

Virus Kloboukovy obrny a lidské polio jako enteroviry

Вирус болезни Клобука и человеческого полиомиелита как энтеровирусы

Das Virus der Klobouk'schen Schweinelähme und der menschlichen Poliomyelitis als Enteroviren

Prof. MUDr. František PATOČKA, doc. MUDr. Vladimír KUBELKA, Bohuslav KORYCH, prom. lékař

Ústav pro lékařskou mikrobiologii a imunologii K. U. v Praze

Došlo dne 3. X. 1960

Úvod

Pokud je nám známo, přibližně před 12 lety vyšla z péra dvou veterinárních mikrobiologů, K a p l a n a a M e r a n z e, prvá srovnávací studie o biologických vlastnostech, patogenezi a imunogenezi viru Kloboukovy obrny a virů lidské poliomyelitidy, jakož i o chorobách jimi vyvolaných (1). Tato zajímavá problematika byla od té doby opětovně sledována řadou autorů jak veterinárních, tak i humánních. Z veterinářů se k této otázce vrátil ve své ne zcela vyčerpávající práci F o r t n e r r. 1956 (2), v úvodu své sumarizující publikace ji stručně zrekapituloval M a y r r. 1958 (3) a do velkých podrobností ji zpracoval ve svém velmi krásném článku L a r s k i r. 1954 (4). Z humánních mikrobiologů, kteří byť i jen dílčím úsekem své práce se dotkli analogických vlastností obou virů na základě vlastní práce, nutno jmenovat především H o r s t m a n n o v o u (5) v její známé práci z r. 1952 a K o p r o w s k é h o r. 1955 (6), jenž ve své klasifikační studii poliomyelitických virů přiřadil — zejména na základě výsledků předcházející práce — Kloboukův virus spolu s viry Theilerovými do největší blízkosti virů lidské poliomyelitidy. Jako zajímavost chtěl bych zde uvést, že právě tento poslední autor v pozdější (7), jinak zaměřené studii, svůj dřívější názor částečně odvolal, a to na základě v té době již naprosto neoprávněného názoru, podle něhož prý virus Kloboukovy choroby je příliš málo znám, než aby mohl být spolehlivěji taxonomicky zařazen. My sami jsme na výše uvedené téma přednášeli v ČsAV poprvé r. 1954, na Virologickém semináři v Budapešti r. 1955 a konečně na podzim r. 1958 na semináři o obrně v Gottwaldově. Tato poslední přednáška byla publikována roku 1959 (8).

Smysl těchto srovnávacích studií je zcela jasný. Především na první pohled patrná a již dávno vycítěná analogie mezi lidskou polio, v jejímž bádání byl v posledních 12 letech učiněn tak ohromný pokrok, že vedl prakticky k vyřešení celé její problematiky, a Kloboukovou nemocí dala výzkumníkům k dispozici takovou

metodiku a takové prostředky, že se dnes výzkum Kloboukovy nemoci blíží vyvrcholení. Za druhé znovu opěťovaná snaha o taxonomii virů bude dříve nebo později úspěšně realizována a mezinárodně akceptována a virus Kloboukovy nemoci v ní nalezne své přesné umístění a označení. Byli bychom velmi šťastni, kdyby naše přednáška přispěla být sebenepatrněji posledního cíli tak, jako postupné poznávání viru polio vedlo v posledních letech ve svých důsledcích k probádání dosud neznámých vlastností Kloboukova viru.

Analogie a rozdíly

Uvedeme ve stručnosti známé analogické, ale i rozdílné vlastnosti obou virů bez širšího komentáře vedle sebe.

Velikost viru lidské polio je udávána podle použité metodiky (ultrafiltrace, stanovení sedimentační konstanty a konečně elektronoptika) zhruba mezi 25 až téměř do 50 $m\mu$.

Velikost Kloboukova viru jsme určili ultrafiltrací kolem 30 $m\mu$, nověji *Strohmaier* a *Zimmermann* (9) podle sedimentační konstanty něco přes 30 $m\mu$. Lze-li věřit našim i jiným elektronoptickým snímkům, byla by dokonce větší než 50 $m\mu$.

Tvar viru lidské obrny typu I a II je udáván jako sférický, typu III spíše ovoidní.

V purifikátech infikovaných mích vepřů jsme našli *my* (10) i *Liebenow*, *Fischer* a *Röhler* (11) sféroidní partikule, jež nebyly nalezeny v míchách normálních. Podobné útvary jsme zjistili nejnověji v sedimentaci získaných koncentrátech z tkáňových kultur.

Z toho lze uzavřít, že viry lidské polio a Kloboukovy nemoci jsou si blízké jak velikostí, tak i tvarem.

Relativně čisté purifikáty lze z infekčních mích jak při polio, tak u Kloboukovy obrny získat precipitací balastů buď bentonitem nebo protaminsulfáty. Je zde snad malý rozdíl v tom, že u Kloboukova viru při poslední metodě nastává částečná disociace agregátů, takže něco viru přechází do sedimentu. Metodami analogickými pro lidskou polio byly získány i vysoce účinné preparáty z tkáňových kultur Kloboukova viru (precipitace aceton-methanolem za studena, extrakce trichlorethylenem a znova precipitace za studena).

Pro lidské polioviry je důležitou vlastností jejich téměř absolutní rezistence vůči éteru. Totéž a ve stejné míře platí pro infekční obrnu.

Lyofilizační procedury, zejména jak byly dříve prováděny, nápadně oslabují viry lidské polio. Zjistili jsme totéž u Kloboukova viru.

O virech poliomyelitických je známo, že nejsou za použití běžných metodik schopny aglutinovat savčí krvinky jakéhokoliv původu. Zkoušeli jsme hemaglutinaci všech běžných savčích i kuřecích erythrocytů jak purifikáty infekčních suspensí mích vepřů, tak virem z tkáňových kultur za použití i nejjemnějších popsaných metodik. Výsledky všech těchto experimentů byly zcela negativní.

O virech lidské polio je známo, že jsou vysoce stabilní při $+4^{\circ}\text{C}$ a že se velmi dobře konzervují při teplotách mezi -20 až -70°C . Jejich aktivita se prakticky nemění při širokém rozmezí pH od 3.8 do 10. Tkáňový virus polio je ničen více než 24hodinovým působením teploty 50°C . Alkohol je málo účinným antiseptikem na tyto viry, kvarterní amoniové báze prakticky neúčinné. Velmi

účinná jsou antiseptika oxydační. Typ II je podle Larského poměrně rychle inaktivován rivanolem.

Porovnáme-li tyto údaje s údaji o viru Kloboukové, zjistíme překvapivou analogii s tím, že tento poslední virus se zdá ještě rezistentnější. Doba termické inaktivace částečně purifikovaného viru z míšní suspence je 20 minut při 65° C. V našich experimentech, potvrzených a rozšířených Gralheerem a Fischerovou (12), je virus z míšní suspence po řadu hodin stejně infekční v rozmezí pH od 2.5 do 13. Armbruster a Zimmermann (13) dokonce zjistili, že i virus z tkáňové kultury při 4° C neztrácí mezi pH 2.8 až 9.5 nic ze své infekivity. Je pochopitelné, že termická inaktivace viru z tkáňových kultur probíhá jinak než za použití míšní suspence, přičemž podle některých údajů pokles titru při nepřiliš vysokých teplotách je nejdříve zakryt desagregací větších virových partikulí. Nízké teploty konzervují dokonale virus infekční obrny ať v míše nebo v tekutině tkáňových kultur, přičemž se jeho infekční titr po léta nemění. Oxydační antiseptika a chlór jsou stejně účinnými desinficientii jako při lidské polio. Rivanol na Kloboukův virus neúčinkuje.

Účinek formalinu zředěného v rozmezí 1 : 2500 až 4000 při pH přibližně 7—7.3 a teplotě 37° C po dobu 40—72 hodin na viry polio i virus Kloboukův z TK je téměř úplně stejný. Dochází ke ztrátě infekciozity při zachované antigenicitě u obou virů.

Soudě podle prokázaného intestinálního vylučování jak virů polio, tak viru infekční obrny a u polio také podle možností paralytické infekce cestou stomachální, jsou tyto viry vysoce rezistentní jak vůči zaživacím enzymům makroorganismu, tak i metabolitům intestinálních bakterií.

Pakliže považujeme Koprowského nález polio I ve stolici skotu za věc zcela výjimečnou a dosud nepotvrzenou (podobně jako opětovaný nález neutralizačních protilátek proti polio I a II v sérech hovězího dobytka), je jisto, že hlavním rezervoárem a šířitelem poliomyelitických virů v přírodě je člověk. Průkaz virů polio v insektech, případně i v hlodavcích, souvisí vždy s epidemií a znamená pouze mechanickou pasáž v těle. Experimentálně lze tyto viry adaptovat prakticky všemi inokulačními cestami na různé druhy opic, z nichž jednou z nejcitlivějších je *Macaccus cynomolgus*, jehož se podařilo infikovat instilací viru přímo do žaludku, přičemž infekci nejpodobnější přirozené lidské lze vyvolat ingescí viru u šimpanze, jehož dolní část zaživacího traktu se ovšem na rozdíl od člověka vyznačuje velkou rezistencí. Typ II jak známo byl již dávno adaptován na hlodavce, což se s typem I a III rovněž dodatečně podařilo, ale jen jako experimentální výjimka.

Virus Kloboukovy nemoci je — jak se zdá — po této stránce ještě podstatně specifičtější, neboť pokud je nám známo, je vepř a jemu příbuzné druhy dosud jediným přirozeným hostitelem viru i experimentálně citlivým zvířetem.

Jak již uvedeno, mohou být opice pokusně infikovány prakticky jakoukoliv cestou, přičemž mezi nejsnadnější patří instilace intranazální, ale ještě mnohem účinnější jsou inokulace bithalamická a intraspinální.

Titry poliovirů v experimentálně infikovaných opicích i hlodavcích jsou zejména při primoinokulacích relativně nízké (to platí i pro tkáň míšní, obsahující nejvíce viru, neboť kolísají obvykle v koncentracích suspence 10^{-3} — $10^{-4.5}$, zřídka dosahující vyšších hodnot).

Infikovat vepře Kloboukovou obrnou je možno pravidelně intranazálně a vždy intrathalamicky. Injekce subkutánní, intramuskulární, intraperitoneální

a intravenózní vedou při použití míšních suspenzí vzácně k paralytické infekci, při použití viru z kultur o něco častěji. Ingešcí větších kvant viru vzniká choroba pravidelně, ale i zde jde pravděpodobně o průnik přes horní části zažívacího traktu, snad orofarynx, neboť Košťanskému ani nám se nepodařilo nadměrnými kvanty infekčních míšních suspenzí vyvolat symptomatologii a dokonce ani imunitu instilací přímo do žaludku po neutralizaci jeho obsahu. Nejnověji jsme poslední pokus opakovali virem z tkánových kultur, kde ani 10 miliónů dávek infekčních pro tkáň nevedlo k příznakům. Zdá se tedy, že dolní část zažívacího traktu vepře je pro virus infekční obrny stejně málo citlivá jako týž trakt šimpanzův pro viry polio.

Infekční titry v míchách u přirozeně nebo experimentálně infikovaných vepřů (zejména pokud jsou neadaptované) kol.sají v podobných rozmezích jako u polio, tj. od $10^{-2.8}$ — 10^{-4} . Výjimkou byly zjištěny primární titry 10^{-5} .

Rozprostření viru, jak polio, tak Kloboukovy nemoci v různých částech centrálního nervstva je potud stejné, že v obojím případě se jej nejvíce nachází v míše. Při prolongovaném trvání paralys virus v CNS poměrně rychle mizí, ačkoliv i zde B u c k (14) našel výjimku v perzistenci viru v míše 10^{-2} po 12denním trvání paralys.

Množení poliovirů v kuřecím embryu se dlouho zdálo nemožné, až konečně bylo dosaženo u typu II jako experimentální zvláštnost za použití cortisonu nebo viru, jenž prodělal velkou řadu pasáží syrským křečkem.

Kultivace viru Kloboukovy obrny za týchž podmínek je většinou rovněž neúspěšná, u některých kmenů jej však pozoroval H a r n a c h a B r a u n e r.

Slavnou kapitolou mikrobiologie je množení poliomyelitických virů na tkáňových kulturách s výsledným cytopatogenním fenomenem podle principu zavedeného E n d e r s e m a spolupracovníky a propracovaného do nejjemnějších detailů již v podstatě D u l b e c c e m a V o g t e m, s možností neutralizace cytopatogenního efektu specifickými protilátkami.

Tím byla dána metoda produkce velikých kvant viru v relativně čisté formě k účelům rešeršním, k produkci vakcin a konečně k detekci protilátek, jež jsou specifickým svědectvím proběhlé choroby klinicky patrné nebo inaparentní či konečně jsou schopny kvantitativně vyjádřit stav chorobou nebo očkováním vzniklé imunity. Běžně se používá trypsinizovaných ledvin opičích, ale i stabilních linií lidských a v novější době také králičích. Rozcházejí se zprávy o výsledcích na ledvinách vepřových.

Principu tkáňových kultur pro množení Kloboukova viru první nesporně použil L a r s k i (15) s pozoruhodným úspěchem. Trypsinizovaných epitheliálních buněk z cortexu vepřových ledvin jsme využili my (16) a M a y r a S c h w ö b e l (17), kteří s dalšími spolupracovníky prostudovali řadu základních biologických vlastností tkáňového viru. O něco později dosáhli téhož autoři francouzští, angličtí, maďarští aj. Cytopatogenní fenomen probíhá dosti podobně jako u lidské polio ve 2 fázích, výsledný titr viru dosahovaný v naší laboratoři je přibližně stejný jako u autorů německých, tj. rovná se 10^{-7} — 10^{-8} TCID₅₀ na 1 ml. Tyto hodnoty jsou opět velmi blízké oněm, jichž se dosahuje u virů lidské polio. Adaptací na tkáň stoupá určitou řadu pasáží titr viru. Po dlouhé řadě pasáží však klesá (patrně selekcí avirulentních mutant) při zachované antigenicitě patogenita viru pro zvíře k nule. Mayr dosáhl avirulentní linie po 91. pasáži, my za standardního používání stabilní linie vepřových ledvinných buněk (PK) jsme získali virus analogických vlastností po 78. pasáži. Zdá se, že odraz jedinečně specifické adap-

tovanosti Kloboukova viru na vepře lze nalézt i při jeho kultivaci na tkáni, neboť dosud nemáme zpráv o tom, že by bylo možno tento virus s cytopatogenním efektem množit na jiných kulturách než homologních.

Není naším úkolem a nejsme ani k tomu kvalifikováni, abychom rozebírali podrobnosti a rozdílnosti v histologickém obraze lidské polio ve srovnání s infekční obrnou vepřů. Větší extenzita změn než u Kloboukovy nemoci a jejich jemný histologický korelát jsou dostatečně známy.

Jak obecně známo, vyskytuje se lidská polio ve třech v neutralizačním testu zcela rozdílných antigenních typech, mezi nimiž však částečně při aktivní imunizaci živým virem, zejména za použití komplementfixace, lze vystopovat jemné zkřížené reakce, a to zejména mezi typem I a II. Neutralizační test, spočívající v inhibici cytopatogenního efektu, je obecně používaným detektorem chorobného stavu, buď klinicky patrného nebo inaparentního, či konečně stavu specifické a dlouhodobé imunity. Téměř paralelně byla propracována velmi jemná komplementfixační reakce, hodnotící u polio aktuální stav probíhajícího onemocnění. Neutralizační protilátky jsou vázány prakticky na gammaglobulinovou frakci séra, jejich dostatečně vysoký titr zaručuje ochranu makroorganismu před invazí CNS při viremické fázi a vstříknutí přiměřených kvant krátkodobou pasivní ochranu. Později než neutralizační test byly objeveny i protilátky, precipitující koncentrovaný virus a jimi byla doplněna jemná sérová diagnostika choroby.

Detekce neutralizačních protilátek Kloboukovy obrny — podobně jako kdysi u polio — byla realizována námi a jinými autory poměrně nedokonale pokusem na zvířeti. Dnes je situace i po této stránce naprosto stejná jako u obrny lidské, protilátky se titrují na tkáňové kultuře, rozpoznává se kromě absolutní výše jejich dynamika v průběhu onemocnění, případně rekonvalescence. Lze jich tedy použít nejen k potvrzení diagnózy klinicky patrné choroby, nýbrž i k odkrytí nepoměrně častějších případů inaparentních infekcí (které Mayr rozděluje na 2 skupiny podle pravděpodobné patogenezy) a konečně i k ohodnocení stavu vakcinací získané imunity. O titrech, které Mayr pokládá za pravděpodobné od zředění séra 1 : 30 a jisté od ředění 1 : 60 proti 1000 ITCD viru a jejich rozprostření bude referováno v dalších sděleních tohoto sjezdu. Němečtí autoři poprvé použili důkazu chorobného stavu protilátkami precipitačními (18), které analogicky s lidskou polio nastupují později, dosahují nižších titrů a dříve vymizí. Až do nedávné doby nebylo u Kloboukovy nemoci využito protilátek komplementfixačních, jejichž důkaz se nedařil nesporně pro zvláštní charakter séra vepřů. Pokusíme se ukázat v jiném referátě, že i tyto u nemocných nebo imunizovaných zvířat existují, i když se zatím nemůžeme vyslovit o jejich praktické využitelnosti jako testu kvantitativního; nevylučujeme však, že jejich průkaz může posloužit jako test vylučovací. Není tedy dnes zásadního rozdílu v typu specifických sérových protilátek, jak byly dosud zjištěny u chorob, vyvolaných polioviry či u onemocnění vyvolaného virem Kloboukovým. Zásadní rozdíl mezi oběma viry však spočívá v tom, že u klasické Kloboukovy choroby, perzistující ve střední a jižní Evropě, existuje pouze jediný antigenní typ viru. O identitě nebo příbuznosti viru T a l f a n s virem Kloboukovy obrny se zatím nemůžeme vyslovit. Přitom Kloboukův virus je antigenně zcela odlišný od virů polio, neboť jak se zdá, všechny dosavadní náznaky o dílčí zkřížené imunitě zůstaly nepotvrzeny nebo byly vyvráceny. Pasivní ochrana proti viru Kloboukovy obrny specifickým gamaglobulinem (hyperimunizace míšňí suspenzí) se nám dosud nezdařila. Bude však nutno tento experiment opakovat s novými a hodnotnějšími preparáty.

Úspěchy aktivní imunizace proti lidské polio vakcinou S a l k o v a typu jsou dostatečně známy. Svět stojí před konečným hodnocením efektu živé aviru-

lentní vakciny typu *Sabinova*, k níž byly použity viry, množící se v zažívacím traktu, ale nesporně neschopné viremické fáze. Již dnes se zdá, že problematika paralytické polio bude touto druhou vakcinou definitivně vyřešena.

Vakcinací bojoval proti infekční obrně již sám Klobouk a jeho první spolupracovníci. Na tomto místě byly a budou zhodnoceny výsledky rozsáhlých vakcinačních kampaní, očkovací látkou z inaktivované míšňí tkáně, inaktivovanou formalinem. Její účinek je nesporně velmi dobrý. Sami jsme propracovali velmi úspěšnou, ale zčásti rizikovou metodiku očkování živým virem z míšňí suspenze s lipoidními adjuvanciemi. Později jsme byli první, kteří provedli a publikovali modelový pokus s virem z tkáňových kultur inaktivovaným formalinem (19). Výsledek byl patrný, i když bylo použito nadměrné inaktivace viru a příliš násilné a nepřirozené challenge. Nejnověji sérologicky hodnotíme podobný typ vakciny inaktivované jednak formaldehydem, jednak propiolaktonem. Titry po 1 injekci 2 ml viru jsou relativně uspokojivé. Paralelně u nás probíhá modelový experiment s živou vakcinou avirulentní. Nesporně vedoucí místo v produkci formalinizovaných i jiných vakcin nového typu má u nás opavská BIOVETA, která o svých zajímavých výsledcích bude rovněž referovat. Jak každému jasno, jsou i v této úspěšné kapitole boje proti oběma chorobám analogickými prostředky dosažené výsledky prakticky shodné.

Přes skvělé rezultáty dosažené v poznání biologických vlastností viru lidské obrny, její imunogeneze, specifické diagnostiky i úspěchy aktivní imunizace nelze říci, že by patogeneze lidské polio byla dokonale probádána. Převládajícími koncepcemi jsou jednak Bodianova, jednak Faberova, kteréžto obě se Sabin vynasnažil spojit v jednu obecně platnou. První z domněnek považuje za primární sídlo množení viru tonsilly a lymfatické folikuly střevního traktu, kdežto druhá spíše nervová ganglia orofaryngu, snad i střevního traktu. Obě se však shodují v tom, že s výjimkou ev. přímé neuronové pasáže pokládají viremii za nejčastější příčinu průniku viru do CNS. Inaparentní formy se vykládají fází buď jen enterálního nebo event. i ganglionárního množení viru bez viremie tak efektivní, aby z ní mohl být infikován CNS. Inaparentní formy byly prokázány a jejich počet je zřejmě mnohem vyšší než paralytických chorob. Exkrece viru orofaryngem je krátkodobá, intestinální dlouhodobá, viremické stadium opětovaně zjištěno experimentem.

Pro virus Kloboukův a chorobu jím vyvolanou se prozatím na základě dílčích údajů, z nichž nejpropracovanější jsou pokusy *Fischerové* a *Röhrovy* (20) a zejména na tkáňových kulturách *Heckem* (21) podané důkazy, předpokládá zhruba platnost domněnky analogické s Bodianovou. Pro zvláštní způsob přijímání potravy vepřem nevyklučuje se také relativně častější možnost prostupu viru z nosu přes *bulbus olfactorius* přímo do CNS. V tomto posledním případě může dojít k paralytické infekci samozřejmě bez viremie. *Hecke* dokázal kultivačně po perorální infekci virus nejdříve v tonzilách a v tlustém střevě, prakticky téměř současně v lymfatických uzlinách hrtanových, o něco později i mesenterálních a u několika zvířat i v uzlinách jaterních, ledvinových a diafragmatických. V prodloužené míše byl dokázán 8. dne, po 14 dnech ve velkém mozku. Viremii našli někteří naši autoři, *Horstmannová* (5) a *Fischerová* (22), po krátkou dobu v preparalytickém období. Na rozdíl od lidské polio je však důkaz viremie podáván jen velmi vzácně a u přirozeně probíhající infekce — pokud víme — vůbec nikdy. V preparalytické fázi a při nástupu paralys jsme zjistili vylučování viru nasofaryngeální sliznicí. O něco později — shodně s několika našimi i cizími autory — i stolicí. Vcelku však ani intestinální eliminace viru není dokázána tak pravidelně a dlouhodobě persistující jako u humánního obrnového onemocnění. Chemickou blokádu orální a nosní sliznice jsme v opakovaných po-

kusech dokázali zabránit klinické infekci po intranazální instilaci. Jak již výše uvedeno, jiným i nám se ukázal intrastomachální způsob infekce neúčinný. Představujeme si tedy, že na rozdíl od lidské polio je většina paralytických nákaz důsledkem množení viru hlavně v proximální části zažívacího traktu, dále že viremie není vždy nutnou podmínkou paralytických infekcí a konečně vzhledem k relativní rezistenci dolní části zažívacího traktu, že ani dlouhodobá eliminace viru stolicí není vždy nutným doprovodem přirozené infekce. Ze všeho je jasno, že podrobnosti patogenezy Kloboukovy choroby nutno ještě do hloubky propracovat a prozatím zjištěná dílčí fakta skloubit v úplný obraz. O důležitosti tohoto studia pro epidemiologii choroby, a to zejména jejich inaparentních forem a samozřejmě také vakcinace, není nejmenší pochybnosti. Prozatím jsme přesvědčeni, jak také na jiném místě dokládáme, že četná z našich stád jsou latentním promořením pravidelně proimunizována. Pokud se vakciny týče, z toho, co dosud víme o patogeneze, by vyplývalo, že nejúčinnějším aktivně imunizačním prostředkem bude očkování virem živým, mitigovaným, a to pro všechny typy vzniku infekce.

Věříme, že jsme při objektivním zhodnocení všech dílčích rozdílů snesli tolik důkazů o analogiích až nápadných viru Kloboukova a lidských polio, že se nám jasně rýsuje jejich blízká příbuznost. To také odpovídá koncepci K o p r o w - s k é h o a zejména Ž d a n o v ě, kteří s přidáním virů T h e i l e r o v ý c h vytvořili z těchto 3 skupin virů zvláštní, od ostatních odělenou kategorii. Dnes je ovšem taxonomická situace mnohem komplikovanější. V *ordo Virales* je jedním z *tribus* tzv. *Parvovirae*. V tomto posledním figuruje důležitý rod tzv. Enterovirů, který posuzován z hlediska humánní mikrobiologie zahrnuje v sobě 3 základní skupiny, z nichž první jsou viry lidské polio, druhou Coxsackie a třetí vždy cytopatogenní, ale jen ojediněle a ještě k tomu mírnou sympatologií vyvolávající Echoviry. Dnes se jeví čím dále tím naléhavějším rozšířit rod Enterovirů o desítky již mezitím izolovaných a zatím ještě přesně neurčených kmenů zvířecích Echovirů, jejichž velké kvantum zjištěno také u vepře, jako tzv. ECSO virů (23). Vztah těchto posledních k případným mírným patologickým symptomům u vepřového bravu a tím méně antigenní vztahy k jiným zvířecím i lidským Enterovirům nejsou zatím důsledně prostudovány. Jedno se však již rýsuje s velikou pravděpodobností: vepřové Enteroviry — na rozdíl od lidských — mají prozatím jen 2 základní skupiny, z nichž první, Kloboukův virus, je naprostým analogem první skupiny lidské, tj. poliomyelitidy. Analogon skupiny Coxsackie prozatím nebylo zjištěno (typ 5, skupina A, nalezen u vepře). Konečně pendant skupiny třetí (ECHO) je pod názvem ECSO viry studováno na více než 100 různých kmenech, jejichž biologický význam a účinek zatím zůstává záhadou.

S o u h r n

Přednáška rekapituluje a některými novými údaji vlastními i cizími doplňuje již dříve publikované sdělení autorů o podrobnostech i event. rozdílech mezi virem KO a viry lidské poliomyelitidy.

Podrobnosti lze nalézt:

1. ve velikosti a do značné míry i v tvaru virů,
2. v rezistenci virů na éter, teplotu, antiseptika a *in vivo* působení enzymů zažívacího traktu,

3. v odolnosti virů na působení nezvykle širokých rozmezí pH po velmi dlouhou dobu,
4. v citlivosti viru na lyofilizační proceduru,
5. v téměř absolutní neschopnosti virů aglutinovat savčí a některé ptačí erythrocyty,
6. ve velmi omezené možnosti přenosu virů na experimentální zvíře, pokud se týče jeho schopnosti vyvolat paralytické onemocnění,
7. v podobnosti histologického obrazu v předních míšních rozích, zejména při přirozené infekci,
8. v relativně nízkých titrech viru v CNS při přirozené i experimentální infekci,
9. v obtížnosti množení virů v kuřecím embryu,
10. ve schopnosti vydatného množení virů na homologní epitheliální tkáni s projevem cytopatogenního efektu neutralizovatelného specifickými protilátkami,
11. v možnosti úspěšné imunizace formalinem a beta-propiolaktonem inaktivovaným virem a jak se ukazuje i živým avirulentním virem,
12. v některých, dosud známých rysech patogenezy choroby, zejména v průkazu oropharyngeálního a intestinálního vylučování obou virů (i když poslední situace, podobně jako viremie, byla zjištěna u vepřové obrny jen výjimečně).

Uvedená data byla získána jednak experimenty s virem přímo získaným z CNS, jednak s virem z tkáňových kultur.

Autoři dále dovozují, že mezi oběma viry jsou i podstatné rozdíly, které se týkají zejména antigenicity, sérologické průkaznosti, některých imunologických vlastností, jakož i adaptability virů. Přes tyto difference však autoři uzavírají, že virus KO, podobně jako virus Theilerův, může být řazen mezi enteroviry, které jsou vzdálené od běžných ECHO, ECBO, ECSO, ECMO a Coxsackie, ale tvoří relativní uzavřenou skupinu virů, biologicky analogických virům poliomyelitickým.

L i t e r a t u r a

Základní práce akademika Klobouka a jeho spolupracovníků, předcházející práce autorů samých a většina prací do r. 1958, je publikována v bibliografii článku: Patočka Fr., Kubelka Vl., Korych B. — HEMI 1959, 3, 1 na něž zde odkazujeme.

Вирус болезни Клобука и человеческого полиомиелита как энтеровирусы

Доклад обобщает и пополняет некоторыми новыми отечественными и зарубежными данными уже ранее опубликованные сообщения авторов о сходстве и возможных различиях между вирусом болезни Клобука и вирусом человеческого полиомиелита.

Сходства наблюдаются:

1. в размерах, а в некоторой степени в форме вирусов,
2. в устойчивости вирусов к эфиру, температуре, антисептическим средствам и *in vivo* к действию энзимов пищеварительного аппарата,
3. в устойчивости вирусов к воздействию необычно широкого диапазона pH в течение длительного срока,
4. в чувствительности вируса к лиофилизационной обработке,
5. в почти абсолютной неспособности вирусов агглютинировать эритроциты млекопитающих и некоторые эритроциты птиц,

6. в весьма ограниченной возможности перенесения вирусов на экспериментальное животное, поскольку речь идет о его способности вызывать паралитическое заболевание,

7. в схожести гистологической картины в передних углах спинного мозга, особенно при естественном заражении,

8. в относительно низких титрах вируса в ЦНС (центральной нервной системе) при естественной и экспериментальной инфекциях,

9. в затруднениях при размножении вируса на куриных эмбрионах,

10. в способности обильного размножения вирусов гомологической эпителиальной ткани с проявлением цитопатогенного эффекта, нейтрализуемого специфическими антителами,

11. в возможности успешной иммунизации формалином и бета-пропиолактоном и, как оказалось, живым невирулентным вирусом,

12. в некоторых до сих пор известных процессах патогенеза болезни, особенно в достоверности орофарингеального и интестинального выделения обоих вирусов (несмотря на то, что последнее положение, как и вiremия, было определено у энцефаломиелита свиней только в исключительных случаях).

Приведенные данные были получены как путем экспериментов с вирусом, непосредственно полученным из ЦНС, так и с вирусом из тканевых культур.

Далее авторы приводят, что между обоими вирусами имеются существенные различия, касающиеся главным образом антигенности, серологической достоверности, некоторых иммунологических свойств, а также способности вируса к адаптивированию. Несмотря на эти особенности, однако авторы приходят к заключению, что вирус болезни Клобука, аналогично вирусу Тейлора, может быть включен в число энтеровирусов, которые отличны от обычных ЕСНО, ЕСВО, ЕССО, ЕСМО и Coxsackie, но образуют относительно замкнутую группу вирусов биологически аналогичных полиомиелитическим вирусам.

Das Virus der Klobouk'schen Schweinelähme und der menschlichen Poliomyelitis als Enteroviren

Rekapitulation schon vorher veröffentlichter Mitteilungen der Autoren über Ähnlichkeiten bzw. Unterschiede zwischen dem Virus der Klobouk'schen Schweinelähme (KS) und den Viren der menschlichen Poliomyelitis, ergänzt durch einige neue eigene und fremde Angaben.

Ähnlichkeiten sind zu finden:

1. in der Größe und in bedeutendem Ausmaße auch in der Gestalt der Viren,
2. in der Resistenz der Viren gegenüber Äther, Temperatur, Antiseptica und in vivo die Wirkung der Verdauungsenzyme,

3. in der Widerstandsfähigkeit der Viren gegenüber der Wirkung ungewöhnlich weiter pH Grenzen während sehr langer Zeitdauer,

4. in der Empfindlichkeit der Viren auf Lyophilisationsprozeduren,

5. in fast absoluter Unfähigkeit der Viren Säuger- und einige Vogelerythrozyten zu agglutinieren,

6. in der stark begrenzten Möglichkeit der Übertragung der Viren auf Versuchstiere im Hinblick auf die Fähigkeit paralytische Erkrankungen auszulösen,

7. in der Ähnlichkeit des histologischen Bildes in den vorderen Rückenmarkshörnern, insbesondere bei natürlicher Infektion,

8. in relativ niedrigen Titern des Virus im ZNS bei natürlicher und experimenteller Infektion,

9. in der Schwierigkeit die Viren auf Hühnerembryonen zu züchten,

10. in der Fähigkeit ausreichender Vermehrung auf homologen Epithelgeweben mit zytopathogenem Effekt, der durch spezifische Antikörper neutralisierbar ist,

11. in der Möglichkeit erfolgreicher Immunisation mittels Virus, das durch Formalin und Betapropiolakton inaktiviert worden war, und, wie sich zeigt, auch mittels lebendem, avirulentem Virus,

12. in einigen bisher bekannten Besonderheiten der Pathogenese, besonders im Nachweis oropharyngealer und intestinaler Ausscheidung beider Viren (wenn auch die letzte Situation, ähnlich wie die Virämie, bei der Schweinelähme nur ausnahmsweise gefunden wurde).

Diese Angaben wurden ermittelt an Hand von Experimenten mit direkt aus dem ZNS gewonnenem Virus und ebenso mit Virus aus Gewebeskulturen.

Die Autoren führen weiters aus, daß zwischen beiden Viren auch grundsätzliche Unterschiede bestehen, die sich hauptsächlich auf die Antigenizität, serologische Nachweisbarkeit und immunologische Eigenschaften beziehen. Trotz dieser Differenzen schließen jedoch die Autoren, daß das Virus der KS, ähnlich wie das Theiler'sche Virus, unter die Enteroviren eingereiht werden kann, die von den üblichen ECHO, ECBO, ECSO, ECMO Virusarten sowie vom Coxsackie-Virus entfernt sind, aber eine relativ abgeschlossene Gruppe von biologisch analogen, poliomyelitischen Virusarten bilden.