

Tartalomjegyzék:

1. Az Epstein-Barr vírus (EBV) tulajdonságai	2. oldal
2. Az EBV infekció elterjedtsége	4. oldal
3. Az EBV infekció megjelenési formái és szerepe különböző betegségekben, állapotokban	5. oldal
4. Célikitűzés	10. oldal
5. Anyag és módszer	11. oldal
6. Eredmények	15. oldal
7. Az aktuálisan zajló EBV infekció szerológiai jeleit mutató nem mononucleosisos betegek vizsgálata	20. oldal
8. Az eredmények értékelése	21. oldal
9. Következtetések	29. oldal
10. Összefoglalás	30. oldal
12. Irodalomjegyzék	

Az Epstein-Barr vírus (EBV) fertőzés szeroepidemiológiai vizsgálata és az aktuális EBV fertőzés gyakorisága nem mononucleosisos betegek körében

Írta: Dr.Ternák Gábor

Tartalomjegyzék:

1. Az Epstein-Barr vírus (EBV) tulajdonságai	2. oldal
2. Az EBV infekció elterjedtsége	4. oldal
3. Az EBV infekció megjelenési formái és szerepe különböző betegségekben, állapotokban	5. oldal
4. Célkitűzés	10. oldal
5. Anyag és módszer	11. oldal
6. Eredmények	15. oldal
7. Az aktuálisan zajló EBV infekció szerológiai jeleit mutató nem mononucleosisos betegek vizsgálata	20. oldal
8. Az eredmények értékelése	21. oldal
9. Következtetések	29. oldal
10. Összefoglalás	30. oldal
11. Táblázatok-diagramok	31-49. oldal
12. Irodalomjegyzék	50. oldal

Az Epstein-Barr vírus (EBV) tulajdonságai

Az Epstein-Barr vírust Burkitt tumorból származó lymphocyta kultúrákban mutatták ki először 1964-ben (45). Egyike a legtöbbet tanulmányozott vírusoknak.

Az EBV a herpesvírusok családjába tartozik, oncogén (97) tulajdonságokkal rendelkezik. Az EBV-hez közel áll a közelmúltban felfedezett, Kaposi sarcomából izolált humán herpesvírus 8 (HHV8, vagy KSHV) (108). A víruscsoport más tagjaihoz hasonlóan az EBV a fertőzött gazdaszervezetben perzisztáló fertőzést hoz létre. A primer fertőzés általában tünetmentes, vagy enyhe, spontán gyógyuló betegséget (mononucleosis infectiosa: MI) okoz, de számos más, elsősorban immunhiányos állapotokban ill. tumoros megbetegedésekben játszik szerepet.

Az EBV genom egy kettősfonatú DNS molekula, mely 172 kilobázis-pár hosszú és több mint 100 gént kódol, melyből kb. 10 génről tudjuk, hogy szerepet játszik a vírus által közvetített sejtproliferációban (36, 42, 91, 111). A vírusgenom lineáris formában van jelen a víruson belül, mely a célsejtek fertőződésekor a sejtek nucleusába kerülve circulás alakot vesz fel a DNS " terminal repeat sequence "(TR) homológ rekombinációjával.

Az EBV által latensen fertőzött B lymphocytákban hat nucleáris antigén (EBNA 1-6) és három membrán protein (latens membrán protein , LMP 1-3) mutatható ki, melyek fontos szerepet játszanak az EBV által indukált sejtproliferációban (111).

Az EBV olyan receptorokhoz kötődik, melyek megfelelnek a complement C3d receptorának. Ez egy 140 kilodalton(kd) nagyságú glycoprotein, melyet CD21-nek is neveznek (96, 211). A vírus elsősorban nyugalmi állapotban levő B lymphocytákat fertőz, de az EBV receptorokat más sejteken is ki tudták mutatni (44), pl. T lymphocytákon (4), oropharyngeális epithel sejteken (189, 219), T "0" sejteken (44, 218), cervicalis epithel sejteken (190). Parotis vezeték hengerhámjában és nyálban talált laphámsejtekben is ki tudták mutatni az EBV jelenlétét, bár vitatják, hogy az EBV primer módon fertőzi a hámsejteket (2,4). Az EBV receptorok jelenlétét egyéb sejtsorokon is igazolni tudták (207).

Az EBV internalizálódása a célsejtekbe 37 C fokon 2-5 perc alatt bekövetkezik, és a fertőzést követően 60-90 perc között vírus-nucleoproteint lehetett kimutatni a sejtmag közelében (141).

A fertőződés folyamán a vírus aktivációs szignált generál, melynek következtében a B lymphocyták felszínén ún. aktivációs markerek (CD23) jelennek meg . Az aktivációs marker

egy 45 kd nagyságrendű glycoprotein, mely egyúttal az alacsony molekulású B-sejt növekedési faktor receptora (211). A nyugvó B sejtekből 3 nap alatt alakul ki proliferáló immortalizált lymphoblast (133). A fertőzött B sejt stabilan ebben az állapotban marad és nem reagál olyan ingerekre, melyek visszaállítják a nyugalmi fázist (211).

A B lymphocytá aktiváló gén kifejeződéséért az EBNA2 és az LMP1 proteinek a felelősek (111). Az LMP1 proteinek más sejtsorokban is megfigyelték a sejtnövekedésre gyakorolt hatását (111). Az LMP a sejtekben foltokban helyezkedik el, összefüggésben a cytoskeleton-vimentin proteinnel (109, 110), mely szerepet játszhat a vírus által közvetített "növekedési szignál" megjelenítésében az EBV által fertőzött sejtekben (81, 111). Az EBNA2 szerepére utal, hogy olyan defectív EB vírussal, melyből az egész EBNA2-öt kódoló (HR-1), gén hiányzik nem lehet immortalizációt előidézni (134). Az EBNA2 és az LMP1 a cytotoxicus T sejtek fő támadáspontja (112). Ezek a proteinek nem, vagy csak igen gyengén jelennek meg Burkitt lymphomában, ezért a T sejtek nem ismerik fel az EBV-vel fertőzött sejteket (111, 112, 211). Viszont EBV-vel fertőzött B lymphocytákban, pl. mononucleosis esetén, ezek a proteinek normálisan megjelennek. A latensen fertőzött B lymphocytá-sejtsorokban az EBV-t aktiválni lehet bizonyos kémiai anyagokkal (pl. phorbol ester, butyrate stb.) Ebben az aktivációban az EBV un. ZEBRA génje játszik szerepet, melyet a korábban említett defectív EBV törzs (HR-1) tanulmányozása során fedeztek fel. Az aktiválódást okozó protein kódolásáért a BZLF1 "reading frame" felelős. Mivel ez a régió a BamH I Z fragmenten található, a gént ZEBRA-nak nevezték (Z EB Replication Activating). Ez a protein az EBV gének transcriptióját indítja el (134).

Az EBV két típusa okoz fertőzést a humán populációban. Ezek a típusok különböznek a latens fertőzést okozó vírusgének vonatkozásában és a B lymphocytákra kifejtett transzformációs hatásban is. Egyes vizsgálatok szerint (229) az EBV1 (vagy EBV-A) elsősorban Észak-Amerikában és Európában , míg az EBV2 (vagy EBV-B) inkább Afrikában fordul elő,de egy személyt mindkét vírus megbetegíthet.

Az EBV ürítését egészséges felnőttek 18%-ában mutatták ki (oropharyngeális ürítés), melyről nem lehet tudni, hogy perzisztáló, vagy reaktiválódott EBV infekcióról van-e szó (214).

Az EBV infekció általában már gyermekkorban , vagy fiatal felnőttkorban bekövetkezik (198).

A szervezet a vírusfertőzésre, normális esetben, különböző antitestek termelésével reagál. Elsőnek a membrán antigén (MA) ellen termelt IgM osztályú antitestek jelennek meg, melyek megelőzik az IgM osztályú víruscapsid elleni antitestek (VCA) megjelenését (68). Antitestek jelennek meg az ún. "early" (korai) antigénekkal szemben is, melyek "diffuse" (D, EA-D) és "restricted" formában (R, EA-R) vannak jelen. Az EA-D polypeptid az EBV DNS-polymerase fontos komponense (113). Az IgM típusú VCA elleni antitestek néhány hónapig persistálnak, míg az IgG antitestek az élet végéig jelen vannak. Az EBV nucleáris antigénekkal (EBNA) szembeni antitestek gyakran hetekkel vagy hónapokkal később alakulnak ki (223) és szintén az élet végéig jelen vannak (66, 124, 193). Az IgA osztályú VCA antitesteknek elsősorban nasopharyngeális carcinoma diagnózisában van jelentősége (193). Az EBV infekció gyakran jár együtt, elsősorban fiatal felnőttkori mononucleosisban, heterophil antitestek megjelenésével, melyért az EBV nucleáris antigénjének glycin-alanin "repeating" régiója a felelős (169). A heterophil antitestek olyan antitesteket jelentenek, melyek az emberi vörösvértesteken kívül más fajok (pl. birka, ló) vörösvértestjeit is agglutinálják. A reakciót leggyakrabban Paul-Bunnell tesztnek, vagy Davidson-Henry tesztnek (esetleg Lee-Davidson tesztnek) nevezték el, de az utóbbi években számos gyors lemez- tesztet is kifejlesztettek (pl. Miteszt, Monosticon DRI-DOT , Monospot) (230).

Az antitestek megjelenési sorrendje ill. perzisztálásuk alapján lehetőség van az aktuális EBV fertőzöttségi status megítélésére (193,199). Ennek értelmében az akut EBV infekciót jelzi az IgM osztályú antitestek jelenléte a szérumban, melyet rövidesen IgG osztályú antitestek kialakulása követ, majd EBNA antitestek jelennek meg. Megfigyelték, hogy az EBNA antitestek kialakulásához normális T-sejtes immunválasz szükséges (199). Ezzel magyarázható, hogy pl. Hodgkin- kóros betegek, vagy leukémiások esetén nagyon alacsony az EBNA antitestek szintje, vagy ki sem mutatható, míg az EBV VCA antitestek szintje magas (10, 18, 74, 90, 168, 199). Az EBV infekció aktiválódását figyelték meg terhesekben is (29).

Az EBV infekció elterjedtsége

Az EBV infekció már az élet korai szakaszában bekövetkezik, de jelentős eltérések mutatkoznak az egyes országok között. Általában a rosszabb szociális-hygienes viszonyok között élők körében az infekció hamarabb megtörténik. Indiában 5 éves korra már a

gyermek 90%-a átesik az EBV infekción. A fertőzés bekövetkezésének átlagos életkorát 1.4 évre becsülik (220). Etiópiában végzett vizsgálatok szerint az 5 éven aluli gyermekek 82%-a és a 10 éven aluliak 94%-a IgG pozitív volt. Száz 12 hónapnál fiatalabb gyermekből 51 volt anti-VCA pozitív (211). Az USA-ban a 2 éven aluli gyermekek 75%-a szeronegatív (50). A Yale Egyetem első éves hallgatóin végzett megfigyelések szerint az egyetemre való felvétel idején 51-54% -ban észleltek EBV VCA antitest pozitívítást (142, 179). Hazánkban Gergely és mtsai. vizsgálatai szerint a 6 éven aluli korosztály átfertőzöttsége 66% volt, míg a 14 éves korosztályban ez az arány 91%-ot tett ki(58). Idős korra az átfertőzöttség aránya 90-97%-os (187). Tartósan szeronegatív felnőttekben a receptorok relatív hiányáról lehet szó (59). Az EBV terjedésében a vírust ürítő ember játsza a legfontosabb szerepet (189, 214, 219). Elsősorban oropharyngeális ürítés által terjed, de genitális úton való terjedése ill. friss vér transfúzióval való átvitele is lehetséges (40, 158, 190). Mononucleosisos betegek vizeletéből is kimutatták a vírust (104).

Az EBV infekció megjelenési formái és szerepe különböző betegségekben, állapotokban

Az EBV infekció leggyakoribb megjelenési formája az elsősorban "teenager" korban jelentkező mononucleosis infectiosa (71, 73, 206). A diagnózist a klinikai kép alapján lehet megállapítani, de mivel hasonló kórképet más fertőzések (pl. toxoplasmosis, cytomegalovírus, egyéb vírusok stb.) is okozhatnak, ezért a feltételezett diagnózist EBV szerológiai vizsgálatok ill. a heterophil antitest pozitivitása valószínűsítheti (7, 25, 26, 30, 96, 98, 105, 164, 183, 199, 203, 212,213). Gyermekkorban az EBV infekció tünetei nem specifikusak és a heterophil antitestek is csak az esetek kis részében jelennek meg, ezért az EBV ellenanyagok komplett vizsgálatára van szükség, hogy az EBV infekció diagnózisa felállítható legyen. (208,212, 213).

Családokon belül a tünetmentes fertőzésen átesett gyermekeknek van fontos szerepe az EBV infekció átvitelében (198, 201).

Az EBV felfedezése a Burkitt lymphomához kötődik (BL), mely az EBV kutatásban fontos szerepet tölt be. A BL 96%-ában lehet EBV eredetet igazolni, melyet endémiás BL-nek neveznek és elsősorban Afrikában fordul elő, főleg malária hyperendémiás területeken. A maradék 4% BL-t sporadikus esetnek tartják. A tanulmányozott esetek jelentős részében a 8-as kromoszómán töréspont észlelhető a 8q24-es locuson és az érintett kromoszóma hosszú

karja a 16-os kromoszómához transzlokálódik. Más kromoszóma elváltozásokat is megfigyeltek melyek a 2-es , vagy a 22-es kromoszómákat érintik (96, 166, 211). Ez a töréspont a c-myc oncogén közelében van, melynek fontos szerepe lehet a malignus transzformáció bekövetkezésében, melyet különböző in vitro kísérletek is alátámasztanak (96, 211).

Az EBV-nek a nasopharyngeális carcinoma (NPC) kialakulásában játszott szerepét számos vizsgálat támasztja alá, de örökletes tulajdonságok, bizonyos HLA antigének jelenléte is szerepet játszik (HLA A2, HLA Bsin 2). A differenciálatlan NPC-ben az EBV jelenléte mindig igazolható. A megbetegedés különösen Kína déli részén gyakori (5, 21, 27, 111, 115, 120, 228). Az EBV antitestek között az IgA osztályú VCA antitestek szintje emelkedett (153, 193).NPC-ben az EBV titer változás nem volt összefüggésben a betegség progressiójával, vagy regressziójával (140). Egyes szerzők feltételezik, hogy ezekben az esetekben a pharyngeális epithel fertőződése a primer folyamat , míg a B lymphocyták fertőződése másodlagos (2).

A mononucleosis infectiósa normális immunrendszerű egyénben benignus, jóindulatú betegség, spontán regrediál, szövődménye ritkán van. Az un. X-linked lymphoproliferatív syndroma esetén az EBV infekció mindig fatális lefolyású. Az érintett betegek (csak hímneműek) általában gyermekkorban meghalnak, mert az X kromoszómán levő defektív lymphoproliferatív control locus nem képes az EBV infekcióra adott humorális és celluláris immunválaszt regulálni (64, 66, 162). Az EBV infekció etiológiai, vagy valamilyen hajlamosító szerepét sokféle betegségben leírták. Maga az akut EBV fertőzés sem mindig a mononucleosisban észlelt tüneteket produkálja. Az EBV fertőzés okozhat meningitist (60), encephalitist és más neurológiai tüneteket (12, 19, 33, 182), recurráló parotitist (1). Az EBV más vírusokkal együtt is okozhat fertőzést, pl varicella-zoster vírussal (VZV) együttes fertőzéseket észleltek (13, 88), de in vitro kimutatták, hogy a herpes simplex vírus 1-es és 2-es típusa ill. a pseudorabies vírus elősegítették az EBV szintézisét Raji sejtekben (93). Lethalis kimenetelű haemorrhagiás colitis ulcerosában mutattak ki 2-es típusú adenovírust és EBV-t együttesen (148). A nem tumoros betegségek körében szerepet tulajdonítanak az EBV-nek az un. haemophagocytás syndromában (195), sclerosis multiplexben (224), secunder diffus interstitiális pneumoniában (146), cryptogen fibrotizáló alveolitisben (221), perzisztáló fejfájásban (34) , Chediak-Higashi syndromában (132), iridocorneális syndromában (216). Autoimmun betegségekkel kapcsolatban is felvetették az EBV

lehetséges szerepét pl. Sjögren syndromában (54), rheumatoid arthritisben (16, 87, 100, 180, 181, 182), systemás lupus erythematosusban (SLE) (94), ill. más kötőszöveti betegségekben (173, 188). Az EBV infekció perzisztálását többféle mechanizmus, körülmény segítheti (11). Azathioprimmel kezelt Crohn betegségben kialakult fatális EBV infekció esetét is leírták (159).

Az infekció perzisztálásra utal a magas EBV VCA antitest titer (IgG), de néhány esetben IgM antitestek perzisztálását is megfigyelték alacsony, vagy hiányzó EBNA antitest szint mellett. Az un. early antitestek szintje is magas marad, különösen a diffúz (ED-D) forma elleni antitestek szintje.

Az EBV infekció perzisztálásával hozzák összefüggésbe az elsősorban akut mononucleosis után fennmaradó tünetegyüttest, melyet perzisztáló lymphadenopathia, láz, fejfájás, pharyngitis, arthralgia, fáradékonyság, depressio, dyslogia, myalgia jellemez. Számos közlemény látott napvilágot összefüggésbe hozva az un. "chronic fatigue" syndromának leírt, elsősorban általános tüneteket (fáradtság, gyengeség, depresszió stb.) produkáló betegek csoportját az EBV fertőzéssel, de ezt nem sikerült egyértelműen bizonyítani, mivel más vírusfertőzések után is megfigyelhető hasonló tünetegyüttes. Az eddigi közlemények alapján valószínűsíthető, hogy a krónikus perzisztáló EBV infekcióhoz a mononucleosisban észlelt tünetegyütteshez hasonló panaszok és tünetek társulnak, míg az un. "fatigue" syndromát más kóroki tényezők is okozhatják (3, 9, 20, 36, 39, 57, 79, 85, 86, 99, 101, 135, 142, 143, 165, 204, 225, 227). Krónikus aktív EBV infekcióban gyakran észleltek magas IgE mediált allergiás jelenségeket is pl. rhinitis, asztma, étel allergia stb. (152). Az EBV genomok jelenlétét különböző solid tumorokban és lymphomákban is kimutatták. Így emlő és thymus carcinomában (103, 171) parotis tumorokban (22, 56), nasalis lymphomákban (B és T sejtesben egyaránt) (77, 78), krónikus lymphoid leukémiában szenvedő betegek epidermális leiójában (49), oesophagus és gyomor tumorokban (69, 137, 144) "hairy cell" leukémiában, (215), sinonasalis non-Hodgkin lymphomában (122) ill. más lymphomákban (168), midline granulómában (67, 222), lymphoepitheliómákban (82), T sejtes lymphomákban (41, 86), tüdő és bronchus tumorokban (89, 121). Leírták, hogy gyomor tumoros betegek egy csoportjában a korábban levett és tárolt vérmintákban már magas EBV antitest szint mutatható ki. Az EBV jelenlétét igazolták mycosis fungoidesben és Sézary syndromában (35), nagy sejtes lymphomákban (174), hairy leukoplakiában (63, 191, 194) ill. egyéb lymphoproliferatív betegségekben (196).

Az EBV szerepét Hodgkin betegségben (HD) több vizsgálat támasztja alá. Elsősorban a HD-ben szenvedő betegek vérmintáiban kimutatható magas EBV elleni antitestszint ill. a HD-re jellemző Sternberg-Reed sejtekben kimutatott EBV genomok jelenléte miatt valószínűsíthető az összefüggés (18, 23, 59, 62, 65, 72, 90, 116, 117, 128, 129, 130, 136, 154, 184, 185, 226) . A HD és az EBV infekció közötti összefüggést epidemiológiai tanulmányok is alátámasztják. A MI-n átesettek körében a HD háromszor gyakrabban fordul elő (138). Olyan HD-s betegek szérumában , akiknél a betegség kezdete előtti időszakból levett vérminta állt rendelkezésre, már ki lehetett mutatni a kontroll csoporthoz képest lényegesen magasabb VCA IgG és IgA osztályú antitest szinteket (139). A vizsgálatok alapján nem lehetett egyértelműen megállapítani, hogy az EBV közvetlen szerepet játszik-e a HD kialakulásában, vagy csupán egy olyan másik faktor markereként szerepel, mely sokkal mélyebben érinti az immunológiai kontroll mechanizmust.

Az EBV aktivitás jelei kimutathatóak szervtranszplantációt követően is . A solid szervtranszplantációk esetén elsősorban májtranszplantációt követően alakul ki EBV eredetű lymphoproliferatív syndroma. Ez felnőttkorban ritkábban, gyermekkorban gyakrabban észlelhető (75, 77, 80). Solid szervtranszplantáció esetén inkább "A" típusú EBV fertőzés alakul ki (55).

Az EBV reaktivációját észlelték leukémiás gyermekekben végzett csontvelő transzplantációt követően kialakult " graft- versus-host "(GVH) reakció esetén, amikor humán T sejtek ellen termelt antitesteket alkalmaztak a GVH kivédésére . A humán T sejtek p19-es antigénjével reagáló antitestek drámaian javították a GVH reakció tüneteit, de ezt követően donor B sejt eredetű polyclonális lymphoproliferatív betegség alakult ki, melyekből EBV-t lehetett kimutatni (127). Csontvelő transzplantáció után kialakult EBV eredetű lymphomákról más közlemények is beszámoltak (53, 66, 119, 155,175, 176). Ezeket a lymphomákat B sejtek ellen készített antitestek alkalmazásával befolyásolni lehetett (15). Hasonlóképpen sikeresnek bizonyult donor eredetű T sejtek bevitele (170) . A szervtranszplantációt követően kialakult simaizom tumorokban is ki lehet mutatni EBV genomokat (106).

AIDS-ben gyakran észlelték az EBV aktivitás jeleit (8, 14, 24, 28, 48, 83, 84, 123, 129, 163, 167, 200, 210). Különösen fontos az a megfigyelés, hogy AIDS-es betegek központi idegrendszeri lymphomájában az EBV genomokat ki lehetett mutatni (43). Az AIDS-es betegekben elsősorban "B" típusú EBV-t lehetett kimutatni. AIDS-ben kialakult

leiomyosarcomában és T- sejtes orális lymphomában is találtak EBV-t (131, 160).

Feltételezhető, hogy a HIV fertőzés hatására bekövetkezett celluláris immungyengeség miatt aktiválódó EBV fontos szerepet játszik az AIDS-ben megfigyelt malignus lymphomákban. In vitro kísérletek során megfigyelték, hogy az EBV- pozitív lymphoblastoid sejtsorokat HIV vírussal felülfertőzve megváltozott a B sejtek phenotypusa, malignus sejtekre jellemző tulajdonságaik alakultak ki (172).

Más eredetű immunkárosodás esetén is (pl. splenectomia, különböző öröklött immungyengeség) során is kimutatható az EBV infekció perzisztálása (102, 161).

Az EBV infekció kezelésére nem sok lehetőség van, bár bizonyos gyógyszerek gátolják az EBV replikációt. Acyclovir (6, 47), azydothymidin (AZT) (114), indomethacin (32) adásával befolyásolni lehetett átmenetileg a vírus-szaporodást. A mononucleosis infectiosa kezelésében alkalmazott metronidazol és tinidazol ill. steroid jótékony hatása elsősorban a vírus fertőzést követően túlsúlyba jutó anaerob baktériumokra gyakorolt hatásuk ill. a gyulladáshoz vezető jelenségek gátlása miatt van (17, 70, 125, 126). A mononucleosishoz társult másodlagos bakteriális fertőzések esetén, melyből postanginális szepszis is kialakulhat , erőteljes antibiotikus kezelésre is szükség lehet (31).

A vaccina készítés lehetőségét bizonyos állatkísérletek (cotton-top tamarin) (145) alapján felvetették (46) , de a gyakorlatban alkalmazható vaccina bevezetése még nincs napirenden.

Célkitűzés: Az EBV infekció gyakoriságának (szeroepidemiológia) meghatározása nem mononucleosisos betegek különböző korcsoportjaiban, és annak a lehetőségnek a tisztázása, hogy van-e olyan betegcsoport, vagy korcsoport, ahol az EBV-nek specifikus, primer, vagy secunder kóroki szerep tulajdonítható.

A célkitűzés megvalósítására az alábbi feltételezésből indultunk ki és az alábbi vizsgálati módszert alkalmaztuk:

Az EBV infekció tulajdonságai és elterjedtsége alapján fel lehet tételezni, hogy:

1. Aktív, vagy passzív szerepet játszhat más, sokkal gyakoribb betegségekben is ahol valamilyen más infekció (vírus, vagy baktérium) vagy állapot (pl. alkoholizmus, idős kor) mely a szervezet immunreakciójának átmeneti, vagy tartós gyengülésével jár, lehetővé teszik az EBV reaktiválódását, vagy primer EBV infekció kialakulását.
2. Egy aktuálisan zajló EBV fertőzés hajlamossá teheti az érintett személyt más betegség aquirálására.
3. Kellően nagyszámú vizsgálat esetén az EBV infekció újabb manifesztációinak , tüneteinek megfigyelésére is lehetőség lehet.

A fenti feltételezés bizonyítására, vagy kizárására a következő vizsgálati eljárást alkalmaztuk:

1. Az aktuálisan zajló EBV infekció, ill. a fertőzöttség állapotának meghatározására alkalmas szerológiai szűrővizsgálatot vezettünk be, melynek segítségével meghatározható volt az IgM és IgG osztályú vírus capsid (VCA) antitestek titere, az Epstein-Barr nucleáris antigén (EBNA) elleni antitestek szintjének meghatározásával együtt. Ezzel egyidőben a heterophil antitestek esetleges jelenlétét is megvizsgáltuk.
2. Nagyszámú (1882) nem mononucleosisos beteg egyszeri vérmintájából meghatároztuk a fenti paramétereket.
3. A kapott szeroepidemiológiai adatokat összehasonlítottuk az irodalomban közölt hazai és külföldi irodalmi adatokkal, ill. kontroll csoportként alkalmazott tünetmentes véradók és mononucleosisos betegek csoportjával.

4. Megvizsgáltuk, hogy az így kapott összesített eredmények egyenletesen oszlanak-e el az egyes, jelentős számban reprezentált, betegcsoportok körében. Az eredményeket egymáshoz, ill. "pozitív" (mononucleosisos betegek) és "negatív" (véradók) kontroll csoportokhoz hasonlítottuk. Feltételeztük, hogy ha olyan betegcsoportokat vizsgálunk és hasonlítunk össze seroepidemiológiai szempontból, amelyekben, eddigi ismereteink szerint az EBV nem játszik szerepet, akkor a seroepidemiológiai adatok megoszlása egyenletes. Feltételeztük továbbá, hogy ha az eredményeket módszerbeli hiba befolyásolja, az is egyenletesen oszlik meg a vizsgált csoportok között. Amennyiben statisztikailag kimutatható eltérést észlelünk az egyes betegcsoportok között, az felveti annak a lehetőségét, hogy az EBV infekció valamilyen szerepet játszik az adott betegcsoportban.
5. Külön megvizsgáltuk azon nem mononucleosisos betegek körét és megoszlását, ahol az aktuálisan zajló EBV infekció valószínűsíthető a kapott szerológiai eredmények alapján.

Anyag és módszer:

Betegcsoportok:

A Tolna Megyei Önkormányzat Kórháza Fertőző Osztályán 1984 január 1. és 1994 december 31. (11 év) között észlelt 1882, válogatás nélküli , nem mononucleosisos beteg egyszeri szérummintájából az irodalomból ismert módszerekkel (6, 9, 12, 21) meghatároztuk az EBV VCA elleni IgM és IgG osztályú, valamint EBNA antitesteket ill. a heterophil antitesteket. Ez a betegszám a 11 év forgalmának kb. 20%-át tette ki, tehát gyakorlatilag minden ötödik észlelt betegről EBV vírusmarker vizsgálat történt.

Az 1882 betegből 1083 (57,54 %) volt a férfi és 799 (42,45%) a nő. Átlagos életkoruk 33.35 év volt (szórás: 20.0 év, medián 32 év, tartomány: 0-96 év). Az 1882 beteget az alábbi főbb csoportokra osztottuk:

1. Az akut vírushepatitises betegek csoportját 345 eset alkotta. A hepatitisz diagnózisát valamennyi alkalommal vírusszerológia igazolta. A 345 betegből 180 (52,17%) volt férfi és 165 (47,82%) nő. Átlagos életkoruk 26,19 év volt (szórás: 15,73 év, medián 20 év,

tartomány: 0-80 év). A legtöbben, 268-an , "A" hepatitisz miatt kerültek felvételre. "B" hepatitiszes beteget 59 esetben észleltünk, míg 18-an post-transfúziós "C" hepatitisben szenvedtek.

2. A 150 fős HBsAg hordozók csoportját részben véradás során kiszűrt tünet- és panaszmentes véradók , kismérvben ezek családtagjai képezték. Ezért van nyolc 20 éven aluli is ebben a csoportban. Közülük 106 (70,66%) volt a férfi és 44 (29,33%) a nő. Átlagos életkoruk 35.3 év (szórás: 9.1 év , medián 33 év, tartomány 3-79 év).

3. A 258 alkoholos eredetű májbetegségben szenvedő beteg nagyrésze cirrhotikus volt (201 beteg) . Mindössze 20 esetben észleltünk alkoholos eredetű steatosis hepaticus és 37 alkalommal hepatitisz alkoholikát. A 258 betegből 206 (79,84%) volt a férfi és 52 (20,15%) a nő . Átlagos életkoruk 51.15 év (szórás: 10.77 év, medián 51 év, tartomány: 24-86 év).

4. Az 539 akut gastroenteritis miatt felvett betegből 265 (49,16%) volt a férfi és 274 (50,83%) a nő. Átlagos életkoruk 23.35 (szórás: 21.25 év, medián 12 év, tartomány: 0-91 év). 301 esetben nem tudtuk kórokozót kimutatni. 9 alkalommal amoebiasist, 6 esetben campylobacter infekciót, ill. 42 dysenteriát , 180 salmonellosist és 1 yersiniosist találtunk.

5. A "vegyes" betegcsoport 590 betegből állt melyet 127 diagnosztikus (kiírási) főcsoportba tartozó beteg alkotott. Törekedtünk arra, hogy egy főcsoportba ne kerüljön túl sok azonos beteg, nehogy az így nyert eredmények valamilyen irányba befolyásolják az összehasonlítást, másrészt a kislétszámú diagnosztikus csoportok köréből nem hagytuk ki azokat a betegeket, ahol az irodalmi adatok alapján számítani lehetett az EBV gyakoribb előfordulására (pl. tumoros betegek) . Ennek megfelelően a legtöbb diagnosztikus főcsoportba csak egy beteg tartozott és a legnagyobb esetszám (pneumóniák) 69 beteget jelentett. Az egy diagnosztikus csoportra jutó átlagos esetszám 6.09 (szórás: 7.78, tartomány: 1-69 eset). Az 590 betegből 326 (55,25%) férfi és 264 (44,74%) nő volt. Átlagos életkoruk 38.77 év (szórás: 21.53 év, medián 37 év, tartomány: 0-96 év).

6. A 63 mononucleosis infectiosa. klinikai diagnózissal észlelt betegből 29 (46,03%) volt a férfi és 34 (53,97 %) a nő. Átlagos életkoruk 16.32 év (szórás: 7.01 év, medián :15 év, tartomány: 2-54 év).

7.A 100 tünet és panaszmentes véradóból 90 (90%) férfi és 10 (10%) nő volt. Átlagos életkoruk 24.4 év (szórás: 3.57 év, medián: 24 év, tartomány: 19-45 év).

Módszer:

Az EBV elleni antitestek kimutatására az általánosan elfogadott módszerek szerint (6,9,12,21,58) immunfluorescens (IF) eljárást alkalmaztunk. Az EBV-VCA elleni IgM és IgG osztályú ellenanyagokat a B95-8 jelzésű EBV transzformált majom lymphoblastoid sejtek segítségével mutattuk ki, melyeket 10% borjúsavót tartalmazó Eagle MEM tápfolyadékban tartottunk fenn. A különböző EBV antigéneket kifejező sejtek tárgylemezre cseppentett és acetonnal fixált szuszpenzióját használtuk fel az ellenanyag vizsgálatokra. Az IgG antitestekhez 1:5-1:1280, az IgM antitestekhez 1:5-1:320-as savóhígításokat alkalmaztunk. A lemezekre 30 perces inkubáció és PBS-ben (Phosphate Buffered Saline, /Dulbecco's/, pH 7,2) való ismételt mosás után megfelelő antihumán IgG és IgM típusú FITC-el jelölt konjugátumot (DAKO) cseppentettünk előzőleg meghatározott hígításban. Újabb inkubáció és mosás után Evans-kék kontrasztfestést alkalmaztunk, majd a sejteket glicerinn-PBS fedés után fluorescens mikroszkóppal vizsgáltuk. Pozitívnak ítéltük meg azt a savóhígítást, ahol a vizsgált sejtekben a VCA még jól kivehetően festődött. IgM vizsgálatnál minden esetben előzetesen sor került a rheumafactor zavaró hatásának vizsgálatára is. Az EBNA elleni antitestek meghatározására Raji sejtekből álló sejtuszuszpenziót alkalmaztunk. Az ellenanyagtiter meghatározása anticomplement immunfluorescens (ACIF) módszerrel történt, EBV-negatív humán savó, mint komplementforrás és anti-C36-FITC (DAKO) konjugátum segítségével. Pozitívnak tekintettük azt a reakciót, amely a jellegzetes magfluoreszcenciát még jól mutatta. A vizsgálatok a Baranya Megyei ÁNTSZ víruslaboratóriumában történtek. A vizsgálatra kerülő vérmintákat feldolgozásig minusz 20 C fok alatti hőmérsékleten tároltuk. A heterophil antitestek meghatározására 1990-ig a Paul-Bunnell reakcióval párhuzamosan a Mítess (Humán) reakciót is elvégeztük (98), majd 1990 után az Organon Technika Monosticon Dri-Dot reakcióját alkalmaztuk. Az eredményeket

statisztikai módszerekkel analizáltuk és hasonlítottuk össze, ill. táblázatokon és diagramokon ábráztuk, melyeket együttesen mutatunk be a dolgozat végén az "Összefoglalás" után. A szignifikancia megállapítására Khi négyzet próbát alkalmaztunk.

Az eredmények értékelésekor a következő alapelvet vettük figyelembe:

Az akut EBV infekciót követően kialakuló antitestek megjelenési sorrendje illetve perzisztálása alapján következtetni lehet arra, hogy akut, közelmúltban lezajlott, vagy régebben bekövetkezett EBV infekcióról van-e szó. Az EBV infekciót követően megjelenő IgM osztályú VCA elleni antitestek hetekig perzisztálnak (17). Jelenlétük aktuálisan zajló EBV fertőzést igazol. Ezt követően IgG osztályú VCA antitestek jelennek meg, melyek már az élet végéig megmaradnak és átvészelt EBV fertőzésre utal a jelenlétük. Az esetek legnagyobb részében ún. korai v. "early" antigénekkal szemben termelt antitestek is megjelennek, melyek a vírus DNS szintézisét előzik meg és ún. "diffuse" (D), vagy "restricted"(R) típusokat lehet megkülönböztetni. Gyakran hosszú ideig perzisztálnak és alacsony titerű jelenlétüknek nincs diagnosztikus értéke (15). Az ún. Epstein-Barr nuclearis antigénnel szemben termelt antitestek (EBNA antitestek) az IgG osztályú VCA antitestek megjelenése után alakulnak ki és megjelenésükhöz a celluláris immunrendszer (T-sejtek) megfelelő működése szükséges, mivel az EBV-t tartalmazó sejtek elpusztításakor kiszabaduló EBNA képezi a kialakuláshoz szükséges antigén-ingert. Az EBNA antitestek is az élet végéig perzisztálnak. Amennyiben a vizsgált szérummintában csak IgG antitestek voltak kimutathatóak és EBNA nem, ez vagy azt jelentette, hogy a vérmintát olyan periódusban vettük le amikor IgM osztályú VCA antitestek már eltűntek, de EBNA antitestek még nem képződtek kimutatható mennyiségben, vagy az EBNA antitestek megjelenésére nem számíthatunk a celluláris immunrendszer valamilyen eredetű működészavara, gyengesége miatt, esetleg kimutatásuk az igen alacsony szintű jelenlét miatt technikai okokból nem lehetséges (18, 19, 29). Ezen alapelvek figyelembevételével a betegeket 4 szerológiai csoportba soroltuk :

1. Szeronegatívnak minősítettük azokat az eseteket, ahol nem lehetett EBV elleni antitesteket kimutatni a vizsgált mintában.

2. Akutan zajló EBV infekciót tételeztünk fel, ha IgM osztályú VCA antitestek jelenlétét észleltük.

3. Közelmúltban bekövetkezett EBV fertőzést tételeztünk fel, ha csak IgG osztályú antitesteket tudtunk kimutatni, ill. az EBNA antitestek hiánya miatt a celluláris immunválasz gyengesége is szóba jöhetett.

4. Régebben lezajlott EBV infekciót állapítottunk meg, ha IgM osztályú antitestek már nem voltak jelen, hanem az IgG osztályú VCA antitestek mellett EBNA antitesteket találtunk.

Feltételeztük, hogy IgM osztályú antitestek nélkül, IgG és EBNA antitestek jelenléte mellett is felvethető az akut EBV infekció amennyiben heterophyl antitesteket ki tudtunk mutatni. Ezt a csoportot külön vizsgáltuk.

Eredmények:

Az 1882 nem mononucleosisos beteg szérummintáinak egyszeri vizsgálatából nyert eredményeket táblázaton tüntettük fel (1. tábla) és diagramon ábráztuk (1. diagram). A korcsoportokat úgy vontuk össze, hogy az egyes korcsoportokba tartozó esetek nagy száma és megoszlása kellő összehasonlításra nyújtson lehetőséget. A táblázaton feltüntettük az esetszámokat és a százalékos megoszlást is az egyes korcsoportok összes mintaszámának arányában.

Az összevont táblázaton (1. tábla) látható, hogy a 0-5 éves korosztályban a szeronegatívok aránya 41.25% és ez az arány folyamatosan csökken a következő korcsoportokban. A 6-10 éves korosztályban a szeronegatívok aránya már csak 20% körül van és a 90%-os átfertőzöttségi arány már a 11-15 éves korcsoportban kialakul. 60 év felett az átfertőzöttségi arány a 96%-ot meghaladja. Ezzel a folyamattal párhuzamosan megfigyelhető, hogy a csak IgG osztályú VCA antitesteket tartalmazó szérumminták aránya minden korcsoportban hasonló szinten marad (24.48%-28.03%). Az IgG antitestek és EBNA antitestek együttes

megjelenésének aránya fokozatosan növekszik a legfiatalabb korosztálytól kezdve és a 60 % körüli szintet a 11-15 éves korosztályban éri el, inverz módon változva a szeronegatívok arányával. Az IgM osztályú antitesteket tartalmazó vérminták aránya 3-4% körül marad az első négy korcsoportban (0-20 év között), majd kiskorban emelkedni kezd és a 60 év feletti korosztályban az IgM osztályú antitestek aránya megduplázódik (5.39%-ról 11.98%-ra), ezzel párhuzamosan az IgG és EBNA antitesteket együttesen tartalmazó szérumminták aránya kiskorban csökken, mely kb. megfelel az IgM antitest-pozitív szérumminták emelkedésének (az IgG+EBNA antitesteket tartalmazó minták aránya 6.41%-al csökkent, az IgM pozitív minták aránya 6.59%-kal emelkedett).

Az 5 éven aluli korosztály adatait évenkénti bontásban vizsgálva megállapítható, hogy az 1 éven aluli korosztályban már megjelent az IgM pozitívitás (1 eset), mely az igen fiatal korban bekövetkező EBV infekciót igazolja. A szeronegatív szérumminták aránya az egy éven aluli korosztályban alacsonyabb (48,71%), mint az 1 és 2 évesek körében (54,54% és 56,8%), bár figyelembe kell venni, hogy a vizsgált korosztályokba sorolt esetszámok alacsonyak, elképzelhető, hogy az anyai antitestek fennmaradása miatt észlelhető nagyobb számban a szeropozitív esetek aránya az 1 év alatti korosztályban (2. táblázat, 2. diagram).

A 345 hepatitiszes betegből származó szérumminták korcsoportok és szerológiai minták szerinti megoszlását a 3. táblázaton és a 3. diagramon tüntettük fel. A jobb összehasonlíthatóság érdekében összevontuk a 10 éven aluli korosztály adatait. A 10 éven aluli korosztályban alacsony a szeronegatívok aránya (15 %) és az IgM osztályú antitesteket tartalmazó minták aránya is alacsony marad, csak a 41-60 éves korosztályban emelkedik 7,5%-ra. A 60 év feletti korosztályban talált magas (22,72%) arányban észlelt IgM antitest pozitívitás érdekes eredmény, de az alacsony esetszám miatt a % számítás nem ad megbízható felvilágosítást ennek valódiságáról. Ebben a csoportban is megfigyelhető, hogy az idősebb korosztályban kiskorban csökken az IgG és EBNA antitest tartalmú szérumminták aránya, jóllehet az átfertőzöttség 95 % felett van.

A 150 HBsAg hordozóból származó szérumminták megoszlását a 4. táblázaton esetszám szerint és %-os bontásban ill. a 4. diagramon ábráztuk. Tekintettel arra, hogy ebben a csoportban alacsony volt a 20 éven aluliak (8 fő) ill. a 60 éven felüliek (6 fő)

száma, így ezeket a korcsoportokat összevonva ábrázoltuk. A táblázatból látható, hogy a 0-40 éves korosztályban mindössze 2 szeronegatív minta található az összesen 112 esetből, tehát az átfertőzöttségi arány 98%-os. Ugyanakkor a 21 éves korosztálytól felfelé 16 IgM pozitív esetet találtunk, mely az ebbe a korcsoportba tartozó összesen 142 HBsAg hordozónak 10,66 %-a. A diagramon jól ábrázolódik az idősebb korban emelkedő IgM pozitív minták aránya és az IgG+EBNA antitest pozitivitást mutatók kisfokú csökkenése.

A 258 alkoholos eredetű májbetegségben szenvedő egyéntől származó szérumminta kor és szerológiai csoportok szerinti megoszlását az 5. táblázaton és az 5. diagramon tüntettük fel. Ebben a csoportban a legfiatalabb beteg 24 éves volt, ezért 20 éven aluli korosztály nem szerepel a táblázaton. A diagramon itt is megfigyelhető a korcsoportonkénti megoszlásban az IgM osztályú VCA antitesteket tartalmazó szérumminták kisfokú emelkedése a 60 év feletti korosztályban, de ezek aránya mindhárom korosztályban emelkedettebbnek látszik más betegcsoportokhoz képest (9,7%-12,5%). A 60 év feletti korosztályban magasabbnak látszik a szeronegatívok aránya is.

Az 539 akut gastroenteritisben szenvedő betegek szérummintáinak kor és szerológiai minták szerinti eloszlását a 6. táblázaton és diagramon tüntettük fel. A diagramon jól látszik, hogy az IgM antitesteket tartalmazó szérumminták aránya a 60 év feletti korosztályban jelentősen megemelkedik, míg az egész vizsgált betegcsoport átfertőzöttségi aránya 90% feletti és a 0-5 éves korosztályban is már meghaladja az 50%-ot. A 41-60 éves korcsoportban a szeronegatív minták aránya kissé emelkedett volt (12,3%).

Az un. "vegyes" csoportba sorolt 590 beteg szérummintájának kor és szerológiai csoportok szerinti megoszlásából (7. táblázat és diagram) a korábbiakhoz hasonló megoszlás figyelhető meg. A 10 éven aluli korosztályt az esetek alacsony száma miatt összevontuk. Ebben a csoportban az átfertőzöttség aránya már a 11-20 éves korosztályban meghaladja 95%-ot.

A tünetmentes véradók és a mononucleosisos betegek csoportjának szerológiai minták szerinti megoszlását a 8. diagramon ábrázoltuk. Ezeket a csoportokat nem választottuk szét korcsoportok szerint, részben a hasonló korosztály miatt (véradók), részben az alacsony

esetszám miatt (mononucleosis). A diagramon feltüntettük a %-os megoszlás értékeit. A diagramon látható, hogy a klinikai alapon feltételezett mononucleosis infectiosa. diagnózist az esetek 47,61 %-ában támasztotta alá az IgM osztályú EBV antitestek jelenléte. Feltételezhető, hogy a csak IgG antitestet tartalmazó minták egy részében is EBV infekció zajlott le, de az IgM már nem mutatható ki és az EBNA még nem jelent meg. A mononucleosisos betegek között 3 esetben észleltünk heterophil antitest pozitivitást olyan esetben, amikor IgM antitestek már nem voltak jelen. Ebből 2 alkalommal csak IgG antitestek jelenléte mellett, míg egyszer az EBNA antitestek kialakulása is megfigyelhető volt. Az IgM antitestek pozitivitását, heterophil antitestek hiánya mellett 11 esetben figyeltük meg. Ezek között csak 3 beteg volt 14 éven aluli.

A véradókból származó szérummintákból csak 1 esetben észleltünk heterophil antitest pozitivitást az IgG és EBNA antitestek egyidejű jelenléte mellett. A csak IgG antitestet tartalmazó szérumminták aránya mindkét csoportban nagyjából egyforma volt.

A szerológiai minták diagnosztikus csoportok szerinti megoszlását a "negatív" kontroll csoporthoz (véradók) ill. a "pozitív" (mononucleosis) kontroll csoporthoz képest a 8. táblázaton és a 9. diagramon tüntettük fel. Az összehasonlítást elvégeztük az összes eset valamennyi korcsoportjának vonatkozásában és a 21-60 éves korosztályban külön, mert egyes betegcsoportokban (HBsAg hordozók, alkoholos eredetű májbetegségek) 20 éven aluli korcsoport nem volt, ill. csak néhány eset (9. táblázat és 10. diagram).

A diagnosztikus csoportok valamennyi esetét számbavéve (1882 minta) kontroll csoportokhoz való hasonlításával azt találtuk, hogy az enterális betegek körében gyakoribb a szeronegatív esetek aránya, feltehetően azért mert relatíve magas az 5 éven aluli betegek száma (193 eset).

Az IgM pozitív csoportban a mononucleosisos betegek kiugróan magas aránya mellett az IgM pozitív szérumminták arányának emelkedését tapasztaltuk az alkoholos eredetű májbetegségek csoportjában és a HBsAg hordozók körében. A különbség szignifikáns az egyéb diagnosztikus csoportokhoz és a véradók csoportjához képest ($P < 0,01$). A 8. táblázaton látható, hogy az IgM antitesteket tartalmazó szérumminták aránya 4,05% (hepatitiszek) és 11,33% (HBsAg hordozók) között oszlik meg a vizsgált betegcsoportokban (negatív kontroll : 3%, pozitív kontroll: 47,61%). Azokban a csoportokban a legalacsonyabb a szeronegatívok aránya is (3,1, ill 2,66%) , ahol magasabb az IgM

antitesteket tartalmazó szérumminták aránya , míg az egyéb diagnosztikus csoportokban (hepatitiszek: 9,88, "vegyes " csoport: 10,16%) a véradók és a mononucleosisos csoportéhoz hasonló.

A 21-60 éves korosztály adatait tartalmazó táblázaton látható (9. táblázat, 10. diagram), hogy az IgM VCA antitestet tartalmazó szérumminták aránya gyakorlatilag nem változott a többi csoporthoz képest. Az alkoholos eredetű májbetegségekben és a HBsAg hordozók csoportjában szignifikánsan magasabb ($P < 0,01$) az IgM antitesteket tartalmazó szérumminták aránya, mint más diagnosztikus csoportokban. A diagnosztikus csoportban jelentősen csökkent a szeronegatív minták aránya a 20 éven aluli korosztály kihagyásával. A szeronegatívak aránya a HBsAg hordozók és az alkoholos májbetegségek körében szignifikánsan alacsonyabb a többi diagnosztikus csoporthoz képest. A kontroll csoportokban is hasonló arányban magasabb maradt a szeronegatív minták aránya, a különbség szignifikáns ($P < 0,05$).

A csak IgG VCA antitestet tartalmazó szérumminták vonatkozásában nem állapítható meg hasonló összefüggés. Az egyes diagnosztikus csoportok között szignifikáns eltérés nem mutatkozott a kontroll csoportokhoz képest sem. Hasonlóan nem található szignifikáns eltérés az IgG VCA és EBNA antitesteket tartalmazó szérummintákban a "negatív" kontroll csoporthoz képest, míg a mononucleosisos betegek csoportjában az IgG+EBNA antitesteket tartalmazó szérumminták aránya szignifikánsan alacsonyabb.

Elvégeztük a 20 éven felüli korosztály összehasonlítását is (1215 minta), mivel az egyes diagnosztikus csoportok seroepidemiológiai vizsgálata során azt tapasztaltuk, hogy a 60 évesnél idősebbek mintáiban kiugróan magas az IgM VCA antitesteket tartalmazó szérumminták aránya (10. táblázat). Megfigyelhető, hogy az IgM VCA antitestet tartalmazó szérumminták aránya kiegyenlítősebbé vált. Míg a 21-60 éves korosztályban észlelt szignifikáns emelkedése az IgM antitesteket tartalmazó szérumminták arányának az alkoholos eredetű májbetegségek és HBsAg hordozók körében más csoportokhoz képest jól megfigyelhető, a 60 éven felüli mintákat is magába foglaló összehasonlításnál ez a szignifikancia a "negatív" kontrollon kívül már csak a hepatitiszes betegek csoportjához és az un. "vegyes" csoporthoz képest mutatkozik.

Az aktuálisan zajló EBV infekció szerológiai jeleit mutató nem mononucleosisos betegek vizsgálata:

Az 1882 beteg szerológiai vizsgálata során azt tapasztaltuk, hogy 123 mintában lehetett IgM osztályú EBV VCA antitesteket kimutatni. Ezekben a mintákban az IgM antitesteken kívül az esetek mindegyikében IgG osztályú VCA antitestek is jelen voltak ill. a minták egy részében EBNA antitestek is megjelentek (67 eset). A 123 IgM pozitív eseten kívül még 30 olyan heterophil antitest-pozitív szérummintát találtunk, melyben IgM már nem volt jelen, csak IgG antitest (15 eset) vagy IgG és EBNA antitest együttesen (14 eset). Így összesen 153 esetben tételeztük fel, hogy aktuálisan zajló EBV infekciót észlelünk. A vírusmarkerek vizsgálata során az IgM antitesteken kívül valamennyi esetben IgG antitestek is jelen voltak. EBNA antitesteket, az előbbikkel együtt összesen 67 mintában mutattunk ki (a 123-ból), míg az IgM-et nem tartalmazó 30 esetben 14 alkalommal. 16 mintában a heterophil antitestek mellett csak IgG antitestek voltak jelen. Az EBNA pozitív esetekben (összesen 81) feltételezhető, hogy az EBNA antitestek kialakulása "utólérte" az IgM antitesteket és 7 alkalommal a heterophil antitesteket is.

A vizsgált betegcsoportból 87 volt a férfi és 66 a nő. Átlagos életkoruk 41,84 év (szórás: 19,39 év, tartomány: 0-86 év). A vizsgált csoport kormegoszlását analizálva feltűnő, hogy relatíve nagyobb arányban vannak jelen a 40 évnél idősebbek. A korcsoportok megoszlását az összes többi (1729 eset) vizsgált eset és a 153 aktuális EBV infekció között grafikonon (11. diagram) ábrázoltuk. Jól megfigyelhető a jelentős különbség a 41-60 és a 60 év feletiek körében ($P < 0.05$). Az 1729 többi minta vonatkozásában a 41-60 évesek aránya 20,76% és a 60 éven felüliek aránya 14,74 %. Ezek a korcsoportok a 153 aktuálisan zajló EBV infekciót mutatók körében 28,75 %, ill. 24,83 % ($P < 0.05$).

A 153 beteg diagnózisainak főbb csoportok szerinti megoszlását táblázaton (11. táblázat) tüntettük fel. A diagnózisok részletes vizsgálata során megállapítható, hogy az összes diagnózis több mint harmadát a HBsAg hordozók (20 eset) és alkoholos májbetegségek (33 eset) teszik ki. Az akut hepatitiszesek között 13 "A" hepatitiszes és 6 "B" hepatitiszes volt ("C"-t nem találtunk). Az akut gastroenteritis miatt felvett betegek közül 18 salmonellosis, 6 dysenteriás beteg volt és 18 beteg székletéből nem tudtunk kórokozót kimutatni. Az un. "vegyes" csoportba sorolt betegek köréből 39 alkalommal észleltünk aktuálisan zajló EBV infekciót, mely 23 kiírási főcsoport között oszlott meg.

Az eredmények értékelése:

Az 1882 eset szeroepidemiológiai minták szerinti megoszlását összesítve vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy az EBV átfertőződés aránya 6 éves korra meghaladja a 80%-ot és 10 éves korra ez az arány 90% fölött van. Hazánkban Gergely és munkatársai szeroepidemiológiai vizsgálatai (58) szerint a 6 éven aluli korosztályban már 66% volt a szeropozitívok aránya. Saját vizsgálatainkkal azt találtuk, hogy a 0-5 éves korosztályban az átlagos szeronegativitás aránya 40,83% (118 eset), tehát 60% körüli a szeropozitívok aránya, de évenkénti bontásban vizsgálva jelentős eltérés mutatható ki. Az egy éven aluliak körében a szeronegativok aránya 48,71%, de itt még figyelembe kell venni az anyai eredetű IgG és EBNA antitestek jelenlétét is. Ebben a legfiatalabb korcsoportban is találtunk már egy IgM EBV VCA pozitív esetet. Az 1 éven aluli gyermeket hasmenéses panaszok miatt vettük fel, székletvizsgálata negatív eredményű volt és szérumában az IgM osztályú EBV VCA antitesteken kívül IgG osztályú antitesteket és EBNA antitesteket is találtunk (heterophil antitest negatív volt). Az 1 évet betöltöttek között, bár az alacsony esetszám (11 eset) torzítja a % számítást, a szeronegativok aránya valamivel magasabb, mint a 0-1 éves korosztályban, ami alátámasztja az anyai eredetű antitestek szerepét. Ezt a jelenséget a 2 évet betöltöttek körében is észleltük, ahol a szeronegativok aránya 56,81%, tehát magasabb, mint a 0-1 éves korosztályban.

Összevonva az 1-2 éves korosztályt, hogy a % számításhoz megfelelő esetszám legyen (55 eset) az így számított szeronegativ arány 56,36%, mely ismételten megerősíti, hogy a szeroepidemiológiai adatok értékelésénél figyelembe kell venni az anyai antitestek jelenlétét az 1 éven aluli életkorban. A három éves életkortól kezdve már észlelhető a szeronegativ minták arányának jelentős csökkenése, és az átfertőzöttség aránya a 70%-ot eléri, majd az öt évesek körében már a 80%-ot megközelíti.

Tsega és mtsai. (217) Etiópiában végzett megfigyelései szerint az 5 éven aluli gyermekekben az átfertőzöttség aránya 82% volt. A 12 hónapnál fiatalabbak 51%-a volt szeropozitiv, de valószínűleg itt is szerepet játszottak az anyai antitestek. Venkitaraman (220) vizsgálatai azt mutatták, hogy Dél-Indiában 5 éves korra már 90 %-ban ki lehetett mutatni IgG osztályú EBV VCA antitesteket. Az IgM osztályú antitestek előfordulási gyakorisága legnagyobb a 6 hónapos és a 2 év közötti korosztályban volt. A primer EBV infekció idejét 1,4 évnek találták. Amerikai gyermekek körében végzett vizsgálatok (197) az átfertőzöttség mértékét mindössze 10 %-osnak találták a 0-5 évesek között. A Yale egyetemre felvett 150

17-18 éves fiatalember esetében az átfertőzöttségi arányt 35,33 %-osnak találták, mely szintén alacsonynak tekinthető (142). Saját vizsgálataink azt mutatták, hogy az átfertőzöttségi arány a " fejlődő" országok szintjéhez áll közelebb. A 90% körüli átfertőződési arány a vizsgált populációban már a 11-15 éves korosztályban megfigyelhető volt, hasonlóan Gergely (58) adataihoz, aki 91 %-os szeropozitivitást talált a 14 évesek körében.

Vizsgálataink szerint 60 év felett az átfertőzöttség aránya már meghaladja a 95 %-ot, amely szintén megfelel az irodalmi adatoknak (187).

Az 1882 minta szerológiai csoportok és korcsoportok szerinti megoszlását vizsgálva azt találtuk, hogy az IgM osztályú EBV VCA antitestet tartalmazó szérumminták aránya az idősebb korosztályban magasabb. Az emelkedés a 30 éves korosztályt követően jelentkezik. Míg a 0-30 év között az IgM antitesteket tartalmazó szérumminták aránya egyenletesen alacsony (2,72-4,63%), addig a 31-40 éves korosztályban ez az arány 7,38% és a 60 év felettiek között 11,9%. A diagramon (1. diagram) jól látszik, hogy a szeronegatívok aránya a korábban részletezett módon gyorsan csökken és ezzel kb. párhuzamosan nő az IgG osztályú EBV antitesteket + EBNA antitesteket tartalmazó minták aránya, mely egyenletesen magas marad a 16-20 éves korosztályt követően végig, kisebb ingadozásoktól eltekintve. A csak IgG osztályú antitesteket tartalmazó szérumminták aránya végig egyenletes szintet mutat.

Ha saját összes betegünket (1882 minta) panaszmentes véradók csoportjával hasonlítjuk össze (100 fő) azt tapasztaljuk, hogy míg a szeronegatívok csoportjában és a csak IgG osztályú antitesteket, és az IgG+EBNA antitesteket tartalmazó csoportban a szerológiai minták megoszlása hasonló, addig az IgM antitesteket tartalmazó szérumminták aránya között szignifikáns eltérés mutatkozik ($P < 0,01$). Az 1882 vizsgált szérummintában az IgM osztályú EBV VCA antitestek aránya 6,53% (123 eset), addig a véradók között csak 3 IgM antitest pozitivitást észleltünk (3%). Ha csak azt a korcsoportot hasonlítjuk össze (12. diagram) amelyik a véradók korcsoportjának legjobban megfelel (21-30 évesek), akkor látható, hogy az IgM antitestet tartalmazó minták megoszlásában nincs szignifikáns eltérés, hasonlóan a csak IgG osztályú EBV VCA antitesteket tartalmazó mintákhoz. A véradók körében a szeronegatívok aránya magasabb (14%), mint a nem mononucleosisos betegek 21-30 éves korosztályában, ahol ez az arány csak 4,54%, de itt viszont magasabb az IgG+EBNA antitesteket tartalmazó szérumminták aránya. A 21-30 éves nem mononucleosisos beteg között ez az arány 67,72% (149 eset), a véradók között 56% volt (56 eset). A különbség megfelel a szeronegatívok között mutatkozó eltérésnek (kb. 10%).

Jóllehet idősebb korban (60 év felett) az EBV átfertőzöttség aránya meghaladja a 90%-ot (90-97%), több vizsgálat és felmérés utal arra, hogy idősebb korban a szerológiai minták vizsgálata alapján felvethető az EBV infekció reaktiválódása. A primer EBV infekció leggyakoribb megjelenési formája, a mononucleosis infectiosa ritkán fordul elő idős korban (184), hacsak más olyan megbetegedés nem alakul ki, melyben az EBV fontos szerepet játszik (pl. nasopharyngeális cc.). Schmader összefoglaló jellegű tanulmányában (187) megállapítja, hogy idős, egészséges egyének szérummintájának vizsgálata során gyakran észlelhetőek magas titerben IgG és IgA osztályú EBV VCA antitestek és "early" antitestek (EA) is, melyek felvethetik a reaktiválódott EBV infekció jelenlétét. A reinfekció lehetőségét (230), esetleg másik alcsoportba tartozó EBV-vel, sem lehet ugyanakkor kizárni.

Néhány esetben, bizonyos klinikai tünetekkel együtt, az akutan zajló EBV infekció lehetősége is felmerül, ha IgM osztályú antitestek is kimutathatóak, de végülis nem tudjuk, hogy idős korban milyen gyakoriak az EBV infekcióval ill. reaktivációval összefüggésbe hozható klinikai tünetek.

Összefoglalva megállapítható: az 1882 beteg egyszeri szérummintájából nyert adatok analízisével azt találtuk, hogy az EBV infekció viszonylag hamar bekövetkezik és 11-15 év között már eléri a 90%-ot, mely megfelel a korábbi hazai adatoknak (58). Idős korban (60 év felett) az átfertőzöttségi arány meghaladja a 95%-ot. Az általunk tapasztalt átfertőzöttségi minta a "fejlődő" országok szintjéhez áll közelebb. Fontos megfigyelésnek tartjuk az IgM osztályú EBV VCA antitestek arányának emelkedését az idősebb korosztályban.

Megvizsgáltuk, hogy az összesített adatokból nyert szerológiai minták megoszlása mutat-e valamilyen eltérést az egyes betegcsoportokban, melyek nagy számban fordultak elő a vizsgáltak körében. Feltételeztük, hogy ha a szerológiai minták megoszlása nem egyenletes az egyes nagyszámú esetet tartalmazó betegcsoportok között, akkor ez a jelenség összefüggésben lehet az EBV infekció megjelenési formájával, tehát az alapbetegség és az EBV infekció között valamilyen összefüggés állhat fenn.

Az egyes diagnosztikus főcsoportok és "pozitív" kontroll csoport (mononucleosis) ill. "negatív" kontroll csoport (véradók) szerológiai minták és korcsoportok szerinti megoszlását táblázatokon és diagramokon tüntettük fel (8-10. táblázat és 9-10. diagram). A kontroll csoportok szerológiai minták szerinti megoszlását nem bontottuk szét korcsoportokra, hanem

összevonva mutattuk be, részben az esetek kisebb száma, részben a viszonylag hasonló korosztályhoz való tartozás miatt.

A részletes adatok analizálásából látható, hogy valamennyi vizsgált diagnosztikus csoportban jelentősen megnövekszik az IgM osztályú EBV VCA antitestek aránya idősebb korra, de figyelembe kell venni azt a tény, hogy bizonyos diagnosztikus csoportokban a 60 éven felüliek közé viszonylag alacsony esetszám tartozik, mely torzíthatja a %-os számítást. (Például a HBsAg hordozók csoportjában csak 6 eset volt 60 éven felüli.)

Az összesített adatokból látható, hogy az alkoholos eredetű májbetegségek körében és a HBsAg hordozók csoportjában az IgM antitestet tartalmazó szérumminták aránya jelentősen magasabb a többi diagnosztikus csoporthoz és a véradók csoportjához képest. A különbség szignifikáns ($P < 0,05$) (8. táblázat és 9. diagram).

Tekintettel arra, hogy az egyes diagnosztikus csoportok korcsoportok szerinti eloszlása jelentős különbséget mutatott, kiválasztottuk a jobb összehasonlíthatóság érdekében azt a korosztályt (21-60 évesek) melyhez a HBsAg hordozók és az alkoholos eredetű májbetegségben szenvedők jelentős része tartozott. Az összes vizsgált mintának csaknem a fele (921 eset) volt ide sorolható. A szerológiai minták megoszlása így is a korábbiakhoz hasonló megoszlást mutatta (9. táblázat, 10. diagram). Az alkoholos eredetű májbetegségben szenvedők körében és a HBsAg hordozók között így is szignifikánsan magasabb volt az IgM osztályú EBV VCA antitestet tartalmazó szérumminták aránya ($P < 0,05$).

Figyelembevételül azt a körülményt, hogy az idősek körében más diagnosztikus csoportokban is magas az IgM antitesteket tartalmazó szérumminták aránya, összehasonlítottuk valamennyi 20 éven felüli beteg szerológiai mintájának megoszlását az egyes diagnosztikus csoportok között és az tapasztaltuk, hogy ebben az összehasonlítási formában is a legmagasabb az IgM osztályú EBV VCA antitestek aránya az alkoholos eredetű májbetegségek és HBsAg hordozók között, de a "gastroenteritis" diagnózissal felvett betegek csoportjához képest nem észlelhető szignifikáns különbség (10. táblázat). A 60 éven felülieket bevonva az összehasonlításba (1215 eset) és kihagyva a 20 éven aluli korosztályt minden diagnosztikus csoportban megfigyelhető volt az IgM antitesteket tartalmazó szérumminták arányának az emelkedése. Legjelentősebb mértékben a "gastroenteritis" miatt felvett betegek csoportjában láttuk ezt, ahol az arány 8,92%-ra nőtt az összes esetet magába foglaló 5,93%-ról ill. a 21-60 éveseket magába foglaló 5,8%-ról. Ez a jelenség felveti

annak a gyanúját, hogy 60 év felett az enterális panaszokkal felvett betegek körében az EBV infekció valamilyen aktív, vagy passzív szerepet játszhat.

A kapott összesített adatok alapján látható, hogy a HBsAg hordozók és az alkoholos eredetű májbetegségek esetében a szerológiai minták megoszlása az IgM osztályú EBV VCA antitestek arányának szignifikáns növekedését mutatja más diagnosztikus csoportokhoz illetve véradók csoportjához képest.

Alkoholos eredetű májbetegségek kialakulásában az alkoholfogyasztáson kívül egyéb tényezők is szerepet játszanak, mint pl genetikus faktorok, az alkoholfogyasztás hatására kialakuló immungyengeség és a különböző hepatitiszvírusok (elsősorban B és C) megbetegítő hatása együttesen (38, 51, 52, 61, 76, 149, 150, 151, 177, 178, 202). Az EBV-ről tudjuk, hogy jelenléte gyakran igazolható a szervezet immungyengeségével járó betegségekben. Lehetséges, hogy saját eseteinken az alkoholos májbetegségek és HBsAg hordozók vonatkozásában észlelt EBV infekcióra utaló szerológiai minták gyakoribb észlelése is az immungyengeség következménye. A csak IgG osztályú EBV VCA antitesteket tartalmazó szérumminták megoszlása, mely ebben az esetben a gátolt cellularis immunvédekezés indirekt jele is lehetne, nem mutatott szignifikáns eltérést, sőt a kontrollként bemutatott mononucleosis betegek és véradók körében is hasonló az arányuk.

A HBsAg hordozó állapot kialakulásának és fennmaradásának legfőbb okaként a B és T lymphocyták működésének zavarát egyaránt feltételezik, mert a vírus eliminációjához egyformán szükséges a virion felszínén levő un. poly-HSA (polymerized human serum albumin) receptor elleni neutralizáló antitestek aktivitása és a májsejtek felszínén levő HBcAg elleni cytotoxicus T sejt válasz (147). Egy korábbi saját vizsgálatból (Ternák és mtsai.: Tünetmentes HBsAg pozitív véradókban észlelt májfunkciós és májszöveti elváltozások. Magyar Belgyógyász Társaság Délmagyarországi Decentrumának XVI-ik Vándorgyűlése, 1985 ápr. 25-26, Baja) azt találtuk, hogy 100 HBsAg hordozó véradó májbiopsziás mintájának feldolgozása során csak 1 esetben lehetett B vírussal összefüggő májkárosodást kimutatni, míg 36 esetben alkoholos eredetű steatosis hepatis illetve hepatitis alcoholica volt a szövettani diagnózis. A vizsgált donorok anamnézisében 44 alkalommal szerepelt napi 50-150 g alkohol fogyasztásnak megfelelő adat.

Saját beteganyagunkban az alkoholos eredetű májbetegségben szenvedők között magasabb arányban észlelt EBV aktivitásra utaló szerológiai minták megjelenése összefüggésbe hozható az alkohol hatására bekövetkezett immunkárosodással.

Összefoglalva megállapítható, hogy a HBsAg hordozók és az alkoholos eredetű májbetegségben szenvedők között észlelt nagyobb arányú EBV aktivitásra utaló szerológiai minták megjelenése összefüggésbe hozható részben, az irodalomból ismert, B és T sejtes eredetű immunkárosodással, amelyet feltételeznek a HBsAg hordozók esetében, részben az alkoholfogyasztás miatt kialakult, szintén az irodalomból ismert, immundepresszióval. Ez a megfigyelés egybeesik az EBV azon tulajdonságával, hogy immundeprimáltakon az EBV fertőzés, vagy reaktiváció gyakrabban fordul elő, esetleg sikeres reinfekció is gyakoribb lehet. Hasonló megfigyelést, a HBsAg hordozók és alkoholos májbetegségben szenvedők vonatkozásában, az irodalmi adatok között nem találtunk.

Az aktuálisan zajló EBV infekcióra utaló szerológiai mintát mutató betegek diagnosztikus csoportok szerinti megoszlását vizsgálva látható, hogy a betegek több, mint harmadát (53 eset) az alkoholos májbetegségek és a HBsAg hordozók teszik ki, de jelentős arányban található a gastroenteritis miatt felvett betegek is, (akiknek a székletmintáiban kórokozót nem tudtunk kimutatni : 18 eset), ill. salmonellosis betegek (18 eset) és hepatitiszesek is (19 eset).

Ha a 153 aktuális EBV infekcióra utaló szerológiai mintát mutató beteget külön választjuk az 1882 összes esettől (marad 1729 eset) és megvizsgáljuk, hogy milyen arányban fordulnak elő a főbb diagnosztikus kategóriák a két csoportban (13. diagram), akkor azt tapasztaljuk, hogy az 1729 esetet magábfoglaló mintában az enterális betegek aránya gyakorlatilag megegyezik a 153 aktulis EBV infekciónak tartottak körében kimutatható aránnyal (28,74% ill. 28%) és a "vegyes" csoportba soroltaknál ez az arány kicsit magasabb az 1729 eset vonatkozásában, mint a 153 beteg körében, de a különbség nem szignifikáns (31,26% ill. 25%). A 153 aktuális EBV infekciónak tartott betegek csoportjában szignifikánsan nagyobb arányban ($P < 0,05$) vannak jelen az alkoholos eredetű májbetegségben szenvedők (13,01% ill. 22%) és HBsAg hordozók (7,5% ill 13%), míg az aktuális EBV infekciónak tartott 153 beteg körében a hepatitiszes betegek aránya kisebb (12%), mint a többi (1729) esetben (18,86%). A különbség nem szignifikáns.

A különböző diagnózisokat , amelyekben az EBV aktivitás jeleit észleltük, részletesen megvizsgálva azt találtuk, hogy olyan esetektől eltekintve, ahol az EBV lehetséges szerepe jól ismert (tumoros betegek, 4 eset), felvethető, hogy az észlelt kórkép valószínűleg az aktuálisan zajló EBV ritka megjelenési formája lehetett. Ennek tarthatóak a "vírus infekció"

diagnózissal észlelt 7 eset, a meningitis serosa 2 esete, a herpangina 2 esete ill. a laryngitis és a parotitis 1-1 esete is. Nem zárható ki, hogy az általunk rubeolának tartott egy esetben és a morbillinek diagnosztizált két esetben, miután specifikus rubeola ill. morbilli szerológia nem történt, csak a klinikai kép alapján vetettük fel a rubeola és morbilli lehetőségét, akut EBV fertőzés megjelenési formáját észleltük. Máskor bizonyítottan együttes fertőzés következett be, mely jelenség jól ismert az irodalomból pl. a varicella esetén (15, 90). Azokban a betegeknél (HBsAg hordozók, alkoholos eredetű májbetegségben szenvedők) ahol a korábban részletezett módon felvethető az immungyengesség szerepe, valószínűleg ez a körülmény fontos tényezőként jöhet számításba az EBV fertőzés aktivitásában.

Más, elsősorban fertőző betegségek vonatkozásában feltételezhető, hogy az EBV fertőzés megelőzte a kórházi felvétel alapjául szolgáló betegséget, pl. salmonellosist, különös tekintettel azokra az esetekre, ahol a szérumbintában már EBNA antitestek megjelenését is észleltük, mely arra utal, hogy az EBV fertőzés már sokkal korábban bekövetkezett. Hosszú inkubációs idejű betegségeknél ezt (hepatitisz B) nem lehetett feltételezni, valószínűleg együttes fertőzésekről lehet szó. Amennyiben az EBV fertőzés megelőzte más, bakteriális, vagy vírusos eredetű betegség kialakulását, elképzelhető, hogy az EBV fertőzés elősegítette a másodlagos fertőzés létrejöttét. A többi esetben az akut EBV fertőzés szerepe nem világos, feltehetően véletlen egybeesést észleltünk.

Fontos megfigyelésnek tartható az aktuális EBV fertőzésre utaló szerológiai mintát mutató 153 beteg és az összes többi (1729) kormegoszlásában mutatkozó eltérések.

A grafikonon (11. diagram) jól látható, hogy a korcsoportokat ábrázoló görbék a 21-40 éves korosztályig párhuzamosan futnak, majd ezt követően az aktuális EBV fertőzést mutatók csoportjában ez az arány magas marad, míg az összes többi esetben meredeken csökken és ez a különbség szignifikáns ($P < 0,05$).

Felvethető lenne, hogy azért van az idősebb korosztály jobban reprezentálva ebben a csoportban, mert esetlegesen a HBsAg hordozók és az alkoholos eredetű májbetegségek, melyek körében szignifikánsan magasabbnak találtuk az aktuális EBV fertőzés arányát, is az idősebb korosztályhoz tartoznak.

A 153 beteg átlagos életkora 41,84 év (szórás: 19,39 év, tartomány: 0-86 év), mely magasabb, mint az összes 1882 betegé (átlag: 33,53 év, szórás: 20,0 év, tartomány: 0-96 év). A HBsAg hordozók csoportjában az átlagos életkor 35,3 év volt (szórás: 9,1 év, tartomány: 3-79 év), míg az alkoholos eredetű májbetegségben szenvedők esetén az átlagos életkor 51,15

évnek bizonyult (szórás: 10,77 év, tartomány: 24-86 év), így az utóbbiak esetét figyelembevéve nem lehet kizárni, hogy a kormegoszlást ez a jelenség is befolyásolta.

Különös tekintettel azokra az esetekre, ahol IgM osztályú EBV VCA antitestek megjelenését észleltük, mivel az EBV reaktivációjakor IgM antitestek már nem jelennek meg, bár teljes mértékben ennek a lehetőségét, vagy egyéb keresztreakció előfordulását nem lehet kizárni (230), valószínűleg primer EBV infekcióról lehetett szó, mely részben okozhatta az általunk észlelt és a kórházi felvétel alapját képező klinikai tünetegyüttest (pl. vírus infekció, meningitis serosa, herpangina, esetleges enterális panaszok stb.), részben a más betegségek miatt (pl. alkoholos eredetű májbetegségek, HBsAg hordozás esetei) meggyengült immunvédekezésű szervezetet érthette az akut EBV infekció, vagy az EBV fertőzés miatt létrejött átmeneti immungyengeség esetleg elősegíthette más fertőzések kialakulását (pl. bronchopneumonia), de természetesen a véletlen egybeesés lehetőségét sem lehetett kizárni.

Részletesen megvizsgáltuk az aktuális EBV fertőzést mutató 60 éven felüliek diagnózisok szerinti megoszlását (38 eset). Ebben a korcsoportban HBsAg hordozó nem volt.

Az öt akut hepatitiszes betegből 4 "B" hepatitiszes volt. (Az egész csoportban összesen 6 "B" hepatitiszt találtunk.) A 12 gastrointestinális panaszok miatt észlelt betegből 6 esetben salmonellózist találtunk és 6 esetben nem tudtunk kórokozót kimutatni. A csoportban összesen 9 betegnek volt alkoholos eredetű májbetegsége. A "vegyes" csoportba soroltak körében (12 eset) 3 esetben bronchopneumóniát, 4 esetben különböző tumorokat (1 tu. laryngis) találtunk, továbbá 1 uroinfekció, 1 influenza, 1 cholecystitis, 1 arteriosclerosis universalis és 1 prolapsus uteri volt a kiírási fődiagnózis.

A fentiek közül az alkoholos eredetű májbetegségekben észlelt EBV aktivitás lehetséges okairól korábban már szó volt. A tumoros betegségekben jelentkező EBV aktivitásról az irodalom részletesen beszámolt. A fennmaradó esetekben az EBV infekció szerepe nem világos olyan értelemben, hogy egy idős szervezetet ért EBV infekció által kiváltott immungyengeség elősegítette más betegség kialakulását (pl. enterális betegségek, hepatitiszek, bronchopneumonia stb.) vagy véletlen egybeesésről lehetett szó, mely igen valószínűnek látszik pl. a cholecystitis, arteriosclerosis universalis , vagy a prolapsus uteri esetében.

Következtetések:

- 1. Az általunk észlelt nem mononucleosisos populáció (1882 eset) szeroepidemiológiai vizsgálata alapján megállapítható, hogy az átfertőzöttségi minta megfelel a korábbi hazai (58) adatoknak és a "fejlődő" országokban észlelt átfertőzöttségi mintákhoz (217, 220), közelebb áll, mint a fejlett országokhoz (142, 179).*
- 2. A szeroepidemiológiai vizsgálatok során egyértelműen igazolható volt, hogy míg az átfertőződési arány idősebb korra az irodalmi adatokban közöltekhez hasonlóan meghaladja a 90%-ot, ugyanakkor a 30 éves korosztály felett megfigyelhető, hogy az IgM osztályú EBV VCA antitesteket tartalmazó szérumminták aránya kisfokban emelkedni kezd és a 60 éves korosztály felett már meghaladja a 11 %-ot. Ezt a jelenséget részben magyarázza csak, hogy olyan betegek sorolhatók ebbe a korcsoportba, akik olyan betegcsoporthoz tartoznak (alkoholos eredetű májbetegség), ahol az átlagos életkor magasabb a többi diagnosztikus csoporthoz képest.*
- 3. Aktuális EBV fertőzésre utaló szerológiai mintákat (IgM osztályú EBV VCA jelenléte, vagy heterophil antitestek jelenléte IgG osztályú EBV VCA antitestek jelenlétével, EBNA antitestekkel együtt, vagy anélkül) HBsAg hordozók és alkoholos eredetű májbetegségek körében szignifikánsan gyakrabban lehet kimutatni , mint más diagnosztikus csoportokban. Ez a megfigyelés illeszkedik az EBV azon tulajdonságaihoz, hogy az EBV fertőzés (reinfekció /?/) gyakrabban észlelhető olyan állapotokban, ahol valamilyen eredetű immungyengeségről lehet szó.*

Összefoglalás:

1882 nem mononucleosisos beteg szérummintájának egyszeri, Epstein-Barr virus elleni (EBV) IgM és IgG osztályú VCA antitest és EBNA antitest vizsgálata során megállapítható, hogy a vizsgált populáció EBV átfertőzöttsége már a 11-15 éves korosztályban eléri a 90%-ot, mely a "fejlődő" országok szintjéhez áll legközelebb.

Az összesített eredmények és az egyes diagnosztikus csoportok adataiból kitűnik, hogy az idősebb életkorban, a 90% feletti átfertőződési arány ellenére is, magasabb az IgM osztályú EBV VCA antitestek aránya, mely akutan zajló EBV fertőzésre utal.

Az egyes diagnosztikus csoportok összehasonlításából látható, hogy a HBsAg hordozók és alkoholos eredetű májbetegségek körében szignifikánsan magasabb ($P < 0,05$) az akut EBV infekcióra utaló szerológiai markerek aránya, mint más diagnosztikus csoportok és kontroll csoport esetében.

Az akut EBV infekcióra utaló szerológiai markereket tartalmazó esetek analizálásából látható, hogy ezek körében szignifikánsan nagyobb arányban vannak jelen az idősebb betegek és a HBsAg hordozók ill. alkoholos májbetegségben szenvedők. Ugyanakkor felvethető, hogy néhány esetben a felvételt indokló tünetegyüttes háttérében az EBV infekció ritkább manifesztációja állhatott ill. együttes fertőzés történt.

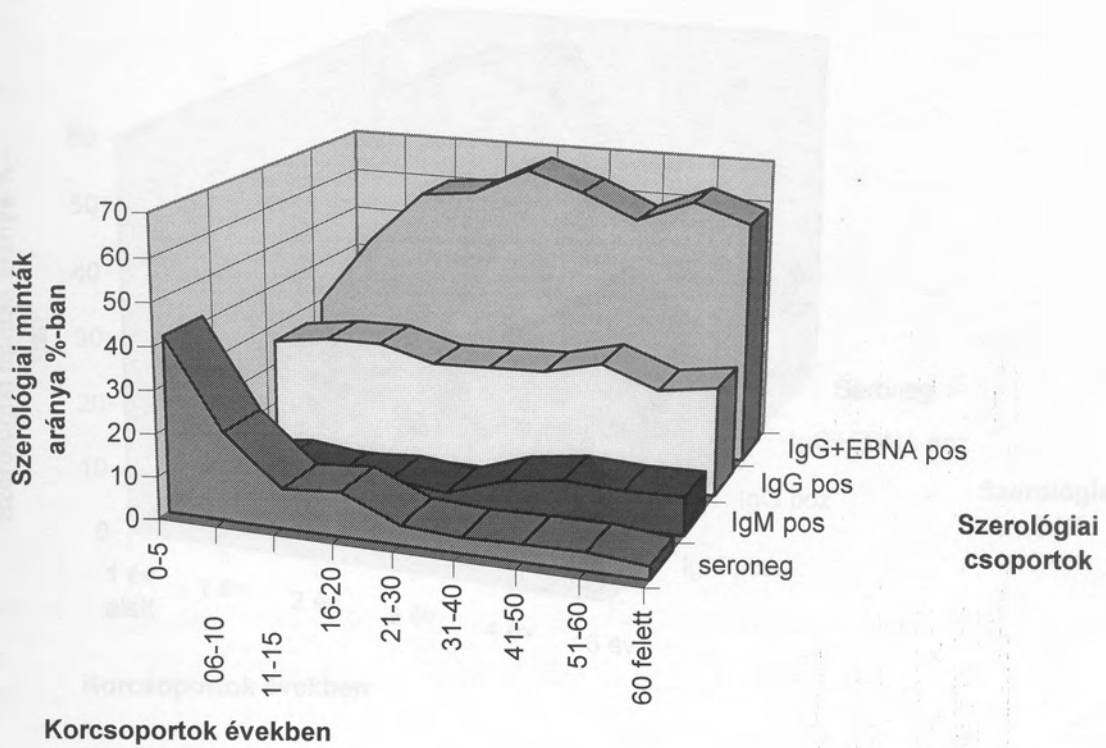
1. táblázat
1882 nem mononucleosisos beteg korcsoportonként és szerológiai minták szerinti megoszlása

Kor években	Szeronegatív		IgM poz.		IgG poz.		IgG+EBNA poz.		Összes	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
0-5 év	118	41,25	9	3,11	73	25,52	86	29,05	286	15,19
6-10 év	31	20,52	7	4,63	42	27,81	71	41,01	151	8,02
11-15 év	12	9,09	4	3,03	37	28,03	79	59,84	132	7,01
16-20 év	10	10,2	4	4,08	24	24,48	60	61,22	98	5,20
21-40 év	21	4,04	28	5,39	131	25,24	339	65,31	519	27,57
41-60 év	18	4,45	36	8,91	106	26,23	244	60,39	404	21,46
60 év felett	9	3,82	35	11,98	76	26,02	172	58,9	292	15,51
összesen	219	11,63	123	6,53	489	25,98	1051	55,84	1882	100

2. táblázat
0-5 éves nem mononucleosisos gyermekek (286 eset) évenkénti és szerológiai minták szerinti megoszlása

Kor években	Szeronegatív		IgM poz.		IgG poz.		IgG + EBNA poz.		Összes	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
1 év alatt	57	48,71	1	0,89	29	25,89	25	22,32	112	39,16
1 év	6	54,54	1	9,09	4	36,36	0	0	11	3,84
2 év	25	56,81	0	0	8	18,18	11	25,00	44	15,22
3 év	9	29,03	1	3,22	7	22,58	14	45,16	31	10,83
4 év	12	25,00	3	6,25	16	33,33	17	35,41	48	16,78
5 év	9	22,5	3	7,25	9	22,5	19	47,5	40	13,98
összesen	118	40,83	9	3,14	73	25,52	86	30,06	286	100

1. Diagram
1882 nem mononucleosisos beteg szérumbintájának
korcsoportok és szerológiai csoportok szerinti megoszlása

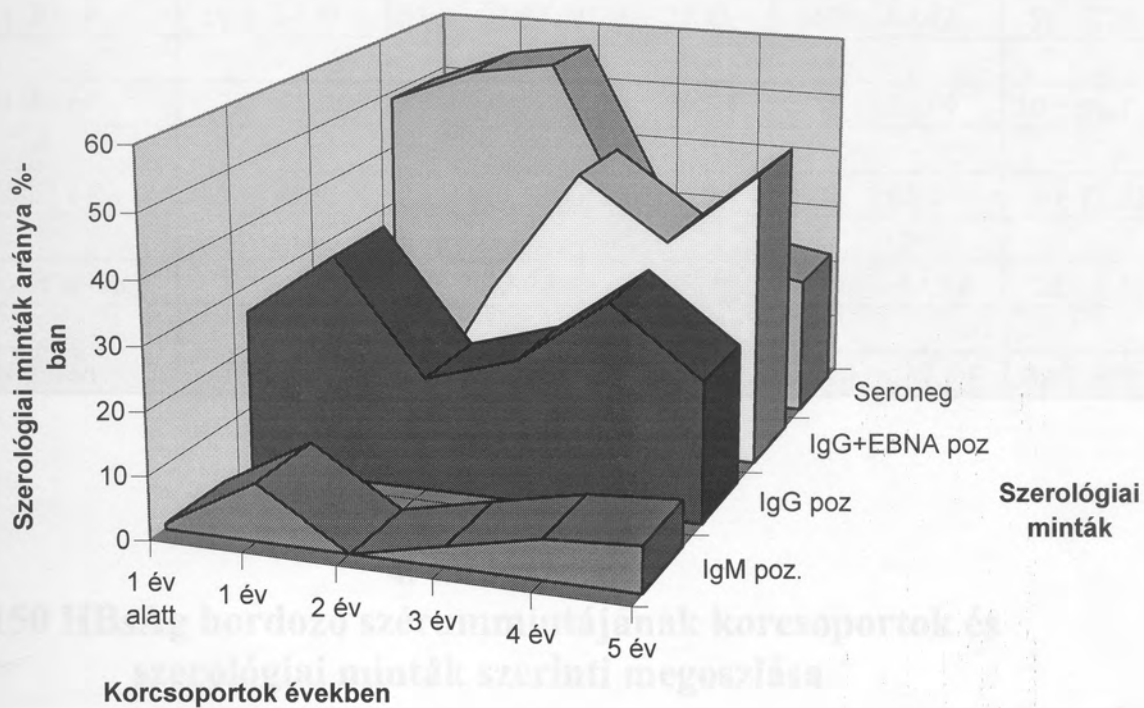


3. táblázat

345 hepatitiszes beteg szérummintáinak korcsoportok és

2. Diagram

0-5 éves, nem mononucleosisos gyermekek (286 eset)
 évenkénti és szerológiai minták szerinti megoszlása



3. táblázat

345 hepatitiszes beteg szérummintájának korcsoportok és szerológiai minták szerinti megoszlása

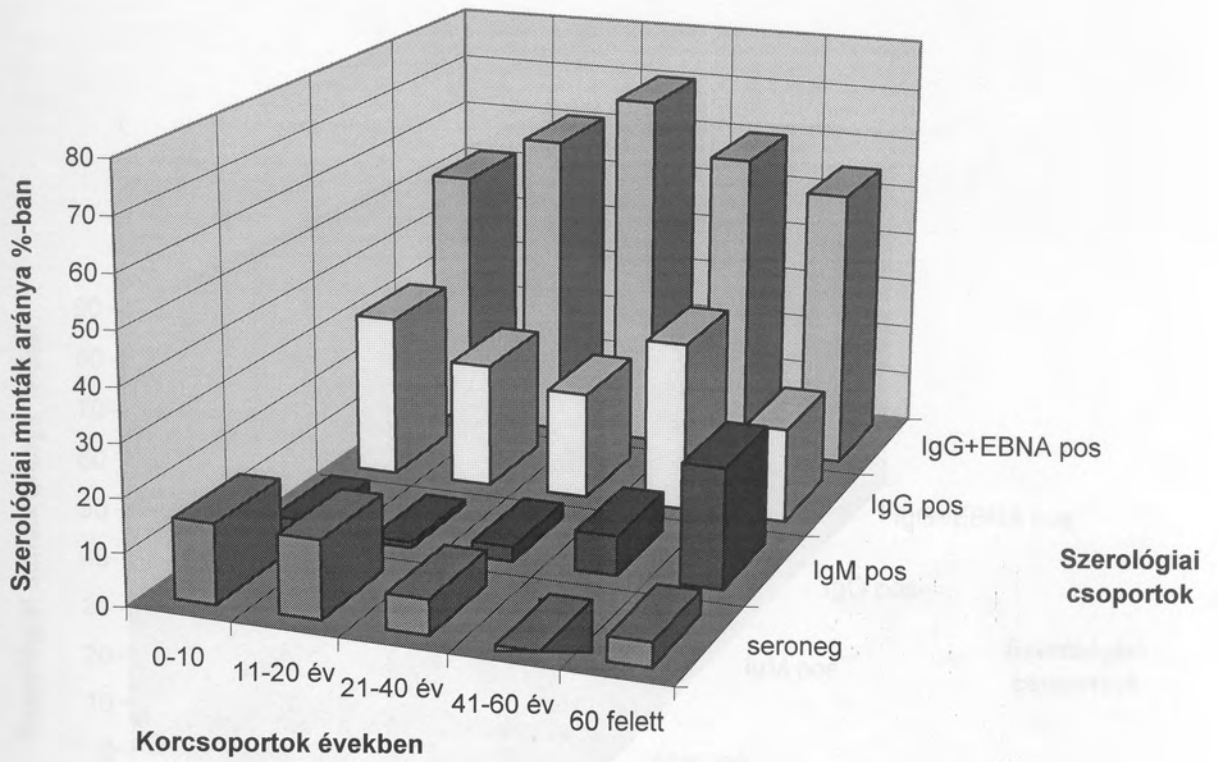
Kor években	Szeronegatív		IgM poz.		IgG poz		IgG+EBNA poz		Összes	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
0-10 év	12	15,0	2	2,50	25	31,25	41	51,25	80	23,25
11-20 év	14	14,58	1	1,04	23	23,95	58	60,41	96	27,9
21-40 év	7	6,54	3	2,8	22	20,56	75	70,09	107	31,1
41-60 év	0	0,0	3	7,5	13	32,5	24	60,0	40	11,62
60 év felett	1	4,54	5	22,72	4	18,18	12	54,54	22	6,39
összesen	34	9,88	14	3,44	87	25,29	210	61,04	345	100

4. táblázat

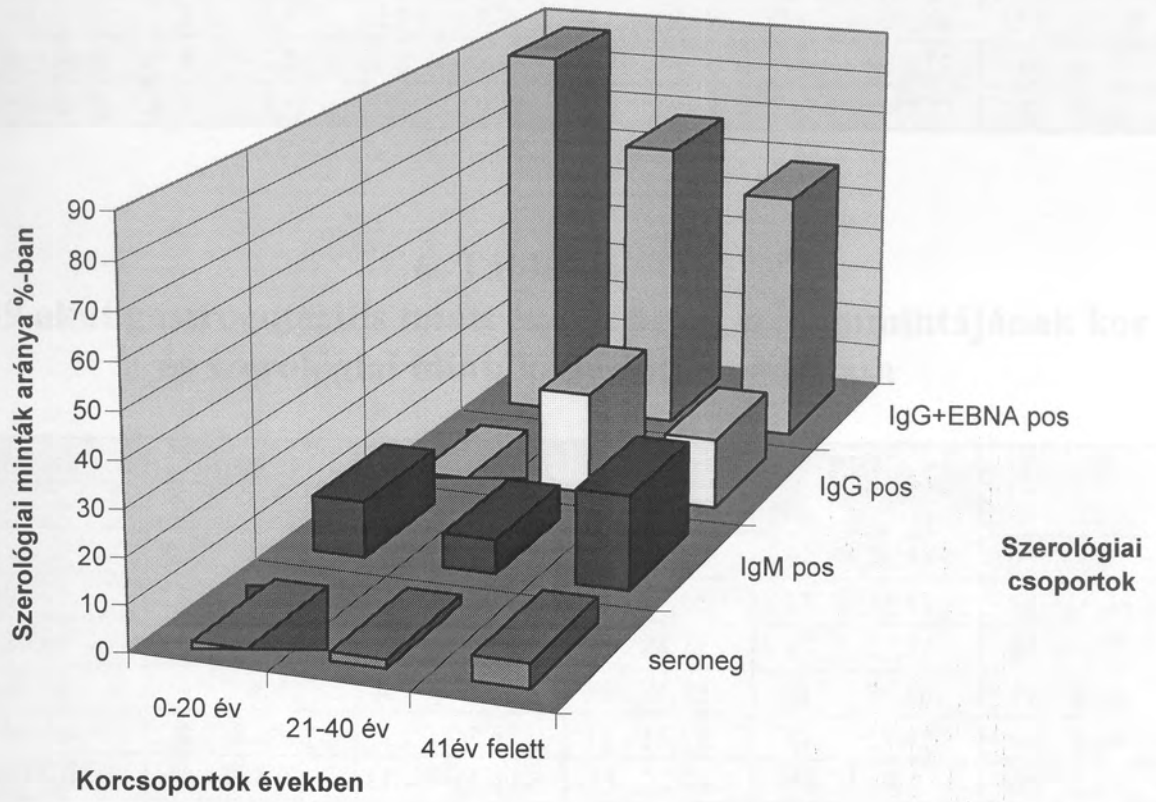
150 HBsAg hordozó szérummintájának korcsoportok és szerológiai minták szerinti megoszlása

Kor években	Szeronegatív		IgM poz.		IgG poz		IgG+EBNA poz		Összes	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
0-20 év	0	0	1	12,5	0	0	7	87,5	8	5,33
21-40 év	2	1,92	8	7,69	24	23,07	70	67,3	104	69,33
41 év felett	2	5,26	8	21,05	6	15,78	22	57,89	38	25,33
összesen	4	2,66	17	11,33	30	20,0	99	66,0	150	100

3. Diagram
345 hepatitiszes beteg szérumbintájának korcsoportok és szerológiai minták szerinti megoszlása



4. Diagram
 150 HBsAg hordozó széruminájának korcsoportok és szerológiai minták szerinti megoszlása



7. Táblázat

590 "egyes" csoportba tartozó beteg széruminájának kor- és szerológiai minták szerinti megoszlása

5. Táblázat

258 alkoholos eredetű májbeteg szérummintájának kor és szerológiai minták szerinti megoszlása

Kor években	Szeronegatív		IgM poz.		IgG poz		IgG+EBNA poz		Összes	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
21-40 év	1	1,63	6	9,83	16	26,22	38	62,29	61	23,64
41-60 év	2	1,5	13	9,7	41	30,59	77	57,46	133	51,93
60 év felett	5	7,81	8	12,5	17	26,56	34	53,12	64	24,8
összesen	8	3,1	27	10,4	74	28,68	149	57,75	258	100

6. Táblázat

539 akut gastroenteritis miatt észlelt beteg szérummintájának kor és szerológiai minták szerinti megoszlása

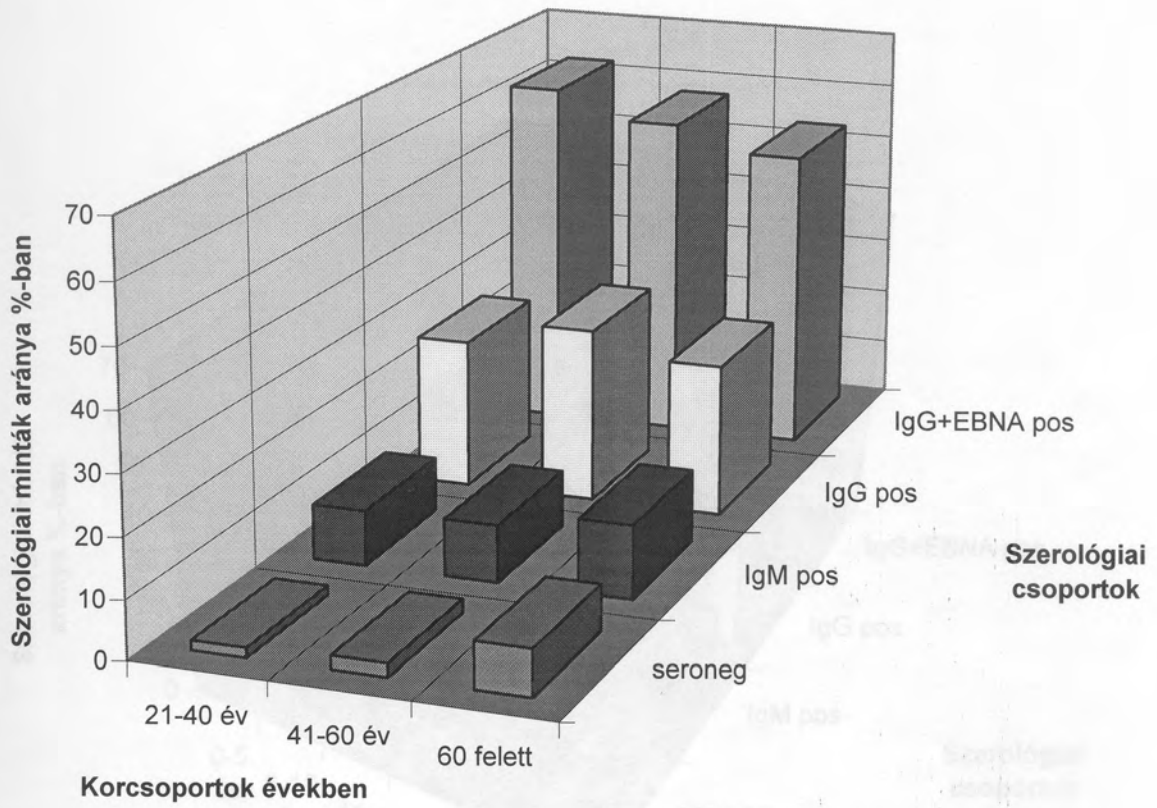
Kor években	Szeronegatív		IgM poz.		IgG poz		IgG+EBNA poz		Összes	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
0-5 év	82	42,48	7	3,62	52	26,94	52	26,94	193	35,8
6-10 év	11	18,9	2	3,44	23	39,65	22	37,93	58	10,76
11-20 év	6	9,37	3	4,68	18	28,25	37	57,81	64	11,87
21-40 év	4	4,44	4	4,44	32	35,55	51	56,66	91	16,69
41-60 év	8	12,3	5	7,69	11	16,92	41	63,07	65	6,39
60 év felett	2	2,98	11	16,41	15	22,38	40	59,7	68	12,43
összesen	113	20,96	32	3,44	151	25,29	243	61,04	539	100

7. Táblázat

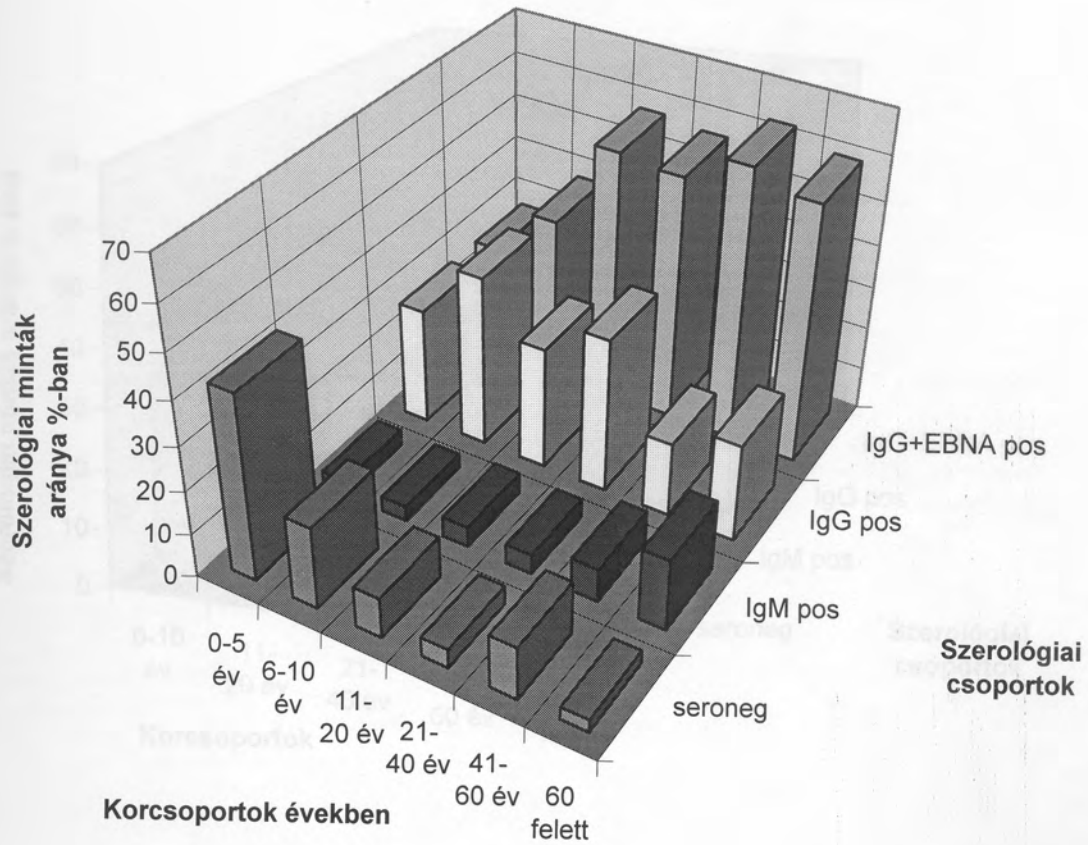
590 "vegyes" csoportba tartozó beteg szérummintájának kor és szerológiai minták szerinti megoszlása

Kor években	Szeronegatív		IgM poz.		IgG poz		IgG+EBNA poz		Összes	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
0-10 év	44	43,46	4	3,96	16	15,84	37	36,63	101	17,11
11-20 év	2	2,98	4	5,97	20	29,85	41	61,19	67	11,35
21-40 év	7	4,48	7	4,48	37	23,71	105	67,30	156	26,44
41-60 év	5	3,78	7	5,3	35	26,51	85	64,39	132	22,37
60 év felett	2	1,49	11	8,2	41	30,59	80	59,7	134	22,71
összesen	60	10,16	33	5,59	149	25,25	348	58,98	590	100

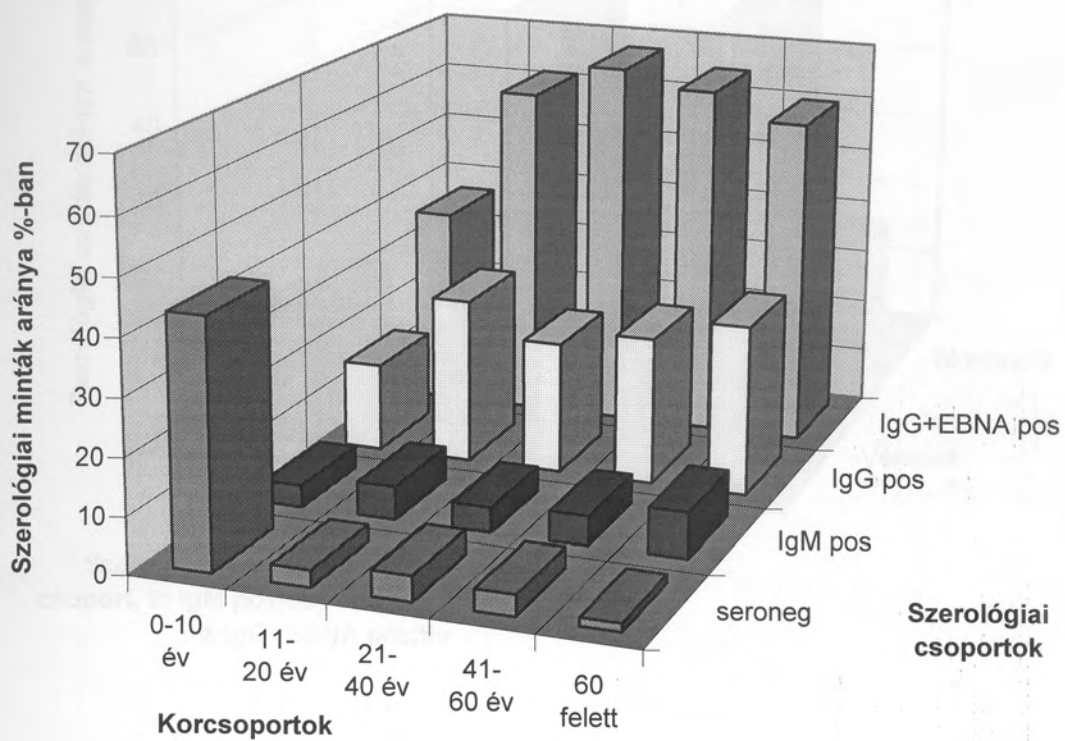
5. Diagram
258 alkoholos eredetű májbeteg szérummintájának kor és szerológiai minták szerinti megoszlása



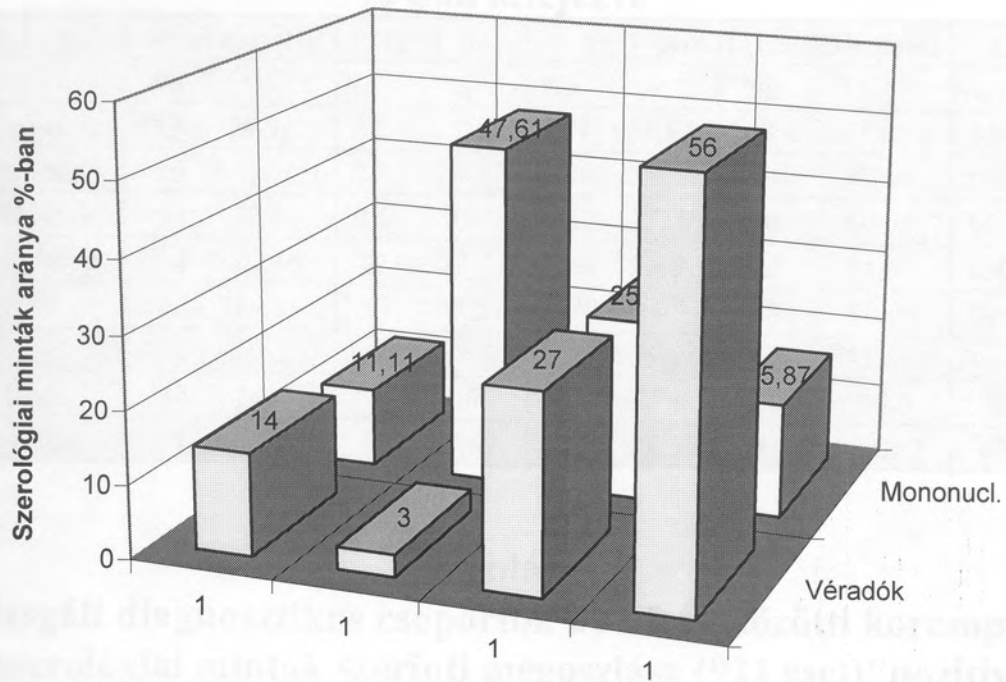
6. Diagram
539 akut gastroenteritis miatt észlelt beteg
szérummintájának kor és szerológiai minták szerinti
megoszlása



7. Diagram
590 "vegyes" csoportba tartozó beteg szérummintájának kor és szerológiai minták szerinti megoszlása



8. Diagram
Tünet és panaszmentes véradók(100 fő) és
mononucleosisos betegek (63 eset) szerológiai minták
szerinti megoszlása



Szerológiai csoportok: 1:Szeronegatív csoport, 2: IgM pozitív, 3: Csak IgG pozitív, 4:IgG+EBNA pozitív

8. Táblázat

A vizsgált diagnosztikus csoportok szerológiai minták szerinti megoszlása (1882 eset) "pozitív"(mononucleosis) és "negatív" (tünetmentes véradók) kontroll csoportjához képest %-ban kifejezve

Diagn.csop.	Szeronegatív		IgM poz.		IgG poz		IgG+EBNA poz		Összes	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
Gastroent ac.	113	20,96	32	5,93	151	28,01	243	45,08	539	28,63
Alk.májbet.	8	3,1	27	<u>10,47</u>	74	28,68	149	57,75	258	13,70
Hepatitiszek	34	9,88	14	4,05	87	25,21	210	60,86	345	18,33
HBsAg hord.	4	2,66	17	<u>11,33</u>	30	20,0	99	66,0	150	7,97
"Vegyes" cs.	60	10,16	33	5,59	149	25,25	348	58,98	590	31,34
összesen	219	11,63	123	6,53	489	25,98	1051	55,84	1882	100
Véradók	14	14,0	3	3,0	27	27,0	56	56,0	100	100
Mononucl.	7	11,11	31	47,61	16	25,39	10	15,87	63	100

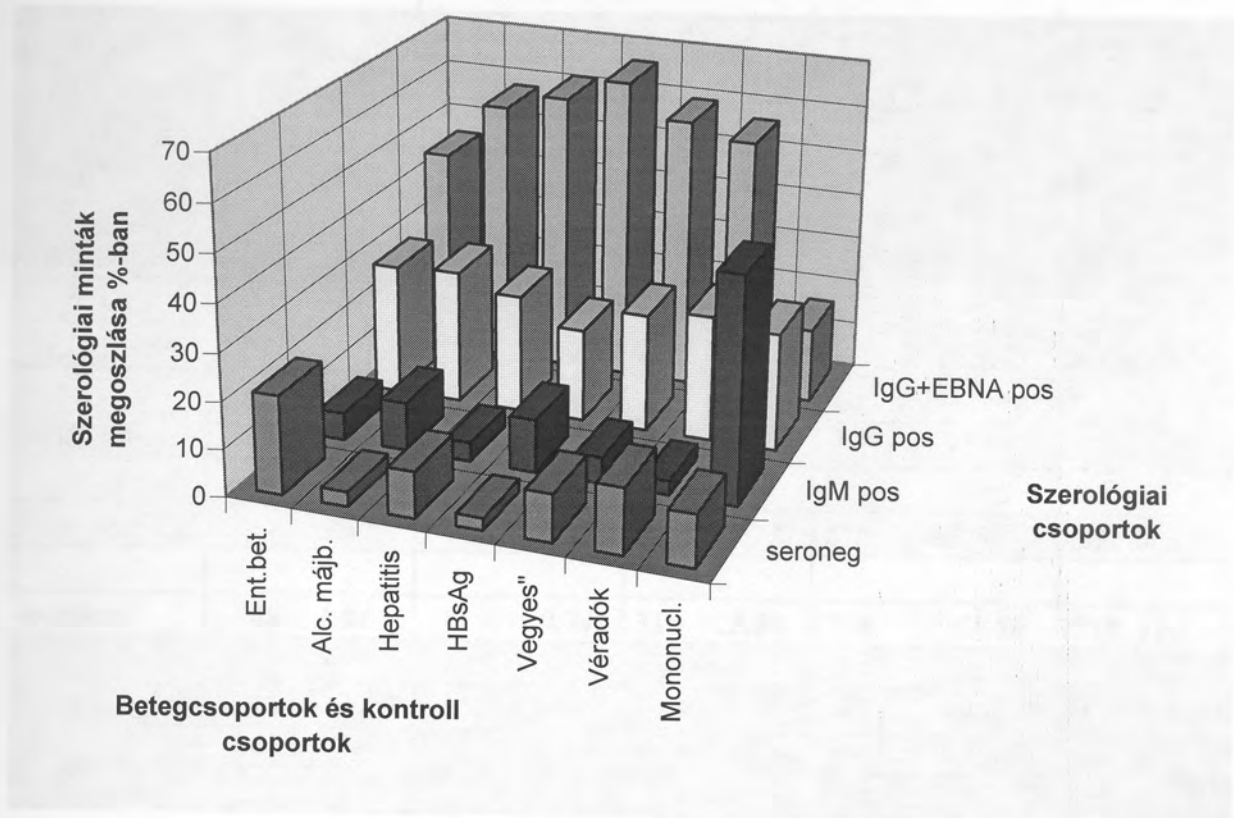
9. Táblázat

A vizsgált diagnosztikus csoportok 21-60 év közötti korcsoportja szerológiai minták szerinti megoszlása (921 eset)"pozitív" (mononucleosis) és "negatív" (tünetmentes véradók) kontroll csoportjához képest %-ban kifejezve

Diagn.csop.	Szeronegatív		IgM poz.		IgG poz		IgG+EBNA poz		Összes	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
Gastroent ac.	12	7,74	9	5,8	43	28,01	92	59,35	156	16,91
Alk.májbet.	3	2,05	19	<u>9,74</u>	57	26,23	115	58,97	194	21,04
Hepatitiszek	7	4,76	6	4,08	35	23,8	99	67,34	147	15,94
HBsAg hord.	3	2,2	16	<u>11,76</u>	30	20,0	87	65,97	136	17,75
"Vegyes" cs.	12	4,16	14	4,86	72	25,0	190	65,97	288	31,23
összesen	37	4,01	64	6,53	237	25,98	583	55,84	921	100
Véradók	14	14,0	3	3,0	27	27,0	56	56,0	100	100
Mononucl.	7	11,11	31	47,61	16	25,39	10	15,87	63	100

9. Diagram

A vizsgált diagnosztikus csoportok szerológiai minták szerinti megoszlása (1882 eset) "pozitív"(mononucleosisos) és "negatív"(véradók) kontroll csoportjához képest %-ban kifejezve

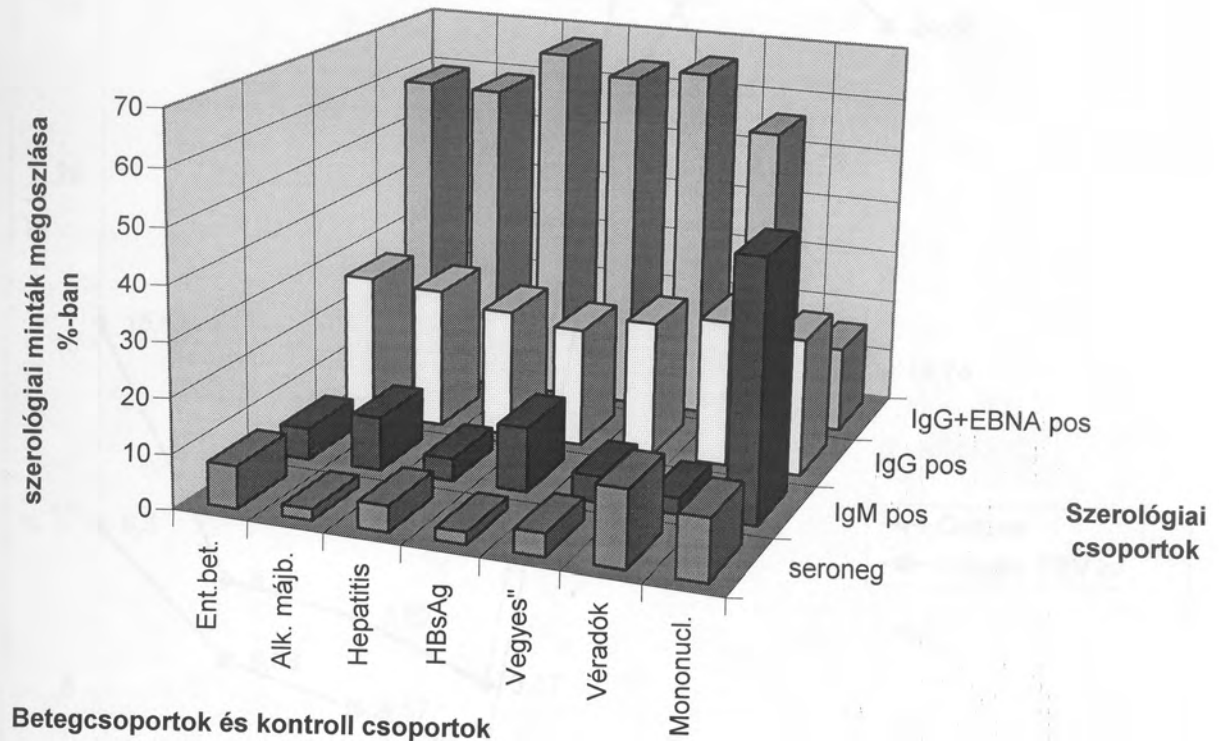


10. Táblázat

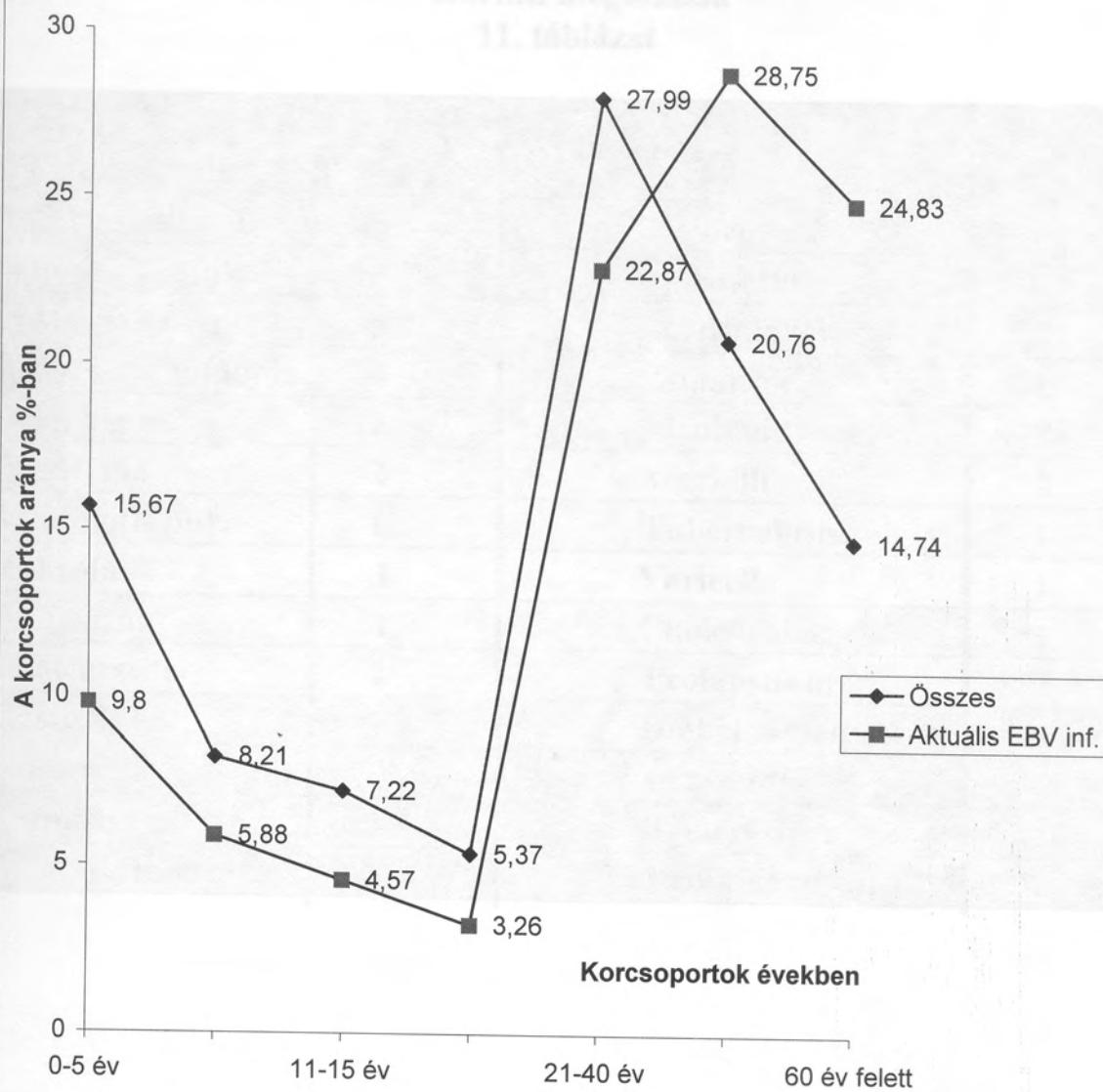
A vizsgált diagnosztikus csoportok 21 éven felüli korosztályának szerológiai minták szerinti megoszlása (1215 eset)"pozitív" (mononucleosisos) és "negatív" (tünetmentes véradók) kontroll csoportjához képest %-ban kifejezve

Diagn.cso.	Szeronegatív		IgM poz.		IgG poz		IgG+EBNA poz		Összes	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
Gastroent ac.	14	6,25	20	8,92	58	25,89	132	58,92	224	18,43
Alk.májbet.	8	3,1	27	<u>10,46</u>	74	26,68	149	57,75	258	21,23
Hepatitiszek	8	4,73	11	6,50	39	23,07	111	65,68	169	13,88
HBsAg hord.	4	2,66	16	<u>11,26</u>	30	21,12	92	64,78	142	11,68
"Vegyes" cs.	14	3,31	25	5,92	113	26,77	270	63,98	422	34,67
összesen	48	3,94	99	10,74	314	25,80	754	55,84	1215	100
Véradók	14	14,0	3	3,0	27	27,0	56	56,0	100	100
Mononucl.	7	11,11	31	47,61	16	25,39	10	15,87	63	100

10. Diagram
A vizsgált diagnosztikus csoportok 21-60 év közötti korosztálya (921 eset) "pozitív"(mononucleosis) és "negatív"(tünetmentes véradók) kontroll csoportjához képest



11. Diagram
Az aktuális EBV infekciót mutató szérumminták és az összes többi minta (1729 eset) korcsoportok szerinti megoszlása

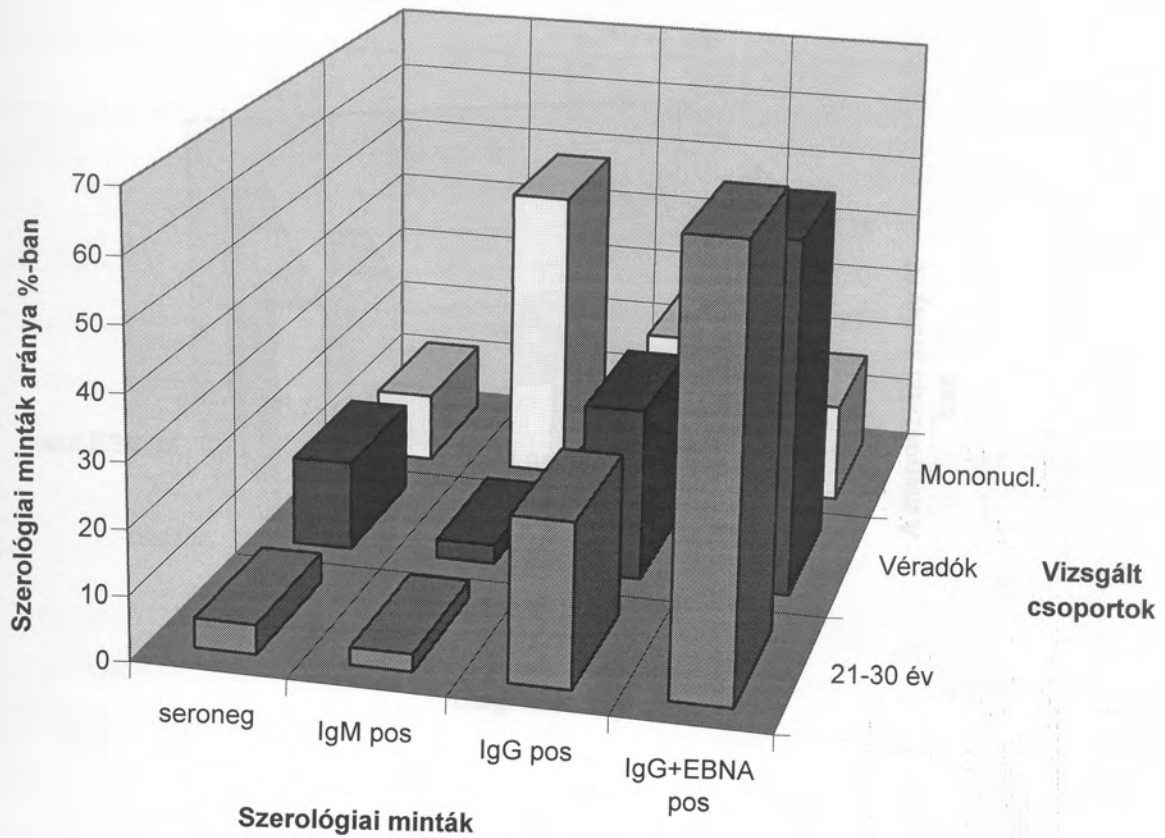


153 aktuálisan zajló EBV infekciót mutató szérumminták diagnózisok szerinti megoszlása

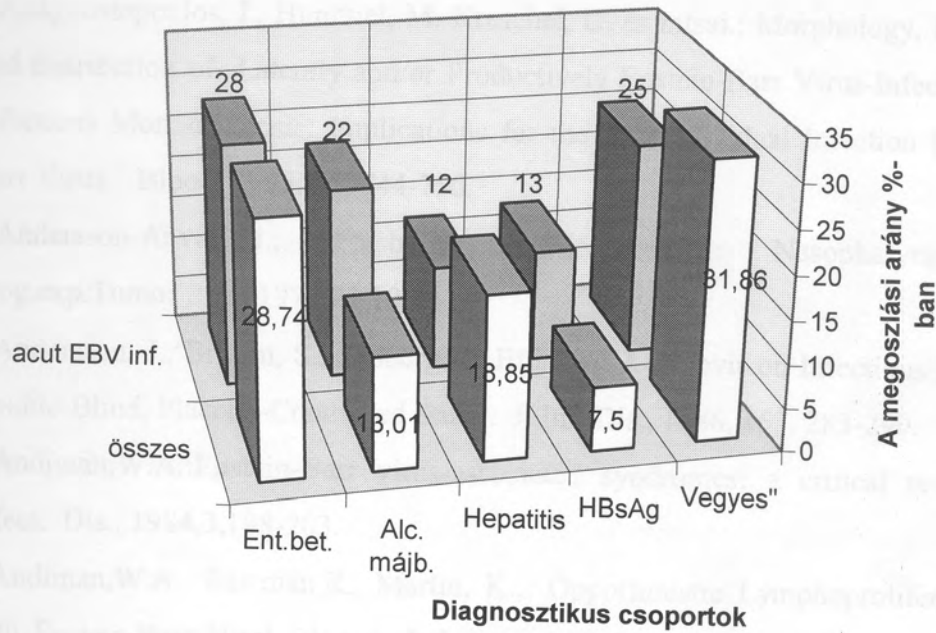
11. táblázat

Diagnózisok	No	Diagnózisok	No
Alkoholos májb.	33	HbsAg hordozók	20
"A" hepatitiszek	13	"B" hepatitiszek	6
Salmonellosisok	18	Dysenteria	6
Egyéb gastroent.	18	Vírusinfekciók	7
Bronchopneumonia	4	Tumorok	4
Herpangina	2	Meningitis serosa	2
Pyoderma	2	Morbilli	2
Meningitis pur.	1	Tuberculosis	1
Rubeola	1	Varicella	1
Influenza	1	Cholelithiazis	1
Cholecystitis	1	Prolapsus uteri	1
Gastritis ac.	1	Diabetes mellitus	1
Observatio	1	Laryngitis	1
Parotitis ep.	1	Biliaris cirrh.	1
Arterioscler univ.	1	Uroinfectió	1

12. Diagram
A szerológiai minták megoszlása nem mononucleosisos betegek 21-30 éves korosztályában (220 eset) ill. véradók és mononucleosisos betegek csoportjában



13. Diagram
A főbb diagnosztikus csoportok aránya a 153 aktuálisan zajló EBV infekciót mutató minta és az 1729 többi szérumminta között



Irodalom

1. Akaboshi, I., Katsuki, T., Jamamoto, J. és mtsai.: Unique Pattern of Epstein-Barr Virus Specific Antibodies in Recurrent Parotitis. *Lancet*, 1983, ii., 1049-1051.
2. Allday, M., Crawford, D.H.: Role of Epithelium in EBV Persistence and Pathogenesis of B-Cell Tumours. *Lancet*, 1988, i., 855-857.
3. Amsterdam, J.D., Henle, W., Winokur, A. és mtsai.: Serum Antibodies to Epstein-Barr Virus in Patients With Major Depressive Disorder. *Am.J.Psychiatry*, 1986, 143, 1593-1596.
4. Anagnostopoulos, I., Hummel, M. Kreschel, C. és mtsai.: Morphology, Immunophenotype, and distribution of Latently and/or Productively Epstein-Barr Virus-Infected Cells in Acute Infectious Mononucleosis: Implications for the Interindividual Infection Route of Epstein - Barr Virus. *Blood*, 1995, 85, 744-750.
5. Andersson-Anvret, M., Forsby, N. and Klein, G.: Nasopharyngeal Carcinoma. *Prog.exp.Tumor Res.*, 1978, 21, 100-116.
6. Andersson, J., Britton, S., Ernberg, I.: Effect of Acyclovir on Infectious Mononucleosis: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J. Inf. Dis.*, 1986, 153, 283-290.
7. Andiman, W.A.: Epstein-Barr virus-associated syndromes: a critical reexamination. *Ped. Infect. Dis.*, 1984, 3, 198-203.
8. Andiman, W.A., Eastman, R., Martin, K.: Opportunistic Lymphoproliferations Associated with Epstein-Barr Viral DNA in Infants and Children with AIDS. *Lancet*, 1985, ii., 1390-1393.
9. Archard, L.C., Bowles, N.E., Behan, P.O. és mtsai.: Postviral fatigue syndrome: persistent of enterovirus RNA in muscle and elevated creatine kinase. *J. Roy. Soc. Med.*, 1988 81, 326-329.
10. Balikó, Z., Új, M., Tornóczky, J. és mtsai.: Epstein-Barr virus (EBV) szerológiai vizsgálatok chronikus lymphoid leukémiában. *Magyar Belorv.Arch.* , 1986, 39, 209-212.
11. Bejarano, M.T., Thorsteinsdottir, S., Andersson, J.P. és mtsai.: Defective cell-mediated response to EBV-transformed B cells in a healthy individual with regular EBV antibody titers. *Int.J.Cancer*, 1987, 40, 149-156.
12. Bhatti, N., Larson, E., Hickey, M., és mtsai.: Encephalitis due to Epstein-Barr virus. *J. Infection*, 1990, 20, 69-72.

13. Billheden, J., Hill, B., Juto, P. és mtsai.: Simultaneous primary infection with varicella zoster and Epstein-Barr viruses. *Br. Med. J.*, 1987, 295, 97.
14. Birx, D., Redfield, R., Tosato, G.: Defective Regulation of Epstein-Barr Virus Infection in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) or AIDS-related Disorders. *N. Engl. J. Med.*, 1986, 314, 874-879.
15. Blanche, S., Deist, F., Veber, F. és mtsai.: Treatment of Severe Epstein-Barr Virus-Induced Polyclonal B-Lymphocyte Proliferation by Anti-B-Cell Monoclonal Antibodies. *Ann. Intern. Med.*, 1988, 108, 199-203.
16. Bluestein, H., Hasler, F.: Epstein-Barr Virus and Rheumatoid Arthritis. *Surv. Immunol. Res.*, 1984, 3, 70-77.
17. Brandfonbrenner, F., Epstein, A. Wu, S. és mtsai.: Corticosteroid Therapy in Epstein-Barr Virus Infection. *Arch. Intern. Med.* 1986, 146, 337-339.
18. Brousset, P., Schlaifer, D., Meggetto, F. és mtsai.: Persistence of the Same Viral Strain in Early and Late Relapses of Epstein-Barr Virus-Associated Hodgkin's Disease. *Blood*, 1994, 84, 2447-2451.
19. Broyet, C., Guerin, C., Pozzeto, B.: Meningoencephalite au cours d'une réactivation à virus Epstein-Barr chez un transplanté renal. *Presse Medic.*, 1989, 18, 1168.
20. Buchwald, D., Sullivan, J., Anthony. és mtsai.: Frequency of "Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection" in a General Medical Practice. *JAMA*, 1987, 257, 2303-2307.
21. Cevenini, R., Donati, M., Caliceti, U. és mtsai. : Evaluation of antibodies to Epstein-Barr virus in Italian patients with nasopharyngeal carcinoma. *J. Infection*, 1986, 12, 127-131.
22. Chan, J.K., Yip, T.C., Tsang, Y.W. és mtsai: Specific Association of Epstein-Barr Virus With Lymphoepithelial Carcinoma Among Tumors and Tumorlike Lesions of the Salivary Gland. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1994, 118, 994-997.
23. Chan, J.K. Yip, T.T. Tsang, W. és mtsai.: Detection of Epstein-Barr Virus in Hodgkin's Disease Occuring in an Oriental Population. *Hum. Pathol.* 1995, 26, 314-318.
24. Chang, R.S., Thompson, H., Pomeratz, S.: Epstein-Barr Virus Infection in Human Homosexual Men with Chronic Persistent Generalised Lymphadenopathy. *J. Inf. Dis.*, 1985, 151, 459-463.
25. Cheeseman, H.S., Sullivan, J.L., Brettler, D.B., és mtsai.: Analysis of Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus Antibody Responses. *JAMA*, 1984, 252, 83-85.

26. Cheeseman, S.H.: Infectious Mononucleosis. *Seminars in Hematology*, 1988, 25, 261-268.
27. Chen, J., Chen, c., Liu, M. és mtsai.: Antibodies to Epstein-Barr Virus Specific Dnase in Patients With Nasopharyngeal Carcinoma and Control Groups. *J. Med. Virol.*, 1987, 23, 11-21.
28. Cinque, P., Brytting, M., Vago, L. és mtsai.; Epstein-Barr virus DNA in cerebrospinal fluid from patients with AIDS-related primary lymphoma of the central nervous system. *Lancet*, 1993, 342, 398-401.
29. Costa, S., Barrasso, R., Terzano, P., és mtsai.: Detection of Active Epstein-Barr Infection in Pregnant Women. *J. Clin. Microbiol.* 1985, 4, 335-336.
30. Crawford, D.H., Rickinson, A.B., Finerty, S. és mtsai.: Epstein-Barr (EB) Virus Genome-containing, EB Nuclear Antigen-negative B-lymphocyte Populations in Blood in Acute Infectious Mononucleosis. *J. Gen. Virol.*, 1978, 38, 449-460.
31. Dagan, R., Powell, K. és mtsai.: Postanginal Sepsis Following Infectious Mononucleosis. *Arch. Intern. Med.*, 1987, 147, 1581-1583.
32. Daniel, L.W., Bauer, G., Hausen, H.: Effect of Indomethacin on Epstein-Barr Virus Early Antigen Induction. *Cancer Res.*, 1984, 44, 981-983.
33. Demey, H.E., Martin, J., Leus, R. M. és mtsai.; Coma as a Presenting Sign of Epstein-Barr Encephalitis. *Arch. Intern. Med.* 1988, 148, 1459-1461.
34. Diaz-Mitoma, F., Vanast, W.J., Tyrrel, D.L. és mtsai.: Increased frequency of Epstein-Barr Virus excretion in patients with new daily persistent headache. *Lancet*, 1987, i., 411-414.
35. Dreno, A., Celerier, P., Fleischmann, M. és mtsai.: Presence of Epstein-Barr Virus Cutaneous Lesions of Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome. *Acta. Derm. Venerol.*, 1994, 74, 355-357.
36. Editorial: The DNA Sequence of Epstein-Barr Virus. *Lancet*, 1984 ii. 327-328.
37. Editorial: EBV and Persistent Malaise. *Lancet*, 1985, i., 1017-1018.
38. Editorial: Who Gets Alcoholic Cirrhosis? *Lancet*, 1984, ii., 263-264.
39. Editorial: Enervating Illness and Epstein-Barr Virus. *Lancet*, 1986, ii., 141-142.
40. Editorial: EBV and the Uterine Cervix. *Lancet*, 1986, ii., 1134-1135.
41. Editorial: Epstein-Barr Virus and T-Cell Lymphoma. *Lancet*, 1988, ii., 723-724.
42. Editorial: Epstein-Barr Virus Silver Anniversary. *Lancet*, 1989, i., 1171-1173.

43. Editorial: Epstein-Barr virus and AIDS -associated lymphomas. *Lancet*, 1991, 338,979-980.
- 44.Einhorn,L., Steinitz,M., Zefenof,E. és mtsai.: Epstein-Barr Virus (EBV) Receptors , and EBV Infectibility of Different Lymphocyte Fractions of Human Peripheral Blood II.*Cell. Immunol.*, 1978,35,43-58.
45. Epstein, M.A., Achong, B.A., Barr, Y.M.: Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet*, 1964, 1, 702-705.
- 46.Epstein, M.A.: Vaccination against Epstein-Barr Virus: Current Progress and Future Strategies. *Lancet*, 1986,i.,1425-1427.
- 47.Ernberg, J., Andersson, J. : Acyclovir Efficiently Inhibits Oropharyngeal Excretion of Epstein-Barr Virus in Patients with Acute Infectious Mononucleosis. *J. Gen. Virol.*,1986,67,2267-2372.
- 48.Fackler,J.C., Nagel,J.E., Adler,W.H. és mtsai.: Epstein-Barr Virus Infection in a Child With Aquired Immunodeficiency Syndrome. *Amer.J.Dis Child.* , 1985, 139, 1000-1004.
- 49.Fernand, J., Gozlan,J., Bendelac, A.: Detection of Epstein-Barr Virus in Epidermal Skin Lesions of an Immunocompromised Patient. *Ann . Intern. Med.*, 1990, 112, 511-515.
- 50.Fleischer,G., Henle,W.,Henle,G.: Primary infection with Epstein-Barr Virus in Infants in the United States: Clinical and Serologic Observations. *J.Infec.Dis.*,1979,139,553-558.
- 51.Fleming,K.A., McGee, D., : Alcohol induced liver disease. *J.Clin.Pathol.*, 1984, 37,721-733.
- 52.Fong, T., Kanel, G.C., Conrad, A., és mtsai.: Clinical Significance of Concomittant Hepatitis C Infection in Patients with Alcoholic Liver Disease. *Hepatology*, 1994, 19, 554-557.
53. Forman, S.J., Sullivan, J.L. Wright, C. és mtsai.: Epstein-Barr -Virus Related Malignant B Cell Lymphoplasmacytic Lymphoma Following Allogenic Bone Marrow Transplantation for Aplastic Anemia. *Transplantation*, 1987, 44, 244-249.
- 54.Fox, R.I., Luppi, M., Pisa, P. és mtsai.: Potential Role of Epstein-Barr Virus in Sjögren's Syndrome and Rheumatoid Arthritis. *J.Rheumatol.*, 1992 (suppl.32), 19, 18-24.
55. Frank, D., Cesarman, E., Liu., Y.F. és mtsai.: Posttransplantation Lymphoproliferative Disorders Frequently Contain Type A and not Type B Epstein-Barr Virus. *Blood*, 1995, 85, 1396-1403.

56. Gallo, O., Santucci, M., Calzolari, A., és mtsai.: Epstein-Barr Virus (EBV), Infection and Undifferentiated Carcinoma of the Parotid Gland in Caucasian Patients. *Acta Otolaryngol.* (Stock), 1994, 114, 572-575.
57. Gantz, N.M., Holmes, G.P.: Treatment of patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Drugs*, 1989, 38, 855-862.
58. Gergely, L., Czeglédy, J., Váczi, L. és mtsai.: Studies on the presence of antibodies to EB virus and other herpesviruses in normal children and in infectious mononucleosis. *Acta microbiol. Acad. Sci. Hung.*, 1975, 22, 75-82.
59. Gervais, F., Wills, A., Leyritz, A., és mtsai.: Relative lack of Epstein-Barr Virus (EBV) receptors on B cells from persistently EBV seronegative adults. *J. Immunol.*, 1981, 126, 897-900.
60. Graman, P.S.: Mollaret's Meningitis Associated With Acute Epstein-Barr Virus Mononucleosis. *Arch. Neuro.* 1987, 44, 1204-1205.
61. Gluud, C., Gluud, J., Aldersvile, J. és mtsai.: Prevalence of Hepatitis B Virus Infection in Out-patient Alcoholics. *Infection*, 1984, 12, 72-74.
62. Grasser, F.A., Murray, K., Kremmer, E. és mtsai.: Monoclonal Antibodies Directed against the Epstein-Barr Virus-Encoded Nuclear Antigen 1 (EBNA 1): Immunohistologic Detection of EBNA 1 in the Malignant Cells of Hodgkin's Disease. *Blood*, 1994, 84, 3792-3798.
63. Greenspan, J.S., Greenspan, D., Lennette, E. és mtsai.: Replication of Epstein-Barr Virus Within the Epithelial Cells of Oral "Hairy" Leukoplakia, an AIDS-associated Lesion. *N. Eng. J. Med.*, 1985, 313, 1564-1571.
64. Grierson, H., Purtillo, D.T. : Epstein-Barr Virus Infections in Males with the X-linked Lymphoproliferative Syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1987, 106, 538-545.
65. Grufferman, S.: Discussion of Epidemiologic Studies Assessing the Role of the Epstein-Barr Virus in Hodgkin's Disease. *Yale J. Biol. Med.*, 1987, 60, 329-332.
66. Hanto, D.W., Frizzera, G., Gajl-Peczalska, K. és mtsai.: Epstein-Barr Virus, Immunodeficiency and B-Cell Lymphoproliferation. *Transplantation*, 1985, 39, 461-472.
67. Harabuchi, Y., Yamanaka, N., Kataura, A. és mtsai.: Epstein-Barr virus in nasal T-cell lymphomas in patients with lethal midline granuloma. *Lancet*, 1990, 335, 128-130.
68. Harada, M., Sairenji, T., Takaki, K., és mtsai.: IgM Antibodies to Epstein-Barr Virus-Associated Membrane Antigen in Sera of Infectious Mononucleosis Patients. *Microbiol. Immunol.* 1980, 24, 123-132.

- 69.Harn, H., Chang, J., Wang, M. és mtsai.: Epstein-Barr Virus- Associated Gastric Adenocarcinoma in Taiwan . Hum. Pathol., 1995, 26, 267-271.
- 70.Hedström, S.,A., Mardh, P., Ripa, T: Treatment of Angiose Infectious Mononucleosis with Metronidazole. Scand.J.Infect.Dis., 1978,10,7-9.
- 71.Henle, G., Henle, W., Diehl, V.: Relation of Burkitt's tumor associated herpes-type virus to infectious mononucleosis. Proc Natl. Acad sci. USA, 1968, 59, 94-101.
- 72.Henle,W., Henle ,G.: Epstein-Barr Virus -Related Serology in Hodgkin's disease. Natl Cancer Inst.Monogr., 1973,36,79-84.
- 73.Henle,W., Henle,G., Horwitz, Ch.A.: Epstein-Barr virus specific diagnostic tests in infectious mononucleosis. Hum. Pathology, 1974,5,551-565.
- 74.Henle,W.,Henle, G.: Epstein-Barr Virus-specific Serology in Immunologically Compromised Individuals. Cancer Res., 1981, 41, 4222-4225.
- 75.Hillebrand, G., Castro,L.A. Schleibner, S. és mtsai.: Chronic Epstein-Barr Virus Reactivation After Renal Transplantation : Immunosuprsson With Cyclosporin Versus Azathioprine. Transplantation Proceedings., 1987, XIX, 2179-2180.
- 76.Hislop,W.S., Follett, E., Bouchier, I., és mtsai.: Serological markers of hepatitis-B patients with alcoholic liver disease: a multi-centre survey. J.Clin.Pathol., 1981,34,1017-1019.
- 77.Ho, M., Jaffe, R., Miller,G. és mtsai.: The Frequency of Epstein-Barr Virus Infection and Associated Lymphoproliferative Syndrome After Transplantation and its Manifestation in Children. Transplantation,1988, 45, 719-727.
- 78.Ho, F.C.S., Srivastava, G., Loke, S.L. és mtsai.: Presence of Epstein-Barr Virus DNA in Nasal Lymphomas of B and "T"Cell Type. Hematological Oncology, 1990, 8, 271-281.
- 79.Holmes, G.P., Kaplan, J.E., Stewart,J.A. és mtsai.: A Cluster of Patients With a Chronic Mononucleosis-like Syndrome. JAMA, 1987, 257, 2297-2302.
- 80.Hubscher, S.G., Wiliams, A., Davison, S.M., és mtsai.: Epstein-Barr Virus in Inflammatory Diseases of the Liver and Liver Allografts: An In Situ Hybridization Study. Hepatology, 1994, 20, 899-907.
- 81.Hutt-Fletcher, M.L. : Synergistic Activation of Cells by Epstein-Barr Virus and B -Cell Growth Factor. J. Virol. 1987, 61, 774-781.
- 82.Iezzoni, J., Gaffey, M. J., Lawrence, M.W. és mtsai.: The Role of Epstein-Barr Virus in Lymphoepithelioma-like Carcinomas. Am. J. Clin. Pathol., 1995, 103, 308-315.

83. Joab,I., Triki, H., Saint Martin, J.: Detection of Anti -Epstein-Barr Virus trans-Activator (ZEBRA) Antibodies in Sera from Patients with Human Immunodeficiency Virus. *J. Inf. Dis.*, 1991,163, 53-56.
84. Joncas,H.J., Ghibu, F., Blagdon, M. és mtsai.: A familial syndrome of susceptibility to chronic active Epstein-Barr virus infection. *CMAJ*, 1984, 130, 280-285.
85. Jones, J., Ray, C.G., Minnich, M.S. és mtsai.: Evidence for Active Epstein-Barr Virus Infection in Patients with Persistent Unexplained Illnesses: Elevated Anti-Early Antigen Antibodies. *Ann. Intern. Med.* , 1985, 102, 1-7.
86. John,J., F.J., Shurin, S., Abramowsky, C. és mtsai.: T-Cell Lymphomas Containing Epstein-Barr Viral DNA in Patients with Chronic Epstein-Barr Virus Infection. *N. Engl. J. Med.*, 1988, 318, 733-741.
- 87.Kahan,A., Charriut-Marlangue, C., Kahan, a és mtsai.: Increased expression of Epstein-Barr Virus Receptor on Lymphoblastoid Cell Lines from Subsets of Patients with Rheumatoid Arthritis. *J.Rheumatol*, 1986, 13, 1024-1027.
- 88.Karner, W., Bauer, G.: Activation of a Varicella-Zooster Virus-Specific IgA Response During Acute Epstein-Barr Virus Infection . *J. Med.Virol.*, 1994, 44, 258-262.
89. Kasai, K., Sato, Y., Kameya, T. és mtsai.: Incidence of Latent Infection of Epstein-Barr Virus in Lung Cancers - an Analysis of EBER1 Expression in Lung Cancers by in Situ Hybridization. *J. Pathol*, 1994, 174, 257-265.
- 90.Khan.G., Coatest, P.J. és mtsai.: The Role of Epstein-Barr Virus in the Pathogenesis of Hodgkin's Disease.*J. Pathol.*, 1994, 174, 141-149.
- 91.Kieff,E., Dambaugh, T., Heller, M. és mtsai.: The Biology and Chemistry of Epstein-Barr virus. *J. Inf. Dis.*,1982,146,506-517.
- 92.Kieff, E., : Epstein-Barr Virus - Increasing evidence of Link to Carcinoma. *N. Eng. J. Med.*, 1995, 333,724-725.
- 93.Kikuta, H., Rapp, F.: Enhancement of Epstein-Barr Virus Gene Expressiom by Other Herpesviruses. *Intervirology*, 1988, 29, 281-291.
- 94.Kitagawa, H., Iho, S., Yokochi, T. és mtsai.: Detection of antibodies to the Epstein-Barr virus nuclear antigens in the sera from patients with systemic lupus erythematosus. *Immunology Letters*, 1988, 17, 249-252.

95. Kiyoshi, K., Sato, Y., Kameya, T. és mtsai.: Incidence of latent infection of Epstein-Barr virus in lung cancer - an analysis of EBER1 expression in lung cancers by in situ hybridization. *J. Pathol.*, 1994, 174, 257-265.
96. Klein, G., Klen, E.: The Changing Faces of EBV Research. *Prog. med.Virol.*, 1984, 30, 87-106.
97. Knecht, H., Brousset, P., Bachmann, E.: Latent Membrane Protein 1: A Key Oncogene in EBV-Related Carcinogenesis. *Acta Haematol.*, 1993, 90, 167-171.
98. Koller, M., Kósa, Zs., Simon, M.: Komplex ellenanyag -vizsgálatok mononucleosis infectiosa gyanus esetekben. *Orv.Hetil.*, 1978, 119, 2617-2621.
99. Komaroff, A. L., Buchwald, D.: Symptoms and Signs of Chronic Fatigue Syndrome. *Rev. Infect.Dis.*, 1991, 13 (Suppl 1), S8-S11.
100. Kouri, T., Petersen, J., Rhodes, G. és mtsai.: Antibodies to Synthetic Peptides from Epstein-Barr Nuclear Antigen-1 in Sera of Patients with Early Rheumatoid Arthritis and Preillness Sera. *J.Rheumatol.*, 1990, 17, 1442-1449.
101. Kroenke, K., Wood, D.R., Mangelsdorf, A.D. és mtsai.: Chronic Fatigue in Primary Care. *JAMA*, 1988, 260, 929-934.
102. Kuis, W., Roord, J.J., Zegres, B.J.M. és mtsai.: Heterogeneity of immune Defect in Three children with a Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection. *J. Clin.Immunol.*, 1985, 5, 377-385.
103. Labreque, L. G. , Barnes, D., Fentiman, I.S. és mtsai.: Epstein-Barr Virus in Epithelial Cell Tumors: A Breast Cancer Study. *Cancer Res.*, 1995, 55, 39-45.
104. Landau, Y., Gross, R., Sanilevich, A. és mtsai.: Presence of Infective Epstein-Barr Virus in the Urine of Patients With Infectious Mononucleosis. *J. Med. Virol.*, 1994, 44 229-233.
105. Lebeaut, A: Aspects clinique inhabituels des infections á virus d'Epstein -Barr chez l'enfant. *Press.Med.*, 1988, 17, 613-614.
106. Lee, E.S., Locker, J., Nalesnik, M. és mtsai.: The association of Epstein-Barr Virus with Smooth-Muscle Tumors Occuring After Organ Transplantation. *N.Engl.J.Med.*, 1995, 332, 19-25.
107. Levine, P.H. Stemmermann, G., Lennette, T., és mtsai.: Elevated Antibody Titers to Epstein-Barr Virus, Prior to the Diagnosis of Epstein-Barr -Virus -Associated Gastric Adenocarcinoma. *J. Med.*, 1995, 60, 642-644.
108. Levy, J.A.: A new human herpesvirus: KSHV or HHV8. *Lancet*, 1995, 34, 786.

- 109.Liebowitz, D., Wang,D., Kieff, E. : Orientation and Patching of the Latent Infection Membrane Protein Encoded by Epstein-Barr Virus. *J.Virol.*, 1986, 58, 233-237.
- 110.Liebowitz,D., Kopan, R., Fuchs, E., és mtsai.: An Epstein-Barr Virus transforming Protein-Associates with Vimentin in Lymphocytes. *Mol. Cell.Biol.*, 1987, 7, 2299-2308.
- 111.Liebowitz, D.: Nasopharyngeal Carcinoma: The Epstein-Barr Virus Association. *Semin. in Oncol.*, 1994, 21, 376-381.
- 112.Liebowitz, D.: Epstein-Barr Virus-An Old Dog with New Tricks. *N.Engl.J.Med.*,1995,332, 55-57.
- 113.Li, J., Zhou, B., Dutschman , G., és mtsa.: Association of Epstein-Barr Virus Early Antigen Diffuse Component and Virus-Specified DNA Polymerase Activity. *J. Virol.*, 1987, 61, 2947-2949.
- 114.Lin, J., Zhang, Z., Smith,M.C. és mtsa.: Anti-Human Immunodeficiency Virus Agent 3'-Azido-3'-Deoxythymidine Inhibits Replication of Epstein-Barr Virus.*Antimicrob. Agents Chemother.*, 1988, 32, 265-267.
- 115.Lin, C., Dee, A.N., Chen, W. és mtsai.: Association of Epstein-Barr Virus, Human Papilloma Virus and Cytomegalovirus with Nine Nasopharyngeal Carcinoma Cell Lines. *Lab. Invest.*, 1994, 71, 731-736.
116. Lin, J.C., Lin S.C., Luppi,M. és mtsai.: Geographic Sequence Variation of Latent Membrane Protein 1 Gene of Epstein-Barr Virus in Hodgkin's Lymphomas. *J. Med. Virol.*, 1995, 45, 183-191.
- 117.Lindemalm,C. , Biberfeld, P., Björkholm, M., és mtsai.: Epstein-Barr Virus Associated Antibody Pattern in Untreated Non-Hodgkin Lymphoma Patients.Relationship to Clinical Variables and Lymphocyte Functions. *Int.J.Cancer.*, 1983,32,675-682.
- 118.Lindors,O.K.: Alcoholic liver disease: Pathobiological aspects. *J. Hepatol.* 1995, 23, (Suppl. 1.) 7-15.
- 119.List, A., Greco, F., Vogler, L.B. : Lymphoproliferative Diseases in Immunocompromised Hosts :The Role of Epstein-Barr Virus. *J. Clin. Oncol.*, 1987, 5, 1673-1689.
- 120.Liu,M., Chou,W., Nutter, L. és mtsai.: Antibody Against Epstein-Barr Virus DNA Polymerase Activity in Sera of Patients With Nasopharyngeal Carcinoma. *J Med.Virol.*, 1989, 28, 101-105.
- 121.Lung,M.L., Lam,W.K., So,S.Y., és mtsai.: Evidence, the respiratory tract is major reservoir for Epstein-Barr virus. *Lancet*, 1985,i., 889-892.

122. Luzi, P., Leoncini, L., Funto, I. és mtsai.: Epstein-Barr Virus Infection in Sinonasal non-Hodgkin's Lymphomas. *Virchows Archiv.*, 1994, 425, 121-125.
123. MacMahon, E.M., Glass, J.D., Hayward, S.D.: Epstein-Barr virus in AIDS -related primary central nervous system lymphoma. *Lancet*, 1991, 338, 969-973.
124. Markin, R.S.: Manifestations of Epstein-Barr virus-associated disorders in the liver. *Liver*, 1994, 14, 1-13.
125. Marklund, G., Ernberg, I., Britton, S. és mtsai.: The effect of Tinidazole on Primary EBV Infection and Immunocompetence. *Scand. J. Infect. Dis.*, 1984, 16, 17-23.
126. Marklund, G., Lundberg, C., Nord, C.E. és mtsai.: Evidence of Tinidazole Interference in the Oropharyngeal Inflammatory Process during Infectious Mononucleosis. *Scand. J. Infect. Dis.*, 1986, 18, 503-510.
127. Martin, P.J., Shulman, H.M., Schubach, W.H. és mtsai.: Fatal Epstein-Barr-Virus Associated Proliferation of Donor B Cells After Treatment of Acute Graft-Versus-host Disease with a Murine Anti-T-Cell Antibody. *Ann. Intern. Med.*, 1984, 101, 310-315.
128. Masucci, M.G., Szigety, R., Ernberg, I. és mtsai.: Cell-mediated Immune Reactions in Three Patients with Malignant Lymphoproliferative Diseases in Remission and Abnormally High Epstein-Barr Virus Antibody Titers. *Cancer Res.*, 1981, 41, 4229-4301.
129. Masucci, G., Mellstedt, H., Masucci, M. és mtsai.: Immunological Characterization of Hodgkin's and Non-Hodgkin's Lymphoma Patients with High Antibody Titers against Epstein-Barr Virus-associated Antigen. *Cancer Res.*, 1984, 44, 1288-1300.
130. Masucci, G., Mellstedt, H., Masucci, M. és mtsai.: Analysis of Epstein-Barr Virus - Specific and Non-Specific Immune Functions in a Patient During the Development of a Non-Hodgkin's Lymphoma. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 1987, 23, 379-386.
131. McClain, K., Leach, C., Jenson, B., és mtsai.: Association of Epstein-Barr Virus with Leiomyosarcoma in Young People with AIDS. *N. Eng. J. Med.*, 1995, 332, 12-18.
132. Merino, F., Henle, W., Ramirez-Duque, P.: Chronic Epstein-Barr Virus Infection in Patients with Chediak-Higashi Syndrome. *J. Immunol.*, 1986, 6, 299-305.
133. Miller, G.: Epstein-Barr Virus-Immortalization and Replication. *N. Eng. J. Med.*, 1984, 310, 1255-1256.
134. Miller, G.: The Switch between Latency and Replication of Epstein-Barr Virus. *J. Inf. Dis.*, 1990, 161, 833-844.
135. Milbauer, J.J.: Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection. *JAMA*, 1987, 258, 907.

136. Mochanko, K., Fejes, M., Brezavsek, D.M., és mtsai: The Relation Between Epstein-Barr Virus Antibodies and Clinical Symptomatology and immunodeficiency in patients with Hodgkin's Disease. *Cancer*, 1979, 44, 2065-2070.
137. Mori, M., Watanabe, M., Tanaka, S.: Epstein-Barr Virus-Associated Carcinomas of the Esophagus and Stomach. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1994, 118, 998-1001.
138. Mueller, N.: Epidemiologic Studies Assessing the Role of the Epstein-Barr Virus in Hodgkin's Disease. *Yale J. Biol. Med.*, 1987, 60, 321-327.
139. Mueller, N., Evans, A., Harris, N.: Hodgkin's disease and Epstein-Barr Virus. *N. Engl. J. Med.*, 1989, 320, 989-95.
140. Neel, H.B., Taylor, W.F. : Epstein-Barr Virus-Related Antibody. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 1990, 116, 1287-1290.
141. Nemerow, G.R., Cooper, N.: Early Events in the Infection of Human B Lymphocytes by Epstein-Barr Virus: The Internalization Process. *Virology*, 1984, 132, 186-198.
142. Niederman, J.C., Evans, A.S., Subrahmanyam, L. és mtsai. : Prevalence, incidence and persistence of EB virus antibody in young adults. *N. Engl. J. Med.* 1970, 282, 361-365.
143. Niederman, C.J. : Chronicity of Epstein-Barr Virus Infection. *Ann. Intern. Med.*, 1985, 102, 119-121.
144. Niedobitek, G., Young, L.S.: Epstein-Barr virus persistence and virus-associated tumours. *Lancet*, 1994, 343, 333-335.
145. Niedobitek, G., Agathangelou, A., Finerty, S., Tierney, R.: Latent Epstein-Barr Virus Infection in Cotton top Tamarins. *Am. J. Pathol.*, 1994, 145, 969-978.
146. Oda, Y., Okada, Y., Katsuda, S. és mtsai.; Immunohistochemical Study on the Infection of Herpes Simplex Virus, Human Cytomegalovirus, and Epstein-Barr Virus in Secondary Diffuse Interstitial Pneumonia. *Hum. Pathol.*, 1994, 25, 1957-1062.
147. Okamoto, H., Usuda, S., Imai, M. és mtsai: Antibody to the Receptor for Polymerized Human Serum Albumin in Acute and Persistent Infection with Hepatitis B Virus. *Hepatology*, 1986, 6, 354 -359.
148. Okano, M., Thiele, G. Davis, J.R. és mtsai.: Adenovirus Type-2 in a Patient with Lethal Colonic Ulcer and Chronic Epstein-Barr Virus Infection. *Ann. Intern. Med.*, 1988, 108, 693-699.
149. Orholm, M., Aldershville, J., Tage-Jensen, U., és mtsai: Prevalence of hepatitis B virus infection among alcoholic patients with liver disease. *J. Clin. Pathol.*, 1981, 34, 1378-1380.

150. Pelletier, G., Segond, P., Attali, P. és mtsai.: Étude phenotypique des lymphocytes T sanguins au cours des hepatopathies alcooliques. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1984, 8, 911-914.
151. Perrin, D., Bignon, D.J., Beaujard, E. és mtsai.: Population de lymphocytes T circulants chez les patients atteints de cirrhose alcoolique. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1984, 8, 907-910.
152. Olson, G.B., Kanaan, M.N., Kelley, M.L., és mtsai.: Specific allergen-induced Epstein-Barr nuclear antigen-positive B cells from patients with chronic-active Epstein-Barr virus infection. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1986, 78, 315-320.
153. Pagano, J.S.: Epstein-Barr Virus: Culprit or Consort. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 1750-1751.
154. Pallesen, G., Hamilton-Duton, S.J. Rowe, M.: Expression of Epstein-Barr virus latent gene products in tumor cells of Hodgkin's disease. *Lancet*, 1991, 337, 320-322.
155. Papadopoulos, E.B., Ladanyi, M., Emanuel, D. és mtsai.: Infusions of Donor Leukocytes to Treat Epstein-Barr Virus-Associated Lymphoproliferative Disorders After Allogenic Bone Marrow Transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 1994, 330, 1185-91.
156. Papatheoridis, G.V., Delladetsima, J.K., Kavallierou, L. és mtsai.: Fulminant hepatitis due to Epstein-Barr virus infection. *J. Hepatol.*, 1995, 23, 348-350
157. Patmanathan, R., Prasad, U., Sadler, R., és mtsai.: Clonal Proliferation of Cells Infected with Epstein-Barr Virus in Preinvasive Lesions Related to Nasopharyngeal Carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 1995 333, 693-698.
158. Portnoy, J., Ahronheim, F., Ghibu, F., és mtsai.: Recovery of Epstein-Barr Virus from Genital Ulcer. *N. Engl. J. Med.*, 1984, 311, 966-968.
159. Posthuma, E.F.M., Westerndorp, R. G. J., Sluys Veer, A. vd. és mtsai.: Fatal infectious mononucleosis: a severe complication in the treatment of Crohn's disease with azathioprine. *GUT*, 1995, 36, 311-313.
160. Prévot, S., Nérès, J., Saint Maur, P.P.: Detection of Epstein Barr virus in an leiomyomatous neoplasm in an adult human immunodeficiency virus 1-infected patients. *Virchows Archiv*, 1994, 425, 321-325.
161. Purtillo, D.T., Paquin, L.A., Sakamoto, K. és mtsai.: Persistent Transfusion-Associated Infectious Mononucleosis with Transient Acquired Immunodeficiency. *Amer. J. Med.*, 1980, 68, 437-440.

162. Purtillo, D.T., Zelkowitz, L. Harada, S. és mtsai.: Delayed Onset of Infectious Mononucleosis Associated with Acquired Agammaglobulinemia and Red Cell Aplasia. *Ann.Intern. Med.*, 1984, 101, 180-186.
163. Rahman, M. A., Kingsley, L.A., Breining, M.K.: Enhanced Antibody responses to Epstein-Barr Virus in HIV-Infected Homosexual Men. *J. Inf. Dis.*, 1989, 159, 472-479.
164. Rapp, C.E., Heweston, F.: Infectious Mononucleosis and Epstein Barr Virus. *Am.J.Dis.Child.*, 1978, 132, 78-86.
165. Rickinson, A.B.: Chronic, symptomatic Epstein-Barr virus infection. *Immunology Today*, 1986, 7, 13-14.
166. Rickinson, A.B., Gregory, C.D.: Burkitt's lymphoma. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1988, 82, 657-659.
167. Rinaldo, C.R., Kingsley, L., Lyter, D.W.: Association of HTLV-III with Epstein-Barr Virus Infection and Abnormalities of T Lymphocytes in Homosexual Men. *J. Inf. Dis.*, 1986, 154, 556-561.
168. Rochford, R., Moiser, D., : Immunobiology of Epstein-Barr Virus-Associated Lymphomas. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1994, 71, 256-259.
169. Rhodes, G., Rumpold, H., Kurki, P.: Autoantibodies in Infectious Mononucleosis have Specificity for the Glycine-Alanine Repeating Region of the Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen. *J. Exp. Med.*, 1987, 105, 1026-40.
170. Rooney, C.M., Smith, C.A., Ng, C.Y. és mtsai.: Use of gene-modified virus-specific T lymphocytes to control Epstein-Barr -virus-related lymphoproliferation. *Lancet*, 1995, 345, 9-13.
171. Rosai, J.: "Lymphoepithelioma-like" thymic carcinoma: another tumor related to Epstein-Barr Virus? *N. Engl. J. Med.*, 1985, 312, 1320-1321.
172. Rossi, A, Roncella, S., Calabro, M.L. és mtsai.: Infection of Epstein- Barr virus-transformed lymphoblastoid B cells by the human immunodeficiency virus: evidence for a persistent and productive infection leading to B cell phenotypic changes. *Eur. J. Immunol.*, 1990, 20, 2041-2049.
173. Sany, J.: Quel est le role du virus d'Epstein-Barr dans la pathogenie des connectives. *Presse Med.*, 1987, 16, 725-728.
174. Sato, T.: Acute Epstein- Barr virus infection and diffuse large - cell lymphoma. *J. Inf.*, 1985, 10, 265-267.

- 175.Saphiro, S.R., McClain, K., Frizzera, G., és mtsai.: Epstein-Barr Virus Associated B Cell Lymphoproliferative Disorders Following Bone Marrow Transplantation. *Blood*, 1988, 71, 1234-1243.
- 176.Saphiro,R.S.: Epstein-Barr Virus-Associated B-Cell Lymphoproliferative Disorders in Immunodeficiency: Meeting the Challenge. *J.Clin. Oncol.*, 1990, 8, 370-373.
- 177.Saunders, J.B.: Alcoholic liver disease in the 1980s. *Brit. Med. J.*, 1983,287,1819-1821.
- 178.Saunders, J.B., Wodak,A.D., Williams, R. : What determines susceptibility to liver damage from alcohol? *J.Roy.Soc.Med.*, 1984, 77, 204 -216.
- 179.Sawyer,R.,N., Evans, A.S., Niederman,J.C. és mtsai.: Prospective Studies of a Group of Yale University Freshmen. I. Occurence of Infectious Mononucleosis. *J. Inf. Dis.*, 1971, 123, 263-270.
- 180.Sculley,D.G., Sculley, T.B., Pope, J.H. és mtsai.: Reactions of Sera from Patients with Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus Erythematosus and Infectious Mononucleosis to Epstein-Barr Virus-induced Polypeptides. *J.Gen. Virol.*, 1986,67,2253-2258.
- 181.Sculley, T.B., Moss, D.J., Hazelton, R.A.: Detection of Epstein -Barr Virus Strain Variants in Lymphoblastoid Cell Lines "Spontaneously"Derived from Patients with Rheumatoid Arthritis, Infectious Mononucleosis and Normal Controls.*J. Gen. Virol.* 1987, 68, 2069-2078.
- 182.Sculley, T.B., Cross, S.M., Borrow, P. és mtsai.: Prevalence of Antibodies to Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen 2B in Persons Infected with the Human Immunodeficiency Virus. *J. Inf. Dis.*, 1988, 158, 181-192.
- 183.Schlesinger, R.D., Crelisten, G.L.: Infectious mononucleosis dominated by neurologic symptoms and signs. *CMAJ* , 1977, 117,652-653.
- 184.Schleupner,C.,J., Overall, J.C. : Infectious mononucleosis and Epstein-Barr virus. *Postgrad. Med.*, 1979,65,83-89.
- 185.Schlaifer, D., Rigal-Huguet, F., Robert, A.és mtsai. : Epstein-Barr virus in familial Hodgkin's disease. *Brit. J. Haematol.*, 1994, 88, 636-638.
- 186.Schnipper,L.E.: The Epstein-Barr Virus and Human Lymphoproliferative Disorders. *Prog. Hematol.*, 1981, 12, pp. 275-297.
- 187.Schmader, K.E., Horst, C.M., Klotman, M.E.: Epstein-Barr Virus and the Elderly Host. *Rev. Inf. Dis.*1989, 11,64-73.

188. Shore, A., Klock, R., Lee, P. : Impaired Late Suppression of Epstein-Barr Virus (EBV)-Induced Immunoglobulin Synthesis: A Common Feature of Autoimmune Disease., *J. Clin. Immunol.*, 1989, 9, 103-110.
189. Sixbey, J.W., Nedrud, J.G., Raab-Traub, N.,: Epstein-Barr Virus Replication in Oropharyngeal Epithelial Cells. *N.Engl.J.Med.*, 1984, 310, 1225-1230.
190. Sixbey, J.W., Lemon, S.M., Pagano, J.P.: A Second Site for Epstein-Barr Virus Shedding: The Uterine Cervix. *Lancet*, 1986, ii., 1122-1124.
191. Souza, Y., Freese, U.K., Greenspan, D. és mtsai.: Diagnosis of Epstein-Barr Virus Infection in Hairy Leukoplakia by Using Nucleic Acid Hybridization and Noninvasive Techniques. *J. Clin. Microbiol.*, 1990, 28, 2775-2778.
192. Straus, S.E., Tosato, G., Amstrong, G., és mtsai.: Persisting Illness and Fatigue in Adults with Evidence of Epstein-Barr Virus Infection. *Ann. Intern. Med.*, 1985, 102, 7-16.
193. Straus, S., Cohen J.I., Tosato, G. és mtsai.: Epstein-Barr Virus Infections: Biology, Pathogenesis and Management. *Ann. Intern. Med.*, 1993, 118, 45-48.
194. Sugihara, K., Reupke, H, Schmidt-Westhausen, A . és mtsai: Negative staining EM for the detection of Epstein -Barr virus in oral hairy leukoplakia. *J.Oral.Pathol.Med.*, 1990, 19, 367-370.
195. Sullivan, J.L., Woda, H.G., Herrold, H.G. és mtsai.: Epstein-Barr Virus-Associated Hemophagocytic Syndrome: Virological and Immunopathological Studies. *Blood*, 1985, 65, 1097-1104.
196. Sullivan J.L. : Epstein-Barr Virus Lymphoproliferative Disorders. *Semin. Hematol.* 1988, 25, 269-279.
197. Sumaya, C.V., Henle, W., Henle, G. és mtsai.: Seroepidemiological study of Epstein-Barr virus infection in a rural community. *J. Inf. Dis.*, 1975, 122, 401-409.
198. Sumaya, C.V., Ench, Y. : Epstein-Barr Virus Infectious Mononucleosis in Children. I. Clinical and Laboratory Findings. *Pediatrics*, 1985, 75, 1003-1010.
199. Sumaya, C., V. : Serological Testing for Epstein-Barr Virus - Developments In Interpretation. *J. Inf. Dis.*, 1985, 151, 984- 998.
200. Sumaya, C.V., Boswell, R.N., Ench, Y. és mtsai.: Enhanced Serological and Virological Findings of Epstein-Barr Virus in Patients with AIDS and AIDS Related Complex. *J. Inf. Dis.* 1986, 154, 864-870.

201. Sumaya, C.V., Ench, Y.: Epstein Barr Virus Infection in Families: The Role of Children With Infectious Mononucleosis. *J. Inf. Dis.*, 1986, 154, 842-850.
202. Schuckit, M.A.: Genetics and the Risk for Alcoholism. *JAMA*, 1985, 254, 2614-2617.
203. Svedmyr, E., Jondal, M., Henle, W. és mtsai.: EBV specific killer T cells and serologic responses after onset of infectious mononucleosis. *J. Clin. Lab. Immunol.*, 1978, 1, 225-232.
204. Swartz, M.N. : The Chronic Fatigue Syndrome - One Entity or Many? *N. Engl. J. Med.*, 1988, 319, 1726-1728.
205. Szigeti, R., Rabin, H., Timár, L. és mtsai.: Leukocyte Migration Inhibition Detects Cross-Reacting Antigen between Cells Transformed by Epstein-Barr Virus (EBV) and EBV-like Simian Viruses. *Intervirology*, 1986 26, 121-128.
206. Szűcs, Gy., Ternák, G.. Epstein-Barr virus capsid antigén (VCA) kimutatása mononucleosisos beteg lymphocita tenyészetében. *Orv. Hetil.*, 1977, 118, 1891-1892.
207. Tatsumi, E., Harada, S., Kuszynszki C. és mtsai.: Catalogue of Epstein-Barr Virus (EBV) Receptors on Human Malignant and Non-Malignant Hematopoietic Cell Lines. *Leuk. Res.* 1985, 9, 234-238.
208. Ternák, G., Szűcs, Gy., Nemes, Zs. és mtsai.: Klinikai, laboratóriumi és serológiai megfigyelések mononucleosis infectiosában. *Orv. Hetil.* 1981, 122, 569-575.
209. Ternák, G., Új, M., Szűcs, Gy és mtsai.: Epstein-Barr virus markerek szeroepidemiológiai vizsgálata infektológiai osztály nem mononucleosisos beteganyagában. *Orv. Hetil.* 1995, 136 2727-2730.
210. Thomas, J.A., Cotter, F., Hanby, A. és mtsai. : Epstein-Barr Virus-Related Oral T-Cell Lymphoma Associated With Human Immunodeficiency Virus Immunosuppression. *Blood*, 1988, 81, 3350-3356.
211. Thorley-Lawson, D.A.: Basic Virological Aspects of Epstein-Barr Virus Infection. *Semin. Hematol.*, 1988, 25, 247-260.
212. Timár, L., Koller, M. és Budai J.: Epstein-Barr -virus fertőzések gyermekkorban. *Orv. Hetil.*, 1981, 122, 871-875.
213. Timár, L., Koller, M. , Szigeti, R. és mtsai.: Immunológiai vizsgálatok gyermekkori mononucleosis infektiosában. *Orv. Hetil.*, 1982, 123, 2709-2712.
214. Timbury, M.C., Edmond, E.: Herpesviruses. *J. Clin. Pathol.*, 1979, 32, 859-881.

215. Tokioka, T., Shimamoto, Y., Nagumo, F. és mtsai.: New Cell Line from Hairy -Cell Leukaemia Producing Interleukin -6 after Epstein-Barr Virus Immortalization. *Acta Haematol.*, 1994, 92, 8-13.
216. Tsai, C.S., Ritch, R., Straus, S.: Antibodies to Epstein-Barr Virus in Iridocorneal Endothelial Syndrome. *Arch. Ophthalmol.*, 1990, 108, 1572-1576.
217. Tsega, E., Mengesha, B., Hansson, G., és mtsai.: Serological and demographic survey of Epstein-Barr virus infection in Ethiopia. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1987, 81, 677-680.
218. Yefenof, E., Bakács, T., Einhorn, L. és mtsai.: Epstein-Barr Virus (EBV) Receptors, Complement Receptors, and EBV Infectibility of Different Lymphocyte Fractions of Human Peripheral Blood. I. *Cell. Immunol.*, 1978, 35, 34-42.
219. Young, L.S., Clark, D., Sixbey, J.W.: Epstein-Barr Virus Receptors on Human Pharyngeal Epithelia. *Lancet*, 1986, i., 240-242.
220. Venkitaraman A.R., Lenoir, G.M., John, T.J.: The seroepidemiology of Infection Due to Epstein-Barr Virus in Southern India. *J. Med. Virol.*, 1985, 15, 11-16.
221. Vergnon, J.M., Vincent, M., Mornex, J.F. és mtsai.: Cryptogenic Fibrosing Alveolitis and Epstein-Barr Virus: An Association? *Lancet*, 1984, ii., 721-768.
222. Vilde, J., Perronne, C., Huchon, A.: Association of Epstein-Barr virus with lethal midline granuloma. *N.Eng.J.Med.*, 1985, 313, 1161.
223. Vonka, V., Hirsch, I.: Epstein-Barr-Virus Nuclear Antigen. *Prog. med. Virol.* 1982, 28, 145-179.
224. Warner, H.B., Carp, R.I.: Multiple Sclerosis Etiology - an Epstein-Barr Virus Hypothesis. *Med. Hypothesis*, 1988, 25, 93-97.
225. White, P.: Fatigue syndrome: neurasthenia reviewed. *Brit. Med. J.*, 1989, 298, 1199-2000.
226. Weiss, L.M., Movahed, L.A., Warnke, R.A. és mtsai.: Detection of Epstein-Barr Viral Genomes in Reed-Sternberg Cells of Hodgkin's Disease. *N.Eng.J.Med.*, 1989, 320, 502-506.
227. Woodward, C.G., Cox, R.A.: Epstein-Barr virus serology in the chronic fatigue syndrome. *J. Infection*, 1992, 24, 133-139.
228. Zhang, H.Y., Qu, G., Deng, Z.W., és mtsai.: Epstein-Barr virus DNA in nasopharyngeal biopsies. *Virus Res.*, 1989, 12, 53-60.
229. Zimmer, U., Adlinger, H.K., Lenoir, G.M., és mtsai.: Geographical Prevalence of Two Types of Epstein-Barr Virus. *Virology*, 1986, 154, 56-66.

230. Zuckermann, A.J.: Principles and Practice of Clinical Virology, John Wiley and Sons, 3rd. Edition , 1994, pp. 109-133.