



SZÉKFOGLALÓ ELŐADÁSOK A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIÁN

Gosztonyi György

AZ AIDS IDEGRENSZERI
MANIFESZTÁCIÓINAK
MORFOLÓGIÁJA ÉS PATOGENEZISE



Terintetes Nagy 97

szemléltető szabályainak 32. és a legy szót:
újraújra választott tag, a külsőt kivétel
szabályába tartozó dolgozat felolvasásáért,
személyes megnevezés esetén beüldöz
legkezebb egy év alatt széklet foglalt; külsőben meg-
száza megnevezésűen."

Lehetetlen esetek, melyekben kivált vidéken la-
gátolhatatlan a határidőt megtartani: de hallgat-
elűzni a szabály megnevezés tartatását, amelyet
mint összes szabályzatunkat szőlőseink tekintetén
kivételre emelne figyelemre lenni a J. Akadémia
szükségtelen.

Indoklásba hozatik tehát, hogy egyelőre az
1861. ig választott székfoglalás által megnevezés
szék ^{rendes} tagja neve a hivatalból kitöröltesse, az 1861-
és 1865-ig választott a szabályokra emeltesse, jö-
vőre pedig a titokzatos hivatal oda utasítsa, hogy
evidenciában tartás végett az újon választottakat,
míg széklet nem foglaltat, a sorozatba fel ne vegye."

853
1865

Jan. 26. 1865.
Zollner Mór
Lugany Béla
Hollán Ernő

Kemény László
Königsberg László
Jóshörményi
r. tag Jolly János utca
Gyöngyösi utca 3

Gosztonyi György

AZ AIDS IDEGRENDSZERI MANIFESZTÁCIÓINAK
MORFOLÓGIÁJA ÉS PATOGENEZISE

SZÉKFOGLALÓK
A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIAÁN

A 2004. május 3-án megválasztott
akadémikusok székfoglalói

Gosztonyi György

AZ AIDS IDEGRENDSZERI
MANIFESZTÁCIÓINAK
MORFOLÓGIÁJA ÉS PATOGENEZISE



Magyar Tudományos Akadémia • 2014

Az előadás elhangzott 2005. november 22-én

Sorozatszerkesztő: Bertók Krisztina

Olvasószerkesztő: Laczkó Krisztina

Borító és tipográfia: Auri Grafika

ISSN 1419-8959

ISBN 978-963-508-722-8

© Gosztonyi György

Kiadja a Magyar Tudományos Akadémia
Kiadásért felel: Pálinkás József, az MTA elnöke
Felelős szerkesztő: Kindert Judit
Nyomdai munkálatok: Kódex Könyvgyártó Kft.

Az AIDS korunk egészségügyének egyik központi problémája. Az epidémia kezdete, 1981 óta az AIDS-morbiditás és -mortalitás progresszíven emelkedik, a kumulatív mortalitás ma a 30 milliót meghaladja. Világszerte, a 2005-ös adatok szerint a HIV-fertőzöttek száma közel 40 millió, és az AIDS-ben elhaltak száma 2,8 millió volt. Nyugat- és Közép-Európában ugyanebben az évben 720 000 HIV-fertőzött egyént és 12 000 AIDS-halálesetet regisztráltak. Magyarországon 2005-ben 3200 HIV-fertőzött egyén élt. Globális szemszögből nézve a legsúlyosabban érintett a szubszaharai Afrika, kivált ennek a régiónak délkeleti része; itt a nők több mint háromnegyede HIV-pozitív. Kelet-Európa, Közép- és Kelet-Ázsia, valamint Délkelet-Ázsia egy része a közepes mértékben sújtott területek közé tartoznak. Az USA, Latin-Amerika és Nyugat-Európa közepesnél enyhébb fokban érintettek, míg Ausztráliában, Észak-Afrikában és a Közel-Keleten a fertőzöttség enyhe fokú (UNAIDS 2006).

Bár a HIV elsősorban az immunrendszert támadja meg, előbb-utóbb a többi szerv, így az idegrendszer is, áldozatul esik a fertőzésnek. Klinikai vizsgálatok szerint az AIDS-betegek 37–66%-ánál állapíthatók meg neurológiai tünetek, neuropatológiai vizsgálatkor pedig a betegek 73–90%-ában mutathatók ki idegrendszeri elváltozások (Levy et al. 1988). Az idegrendszer érintettsége AIDS-ben igen komplex, multifaktoriális. Az esetek egy részében a vírusnak az idegrendszerbe való behatolása, ottani jelenléte az egyetlen kóroki tényező. Más esetekben a HIV jelenléte mellett vagy akár annak hiányában is opportunista kórokozók támadják meg az idegrendszert, olyan kórokozók, amelyek egészséges immunrendszer mellett sem az idegrendszerben, sem a test többi részében nem idéznek elő megbetegedést. Végezetül a fenti két tényező mellett

az AIDS-es betegek idegrendszerében a hiányos táplálkozás és intestinalis felszívódási zavar következtében vitaminhiány jön létre, amelyet addiktív drogok és virosztatikus gyógyszerek toxikus hatása még tovább súlyosbít.

Röviddel a HIV-vel való fertőzést követően az esetek jó részében a vírus bejut az idegrendszerbe, a likvorból izolálható lesz. Ebben a korai fázisban balesetben vagy drogtúladozásban elhunytak idegrendszerében lymphocytás leptomeningitis és az agyi parenchymában perivascularis lymphocytás beszűrődések voltak találhatóak (Gray et al. 1992; Gosztonyi et al. 1993; Bell et al. 1993). Ezt követően azonban a HIV-elleni immunreakció gyorsan visszaszorítja a HIV-replikációt, és a fertőzés egy látens, aszimptomatikus fázisba megy át (Price et al. 1988). Mivel azonban a további progresszió folyamán a HIV az immunrendszert egyre hatékonyabban károsítja, a központi idegrendszerben a vírus replikációja is intenzívebbé válik, és létrejönnek az agyi HIV-fertőzésre jellegzetes klinikai tünetek és neuropatológiai elváltozások. Az idegrendszeri HIV-fertőzés késői fázisára azután az immunrendszer csaknem teljes összeomlása következtében az opportunisták fertőzések jellemzők.

Az opportunisták fertőzések által előidézett neuropatológiai elváltozások morfológiailag sokkal látványosabbak, mint a közvetlenül HIV által okozott idegrendszeri károsodás, indokolt ezért előbb ezekről áttekintést nyújtani. AIDS-ben leggyakrabban vírusok, protozoonok és gombák okoznak opportunisták fertőzéseket (Scaravilli–Gray 1993). A progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) papovavírus által okozott demyelinációs folyamat. A betegség leukémiákban szenvedő és immunosuppresszív kezelésben részesülő betegeknél 1958 óta ismert (Åström et al. 1958). Az AIDS-epidémia kezdete óta a PML-esetek száma jelentősen megnőtt. A kórképre multiplex, apró, főleg subcorticalisan elhelyezkedő elvelőtlenedésez góccok jellemzők. A fokális velőhüvely-pusztulást az oligodendrociták fertőzés által kiváltott degenerációja okozza. Ezekben a sejtekben papovavírus-antigének és vírusrés-

szecskék mutathatók ki. A herpeszvírusok családjába tartozó citomegalovírus (CMV) egy ubiquitáer ágens, amely ugyancsak az immunrendszer gyengesége esetén jut érvényre. Az idegrendszerben gliasejtek, idegsejtek, makrofágok és endothelsejtek esnek a fertőzés áldozatául (Scaravilli–Gray 1993). A fertőzött sejtek jelentősen megnagyobbodnak, magjukban és citoplazmájukban CMV-antigének és vírusrészcskék mutathatók ki. Az idegrendszerben a CMV-fertőzés két formában nyilvánul meg: 1. subpialis és subependymalis, részben nekrotikus, lapos, citomegalia-sejteket és gyulladós elemeket tartalmazó göcök formájában; 2. a parenchymában disszeminált eloszlású gliacsomók formájában, amelyek némelyikének központjában citomegalia-sejt található (gliacsomós encephalitis). Az első megnyilvánulás nagy valószínűséggel a CMV-likvor útján történő, míg a második a kórokozó hematogén terjedésének a következménye.

A protozoonok által okozott betegségek közül AIDS-ben csaknem kizárólag a toxoplazmózissal kell számolnunk (Scaravilli–Gray 1993). A kórokozó hematogén úton jut el az idegrendszerbe, ahol az esetek egy részében, a CMV-fertőzéshez hasonlóan, gliacsomós encephalitist okoz. Egyes gliacsomók központjában toxoplazmaciszták találhatóak. A fertőzés másik megnyilvánulási formája a toxoplasma abscessus. Ezek az abscessusok változó, sok esetben igen jelentős kiterjedűek; közepük nekrotikus, míg szélükön gyulladós reakció által képzett gyűrűt látunk, amely elszórtan toxoplazmacisztákat tartalmaz.

Egyéb immunosuppresszív állapotokhoz hasonlóan AIDS-ben is létrejönnek idegrendszeri mykosisok. Ezek többé-kevésbé kiterjedt gyulladós-nekrotikus elváltozásokkal jellemzett meningoencephalitis formájában nyilvánulnak meg. Leggyakoribb kórokozók a *Cryptococcus neoformans* és a *Candida albicans* (Scaravilli–Gray 1993).

Ugyancsak az immunrendszer csökkent működése ad magyarázatot egyes daganatok, nevezetesen a lymphomák és a Kaposi-szarkóma gyakori előfordu-

lására AIDS-ben (Mikol et al. 1993). Az idegrendszerben primer és szekunder lymphomák fordulnak elő, valamennyien a B-lymphoma-csoportba tartoznak. A Kaposi-szarkóma idegrendszeri manifesztációja extrém ritkaság.

Míg a leírt opportunistá fertőzések az AIDS késői szakaszában jönnek létre, a HIV idegrendszerbe való behatolására lényegesen korábban kerül sor. A fentiekben említettem, hogy a vírus a HIV-fertőzés korai szakában már behatolhat az idegrendszerbe, és ott lymphocytás meningitist okozhat, ezt a fertőzést azonban a még ütőképese immunrendszer elnyomja. Az immunrendszer progresszív gyengülése folytán azonban a későbbiekben újra sor kerülhet a vírusnak az idegrendszerbe történő behatolására. Ekkor nyílik lehetőség az idegrendszerben HIV-specifikus károsodás létrejöttére. Hangsúlyozni kell azonban, hogy a vírus nem minden HIV-vel fertőzött egyénben jut be az idegrendszerbe. A retrovírusokat, így a HIV-et is, fertőzött monocyták és makrofágok szállítják, és így hatolnak be az idegrendszerbe. Ezt a behatolási módot Peluso és munkatársai (1985) trójjailó-mechanizmusnak nevezték el.

A betegségnek ebben a fázisában a HIV által okozott működészavar következtében többé-kevésbé jellegzetes neuropszichiátriai tünetek alakulnak ki. Erre a tünetegyüttesre a kognitív diszfunkció, magatartási rendellenességek és motoros zavarok jellemzők. Az AIDS-ben észlelt progresszív szellemi hanyatlást egyes neurodegeneratív kórképeknél megfigyelt pszichés kép analógiájára szokás *subcorticalis dementia* névvel illetni (Cummings–Benson 1984); erre a képre a kognitív funkciók és a motoros kontroll lassúságát és pontatlanságát tartják jellemzőnek. Az AIDS-ben megfigyelt neuropszichiátriai képet, felismerését követően, *AIDS-dementia-komplexusnak* (Navia et al. 1986), később *HIV-1-asszociált dementiának*, majd *HIV-1-asszociált kognitív-motoros komplexusnak* nevezték. A tünetcsoport jellemzésére leggyakrabban azonban a *neuro-AIDS* kifejezést használják.

A központi idegrendszerbe bejutott, HIV-vel fertőzött monocyták és makrofágok proliferálnak, és a fertőzést továbbadják az agyszövet mikrogliasejtjeinek. A HIV-vel fertőzött makrofágok egy része fuzionál, és többmagvú óriássejté alakul. Ezek az óriássejtek annyira jellemzőek a HIV-encephalitisre, hogy egyesek ezt a gyulladásos kórképet óriássejtes encephalitisnek nevezik. A HIV-vel fertőzött monocyták, makrofágok, mikrogliasejtek és többmagvú óriássejtek részben perivascularisan halmozódnak fel, részben diffúz szövetinfiltrátumokat képeznek. Ezek az infiltrátumok jellegzetes módon, túlnyomórészt a fehérállományban jelennek meg. E gyulladásos beszűrődések, amelyeket HIV-encephalitis néven tartunk számon, a központi idegrendszer HIV-fertőzésének specifikus megnyilvánulásai. Ezekből az infiltrátumokból a lymphocyták sajátos módon csaknem teljesen hiányoznak. Ennek az a magyarázata, hogy a lymphocyták a HIV-fertőzést követően rövidesen elpusztulnak, a monocyták, makrofágok, mikrogliasejtek viszont a vírusfertőzés ellenére továbbra is fennmaradnak, a perzisztens fertőzés állapotában. A HIV-vel fertőzött sejtekben a vírusfehérjék és a nukleinsavak immunhisztokémiai reakciókkal és *in situ* hibridizációval kimutathatók. Ilyen módon szövettanilag a HIV-fertőzés regionális kiterjedése kiválóan nyomon követhető.

Minthogy a HIV-fertőzés hordozói az idegrendszerben nem az utóbbi strukturális elemei, hanem többségükben bevándorolt sejtek, felmerül a kérdés, hogy a HIV-encephalitis önmagában magyarázatot adhat-e az AIDS folyamán kialakult neurológiai tünetek létrejöttére. A kérdés eldöntésére meg kell vizsgálni, hogy vírusantigének és nukleinsavak kimutathatók-e más sejt típusokban, mint a monocyta-makrofág sejt vonal elemeiben. Ehhez a víruskomponensek demonstrálását sejt típus-specifikus antigének immunhisztokémiai kimutatásával kell kombinálni (Gosztonyi et al. 1994). Számos ilyen irányú vizsgálat azzal az eredménnyel zárult, hogy vírus-alkotóelemek kimutatható mennyiségben csaknem kizárólag a monocyta-makrofág sejt vonal elemeiben fordulnak elő. Egyes vizsgálok úgy találták, hogy HIV-alkotóelemek egyes idegsejtekben,

astrocytákban, oligodendrocitákban és endothelsejtekben is előfordulnak (Wiley et al. 1986). Feltűnést és élénk vitát keltettek Györkey és munkatársai (1987) megfigyelései, akik elektronmikroszkóposan oligodendrocitákban mutattak ki HIV-részecskéket. Saito és munkatársai (1994) a HIV *nef*-génjére korlátozott expressziót találtak gyermekek idegrendszerének astrocytáiban, az astrocyták produktív infekcióját azonban nem sikerült dokumentálni. Így tehát neuroektodermális sejtípusokban produktív és kvantitatíve jelentős HIV-infekcióra utaló adat nem áll rendelkezésre, míg a makrofágok fertőzöttsége egyes területeken 16–25%-ot is eléri (Gosztonyi et al. 1994).

Az a tény, hogy AIDS-ben az idegi működés legfontosabb hordozói, az idegsejtek mentesek a HIV-infekciótól, az AIDS neuropatológiájának központi dilemmája. A vírusfertőzés jól dokumentált hiánya ellenére AIDS-ben megbízható morfológiai vizsgálatok bizonyítják, hogy a nagyagykérgi neuronok száma jelentősen csökken (Ketzler et al. 1990; Wiley et al. 1991; Weis et al. 1993). Ezek ismeretében nyilvánvaló, hogy a neuronok pusztulása indirekt mechanizmusok révén jöhet csak létre. Itt elsősorban extraneurális metabolikus-toxikus tényezőkre kell gondolni. A hiányos táplálkozás, valamint a gastrointestinalis traktus betegsége folytán fennálló felszívódási zavarok következtében vitaminhiány jön létre, az addiktív drogok, az antiretrovirális terápia pedig neurotoxikus hatást fejtenek ki. Az agyállományon belül maga a HIV-replikáció toxikus hatások forrása lehet. Szövettenyészteti és állatkísérletes vizsgálatok bizonyítják, hogy egyes HIV-alkotóelemek, így a gp120, gp41 és a Tat-proteinek neuronokra és gliasejtekre toxikus hatást fejtenek ki. Ezek a fehérjék a virológiában a *virotoxin* nevet nyerték (Nath–Geiger 1998). Ez az ideg- és gliasejtekre kifejtett effektus lehet e proteinek közvetlen hatása, ugyanakkor ezeknek a fehérjéknek a gliasejtekre és a makrofágokra kifejtett hatása következtében az utóbbiak saját genomjuk által kódolt neurotoxikus termékeket, citokineket bocsáthatnak ki. Számos adat szól amellett, hogy a gp120

neurotoxikus hatása NMDA-receptorok izgatása, azaz egy excitotoxikus mechanizmus révén jön létre (Nath–Geiger 1998; Gosztonyi–Ludwig 2001).

Felmerült a kérdés, hogy az agyi neuronokon felismerhető-e strukturális károsodásra utaló jelek. Ezek felderítésében munkacsoportom az 1980-as évek második felében úttörő szerepet játszott (Schwenk et al. 1987; Artigas et al. 1989). Megállapítottuk, hogy egyes AIDS-betegek agykérgében finom spongiosus elváltozások vannak, amelyek az úgynevezett spongiform encephalopathiaknál (Creutzfeldt–Jakob-betegség, bovin spongiform encephalopathia stb.) leírt degeneratív elváltozásokkal messzemenő hasonlatossággal bírnak. Eseteink elektronmikroszkópos vizsgálata egyértelműen igazolta, hogy ezek a finom üregek a dendritek vacuolaris tágulataiból jöttek létre, mivel a tágulatok felszínén degenerált szinaptikus bunkók voltak jelen. A spongiositas mértéke régióként és esetenként igen változó mértékű lehet. Megállapításainkat későbbi vizsgálok megerősítették, és a dendritek egyéb patológiás elváltozásaira is rámutattak (Wiley et al. 1991; Masliah et al. 1992). Figyelmet érdemel, hogy egyes retrovírusoknak, így a murin-leukémiavírusnak (MuLV) is sajátosága, hogy az agy szürkeállományában spongiform elváltozásokat hoznak létre. A központi idegrendszernek majom-immundeficienciavírus (simian immunodeficiency virus, SIV) által okozott fertőzésében ugyancsak észlelhető spongiformis polioencephalopathia, ez azonban csak a SIV és dopaminerg drogok együttes hatására jön létre (Czub et al. 2004).

A neuro-AIDS-ben észlelt spongiformis encephalopathia, azaz a dendritikus vacuolizatio létrejöttének magyarázatára több lehetőség merül fel. Azokban az esetekben, amelyekben a HIV jelen van az idegrendszerben, és ott a HIV-encephalitis tipikus képét hozza létre, a termelt neurotoxikus HIV-fehérjék okolhatók a dendritikus patológia létrejöttéért. Azokban az esetekben, amelyekben a HIV nincs jelen az idegrendszerben, azaz HIV-encephalitis nem jön létre, feltehető, hogy az extraneurálisan termelt és a keringésbe ke-

rülő toxikus HIV-fehérjék a vér-agy gáton áthatolva fejtik ki hatásukat az idegsejtekre és nyúlványaikra. Teljes biztonsággal nem zárható ki az AIDS és a Creutzfeldt–Jakob-betegség együttes előfordulása (Schwenk et al. 1987). Ez a lehetőség azonban a neuro-AIDS-ben észlelhető spongiform elváltozások gyakorisága és a Creutzfeldt–Jakob-betegség ritkasága miatt kevésbé valószínű. Szóba jöhet még egyéb spongiformis encephalopathiát előidéző tényezők, így egy fal nélküli baktérium, a Spiroplasma sp. kóroki szerepe is. Bastian az 1970-es évek vége óta vizsgálja ennek az ágensnek kóroki szerepét a transzmissibilis spongiformis encephalopathiákban, és jelenlétét e betegségcsoport több tagjánál sikerült kimutatnia (Bastian 2005). Ilyen vizsgálatok neuro-AIDS-nél előforduló spongiformis elváltozásoknál egyelőre nem ismertek. A felsorolt lehetőségek közül a neuronalis-dendriticus vacuolatio magyarázatára legvalószínűbb a neurotoxikus HIV-fehérjék, a virotoxinok kóroki szerepe.

Nem említettem még a neuro-AIDS-nél gyakran megfigyelhető diffúz fehérállományi léziót. Elsőként Kleihues és munkatársai (1985) hívták fel a figyelmet arra, hogy az AIDS-esetek egy részénél diffúz fehérállományi károsodás jön létre, amelyet progresszív diffúz leukoencephalopathiának (PDL) neveztek el. A velőállomány halványodása a centrum semiovalénak megfelelően a legkifejezettebb, míg a subcorticalis U-rostok és a corpus callosum rostozata messzeemenően megkíméltek maradnak. A kisagy centrális velőállományában hasonló mértékű, diffúz velőhalványodás állapítható meg. Ezt a leukoencephalopathiát intenzív reaktív astrocytosis és a monocytoid sejtek által képzett infiltrátumok, a HIV-encephalitis jellegzetes képe kísérik. Általában minél súlyosabb a HIV-encephalitis, annál kifejezettebb a leukoencephalopathia.

A PDL okaként elsősorban a HIV-fehérjék, a virotoxinok jönnek szóba. A HIV-encephalitis döntően az agy velőállományára korlátozott, így a velőhüvelyek közvetlen szomszédságában képződnek jelentős mennyiségben a neurotoxikus HIV-fehérjék és az ezek által indukált toxikus markofágtermékek,

a citokinek. Az oligodendrocitákat a velőhüvelyekkel rendkívül vékony és hosszú nyúlványok kötik össze. Az említett neurotoxikus HIV-fehérjékkel szemben e nyúlványok membránja rendkívül érzékeny, és pusztulásukat követően a velőhüvelyek myelinturnoverje súlyosan szenved. A velőhüvely-pusztulás okaként azonban az oligodendroglia-sejteknek Györkey és munkatársai (1987) által posztulált, korábban már említett szerepe a HIV-replikációban is mérlegelés tárgya lehet. Amennyiben az oligodendrociták a HIV-et replikálják, a vírus cytopathiás hatása következtében e sejtek elpusztulnak, ez pedig a myelin szétesését eredményezi. A velőhüvelyek pusztulása előbb-utóbb a behüvelyezett axon degenerációját vonja maga után, ez pedig az eredő idegsejt retrográd degenerációjához vezet. Ily módon érthető, hogy az eseményeknek ez a láncolata olyan mértékű idegsejtpusztuláshoz vezet, amely megfelelő anatómiai alapot ad az AIDS-dementia-komplexus formájában jelentkező neuropszichiátriai defektusok kialakulására.

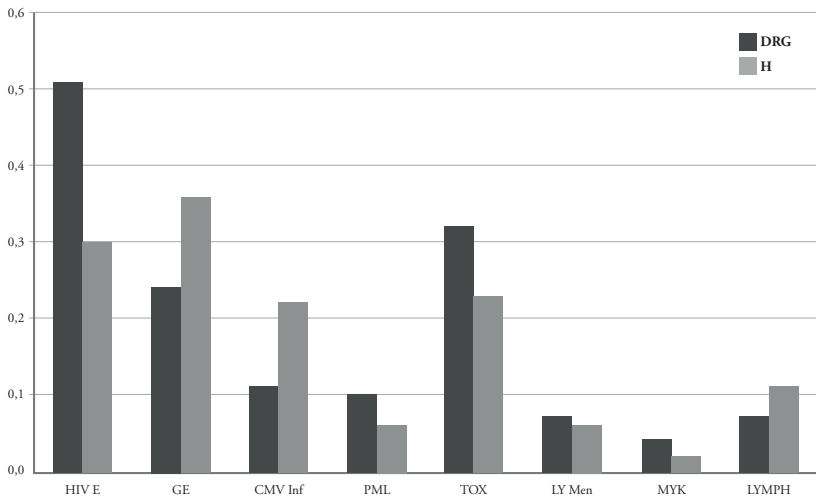
Jól ismert, hogy a HIV-fertőzés akvirálásában bizonyos rizikótényezők fontos szerepet játszanak. A HIV-epidémia kibontakozásában öt rizikótényezőnek volt jelentős szerepe, ezek a következők: 1. férfi-homoszexuális kapcsolatok; 2. intravénás (i.v.) drogabúzus; 3. heteroszexuális kapcsolatok; 4. hemofília; 5. transfúziók. A vértermékek fokozott ellenőrzése az utolsó két rizikótényezőt csaknem teljesen kiküszöbölte. A heteroszexuális kapcsolatoknak Európában és Észak-Amerikában a HIV terjesztésében viszonylag alárendelt szerepe van. Így e két földrészen a férfi-homoszexuális kapcsolatok és az i.v. drogabúzus a két legfontosabb rizikótényező, amelyekkel az epidemiológiai tanulmányoknak számolni kell.

Az AIDS vizsgálóit hosszú évek óta foglalkoztatja az a kérdés, hogy e két fő rizikófaktornak a HIV-fertőzés terjedésére és az AIDS lefolyására milyen befolyása van. Egy további kérdés, hogy a neuro-AIDS kialakulásában és lefolyásában van-e különbség a két rizikócsoport között. A vizsgálok különös figyelmet szenteltek az ópiátoknak, mivel e drogról jól ismert volt,

hogy immunosuppresszív hatásúak, és így a vírusfertőzésekkel szemben az ellenállást csökkentik. Kétségtelen, hogy az i.v. drogabúzusnak a HIV-fertőzés terjesztésében kulcsszerepe van. A feltett kérdés azonban arra irányul, hogy a már létrejött HIV-fertőzés esetén a tovább folytatott ópiatabúzus gyorsítja-e és súlyosítja-e a HIV-fertőzés és a kialakuló AIDS lefolyását. Kétségtelen, hogy az ópiátok *in vitro* és állatkísérletekben is immunosuppresszív hatásúak (McCarthy et al. 2001). Megállapították azt is, hogy az ópiátok *in vitro* fokozzák a HIV-replikációt (Peterson et al. 1990; Schweitzer et al. 1991). Ezek alapján joggal várható lenne, hogy ebben a populációban az AIDS lefolyása gyorsabb és súlyosabb legyen, mint a férfi-homoszexuális populációban. Széles körű epidemiológiai vizsgálatok azonban azt igazolták, hogy az i.v. drogabúzus nem gyorsítja a progressziót az AIDS irányába (Rezza et al. 1990; Selwyn et al. 1992; Margolick et al. 1992; Italian Seroconversion Study 1992). Ennek az ellentmondásnak a megértéséhez látnunk kell, hogy a két rizikócsoport között nem az az egyetlen különbség, hogy az egyik csoport ópiátdependens, a másik meg nem. Számos egyéb tényező, úgynevezett kovariáns is szerepet játszik a HIV-fertőzés lefolyásában, így a kérdés rendkívül komplex. A lehetséges kovariánsok a következők: életkor, nem, a fertőzés módja, a fertőző dózis, egyszeri vagy ismétlődő fertőzés, a rizikómagatartás, a vírustörzs sajátosságai, az antiretrovirális terápia, az általános egészségi állapot, a szociális/gazdasági státusz, az iskolai végzettség, a drogabúzus folyamatos vagy alkalmi jellege és a járulékos fertőzések. E járulékos tényezők minőségüktől, jellegüktől, intenzitásuktól függően az ópiatabúzus kétségtelenül károsító hatását pozitív vagy negatív irányba befolyásolják, amplifikálják vagy elfedik. E járulékos tényezők között az életkor a legjelentősebb; a drogabúzusban szenvedő populáció átlagos életkora lényegesen alacsonyabb, mint a férfi-homoszexuális populációé.

Annak a kérdésnek az eldöntésére, hogy az ópiatabúzusnak milyen hatása van a neuro-AIDS alakulására, lefolyására és e betegség folyamán manifesztálódó klinikai neurológiai és főként neuropatológiai elváltozásokra, 1984 és 1998

között Berlinben elhunyt 450 AIDS-beteg részletes neuropatológiai vizsgálatát végeztük el, és a talált elváltozásokat korreláltuk a klinikai adatokkal. A diagramm (1. ábra) szemlélteti az egyes neuropatológiai szindrómák eloszlását a két fő rizikócsoport között. A sötét oszlopok a drogfüggőségben szenvedő, a halvány oszlopok pedig a férfi-homoszexuális populációra vonatkozó adatokat mutatják. Messzemenően szignifikáns különbség van a HIV-encephalitis eloszlásában. Ez a szindróma a drogfüggőségben szenvedők 51%-ában, míg a férfi-homoszexuális populációnak csupán 30%-ában fordult elő. A gliacsomós encephalitis, amely nagyobbrészt CMV-infekcióra vezethető vissza, az ugyancsak CMV-fertőzés által okozott gyulladáso- nekrotikus elváltozások és a lymphomák viszont a férfi-homoszexuális populációban voltak gyakoribbak.



1. ábra. A diagramm összehasonlítóan az AIDS-ben előforduló neuropatológiai szindrómák gyakoriságát szemlélteti a két fő rizikócsoportban. A sötét oszlopok a drogfüggőségben szenvedő (DRG), a halvány oszlopok a férfi-homoszexuális populáció (H) adatait demonstrálják. HIV E: HIV-encephalitis; GE: gliacsomós encephalitis; CMV Inf: citomegalivírus-fertőzés okozta subpialis és subependymalis gyulladáso- nekrotikus góccok; PML: progresszív multifokális leukoencephalopathia; TOX: toxoplazma-infekciók; LY men: lymphocytás leptomeningitis; MYK: cerebriális mykózisok; LYMPH: lymphomák

E szindrómák prevalenciája ebben a rizikócsoportban a kórokozó ágensek orális-genitális terjedési módjára vezethető vissza. A többi neuropatológiai szindróma eloszlásában a drogdependensek enyhe vagy mérsékelt, statisztikailag nem vagy alig szignifikáns túlsúlya volt megállapítható.

Ebből az analízisből kiderül, hogy bár az AIDS irányába történő progressziót tekintve az irodalmi adatok szerint a két fő rizikócsoport között nincs lényeges különbség (Rezza et al. 1990; Selwyn et al. 1992; Margolick et al. 1992; Italian Seroversion Study 1992), a neuropatológiai szindrómák eloszlásában azonban vizsgálataink szerint határozott jellegzetességek állapíthatók meg. A drogabúzuscsoportban a HIV-encephalitis lényegesen gyakoribb, így ebben az AIDS-dementia-komplexus kialakulásának nagyobb a valószínűsége, mint a homoszexuálisok rizikócsoportjában. A HIV-encephalitisnek a drogabúzuscsoportban észlelt feltűnő prevalenciájára nehéz megfelelő magyarázatot találni. Elképzelhető, hogy az ópiátoknak a HIV-replikációt és a makrofág-motilitást fokozó hatása a központi idegrendszeren belül erősebben jut érvényre, mint az extraneurális szervekben.

Az 1990-es évek második felében az AIDS terápiájában új korszak kezdődött. Ekkor vezették be a nagyfokban aktív antiretrovirális terápiát (highly active antiretroviral therapy, HAART). Ez a terápia két vagy több antiretrovirális szer kombinálásából áll, amelyek mind a HIV reverz transzcriptázát, mind a proteázát gátolják. A HAART rendszerint két reverz transzcriptáz- és egy proteázgátlóból áll. Ez a terápia az AIDS-ben szenvedő betegek prognózisát drámai módon javította. A viraemia visszaszorult, az immunfunkciók helyreálltak, az opportunista fertőzések háttérbe szorultak, és a túlélés tartama jelentősen megnyúlt. A HIV-encephalitis gyakorisága azonban lényegesen nem csökkent, így következményei, a kognitív zavarok, továbbra is progresszív módon fennálltak (Bell 2004). A HAART után elhunytak neuropatológiai vizsgálatánál azonkívül sok „kiégett” esetet találtak, egyesek-

nél az immunfunkciók javulása folytán az idegrendszerben a gyulladással besűrűsödés és az ezekhez csatlakozó parenchymakárosodás intenzívebbé váltak (Gray et al. 2003).

Amint a fentiekből látható, a HIV és az addiktív drogok az idegrendszerben kumulatív károsodást okoznak, és e károsodás kontrollálásában a HAART az AIDS irányába való progresszió jelentős fékezése ellenére nem felelt meg a hozzáfűzött várakozásnak. Ez a megállapítás fontos üzenet azon társadalmi és politikai csoportoknak, amelyek különböző motivációktól hajtva az addiktív drogok liberalizációjáért szállnak síkra. A HIV és az addiktív drogok együttes hatása az emberi test legértékesebb szervét, az idegrendszert károsítja súlyos mértékben; azt a szervet, amely az emberi intellektus, az ítélő- és döntőképeség és a személyiségvonások finom szövevényének szubsztrátuma.

Irodalom

- Artigas, J.–Niedobitek, F.–Grosse, G.–Heise, W.–Gosztonyi, G.: Spongiform encephalopathy in AIDS dementia complex: Report of five cases. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2, 1989, 374–381.
- Åström, K. E.–Mancall, E. L.–Richardson, E. P.: Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Brain* 81, 1958, 93–110.
- Bastian, F. O.: Spiroplasma as a candidate agent for the transmissible spongiform encephalopathies. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 64, 2005, 833–838.
- Bell, J. E.–Busuttil, A.–Ironside, J. W.–Rebus, S.–Donaldson, Y. K.–Simmonds, P.–Peutherer, J. F.: Human Immunodeficiency virus and the brain: Investigation of virus load and neuropathologic changes in pre-AIDS subjects. *The Journal of Infectious Diseases* 168, 1993, 818–824.
- Bell, J. E.: An update of the neuropathology of HIV in the HAART era. *Histopathology* 45, 2004, 549–559.
- Cummings, J. L.–Benson, D. F.: Subcortical dementia. Review of an emerging concept. *Archives of Neurology* 41, 1984, 874–879.
- Czub, S.–Czub, M.–Koutsilieri, E.–Sopper, S.–Villinger, F.–Müller, J. G.–Stahl-Hennig, C.–Riederer, P.–ter Meulen, V.–Gosztonyi, G.: Modulation of simian immunodeficiency virus neuropathology by dopaminergic drugs. *Acta Neuropathologica* 107, 2004, 216–226.
- Gosztonyi, G.–Schmidt, V.–Nickel, R.–Rothschild, M. A.–Camacho, S.–Siegel, G.–Zill, E.–Pauli, G.–Schneider, V.: Neuropathological analysis of postmortal brain samples of

- HIV-seropositive and -seronegative drug addicts. *Forensic Science International* 2, 1993, 101–105.
- Gosztonyi, G. – Artigas, J. – Lamperth, L. – Webster, H. de F.: Human immunodeficiency virus (HIV) distribution in HIV encephalitis: Study of 19 cases with combined use of in situ hybridization and immunocytochemistry. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 53, 1994, 521–534.
- Gosztonyi, G. – Ludwig, H.: Interactions of viral proteins with neurotransmitter receptors may protect or destroy neurons. In: Gosztonyi G. (ed.): The mechanisms of neuronal damage in viral infections of the nervous system. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 253, 2001, 121–144.
- Gray, F. – Lescs, M. C. – Keohane, C. – Paraire, F. – Marc, B. – Durigon, M. – Gehrardi, R.: Early brain changes in HIV infection: neuropathological study of 11 seropositive non-AIDS cases. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 51, 1992, 177–185.
- Gray, F. – Chretien, F. – Vallat-Decouvelaere, A. V. – Scaravilli, F.: The changing pattern of HIV neuropathology in the HAART era. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 62, 2003, 429–440.
- Györkey F. – Melnick, J. L. – Györkey, P.: Human immunodeficiency virus in brain biopsies of patients with AIDS and progressive encephalopathy. *Journal of Infectious Diseases* 155, 1987, 870–876.
- Italian Seroconversion Study: Disease progression and early predictors of AIDS in HIV-seroconverted injecting drug users. *AIDS* 6, 1992, 421–426.
- Ketzler, S. – Weis, S. – Haug, H. – Budka, H.: Loss of neurons in the frontal cortex in AIDS brains. *Acta Neuropathologica* 80, 1990, 92–94.
- Kleihues, P. – Lang, W. – Buerger, P. C. – Budka, H. – Vogt, M. – Maurer R. – Lüthy, R. – Siegenthaler, W.: Progressive diffuse leukoencephalopathy in patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Acta Neuropathologica* 68, 1985, 333–339.
- Levy, R. M. – Janssen, R. S. – Bush, T. J. – Rosenblum, M. L.: Neuropathology of acquired immunodeficiency syndrome. In: Rosenblum, M. L. – Levy, R. M. – Bredesen, D. E. (eds.): *AIDS and the nervous system*. New York, Raven Press, 1988, 13–27.
- Margolick, J. B. – Munoz, A. – Vlahov, D. – Solomon, L. – Astemborski, J. – Cohn, S. – Nelson, K. E.: Changes in T-lymphocyte subsets in intravenous drug users with HIV-1 infection. *Journal of the American Medical Association* 267, 1992, 1632–1636.
- Maslah, E. – Ge, N. – Morey, M. – De Teresa, R. – Terry, R. D. – Wiley, C. A.: Cortical dendritic pathology in human immunodeficiency virus encephalitis. *Laboratory Investigation* 66, 1992, 285–291.
- McCarthy, L. – Wetzel, M. – Sliker, J. K. – Eisenstein, T. K. – Rogers, T. J.: Opioids, opioid receptors, and the immune response. *Drug and Alcohol Dependence* 62, 2001, 111–123.
- Mikol, J. – Morinet, F. – Vedrenne, C.: Tumours of the central nervous system in AIDS. In: Gray, F. (ed.): *Atlas of the neuropathology of HIV infection*. Oxford University Press, Oxford, 1993, 121–147.

- Nath, A.–Geiger, G.: Neurobiological aspects of human immunodeficiency virus infection: neurotoxic mechanisms. *Progress in Neurobiology* 54, 1998, 19–33.
- Navia, B. A.–Jordan, B. D.–Price, R. W.: The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Annals of Neurology* 19, 1986, 517–524.
- Peluso, R.–Haase, A.–Stowring, L.–Edwards, M.–Ventura, P.: A Trojan Horse mechanism of the spread of visna virus in monocytes. *Virology* 147, 1985, 231–236.
- Peterson, P. K.–Sharp, B. M.–Gekker, G.–Portoghese, P. S.–Sannerud, K.–Balfour, H. H. Jr.: Morphine promotes the growth of HIV-1 in human peripheral blood mononuclear cell cocultures. *AIDS* 4, 1990, 869–873.
- Price, R. W.–Brew, B.–Sidtis, J.–Rosenblum, M.–Scheck, A. C.–Cleary, P.: The brain in AIDS: Central nervous system HIV-1 infection and AIDS dementia complex. *Science* 239, 1988, 586–592.
- Rezza, G.–Lazzarin, A.–Angarano, G.–Zerboni, R.–Sinicco, A.–Salassa, B.–Pristera, R.–Barbanera, M.–Ortona, L.–Aiuti, F.–Costigliola, P.–Gafa, S.–Tirelli, U.–Pezzotti, P.–Menniti-Ippolito, F.: Risk of AIDS in HIV seroconverters: A comparison between intravenous drug users and homosexual males. *European Journal of Epidemiology* 6, 1990, 99–101.
- Saito, Y.–Sharer, L. R.–Epstein, L. G.–Michaels, J.–Mintz, M.–Louder, M.–Golding, K.–Cvetkovich, T. A.–Blumberg, B. M.: Overexpression of *nef* as a marker for restricted HIV-1 infection of astrocytes in postmortem pediatric central nervous tissues. *Neurology* 44, 1994, 474–481.
- Scaravilli, F.–Gray, F.: Opportunistic infections. In: Gray, F. (ed.): *Atlas of the neuropathology of HIV infection*. Oxford University Press, Oxford, 1993. 49–120.
- Schweitzer, C.–Keller, F.–Schmitt, M. P.–Jaeck, D.–Adloff, M.–Schmitt, C.–Royer, C.–Kirn, A.–Aubertin, A. M.: Morphine stimulates HIV replication in primary cultures of human Kupffer cells. *Research in Virology* 142, 1991, 189–195.
- Schwenk, J.–Cruz-Sanchez, F.–Gosztonyi, G.–Cervós-Navarro, J.: Spongiform encephalopathy in a patient with acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Acta Neuropathologica* 74, 1987, 389–392.
- Selwyn, P. A.–Alcabes, P.–Hartel, D.–Buono, D.–Schoenbaum, E. E.–Klein, R. S.–Davenny, K.–Friedland, G. H.: Clinical manifestations and predictors of disease progression in the drug users with human immunodeficiency virus infection. *The New England Journal of Medicine* 327, 1992, 1697–1703.
- UNAIDS: 2006. *Report on the global AIDS epidemic*.
- Weis, S.–Haug, H.–Budka, H.: Neuronal damage in the cerebral cortex of AIDS brains: a morphometric study. *Acta Neuropathologica* 85, 1993, 185–189.
- Wiley, C. A.–Schrier, R. D.–Nelson, J. A.–Lampert, P. W.–Oldstone, M. B.: Cellular localization of human immunodeficiency virus infection within brain of acquired immune deficiency syndrome patients. *Proceedings of the National Academy of Science USA* 83, 1986, 7079–7087.
- Wiley, C. A.–Maslah, E.–Morey, M.–Lemere, C.–DeTeresa R.–Grafe, M.–Hansen, L.–Terry R.: Neocortical damage during HIV infection. *Annals of Neurology* 29, 1991, 651–657.

Erdy János
Bochtovich Ruffózsé

Wenzel Gusztáv

Jábiar Gabon
Nagy János

Terintetes Nagygyűlés! Arany János

Minia felemelő szabályainak 32. §-a egy szót:
Mindem sijnomon választott tag, a külső kövétel
lével, osztályába tartozó dolgotat felolvasásával,
vagy személyes meg nem jelenhetés esetén beüldé
sével, legfeljebb egy év alatt sörét foglat; külsőben meg
választása meg nem működően:

Tehetnek esetek, melyekben kivált vidéken la
kolé gátolhatna a határidőt megtartani: de hallga
tag elvérsi e szabály meg nem tartatását, amlyet
tesz, mint örves szabályzatunkat erőllevelet terintese
át söröségteleu.
Judithányba koratit tehát, hogy egyelőre a
határidőt s sörfoglalás által meg nem
határidőket, az 186

