

MEDYCYNĄ WETERYNARYJNĄ

ORGAN POLSKIEGO TOWARZYSTWA NAUK WETERYNARYJNYCH

CIASOPISMO POSWIĘCONE NAUCIE I PRAKTYCE WETERYNARYJNEJ
ZAŁOŻONE W 1945 R. PRZEZ WYDZIAŁ WETERYNARYJNY W LUBLINIE

REDAKCJA

Redaktor naczelny: prof. dr Edmund PROST

Członkowie Komitetu Redakcyjnego: prof. dr Ryszard BADURA, prof. dr Jerzy MAZURCZAK,
prof. dr Abdon STRYSZAK, doc. dr Stanisław WOŁOSZYN.

Sekretarz naukowy: dr Ryszard SŁUŻEWSKI

RADA PROGRAMOWA

Dr Anatol BACHAREWICZ, prof. dr Henryk BALBIERZ, prof. dr Władysław BIELAŃSKI, prof. dr Stanisław CĄKAŁA, prof. dr Zygmunt EWY, prof. dr Roman HOPPE, prof. dr Tadeusz JASTRZEBSKI, prof. dr Lech JASKOWSKI, pík doc. dr Stefan KOSSAKOWSKI, prof. dr Zdzisław LARSKI, dyr. dr Henryk LIS, dr Władysław LUTYŃSKI, prof. dr Wincenty PEZACKI, prof. dr Wiktor STEFANIAK, prof. dr Marian TRUSZCZYŃSKI, prof. dr Janusz WELENTO, prof. dr Aleksander ZAKRZEWSKI, prof. dr Eugeniusz ŻARNOWSKI

CHOROBY ZAKAŻNE I INWAZYJNE

ABDON STRYSZAK
Warszawa

Geneza powikłań nerwowych

po szczepieniach przeciwwściekliznowych

Pasteur uważał schorzenia neurologiczne występujące po szczepieniach przeciw wścieklicznie za wściekliznę uliczną, złagodzoną przez szczepienia ochronno-lecznicze. Pogląd ten jednak nie dawał się pogodzić z niejednokrotnie stwierdzonym faktem występowania porażen poszczepiennych również u ludzi i zwierząt, u których zakażenie wirusem ulicznym było wykluczone. Szereg późniejszych autorów skłonnych było przypisać przyczynę poszczepiennych powikłań neurologicznych toksycznemu działaniu obcogatunkowej tkanki nerwowej wchodzącej w skład szczepionki. Również Moczy (1937) omawiając wyniki masowych szczepień zapobiegawczych u psów na Węgrzech i występujące w związku ze szczepieniami porażenia skłaniał się ku toksycznej genezie tych schorzeń, przyjmując jako czynnik toksyczny produkty autolizy tkanki nerwowej.

Już wcześniej także wyrażono pogląd, że przyczyną nerwowych powikłań poszczepiennych jest wirus ustalony zawarty w szczepionce.

Aktualnie bierze się pod uwagę dwa możliwe sposoby powstawania poszczepiennych powikłań neurologicznych:

1. proces autoimmunologiczny i
2. zakażenie ustalonym wirusem wścieklizny.

Według pierwszej hipotezy odczyny poszczepienne pojawiają się w następstwie uczulenia organizmu na pewne składniki tkanki nerwowej zawarte w szczepionce. Przyjmuje się, że encefalitogennym składnikiem tkanki nerwowej jest mielina zawarta w substancji białej mózgu. Badania Folche'a i Lees'a (cyt. za 8) wykazały, że autoantygenem jest w niej kompleks białko-tłuszczowy (lipoproteid). Następowaniem rozwijającej się reakcji immunologicznej są uszkodzenia tkanki nerwowej, cechujące się okolonaczyniowymi naciekami komórkowymi (składającymi się głównie z limfocytów i histiocytów) oraz demielinizacja w ogniskach nacieczenia. Tkanka nerwowa wchodząca w skład szczepionki działając jako antygen może spowodować uczulenie limfocytów i doprowadzić do

wytwarzania przeciwciał reagujących z analogicznymi substancjami antygenowymi obecnymi w układzie nerwowym szczepionego człowieka lub zwierzęcia. Rozwijające się w ten sposób procesy autoimmunologiczne prowadzą do opisanych wyżej uszkodzeń tkanki nerwowej. Reakcja immunologiczna będąca przyczyną tego typu uszkodzeń, według Coombs'a i Geel'a (1968) może być typu komórkowego i ma być związana z działaniem swoiście uczulonych komórek limfocytarnych. Kontakt uczulonych limfocytów z antygenem powoduje uwolnienie z nich substancji, które oddziałują na inne limfocyty i makrofagi prowadząc do powstania okołonaczyniowych nacieków zapalnych.

Alergiczna teoria powstawania poszczepionych schorzeń neurologicznych znalazła stosunkowo wcześniej poparcie w znanych pracach Rivers'a i wsp. Autorom udało się na drodze doświadczalnej wywołać objawy neurologiczne u zwierząt, którym wielokrotnie wstrzykiwali podskórnie i domięśniowo zawiesinę mózgu zdrowego królika. Objawy przyżyciowe i zmiany anatomopatologiczne stwierdzone u chorych zwierząt były bardzo podobne do tych, jakie stwierdza się w przebiegu poszczepionych powikłań neurologicznych. W ich mózgu nie wykazano obecności jakiegokolwiek czynnika zakaźnego. Jednoczesne podanie adiuwantu Freund'a, pozwalało na szybsze i częstsze wywoływanie porażień. Często tylko jedno wstrzyknięcie zawiesiny tkanki nerwowej wystarczyło do wywołania choroby. Doświadczalne zapalenie mózgu i rdzenia udało się wywołać u wielu gatunków zwierząt, między innymi u psów, kotów, owiec i świń. Stwierdzono, że wrażliwość lub oporność na doświadczalne zapalenie mózgu i rdzenia są uwarunkowane genetycznie, ale wpływ mają tu także czynniki zewnętrzne np. dieta. U chorych zwierząt stwierdza się porażenie wiotkie, czasem porażenie spastyczne tylnych kończyn. Uszkodzenia występujące w ośrodkowym układzie nerwowym przeważnie powodują zejście śmiertelne.

Obraz histologiczny zmian w układzie nerwowym cechują ogniskowe okołozylne nacieki komórkowe składające się głównie z limfocytów i histiocytów, umiejscowione zwłaszcza w substancji białej mózgu i rdzenia oraz demielinizacja w ogniskach nacieczenia. Rozwój zapalenia mózgu może być hamowany przez kortykoidy, substancje cytotoksyczne i niektóre inhibitory przemiany materii, takie jak merkaptopuryny. W surowicy krwi chorych zwierząt występują przeciwciała reagujące *in vitro* z tkanką nerwową niekiedy w wysokim mianie. Za pomocą takiej surowicy jednak nie można przenieść uczulenia na inne zwierzęta, ale niekiedy udaje się to drogą iniekcji komórek limfoidalnych, co przemawia za komórkowym mechanizmem uszkodzeń. Objawy i zmiany chorobowe wykazane w przebiegu doświadczalnego zapalenia mózgu i rdzenia są bardzo podobne

do tych, jakie występują u ludzi w encefalomielopatiach po szczepieniach przeciw wścieklicznie i ospie oraz w zapaleniu mózgu i rdzenia pozakaźnym i przyzakaźnym występującym w przebiegu ospy prawdziwej, ospy wietrznej, odry, grypy i świnki. Ze względu na wspólną cechę, mianowicie proces demielinizacji występujący w przebiegu tych schorzeń — objęto je wspólną nazwą — choroby demielinizacyjne.

Demielinizacja występuje również w przebiegu niektórych chorób wirusowych zwierząt np. nosówki psów, choroby „Visna” u owiec, choroby Mareka u ptaków i inne. Większość autorów przyjmuje dla chorób demielinizacyjnych tło alergiczne zaliczając je do tzw. immunopatii.

Teoria zakaźna przyjmuje, że przyczyną chorób demielinizacyjnych jest czynnik zakaźny — wirus wywołujący chorobę pierwotną lub w przypadku neurologicznych powikłań poszczepiennych, wirus zawarty w szczepionce. Podstawą do takiego rozumowania jest fakt, że wspomniane zapalenia mózgu i rdzenia występują w przebiegu chorób wirusowych lub po szczepieniu szczepionkami zawierającymi antygeny wirusowe. Uszkadzające działanie wirusa może być związane z jego bezpośrednim działaniem na tkankę nerwową lub z zapoczątkowaniem procesu autoimmunologicznego. W określonych warunkach wirus może spowodować uwolnienie mieliny, która będąc autoantygenu może spowodować wytwarzanie przeciwciał antymielinowych. Powstałe autoprzeciwciała mogą reagować również z odpowiednimi antygenami tkanki normalnej (mieliny) i powodować uczulenie jej komórek. Uczulone komórki tkanki mielinojowej po połączeniu z dopełniaczem ulegają zwyrodnieniu lub rozpadowi. Proces może trwać dalej po zniknięciu wirusa.

Przeciwko infekcyjnemu mechanizmowi powstawania powikłań neurologicznych po szczepieniach przeciw wścieklicznie wysuwane są często następujące argumenty: 1. porażenia poszczepienne występują także po stosowaniu szczepionek zawierających wirus inaktywowany, 2. w mózgu i rdzeniu osób zmarłych na porażenie poszczepienne zwykle nie można wykazać obecności wirusa, 3. procesy demielinizacyjne występujące w przebiegu porażień poszczepiennych nie występują w przebiegu zakażenia wirusem wścieklicziny ulicznym lub ustalonym. Powyższym zastrzeżeniom można przeciwstawić następujące kontrargumenty oparte o wyniki badań wykonanych przy użyciu szczepionek inaktywowanych.

Już w latach 30-tych bieżącego stulecia Lépine i Sautter wykazali w tkance mózgowej i komórkach zwojowych królików szczepionych domózgowo szczepionką inaktywowaną i niechorobotwórczą zmiany charakterystyczne dla wirusa fixe. Następnie Nicolau i wsp. (10) wprowadzając doobwodowo inaktywowaną, nieszkodliwą dla myszy po wprowadzeniu do-

mózgowym szczepionkę, zawierającą wirus ustalony znakowany izotopem srebra $Ag^{110}NO_3$, wykazali obecność antygeny szczepionkowego w ośrodkowym układzie nerwowym. Oyrzanowska (11) drogą kolejnych pasażów przez mózgi ssących myszek oraz za pomocą metody immunofluorescencji wykazała, że antygen wirusa fixe zawarty w badanej serii inaktywowanej szczepionki Semple'a wstrzykniętej podskórnie dotarł w ciągu 72 godzin do ośrodkowego układu nerwowego zachowując zdolność resyntetyzowania się i reprodukcji. Te i inne badania wskazują na to, że antygen wirusowy zawarty w szczepionce inaktywowanej również może docierać do ośrodkowego układu nerwowego, chociaż nie zawsze może być stamtąd wyizolowany. Wojciechowskiemu (21) np. nie udało się wykazać obecności wirusa w mózgu zwierząt szczepionych atenuowaną szczepionką Rabiesvac produkcji Biowet Puławy. Również Schaalowi i Kleinkampowi (15) nie udało się wyizolować wirusa szczepionkowego z mózgu zwierząt uodpornionych wakcyną Hempta i Flury, znaleźli jednak ślady antygeny dającego się wykazać za pomocą metody immunofluorescencji. Przeniknięcie szczepionkowych antygenów wirusowych nie jest jednoznaczne z wywołaniem procesu chorobowego. Nie wiemy od czego zależy w tym przypadku powstanie choroby, niewątpliwie odgrywa tu pewną rolę indywidualna wrażliwość szczepionego osobnika.

Również nieudane próby wydzielenia wirusa z tkanki nerwowej zmarłych w następstwie choroby poszczepiennej nie mogą być traktowane jako argument przeciwko infekcyjnej przyczynie porażenia poszczepiennych. Wiadomo wszak, że nawet z mózgu psów, które za życia zdradzały wyraźne objawy wścieklizny nie zawsze udaje się wyizolować wirusa. Levaditi określił stany, w których występują objawy kliniczne i zmiany histopatologiczne w mózgu i rdzeniu, a nie udaje się wykazać w nich wirusa, jako samowyjaławiające się śmiertelne zakażenie tkanki nerwowej. Zdaniem tego autora wirus wywołał daleko idące uszkodzenia tkanki nerwowej, które doprowadziły do choroby lub śmierci zwierzęcia, jednak sam zarazek w wyniku obronnego odczynu tkanki nerwowej uległ zniszczeniu. Potwierdzenie tego poglądu znaleźliśmy również w wynikach własnych badań (18). U psów, u których po zakażeniu wirusem ustalonym rozwinęło się zapalenie mózgu i rdzenia o przebiegu ostrym i szybko kończącym się śmiercią, na ogół udawało się wyizolować wirus z mózgu. Natomiast po dłuższej trwającej chorobie było to z reguły niemożliwe.

W powikłaniach poszczepiennych będących następstwem bezpośredniego działania wirusa na tkankę nerwową może nie dochodzić do demielinizacji podobnie jak w przebiegu zakażenia wirusem ulicznym lub ustalonym. Preibisch (13) nigdy nie wykazał demielinizacji u królików szczepionych żywym wirusem ustalonym

lub szczepionką zawierającą osłabiony wirus ustalony, choć obserwował on w centralnym układzie nerwowym wiele zmian.

Przechodząc do omówienia genezy neurologicznych powikłań występujących u psów po zastosowaniu atenuowanej szczepionki Rabiesvac używanej u nas do uodporniania psów, można przyjąć, że w głównej mierze są one następstwem bezpośredniego działania wirusa ustalonego zawartego w szczepionce. Wykazały to m. in. badania Stryszaka (17) potwierdzone następnie przez Ratomskiego i Wiśniewskiego (1951). Udało się nam bowiem drogą podskórnego, domięśniowego lub domózgowego wstrzyknięcia zawiesiny sporządzonej z mózgow psów wykazujących typowe objawy nerwowych powikłań poszczepiennych przenieść chorobę na myszki, świnki morskie i psy i uzyskać na tych zwierzętach kilka pasażów. Objawy stwierdzone u zwierząt doświadczalnych były podobne do tych, jakie stwierdzono u psów, które zachorowały na chorobę poszczepienną. Wyniki współpracowników badań wskazywałyby na to, że wirus używany do produkcji szczepionki nie utracił całkowicie zdolności wywołania choroby po wprowadzeniu pod skórę, czego należało oczekiwać od wirusa ustalonego.

Niebezpieczeństwo powstania powikłań poszczepiennych tkwi najprawdopodobniej w samej naturze wirusa fixe. Osłabienie patogennych właściwości tego wirusa przy wprowadzeniu podskórnym u człowieka lub psa uzyskane wskutek wielokrotnych pasażów przez mózg królików jest sprawą udowodnioną, nie może być jednak za wysoko ocenianą, gdyż działanie pasażów na wirus jest sprawą skomplikowaną i nieregularną. Fermi już dawno wykazał, że pasteurowski szczep wirusa ustalonego używany w różnych instytutach rabiologicznych wykazuje różnice pod względem swej patogenności i okresu wylegania. Różnice te uwydatniają się po wprowadzeniu wirusa pod skórę. Dlatego też szczep produkcyjny powinien być okresowo badany w kierunku ewentualnej zmiany zjadliwości i to przy użyciu różnych gatunków zwierząt i stosowaniu różnych dróg wprowadzania.

Od dawna wiadomo, że po stosowaniu szczepionek zawierających wirus bardziej osłabiony lub inaktywowany notuje się mniej porażenia poszczepiennych, aniżeli po wakcynach, w których wirus jest mniej osłabiony. Z drugiej strony jednak od stopnia inaktywacji wirusa zależy poziom zdolności uodporniającej szczepionki. Proces inaktywacji wirusa jest niewątpliwie dość skomplikowany i zależy od szeregu czynników, jak stężenie fenolu, wysokość i czas działania temperatury, gęstość i stopień homogenizacji zawiesiny tkanki mózgowej. Należy przy tym pamiętać, że inaktywowanie zarazka za pomocą substancji chemicznych lub czynników fizycznych nie zawsze jest równoznaczne z jego unicestwieniem. Wynika to chociażby ze wsp. badań Oyrzanowskiej. Dlatego też trud-

no też będzie całkowicie usunąć niebezpieczeństwo powstawania neurologicznych powikłań poszczepiennych. Zmniejszenia tego niebezpieczeństwa można oczekiwać po szczepionce, której produkcja jest oparta o hodowlę tkankową, jednak całkowite wykluczenie powikłań poszczepiennych i w tym przypadku wydaje się mało prawdopodobne.

Reasumując powyższe rozważania na temat genetyki encefalomielopatii występujących po szczepieniach przeciwwściekliznowych można stwierdzić, że mogą one być zarówno tła infekcyjnego jak i immunologicznego. Nie jest wykluczone, że oba mechanizmy są dwoma etapami tego samego procesu chorobowego. Pierwszy typ powikłań poszczepiennych, cechujący się uszkodzeniem tkanki nerwowej w postaci okołonaczyniowych nacieków limfocytarnych i komórek jednojądrzastych bez zmian demielinizacyjnych, jest niewątpliwie wynikiem bezpośredniego działania wirusa na tkankę nerwową. Drugi typ natomiast jest wynikiem procesów autoimmunologicznych, inicjowanych przez wirus wzgl. antygeny mielinowe zawarte w szczepionce. Następstwem tych procesów są ogniskowe okołonaczyniowe nacieki komórkowe, umiejscowione głównie w substancji białej mózgu i rdzenia oraz demielinizacja w ogniskach nacieczenia. Przyjmuje się, że demielinizacja w stosunku do uszkodzenia naczyń jest

raczej zjawiskiem wtórnym. Występowanie powikłań poszczepiennych typu infekcyjnego związane jest przede wszystkim z obecnością wirusa w szczepionce, typ immunologiczny natomiast zależy prawdopodobnie od indywidualnej reaktywności szczepionego zwierzęcia.

Piśmiennictwo

1. Campbell J., Kaplan M., Koprowski H., Kuwert E., Sokol F., Wiktor T.: Bull. Wld. Hlth. Org. 33, 373, 1963.
2. Campbell R.: Brit. Vet. Journ. 113, 143, 1957.
3. Dobrzyński L.: Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej 21, 373, 1967.
4. Enright J., Goggin Joyse E., Frye T., Franti C., Byhymmer D.: J. Am. Vet. Med. Assoc. 156, 765, 1970.
5. Finger H.: Mh. Tierheilk. 13, 191, 1961.
6. Finger H.: Zeitschr. Immunitätsforsch. u exp. Therapie 121, 291, 1961.
7. Kocowicz J., Ratomski A., Wiśniowski J.: Medycyna Wet. 7, 665, 1951.
8. Lapras H., Oudar J.: Vet. Med. Nachr. 23, 240, 1971.
9. Metzger M.: Post. Mikrobiol.: 13, 37, 1974.
10. Nicolau S., Draganesco N., Nicolau U., Führer B., Gird E., Jonesco N.: Acta Virolog. 3 suppl. 91, 1959.
11. Oyrzanowska J.: Acta Microbiol. Pol. 16, 127, 1967.
12. Oyrzanowska J.: Prz. epid. 26, 372, 1972.
13. Preibisch J.: Pol. Arch. wet. 9, 197, 1965.
14. Rislaki V.: On the properties of Finnish antirabies vaccine. State Veterinary Medical Institute Helsinki 1957.
15. Schaaf E., Kleinkamp S.: Zbl. Vet. Med. 14 B, 507, 1967.
16. Schollenberger A., Bakalarska A.: Medycyna Wet. 28, 539, 1972.
17. Stryszak A.: Medycyna Wet. 5, 668, 1949.
18. Stryszak A.: Przegl. Epid. 5, 55, 1958.
19. Trejos A., Levis V., Fuenzalida E., Larghi O.: Ann. Immunol. (Inst. Pasteur). 125 C, 917, 1974.
20. Varela Diaz V., Imas B., Soto E., Larghi O., Cuba-Capare A., Fuenzalida E.: Ann. Immunol. (Inst. Pasteur) 125 C, 925, 1974.
21. Wojciechowski K.: Acta Microbiol. Pol. S B, 1975 (w druku).

Adres autora: prof. dr Abdon Stryszak, ul. Grochowska 272, 03-849 Warszawa.

ZBIGNIEW BACZYŃSKI

Patogeneza wścieklizny

Z Pracowni Diagnostyki Wirusologicznej Instytutu Weterynarii w Puławach

Stan fizjologiczny organizmu zwierząt, w rozumieniu całego zespołu funkcjonalnego narządów oraz odczynów fizyko-chemicznych, jak i jego zdolność adaptacyjna, są czynnikami warunkującymi reakcję ustroju na działanie nieswoistego lub swoistego czynnika chorobotwórczego. Choroba jest bowiem, w nowoczesnym pojęciu fizjopatologii, reakcją na działanie czynników zewnętrznych; do jej powstawania dochodzi pod wpływem swoistego czynnika chorobotwórczego, przy równoczesnym współudziale czynników nieswoistych, na skutek braku fizjologicznych możliwości przystosowawczych organizmu. Reakcje o charakterze adaptacyjnym zależne są od ośrodków zlokalizowanych w neurohormonalnym układzie: podwzgórze, przysadka mózgowa, nadnercze. Wybiórcze zaś działanie wirusa wścieklizny na centralny układ nerwowy sprawiać może, że patogeneza zakażenia związana jest z mechanizmem działania układu przystosowawczego. Wydaje się zatem, że zakłócenie funkcjonalności

tego układu pod wpływem czynników środowiskowych wpływać może modyfikująco na przebieg zakażenia wirusem wścieklizny.

Z klinicznego punktu widzenia działanie chorobotwórcze wirusa charakteryzuje się zaburzeniami ze strony CUN, występującymi w postaci szalowej lub cichej, porażennej wścieklizny, powstałymi na tle zapalenia mózgu. Wirus wścieklizny po wnikięciu do tkanek przechodzi następnie w okresie wirerii do narządów wewnętrznych: ślinianki, trzustki, siatkówki oka, ucha wewnętrznego, przysadki mózgowej i nadnercza. W CUN wirus namnaża się w substancji szarej tkanki mózgowej i rdzenia a objawy kliniczne są wynikiem działania uszkadzającego na ośrodki motoryczne oraz układ autonomiczny, co wyraża się zaburzeniami o charakterze emocjonalnym oraz porażeniami.

Zdaniem Schaafa i Schaala (14) klasyczne objawy wścieklizny, charakteryzujące się występowaniem stadium prodromalnego, pobudze-