

576.858.2 [616.832.21-002.1]

Virus poliomyelitidy.

MUDr FRANTIŠEK PATOČKA.

Vyvolatel lidské poliomyelitidy jest a patrně ještě dlouho bude jedním z nejobtížnějších virologických problémů, vzdor soustředěné a dlouholeté práci nejlepších odborných laboratoří.

Podle svého hlavního, ale zřejmě nikoliv absolutně specifického tropismu — jest počítán mezi viry neurotropní. Mezi těmi pak zaujímá zvláštní isované postavení, neboť není znám lidský virus, jenž by mu byl příbuzný a jen málo zvířecích je mu podobno. Je celkem zbytečno polemizovati se zcela umělou a neoprávněnou klasifikací virů z t. zv. genu »Legio« podle nového zařazení Bergeyova, v němž jsou shrnuti jedinci tak vzdálení, jako lidská a myší polio, ptačí encefalomyelitida, lymfocytární choriomeningitida a dokonce t. zv. »Maladie des jeunes porchers«, jež pravděpodobně není vůbec virového původu (spirochetosa).

Chceme-li se vůbec pokusiti o jakousi stupnici virů od poliomyelitického (jenž jest patrně nejmenším a tedy asi též nejjednodušší biochemické struktury) k virům infekčních encefalitid (jež jsou o něco větší a složitější, neboť jsou podle všeho lipoproteinovým komplexem), vypadala by asi takto (částečně podobné rozdělení podle Olitsky-Casalse):

1. Viry lidské poliomyelitidy, jež stojí samy o sobě a představují několik typů odlišných antigeně i patogenním spektrem podle citlivých zvířecích druhů. Nelze zatím ohodnotiti, jak dalece jest správným návrh komitétu pro nomenklaturu Národní fundace

pro dětskou obrnu, jež resahuje název poliomyletitis pouze viru vyvolávajícímu v přírodě lidská onemocnění (všechny ostatní podobné virové choroby mají být označovány jako spontánní encefalomyelitidy různých zvířat). Téměř se nám zdá, že navržené označení jest stejně extremistické ve své výlučnosti, jako Bergeyovo schema ve své liberálnosti. Vždyť jen na př. opětované nálezy polio víru t. zv. skupiny Lansing svědčí podle našeho názoru o tom, že hranice specifické adaptace na hostitele a tím i celé virové skupiny nejsou v přírodě tak ostré, jak byly vytvořeny našimi definicemi.

2. Nejbližšími příbuznými lidské polio se zdají být jednak virus myší encefalomyelitidy zvaný TO Theilerův (pathogenní pouze pro myši), jednak virus vepřové encefalomyelitidy t. zv. Těšínské či Kloboukovy nemoci, jehož jediným dosud známým hostitelem jest vepř. Oba viry mají řadu vlastností tak analogických lidské polio (pravděpodobná velikost i jednoduchá chemická konstituce, špatné antigenní vlastnosti, podobnosti histologických změn v míše, nízký infekční titr, eliminace střevem, nesnadnost serologické diagnostiky atd.), že se zdá být nepochopitelným, proč byly vyřazeny ze společné širší skupiny původně klasifikovaných poliomyletitických virů.

3. Skupina hlodavčích encefalomyelitických virů, jež vyvolávají v míše podobné změny jako předcházející, ale také dalekosáhle zasahují cortex cerebri, jsou relativně dobrým antigenem, diagnostikovatelné snadno deviací komplementu a mají vysoký infekční titr i invasivitu při inokulaci jakoukoli parenterální cestou. Lze je snadno množiti ve vývíjejícím se kuřecím zárodku. Typem jsou Theilerovy myší viry GD VII a FA. Jest pravděpodobné, že tento typ encefalomyelitid přichází i u jiných divoce žijících zvířat.

4. Skupina neurotropních a současně značně visce-

rotropních virů příbuzným opičímu (a zdá se i lidskému) viru encefalomyokarditidy. Některé z nich jsou čistě hlodavčí a byly mylně považovány za adaptovanou lidskou poliomyelitu typu Lansing (viry označované jako MM, EMC, Kolumbia SK, MV a jiné). Histologické změny v míše jsou ještě velmi blízké oněm u polio.

5. Infekční encefalitidy přenosné na člověka, jež u nás virologicky zpracovává a popisuje Gallia. Jak uvedeno, tvoří tyto samostatnou, v typických druzích dosti přesně ohraničenou kategorii virů, patrně pokročilejší struktury, zčásti dobře prostudovaných, jichž podobnost s předcházejícími jest již relativně malá. (Přechodem mezi 4. a 5. skupinou jest asi Mengo encephalitis.)

Uvedené roztrídění virů podobných lidské poliomyelidě má nejenom theoreticko-taxonomický smysl, nýbrž i praktický dosah. Poliomyelitický virus má (s výjimkou typu Lansing) velmi úzké rozmezí specifické pathogenity, neboť je experimentálně přenosný prakticky pouze na opice a doposud nelze ho pomnožit žádnou z rutinních virologických metod. Není tedy divu, že práce s ním jsou vyhrazeny poměrně malému počtu privilegovaných laboratoří a i zde většinou nelze konati pokusy kvantitativního charakteru, jež vyžadují velkého počtu zvířat.

Proto se stalo zvykem konati chemotherapeutické a epidemiologické experimenty jakož i pokusy o purifikaci viru — což vše vyžaduje velké masy zvířecího materiálu — na virech ze druhé, třetí či čtvrté kategorie podle předcházejícího schematu a výsledky, zejména pokud se zdají mít praktický význam, aplikovati na lidskou poliomyelitu. Ač je tato snaha pochopitelná, lze s ní souhlasit jen ve výjimečných případech, a to hlavně tam, kde jde o studium vlastností, jež jsou opravdu mezi neurotropními viry obecné; těch je ovšem právě v případě polio málo. Sami uznáváme pouze dva viry, jež mohou být

opravdu přímým modelem ke studiu poliomyelitidy. Jest to Theilerův TO virus a Kloboukova encefalo-myelitis enzootica suum, oba ze druhé skupiny naší klasifikace, ale o nichž jsme přesvědčeni, že tvoří s lidským virem stejnou rodinu.

Virus lidské poliomyelitidy jest pravděpodobně velmi rozšířen na celé zeměkouli a jest jistο, že buď on sám, nebo alespoň typické onemocnění centrálního nervstva, jež jest maximálním projevem jeho parasitismu, prodělává vývojový cyklus, jehož fáze jsme i my svědky (Burnet, Sabin, Paul). Choroba, jež byla při rozpoznání, t. j. přibližně před stoletím, převážně endemického rázu a tak typickým onemocněním útlého dětského věku, že jí tato vlastnost dokonce i dala jméno, nabývá v zemích, kde je jako klinicky manifestní nejvíce rozšířena, stále více epidemického charakteru. Přitom současně stoupá věk disponovaných lidí někde i do té míry, že se obrna stává nemocí dospívajícího mládí vůbec. Současně pečlivě sledované a laboratorně ověřované zkušenosti ukázaly, že v zemích, kde se zdála být relativně vzácnou (Východní Indie, Afrika), vyskytuje se asi již dlouho v mírných formách endemicky a patrně i tam, kde se zdálo, že jí prakticky není, vegetuje buď v inaparentních formách bez zřetelného postižení CNS, anebo zůstává nepoznána mezi směsí jiných neurotropních virových onemocnění.

Názorným příkladem těchto změn jest na př. Švédsko a Spojené státy. Procento paralytických forem a nejčastěji postiženého věku, rovnající se onomu ve Švédsku v době před první světovou válkou, objevilo se v Americe až kolem roku 1930 (až zde byla známa jako důležitá dětská choroba od roku 1860). Současně se ukázalo, že děti mezi 10. až 14. rokem onemocnějí stejně často jako ty, jež před tím byly téměř výhradní obětí obrny, t. j. pod pět let života. Věk mezi pátým a desátým rokem jest v těchto krajích zasažen o něco méně často, nežli oba shora uvedené.

Choroba, kterou virus vyvolává, nemá naprosto sociálního charakteru (zcela opačně jest tomu na př. u skvrnivky nebo tbc) a jest pravděpodobno, že jednak variace ve virulenci či komunikabilitě viru spolu s dosud neznámými faktory místního rázu jsou z nejdůležitějších příčin sekulárních změn průběhu poliomyelity, jak byl dosud pozorován. Rozhodně nelze podle Sabinova názoru epidemiologické záhadu dětské obrny vysvětliti poměrně jednoduše ani latentním proimunisováním obyvatelstva, ani dnes již jistou pluralitou samého víru.

Nejenom epidemiologie choroby a pravděpodobná proměnlivost víru jsou záhadou, ale i jiné jeho vlastnosti jsou dosud zahaleny tajemstvími, jež jsou odkrývána jen nesmírně pomalu a pracně. Lze bez nadšázký říci, že vírus obrny byl přírodou maximálně nadán všemi vlastnostmi, aby vzdoroval co nejdéle lidskému poznání a tím i boji, jenž je člověkem proti němu s neutuchající intensitou veden.

Jak veliké jsou nesnáze, s nimiž se badatel setkává, lze ostatně viděti již při výčtu jeho obecných charakteristik: Poliomyelitický vírus jest nepatrných rozměrů, patrně jedním z nejmenších. Jest relativně velmi resistentní na fysikální i chemické škodliviny, typická jest jeho resistance na ether. V určitých případech vyvolává charakteristické onemocnění CNS, při němž se uplatňují jeho markantní neurotropní vlastnosti typickým postižením nervových buněk předních rohů míšních, vzácně zadních, příp. části autonomní. Za stejně typické (Bodian, Howe) jsou rovněž pokládány málo rozsáhlé změny encefalitické, omezené pravidelně pouze na koru precentrálního gyru, motorické buňky retikulární formace prodloužené míchy a pontu, jádra vestibulární a vermis cerebelli. Virus má velmi omezené možnosti experimentálního přenosu: opice a jediný typ na hlodavce. Není kultivovatelný za obvyklých podmínek virologických laboratoří, t. j. ani ve vyvíjejícím se ku-

řecím embryu, ani v tkáňových kulturách běžného typu. V experimentu má nízký infekční titr (10^{-3} , 10^{-4}), což znesnadňuje podstatně imunologické studie a vysokou purifikaci viru. Jest relativně nehodnotným antigenem, špatně imunisuje a protilátky nelze zatím prokázati žádnou z běžných rutinních reakcí, což znamená, že serologická diagnostika poliomyelitidy neexistuje. Infikuje lidský organismus nejpravděpodobněji horní i spodní části zažívacího traktu, týmiž cestami se také vylučuje. Při tom eliminace střevem ať u rekonevalentů, nebo inaparentních forem nemoci trvá i řadu neděl, čímž jest dána dlouhodobá a záludná možnost kontaktní infekce z postiženého, jež nemůže býti přístupnými laboratorními metodami odkryta.

To jsou ve zkratce hlavní vlastnosti viru obrny, jež ho odlišují zřetelně od všech ostatních s výjimkami, jak vytčeny. Podrobnější jejich rozbor podávám v dalším zhruba podle dnešního stavu vědy; čtenář sám posoudí, jak jsou zde naše znalosti kusé, porovnáno na př. s virem chřipkovým či vakcinálním, jež patří mezi nejlépe prostudované.

Velikost poliomyelického viru byla odhadována podle filtrace gradokolovými blanami (Elford) na $10-12 \mu\mu$, podle čehož by měl téměř tytéž rozměry jako virus slintavky (považovaný za nejmenší) a byl by menším, nežli je molekula haemocyaninu. Později prokázal Gard v částečně purifikovaných preparátech viru z CNS i stolice — mimo malých kulatých tělísek — přítomnost vláken asi $15 \mu\mu$ širokých a několik set $\mu\mu$ dlouhých, jež (částečně i na základě fysikálních konstant) považoval za základní jednotky viru. Nejnověji Loring, Marton a Schwerdt u kmene Lansing a MV našli ovoidní útvary rozměrů asi $25 \mu\mu$, jež podle většiny autorů odpovídají nejpravděpodobněji velikostí i tvarem viru obrny. Nesrovnnalosti v nálezech snad částečně osvětlují názor Levaditiho, jenž tvrdí, že virus typu Lansing prokázal u myši, t. j.

zvířete méně vnímatelného, v rozměrech až $14\times$ větších nežli u velmi citlivé opice. Ovšem viry tak nepatrných rozměrů nelze elektronopticky rozeznati od drti tkáňové a velkých bílkovinných molekul (tím spíše, že jsou asi samy též pouze makromolekulou nukleoproteinu), leč na zcela vyčištěných preparátech viru, a tohoto ideálu nebylo zatím dosaženo u vůbec žádného viru zvířecího či lidského, tím méně u poliomylitidy.

Nesnáze, spojené s vysokostupňovou purifikací viru obrny — jichž jednou z příčin jsou relativně malá kvanta viru v infikované tkáni, jak lze tušiti již z nízkých infekčních titrů u zvířat — znemožnily prozatím bližší poznání jeho biochemické skladby i řady fysikálních konstant, jimiž pravidelně hodnotíme nám známější viry. Podle Garda obsahuje virus nukleoproteinovou komponentu; není vyloučeno, že celý virus sám jest pouze nukleoproteinem, snad, jak u neurotropních virů bývá, s malou příměsí lipidů.

Řada dosud nejobsáhlejších prací (Gard, Loring a Schwerdt) nedala jednoznačných výsledků. Použito viru z CNS i ze stolic, purifikováno delipidisací, adsorpcí na celit a diferenciální centrifugací, nebo precipitací amoniumsulfátem, ale většinou se získané hodnoty málo lišily od purifikovaných preparátů z normálních mozků, nebo stolic. Krém toho byla žeň purifikovaného materiálu tak nepatrna, že většinou nestačila na určení titru infektivity (na př. 0,1 mg účinného produktu z 11 infikovaných opicích mích). V jednom z nejprůkaznějších pokusů dával purifikovaný produkt z normálního CNS konstantu sedimentační rychlosti $S =$ kolem 60×10^{-13} . Infikovaný materiál dával tutéž komponentu, ale nadto ještě dvě další, z nichž jedna, jejíž $S =$ kolem 150×10^{-13} , byla určitě infekční pro opici. To ovšem zdaleka neříká, že tato frakce jest s virem identická. Sedimentační konstanty, nalezené Loringen pak vůbec neukazují zvláštní specifitu virové složky. Puri-

fikovaný virus typu Lansing, měřen Svedbergovou optickou ultracentrifugou, ukázal jedinou dosti ostrou hranici (což vždy svědčí pro značně dokonalé vyčištění viru) hodnoty $S_w^{20} = 83,5 \pm 7,35 \times 10^{-13}$ (Beard).

Všechny právě uvedené rozbory měly společný nedostatek: užívaly virů, jež byly purifikovány hlavně diferenciální ultracentrifugací, při čemž výchozí materiál byl zbaven jen velmi nedokonale balastních částeček tkáně. Je pochopitelné, že rychlá centrifugace sice koncentruje virus, ale nedovede ho zbavit těch frakcí normální tkáně, jež mají stejnou sedimentační konstantu (takových je zřejmě v CNS velmi mnoho). Proto se nověji řada prací soustředila na pokud možno dokonalou purifikaci viru chemickou cestou, při čemž by pak eventuální zásah ultracentrifugy sloužil již nikoliv k purifikaci, nýbrž pouze ke koncentraci čistého viru. Výchozí metodou je Coxova purifikace a koncentrace chřipkového viru srážením methanolem při teplotách pod 0° C.

Je dlužno podotknouti, že různé modifikace těchto metod měly značný úspěch u virů ze 3. a 4. kategorie podle našeho schematu (Gollan purifikace MM viru), což bylo velmi povzbudivé. Methanolová precipitace byla vyzkoušena mimo jiné Pollardem a Finegoldem pro MEF poliom.-virus s neurčitým úspěchem, Stulbergem a spolupracovníky s opicím virem (precipitováno při -40° C 30% methanolu), kde, posouzeno podle kvanta N, dosaženo vyčištění asi 100násobného proti výchozí suspensi míchy při stejném infekčním titru. Roberts užívá kombinace prostředků fysikálních (střídavé zmražování a roztávání) i chemických (methanolové či acetonové precipitace pod 0° C. Purifikační kvocient neudává, ale získal opticky téměř čirý preparát, jehož infekční titr byl až dvojnásobný proti původnímu materiálu. Pokládáme všechny tyto pokusy o purifikaci za nesmírně důležité, neboť jedině ony mohou osvětlit

pravou povahu a skutečné vlastnosti viru a tím přispěti k vyjasnění řady jinak neřešitelných problémů. Samozřejmě nedoufáme ve výsledky tak snadné a vedoucí k tak dalekosáhlým závěrům, jako je udánlivé získání parakrystalů z Theilerova viru (zcela podle Stanleyova principu — postupnou precipitací ammoniumsulfátem) podle Bendera a Kausche. Pro rychlou semipurifikaci viru (k reakcím imunologickým na př. jistě postačující) by bylo vhodno vyzkoušeti snadnou a lacinou methodu Tovarnického, jež adsorpcí viru na precipitát kyseliny močové v okamžiku rozmražení směsi a následnou elucí nárazníky odstraňuje ihned až 88% bálastních látek (dosud ne použito pro poliomyelitis).

Virus polio jest velmi resistentní na změny ph v širokém rozmezí mezi ph 4—10. Jeho odolnost na různá antiseptika a metabolické produkty bakterií střevních jest ku podivu veliká a ovšem závisí též na stupni čistoty viru (jiné jsou hodnoty pro virus z míšní suspense, jiné pro onen ze stolice). Velmi účinná jsou antiseptika oxydační (kalium permanganát), chlormany, chloraminy, chlorové vápno, silně účinný jest sublimát. Ultrafialové paprsky a formol v malých dávkách inaktivují virus, aniž by hlouběji porušily jeho antigenní strukturu, při delším působení znehodnocují i tuto. Několik minut zahřátí na 55° C ničí virus i nepurifikovaný irreversibilně, temperatury od —20 do —70 podobně jako 50% glycerol za —4° C virus konzervují. Antibiotika a chemotherapeutika pochopitelně jsou na virus zcela bez účinku, typická a v praxi využitá jest jeho resistence na ether (společná ostatně všem virům z našich 4 skupin).

Nemůže býti naším úkolem rozebírat histologické laese CNS i jiných orgánů při lidské či experimentální obrně. Z experimentů (Bodian, Howe, Bell a jiní) vyplynulo jasně, že cytopathologické změny na nervových buňkách v zasažených partiích míchy či

mozku, spočívající v difusní chromatolyse Nisslovy substance, a změny jádra jsou primárním projevem množení viru v buňce a nastávají již v preparalytickém stadiu obrny. Exsudace v okolí zachvácené buňky s přítomností polymorfonukleárů a mononukleárů a z toho někdy resultující neuronofagie jsou až druhotné a v benigních případech k nim ani nemusí dojít. Jsou dokonce popsány případy těžkého a irreversibilního poškození nervových buněk bez rozsáhlejší buněčné infiltrace, oedemu a perivaskulárních změn. Tato koncepce časných cytologických změn zcela odpovídá Šiklovým nálezům na fretkách, na něž se nám, podle našeho náhledu, podařilo přenést poliom. virus přímo z člověka (Patočka, Šikl). O tom, jak záhadný může být poměr viru intracelulárně parazitujícího k projevům choroby svědčí to, že v experimentu nezřídka nalezeny na míše poliomyelitické změny, ač nedošlo k žádným klinickým symptomům (Faber). Pokus dále ukázal, že zasažené buňky, jež nepodlehly nekrose, regenerují přibližně do 6 neděl; buněčná infiltrace však trvá mnohem déle, ale zdá se, že již nemusí mít vlivu na funkci.

Bohužel, dosud nemohla pathologická histologie odpověděti na otázku, zda se virus obrny množí také v extraneurální tkáni a v které hlavně. Průběh infekce lidské, masivní eliminace viru stolicí u inaparentních forem choroby a persistence viru ve stolici řadu neděl po skončeném paralytickém stadiu (týden po maximu paralys se nedá virus v CNS již prakticky prokázati) svědčí pro to, že to je nejen možné, nýbrž snad i pravidlem. Ke koncepci mimoneurálních virových laesí vede rozbor preparalytických tonsilitid a faryngitid lidských v prodromálním stadiu polio, snad i Clawsonovy nálezy intersticiálních myokarditid a Bodianův náhodný nález u dvou šimpanzů, u nichž po perorální infekci došlo k regulérní eliminaci viru stolicí, aniž by bylo lze dokázati změn nejen na CNS, ale rovněž nikoliv na žád-

ném ze zkoumaných ganglií včetně coeliakálních. Snad si lze představiti, že virus se může pomnožiti v periferním gangliu a odtud centrifugálně se dostati do sliznice orofaryngu a objeviti se ve stolici dříve, nežli dojde k laesím CNS; to je však slabá hypothesa na vysvětlení na př. tak lapidárního nálezu, jak uveden Francisem: virus dokázán ve velkých kvantech ve stolici infikovaného člověka již 19 dní před počátkem paralys! Všechna uvedená fakta otřásají sice starým dogmatem o striktním neurotropismu viru obrny, ale kladný průkaz toho, že je schopen množení v jiné dospělé buňce nežli nervové, dosud zcela chybí. Pokusy Endersovy, jež snad jsou počátkem poznání nových vlastností polioviru, týkají se pouze tkáně embryonální a jest těžko je generalisovati.

Úvaha o pathologických změnách v postižené tkáni a jejich sledu vede přímo k rovněž nedořešenému problému, jakou cestou vzniká lidská infekce a jak se šíří do okolí. Kdysi tak přečeňovaný způsob vniku přes bulbus olfactorius prakticky nepřichází v úvahu. Rovněž transkutánní cesta jest nepravděpodobná a vedla by asi jen zcela výjimečně ke zřetelnému onemocnění CNS. Zbývá sliznice orofaryngu a gastrointestinální trakt. Spor o tom, která z obou je důležitější branou vstupu, je stále ostrý. Experiment ukázal, že obě mají význam. Obratný Faberův pokus však přesvědčil, že daleko větší má sliznice orofaryngu. Opice, krmené suspensí infikované míchy smíšené s potravou, onemocněly asi v 43% případů. Ty, jež požily stejně množství viru, ale v kapslích, jež se rozpouštějí pouze v žaludku, dostaly paralytickou polio pouze ve 2,3%. Důsledky jsou jasné; virus, přijatý s potravou, může infikovat. Ale i tak to činí většinou pouze prostřednictvím nosohltanu či tonsil. Jiná možnost jest infekce aspirovanými kapénkami, a to opět prostřednictvím uvedené sliznice, případně tonsilami. Zdá se, že většina autorů

dnes přikládá při nejmenším stejnou váhu infekci alimentární jako aspirační. V jiném pokusu se našlo, že virus deponovaný na centrální konec obnaženého trigeminu putuje centripetálně ke Gasserovu gangliu, kde se asi pomnoží. Odtud jde centrifugálně k nervům, končícím ve sliznici faryngu, jimiž se vylučuje na její povrch a částečně polykáním, ale snad i jinak se dostává do stolice.

Pro epidemiologii choroby jest při nejmenším stejně důležitá eliminace viru. Tu především nutno věděti, že nejen paralytické formy, nýbrž i abortivní a inaparentní vylučují. Jsou tedy poslední nebezpečnější nežli prvé, ježto zpravidla nepodléhají běžné asanaci. Doba vylučování viru sliznicí orofaryngu se udává různě; v typických případech nejdéle týden před a asi týden po vzniku paralys (průměr 4—5 dní). Vylučování stolicí je mnohem delší: počíná průměrně 2—4 dni před vypuknutím a končívá 3—5 neděl po skončení příznaků choroby. Dosud poznané maximální doby střevní eliminace jsou 19 dní před a přes 100 dní po vzniku paralys. Jaký jest poměr osob pouze inaparentně nemocných k oněm, jež onemocnějí abortivně nebo paralytickou formou obrny, nelze ani přibližně udati. Některí mluví o 2- až 4násobné, jiní dokonce 10násobné převaze vyměšovatelů.

Souhrnem lze říci, že virus obrny se uchytí v okamžiku infekce v mimonervové tkáni, v níž asi již dochází k jeho částečnému pomnožení. Odtud nejčastěji podél osových nervových vláken proniká k CNS, v němž vyvolá typické změny. Odtud centrifugálně dospívá sliznice orofaryngu, příp. lumen střevního, jimiž se vylučuje. Ježto vylučování přetravává postižení CNS a nastává i tam, kde tento zůstává ušetřen, nutno suponovati i jinou tkáň jako specificky virem parasitovanou. Jsou-li to periferní ganglia, nebo na př. nervová pleteň stěny střevní, není známo, ale nezdá se to být pravděpodobné (v pokusech s Theilerovým virem chová stěna střevní mnohem méně víru,

nežli obsah, CNS v téže době vůbec žádný). Virulence viru a řada jiných faktorů řídí rychlosť, s jakou je zachvácen CNS od momentu infekce. Tím je určena opět inkubační doba choroby, kolísající mezi limitem 5—35 dní. V krvi sice virus byl prokázán (Melnick), ale jen krátkou dobu a v malých kvantech u kmenů zvláště virulentních. Přes tuto možnost a své nepatrné rozměry nepřechází virus z matky na plod ani v pozdějším stadiu těhotenství, jak opětovaně zjištěno (Hammon).

Většina neurotropních virů (stejně jako převážná část virů vůbec) byla s úspěchem kultivována buď na explantátech zvířecích embryonálních tkání, nebo na vyvíjejícím se zárodku kuřecím (kterážto poslední metoda se stala suverénním pomnožováním virů vůbec). Ačkoliv z poslední doby jsou zprávy i o růstu viru, patrně nejpodobnějšího viru polio, t. j. TO, vzdoruje virus lidské obrny dosud všem pokusům o uchycení na kuřecí embryo. Tím jest zbavena virologie velmi přístupné možnosti získání tohoto viru ve velikých kvantech a všech pokusů (chemotherapie, interference atd.), jež lze v oplozeném vejci prováděti v každé laboratoři.

Dosud máme pouze dvě jisté zprávy o kladných výsledcích pomnožení lidské obrny in vitro v živoucí tkáni. Prvý zdařilý pokus vykonal před lety Sabin a Olitsky a druhý nejnověji Enders. Oba ovšem použili tkáně tak exklusivní, že metoda nemá naděje státi se rutinní, t. j. lidských embryí. Sabin a Olitsky docílili mnohonásobného množení polio viru v kulturách Maitlandova typu s mozkovou drtí mladých lidských foetů. Enders jejich výsledky nejen potvrdil, nýbrž i rozšířil (pro kmen Lansing) velmi zajímavým způsobem, neboť dokázal, že nejenom drť z mozku, nýbrž i explantáty z embryonálního střeva neb svalu pomnožují virus, a to dokonce více nežli mozek sám (u mozku šlo pomnožení až 10^{12} , u svalu 10^{14} , a střeva až 10^{16}). Tím bylo po prvé pokusně nalezeno,

že embryonální tkáň i mimonervová může být vírem specificky parazitována a tento v ní reprodukován.

Zůstává tedy hlavním způsobem průkazu viru pokus na zvířeti, ale i ten je velmi omezen cenou jediných zvířat, jež jsou v širší míře vnímaná, t. j. opic. Pochopitelně ani mezi nimi nejsou všechny druhy obdány stejnou citlivostí: antropoidní se při umělé infekci perorální cestou chovají podobně jako člověk, t. j. zhusta onemocnějí inaparentně a dlouhodobě vyměšují virus, jen příležitostně dostávají paralytickou obrnu. Z menších zvířat jest asi nejcitlivější *Macacus cynomolgus*, pak *irus* a *rhesus*. Infekce jest možna injekcí intracerebrální, o něco méně jistá jest instilace intranasální a intraneurální. Infekce perorální u cynomolgů se daří poměrně dobře, u ostatních pravidelněji pouze tehdy, je-li použito materiálu z pasáže stejným opičím druhem (Howe, Howard, Bodian). Inkubační doba, eliminace viru sliznicí orofaryngu před i po objevení paralys, jakož i vylučování střevem jest zhruba jako u člověka. Totéž platí o pathologických změnách, klinických symptomech, stadiu subakutním i rekonvalescentním a částečně i o objevení se a stoupání titru neutralizačních protilátek.

Virulence různých kmenů polio viru pro opice je nemírně různá. Jsou kmeny, které stěží infikují intracerebrální cestou a jiné, jež příležitostně vyvolávají paralysy i intradermální inokulací. Infekční titry jsou ovšem i při očkování do mozku relativně nízké, porovnáno s viry encefalitickými. Konečným titrem, vyvolávajícím paralysu, jest suspense míchy, zředěná na 10^{-2} , či 10^{-3} , jen vzácně (spíše při purifikaci) 10^{-4} . Starší autoři (Flexner, Olitsky) z relativně častých neúspěchů při pokusu o přenos viru z CNS člověka na opice (pouze asi 50%) soudili, že jsou pravděpodobně i čistě humanní kmeny, neschopné vůbec přenosu na žádné zvíře. Tato možnost dodnes není zcela

vyvrálena, i když novější práce ukázaly možnou příčinu neúspěchů v tom, že virus po maximu paralys rychle z mých mizí a je vystřídán faktorem, jenž naopak virus neutralisuje (Sven Gard, Morganová). Při snaze o isolaci nových kmenů viru se shoduje dnes řada autorů na praktické zkušenosti, že jest inokulace infekčního materiálu ze stolic (v němž jest bakteriální kontaminace potlačena jednak dvojí centrifugací při 2000 a 4000 obrátkách a dlouhodobým třepáním s etherem, nebo nověji jednou centrifugací při 12.000 obrátkách a přidání penicilinu a streptomycinu) korunována úspěchem více než v 90% případů, což značně kontrastuje s výše uvedenými přibližně 50% (Brown).

Vynikajícím objevem bylo, když Armstrong přenesl na opici adaptovaný kmen obrny jednak intracerebrální inokulací na zvláštní druh hlodavce *sigmodon hispidus*, t. j. krysu z bavlníkových plantáží a po řadě pasáží i na myš, příp. syrského křečka. Jelikož tato laboratorní zvířata pro svou láci dovolují pokusy kvantitativního rázu, byla naděje, že mnoho z problémů poliomyelitid bude rychle objasněno. Bohužel se toto očekávání splnilo jen zčásti, neboť se ukázalo, že kmen, adaptovaný na hlodavce (myši infikuje pouze intracerebrální cestou a má rovněž relativně nízké titry kolem 10^{-3} běžně) jest jedním a to zvláštním typem poliomyelitických virů, jenž kromě schopnosti infikovati některá rodentia, má také odlišnou antigenní strukturu. Podle místa epidemie, při níž byl isolován, se nazývá typ **Lansing**. Dodatečně byly nalezeny další kmeny adaptovatelné na hlodavce, jako MEF₁ z afrických bojišť, Y—SK z laboratoře dr. Paula, Philips, Koprowski, zachycený z člověka přímo na myš a nejnovější Wallingford nalezený Bodianem. Důvod, proč právě hlodavci jsou citliví na tento zvláštní typ viru obrny vidí Mayer v tom, že rodentia podle nových názorů jsou opicím a tedy i člověku příbuznější, nežli ostat-

ní zvířata (stojí tedy vývojově výše, nežli šelmy a netopýři).

Podle ojedinělých zkušeností se však nezdá, že by opice a někteří hlodavci byli jedinými citlivými zvířaty na virus lidské obrny. Gavrilov a Foster přenesli silný, na opice adaptovaný Flexnerův kmen fretkám intracerebrálně. Již dříve se totéž podařilo nám (Patočka, Šikl), a to přímo z materiálu lidského. V jednom případě bylo možná dokonce sukcesivní pasáž na druhou fretku. Je možno, že šlo o náhodné a velmi vzácné mutanty viru, ale současně úspěch ukazuje, že v pátrání po nových, citlivých zvířecích druzích a tím i možném vektoru viru v přírodě má být neúnavně pokračováno.

Pokus na zvířeti ověřil také exaktnost klinických zkušeností o vlivu nejrůznějších faktorů a látek na vznik a průběh onemocnění. Bezprostředně škodlivý vliv tonsilektomie je analogický onomu u člověka, a lze u opic, infikovaných dávkou viru, kterou kontroly jen lehce onemocnějí, vyvolati prostuzením, usilovným cvičením a traumatem těžké paralytické formy obrny.

Mnoho se diskutuje o vlivu výživy, zejména karence vitamínové a různých aminokyselin na průběh paralytických forem obrny. Pochopitelně byla tato otázka řešena i experimentálně, a to nejvíce u myší, nakažených typem Lansing. Foster a spolupracovníci nenašli zvláštního vlivu na průběh polio u myši při karenici bílkovinné a speciálně při nedostatku tryptofanu. Zato nedostatek vitamINU B₁ zřetelně stupňuje resistenci zvířat. Pyridoxin, inositol a biotin podle Lichtensteina nemění nijak průběhu choroby u téhož zvířete. Elvehjem zjistil prodlouženou inkubační dobu při celkové karenici výživy; pokud se tryptofanu týče, zdá se, že myši infikované hřeje snášejí jeho nedostatek. Z pokusů na myších ovšem nelze tak snadno odvozovati dedukcí pro člověka, neboť již u opic paradoxní vliv nedostatku

thiaminu nebyl zcela potvrzen. Zmenšená kvanta listové kyseliny v potravě zdají se u opic zvyšovat jejich odolnost proti poliomyelitidě, ale lze těžko udržeti zvířata v chronickém stavu tohoto nedostatku, ježto při něm opice zpravidla rychle zacházejí (Lichtenstein, McCall).

Otázka vlivu působení aminokyselin a vitaminů na experimentální či přirozené onemocnění poliomyelitické přímo souvisí s otázkou základní důležitosti o změnách v metabolismu buněk centrálního nervstva, napadených množícím se virem. Podle známé domněnky o genesi virové infekce jest pouze infikující dávka viru exogenním a cirozodým přínosem; ostatní kvanta viru si tvoří napadená buňka sama a to pathologickým metabolickým pochodem, jehož podněcovatelem, ale i modelem je infekční dávka viru. Tento změněný buněčný metabolismus, vedoucí k produkci značných kvant cizorodého virus-proteinu nesporně vyžaduje velká kvanta energie, jež jsou v mozku většinou získána primárním zužitkováním uhlohydrátů.

Při podrobnějším zkoumání metabolismu infikovaného mozku skutečně nalezeno, že anaerobní glykolyza byla značně potlačena (Racker u Lansinga méně pravidelně, zvláště zřetelně také u myší encefalomyelidy FA). Kabat prokázal zvýšení hladiny ATP a snížení kvanta mléčné kyseliny rovněž za stejných okolností. Racker a Krimský vykládají účinek poliovirů na metabolismus tím, že tyto aktivují v mozku proteolytický ferment, jenž za přítomnosti Fe solí inaktivuje enzym triosefosphátdehydrogenasu, jež nepřímo umožňuje konstituci fosfátů, jichž rozpadem se při anaerobní glykolyse uvolňuje energie. Zdá se, že pracem tohoto druhu nebyla dosud věnována pozornost, jakou si zaslouží — patrně pro methodické nesnáze — neboť by mohly umožnit pochopení záhad podstaty virové infekce v mozku (a tím i její léčbu) více, než zdařilá isolace samého viru v úplně čisté

formě, nebo nejpodrobnější pathologicko-cytologické studie poliomylitidy (o limitaci těchto method viz Utter-Reiner).

Bylo již dříve předmětem sporů a samozřejmě i nadále jest předmětem čilého bádání, do jaké míry je vůbec možna chemoterapie poliomylitidy. Celkem lze říci, že zde jsou obzory chmurné. Žádné z dosavad známých antibiotik nebo chemotherapeutik nemůže účinkovat na virus, jenž jest svou podstatou neživou molekulou proteinů nebo jejich aglomerátem, neboť všechna předpokládají přítomnost fermentů, přes něž vlastně působí. Mnoho zbytečného povyku bylo způsobeno Sandersovou zprávou, že preparát Darvisul (N-2-thiazolyl-fenol-sulfamid) ovlivňuje příznivě průběh infekce SK myším virem a prý i polio typu Lansing. Samozřejmě autor nepředpokládal účinek na virus sám, nýbrž prý na buňky, jež ho množí. Francis se svými spolupracovníky i Hammonova skupina badatelů popřeli zcela Sandersovy výsledky.

Pozornost vzbudila práce Bieterova na MM viru, v níž vyzkoušeno několik desítek preparátů (benzidinová barviva, azo-barviva, kyseliny nukleinové, sloučeniny kyseliny pteroyl-glutaminové atd.), jež působí chemoprototypicky, vstříknuty myším intraperitoneálně před infekcí virem. Hammon však upozornil, že chemoprototypaxe u většiny citovaných látek jest nemožná při perorálním podání preparátů, čili že jde v Bieterových pokusech asi o nespecifické působení injekcí v intraperitoneální dutině.

Velmi zajímavé jsou nálezy Olitsky-Casalsovy, kteří první ukázali, že lipidy normálního sera (lecithin?) mají schopnost neutralisovati in vitro virus lidské poliomylitidy, ale profylakticko-therapeuticky se zatím tento objev nedal vytěžiti.

Skutečně kladné léčebné výsledky docílil Lépine na polio Lansing u myší jedem Vipera russellii, když se byl před tím přesvědčil, že tento jed (jenž obsa-

huje velká kvanta nukleinových kyselin a nukleotidů) ničí virus též *in vitro*. Letální dávka jedu podaná ke koneci inkubační doby vysterilisovala mozek i *in vivo*. Konečně nalezeny dávky (ovšem nebezpečné toxicitou), jež podány v inkubační době ochránily 80% myší před smrtí obrnou.

Jest samozřejmě předmětem četných pokusů, do jaké míry by se dalo příp. využíti fenomenu virové interference k profylaxi paralytické obrny. Pokud dosud známo, interferují některé myši s opicími kmeny polio (Lansing > Aycock, MM virus > Lansingu) a hlavně virus lymfocytární choriomeningitidy s virulentní polio v opici. Inaktivní viry interferují buď velmi slabě, nebo vůbec ne s aktivními, což přirozeně velmi oslabuje praktickou použitelnost této metody.

Na fenomenu interference byl také vypracován Lépinův laboratorní diagnostický test pro průkaz lidského polio viru ze stolic na myších; bohužel se záhy ukázalo (Lépine, Steigman, Sabin), že původní pozorování byla neexaktní.

Není — snad mimo epidemiologie choroby — otázky, v níž by bylo intenzivněji pracováno, nežli studium antigenních vlastností viru a imunitní odpovědi infikovaného těla. Rámec tohoto sdělení dovoluje podati jen velmi stručný nárys novějšího, co bylo vykonáno.

Jak již řečeno, virus obrny jest asi slabým antigenem, a to nesporně i v purifikované formě, tím horším tedy v tkáňové suspensi, kde jsou ho relativně malá kvanta. Mimo to jest dnes již zcela jistó, že virus má více antigenních typů, jež jsou zčasti, nebo úplně rozdílné a doposud patrně ne zcela známy co do počtu i kvality svého charakteru. Krom toho methodika průkazu serových protilátek není ještě zcela standardisována a nověji upozorněno důrazně na vliv nespecifických faktorů, jež kalí její výsledky (nespecifický faktor v seru, jenž potenciuje neutrali-

saci a jejž lze odstraniti dlouhodobým držením sera při 2—4° C, nebo zahřátím na 56° C, dále zmíněná role lipidů serových a nespecifický vliv ředění viru při běžné teplotě 37° C, užívané pro seroneutralisační vazbu, viz Morgan, Whitmans a Olisky-Casals). Není tedy divu, že jsou výsledky studia imunity u dětské obrny značně nesourodé a teprve v poslední době počínají míti generelní platnost.

Jak známo, jsou serové protilátky proti neurotropním virům v podstatě dvojího druhu: neutralisující virus a pak ony, jež lze prokázati deviací komplementu nebo jinou reakcí in vitro, na př. precipitací. U polio viru lze běžně dokázati v nejrůznějších hodnotách pouze prvé — průkaz protilátek in vitro patří mezi nejmodernější finesy jen několika laboratoří, při čemž jsou zatím pro diagnostickou praxi zcela nepoužitelný.. Jest pochopitelné, že i u polio neutralisační protilátky stoupají směrem od akutní fáze choroby k rekonvalescenci v titrech velmi kolísavých podle toho, zda bylo použito homologního či heterologního kmene viru i podle pohotovosti nakaženého organismu.

Nikdy ovšem po infekci nedosahují tak vysokého titru jako po umělé hyperimunisaci, jíž lze docílit (podle Morganové) buď 4 intramuskul. injekcemi živého nebo asi 10 injekcemi inaktivovaného (formalin) viru, dávanými v 7—10denních intervalech. Hyperimunisační proces jest zpravidla ukončen intracerebrální inokulací 6000—10.000 minim. dávek viru, jež působí paralysu 50% naočkováných opic. Všude, kde byla u zvířat nalezena hladina neutralisačních protilátek alespoň ve zředění 1:1000, byla imunita dokonalou, při čemž po měsících titr sice klesal, ale až do 1 roku se udržel stále na pozoruhodné výši.

Z pokusů ovšem nevyplývá, jaký jest skutečný vztah neutral. protilátek k imunitě; jest možno, že jsou více jen jejím indikátorem nežli příčinou.

Ovšem, profylaktický vliv těchto substancí, vázaných na plasmatický globulin při infekci přirozenou cestou a putování viru k CNS jest nesporný.

O tom, že imunita při polio může býti či vůbec je jiného původu, svědčí zhruba dva různé typy pozorování a experimentů. Již dříve celá řada autorů (na př. Brown a Francis proti typu Lansing), nověji však naprosto přesvědčivě Hammon a Roberts při průkazu lidských protilátek proti homolognímu kmeni viru ukázali na těžko vysvětlitelný velmi časný výskyt neutr. protilátek proti viru u nemocných. Již 4. či 5. den od počátku prvních symptomů choroby (odpovídá klinicky prvým paralytickým symptomům) byl nalezen zhusta neutralisační titr do zředění sera 1:3 a 1:5! Samozřejmě většinou později stoupal — do 80. dne asi 5. až 25násobně. Ježto šlo o zřetelné paralytické formy, nebyli pacienti imunní i přes relativně vysoký titr protilátek, čili zdá se, že imunita se vyvíjí pomaleji než i protilátky neutralisující virus. Podobné výsledky dostal Melnick u opic krmených virem. I tam, kde nedošlo k příznakům choroby, vytvořily se velmi rychle neutralisační protilátky ve zřetelném kvantu (ač často nebylo vůbec změn na CNS). Pokud opice dostaly po krmení paralytickou formu, zjistil Melnick totéž, co Hammon u člověka: již první den paralys význačnou seroneutralisaci.

Druhou možnost naznačil Sven Gard u Theilerova viru. V míše a mozku paralysovaných rekonvalescentních myší odkryl substanci (z tkáně prakticky nevyluhovatelnou, resistentní na enzymatická natrávení a tedy zcela nepodobnou protilátkám), jež in vivo velmi aktivně neutralisuje smrtelné dávky Theilerova viru. Per analogiam s chřipkou usuzuje, že by mohlo jít o t. zv. nehotový virus, t. j. substanci, mající téměř všechna charakteristika viru, s výjimkou jeho pathogenity. Tento nezralý virus inhibuje skutečný, fenomenem velmi blízkým interferenci.

Podobná pozorování učinila i Morganová na opicích. Zvířata paralysovaná po prvé infekci získala vysokou imunitu proti další intracerebrální inokulaci homologním virem, ač neměla vysoký titr protilátek v krvi. Zato u nich našla, že mozková či míšní substance neutralisuje virus. Autorka sama je přesvědčena, že jde o lokální zkonzentrování neutralisačních protilátek v míše a mozku, ale Hammon tvrdí, že její důkazy jsou slabé a že jde asi o faktor Sven Gardův, jenž by tedy byl pro imunitu u polio stejně důležitý nebo i důležitější nežli protilátky. Zajímavý, i když zatím nepotvrzený zůstává Bellův nález, podle něhož při určitém titru protilátek v seru lze tyto nalézti i v nasofaryngeálním sekretu.

Jelikož seroneutralisační test s typem Lansing jest relativně málo nákladný a tedy přístupný většině laboratoří na světě, jest s tímto nejvíce zkušeností. Běžně se jím určuje promoření obyvatelstva polio-myelitidou a častost výskytu typu Lansing v průběhu epidemíí. U nás věnoval průkazu protilátek proti typu Lansing zevrubnou práci Gallia a Hollender, v níž čtenář najde potřebné podrobnosti.

S rostoucím počtem zkušeností však vzrůstají také pochyby o zcela specifické podstatě Lansingových protilátek a tedy i o jejich diagnostické hodnotě. Francis a Brown tvrdí, že Lansingovy typy polio vyvolávají opětované infekce (tedy slabě imunisují). Olitsky a Findlay našli protilátky proti nim u většiny zkoušených afrických domorodců, jiní jsou přesvědčeni, že množství lidí, majících tento typ protilátek, stoupá s jejich vzrůstajícím věkem, zcela nezávisle na epidemiích. Konečně Hammon, Mack a Reeves našli protilátky anti-Lansing v překvapujícím procentu u hovězího dobytka, drůbeže i koní, takže výslově tvrdí, že daleko není prokázáno, že všechny neutralisační protilátky proti tomuto typu pocházejí skutečně z kontaktu s tímto typem viru. Tento názor zcela nově potvrzuje Pait, Kessel a Grossman, kteří

mají zřetelné pochybnosti o diagnostické ceně neutr. testu proti Lansingu na myších vůbec.

Výsledky seroneutralisačních testů a zkoušky zkřížené imunity (zejména u opic) jsou důležité nejen diagnostico-epidemiologicky, nýbrž hlavně v práci, na níž jest koncentrována většina světových laboratoří virologických, t. j. definitivní určení počtu antigenních typů dětské obrny. Výsledky referované do poloviny roku 1948 prokázaly určitě existenci 2 antigenních skupin polio-viru: skupina typu Lansing (viz viry vypočtené shora) a druhá zcela odlišné struktury. Morganová ve své citované práci usuzuje na existenci prozatím tří distinktních antigenních typů viru obrny, což potvrzuje ve své práci z 1949 Kessel a Pait s podrobným zařazením známých laboratorních virů do každé z jednotlivých kategorií (prvá jich má nejvíce). Hammon na základě Robertsova testu odděluje skupinu Lansing a ve zbylých vírech domnívá se tušit 3 další distinktní typy, tedy celkem 4 různé antigenní skupiny polio virů. Typisaci viru lidské poliomyelitidy nelze zatím považovati za ukončenou; jest možno, že budou objeveny typy další. Enormní důležitost této práce jest jasná: nemá smyslu se pokoušeti o profylaktickou vakcínou, dokud všechny typy nejsou známy a výrobcům kdykoliv k disposici.

To, jaké budou možnosti aktivní imunisace proti obrně, až budou všechny antigenní typy známy, jest jiná otázka — upřímně řečeno, nepříliš nadějná. Řadou prací (z posl. doby zejména Morganová a Levinson) bylo prokázáno, že lze aktivně imunisovati opice i vakcinou inaktivovanou (formol, ultrafialové záření); ovšem buď velkými dávkami nebo purifikovaným virem, nebo mnoha injekcemi. Ale i tak lze asi dosáhnouti imunity pouze relativně krátkodobé (rok nebo o málo více) zejména pro typ Lansing. Na kolik dávek vakciny z purifikovaného viru by ovšem stačily na světě disponovatelné opičí míchý — ne-

podaří-li se přece jen virus obrny přiměti ke vzrůstu *in vitro* — jest problémem, jejž světová věda těžko může příznivě vyřešit.

Serotherapie, ba i seroprofylaxe obrny jest dnes naprosto zamítána. Hammon v uvedené práci o průkazu protilátek proti homolognímu viru přímo uvádí, že titr vlastní neutralisace jest tak vysoký, že je ne možno nebo nesmyslné k němu něco přidávat, když sám nestačí zabránit paralysám. Wilson po velmi kritické studii shledává, že nenalezl případu obrny, jejíž průběh by byl změněn podáváním hyperimunního sera i v preparalytickém stadiu — což potvrzuje Howe nálezem změn na míše již v této době. Howe a Bodian podávali velmi hodnotné serum dokonce před krmením virem a přece nezůstal CNS ušetřen specifických změn. Totéž potvrdili Bahlke a Perkins pro velmi propagovaný γ globulin. I když s těžkým srdcem, vzdáváme se tedy definitivně této populární části svého léčebného arsenálu.

Při ukončení kapitoly o imunologii dětské obrny zbývá se zmíniti o druhé skupině protilátek, prokazatelných reakcemi *in vitro*. Jak již řečeno, nelze — bohužel — poliomyelitické onemocnění (zejména cenné by bylo pro odkrytí epidemiologicky závažných, inaparentních forem) diagnostikovati rutinní deviací komplementu. Pouze nejnověji se to zdařilo dvěma skupinám autorů (Loring-Raffel-Anderson a Olitsky-Casals), a to jen ve formě zcela privilegované laboratorní reakce, zatím bez možnosti praktického použití. Prví užili jako antigen virus purifikovaný diferenciální centrifugací, druzí bílkovinný zbytek delipidované míšní tkáně (lidská sera byla pozitivní většinou jen tehdy, když smíchán větší počet dohromady).

Mnohem zajímavější (a do budoucna slibnější) jest precipitační reakce Robertsova. Nesmírně nesnadná jest příprava purifikovaného viru (viz shora): tento se pak adsorbuje v předběžné titraci na protamin-

sulfát, načež se míší s hyperimmunním serem opic při 43° C po dobu 3 hodin. Jde-li o homologní protilátky, projeví se reakce tvorbou zřetelných vloček. Ani tuto reakci nelze zatím použít pro sera lidských rekonvalescentů, ale není vyloučeno, že prokáže velké služby v typisaci virů poliomielitidy (viz Hammon).

Záhadným serologickým kuriosem u obrny je pravidelné zvyšování titru inhibitoru proti serové hyaluronidase (Glick a Gollan) v seru lidských rekonvalescentů i opic, jenž stoupá rychle s přibýváním symptomů. Ojediněle referováno i o haemaglutinaci beranných erythrocytů virem Lansing, po způsobu Hirstovy reakce.

Nesporně nejrozsáhlejší část experimentálních i polních studií o lidské obrně zpracovává její epidemiologii. Je také nesporně kapitolou z nejdůležitějších svým praktickým významem; považujeme dokonce za pravděpodobné, že epidemiologický základ zůstane nakonec jedinou možnou methodou, jak zaviti lidstvo tohoto strašného zla. Proto epidemiologie dětské obrny bude zpracována zvláště v dalších pracích našeho sborníku, a to hlavně na základě zkušeností získaných u nás.

K ukončení tohoto referátu o mikrobiologických vlastnostech viru obrny nám zbývá snad jenom ještě zdůraznit, že zatím veškerá pátrání po nosiči viru mimo člověka zůstala marná. V epidemických i endemických areálech prozkoumána téměř všechna domestikovaná zvířata (kočky, krávy, kůň, slepice, vepři) a pak ta, jež musí přijít do styku s virem vylučovaným s lidskými exkrementy do odpadových vod (v těchto byl virus za použití koncentračních metod zhusť v době epidemí prokazován), jako krysy, myši a ondatry.

S výjimkou Lansingových protilátek v krvi některých krys zůstala pátrání marná (Francis, Brown). O něco nadějnější byla Melnickova i Francisova pozorování na mouchách v průběhu epidemí, i těch,

které byly uměle nakaženy. Z vyšetřovaného kvanta asi 90.000 nachytaných much — téměř všechny druhy, jak se střídaly během sezón za epidemie — obsahovaly virus: *phormia regina*, *phaenicia sericata*, později se infikovala i *musca domestica* a nakonec *gynomyopsis cadaverina*. Jak dokázáno experimenty, jsou schopny skutečně mouchy přenést virus na potravu v takovém množství, že lze touto infikovati perorálně opice. Přesto se však nezdá, že by mouchy byly skutečným vektorem viru, neboť u většiny druhů se virus v jejich organismu nepomnožuje, nýbrž vylučuje jako inertní látka, takže do 48 hodin není již po něm stopy. Jak velikou roli může hráti toto čistě mechanické přenášení viru v epidemiologii lidské choroby, nelze odhadnouti. Patrně celkem bezvýznamnou. Zatím jest známa mezi hmyzem jediná výjimka — moučka *phormia regina*, jež může vylučovati virus obrny až 3 neděle po jeho pozření, což se skutečně zdá svědčiti pro více než mechanický přenos.

Literatura.

1. Beard: J. of Immun. 58, 49, 1948. — 2. Bell: Am. J. Hyg. 47, 351, 1948. — 3. Bender, Kausche: Klin. Woch. 26, 31, 489. — 4. Bodian: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 70, 1, 1949. — 5. Brown, Francis: J. of Inf. Dis. 81, 55, 1947. — 6. Brown, Francis: J. of Imm. 57, 1, 1947. — 7. Comm. on Nom. of the N. F. f. Inf. Par.: Science, 108, 701, 1948. — 8. Enders, Weller, Robins: Science, 109, 85, 1949. — 9. Faber, Silverberg, Dong: J. Exp. Med. 88, 65, 1948. — 10. Francis, Brown: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 70, 535, 1949. — 11. Francis, Brown, Penner: J. of Am. Med. Ass. 136, 1088, 1948. — 12. Gallia, Hollender: ČLČ 87, 953, 1948. — 13. Gard: Acta Med. Scand. 119, 27, 1944. — 14. Gard: Acta Med. Scand. 120, 40, 1945. — 15. Glick, Gollan: J. of Inf. Dis. 83, 200, 1948. — 16. Hammon, Mack, Reeves: J. of Imm. 57, 285, 1947. — 17. Hammon, Roberts: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 69, 256, 1949. — 18. Hazlit, Foster, Henle, Alexander: Arch. Bioch. 11, 481, 1946. — 19. Howit, Barnet: J. Lab. Clin. Med. 33, 1402, 1948. — 20. Kabat: Science, 98, 589, 1943. — 21. Kessel, Pait: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 70, 315, 1949. — 22. Lépine: Science, 108, 134, 1948. — 23. Lépine, Steigman, Sabin: Science, 109, 17, 1949. — 24. Levaditi: Compt. Rend. Soc. Biol. 136, 96,

1942. — 25. Lichstein, Mc Call, Elvehjem, Clark: J. Bact. 54, 105, 1946. — 26. Loring: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 64, 101, 1947. — 27. Melnick: Amer. J. Hyg. 49, 8, 1949. — 28. Melnick: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 58, 14, 1945. — 29. Olitsky, Casals: J. of Imm. 60, 487, 1948. — 30. Olitsky, Findlay: J. Bact. 52, 255, 1946. — 31. Pait, Kessel, Grossman: Amer. J. Hyg. 47, 335, 1948. — 32. Patočka, Šikl: ČLČ 80, 1594, 1941. — 33. Pollard, Finegold: Tex. Rep. Biol. Med. 6, 200, 1948. — 34. Roberts: Publ. Health Rep. 64, 212, 1949. — 35. Stulberg, Slater, Brumfield, Halvorson: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 68, 282, 1948. — 36. Tovarnickij: Biochimia, 11, 247, 1946. — 37. Utter, Reiner, Hood: J. Exp. Med. 82, 217, 1945. — 38. Diagnosis of viral and rickettsial infections. N. Y. Acad. of Med. New York 1949. — 39. Poliomyelitis (Internat. Polio- Congr.), Philadelphia 1949. — 40. Viral and rickett. infections of man. Philadelphia 1949.
