyodása lehet elvelőtlenedés részjelensége, azt esetleg követheti a pseudosystemás atrophia, de szerepe lehet a másodlagos elfajulásnak is.

Az SSPE ideg-kórszövettani elváltozásai azonban nemcsak a huzamos vírusártalom következményei, hanem a megzavart helyi mikrocirkuláció, anoxiás-vasalis és oedemás tényezői is súlyosbítják azokat.

Mint annyi más szubakut és krónikus encephalitisben, az SSPE-ben is lymphocyták és plasmasejtek nagy tömege vesz részt a beszűrődésekben. Ezek száma annál nagyobb, minél nagyobb számú a helyi záradéktestet tartalmazó sejt.

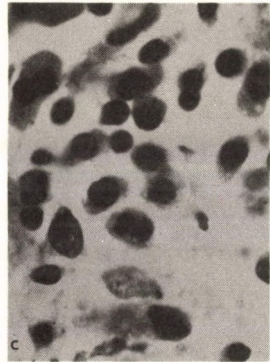
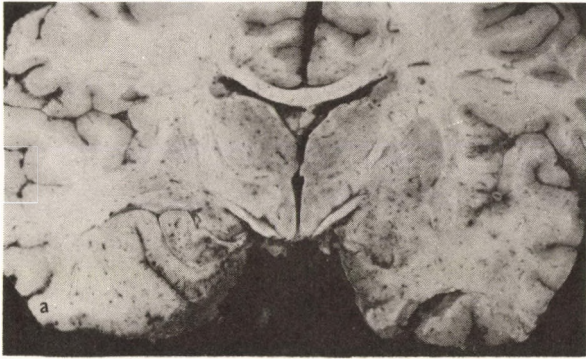
Az immunkompetens sejtek jelenléte biztosítja az ellenanyag-termelést az agyban és az agy-gerincfolyadékban, különösen oligoclonalis IgG helyi termelést, megváltozott kappa-lambda könnyű lánc hányadossal (58, 134).

A herpes vírus csoport

Több tagja okozhat encephalitist vagy más központi és/vagy peripheriás idegrendszeri fertőzést. A herpes simplex I. típusa kiemelkedő jelentőségű: valószínűleg ez okozza legnagyobb számban a felnőttek sporadikus encephalitis-halálózását a földkerekségen. A herpes labialis cytolytikus vírushatás következménye. De nem a vírus reprodukciójában aktív idegsejtek és nyúlványaik halnak el, hanem a regenerációra képes beidegzett bőr, szaruhártya vagy a száj-garatür nyálkahártya érintett részei. A herpes labialist gyakran elszenvedő személyek köztakaróján nincs ui. anaesthesia. Ez a herpes vírus kettős (vírus-sejt, vírus-szervezet) viszonyára utal: a gyors cytolytikus hatásra és a huzamos perzisztenciára. A vírus a Gasser-dúc idegsejtjeiben lappang, belőlük rutin boncolások alkalmával (mintegy 60%) explantatiós és ko-kultivációs (majom, patkány, menyét, emberi embryo) technikával izolálható (136). A lappangó vírusjelenlétet az ismétlődő herpes labialis és a ritka, drámai herpes encephalitis kapcsolódása szakítja meg. Ez biztosítja a vírus természeti fennmaradását, amire a fertőzött szervezet oldalán biológiai, főleg hormonális, immunológiai és egyéb testi megterhelések

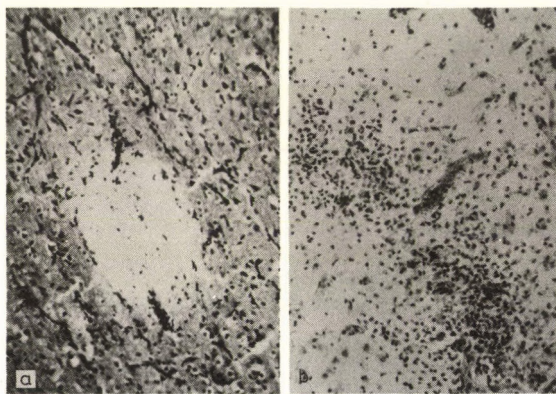
teremtik meg az alkalmat (140). Ez lehet extrém sugárhatás, transplantatio, gyógyszeres immunszuppresszió. A nyugvó vírus reaktiválódhat a sensibilis dúcból, számos fizikai, szervezeti és emocionális hatásra, de a reaktiválás módja nem ismert. Az sem, hogyan történik az a drámai átalakulás a vírus-szervezet viszonyában, amelynek eredménye a kivételesen izolált, agytörzsi vagy a jellegzetesen, fronto-temporo-insularis lokalizációjú herpes encephalitis kirobbanása, nagy területen vérzéses, gyulladássos nekrozissal (15. ábra), az esetek felében eosinophil záradéktest-képzéssel az ideg- és gliasejtekben.

A herpes simplex I. encephalitis drámaian heveny megbetegedés, láz, kóma, bénulások, esetleg psychotikus tudatzavar tüneteivel. Az agy fronto-orbitalis, temporo-basalis, insularis és cingularis, főleg tehát a limbikus részei és kapcsolatai az esetek felében aszimmetriásan hyperaemiásak, vérzéses vagy spongiosus nekrozistól duzzadtak (16. ábra). Az agyban nagy IgG, IgA és IgM, valamint interferonképzés folyik, ámde ez elégtelen a nekrozis megakadályozására. Tömeg-átolódás a durakettőzetek alatt gyakori. A megbetegedettek 60–70%-a néhány nap, egy-két hét alatt meghal. Akik túlélnek, azok agyában a nekrozis sejtűs a sudanophil tartalmú eltakarító és az immunkompetens, mononuclearis sejtektől.

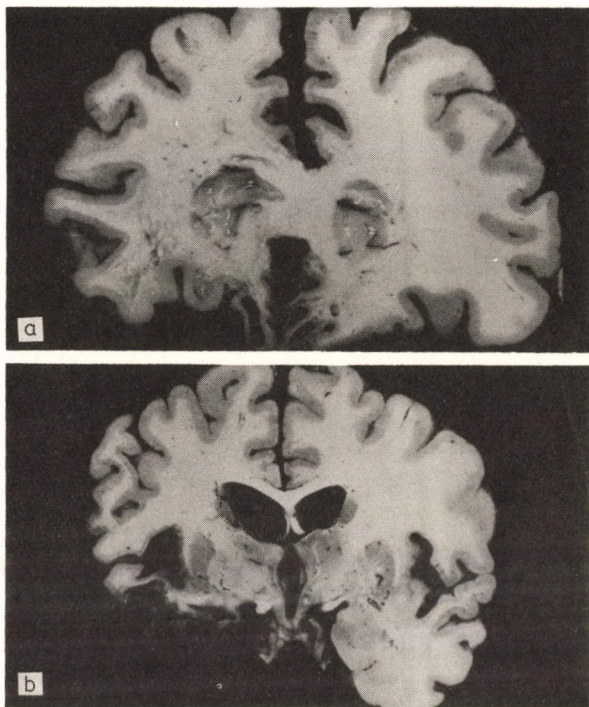


15. ábra. *Herpes simplex encephalitis.* *a* A thalamus középső szintjében aszimmetriás vérzéses nekrosis roncsolja a temporalis lebenyt és az insulát; *b* Velőhüvely festésű készítményen a temporalis polus, az insula és a gyrus cinguli halványodása és szétszórt véresei; *c* Vegyes sejtjes meningealis beszűrődés (600× nagyítás)

Vírus-antigen a nekrotikus agyrészekben mintegy 3 hétig mutatható ki immunfluorescentiával (28). Az IgG-képzés jóval tovább, mintegy 4 évig folyik, az IgA és IgM pedig 2–43 hónap múlva kiapad (59). Mindez folyamatos antigeningerre utal. Hónapok, esetleg évek múlva üregekkel tele hegek maradnak a nekrosis után (17. ábra). A fornixban, a commissura anteriorban, a temporo-pontin pályában másodlagos elfajulás és elvelőtlenedés következik be (18. ábra). A képen a fornix egésze velőtlen, azaz nemcsak a temporalis eredésű rész. Az évegig



16. ábra. *Herpes simplex encephalitis.*
a Spongiformis nekrosis (Woelcke 280 ×);
b Elektív fascia dentata nekrosis, vegyes
 sejtes hypercellularis infiltratio állapotában
 (Cresylibolya, 400 ×)



17. ábra. *Herpes simplex encephalitis* utáni állapot, 16 hónapos túlélés. A bal nagyagyféltekében súlyos, kötőszövetesen reparált pusztulás, üregekkel

túlélők agyában is találunk lympho-plasmocytás beszűrődéseket, és kétfázisú encephalitis fellobbanást is láttam.

A jellegzetesnek tartott eosinophil záradéktest az ideg- és gliasejtekben fénymikroszkóppal legfeljebb az esetek 50%-ában található

meg. A homogén, egész magot kitöltő záradéktestben köpeny nélküli részecskék vannak jelen, amelyek a cytoplasmába átlépés közben kapják meg a köpenyt. A herpes vírus replikáció nagy fehérje-felesleg termeléssel jár. Ez váltja ki a Cowdry-A záradéktest képzést, amelyben a rongyos szélű eosinophil inclusiót világos udvar övezi. Ebben a záradéktest formában vírusrészecske többnyire nincs.

A herpes vírus képes a peripheriás ideg axonjában antero- és retrograd irányba haladni, mint azt *Goodpasture* és *Teague* már 1923-ban feltette, modern módszerrel *Kristensson* bizonyította (68, 69). Terjedésének ez a módja az idegrendszerben fontos, de nem kizárólagos. A vírus haladását az axonban anterograd irányba főleg a simafalú endoplazmás reticulum, retrograd irányba pedig a vesiculák segítik. A HSV I. a neurális terjedés ellenére sem csak az idegsejtben replikálódik, hanem az oligodendroglában, a Schwann-sejtben és az astrocytában is (97). A sajátságos fronto-temporo-basalis lokalizációt sem csak a neuronok elektív vulnerabilitása határozza meg, hanem a fertőzés okozta keringészavarral együtt. *Farkas-Bargeton* és munkatársai (29) mutatták ki, hogy az egér HSV kísérleti fertőzésében a vírusmultiplicatio és a gyulladás helyhez kötött, amelyeket rajtuk túlterjedő súlyos permeabilitás-zavar kísér. Az oedema így a vírus cytopa-



18. ábra. *Herpes simplex encephalitis* utáni állapot. Fornix és commissura anterior másodlagos degeneráció (Woelcke)

thogen és immunpathogen sajátsága mellett harmadik és önálló pathoplastikus tényező.

A herpes encephalitis lényegileg limbikus elváltozás-topographiáját a vírusnak az olfactoriusban, trigeminusban és az opticusban történő axonalis, ill. sejtről sejtre terjedésével

igyekeztek magyarázni. Leginkább valószínű bejutási kapunak az axonba az érző trigeminus ellátta bőr és az olfactorius ellátta nyálkahártya területe látszik. *Esiri* (28) immunperoxydase technikával 29 herpes encephalitisben elhalt agyát vizsgálta végig. Semmi jelét nem találta a trigeminusban való terjedésnek, igaz, az olfactoriusban is 15-ből csak 9-ben talált vírusantigént, csekély gyulladáson elváltozás kíséretében. Magam 10 esetből csak kettőben láttam jelentős fénymikroszkópos gyulladáson elváltozást a bulbus és tractus olfactoriusban (128).

VI

Az enterovírusok

A peroralis polio-vaccinák adta védelem ellenére nagy epidemiológiai fenyegetést tartogatnak a magas egészségügyi kultúra viszonyai között, és az attól távol élő, trópusi gyermeknépességre egyaránt. *Sabin* (108) a polio 1–3. víruson kívül 19 enterovírust nevez meg, amelyek képesek bénuláson poliomyelitist okozni. A Sabin-oltások elterjedése a vértlen és a vétkes kóroki tévedések számát növelheti bénuláson járvány idején azzal, hogy oltottakból poliomyelitis-vírust és megfelelő ellenanyagot lehet

kimutatni, és kórokozónak mégsem ez, hanem más enterovírus, esetleg flavi-vírus bizonyul. Ez az aktuális védelmi stratégiát is megronthatja.

Polio 1–3. Mint az RNS-vírusok többsége: a picorna és a toga viridae tagjai, ha egyáltalán, disseminált polioencephalomyelitist okoznak az agytörzs kiemelkedő részvételével. A polio neuropathológiája régóta kiterjedten tanulmányozott kórszövettani folyamat, amelynek lényeges mozzanatait majmokban *Pette, Demme* és *Környey* (102) 1932-ben, máig érvényesen leírták. Megállapításukat *Bodian* (14) kiszélesítette. Nemrég pedig *Beswick és mt.*, *Simon és mt.* (11, 117) virulens, attenuált és elölt polio 3. vírussal hasonlították össze az idegrendszeri fertőzés következményeit cynomolgus majmok intraspinalis, subcutan, intravénás és intramuscularis beoltásával, és az ezt követő 12. órától a 21. napig követték a kiváltott szöveti folyamatot. Ismét megállapították, hogy a neurovirulens fertőzést granulocyták és makrophagok megjelenése követi, az elpusztult idegsejtek *eltakarítására*. Az attenuált vírusfertőzést a vírus-antigen ingerére lymphoplasmocytás és makrophag reakció követi, granulocytá reakció nélkül. Ez *helyi szöveti immunreakció*. Vírustermelést immunfluorescens és elektronmikroszkópos módszerrel csak endothel és mononuclearis sejtekben tudtak megállapítani,

idegsejtekben nem. Fluorescentiát is csak az idegsejtek 30–60%-a ad virulens polio-fertőzésben is. Az a feltevésük, hogy az idegsejt csak a fertőzés kezdetén termeli a vírust, majd gyors cytocid hatás következtében szétesik, ami neuronophagiás gliamozgalmat vált ki. A széteső idegsejtek a fogékony infiltráló elemeket és az endothelt fertőzik. Ezek gyors vírustermeléssel reagálva, mintegy „sejtjárványt” idéznek elő, egyben serkentik a helyi ellenanyag- és interferonképzést. *Jubelt* és mt. (60, 61) a polio 2. típusának 14 majompasszázs után gyapotpatkányra adaptált törzsével a vírustermelést a fogékony mozgó idegsejtekben tudta kimutatni, az endothel és a mononuclearis sejtekben azonban nem. A gyulladáshoz vezető reakció 18 napig tartott. A gerincvelői elváltozás mindig az oltás oldalán kezdődött, de az agytörzsben és a kéregben szeszélyesen szétszórt volt. Újszülött állatokban később állt be a bénulás, mint felnőttben, továbbá az alsó háti gerincvelő szakasz eltávolítása kivédte a bénulást a műtét feletti szakaszon, jóllehet a vírus az agy–gerincfolyadékban kimutatható volt. Azaz: a polio 2. típusú vírus, ilyen kísérleti feltételek között, az axonális, gyors transzporttal terjed, s mivel újszülöttben ez lassúbb, mint felnőttben, a bénulás is késlekedik. Ezek a kísérletek is mutatják, hogy *a picornavírusok termelődése, terjedése fajonként és a megelőző kísérleti*

feltételektől függően változik. Fertőzésük iránt különböző sejtféleségek fogékonyak, amelyek között mégis egyedül az idegsejt-pusztulás okozta tünetek kórjelzők.

VII

Enterovírus 71, az aktuális picornavírus-veszély forrása

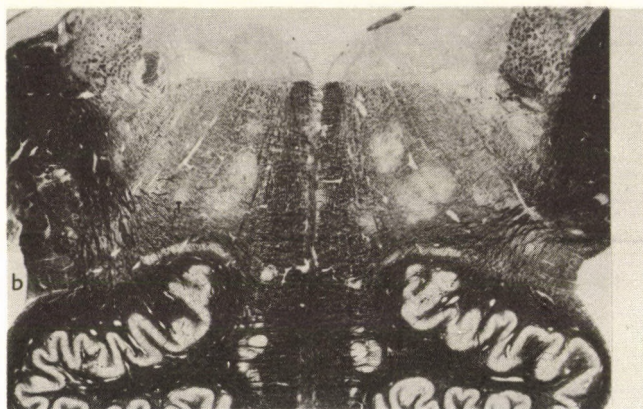
Az 1978-ban és 1981-ben hazánkban nagyszámú encephalomyelitist okozó picornavírus (WHO: 137, 138, 139), az enterovírus 71, ma már világszerte gondot okoz. A fertőzésekben 1975-ben Bulgáriában (15, 16, 116) és 1978-ban Magyarországon (96, 131) az idegrendszeri megnyilvánulások domináltak, míg Japánban (45, 49, 54, 122, 123), Ausztráliában (63), Amerikában (23, 103, 110), Svédországban (13, 48) előtérben állt a kéz-láb-száj hólyagos kiütéses betegsége. A vírusnak ez a megnyilvánulási formája nálunk csaknem hiányzott. 1978-ban 7, 1981-ben 3 bulbaris poliomyelitishez hasonló tünetek között, bizonyítottan EV 71-ben elhalt idegrendszerét vizsgáltam kórszövettanilag. Az 1978-ban elhaltakról írásban is beszámoltam (131). Az EV 71 kóroki igazolását mind a 9 esetben *Dömök István* és *Fornosi Ferenc* irányításával az OKI-ban végezték el.

Valamennyi elhaltban heveny disseminált, dominálónan szürkeállományra lokalizált encephalomyelitis van jelen, amely legintezibbebb a gerincvelőben (19. ábra) és az agytörzsben (20. ábra), a pyramis kereszteződés szintjétől a III. kamra szintjéig (21. ábra). A kisagyi magvak minden esetben jelentősen, vagy súlyosan érintettek, a kisagykéreg ritkán. Felterjed a gyulladás, enyhülve, a III. kamra közeli törzsdúcokba és a neurológiai szak kezdetét követő 72 órán belül meghaltakban gócosan a nagyagykéregbe is.

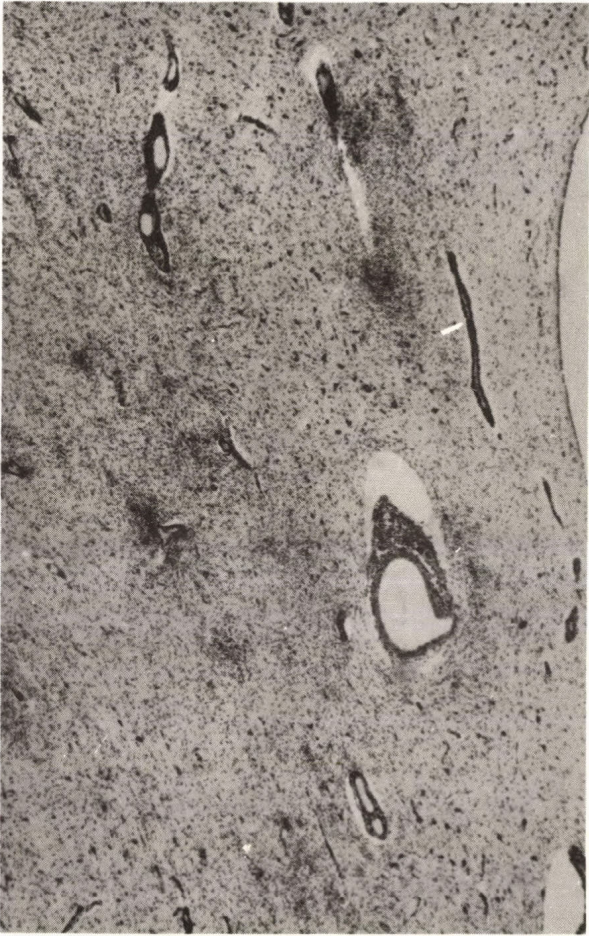
A gyulladáshoz folyamatos általános kiterjedése és jellege erősen hasonlít a heveny bulbaris polio elváltozásaira (7, 102). Az eltérések a következők. Kiterjedése terén: (1) az EV 71 elváltozások a gerincvelőben szeszélyesen, de többnyire ráterjednek a hátsó és a sympathikus oldalsó szarvra is, míg polióban a hátsó szarv viszonylag megkímélt; (2) gyakran érintett EV 71 fertőzésben a nyúltvelő oliva magcsoportja; polióban ez ritkább; (3) a kisagyan a belső magvak, főleg a n. dentatus rendszerint súlyosan érintettek EV 71-ben, polióban ritkábban. Minőségileg: (1) szemben a polióval, EV 71-ben ritka a neuronophagia; (2) az idegsejtelváltozások EV 71-ben gyakran hasonlítanak az ischaemiás és pseudoischaemiás eosinophil (22. ábra) elváltozásra. Ez polióban ritka. A sejtpuffadás és a tigrolysis különböző formája



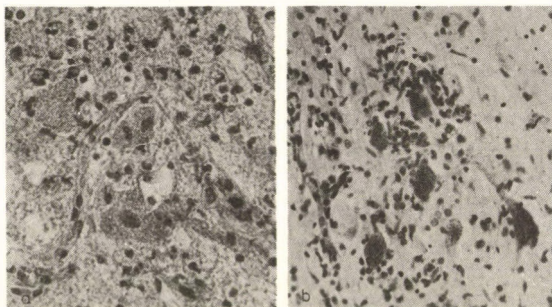
19. ábra. *EV 71 encephalomyelitis.* Cervicalis gerincvelő. Súlyos, enyhén aszimmetriás gliás-mesodermás sejtbeszűrődés az egész szürkeállományban. Jelentékeny idegsejt-hiány (Cresylibolya, lupe)



20. ábra. *EV 71.* Nyúlvelő, a XII. mag oralis szintjében. Ér- és szövetbeszűrődések, gliacsomók az oliva inferiorban, spongiformis nekrosisok a formatio reticularisban. *a* Cresylibolya, lupe *b* Woelcke, lupe

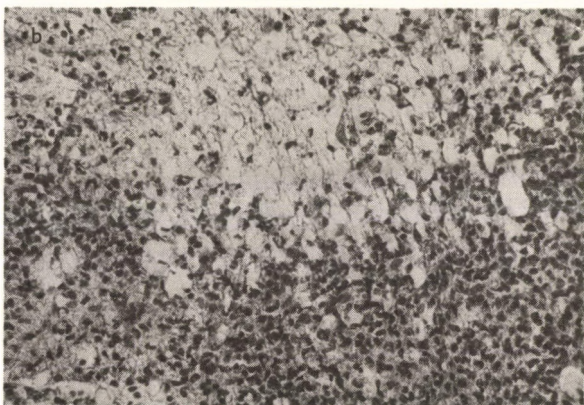


21. ábra. *EV 71.* Hypothalamus. Ér- és szövetbeszűrődések. Cresylibolya, 120 ×



22. ábra. EV 71. Idegsejteltározások. *a* (18. ábra részlete): pseudoischaemiás idegsejtek (HE, 600 ×); *b* Basophil idegsejtelfajulás (Cresylilyolya, 460 ×)

EV 71-ben és polióban hasonló, de a gyulladá-
 sos mezőben is lehetnek ép idegsejtek; (3) a
 nyúlt- és a gerincvelőben sok a spongioid
 nekrosis (23. ábra) (hasonlóan a szúnyog
 terjesztette flavi-vírus fertőzések és herpes
 encephalitis heveny szakához). Hasonló lehet a
 bulbaris polióban is a kép (4), elhúzódó
 helyenként a granulocyták jelenléte, friss kérgi
 góciókban több napos betegség tartam esetén is
 vannak granulocyták, izgalmi mikroglia- és
 mononuclearis sejtekkel együtt, bár más góciók-
 ban már a mono-lymphocytás beszűrődés
 uralkodik. Később az immunkompetens mono-
 nuclearisok veszik át a vezető szerepet, s
 megjelennek a plasmás astrocyták; (5) intenzív
 gliaszklerózis van a legtöbb esetben, olyan



23. ábra. *EV 71.* *a* Cervicalis gerincvelő. A mellső fissurában dús meningitis. A mellső szarvban csaknem teljes idegsejthiány, ér- és szöveti beszűrődés, nagy kiterjedésű spongiformis nekrozis (lupe); *b* A spongiformis nekrozis képe, vaskos infiltratummal övezve, erősebb nagyítással (Cresylibolya, 350 ×)

helyeken is, ahol a közelben nincs gyulladós terület.

A szokatlanul intenzív és kiterjedt gliaszklerózis nem az EV 71 laesiók reparatióját szolgálja, habár a reparatív gliára hasonlít. Nem tekintem a gliaszklerózist a vírusfertőzésre adott korai válasznak sem. *Zlotnik* (141) figyelmeztet arra, hogy az arbovírus-fertőzésre egérben korai astrocyta hypertrophia és proliferatio keletkezik a központi idegrendszer azon részein, ahol a vírus megtelepszik. Eseteimben a rostos gliosis szélesen elterjed, messze túl a gyulladós mezőkön. Az astrocytosis eseteimben főleg csecsemők, akár 10 évesnél fiatalabb korban elhalt gyermekek agyának normális gliosisa, amelynek nincs kapcsolata a myelinisatióhoz, anyagcserezavarhoz stb. (83, 118). Hasonló gliosis előfordul aminaciduriában is (84), eseteinkben azonban ennek feltevésére nincs okunk.

Az elhaltak szöveteiben elektronmikroszkóppal a vírust nem sikerült láthatóvá tenni. Az isolatumot, amelyet az OKI-ban állítottak elő, egyrétegű sejttenyészetre oltva, a vírust kristályszerű elrendezésben, tágult cisterna-rendszer közelében találtuk meg (24. ábra).

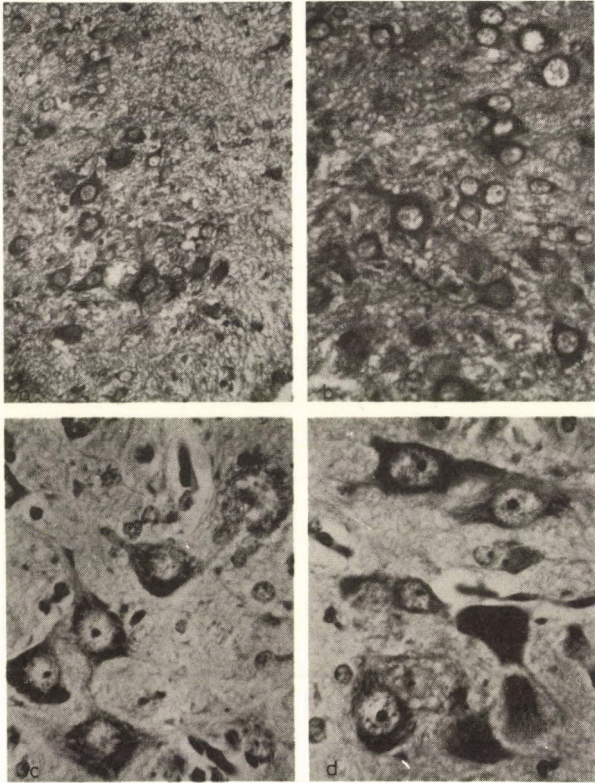
A szövettenyészetben és a fertőzött egerek agyi idegsejtjeinek cytoplasmájában ribosomaszerű szemcsékből álló záradéktest-részecskék tömörült, sötét halmaza jelent meg (25–26.



24. ábra. EV 71 71-gyel fertőzött VERO-sejtenyészet sejtje 48 óra múlva. Kristályszerűen elrendezett virionok

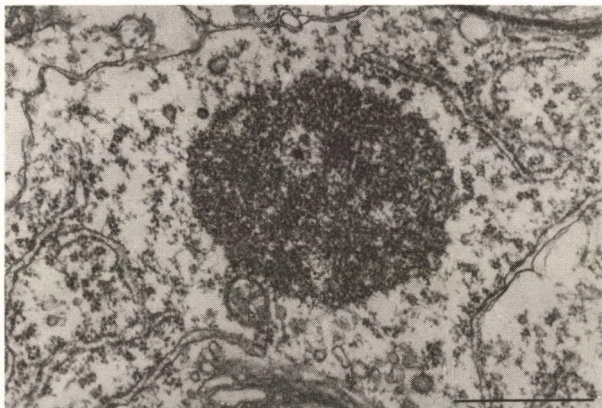
ábrák), amit *Dales és mt.* (21) a polióval fertőzött sejtenyészet-készítményeken viroplasmának nevezett. Méretük és elrendezésük is a polio replikáció korai fázisára utal.

Még be nem fejezett EV 71 neuropathogenitási vizsgálataink szerint (132) LATI szopós egereken a subcutan oltást követő 2. napon kezdődik a végtagbénulás és a 4. napon mori-

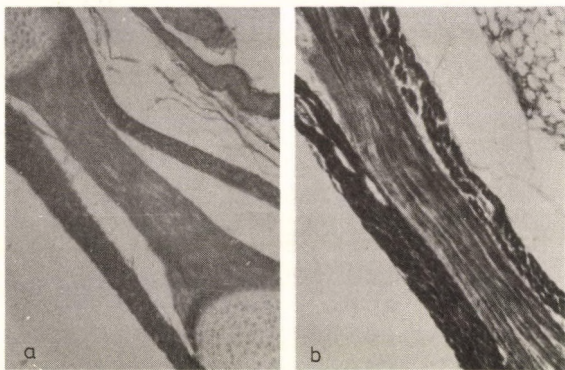


25. ábra. *EV 71*-gyel fertőzött egér, gerincvelő.
a, b Peroxydase reakció. Az *EV 71* antigen az
idegsejtek cytoplasmájában helyezkedik el (200 ×);
c, d Ugyanazon területen vacuolálás
idegsejtelfajulás. (*c* Cresylibolya, *d* HE, 400 ×)

bund állapotban válik teljessé. Az *EV 71* antigen, peroxydase-antiperoxydase módszerrel a harántcsíkolt izmokban (27–28. ábrák) és



26. ábra. EV 71 71-gyel fertőzött egér idegsejt-részlete.
„Ribosoma-szerű” anyaghalmoz („viroplasma”)



27. ábra. Mint 26. ábra. Peroxydase reakció
bordaközi izmon. (a Kontroll, b A pozitív
reakció)



28. ábra. *Mint 26. ábra.* Degenerált és szétesőben levő izom. Toluidinkék, félvékony metszet

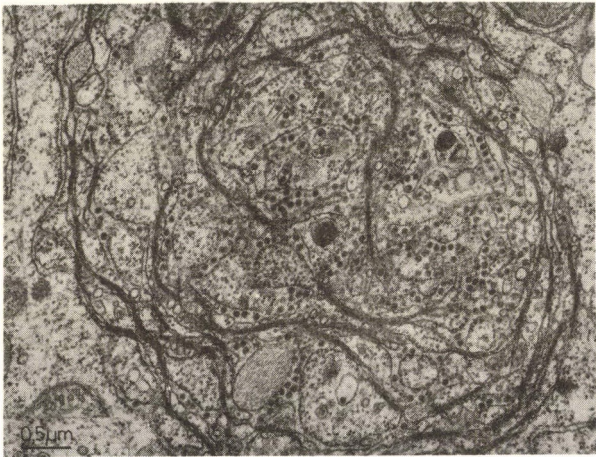
főleg a mozgató idegsejtekben jelenik meg; ugyanakkor kóros elváltozások mutatkoznak, kifejezettebben az izmokban, mint az idegsejtekben. *LATI egéren az EV 71 myopathogen és neuropathogen sajátságokkal bír.*

VIII

Kullancs-encephalitis

Míg a polio és az EV 71 főleg endothel és infiltráló sejtekben replikálódik, a flavi-vírusok közé tartozó kullancs-encephalitis vírus csak idegsejtekben. *Mázló Máriával és Molnár Erzsébettel* vezetett kísérleteink szerint a vérpályában szabadon úszó kullancs-encephalitis vírus a nyomáslépcső következtében az endotheliumon úgy jut át, hogy abban nem termelődik. A capillarisok zárt kapcsolatai eközben csukottak. A basalis membránán az átjutás nem látszik akadályozottnak. Az astrocyta végtalpak rétegén a virion két módon: (1) a végtalpak közötti intercellularis részben, vagy (2) a végtalpak cytoplasmájában membránával körülvéve jut keresztül. Az idegsejtbe jutott kullancs-encephalitis vírus ingerére az endoplasmás reticulum burjánzani kezd, ágasbogassá válik, cisternái szakaszosan összetapadnak vagy kitépődnek és bennük különböző

alakú és nagyságú világos közepű hólyagocskák képződnek (29. ábra). Feltűnik már egy-egy sötét vírusrészecske is. Eközben a ribosomák, mitochondriumok és lysosomák még épek. Intracerebralis fertőzés esetén a folyamat végén az endoplasmás reticulum örvényszerű alakzatot vesz fel és cisternái virionokkal teltek. A ribosomák eltűnnek és hólyagocskák is csak alig akad. A vírus replikáció befejező része az endoplasmás reticulum cisternájában megy végbe. Subcutan fertőzés



29. ábra. *Kullans-encephalitis*, szopós egér. Az idegsejt endoplasmás hálózata örvényszerűen feltekeredett, az üregek jórészt összetapadtak, másutt virionokkal megrakottak. Elvéve még hólyagocskák is láthatók

után a bénulás később kezdődik, mint az agyba oltás után és az agyban sokkal szerényebb a vírus hozam. Ugyancsak szerényebb a vírus hozam, ha a vírust beoltás előtt kullancs-encephalitis ellenanyagot tartalmazó savóban incubáljuk. A vírusok egy része aktivált lysosomában helyezkedik el és nyilván annak áldozatául esik.

A kullancs-encephalitis fénymikroszkópos elváltozásait *Környey* (67) nemrég taglalta, s egybevetette a picorna-, ill. togavírus encephalitisek szövettani elkülönítését is. Munkatársaim, *Mázló* és *Szántó* (90) elsőként mutatták ki ugyanazon kullancs-encephalitisben elhalt ember agy-idegsejtjeiben a kullancs-vírust.

IX

Szubakut vírusos spongiformis encephalopathia

gyűjtőnév az emberek exotikus kuru, a világszerte, így nálunk is előforduló Creutzfeldt–Jakob-féle, valamint a juhok és menyétek lassú vírusfertőzés okozta megbetegedésének kórszövettani jellemzésére (37). A Creutzfeldt–Jakob-féle betegség átoltása agy, zsigerek, lép, nyirokcsomó biopsiás és hullai anyaggal majmokra és néhány alacsonyabb rendű emlősre (macska, tengerimalac, menyét, patkány,

hőrcsög) sikeres. Ez a vírusos jelző használatát jogossá tette (81, 82). A kórokozó azonban a vírusok jól jellemzett világától fizikai és kémiai sajátosságai tekintetében eltér (30). Nem sikerült azt izolálni, láthatóvá tenni, nukleinsavát, fehérjetartalmát megismerni, ellenanyag-termelést kimutatni stb. Kórszövettani elváltozások csak a központi idegrendszerben vannak és nem gyulladáso, hanem degeneratív jellegűek (38, 81, 82).

Tíz Creutzfeldt–Jakob-féle betegségben elhalt egyén agyának vizsgálatával — még az állatra átolthatóság egyértelmű bizonyítása előtt (127) — leírtam, hogy a spongiformis degeneratio minősége a betegség tartammal párhuzamba állítható. A pár hétig tartó kórlefolysú esetekben szigetekben fordul elő finom likacsosodás a neuropilban, főleg a kéreg III–VI. rétegében és a törzsdúcokban.

Az elektronmikroszkóp a likacsokat először az idegsejtek nyúlványaiban mutatja meg, Golgi-készítményen pedig azok helyi orsó és gömb alakú duzzadások (71). Az elváltozások a kuruban és a kísérleti állatbetegségekben lényegileg azonosak. Az idegsejt-nyúlványok praeterterminalis szakasza csoportosan kitágul, hártáival burkolt üregek keletkeznek, amelyek helyenként megrepednek és egybefolynak. A sejtestben vacuolumok képződnek. Hasonló elváltozások képződnek az astrocyta-

nyúlványokban is, glikogen lerakódással. Az idegsejtek fénymikroszkópban a korai szakban, ha egyáltalán van észrevehető elváltozásuk, zsugorodnak, sötétre festődnek. Sudanophil anyag és pigment a gliában a néhány hétig tartó esetekben még nincs. Az elváltozás a nagy- és kisagykéregben, főleg a caudatumban és a thalamusban gyakori. 3–4 hónapos kórlefolyás esetén a likacsos zóna a kéregben jobbadán réteg szerint, esetleg oszlop vagy gömb alakban terjed ki. Az area striatában, para- és peristriatában a réteges terjedés megejtő. Az astrocyták szembeszökő szám- és méretnövekedése túlterjed a likacsos területeken is. A cytoarchitektonikát felborítja az idegsejt-elváltozás, ill. -hiány. Fészekben porszerű, elszórt sudanophil anyag is festhető lehet a glianyúlványokhoz kötötten. Nyilván a szétesett idegsejtekből kerül oda. Ebben a stádiumban az is előfordul, hogy gliarost-többség válik festhetővé.

Az egyéves és annál hosszabb kórlefolyású esetekben vegyes a szövettani kép. Elszórtan megtalálható spongiformis állapot, főleg a temporalis medialis kéregben, elérve esetleg a hippocampust és az ammon-szarvat is. Rövid kórlefolyású esetekben ez utóbbi területek érintetlenek. A convexitási kéregben a második stádium képe uralkodik: az occipitalis kéreg mindinkább veszít likacsosságából, nagy az idegsejthiány, a kéreg magassága is csökken, a

protoplasmás astrocyták veszik körül a megnagyobbodott likacsokat (status spongiosus), velük zsírtartalmú, pálca formájú mikroglia-sejtek keverednek. A törzsdúcok külön utat járnak. Van eset, amelyben a n. caudatus minden szürke területe kis likú, spongiformis, és olyan is, amelyben nagy lukú, spongiosus, s csak a magot átszelő velőrostok festődnek épen. Kivételesen azonban ezek festhetősége is gyengülhet. Ez esetben a thalamusban és a caudatumban is nagy az idegsejt-degeneratio és -hiány. Gyakori a puffadt cytoplasma, félretoltan elhelyezkedő, világos, chromatinszegény a mag, ami a sejttest-közeli neurit-átmetszést szokta követni. *Masters* és *Richardson* (85) 21 eset vizsgálata alapján is úgy véli, hogy a spongiformis elváltozás kórjelző az 5 hónapnál rövidebb kórlefolyású esetekben, míg az egy évnél huzamosabban túlélőkben a nem specifikus status spongiosus jön létre, nagy likacsokkal, gliosisal és idegsejtpusztulással.

Manuelidis (81, 82) kísérleti állatokban 3, némileg különböző szövettani syndromát különböztetett meg akkor, ha az emberi agy sorozatos passage-ával a kórokozót valamely állatfajra adaptálta. Ezért több kórokozó törzs létezését tételezte fel. Ismeretes azonban olyan jól diagnoszkált Creutzfeldt-Jakob-féle betegség egybevágó kórszövettani elváltozással, amelynek átoltása nem váltott ki sem betegség-

megnyilvánulást, sem szövettani elváltozást. Az átoltható és az át nem oltható betegség oka eleddig ismeretlen, s azt sem tudjuk, hogy az azonos klinikai és kórszövettani elváltozás kétféle betegség következménye-e, vagy ami még több, hogy egyetlen kórtani megnyilvánulása lenne többféle átoltható vírustörzsnek. *A kórszövettani elváltozás minőségének és topographiai kiterjedésének időrendje elgondolhatóvá teszi, hogy a fertőző agens elektív módon idegsejtről idegsejtre terjed az idegrendszerben, az idegsejtben pedig az elváltozás a telodendrion felől centripetalisan halad a perikaryon felé. A spongiformis elváltozásnak valójában a contagious agenshez eleddig meghatározatlan a kórszármazási viszonya.*

Japánban 1975 és 1981 között a Creutzfeldt–Jakob-féle betegség új típusát ismerték meg (133). A betegek életkora a betegség kezdetén és a halál idején, az előrehaladó dementiával járó tudatzavar, myoclonusokkal, valamint az EEG-elváltozások és az átolthatóság különböző állatfajokra nem különbözött a más világrészeken észleltektől. A betegség hat esetben 3–20 hónapig, ötben 2–9 évig tart. Feltűnő krónikus esetekben a sorvadtt agy 6–900 g-os súlya. Az idegsejtpusztulás, spongiositas és a gliosis nemcsak a szürkeállományt érinti, hanem, főleg a krónikus esetekben, a velőállományt is, különösen az agytörzs-

ben, néhány esetben a gerincvelőben is. Az agytörzsi tegmentum velőállománya megkímélt. A kisagyban a str. granulosum a pusztulás fő színhelye és három esetben itt, de kisebb számban a nagyagykéregben és a törzsdúcokban is amyloid plaque-ok fordulnak elő, miként a *Gerstman-Sträussler-Scheinker*-féle syndromában (36), amelyet *Seitelberger* (113) átoltási kísérlet nélkül ugyan, de vonatkozásba hozott a Creutzfeldt-Jakob-féle betegséggel. A degenerált velőállományban zsíros lebontás van, amelynek nagy részét elsődleges elfajulásnak minősítik.

Az átoltás a japáni *panencephalis* és a *Gerstman* és mt.-féle syndromában is eredményes számos állatfajon. Az incubatio az első átoltásnál hosszú, a továbbiaknál rövidebb. Az elváltozás elvileg minden állatfajban azonos az emberével, de kiterjedése fajonként változó és jellemző.

A Creutzfeldt-Jakob-féle betegség kórokozója, együtt a többi nem konvencionális spongiformis encephalopathiával, azzal is kitűnik, hogy az agens, bár neurocytopathogen, idegsejtpusztulást és reaktív, esetleg elsődleges astrocyta-többletet okoz, mégsem vált ki sem humoralis, sem sejtes immunválaszt. Így a sejtes beszűrődés is hiányzik. A konvencionális vírusok között egyedül egy, egérre fogékony retrovírus okoz gyulladáshoz vezető reakció nélkül spongi-

formis degenerációt, ez a vírus azonban elektronmikroszkóppal látható. A Creutzfeldt–Jakob-féle betegségben a vírussal szemben egyértelmű az általános elektív idegsejt-vulnerabilitás, valamely neuronrendszer vulnerabilitása azonban nem ismerhető fel. Ezért az eseti, vagy kis esetszámot észlelők ajánlotta 16 féle klinikai, pathologiai, vagy kórszövettani minőség és kiterjedés szerinti syndromaelnevezés relatív hasznú. Leggyakrabban az occipitalis kéreg szenved (Haidenhain-típus).

Az emberi megbetegedés kórszövettani típusait és az átoltással szerzett tapasztalatokat egybevetve, a következő Creutzfeldt–Jakob-féle betegség-típusokat tekinthetjük reálisnak:

- szubakut spongiformis encephalopathia (51, 98)
 - a) átoltható szubakut spongiformis encephalopathia,
 - b) át nem oltható szubakut spongiformis encephalopathia,
- cerebellaris ataxia, dementia, amyloid plaque-ok (Gerstman-syndroma) (36),
- panencephalis forma, velőállomány-elfajulással (Tateishi-típus) (133),
- familiaris Creutzfeldt–Jakob-féle betegség (86).

Bármilyen szokatlan az utóbbi 3 csoport klinikai vagy kórszövettani minősége, és/vagy elváltozás topographiája, valamennyi átoltható és spongiformis, krónikus esetben spongiosus degeneratiót okoz. Ennek ellenére azzal kell számolnunk, hogy a nem konvencionális vírusok különleges csoportjával állunk szemben, amelynek tagjait közös kórszövettani elváltozásaik egybefogják, kóroki tagozódásuk azonban mégis várható, mondhatnám elvárható.

A klasszikus osztályozás egyetlen krónikus formáját, az amyotrophiás Creutzfeldt–Jakob-féle típust célszerű *Masters* és *Gajdusek* (87) véleményével egyetértve bizonytalannak kezelni, miután átoltása eddig nem sikerült.

A fertőzés módja és útja ismeretlen. Földrajzi megbetegedés-halmozódás valószínűleg véletlen praevaletia. Legfeljebb az Izraelbe bevándorolt líbiai születésű zsidók közötti halmozódás reális, mivel közöttük 30-szor annyi betegség fordul elő, mint a többi Izraelbe bevándorolt népesség között (62).

Jóllehet átültetett szervdarabokkal emberről emberre, kísérletben vérátömlesztéssel is történt fertőzés (10, 25), elme- és ideggyógyító intézetekben sem ápoltról ápoltra, sem ápoltról személyzetre, sem holttestről tetembontással foglalkozókra átvitel nem ismert. Szervátültetést és transzfúziót azonban demensekből egészségesbe nyilván tiltani kell. 1435 epidemi-

ológiailag elemzett beteg közül 15%-ban találtak familiaris előfordulást, amit *Masters* és mt. (86) autosomalis dominans genetikai fogékonyság következményének tartanak.

ZÁRSZÓ

A vírusfertőzések szöveti reakciója és következménye többféle, mint amiről előadásomban szóltam. Nem érintettem annyira fontos vírushatásokat, mint a torzképződés, csak súoltam a fertőzött életkora szerint változó reakciókat, valamint az elvelőtlenedés lehetőségét. Mindmégannyinak a veszélyét újabban kezdjük konkretizálni.

A víruskutatás erősen dinamikusan fejlődő, együttműködési tudományterület. Eredményeit szem előtt tartva számos régi tan felülvizsgálatát és újrafogalmazását kell mérlegelnünk, nem kevésbé fontosakat, mint amilyenek az infekció, az alteráció, a gyulladás és a szöveti reakciók módja, időrendje, jelentősége. Bár a klinikai és a kísérleti neuropathologia saját feladattal és módszertárral rendelkezik, bizonyítékokat szolgáltathat a virologia és gondolatokat konkretizálhat az epidemiologia számára.

Előadásomban példákkal és mintákkal foglalkoztam, tartózkodtam — a feladatomat meghaladó — szintézis- és elméletalkotásra való törekvéstől. Amit a neuropathologia oldaláról ma megfogalmazhatunk, az az, hogy a vírusfertőzés bonyolultabb molekuláris helyi és össz-szervezeti viszonyban zajlik le, mint

azelőtt hittük. Kísérletben is az azt megelőző kiinduló állapot és akkor ható folyamat megszeménően módosíthatja az eredményt és az arra alapozott elméleteket. Részese a neuropathologiai kutatás annak a — mondhatom, mind általánosabb — felismerésnek az elérésében is, hogy a vírus-szervezet viszony azonos vírus-fertőzésben is több rétegű. A persistentia-hatás terjedelmének felismerésében a kezdeti lépéseket tettük meg. A vírus genom mutansai pedig alighanem újabb virológiai-epidemiológiai „forradalom” tárgyai lehetnek. Végül kibontakozóban van az eleddig misztikus lassú vírus terület sokoldalú megismerése. Mindezekben a neuropathologia alkotó, ellenőrző, és segítő társ számos virológiai problémában.



IRODALOM

1. ADAMS, J. M.: Clinical pathology of measles encephalitis and sequelae. *Neurology (Minneapolis)*, 18, 52-57, 1968.
2. ADOUR, K. K., D. N. BELL és R. L. HIL-SINGER: Herpes simplex virus in idiopathic facial paralysis (Bell palsy). *JAMA*, 233, 527-530, 1975.
3. ARGAMANOLIS, D. P., J. S. TAN és D. L. PARKER: Immunosuppressive measles encephalitis in a patient with a renal transplant. *Arch. Neurol.*, 36, 686-690, 1979.
4. ASHER, D. M., C. L. MASTERS, D. C. GAJDUSEK és C. J. GIBBS: Familial spongiform encephalopathies. In: S. S. KETY, L. P. ROWLAND, R. L. SIDMAN, S. W. MATTHYSSE (Eds): *Genetics of Neurological and Psychiatric Disorders*. Raven Press, New York, 1983.
5. ASTRÖM, K. E., E. L. MANCALL és E. P. RICHARDSON: Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Brain*, 81, 93-111, 1958
6. BABLANIAN, R.: Structural and functional alterations in cultured cells infected with cytotoxic viruses. *Progr. Med. Virol.*, 19, 40-83, 1975.
7. BAKER, A. B., H. A. MATHKE és J. R. BROWN: Poliomyelitis. III. Bulbar poliomyelitis, a study of medullary function. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 63, 275, 1950.
8. BARINGER, J. R. és P. SWOVELAND: Recovery from herpes simplex virus from human trigeminal ganglions. *N. Engl. J. Med.*, 288, 648-650, 1973.
9. BÉRARD-BADIER, M., H. GASTAUT és H. PAYAN: Comparative clinico-histological study of one early and two late cases of measles encephalitis.

- In: L. van BOGAERT, J. RADERMECKER, J. HOZAI, A. LOWENTHAL (Eds): *Encephalitides*. Elsevier, Antwerpen, 1959.
10. BERNOULLI, C., J. SIEGFRIED, G. BAUMGARTNER, F. REGLI, T. RABINOWICZ, D. C. GAJDUSEK és C. J. GIBBS: Danger of accidental person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery. *Lancet*, 1, 478-479, 1977.
 11. BESWICK, T. S. L., C. R. COID, E. HARTLEY, M. HENDERSON és M. WINTER: The behaviour of attenuated strains of poliovirus in monkeys. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 27, 10-24, 1964.
 12. BLINZINGER, K. és W. MÜLLER: Elektronenmikroskopische Beobachtung des Virus der Frühsommer-Meningoencephalitis (Stamm HYPR) in Nervenzellen von experimentell infizierten Albinomäusen. *Dtsch. Z. Nervenheilkd.*, 197, 18-27, 1970.
 13. BLOMBERG, J., E. LYCKE, K. AHLFORS, T. JOHNSON, S. WOLONTIS és G. ZEIPPEL, von: New enterovirus type associated with epidemic of aseptic meningitis and/or hand, foot and mouth disease. *Lancet*, 2, 112, 1974.
 14. BODIAN, D.: Poliomyelitis. In: J. MINCKLER (Ed.): *Pathology of the Nervous System*. Vol. 3. McGraw-Hill, New York - St. Louis - San Francisco - Düsseldorf - Johannesburg - Kuala Lumpur - London - Mexico - Montreal - New Delhi - Panama - Rio de Janeiro - Singapore - Sydney - Toronto, 1972.
 15. BOJINOV, S., S. SIVTCHEV, T. GENTSCHEV, S. NATCHEV és R. VASILEV: A histopathological investigation of 35 children deceased during an epidemic of poliomyelitis due to an enterovirus-71 (Bulgaria). In: *VIIth International*

- Congress of Infectious and Parasitic Diseases. Reports.* Varna, Bulgaria, 2-6. X. 1978. pp. 402-409.
16. CHUMAKOV, K. M., I. K. LAVROVA, L. I. MARTIANOVA, M. B. KOROLEV, V. N. BASHKIRTSEV és M. K. VOROSHILOVA: Investigation of physicochemical properties of Bulgarian strain 258 of enterovirus type 71. Brief report. *Arch. Virol.*, 60, 359-362, 1979.
 17. COLEMAN, D. V., R. A. DANIEL, S. B. GARDNER, A. M. FIELD és P. E. GIBSON: Polyoma virus in urine during pregnancy. *Lancet*, 2, 709-710, 1977.
 18. CONNOLLY, J. H., I. V. ALLEN, L. J. HURWITZ és J. H. D. MILLAR: Measles-virus antibody and antigen in subacute sclerosing panencephalitis. *Lancet*, 1, 542, 1967.
 19. CUZNER, M. L., A. N. DAVISON és H. S. THOMPSON: The demyelinating diseases of the central nervous system. In: A. N. DAVISON és R. H. S. THOMPSON (Eds.): *The Molecular Basis of Neuropathology*. Edward Arnold, London, 1981. pp. 384-411.
 20. DAL CANTO, C. és S. G. RABINOWITZ: Experimental models of virus-induced demyelination of the central nervous system. *Ann. Neurol.*, 11, 109-127, 1982.
 21. DALES, S., H. J. EGGERS, I. TAMM és G. E. PALADE: Electron microscopic study of the formation of poliovirus. *Virology*, 26, 379-389, 1965.
 22. DALES, S.: Early events in cell-animal virus interactions. *Bact. Rev.*, 37, 103-135, 1973.
 23. DEIBEL, R. és L. GROSS: Enterovirus type 71 infections: Observations in New York State in 1972-1977. In: *VIIth International Congress of*

Infectious and Parasitic Diseases. Reports. Varna, Bulgaria 2-6. X. 1978. 366-370.

24. DÖMÖK I.: Poliomyelitis: új felismerések, kiújult viták és a hazai helyzet. *Orv. Hetil.*, 124, 1355-1367, 1983.
25. DUFFY, P., J. WOLF, G. COLLINS et al.: Person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *New Engl. J. Med.*, 299, 692-693, 1974.
26. DUNNEBACKE, T. H., J. D. LEVINTHAL és R. C. WILLIAMS: Entry and release of poliovirus as observed by electron microscopy of cultured cells. *J. Virol.*, 4, 505-513, 1969.
27. DUPONT, J. R. és K. M. EARLE: Human rabies encephalitis. A study of forty-nine fatal cases with a review of the literature. *Neurology (Minneap.)*, 15, 1023-1034, 1965.
28. ESIRI, M. M.: Herpes simplex encephalitis. *J. Neurol. Sci.*, 54, 209-226, 1982.
29. FARKAS-BARGETON, E., M. L. ARSENIUNUNES, E. LYCKE és P. SOURANDER: Vascular and glial alterations in experimental herpes simplex encephalitis. In: KÖRNYEY, St., TARISKA, St., GOSZTONYI, G. (Eds): *VIIIth International Congress of Neuropathology*. Budapest, 1-7 September, 1974. Proc. Vol. I. Excerpta Medica, Amsterdam-Akadémiai Kiadó. Budapest, 1975. pp. 5-10.
30. FENNER, F., B. R. McAUSLAN, C. A. MIMS, J. SAMBROOK és D. O'WHITE: *The Biology of Animal Viruses*. Second Ed. Academic Press, New York-San Francisco-London, 1974.
31. FENNER, F. és D. O'WHITE: *Medical Virology*. Second Ed. Academic Press, New York-San Francisco-London, 1976.

32. FORNOSI, F., D. KARASSZON, M. MÁZLÓ és St. TARISKA: Aetiologic studies on subacute sclerosing panencephalitis. In: KÖRNYEY, St., TARISKA, St., GOSZTONYI, G. (Eds): *VIIth International Congress of Neuropathology*. Proc. Vol. I. Excerpta Medica, Amsterdam-Akadémiai Kiadó, Budapest, 1975. pp. 61-64.
33. FORNOSI, F., D. KARASSZON, M. MÁZLÓ, Z. PALLINGER és St. TARISKA: Serological and immunofluorescence study of the dynamism of immunological processes in subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). In: *Proc. of the 2nd Congress of Yugoslav Microbiologists with International Participation*. Opatija. 1972. Society of Microbiologists of Croatia, Zagreb, 1976. pp. 63-67.
34. GAJDUSEK, D. C.: Spongiform virus encephalopathies. *J. Clin. Path.*, 25, Suppl. (Roy. Coll. Path.), 6, 78-83, 1972.
35. GARDNER, S. D.: Prevalence in England of antibody to human polyomavirus (BK). *Br. Med. J.*, 1, 47-78, 1973.
36. GERSTMANN, J., E. STRÄUSSLER és J. SCHEINKER: Über eine eigenartige hereditär-familiäre Erkrankung des Zentralnervensystem. *Z. Neurol.*, 154, 736-762, 1936.
37. GIBBS, C. J., D. C. GAJDUSEK, D. M. ASHER, M. P. ALPERS, E. BECK, P. M. DANIEL és W. B. MATTHEWS: Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. *Science*, 161, 388-389, 1968.
38. GIBBS, C. J., D. C. GAJDUSEK és H. AMYX: Strain variation in the viruses of Creutzfeldt-Jakob disease and kuru. In: S. B. PRUSINER, W. J. HADLOW (Eds): *Slow Transmissible Diseases of the Nervous System*. Vol. 2. Academic Press, New York -

- London–Sydney–Toronto–San Francisco, 1979. pp. 87–110.
39. GIBBS, C. J., G. J. NEMO és A. R. DIWAN: Immunology of persistent and recurrent viral infections. In: G. DICK (Ed.): *Immunological Aspects of Infectious Diseases*. MTP Press Limited. Lancaster (England), and University Park Press Baltimore (USA), 1979, pp. 455–496.
 40. GIBBS, C. J. és D. C. GAJDUSEK: An update on long-term in vivo and in vitro studies designed to identify a virus as the cause of amyotrophic lateral sclerosis, parkinsonism dementia, and Parkinson's disease. In: L. P. ROWLAND (Ed.): *Human Motor Neuron Diseases*. Raven Press, New York, 1982, pp. 343–353.
 41. GIRARS, M., D. BALTIMORE és J. E. DARNELL: The poliovirus replication complex: Site for synthesis of poliovirus RNA. *J. Mol. Biol.*, 24, 59–74, 1967.
 42. GRINSCHGL, G.: Virus meningo-encephalitis in Austria. *Bull. WHO*, 12, 535–564, 1955.
 43. GRINSCHGL, G. és K. RICHLING: Clinical, pathologic and epidemiologic criteria of Central European encephalomyelitis (CEE) and its differential diagnosis from poliomyelitis. Reprinted from *Poliomyelitis*. Papers and Discussions. Presented at the Third International Poliomyelitis Conference, 1955.
 44. GRINSCHGL, G., W. KOVAC és F. SEITELBERGER: Spring-summer encephalomyelitis in Austria. In: van BOGAERT et al. (Eds): *Encephalitides*. Elsevier, Amsterdam, 1961. pp. 3–16.
 45. HAGIWARA, A., I. TAGAYA és T. YONEYAMA: Epidemic of hand, foot and mouth

- diseases associated with enterovirus 71 infection. *Intervirology*, 9, 60–63, 1978.
46. HAI LIN, F. és H. THORMAR: Absence of M-protein in a cell associated subacute sclerosing panencephalitis. *Nature*, 285, 490–492, 1980.
 47. HALTIA, M., TAETAU, A., VAHERI, H. ERKKILÄ, M. DONNER, K. KAAKINEN és T. HOLMSTRÖM: Fatal measles encephalopathy with retinopathy during cytotoxic chemotherapy. *J. Neurol. Sci.*, 32, 323–330, 1977.
 48. HANSSON, O., K. KRISTENSSON, E. LYCKE, L. SOLYMAR és P. SOURANDER: Generalized myopathy and cerebral malformations possibly related to an enteroviral infection. *Acta Paediatr. Scand.*, 64, 881–885, 1975.
 49. HASHIMOTO, I., A. HAGIWARA és H. KODAMA: Neurovirulence in Cynomolgus monkeys of enterovirus 71 isolated from a patient with hand, foot, and mouth disease. *Arch. Virol.*, 56, 257–261, 1978.
 50. HAYMAKER, W.: Mosquito-borne encephalitis. In: van BOGAERT et al. (Eds): *Encephalitis*. Elsevier, Amsterdam, 1961. pp. 38–56.
 51. HEIDENHAIN, A.: Klinische und anatomische Untersuchungen über eine eigenartige Erkrankung des Zentralnervensystems im Praesenium. *Z. Ges. Neurol. Psychiat.*, 118, 49, 1929.
 52. HOLLAND, J. J.: Enterovirus entrance into specific host cells, and subsequent alterations of cell protein and nucleic acid synthesis. *Bact. Rev.*, 28, 3–13, 1964.
 53. HORSTMANN, D. M. és N. YAMADA: Enterovirus infections of the central nervous system. In: *Infections of the Nervous System*. Proc. of the Association for Research in Nervous and Mental Disease, 4–5 December, 1964, New York (Research

- Publications Vol. XXIV.). Williams and Wilkins Co. Baltimore, 1968. pp. 236-264.
54. ISHIMURA, Y., N. SHOZO, Y. KUNIO és T. SHUNSAI: Outbreaks of hand, foot and mouth disease by enterovirus 71. High incidence of complication disorders of central nervous system. *Arch. Dis. Childh.*, 55, 583-588, 1980.
 55. JAIME, M., J. F. FONCIN, J. E. GRUNER és J. C. LEE: Cerebral edema. In: HAYMAKER, W., ADAMS, R. D. (Eds): *Histology and Histopathology of the Nervous System*. Vol. I. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, 1982. pp. 871-919.
 56. JELLINGER, K.: The histopathology of tick-borne encephalitis. In: Ch. KUNZ (Ed.): *Tick-Borne Encephalitis*. International Symposium Baden/Vienna. 19-20 October, 1979. Facultas-Verlag, Wien, 1981. pp. 59-75.
 57. JOHNSON, R. T.: *Viral Infections of the Nervous System*. Raven Press, New York, 1982.
 58. JOHNSON, R. T., O. HARAYAN, L. P. WEINER és J. E. GREENE: Progressive multifocal leucoencephalopathy. In: V. TER MEULEN and M. KATZ (Eds): *Slow Virus Infections of the CNS*. Springer, New York-Heidelberg-Berlin, 1975.
 59. JONCAS, J. H., L. BERTHIAUME, B. McLAUGHLIN és M. GRANGER-JULIEN: Herpes encephalitis. *J. Neurol. Sci.*, 28, 203-215, 1976.
 60. JUBELT, B., G. GALLESZ-HAKINS, O. NARAYAN és R. T. JOHNSON: Pathogenesis of human poliovirus infection in mice. I. Clinical and pathological studies. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 39, 138-142, 1980.
 61. JUBELT, B., O. NARAYAN és R. T. JOHNSON: Pathogenesis of human poliovirus infection in mice.

- II. Age-dependency of paralysis. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 39, 149–159, 1980.
62. KAHANA, E., M. ALTER, J. BRAHAM et al.: Creutzfeldt–Jakob disease: a focus among Lybian Jews in Israel. *Science*, 183, 90–91, 1974.
63. KENNETT, M. L., C. J. BIRCH, F. A. LEWIS, A. P. YUNG, S. A. LOCARNINI és I. D. GUST: Enterovirus type 71 infection in Melbourne. *Bull. WHO*, 51, 609–615, 1974.
64. KOPROWSKI, H. és V. TER MEULEN: Multiple sclerosis and Parainfluenza 1. virus. *J. Neurol.*, 208, 177–190, 1975.
65. KÖRNYEY, St.: Zur Histopathologie der menschlichen Poliomyelitis. *Dtsch. Z. Nervenheilkd.*, 130, 75–83, 1933.
66. KÖRNYEY, St.: Pathogenetische Faktoren bei Viruskrankheiten des Zentralnervensystems. *Acta Med. Acad. Sci. Hung.*, 32, 389–399, 1975.
67. KÖRNYEY, St.: Contribution to the histology of tick-borne encephalitis. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 43, 179–183, 1978.
68. KRISTENSSON, K.: Neural spread of herpes simplex virus. In: KÖRNYEY, St., TARISKA, St., GOSZTONYI, G. (Eds): *VIIIth International Congress of Neuropathology*. Budapest, 1–7 September, 1974. *Proc. Vol II. Excerpta Medica, Amsterdam–Akadémiai Kiadó, Budapest*, 1975. pp. 329–332.
69. KRISTENSSON, K., B. SVENNERHOLM, L. PERSSON, A. VAHLNE és E. LYCKE: Latent herpes simplex virus trigeminal ganglionic infection in mice and demyelination in the central nervous system. *J. Neurol. Sci.*, 43, 253–264, 1979.
70. KRISTENSSON, K., B. SVENNERHOLM, A. VAHLNE, E. NILHEDEN, L. PERSSON és

- E. LYCKE: Virus-induced demyelination in herpes simplex virus-infected mice. *J. Neurol. Sci.*, 53, 205-216, 1982.
71. LANDIS, D. M. D., R. S. WILLIAMS és L. C. MASTERS: Golgi and electronmicroscope studies of spongiform encephalopathies. *Neurology (Minneapolis)*, 31, 538-549, 1981.
72. LEGG, N. J.: Virus antibodies in subacute sclerosing panencephalitis: a study of 22 patients. *Br. Med. J.*, 3, 350-352, 1967.
73. LIBÍKOVÁ, H., J. POGÁDY, J. RAJČÁNI, I. ŠKODAČEK, F. ČIAMPOR és M. KOČIŠOVÁ: Latent herpesvirus hominis 1 in the central nervous system of psychotic patients. *Acta Virol.*, 23, 231-239, 1979.
74. LIBÍKOVÁ, H., S. BREIER, M. KOČIŠOVÁ, J. POGÁDY, D. STÜNZNER és D. UJHÁZYOVÁ: Assay of interferon and viral antibodies in the cerebrospinal fluid in clinical neurology and psychiatry. *Acta Biol. Med. Germ.*, 38, 879-893, 1979.
75. LIN, F. H. és H. THORMAR: Absence of M-protein in a cell-associated subacute sclerosing panencephalitis virus. *Nature*, 285, 490-492, 1980.
76. LINDENBERG, R.: Tissue reactions in the gray matter of the central nervous system. In: HAYMAKER, W., ADAMS, R. D. (Eds): *Histology and Histopathology of the Nervous System*. Vol. I. Charles C. Thomas. Springfield, Illinois, 1982. pp. 973-1275.
77. LÓRÁND, B., T. NAGY és St. TARISKA: Subacute progressive panencephalitis. *Wld Neurol.*, 3, 376-394, 1962.
78. LYCKE, E., R. NORRBY és B.-E. ROOS: A serological study on mentally ill patients. With

- particular reference to the prevalence of herpes virus infections. *Br. J. Psychiat.*, 124, 273–279, 1974.
79. MALAMUD, N.: Creutzfeldt–Jakob's disease: A clinicopathologic study. In: S. B. PRUSINER, W. J. HADLOW (Eds): *Slow Transmissible Diseases of the Nervous System*. Vol. 1. Academic Press, New York – London–Sydney–Toronto–San Francisco, 1979. pp. 271–285.
80. MANNWEILER, K. és H.-J. COLMANT: Ultrastructural data in cases of necrotizing encephalitis without inclusion bodies. In: *Pathogenesis and Etiology of Demyelinating Diseases*. Add. ad Int. Arch. Allergy, Vol. 36. Karger, Basel–New York, 1969. pp. 515–518.
81. MANUELIDIS, E. E. és L. MANUELIDIS: Clinical and morphological aspects of transmissible Creutzfeldt–Jakob disease. In: H. M. ZIMMERMANN (Ed.): *Progress in Neuropathology*. Vol. 4. Raven Press, New York, 1979. pp. 1–26.
82. MANUELIDIS, E. E. és L. MANUELIDIS: Observations on Creutzfeldt–Jakob disease propagated in small rodents. In: S. B. PRUSINER, W. J. HADLOW (Eds): *Slow Transmissible Diseases of the Nervous System*. Vol. 2. Academic Press, New York – London – Sydney – Toronto – San Francisco, 1979. pp. 147–173.
83. MARTIN, J. J., G. C. GUAZZI és Th. de BARSY: Sur l'incidence et la signification de certain glioses fibrillaires du tronc chez les très jeunes enfants. *J. Hirnforsch.*, 11, 7–12, 1969.
84. MARTIN, J. J. és W. SCHLOTE: Central nervous lesions in disorders of amino-acid metabolism. *J. Neurol. Sci.*, 15, 49–76, 1972.
85. MASTERS, C. L. és E. P. RICHARDSON Jr.: Subacute spongiform encephalopathy (Creutz-

- feldt-Jakob Disease) — The nature and progression of spongiform change. *Brain*, 101, 333–344, 1978.
86. MASTERS, C. L., D. C. GAJDUSEK, C. J. GIBBS, Ch. BERNOULLI és D. M. ASHER: Familial Creutzfeldt-Jakob disease and other familial dementias: An inquiry into possible modes of transmission of virus-induced familial diseases. In: S. B. PRUSINER, W. J. HADLOW (Eds): *Slow Transmissible Diseases of the Nervous System*. Vol. 1. Academic Press, New York–London–Sydney–Toronto–San Francisco, 1979, pp. 143–194.
87. MASTERS, C. L. és D. C. GAJDUSEK: The spectrum of Creutzfeldt-Jakob disease and the virus-induced subacute spongiform encephalopathies. In: W. T. SMITH, J. B. CAVANAGH (Eds): *Recent Advances in Neuropathology*. No. 2. Churchill Livingstone, Edinburgh–London–Melbourne–New York, 1982.
88. MAZLÓ, M. I. TARISKA, F. FORNOSI és D. KARASSZON: Research for measles virus in SSPE brain cells and infected tissue culture. In: JELLINGER, K. (Ed.): *Aktuelle Probleme der Neuropathologie*. 4. Donausymposium für Neuropathologie, Wien. Facultas-Verlag, Wien, 1973.
89. MÁZLÓ, M., St. TARISKA, D. KARASSZON és F. FORNOSI: Morphological studies on SSPE inclusions. In: KÖRNYEY, St., TARISKA, St., GOSZTONYI, G. (Eds): *VIIth International Congress of Neuropathology*. Budapest, 1–7 September, 1974. Proc. Vol. 1. Excerpta Medica, Amsterdam–Akadémiai Kiadó, 1975. pp. 11–18.
90. MÁZLÓ, M. és J. SZÁNTÓ: Morphological demonstration of the virus of tick-borne encephalitis in

- the human brain. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, *43*, 251–253, 1978.
91. MÁZLÓ, M. és I. TARISKA: Morphological demonstration of the first phase of polyomavirus replication in oligodendroglia cells of human brain in progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). *Acta Neuropathol. (Berl.)*, *49*, 133–143, 1980.
 92. MÁZLÓ, M., I. TARISKA és E. MOLNÁR: Replication rates of TBE virus in nerve cells of mice after different routes of inoculation. In: Ch. KUNZ (Ed.): *Tick-Borne Encephalitis*. International Symposium Baden/Vienna, 19–20 October, 1979. *Facultas-Verlag, Wien*, 1981. pp. 93–103.
 93. MÁZLÓ, M. és I. TARISKA: Are astrocytes infected in progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)? *Acta Neuropathol. (Berl.)*, *56*, 45–51, 1982.
 94. MELNICK, J. L. és H. A. WENNER: Enteroviruses. In: E. H. LENNETTE, N. J. SCHMIDT (Eds): *Diagnostic Procedures for Viral and Rickettsial Infections*. 4th Ed. Am. Public Health Assoc. New York, 1969. pp. 529–602.
 95. MELNICK, J. L., I. TAGAYA és H. MAGNUS von: Enterovirus 69, 70 and 71. *Intervirology*, *4*, 369–370, 1974.
 96. NAGY, G., R. TAKÁTSY, E. KUKÁN, J. MIHÁLY és I. DOMOK: Virological diagnosis of enterovirus type 71 infections: Experiences gained during an epidemic of acute CNS diseases in Hungary in 1978. *Arch. Virol.*, *71*, 217–227; 1982.
 97. NARANG, H. K. és A. A. CODD: The pathogenesis and pathway into the central nervous system after intraocular infection of herpes simplex virus type 1 in rabbits. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, *4*, 137–150, 1978.

98. NEVIN, S., W. H. McMENEMEY, S. BEHRMAN et al.: Subacute spongiform encephalopathy. A subacute form of encephalopathy attributable to vascular dysfunction (spongiform cerebral atrophy). *Brain*, 83, 519–564, 1960.
99. OEMICHEN, M.: Inflammatory cells in the central nervous system: An integrating concept based on recent research in pathology, immunology, and forensic medicine. In: H. M. ZIMMERMANN (Ed.): *Progress in Neuropathology*. Vol. 5. Raven Press. New York, 1983. pp. 277–335.
100. PADGETT, B. L. és D. L. WALKER: Prevalence of antibodies in human sera against JC-virus, an isolate from a case of progressive multifocal leucoencephalopathy. *J. Infect. Dis.*, 127, 467–470, 1973.
101. PETTE, H., H. DEMME és St. KÖRNYEY; Studien über experimentelle Poliomyelitis. *Dtsch. Z. Nervenheilkd.*, 128, 125–252, 1932.
102. PETTE, H.: Pathologie und Pathophysiologie der bulbären Form der Poliomyelitis. *Münch. med. Wschr.*, 101, 353–356, 1959.
103. PHILIPS, C. A., M. D. ARONSON, J. TOMKOW és M. E. PHILIPS: Enteroviruses in Vermont, 1969–1978: An important cause of illness throughout the year. *J. Infect. Dis.*, 141, 162–164, 1980.
104. POLNA, I. és W. CENDROWSKI: Serological studies on the etiological role of measles-like virus in subacute sclerosing panencephalitis. *J. Neurol.*, 216, 301–310, 1977.
105. RAMMOHATI, K. W., M. DUBOIS-DALCQ, R. RENTIER és J. PAUL: Experimental models to study measles virus persistence in the nervous system. *Progr. Neuropathol.*, 5, 113–137, 1983.

106. RICHARDSON, E. P.: Progressive multifocal leukoencephalopathy. *New Engl. J. Med.*, 265, 818-823, 1961.
107. ROSEMBERG, S.: Neuropathology of S. Paulo South Coast epidemic encephalitis (Rocio flavivirus). *J. Neurol. Sci.*, 45, 1-12, 1980.
108. SABIN, A. B.: Paralytic poliomyelitis: Old dogmas and new perspectives. *Rev. Infect. Dis.* 3, 543-564, 1981.
109. SCHAFFER, K.: Pathologie und pathologische Anatomie der Lyssa. *Beitr. Path. Anat.*, 7, 191-241, 1980.
110. SCHMIDT, N. J., E. LENNETTE és H. H. HO: An apparently new enterovirus isolated from patients with disease of the central nervous system. *J. Infect. Dis.*, 129, 304-309, 1974.
111. SCHWARTZ, J., W. O. WHETSELL és T. S. ELIZAN: Latent herpes simplex virus infection of mice. Infectious virus in homogenates of latently infected dorsal root ganglia. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 37, 45-55, 1978.
112. SEITELBERGER, F. és K. JELLINGER: Frühjahr-Sommer-Encephalomyelitis in Mitteleuropa (Bericht über verifizierte Beobachtungen aus den Epidemien in Österreich). *Nervenarzt*, 31, 49-60, 1960.
113. SEITELBERGER, F.: Eigenartige familiärhereditäre Krankheit des Zentralnervensystems in einer niederösterreichische Sippe. *Wien. Klin. Wsch.*, 74, 687-691, 1962.
114. SEITELBERGER, F. és K. JELLINGER: Neuropathologie der Zeckenencephalitis. *Neuropathologia Polska*, 4, 367-400, 1966.
115. SHINDAROV, L., M. CHUMAKOV, M. VOROSHILOVA, I. KIROV, E. LESHCHIN-

- SKAYA, S. BOZHINOV, I. ROBINSON, E. KAMENOV, St. VASSILENKO: A polio-like disease in Bulgaria associated with enterovirus 71. In *VIIth International Congress of Infectious and Parasitic Diseases. Reports*. Varna, Bulgaria 2-6. X. 1978. pp. 371-375.
116. SIGURDSSON, B.: Atypically slow infection diseases. In: *Livre Jubilaire Docteur Ludo van Bogaert*. Acta Medica Belgica, Bruxelles, 1962. pp. 738-753.
117. SIMON, J., G. PETERS, K. BLINZINGER, L. BOULGER és D. MAGRATH: Neue Gesichtspunkte zur Frage der Entstehung und der pathogenetischen Bedeutung der entzündlichen Reaktion bei Virusinfektionen des ZNS. Arch. Psychiat. Nervenkr., 213, 301-326, 1970.
118. SOLCHER, H.: Faserглиosen im Kindergehirn. *VIe Congres Internat. Neuropathol.* Masson, 1970. p. 482.
119. SPALKE, G.: Zur Differentialdiagnose cerebraler Infarzierungen gegenüber akut nekrotisierender Herpes Simplex Encephalitis (HSE) im höheren Lebensalter. Nervenarzt, 51, 96-99, 1980.
120. SPATZ, H.: Encephalitis. In: *Handbuch der Geisteskrankheiten*. Bd. XI., Springer. Berlin, 1930. pp. 157-288.
121. SPONZILLI, E. E., J. K. SMITH, N. MALAMUD és J. R. McCULLOCH: Progressive multifocal leukoencephalopathy: A complication of immunosuppressive treatment. Neurology, 25, 664-668, 1975.
122. TAGAYA, I. és Y. MORITSUGU: Epidemic of hand, foot and mouth disease in Japan. Jap. J. Med. Sci. Biol., 26, 143-147, 1973.
123. TAGAYA, I. és K. TACHIBANA: Epidemic of hand, foot and mouth disease in Japan, 1972-73:

- Difference in epidemiologic and virologic features from the previous one. *Jap. J. Med. Sci. Biol.*, 28, 231–234, 1975.
124. TAMM, I.: Cell injury with viruses. *Am. J. Pathol.*, 81, 163–178, 1975.
125. TARISKA, I.: The vasal mechanisms responsible for the pathological variations of subacute progressive panencephalitis. In: van BOGAERT, L., RADERMECKER, J., HOZAY, J., LO-WENTHAL, A. (Eds): *Proceedings of a Symposium on the Neuropathology, Electroencephalography and Biochemistry of Encephalitides*. Antwerpen, 1959. Elsevier, Amsterdam–London–New York–Princeton, 1961.
126. TARISKA, I.: Über die Bedeutung des Inklusionsbefundes bei der morphologischen Diagnose der Encephalitiden unbekannter Aetiologie. Zweites Rumänisches Bulgarisches Symposium über Aktuellen Encephalitidem. Sofia, 1964. In: A. KREINDLER, G. USUNOFF (Eds): *Encephalite actuelle*. pp. 220–226.
127. TARISKA, I.: A subacut encephalopathiák kór-szövettanáról. *Ideggyógy. Szle.*, 22, 554–584, 1969.
128. TARISKA, I.: Acute necrotizing (herpes) encephalitis. *VII. Congressus Neurologicus Bohemoslovacus et Symposium Neurochemicum*. (Lectio-num excerpta) Bratislavae, 1972. p. 128.
129. TARISKA, I.: A lassú vírusfertőzések idegrendszeri következményei. In: *Az Orvosi Virologia Aktuális Kérdései* (szerk.: Lapis K.). Medicina, Budapest, 1978. pp. 365–383.
130. TARISKA, I.: Lassú vírusfertőzések, *Orv. Hetil.*, 110, 1519–1526, 1978.

131. TARISKA, I. és MÁZLÓ M.: Enterovirus 71 fertőzések okozta encephalomyelitis neuropathológiája. *Orv. Hetil.*, 121, 1739–1743, 1980.
132. TARISKA, I., MÁZLÓ M. és MARTINI E.: Enterovirus 71 fertőzés pathogenesisise szopós egéren. (Előkészületben).
133. TATEISCHI, J., Y. SATO és M. OHTA: Creutzfeldt–Jakob disease in humans and laboratory animals. *Progr. Neuropathol.*, 5, 195–221, 1983.
134. TER MEULEN, V. és S. SIDDELL: Virus infections of the nervous system: molecular, biological and pathogenetic considerations. In: DAVISON, A. N., THOMPSON, R. H. S. (Eds): *The Molecular Basis of Neuropathology*. Edward Arnold, London, 1981. pp. 150–187.
135. WILLEMS, M. és S. PENMANN: The mechanism of host cell protein synthesis inhibition by poliovirus. *Virology*, 30, 355–367, 1966.
136. WARREN, K. G., M. DEVLIN, D. H. GILDES, Z. WROBLEWSKA, S. M. BAROWN, J. SUBAK-SHARPE és H. KOPROWSKI: Isolation of herpes simplex virus from human trigeminal ganglia, including ganglia from one patient with multiple sclerosis. *Lancet*, 2, 637–639, 1977.
137. WHO Wkly Epidem. Rec.: Poliomyelitis surveillance. (Chile). 53, 115, 1978.
138. WHO Wkly Epidem. Rec.: Virus Diseases Surveillance. 54, 57–65, 1979.
139. WHO Wkly Epidem. Rec.: Enterovirus 71 Surveillance. 54, 81–88, 1979.
140. ZISCHKA, KONORSA, W., K. JELLINGER és M. HOHENEGGER: Zur Pathogenese von Herpesvirus-Enkrankungen mit besonderer Berücksichtigung der nekrotisierenden Herpes simplex-

Encephalitis. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 5, 252-274, 1965.

141. ZLOTNIK, I.: The reaction of astrocytes to acute virus infections of the central nervous system. *Br. J. Exp. Pathol.*, 49, 555-564, 1968.
142. ZURHEIN, G. M.: Virions in progressive multifocal leucoencephalopathy. In: MINCKLER, J. (Ed.): *Pathology of the Nervous System*. Vol. 3. McGraw-Hill Book Company, New York, 1972. pp. 2893-2912.



A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó és Nyomda igazgatója

Felelős szerkesztő: Kerpel-Fronius Sándorné

A tipográfia és a kötésterv Löblin Judit munkája

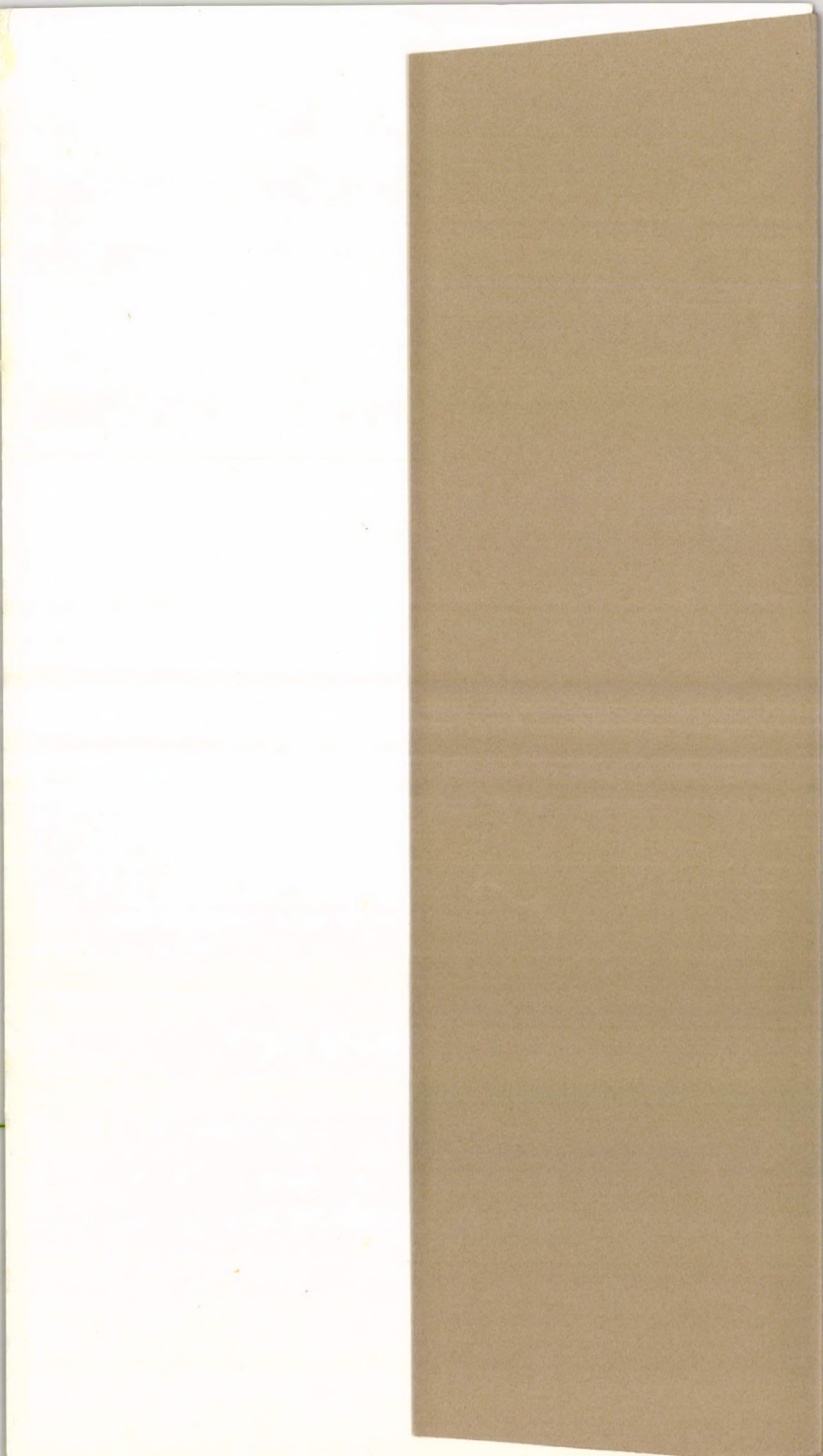
Műszaki szerkesztő: Érdi Júlia

Terjedelem: 4,35 (A/5) ív – AK 1738 k 8587

HU ISSN 0236–6258

85.13728 Akadémiai Kiadó és Nyomda

Felelős vezető: Hazai György



Ára: 25,- Ft