

**Szent István Egyetem**  
**Állatorvos-tudományi Doktori Iskola**

**Egy igazolt kullancsencefalitisz góc 4 éves  
terepi kutatása és kapcsolódó  
járványtani elemzések, laboratóriumi vizsgálatok**

PhD értekezés

**Zöldi Viktor**

Budapest

2015

Szent István Egyetem  
Állatorvos-tudományi Doktori Iskola

**Témavezető:**

.....  
**Dr. Egyed László**  
MTA Agrártudományi Kutatóközpont  
Állatorvos-tudományi Intézet

Készült 8 példányban. Ez a(z) .... számú példány.

.....  
Zöldi Viktor

*„Igen, az ötletek szépek, jók, rajtuk múlik a világegyetem sorsa.  
Lehet, hogy ez is ilyen ötlet. Oké, s mert ilyen,  
meg kell szenvedni érte. A silány ötletek jönnek és elmúlnak,  
mint a gyufaláng. Ezért a nagy ötletért tenni kell.  
És sokat kell tenni. És meggyőzőnek kell lenni.”*

**Darvasi László**

(D. L.: Ez egy ilyen csúcs, Magvető, Budapest, 2014)

# Tartalomjegyzék

<b>1. ÖSSZEFOGLALÁS</b> .....	8
<b>2. BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK</b> .....	10
<b>3. IRODALMI ÁTTEKINTÉS</b> .....	13
<b>3.1. A kullancsencefalitisz vírus</b> .....	13
3.1.1. Történeti előzmények .....	13
3.1.1.1. A vírus felfedezése, az első vírusizolálások .....	13
3.1.1.2. Az alimentáris terjedési út felfedezése .....	14
3.1.1.3. Az első magyarországi vizsgálatok .....	15
3.1.2. Rendszertan .....	16
3.1.3. A vírus szerkezete .....	17
<b>3.2. A vírus körforgása a természetben</b> .....	19
3.2.1. A kullancsencefalitisz vírus ökológiája .....	19
3.2.1.1. A természeti góc fogalma .....	19
3.2.1.2. A vírus természeti ciklusa és átviteli útjai .....	20
3.2.2. A vektor legfontosabb biológiai tulajdonságai .....	22
3.2.2.1. A kullancsencefalitisz vírus természetes vektorai .....	22
3.2.2.2. A közönséges kullancs fejlődési ciklusa és életmódja .....	24
3.2.2.3. A közönséges kullancs táplálékkeresése .....	25
3.2.2.4. A közönséges kullancs táplálkozása .....	26
3.2.3. Alkalmas gazdaszervezetek .....	27
<b>3.3. A kullancsencefalitisz fertőzés jellemzői</b> .....	29
3.3.1. Klinikai tünetek .....	29
3.3.2. Diagnózis .....	30
3.3.3. A fertőzést kísérő szövettani elváltozások .....	30
<b>3.4. A kullancsencefalitisz epidemiológiája</b> .....	31
3.4.1. Európai helyzetkép .....	31
3.4.2. Hazai helyzetkép .....	33
<b>3.5. Megelőzési lehetőségek</b> .....	34
<b>3.6. Bevezetés az elvégzett kutatómunkához</b> .....	36

<b>4. ANYAG ÉS MÓDSZERTAN</b> .....	37
<b>4.1. A kullancsencefalitisz hazai epidemiológiája</b> .....	37
4.1.1. A fertőzőbeteg-jelentő rendszer megbetegedési adatainak elemzése .....	37
4.1.1.1. Trendvizsgálat .....	38
4.1.1.2. Térepidemiológiai vizsgálat .....	38
4.1.1.3. Kockázatelemzés .....	38
4.1.1.4. Alkalmazott szoftverek .....	39
4.1.2. A tej-közvetítette kullancsencefalitisz járványok elemzése .....	39
<b>4.2. A kullancsencefalitisz góc vizsgálata</b> .....	40
4.2.1. A gyűjtőterület .....	40
4.2.2. Meteorológiai adatok .....	42
4.2.3. A kullancsok gyűjtése, vizsgálata és adataik feldolgozása.....	42
4.2.4. A kistrágsálók gyűjtése, adataik feldolgozása .....	43
<b>4.3. Kullancsok táplálékkereső aktivitásának 24 órás vizsgálata</b> .....	44
4.3.1. A vizsgálati terület .....	44
4.3.2. Meteorológiai adatok .....	45
4.3.3. A kullancsok gyűjtése .....	45
4.3.4. A kisemlősök gyűjtése .....	45
<b>4.4. Kullancsencefalitisz vírus-fertőzés dózisfüggésének vizsgálata</b> .....	46
4.4.1. Kísérleti elrendezés .....	46
4.4.2. A kísérleti állatok és a fertőzővírus inokulum előállítása .....	46
4.4.3. Immunhisztokémiai festés .....	47
4.4.4. Vírusneutralizációs próba .....	47
<b>5. EREDMÉNYEK</b> .....	48
<b>5.1. A kullancsencefalitisz hazai epidemiológiája</b> .....	48
5.1.1. A fertőzőbeteg-jelentő rendszerből származó adatok elemzésének eredményei .....	48
5.1.1.1. Trendvizsgálat .....	48
5.1.1.2. Térepidemiológiai vizsgálatok .....	48
5.1.2. A tej-közvetítette kullancsencefalitisz járványok elemzésének eredményei .....	53
<b>5.2. A kullancsencefalitisz góc-kutatás eredményei</b> .....	57
5.2.1. Meteorológiai adatok .....	57
5.2.2. Az 1-es gyűjtőhely .....	58
5.2.2.1. Kullancsgyűjtés .....	58
5.2.2.2. Kisemlős csapdázás .....	59
5.2.2.3. Vírusizolálás kullancsokból .....	60

5.2.2.4. A rágcsálók szeropozitivitása .....	61
5.2.3. A 2-es gyűjtőhely .....	61
5.2.4. A kisméltós fertőzöttség és a szubadult kullancsok tömegessége közti összefüggés ...	62
5.2.5. A kisméltós fajok szeropozitivitásbeli különbségei az 1-es gyűjtőhelyen.....	62
5.2.6. A szeropozitivitás, valamint a nem és kor közötti összefüggés az 1-es gyűjtőhelyen...	62
<b>5.3. Kullancsok táplálékkereső aktivitásának 24 órás vizsgálata .....</b>	<b>63</b>
5.3.1. A kullancsgyűjtés és a kisméltóscsapdázás eredményei .....	63
5.3.2. A napkelte környéki aktivitás .....	65
5.3.3. A napnyugta környéki aktivitás .....	65
5.3.4. A nappali és éjszakai kereső aktivitás.....	67
<b>5.4. Kullancsencefalitisz vírus-fertőzés dózisfüggése rágcsálókban.....</b>	<b>67</b>
5.4.1. Klinikai tünetek .....	67
5.4.2. Immunhisztokémiai festés és szövettan.....	67
5.4.2.1. Intramuszkuláris fertőzés .....	67
5.4.2.2. Orális fertőzés .....	68
<b>6. MEGBESZÉLÉS .....</b>	<b>70</b>
<b>7. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK.....</b>	<b>83</b>
<b>8. IRODALOMJEGYZÉK .....</b>	<b>85</b>
<b>9. A KUTATÁSI EREDMÉNYEK KÖZLÉSEI.....</b>	<b>92</b>
9.1. A témában megjelent tudományos publikációk .....	92
9.2. A témában tartott előadások .....	92
9.3. A témában készített tudományos poszterek .....	94
9.4. Egyéb közlemények referált folyóiratokban .....	95
<b>FOTÓMELLÉKLET.....</b>	<b>96</b>
<b>10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....</b>	<b>107</b>

## Az alkalmazott rövidítések és feloldásuk

<b>DMEM-HG</b>	Dulbecco's Modified Eagle Medium, high glucose
<b>ECDC</b>	European Centre for Disease Prevention and Control (Európai Betegségmegelőző és Járványügyi Központ)
<b>ELISA</b>	enzyme-linked immunosorbent assay
<b>FSME</b>	Frühsommer-Meningoenzephalitis (kullancsencefalitisz elleni vakcina)
<b>HBB</b>	hierarchikus Bayes-becslés
<b>IgG</b>	immunglobulin G
<b>KE</b>	kullancsencefalitisz
<b>KEKKH</b>	Közigazgatási és Elektronikus Közszolgáltatások Központi Hivatala
<b>KEV</b>	kullancsencefalitisz vírus
<b>LB</b>	Lyme-borreliózis
<b>MTA ATK ÁOTI</b>	Magyar Tudományos Akadémia Agrártudományi Kutatóközpont Állatorvos-tudományi Intézet
<b>NÉBIH</b>	Nemzeti Élelmiszerlánc-biztonsági Hivatal
<b>NMRI</b>	Naval Medical Research Institute
<b>OEK</b>	Országos Epidemiológiai Központ
<b>OKI</b>	Országos Környezetegészségügyi Intézet
<b>OMSZ</b>	Országos Meteorológiai Szolgálat
<b>PBS</b>	foszfát-pufferes sóoldat
<b>PFU</b>	plaque-forming unit (plakkformáló egység)
<b>RNS</b>	ribonukleinsav
<b>SIA</b>	standardizált incidenciarányszám
<b>SIH</b>	standardizált incidenciahányados

az alkalmazott mértékegység-rövidítések: **µl** (mikroliter), **ml** (milliliter), **g** (gramm)

# 1. ÖSSZEFOGLALÁS

A kullancsencefalitisz vírus természeti ciklusa összetett problémarendszer, melynek sikeres vizsgálata csak több tudományterület együttes művelésével lehetséges. A jelen értekezésben ismertetett munka során járványtani, ökológiai, állattani-parazitológiai és virológiai oldalról is igyekeztünk megközelíteni ezt a kérdéskört. A fertőzőbeteg-jelentő rendszerben rutinszerűen gyűjtött, több egymást követő évre vonatkozó kullancsencefalitisz megbetegedéseket részletesen elemeztük, különös tekintettel azok térkomponensére, valamint az élelmiszer-eredetű fertőzések jellemzőire. Egy természetes kullancsencefalitisz gócot 4 éven keresztül, terepi vizsgálattal kutattunk. A közönséges kullancs táplálékkeresési aktivitását terepen, a kisemlősök rezervoárszerepét laborkísérletben vizsgáltuk.

Elsőként végeztük el a kullancsencefalitisz és a Lyme-borreliózis hazai bejelentett járványügyi adatainak párhuzamos, településszintű vizsgálatát. Az adatok időbeli és a térbeli jellegzetességeinek elemzésére leíró epidemiológiai módszereket alkalmaztunk. Vizsgálatunk igazolta, hogy a kullancsencefalitisz és Lyme-borreliózis incidenciája 1998 és 2008 között Magyarországon főként a nagyobb tengerszint feletti magasságú, erdővel borított helyeken volt emelkedett értékű.

Első alkalommal vizsgáltuk meg átfogóan a Magyarországon ismertté vált, élelmiszer-eredetű kullancsencefalitisz fertőzések adatait. Munkánk felhívja a figyelmet arra, hogy az ország földrajzilag jól körülhatárolható részein folyamatosan számítani lehet a kullancsencefalitisz alimentáris úton történő, mind sporadikus, mind járványos méretű terjedésére, továbbá arra, hogy az utóbbi években az összes humán kullancsencefalitisz megbetegedés egyre nagyobb hányadát tették ki a tej által közvetített esetek.

Első alkalommal végeztünk folyamatos adatgyűjtést egy működő kullancsencefalitisz gócban és rögzítettünk a kullancs–vírus–kisrágcsáló átviteli ciklusra vonatkozó virológiai-ökológiai adatokat. A vírusprevalencia a kullancsokban alacsony volt (3 pozitív pool az 1-es gyűjtőhelyünkön fogott 7247 kullancsból, amely jó közelítéssel 3 pozitív kullancsegyednek és így 0,404%-os prevalenciának feleltethető meg), akárcsak a szeropozitív rágcsálók gyakorisága (42 pozitív savó a megvizsgált 823-ból, 5,1%). A pozitív kullancsok és rágcsálók fogási helyei nem mutattak tökéletes átfedést az általunk alkalmazott, 10 x 10 méteres mintavételi egységekből álló rendszerben. Az adott időpontban



kockázatnak kitett terület mindig csak néhány m<sup>2</sup>-re terjedt ki, és elhelyezkedése évről-évre változott. A klíma, a szárazság kivételével, eredményeink alapján nem volt befolyással a vírusprevalenciára. A csapdázási adataink alapján feltételezhető rövid élettartam és alacsony téli túlélési arány alapján az év eleji rágcsálópopuláció szeronegatívnak tekinthető.

A közönséges kullancs (*Ixodes ricinus*) táplálékkereső aktivitásának vizsgálatával rámutattunk arra, hogy a nimfák napszakos aktivitása napkelte után fokozódott, feltételezhetően nem függetlenül a fény mennyiség növekedésétől, valamint a lárvák és nimfák korábban jellemző nappali aktivitása augusztus-szeptemberben éjjelire fordult. A napnyugta utáni órákat tekintve ez már korábban, júliusban megtörtént, és összefüggésben volt a helyi rágcsálópopuláció denzitásának növekedésével. Mivel a rágcsálófogások döntő hányadát (86%-át) az éjjeli aktivitású sárganyakú erdeiegér (*Apodemus flavicollis*) egyedei tették ki, és az összes rágcsáló 74%-át 23:20 és 05:20 óra között fogtuk, az éjjelire forduló aktivitás a gazdaszervezet jelenlétéhez való alkalmazkodás jele is lehet. Eredményeink azt jelzik, hogy olyan környezeti tényezők, mint például a fény mennyiség, vagy a legfőbb gazdaszervezetnek minősülő kisemlősök egyedsűrűségének megváltozása képesek lehetnek befolyásolni az *I. ricinus* táplálékkereső aktivitását.

Mivel sem a kullancsok, sem a vadon élő rágcsálók populációja nem irtható, illetve szabályozható hatékonyan, járványtani szempontból nem sok lehetőség nyílik egy kullancsencefalitisz természeti góc felszámolására. Amennyiben viszont a természeti góc azonosításra került, a működését jellemző tényezők folyamatos megfigyelése segíthet abban, hogy meghatározzuk a hozzá kapcsolódó, lehetséges humán kockázatot. Így a gócterület létezésére fel kell hívni a helyi lakosság figyelmét és ismertetni kell velük a védekezés lehetséges eszközeit. Utóbbiak közül kiemelkedő fontosságú a védőoltás, a nyers tej fogyasztás előtti forralása, a rendszeres és gondos „kullancsvizit”, valamint az e célra engedélyezett, bőrfelületen és/vagy ruházaton alkalmazható repellens készítmények tudatos alkalmazása.

Először nyertünk számszerű bizonyítékot a kullancsencefalitisz vírus-fertőzésre rezisztens pirók erdeiegér (*Apodemus agrarius*) és az arra fogékony NMRI laboregér által mutatott eltérő immunválaszra. Eredményeink azt mutatják, hogy a kullancsencefalitisz vírussal történő fertőzés nyomán nemcsak a pocok fajok, hanem bizonyos körülmények között az Apodemus-fajok is áteshetnek klinikai tünetek nélkül lezajló, gyógyuló encefalitiszen, továbbá, hogy nem az elégtelen, szerzett, hanem a gyenge veleszületett immunválasz állhat az NMRI laboregér vírussal szembeni érzékenységének hátterében.

## 2. BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK

A *Flaviviridae* családba tartozó kullancsencefalitisz vírus által okozott zoonózis a leggyakoribb vírus okozta, kullancsok által terjesztett betegség Közép-Európában. A kórokozó eurázsiai elterjedésű, Franciaország keleti határától a Japán szigetekig széles sávban előfordul. Elterjedési területén nem egyenletes gyakorisággal okoz megbetegedéseket. Olyan régiókban, ún. természeti gócokban a leggyakoribb, ahol az átvitel szempontjából kedvező feltételek adóttak, azaz nagy számban fordul elő a vírust fenntartani és terjeszteni képes kullancs, valamint a kullancsok számára alkalmas gazdaként, a vírus számára pedig rezervoárként szolgáló állatfajok (Süss 2003).

A vírus egyik fontos vektora a Magyarországon is gyakori közönséges kullancs (*Ixodes ricinus*). A fertőzés jellemzően a kullancs vérszívása során történik, de a kullancsencefalitisz vírus heveny fertőzés állapotában lévő kérődző nyersen fogyasztott tejével is terjedhet. Magyarországon a vírus fő rezervoárja a sárganyakú erdeiegér (*Apodemus flavicollis*) és a vöröshátú erdeipocok (*Myodes glareolus*) (Molnár 1983).

Emberben a klinikai tünetek lázzal, fejfájással, elesettséggel járnak, az idegrendszeri gyulladás általában jóindulatúan zajlik le. A fertőzötteknek csak nagyjából 5-30%-ánál alakul ki megbetegedés (Donoso-Mantke 2011), közülük kórházi ellátásra csak azok szorulnak, akiknél az idegrendszeri tünetek is kialakulnak. Az eseteknek általában kis hányada, 1-2%-a végződik tartós bénulással vagy halállal.

A kullancsencefalitisz Európa 27 és Ázsia 6 országában endémiás. A regisztrált klinikai megbetegedések gyakorisága 1990 és 2009 között, 19 állam, köztük Oroszország összesített adatai alapján, évi 5352 és 12 733 új eset között alakult. A betegség Magyarországon 1972 óta bejelentésre kötelezett, kezdetben „encephalitis infectiosa”-ként regisztrálták, 2001-től pedig önálló kórképként tartják nyilván. A hazai fertőzőbeteg-jelentő rendszer adatai alapján a bejelentett és igazolt megbetegedések száma az 1985-1996 közötti évi átlag 262 esetről az 1997-2008 közötti időszakban – hirtelen váltással – évi átlag 68 esetre csökkent (Zöldi et al. 2009).

A kullancsencefalitist az utóbbi években Európa-szerte intenzíven kutatják az endémiás területeken. A dokumentált esetek epidemiológiai elemzésének, valamint a vírustávitelt és a fertőződési kockázatot befolyásoló tényezők vizsgálatának egyaránt széles

az irodalma. A kutatásoknak új lendületet adott az a felfedezés, hogy a vektor elterjedési területe az utóbbi évtizedekben bővült, és a korábban nem ismert élőhelyein vele együtt megjelent vagy megjelenhet a vírus is (Daniel et al. 2003, Lindgren et al. 2000). A közönséges kullancs elterjedésében tapasztalt változások, valamint a megnövekedett fertőzési kockázat összefügghet bizonyos társadalmi-szociális változásokkal, valamint a klímaváltozással is (Daniel et al. 2006, Lindgren és Jaenson 2006, Šumilo et al. 2007).

A hazánkban 1952 és 1981 között, Molnár Erzsébet irányításával zajlott kullancsencefalitisz góc-kutatás eredményeként 60 különböző vírustörzset sikerült izolálni (táplálékkereső kullancs nimfákból, kisméltos rezervoárokból, valamint elhunyt személyből egyaránt). A vizsgált kullancsok között a vírushordozók aránya 0,5‰ volt (Molnár 1979, 1983). Ennek a munkának azóta nem volt folytatása Magyarországon. Sem új vírusizolátummal nem rendelkezünk, sem a vírus kullancsokban megfigyelhető előfordulási gyakoriságáról nincsenek új adataink. A rutin adatgyűjtés révén rendelkezésre álló megbetegedési adatok mélyebb elemzésére a '90-es évek vége óta csupán egy-egy tej közvetítette kullancsencefalitisz-járvány kapcsán került sor (Balogh et al. 2010, Caini et al. 2012).

A kullancsencefalitisz részletesebb hazai vizsgálata a fentiek ismeretében indokolt. Vizsgálatunk alapja egy földrajzilag pontosan azonosított vírusgóc, ahonnan 2007-ben egy kecsketej közvetítette kullancsencefalitisz járvány indult ki. E természetes góc 4 éven keresztül tartó felmérő vizsgálatát során **célkitűzéseink az alábbiak voltak:**

- a) A gócterületen előforduló kullancsok és rágcsálók rendszeres, áprilistól októberig havonként szervezett kiszállásokon történő gyűjtése. Az alapvető meteorológiai adatok (hőmérséklet, csapadék) feljegyzése.
- b) A kullancsok faj és stádium szerinti meghatározása, a rágcsálók élve csapdázása, majd egyedi jelölést és szemzúgából történő vérvételt követő visszaengedése. A fajkészlet és a szezonális meghatározása.
- c) A kullancsok laboratóriumi feldolgozása kullancsencefalitisz vírus-izolálási kísérlet céljából. A kisméltosok kullancsencefalitisz szeropozitivitásának meghatározása.
- d) A kullancsencefalitisz vírus izolálása.
- f) A természeti góc leírása, jellemzése, dinamikájának vizsgálata, a fenti adatok segítségével.

A kullancsencefalitisszel kapcsolatos ismeretek további bővítése érdekében a gócvizsgálat kiegészítéseként célul tűztük ki a következőket is:

- g) A rendelkezésre álló, rutinszerűen gyűjtött járványügyi adatok epidemiológiai elemzése, különös tekintettel a betegség előfordulására jellemző térkomponens vizsgálatára, valamint a hazánkban korábban feltárt alimentáris járványok tanulmányozására.
- h) Az *Ixodes ricinus* 24 órás táplálékkereső aktivitásának vizsgálata.
- i) Szövetteni és szerológiai módszerrel megvizsgálni a vírus által vadon élő rágcsálófajban kiváltott fertőzés jellegzetességeit, a rezervoár szerep jobb megértése érdekében.

## **3. IRODALMI ÁTTEKINTÉS**

### **3.1. A KULLANCSENFALITISZ VÍRUS**

#### **3.1.1. Történeti előzmények**

##### **3.1.1.1. A vírus felfedezése, az első vírusizolálások**

A ma kullancsencefalitiszként ismert betegséggel feltételezhetően azonos kórképek első írásos említése 18. századi, skandináv templomi feljegyzésekben maradt fenn. Az Urál nyugati lábánál fekvő Perm városában 1901-ben egy orosz orvos, Pervusin több halálesetet is leírt, amelyek epidemiológiai jellegzetességeik és klinikai lefolyásuk alapján rokoníthatóak voltak a később ismertté vált betegség legsúlyosabb lefolyású eseteivel. Ezt követően 1914-ben, illetve 1917-20 között az Urálban, majd 1921-23-ban a Távol-Keleten is jelentkeztek jól körülhatárolt és dokumentált encefalitisz megbetegedések (Smorodintseff 1940, Donoso-Mantke 2011). A betegség pontos orvosi leírását azonban végül egy osztrák orvos, Schneider adta meg, 1931-ben, aki ismeretlen etiológiájú „meningitis serosa epidemica”-ként számolt be róla.

Hasonló klinikai tünetekkel járó megbetegedéseket a Szovjetunió távol-keleti területein nagyobb számban is megfigyeltek 1932-33-tól. A központi idegrendszert érintő, nagy halálozással járó fertőzést kezdetben rendkívül súlyos lefolyású, „toxikus influenza”-ként írták le. Elsőként Grigorjevics és Tkacsev kísérlete igazolta, hogy az agyvelőgyulladásban meghalt beteg agyából készített szuszpenzióval beoltott egerek megbetegednek – tüneteik az emberben kialakuló megbetegedéshez hasonlóak – majd elpusztulnak (Lakos et al. 1996-97).

Az aggasztónak tűnő ismerethiány csökkentése érdekében 1937-38-ban három egymást követő expedíciót szerveztek a tajgára, többek között Zilber, Pavlovskij és Szmorogyincev részvételével (Smorodintseff 1940). Már az első expedíció során nyilvánvalóvá vált, hogy a betegség terjedésével kapcsolatos korábbi feltételezés (a vírust egészséges emberek hordozzák, a torokban telepszik meg és emberről emberre cseppfertőzéssel terjed) nem állja meg a helyét. A tapasztalatok szerint a betegség kizárólag az erdőben élő és ott dolgozó embereket (elsősorban a fiatal férfiakat) érintette, továbbá kifejezett volt a szezonális jellege: az első esetek április végén jelentkeztek, a járványgörbe

csúcsát pedig május utolsó és június első dekádja során regisztrálták (Smorodintseff 1940, Lakos et al. 1996-97). Közvetett bizonyítékok szóltak amellett, hogy az emberi fertőzés összekapcsolható a kullancsok vérszívásával. A vizsgált betegek 75%-ának kórelőzményében szerepelt kullancscsípés, amelyet a megkérdezettek 8-18 nappal a betegségtünetek kezdete előtt észleltek. A járványgörbe hasonló lefutású volt a kullancsok természetben tapasztalt aktivitási görbéjéhez, és azt némi – az átlagos lappangási időhöz hasonló – késéssel követte. Az esetek megoszlása függött a kullancsok fő élőhelyeként azonosított erdők művelési szintjétől: az érintetlenebb erdőségekben lakók vagy dolgozók körében sokkal gyakoribb volt a megbetegedés, mint a kiegyelt, karban tartott erdők közelében lakók vagy dolgozók között (Smorodintseff 1940). Zilber 1939-ben publikált feltételezését, miszerint a vírus átvivője kullancs (az *Ixodes persulcatus*), a kutatócsoport fertőzési kísérletekkel bebizonyította, továbbá Pavlovskij megállapította, hogy a kullancsencefalitisz „természeti gócszerűséggel” jellemezhető betegség (Molnár 1983). A vírust elsőként Csumakov és Zeitlenok izolálta, egy elhunyt személy agyából, 1939-ben (Donoso-Mantke 2011).

A közönséges kullancs (*Ixodes ricinus*) szerepét a vírus átvitelében 1945-ben sikerült igazolni, majd az egykori Szovjetunió európai területének nyugati részén, a Belarusz Köztársaságban is izolálták a vírust e kullancsfajból és elhunyt betegekből (Donoso-Mantke 2011).

Közép-Európában elsőként Csehszlovákiában izolálták a vírust: 1948-ban beteg személyből és *Ixodes ricinus*-ból egyaránt (Daniel et al. 2011).

### **3.1.1.2. Az alimentáris terjedési út felfedezése**

A kullancsencefalitisz alimentáris úton (nyers kecsketej fogyasztásával) történő átvitelére 1951-ben Stilbans hívta fel a figyelmet, majd 1952-ben Szmorogyincevnek és munkatársainak sikerült kecsketejéből 8 vírustörzset izolálniuk (Hloucal és Slonim 1954). Az első alimentáris, tej eredetű járvány – amelyről 1952-ben tudományos publikáció is született – 1951-ben, a csehszlovákiai Rozsnyón (Rožňava) zajlott le (Blaškovič 1967). Ennek során 660 ember fertőződött meg és közülük 271 szorult kórházi ellátásra, miután forralatlanul fogyasztottak a helyi farmon vásárolt, fertőzött kecsketejjel kevert tehéntejből. Később a kullancsencefalitisz vírus közvetítő közegeként a juhsajtot (Grešiková et al. 1975) és a kecskesajtot (Holzmann et al. 2009) is azonosították – a sajt készítés és -fermentálás konkrét lépéseinek leírása nélkül – egy csehszlovákiai (Nagytapolcsány, Topolčany, 12 igazolt eset) és egy ausztriai (Nyugat-Ausztria hegyvidéki régiója, 6 igazolt eset) élelmiszer-eredetű járvány kapcsán.

### 3.1.1.3. Az első magyarországi vizsgálatok

Kullancsencefalitisz megbetegedések valószínűsíthető hazai előfordulásáról először 1947-ben, a Somogy megyei meningitis serosa (több, különböző etiológiájú megbetegedés korabeli gyűjtőneve) járvány kapcsán írtak, de az első, szerológiai is igazolt hazai eseteket csak az 1950-51-es tatabányai meningitis serosa járványt elemzve írta le Fornosi és Molnár (1952). Később Fornosi és Erős (1955) retrospektív vizsgálatban mutatott be két, a Somogy megyei Iharosberény környékén valószínűsíthetően 1929-ben lezajlott humán megbetegedést. A tatabányai esethalmozódásról Gyergyai és Kamarás (1953) számolt be részletesen. Nyilvántartásuk szerint a tatabányai kórházban 1945-ben 2, 1946-ban 1, 1947-ben 25, 1948-ban 2, 1949-ben 3, 1950-ben 57 és 1951-ben 30 beteget kezeltek meningitis serosa kórképpel. Az összesen 120 beteg adatainak járványtani elemzéséből kiderült, hogy körükben enyhe (55%-os) férfi dominancia volt, leginkább a 21-30 éves korosztály volt érintett, valamint kivétel nélkül április és november között betegedtek meg (55%-uk a nyári hónapokban). A tatabányai járványok feltűnő vonása volt a családi halmozódás: a 120-ból 35 esetben a megbetegedés családtagokat érintett. Példaképpen egy 9 tagú családot említenek, ahol 4 nap alatt 6 családtagnál alakult ki a megbetegedés. Gyergyai és Kamarás szerint ez a körülmény a betegség kontakt úton történő terjedése irányába tereli a figyelmet. A tavasz-nyári encefalitisz (a kullancsencefalitisz korabeli neve) lehetőségét felvetették ugyan, de kizárólag annak közvetlen kullancscsípés általi átviteli lehetőségét mérlegelték. Az élelmiszer-eredetű fertőzés lehetősége ekkor még nem vetődött fel, így ilyen irányú, célzott járványügyi vizsgálatok sem történtek.

Az első, igazoltan tej közvetítette hazai kullancsencefalitisz eseteket Ábrahám (1955) ismertette. Összesen 7, 1953-ban jelentkezett esetet tárgyalt, amelyek közül 4 érsekvadkerti, 2 püspökhatvani és 1 drégelypalánki lakos volt. Korábban mindegyikük kecsketejet is ivott. Az első hat eset páronként családtagokat fedett, tehát a megbetegedés familiárisan fordult elő, az első tünetek időben közel esve jelentkeztek az érintett rokonoknál. Ábrahám a vonatkozó magyar nyelvű irodalomban elsőként rögzíti az élelmiszer-eredetű kullancsencefalitisz-járványok legfontosabb jellemzőit, a familiáris halmozódást, valamint a kullancscsípés hiányát. Szintén első alkalommal került sor az érintett családok tulajdonában lévő tejelő állatok (kecskék) szerológiai vizsgálatára. Sikerült bizonyítani, hogy a két-két érsekvadkerti eset hátterében 1-1 kecske állt, amelyek együtt jártak legelni a faluszéli erdőbe és az egyik minden kétséget kizáróan szeropozitívnak bizonyult, míg a másik vizsgálata fertőzésre gyanús értéket adott. A szerző feltételezte, hogy mindkét állat látens fertőzésen esett át. A 2 püspökhatvani, valamint 1 drégelypalánki beteg szintén egy-egy önálló kullancsencefalitisz járvány eseteinek bizonyult, a terjesztő közeg itt is a kecsketej volt.

### 3.1.2. Rendszertan

A kullancsencefalitisz vírus rendszertanilag a *Flaviviridae* család *Flavivirus* génuszába tartozik. Az átvitelért felelős vektort középpontba helyező osztályozás szerint a kullancsencefalitisz vírus az arbovírusok (*arthropode-borne viruses*), ezen belül pedig a tibovírusok (*tick-borne viruses*), vagyis az ízeltlábúak, illetve kullancsok által terjesztett vírusok mesterséges csoportjainak tagja (Hubálek és Rudolf 2012). A *Flavivirus* génusz szintén a terjesztő vektor milyensége alapján bontható három részre: a kullancsok, a csípőszúnyogok, illetve az ismeretlen vektor által terjesztett vírusok csoportjaira. A kullancs vektorral terjedő *Flavivirus*-ok tovább oszthatóak a természeti ciklusukban elsődlegesen részt vevő gazdaszervezet szerint, így ismerünk ciklusát emlős gazdában, illetve tengeri madár gazdában fenntartó vírusokat (Gritsun et al. 2003a). A kullancsencefalitisz vírus tehát egyike az emlős gazdaszervezeteket fertőző, kullancsok vérszívásával terjedő flavivírusoknak.

A kullancsencefalitisz vírus, néhány genetikai és antigén-szerkezeti szempontból is közeli rokon vírussal együtt alkotja a kullancsencefalitisz-szerokomplexet. Ebbe a szűkebb rokonsági körbe sorolható a louping ill vírus, a Powassan vírus, az omszki hemorrhágiás láz vírus, a Kyasanur-erdei láz vírus (és altípusa, az Alkhurma vírus), a Kadam vírus, a Royal Farm vírus (és altípusa, a Karshi vírus), a Gadgets Gully vírus, valamint a Langat vírus (Gritsun et al. 2003a, Mansfield et al. 2009). Ezek közül a kullancsencefalitisz vírushoz hasonlóan (bár járványos méretekben csak elvétve) a louping ill és a Powassan vírus képes emberben encefalitiszt okozni. Ezekről eltérően vérzések lázat idézhet elő a fertőzött emberben az omszki hemorrhágiás láz vírus, a Kyasanur-erdei láz vírus és az Alkhurma vírus. A Kadam, a Royal Farm és a Gadgets Gully vírus bizonyítottan mindeddig nem okozott emberi megbetegedést, míg a Langat vírus valószínűleg nem patogén természetű (Gritsun et al. 2003a, Mansfield et al. 2009).

A kullancsencefalitisz vírus ismert előfordulási területe egy, nyugati irányban Franciaország elzászi régiójáig, keleti irányban Japán Hokkaido szigetéig terjedő, széles sávval jellemezhető (Petri et al. 2010) (**1. ábra**). A vírusnak három altípusa ismert: az európai, a szibériai és a távol-keleti. Ezek az elterjedési területük, a terjesztésért felelős kullancsfaj, valamint a fertőzést követően kialakuló tünetek súlyossága tekintetében is különböznek egymástól. Az európai altípus a földrajzi értelemben vett Közép-Európában fordul elő (Dumpis et al. 1999), vektora a közönséges kullancs (*I. ricinus*). A betegség lefolyását kétfázisú lázmenet jellemzi, a második fázis az érintettek 20-30%-ánál idegrendszeri tünetekkel egészül ki. Az európai altípussal történő fertőződés letalitása, a klinikai tünetekkel megbetegedők körében, 1-2% közötti. A másik két altípus vektora az



*I. persulcatus*, elterjedési területük eurázsiai, illetve ázsiai. A szibériai altípust a kevésbé karakteres akut szakasz, az inkább lázzal, mint bénulással járó encefalitisz jellemzi, és az esetek maximum 6-8%-ában végződik halállal (Gritsun et al. 2003a). Erre az altípusra jellemző a krónikussá váló kullancsencefalitisz is (Mantke et al. 2008). A legsúlyosabb klinikai tünetek a távol-keleti altípussal történő fertőződéssel járnak együtt: gyakori az eszméletvesztéssel járó meningoencefalitisz és poliencefalitisz. A felépülés elhúzódó és fájdalommal jár, míg a letalitás 5-60% közötti lehet (Gritsun et al. 2003b, Mantke et al. 2008). Finnországban, Észtországban és Lettországban mindhárom altípust azonosították (Petri et al. 2010).



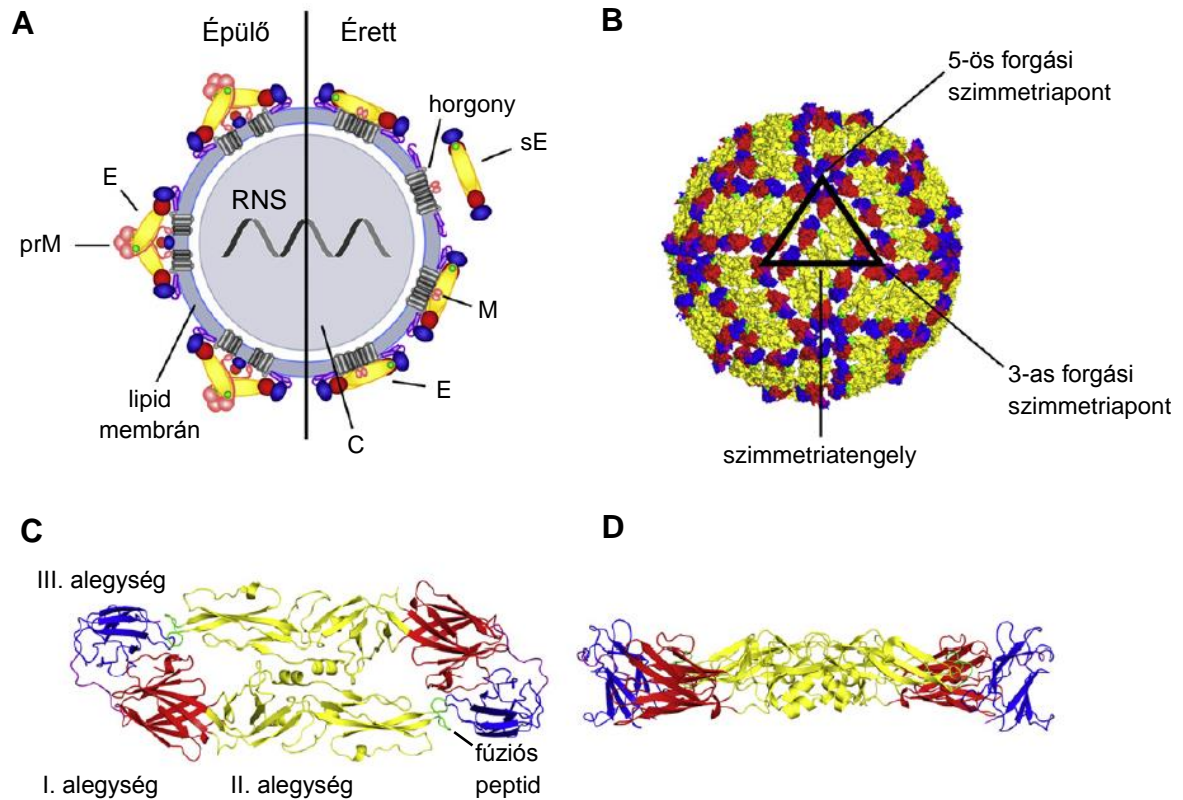
**1. ábra: A kullancsencefalitisz vírus földrajzi elterjedése** (forrás: Petri et al. 2010)

A sötétszürkével jelzett sáv a kullancsencefalitisz vírus endémiás területének határait jelzi, azonban a betegség a jelölt területen belül egyenetlen területi eloszlással („gócosan”) jelentkezik.

### 3.1.3. A vírus szerkezete

A kullancsencefalitisz vírus (**2. ábra**) 50 nanométer átmérőjű, burkos, ikozaéder alakú, 11 kilobázis hosszúságú RNS örökítőanyagot tartalmaz (Molnár 1983, Dumpis et al. 1999, Lindquist és Vapalahti 2008). A pozitív egyszálú RNS genom egy önmagában fertőzőképes messenger RNS, amely egyetlen nyitott leolvasási keretben kódol egy 3414 aminosavból álló poliproteint, amelyet virális és celluláris proteázok ko- és poszttranszlációs darabolással három strukturális (kapszid, membrán és burok) és hét nem strukturális fehérjévé alakítanak

át (Heinz és Stiasny 2012, Lindquist és Vapalahti 2008). A lipidburokban transzmembrán módon elhelyezkedő horgonyfehérjék a membránon belül a kapszidfehérjéhez (capsid, C), a membránon kívül a membránfehérjéhez kötődve rögzítik a felszíni vírusszerkezetet.



**2. ábra: A flavivírusok szerkezete** (forrás: Heinz és Stiasny 2012)

**(A)** Egy flavivírus vázlatos szerkezete: balra az épülő, jobbra az érett virion felépítése. A gömbszerű alapszerkezet a pozitív szálú RNS molekulából és számos C proteinből áll. Az épülő viriont 60 tüskeszerű trimer borítja, amelyek darabonként 2 E és 1 prM fehérje összekapcsolódásával jönnek létre. Az érett viriont 90 E protein dimer fedi. Rövidítések: E = burok fehérje, sE = oldható burok fehérje, prM = membrán prekursor fehérje, M = membrán fehérje, C = kapszid fehérje. **(B)** A 90 darab E protein dimer halcsont-szerű elrendeződése a virion felszínén (krio-elektron mikroszkópiával feltárt szerkezet). A fekete háromszög a szimetriaviszonyokat szemlélteti. **(C)** és **(D)** A kullancsencefalitisz vírus sE protein dimerje felülnézetből, illetve oldalnézetből, az alegységek jelölésével. A II. alegység csúcsán lévő fúziós peptid a másik dimertag I. és II. alegysége által képzett hidrofób zsebbe illeszkedik.

A nem fertőzőképes, épülő virion burkát a membrán prekursor (precursor of membrane, prM) és a burok (envelope, E) protein tüskeszerűen összekapcsolódó heterodimerjeiből felépülő 60 trimer borítja. A vírus érési folyamata során, a fertőzött sejt exocitotikus útvonalát követve, az épülő virion prM proteinjeit a furin nevű celluláris proteáz feldarabolja, ezáltal a prM fehérje membrán (membrane, M) proteinné alakul, a prM-E trimer komplexek felbomlanak és új felszíni struktúrák, E-dimerek alakulnak ki. Az így létrejövő érett virion felszíne ezáltal

egyenletesebb lesz, mint amilyen az épülőé volt. A fertőzőképes virion burkát összesen 90 E-dimer alkotja, amelyek halcsont-szerűen, antiparallel elhelyezkedő ikozaéderes szerkezetben borítják a vírust. A dimerek oldható formája (soluble E, sE) nem kapcsolódik a lipid membránban lévő horgonyhoz. Az sE proteinek három alegysége különíthető el, amelyek úgy kapcsolódnak össze, hogy a fehérje enyhén meghajlik és ezáltal kialakul a vírus ikozaéderes szerkezete. A flavivírus-szerkezet molekuláris részleteit az sE fehérje röntgen-krisztallográfiás, valamint az épülő és érett virion felszínének krio-elektron mikroszkópos vizsgálatai során tárták fel (Heinz és Stiasny 2012).

A vírus a célsejtbe receptor-közvetítette endocitózissal jut be, a receptorhoz való kötődés az E protein feladata. Az endoszomatikus membrán és a vírusmembrán összeolvadását szintén az E protein szerkezetváltozása teszi lehetővé. A megfelelően alacsony pH-értéken meginduló folyamat első lépésében az E-dimerek disszociálnak, majd a II-es alegység csúcsán szabadabbá válik a fúziós peptid, végül az alegységeik átrendeződnek egy hajtú-szerű struktúrába és átalakulnak trimerekké. A vírusfertőzés folyamatában játszott központi szerepével és felszíni elhelyezkedésével magyarázható, hogy az E protein a fő célpontja a flavivírus-neutralizáló ellenanyagoknak (Heinz és Stiasny 2012).

## **3.2. A VÍRUS KÖRFORGÁSA A TERMÉSZETBEN**

### **3.2.1. A kullancsencefalitisz vírus ökológiája**

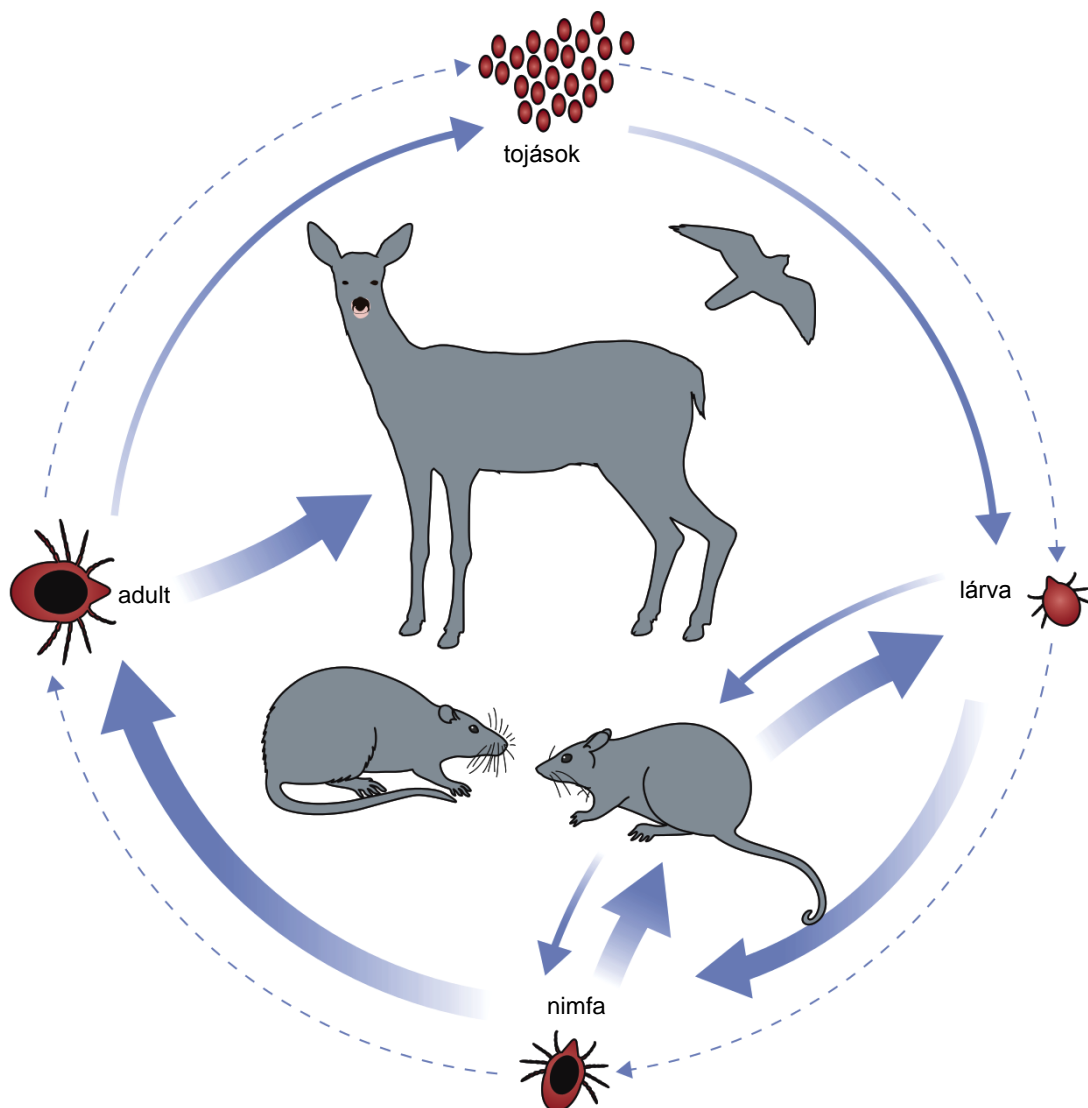
#### **3.2.1.1. A természeti góc fogalma**

Pavlovskij eredeti koncepciója szerint a kullancsencefalitisz vírus számára ideális átviteli folyamatok elsősorban olyan erdei biotópokban teljesülnek, ahol a vírus közvetítéséhez nélkülözhetetlen kullancsok, illetve ezek fenntartásához elengedhetetlen, alkalmas gazdaszervezetek megfelelő egyedsűrűségben fordulnak elő. Az ilyen, természetes kullancsencefalitisz gócok csak meghatározott klimatikus tényezők, illetve földrajzi-ökológiai adottságok (pl. vegetáció, talaj, mikroklíma) mellett alakulhatnak ki (Molnár 1983). A „természeti góc” fogalma egy adott kórokozó állandó jelenlétére utal egy adott, eredetileg ember által nem benépesített terület határain belül. A kórokozótól és számos egyéb, földrajzi-ökológiai tényezőtől függően, a természeti góc néhány négyzetméter és sok négyzetkilométer között változó nagyságú lehet (Süss 2003). Pavlovskij 1939-ben publikált elképzelését széles körben elfogadták és azóta számos vonatkozásában részletesebben is kidolgozták (Süss 2003, Korenberg 2010).

A kullancsencefalitisz természeti góccok 90%-a olyan területekre esik, amelyeket 7-8 °C-os éves izoterma, minimum 800 milliméter éves csapadékmennyiség, 92% relatív páratartalom és magas talajnedvesség jellemez (Roelandt et al. 2010).

### 3.2.1.2. A vírus természeti ciklusa és átviteli útjai

A kullancsencefalitisz ciklusának működéséhez elengedhetetlen a vírus horizontális átvitele a vektor és a rezervoár gazdaszervezet között (Nuttall és Labuda 2003) (**3. ábra**).



**3. ábra: A kullancsencefalitisz vírus átviteli ciklusa** (forrás: Lindquist és Vapalahti 2008)

Szaggatott vonal: a kullancs fejlődési ciklusa a 4 stádiummal (tojás, lárva, nimfa, adult). Folytonos vonalak: a kullancsencefalitisz vírus továbbadásának lehetőségei. A nyilak mérete a vírus relatív gyakoriságával arányos. A kullancsok a megfelelő gazdaszervezeten vért szívznak, amelynek során a vírust átadhatják, illetve felvehetik. A fertőzötté váló kullancs élete végéig vírus hordozó marad.

A vektor (latinul *vector* = hordozó) olyan vérszívó ízeltlábú, amely táplálkozása során kórokozót juttat a gazdaszervezetbe, illetve a virémiás, bakterémiás rezervoár állatból kórokozót vesz fel. Szükséges feltétel az is, hogy a kórokozó képes legyen szaporodni a vérszívó ízeltlábúban (Süss 2003). A virémia a fertőződésnek az a szakasza, amikor a vírus a vérkeringésben nagy mennyiségben van jelen. A vírus vérszívással történő felvételére a kullancsnak kizárólag a gazda virémiás szakában van esélye, így a gazdaszervezetben kialakuló virémiás időszak hossza az átvitel szempontjából kulcsfontosságú tényező.

Az alkalmas gazdaszervezetek olyan melegvérű gerincesek, amelyekben a kullancs képes vért szívni, ennek során a vírust a szervezetükbe juttatni, így azok a kórokozó szállítójává válnak (Süss 2003). A gazdaszervezeteket általánosságban három csoportra lehet osztani: rezervoár, indikátor és véletlen gazdákra.

A vírus fenntartásában legfontosabb szerepük a természetes rezervoár gazdáknak van. A rezervoárok fogékonyak a vírusra, fertőződésüket viszonylag hosszú virémiás szakasz követi, melynek során a vírus a vérben magas titerben van jelen, de klinikai tünetekkel járó betegségük nem alakul ki (Donoso-Mantke et al. 2011). Az endémia feltétele, hogy a természeti gócban a rezervoár gazdák nagy egyedszámban és egyedsűrűségben legyenek jelen (Süss 2003). A kullancsencefalitisz vírus természetes rezervoár gazdái lehetnek a rágcsálók (Rodentia) és a rovarévkők (Insectivora). Feltehetőleg az e csoportokba tartozó fajok nagy része fogékony a vírusra, így a fertőzést követően áthangolódnak, azonban a természetben csak kisebb részük működik tényleges rezervoárként. Közép-Európában elsősorban azok, amelyek a vírus természeti ciklusa szempontjából legkedvezőbb élőhelyeken gyakoriak (pl. vöröshátú erdei pocok – *Myodes glareolus*, sárganyakú erdei egér – *Apodemus flavicollis*, illetve keleti sün – *Erinaceus roumanicus*) (Kožuch et al. 1967).

Az indikátor gazdák olyan fajok, amelyek, miután a kórokozó a szervezetükbe jutott, csak rövid idejű és alacsony vírustiterű virémiát mutatnak, így nem képesek átadni a vírust a vektornak. Ugyanakkor nagyszámú kullancsot képesek fenntartani (pl. a nagyvadak), illetve a vért szívó kullancsot nagy távolságokra tudják magukon elszállítani (pl. a madarak, nagyvadak), így indirekt módon fontos szerepük van a vírus fenntartásában. Elnevezésük arra utal, hogy szeroepidemiológiai vizsgálatok nagyszerű alanyai lehetnek (Süss 2003).

A kullancsencefalitisz vírus véletlen gazdája például az ember. A fogékony személy szervezetében kialakulhat a virémia, betegségi tünetek is jelentkezhetnek, de a vírus fenntartásában nem vesz részt, ebből a szempontból a vírus életsiklusában zsákutcát jelent (Süss 2003, Donoso-Mantke et al. 2011).

Az ember leggyakrabban a vírust hordozó kullancs csípésekor fertőződik (Charrel et al. 2004). A vírus már a táplálkozás első perceiben, a nyállal jut át a véradó gazdába (Donoso-Mantke et al. 2011). A fertőződés második természetes útja a kullancscsípés révén fertőződött kecske (ritkábban tehén és juh) nyers tejének fogyasztása. Véletlen laboratóriumi fertőzések is leírtak, amelyek injekcióstű-sérüléssel vagy a vírust tartalmazó aeroszol belélegzésével álltak összefüggésben (Charrel et al. 2004).

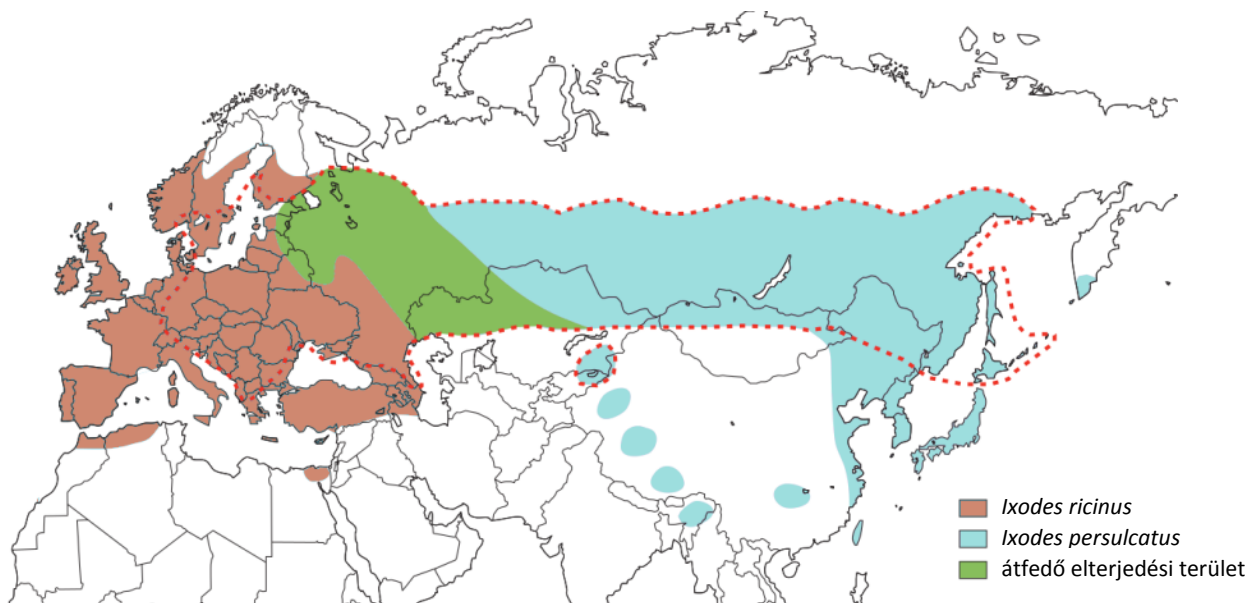
A horizontális átvitel speciális esete az együtt-táplálkozással (angolul: co-feeding) történő vírusátadás egy vírust hordozó, és egy vírust nem tartalmazó kullancs között. A víruspozitív kullancs a közvetlen közelében, vele egy időpontban, ugyanazon (nem virémiás) gazdaszervezeten vért szívó kullancs(ok)nak annak vérkeringésén keresztül adja át a kórokozót. A kísérletes úton bizonyított (Labuda et al. 1993) jelenség szerepe akkor válhat jelentőssé, ha a gyors őszi lehűlés miatt az az évi lárvák nem tudnak gazdát keresni, ezért diapauzába kerülnek, és a tavaszi felmelegedéskor a nimfákkal együtt aktiválódnak. Ez az átfedő táplálkozási mintázat adhat lehetőséget a co-feeding során történő fokozottabb vírusátvitelre (Labuda és Randolph 1999).

A vírus vertikális átvitele az egyes fejlődési stádiumok között mind a lárva–nimfa, mind a nimfa–adult irányban működik, továbbá a tojásrakó nőtény (Fotómelléklet 14. kép) is képes átadni a kórokozót a petékbe, bár ennek hatékonysága valószínűleg alacsony, egyes vizsgálatok szerint a fertőzött nőtény petéiből származó lárváknak csak kevesebb, mint 0,5%-a válik fertőzötté (Süss 2003).

## 3.2.2. A vektor legfontosabb biológiai tulajdonságai

### 3.2.2.1. A kullancsencefalitisz vírus természetes vektorai

A kullancsencefalitisz vírus európai altípusának vektora a természetben az *I. ricinus*, míg a másik két altípus terjesztéséért elsődlegesen az *I. persulcatus* felelős (Gritsun et al. 2003b). Mindkettő az *I. ricinus fajkomplex* tagja, amelybe további két, újvilági fajt (*I. pacificus*, *I. scapularis*) sorolnak. Az *I. persulcatus* a tajga erdeinek domináns kullancsfaja, oroszországi elterjedési területén, az Uráltól Szibérián át a távol-keleti területekig előforduló, növényzetten gazdát kereső kullancsok között 80-97%-os a relatív gyakorisága (Gritsun et al. 2003c). Az *I. ricinus*, amely Európa domináns kullancsfaja, elsősorban a magas páratartalmat biztosító erdők aljnövényzetének lakója. A két faj elterjedési areája nagyobb területen átfed (balti államok, Finnország, Karélia, Oroszország európai területének több régiója) (Lindquist és Vapalahti 2008, Donoso-Mantke 2011) (4. ábra).



#### 4. ábra: Az *Ixodes ricinus* és az *Ixodes persulcatus* elterjedési területe

(Forrás: Lindquist és Vapalahti 2008)

A két kullancsfaj elterjedési területe viszonylag széles sávban átfed, így a köztes területen a két vektorfaj együttesen van jelen. A szaggatott vonal a kullancsencefalitisz vírus endémiás területének határait jelzi (vö. 1. ábra), azonban a betegség a jelölt területen belül egyenetlen területi eloszlással („gócosan”) jelentkezik. Az *I. persulcatus* kínai előfordulása bizonytalan.

Újabb megfigyelések szerint, a klimatikus változásokkal összefüggésben, az *I. ricinus* korábbi elterjedési területe a nagyobb tengerszint feletti magasságok és magasabb északi szélesség irányába bővült. Csehországban elterjedésének határát 1957-ben 800 méteres tengerszint feletti magasságnál állapították meg, ám ezt a határt a 2001-2002-ben megismételt vizsgálatban már 1100 méteresnek találták (Daniel et al. 2003). Az északi terjedést leíró, svédországi tanulmány során, ugyanazokon a vizsgálati területeken végeztek kullancsgyűjtést, másfél évtized különbséggel. A második felmérés során nemcsak az elterjedés határa húzódott északabbra, hanem a begyűjtött egyedszámok is magasabbak voltak az egyes vizsgálati helyeken (Lindgren et al. 2000). Az elterjedési terület kiszélesedése mindkét esetben a klímaváltozással (pl. enyhébb telekkel, a 10 °C-nál magasabb hőmérsékletű napok számának emelkedésével) állhatott összefüggésben (Daniel et al. 2006, Lindgren és Jaenson 2006).

### 3.2.2.2. A közönséges kullancs fejlődési ciklusa és életmódja

Az *I. ricinus* élelciklusa négy stádiumból (tojás, lárva, nimfa, adult) áll (5. ábra). Háromgazdás kullancs, ami azt jelenti, hogy a vért szívó alakok (lárva, nimfa, adult) mindegyike külön (jellemzően három eltérő fajhoz tartozó) gazdaegyeden szív vért. A lárva 3 pár, a nimfa és az ivarérett adult alakok (nőstény és hím) 4 pár lábbal rendelkeznek. A vért még nem szívott lárva 0,6-1, a nimfa 1-2, a hím 2-3, a nőstény pedig 3-4 mm testhosszúságú (Süss 2003).

A



B



C



D



5. ábra: Az *Ixodes ricinus* fejlődési stádiumai (forrás: Süss 2003)

(A) lárva, (B) nimfa, (C) hím, (D) nőstény, a bal oldalon felülnézetből, a jobb oldalon alulnézetből.



Az egyik stádiumból a másikba történő átalakulás körülbelül 1 évet vesz igénybe, így a teljes életciklus átlagosan 3 év alatt zajlik le. Ez az időtartam, az élőhelytől függően, általában 2-6 év között változhat (Gray 1991), de akár 8 évig is elhúzódhat (Roelandt et al. 2010). Laboratóriumi körülmények között, folyamatos 15-20 °C-on, amikor a természetben szükségszerű téli nyugalmi fázis (diapauza) kimarad, a teljes fejlődési ciklus 5-10 hónap alatt lezajlik (Pérez-Eid 2007). Fejlődésük és vedlésük szempontjából legoptimálisabb számukra a 8-11 °C hőmérsékletű mikrokörnyezet, míg az aktivitáshoz, gazdakereséshez minimum 80% relatív páratartalom és 4 °C hőmérséklet szükséges (Mejlon 2000). Az aktivitás hőmérsékleti optimuma a lárvák esetében 15-27 °C, a nimfáknál 10-22 °C, a nőstényeknél 18-25 °C. Az utóbbi stádium télen akár -20 °C hőmérsékleten is túlél (Lindgren és Jaenson 2006).

Rendkívül széles gazdaspektrum jellemzi: sok hüllőfaj és szinte bármely, az adott élőhelyen előforduló madár- és emlősfaj egyedén képes vért szívni, eddig több mint 300 gazdafajt írták le (Mejlon 2000). További sajátosság, hogy az egyes stádiumok eltérő gazdaspektrummal jellemezhetők. A lárva túlnyomórészt kisemlősökön fordul elő, de időnként nagy számban lehet jelen nagyobb testű emlősökön (őz, szarvas, róka stb.) is (Pérez-Eid 2007). A nimfa kis és közepes méretű emlősökön, hüllőkön, madarakon táplálkozik. A kifejlett példányok főleg a nagyobb emlősöket és az erdő szélén legelő háziállatokat kedvelik. A keleti sün mindhárom stádium fenntartására alkalmas gazdaszervezet (Földvári et al. 2011, Földvári et al. 2014). Az embert érő csípések túlnyomó többségéért a nimfák és a nőstények felelősek, azonban a lárvák és hímek is szívhatnak vért emberen (személyes megfigyelés). A nőstény a vérszíváskor eredeti testtömegét mintegy százszorosára, a ricinus maghoz mérhető nagyságúra növeli, ahonnan a faj latin nevét is kapta.

### **3.2.2.3. A közönséges kullancs táplálékkeresése**

Táplálékkereséskor a talaj szintjéhez közel, az azt borító moha- vagy avartakarón, illetve az aljnövényzeten három hátulsó pár lábukkal megkapaszkodnak, miközben az első pár lábukat és annak utolsó ízében elhelyezkedő kémiai érzékszervüket, a Haller-féle szervet a magasba tartják. Az első pár lábbal végzett koordinált integetéssel lokalizálják az arra járó gazdaszervezetet, és kapaszkodnak fel annak tollzatára, bundájára, ruházatára. A gazdát az általa kilélegzett szén-dioxidból, a bőrön át kiválasztott különböző anyagokból, a testhőmérsékletből és a mozgás keltette rezgésekből álló komplex inger révén érzékelik. Mivel rendkívül érzékenyek a kiszáradásra, az adott mikrokörnyezetben igyekeznek a viszonylagosan legmagasabb páratartalmú hely, a talaj közelében maradni. A táplálékkeresést a kiszáradásra legérzékenyebb lárvák, Mejlon (2000) vizsgálatai szerint,

jellemzően a talajtól körülbelül 20 cm-re, a nimfák 50-60 cm-re, az adultok pedig 60-80 cm-re folytatják. Az adultok 1,5 méteres magasságig kapaszkodhatnak fel, amely megfelel egyik fő gazdaállatuk, a gímszarvas testmagasságának (Süss 2003).

A magas páratartalmú levegőből képesek nedvességet kivonni. Nyálmirigyükkel speciális, higroszkópos tulajdonságú anyagot választanak ki, amely a nedvességet megkötí. Ezt a kiválasztott és nedvességgel telített anyagot azután elfogyasztják, és így akár több napig is folyamatosan a növényzeten függeszkedhetnek, anélkül, hogy vissza kellene térniük a talaj közelébe (Gray 2001).

#### **3.2.2.4. A közönséges kullancs táplálkozása**

A gazdára felkapaszkodott kullancs először megfelelő helyet keres a szúráshoz. A vérszívás első lépéseként a bőrön ollós működésű csáprágóival ejt sebet, amelybe betolja buzogányszerű, visszafelé hajló horgokkal borított hiposztómáját és ezzel rögzíti magát. Elsősorban ezért nehéz a már bőrbe fúródott kullancs eltávolítása. A vér felszívása a csáprágók és a hypostoma között húzódnó csövön keresztül történik. A kullancsok – szemben például a csípőszúnyogokkal – nem kapilláris-vérszívók, vagyis szájszervüket, annak relatív rövidege miatt, a bőrben nem egy hajszálérbe vezetik be. Ehelyett a bőrbe szúrt szipóka csúcsa előtt kis szöveti léziót alakítanak ki, és az ott felgyűlő vérből, mint apró „medencéből” szívják fel a gazdaszervezet vérének (Pérez-Eid 2007). Az *I. ricinus* a viszonylag hosszú szájszervvel rendelkező kullancsok közé tartozik és ezzel összefüggésben, a szájszerv sebben való rögzítését szolgáló cement anyagból nyálmirigyével csak kis mennyiséget termel (Pérez-Eid 2007). A nyálmirigy fontos szerepet játszik a táplálkozási folyamatban is. Véralvadásgátló és fájdalomcsillapító hatású anyagokat juttat a sebbe, ezért a beszúrás és a táplálkozás szinte teljesen fájdalommentes, így észrevétlen marad. Az értékes fehérjék és egyéb szerves molekulák mellett a kullancs vérszíváskor nagy mennyiségű vizet is felvesz, amely azonban felesleges számára. A vér víztartalmát a nyálmirigyével kiválasztja, és a sebbe visszajuttatja, regurgitálja. E folyamat során jut be számos kórokozó a kullancsból a gazdaszervezetbe. Miután végzett a táplálkozással, visszahúzza szipókáját a sebből, és a talajra esik, ahol megkezdődik a vér emésztését. A kullancsok nem termelnek emésztőenzimeket, a véralkotókat a tápcsatorna sejtjei endocitózissal veszik fel a bél lumenéből. Ez az emésztési mód lehetővé teszi a kórokozók életben maradását, és magyarázhatja a kullancsokhoz, mint vektorokhoz kötődő patogének nagy számát és taxonómiai változatosságát (Gray 2001).

A nőstény vérszívása két szakaszra különíthető. Az első 48 órában a vérfelvétel üteme lassú, eredményeként a test térfogata az eredetinek mintegy a 2-3-szorosára nő.

A harmadik nap után a szívás üteme fokozódik, és a folyamat végére a nőstény testmérete az eredetinek nagyjából a 10-szeresére nő (Pérez-Eid 2007).

A vérszívást követően a lárva és nimfa stádiumú egyedek is a talajra esnek, ahol megemészti a vért, átvedlenek a soron következő stádiumba, szükség szerint (pl. télen) nyugalmi állapotba kerülnek, majd új gazdaszervezetet keresnek. A lárva táplálkozása 2-4, a nimfáé 3-5 napig tart. Az ivarérett alakok párosodása a növényzetben vagy a gazdaszervezeten történik. A párzást követően a hím rövidesen elpusztul, a nőstény az újabb gazdaszervezeten 6-10 nap alatt vérrel teleszívja magát, majd a következő hónapok során 1000-5000 petét helyez el a talajon (Süss 2003). Hetek múlva kikelnek a lárvák, és ezzel újabb ciklus veszi kezdetét.

A kullancsencefalitisz vírust az *I. ricinus* bármely fejlődési stádiuma tartalmazhatja, és a lárvák, nimfák, adultok egyaránt képesek azt fogékony gazdába juttatni a vérszívás során. A vírussal fertőződő kullancsegyed élete végéig hordozza a kórokozót, így gyakorlatilag annak rezervoárjaként is tekinthető (Donoso-Mantke et al. 2011).

### 3.2.3. Alkalmas gazdaszervezetek

A vírus mindhárom altípusának kistrágcslók (Rodentia, Muridae) a természetes rezervoár gazdái. A rezervoár szerepet bármely kistrágcsló faj betöltheti, a konkrét fajok országoként, régióként változhatnak. Magyarországon a sárganyakú erdeieger (*Apodemus flavicollis*) és a vöröshátú erdeipocok (*Myodes glareolus*) látszik a legfontosabb rezervoárnak, mivel hazánk endémiás területein (domságaink és középhegységeink lombhullató erdeiben) ezek a leggyakoribb és legnagyobb egyedsűrűségben előforduló fajok. E két faj kiemelt szerepét jelzik sikeres kísérleti fertőzések (Ernek et al. 1963) és vírusizolálások (Kožuch et al. 1967, Molnár 1979) is.

A vírus átviteli ciklusában (**3. ábra**) az elterjedési terület természeti gócaiban őshonos vadon élő gazdaszervezetek vesznek részt. Különös szerepe van nagyvadainknak (pl. a gímszarvasnak – *Cervus elaphus*) a vírust hordozó, és később azt petéibe átadó nőstény kullancsok táplálásában és sok kilométerre való szállításában. Az adult egyedek „koncentrálása” révén a hímek és nőstények találkozásában és így a párzás elősegítésében is szerepük van. A fertőzés kockázatának az endémiás területre alkalmilag vagy rendszeresen belépő egyéb fajok – a nem őshonos vadállatok, a háziállatok, valamint az ember – is ki vannak téve.

Egy dél-németországi szabadtéri állatparkban történt természetes fertőzés kapcsán számoltak be először kullancsencefalitisz megbetegedésről majmok körében (Süss et al. 2007, Süss et al. 2008). A park egy ismert kullancsencefalitisz endémiás területen, a Bodeni-tó mellett (Salem, Bodenseekreis) található. Az állat egy 1 éves, nőtény berber makákó (*Macaca sylvanus*) volt, amely a klinikai tünetek (inkoordinált mozgás, a hátsó láb bénulása, intermittáló szemhéjlecsukódás) jelentkezésétől számított 4. napon kómába esett. Ezt követően eutanáziát hajtottak végre rajta. A vírust a makákó agyából izolálták és a szekvenálást követően megállapították, hogy az nagyfokú hasonlóságot mutat a kullancsencefalitisz vírus összehasonlítóhoz használt, európai altípusába tartozó izolátumaival (Süss et al. 2008).

Emlős társállataink (kutya, macska, aranyhórcsóg, tengerimalac) szintén érzékenyek a kullancsencefalitisz fertőzésre, amelyet rendszerint tünetmentesen vesznek át, bár kutyában súlyos, halálos kimenetelű eseteket is leírtak (Lindhe et al. 2009, Pfeffer és Dobler 2011). Skandináviában ELISA-val 16-30%-os, vírusneutralizációval 4,8%-os szeropozitivitást találtak kutyában (Csángó et al. 2004, Lindhe et al. 2009). A társállatok azonban a vírus természetben való fenntartásában, terjesztésében, és emberi esetek kiváltásában semmiféle szerepet nem játszanak.

Lovaknál először 1981-ben vált ismertté a kullancsencefalitisz, további kisszámú, klinikai tünetekkel járó eseteket azóta Németországban és Ausztriában tartott lovaknál írtak le (Klaus et al. 2013). Szerológiai vizsgálatok szerint, neutralizációval, ismert gócterületeken akár 30%-os is lehet a lovak szeropozitivitása (Klaus et al. 2013).

A vírussal fertőződő kecskék, juhok és tehének a kórokozót a tejjel üríteni, így azt a tejet hőkezelés nélkül fogyasztóknak közvetíteni képesek, miközben neurológiai tüneteket egyáltalán nem mutatnak, legfeljebb a virémia időszakában emelkedik meg a testhőmérsékletük (Tongeren 1955, Grešíková 1958a, Grešíková 1958b, Blaškovič 1967, Grešíková et al. 1975, Balogh et al. 2012). Észak-magyarországi megyékben, legeltetett gazdasági haszonállatok körében végzett szerológiai vizsgálatban (Šikutová et al. 2009) a szarvasmarhák kullancsencefalitisz vírus-ellenanyag pozitivitását – mind ELISA-val, mind neutralizációval (plakkredukció) – 26,5%-osnak (69 pozitív állat a 260 vizsgáltból), a juhokét 7%-osnak (7 pozitív a 100 vizsgáltból) találták. Minden szeropozitív juh és a szeropozitív szarvasmarhák 95%-a 3 évesnél idősebb volt. A Borsod-Abaúj-Zemplén megyei Domaházán tartott szarvasmarhák 69,2%-os (18 pozitív a 26 vizsgáltból) szeroprevalencia-értéke kiugró volt. A pozitívnak talált állatok klinikai tüneteket nem mutattak. Az eredmények alapján kirajzolódott egy kullancsencefalitisz vírus gócterület, amely létét humán epidemiológiai

vizsgálatok is igazolták. A Jósavafőn élő és megmintázott 40 hucul fajtájú ló körében nem volt igazolható a fertőzés átvészeltisége (Šikutová et al. 2009).

### **3.3. A KULLANCSENFALITISZ FERTŐZÉS JELLEMZŐI**

#### **3.3.1. Klinikai tünetek**

A kullancs vérszívása nyomán kialakuló vírusfertőzés az esetek többségében tünetmentesen vagy szubklinikai tünetekkel folyik le. Szerológiai adatok arra utalnak, hogy az emberi fertőzések 70-95%-a ebbe a körbe tartozik (Donoso-Mantke 2011), Gergyai és Kamarás (1953) pedig a kórházi kezelésre szorulóknak számának 2-4-szeresére becsülte az összes fertőzött számát.

A hazánkban is előforduló, európai altípus okozta megbetegedés klinikai tünetekben megnyilvánuló eseteiben a tünetek 7-14 napos lappangási idő után, típusos esetben két fázisban jelentkeznek (Molnár 1983). Erre utal az étel-miszer-eredetű kullancsencefalitiszre korábban alkalmazott „kétfázisú tejláz” elnevezés is (Petri et al. 2010). Az első fázist a kullancscsípés helyén elszaporodott vírusok szétszóródása (virémia), a másodikat a vírus idegrendszerbe történő bejutása és ottani szaporodása okozza (Lakos et al. 1996-97). A lappangási időt követően hirtelen jelentkeznek enyhe, nem specifikus betegség tünetek (láz, levertségérzés, fejfájás, deréktáji és végtagfájdalmak, izomfájdalom, esetleg az orr- és garatnyálkahártya gyulladása, kötőhártya-gyulladás), amelyek 2-7 napig állnak fenn és kezelés nélkül is megszűnnek (Molnár 1983, Kaiser 2012). Az esetek egynegyedében az első fázis tünetszegény és nem követi második szakasz (Lakos et al. 1996-97), a beteg meggyógyul. A többi esetben az első fázist 2-8 napos láztalan, tünetmentes időszak után követi a második fázis. Ennek a második, idegrendszeri vagy lokalizációs szakasznak a kezdetét hirtelen magasra szökő láz, szédülés, heves fejfájás és hányás jelzi. További tünet lehet a mozgáskoordináció bizonytalanná válása, a kötött tarkó, aluszékonyág, nyugtalanság, ingerlékenység, eszméletvesztés (Lakos et al. 1996-97). A klinikai tünetek alapján az esetek négy csoportba sorolhatók, így megkülönböztetnek meningitiszes, meningoencefalitiszes, meningo-encefalomielitiszes és meningo-radikuloneuritiszes formát (Roelandt et al. 2010, Kaiser 2012). A kórházi ápolásra szorulóknak mintegy 20%-ánál bénulás kíséri az encefalitiszt, és ezek felében a betegség, elsősorban a vállövet érintő, súlyos maradványtünetekkel gyógyul (Lakos et al. 1996-97). A legsúlyosabb esetekben légzésbénulás és halál is bekövetkezhet.

### **3.3.2. Diagnózis**

A betegség felismerése a klinikai kép helyes megítélésén és a kórelőzmény pontos ismeretén múlik. A vírus izolálása a virémiás szakban vett vérből lehetne eredményes, de ilyen minta a gyakorlatban nem kerül célzott vizsgálatra, mivel az aspecifikus tünet (pl. láz) alapján az orvosok általában még nem gyanakodnak kullancsencefalitiszre. A kórismét a magas titerű IgG jelenléte mellett az IgM osztályú ellenanyagok kimutatásával, az összes releváns információ alapján állítják fel. A diagnózis megerősítésére hemagglutináció-gátlást végeznek, és ha szükség van rá, neutralizáló ellenanyagokat is vizsgálnak (Zöldi et al. 2009).

### **3.3.3. A fertőzést kísérő szövettani elváltozások**

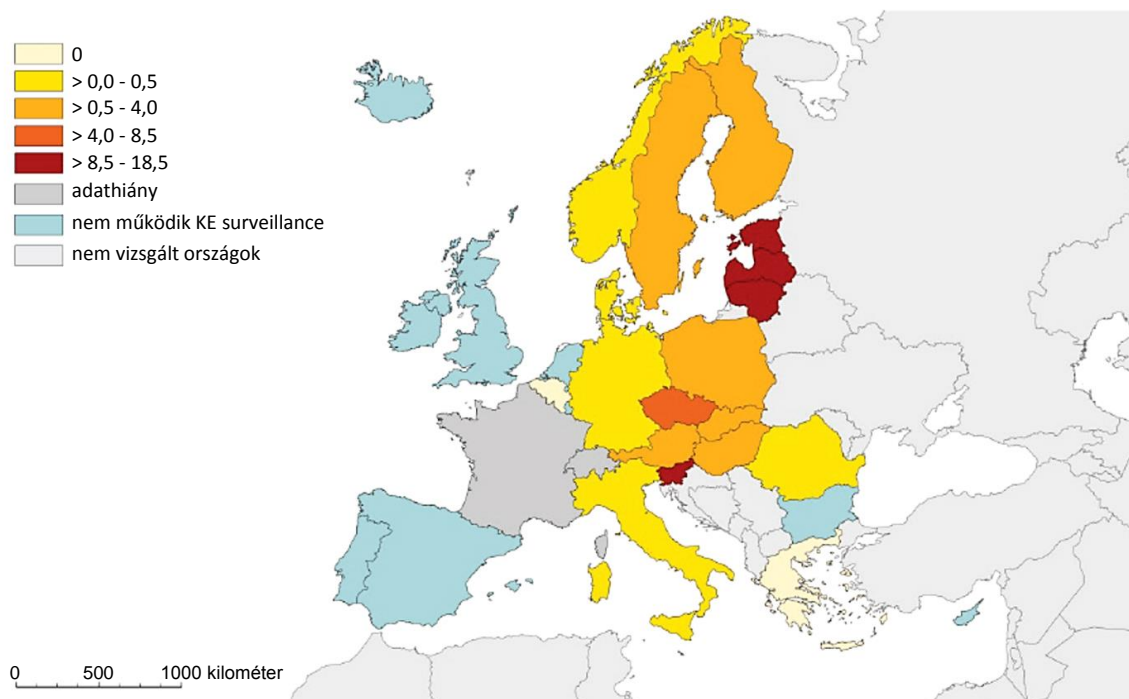
Molnár (1983) összefoglalása alapján a megbetegedés emberben leginkább a gerincvelő motoros sejtjeit, a Purkinje-sejteket és a kérgi motoros sejtjeit érinti. Ér körüli beszűrődés főleg a szürkeállományban keletkezik és a gyulladás mezenchimális komponense a mikroglia-reakció. Egy szerológiai igazolt hazai eset vizsgálatakor Környey (1978), valamint Mázló és Szántó (1978) azt találták, hogy a gyulladással járó reakció a pallidumot, a talamuszt, a szubsztancia nigrát, az oliva inferiort, a nukleusz dentatuszt károsította, érintette továbbá az agykéreg precentrális régióját, a temporális lebenyt és az amigdala magcsoportot. Elektronmikroszkóppal kullancsencefalitisz vírusnak megfelelő képleteket azonosítottak a talamuszban, a szubsztancia nigrában és a kisagyban (Mázló és Szántó 1978). A vírus irreverzibilis károsodást okozhat az agytörzs, a nyúltvelői szürkeállomány és a nyaki gerincvelő elülső szarvi motoros sejtjeiben is (Lakos et al. 1996-97).

## 3.4. A KULLANCSENECFALITISZ EPIDEMIOLÓGIÁJA

### 3.4.1. Európai helyzetkép

A kullancsencefalitisz Európa 16 országában kötelezően jelentendő betegség, azonban az endémiás országok között olyan eltérések vannak a diagnosztikában, az esetdefinícióban, valamint a jelentési rendszerben, amelyek összességében szinte lehetetlenné teszik a betegség tényleges európai járványtanának vizsgálatát és valós súlyának megállapítását (Amato-Gauci és Zeller 2012).

A jelentőrendszerek adatai alapján 2000 és 2010 között Európában összesen 29 381 kullancsencefalitisz esetet regisztráltak. Az incidencia viszonylag stabilan, évi 2000 és 3500 új eset között alakult ebben az időszakban, a legtöbb új eset 2003-ban, 2006-ban és 2009-2010-ben jelentkezett. Az összes jelentett eset 25%-a csehországi, 15%-a litvániai, 11-11%-a lettországi és németországi, valamint 10%-a szlovéniai megbetegedés volt. A legmagasabb incidenciarányszámok a balti államokban (Észtországban, Lettországon és Litvániában), Szlovéniában, valamint Csehországban jelentkeztek (**6. ábra**). A betegség minden korcsoportban több férfit érintett és a jelentett esetszámok nagysága egyenes arányban állt az életkorral. Az esetek túlnyomó része július és október között jelentkezett (ECDC 2012).



**6. ábra: A kullancsencefalitisz incidenciarányszámának megoszlása az Európai Unió és az Európai Szabadkereskedelmi Megállapodás országaiban, 2000 és 2010 között gyűjtött surveillance adatok alapján (/100 000 lakos) (forrás: ECDC 2012)**

Külön figyelmet érdemel Ausztria, ahol 1981 előtt a kullancsencefalitisz incidencia, évente kb. 700 kórházi esettel, Európában a legmagasabb volt. Az országban 1981-ben védőoltási kampány indult, amelynek hatására a megbetegedések gyakorisága csökkent, és 1998-2009 között évente már kevesebb, mint 100 megbetegedést diagnosztizáltak. 2008-ban a lakosság 88%-a legalább 1 beadott védőoltással rendelkezett, és 67%-a a teljes oltási sorozatot megkapta. A becslések szerint a vakcinációval Ausztriában 2000 és 2006 között 2400 kullancsencefalitisz megbetegedést előztek meg. Azonban a vakcinát nem kapott turisták ugyanolyan kockázatnak vannak kitéve, mint korábban a nem oltott osztrák populáció. Becslések szerint, az ausztriai üdülése során, évente 60 turista fertőződik meg a vírussal (Süss 2007 et al., Süss 2008a, Zöldi et al. 2009, Süss 2011).

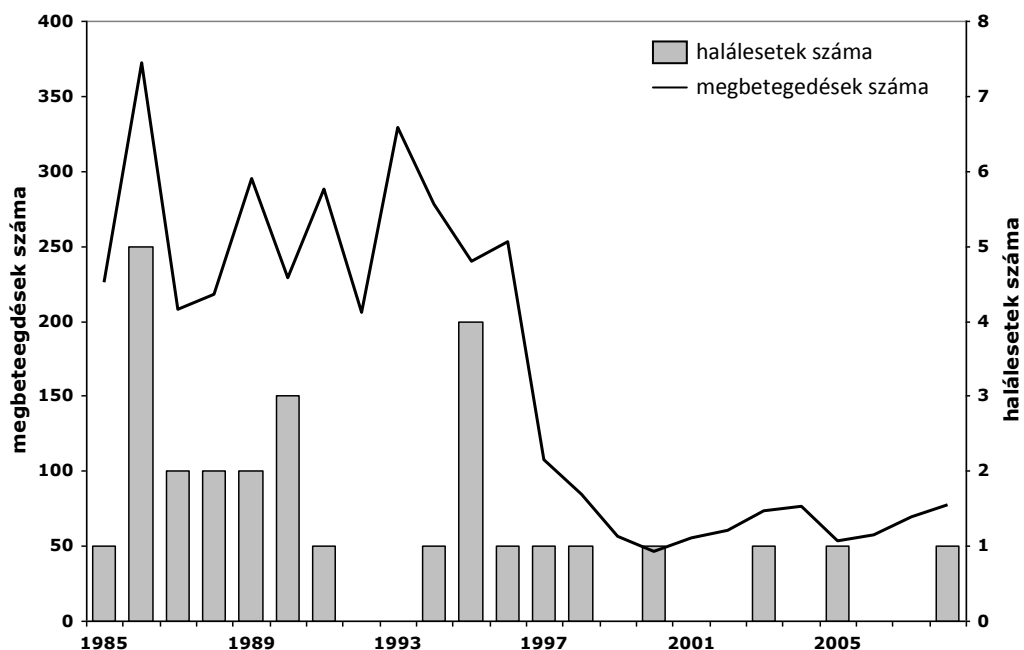
A balti államokban 1992-1993-ban az incidencia hirtelen megugrását észlelték, és a korábbi 10 éves időszakra vonatkozó átlagos évi gyakoriság 2,5-13,8-szeresére növekedett Észtországban, Lettországon és Litvániában (Šumilo et al. 2007). A váratlan esetszám növekedést több, egymástól független tényező kombinációjával magyarázták. A hipotézis szerint a morbiditás növekedését a rendszerváltás után kialakuló társadalmi-gazdasági, valamint a klimatikus változások együttesen okozták. A korábbi megművelt földterületek csökkenése és parlagon hagyása a rágcsálók és nagyvadak elszaporodásának kedvezett, amelyek gazdaszervezetként több kullancsot tudnak eltartani. A természetben eltöltött (részben szabadidős tevékenységekre, részben a növekvő munkanélküliség miatti tűzifa-, gomba- és növénygyűjtésre fordított) több idő gyakoribb kullancsexpozíciót eredményezett. Bizonyos klimatikus változások (pl. fokozódó és korábbra tevődő tavaszi felmelegedés) következménye pedig nagyobb kullancsaktivitás lehetett (Randolph és Šumilo 2007, Šumilo et al. 2007, Zöldi et al. 2009).

Mivel az endémiás területek, és így a megbetegedések is egyenetlen eloszlást mutatnak, ezért a gócterületek egész Európára kiterjedő feltérképezése csak harmonizált esetjelentési rendszerekkel lehetne hatékony. Ennek kapcsán az Európai Unió tagállamai elfogadták az Európai Betegségmegelőző és Járványügyi Központ (ECDC) javaslatát, miszerint egységes esetdefinícióval kell hatékonyabbá tenni a megbetegedési adatok gyűjtését. Az ECDC megállapítása szerint a kullancsencefalitisz előfordulásának és elterjedésének térképezésében a humán esetszámok mellett a vektorok és gazdaállataik vizsgálatából származó adatokat is fel kell használni (Amato-Gauci és Zeller 2012).



### 3.4.2. Hazai helyzetkép

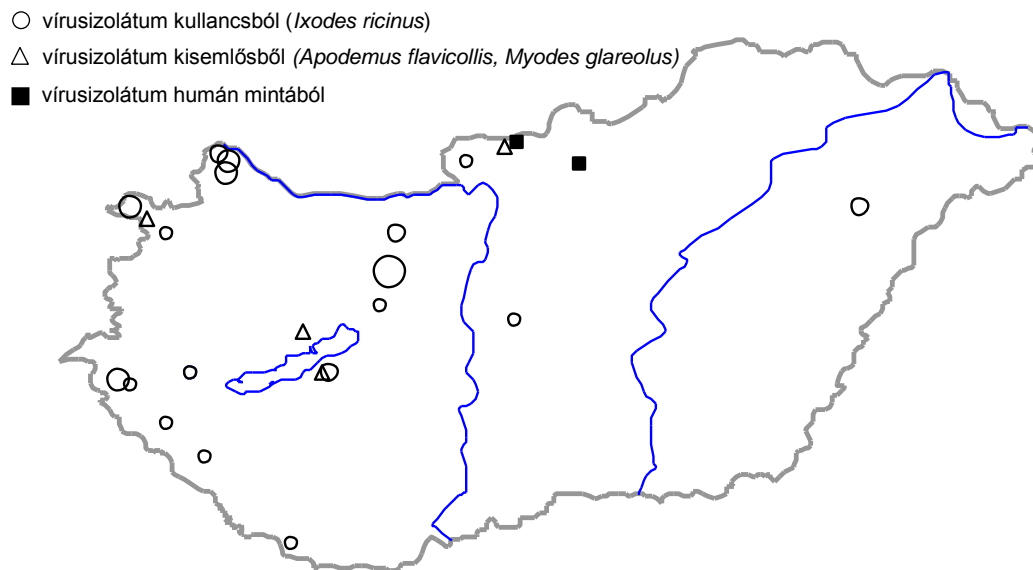
Az Országos Epidemiológiai Központ (OEK) által nyilvántartott adatok alapján a bejelentett és igazolt kullancsencefalitisz megbetegedések száma 1985-1996 között átlagosan évi 262 volt, ami az 1997-2008 közötti időszakban – éles váltással – átlag 68 esetre csökkent (7. ábra). Az esetszám hirtelen negyedére csökkenésére járványtani magyarázat nem ismert. A betegség letalitása az idegrendszeri tünetekkel megbetegedők körében, ebben a 24 éves időszakban, 0,71%-os volt (Zöldi et al. 2009).



7. ábra: Igazolt kullancsencefalitisz megbetegedések és halálesetek száma Magyarországon 1985-2008 között (Forrás: Zöldi et al. 2009)

A hazai fertőzőbeteg-jelentő rendszerbe a hirtelen trendváltást követő időszakban, 1998 és 2008 között összesen 703 kullancsencefalitisz megbetegedést regisztráltak, ami évente átlagosan 64 igazolt esetet jelentett. Az évközepi lakosság szám segítségével képzett betegség incidencia maximuma (0,84 eset/100 000 lakos) 1998-ra, minimuma (0,43 eset/100 000 lakos) 2000-re esett. Az esetek nem szerinti megoszlása egyenetlen volt: az esetek több mint kétharmada (68%) férfi, egyharmada (32%) nő volt. Ebben az időszakban a kullancsencefalitisz számszerűen legtöbb esete a 45-49 és 35-39 év közötti férfiak körében jelentkezett, míg létszámarányosan a 2-4 év közötti fiúk voltak a leginkább érintettek. A bejelentett esetek szezonális ingadozása kifejezett volt. Átlag feletti esetszám jelentkezett április utolsó hete és augusztus utolsó hete között, egyértelmű, júniusi tetőzéssel, de az összes eset 49%-ánál május-június hónapban kezdődtek az első klinikai tünetek.

A szeptemberi átmeneti csökkenés után októberben ismét emelkedett a jelentett esetszám, majd novemberre jelentősen lecsökkent, ezáltal októberben egy második, a júniusnál kisebb relatív esetszám halmozódás jelentkezett (Zöldi et al. 2009). A betegség az ország nyugati-délnyugati régiójában, valamint az Északi-középhegység bizonyos területein hagyományosan magasabb incidenciával jelentkezik, ezért ezek a területek természeti gócnak tekinthetők. Ezt a Molnár (1979) által végzett vírusizolációk területi eloszlása is jól szemlélteti (**8. ábra**).



**8. ábra: A hazai kullancsencefalitisz-vírus izolálások helye (1952-1981)**

(Forrás: Zöldi et al. 2009)

A 3 évtized alatt 60 különböző kullancsencefalitisz vírus törzset izoláltak, ezek izolálási helyét szemlélteti a térkép. Az adatpontok mérete az adott területről (településről) származó izolátumok számával arányos. A humán izolátumok két, 1981-ben elhunyt személyből származtak.

### 3.5. MEGELŐZÉSI LEHETŐSÉGEK

A kullancsencefalitisz megelőzési lehetőségeinek tárgyalásakor fontos hangsúlyozni az egyéni védekezés és felelősség fontosságát. A védelem hatékonysága a rendelkezésre álló módszerek párhuzamos alkalmazásával fokozható.

Specifikus megelőzésre alkalmas a kullancsencefalitisz védőoltás. A elölt vírust tartalmazó vakcina előnye, hogy mellékhatása gyakorlatilag nincsen, hátránya, hogy többszöri oltásra van szükség, mind az immunitás kialakításához, mind annak fenntartásához. A Magyarországon is elérhető kétféle oltóanyag közül az FSME-Immunt

(Baxter AG, Bécs, Ausztria) 1976-ban, az Encepurt (Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH, Marburg, Németország) 1991-ben vezették be a piacra. Az FSME-Immun inaktivált vírusa az ausztriai Neudörfl vírustörzsből, az Encepuré a németországi K23 jelű izolátumból származik (Petri et al. 2010). Magyarországon kezdetben (1977-től kezdődően) a kullancscsípés fokozott kockázatának a foglalkozásuk okán kitett populációt oltották, a vakcina 1991 óta mindenki számára elérhető (Lakos et al. 1996-97). Az oltási sorozatot a várható expozíció előtt, lehetőleg télen, a fertőzésveszélytől mentes időszakban ajánlott megkezdeni (Zöldi et al. 2009). Az endémiás területeken élő európai populáció átoltottsága, az elérhető adatok alapján, egyenetlen. Általában ott magas, ahol állami támogatással, hivatalos, célzott vakcinációs program zajlik. Kiemelkedően magas, 90% körüli átoltottság jellemzi az osztrák populációt, 30% feletti Lettorszáiban és Kelet-Csehországban, közel 30%-os Németországban. A többi endémiás országban a jellemző átoltottság 10 és 20% közötti, Magyarországon becslések szerint 5%-os lehet (Petri et al. 2010).

A repellens szerek a kezelt bőrfelülettől, illetve ruházattól tartják távol a kullancsokat. Ezek a készítmények változatos formulációkban (pl. aeroszol palack, krém, gél, kendő) hozzáférhetőek. A legjobb hatásfokú szintetikus hatóanyagot, a *diethyl-toluamidot* (más néven: DEET-et) a 20. század közepe óta alkalmazzák vérszívó ízeltlábúak távoltartására. *I. ricinus* távoltartására hatásos még a szintetikus *pikaridin* és a növényi kivonatként a citromillatú eukaliptuszából (*Eucalyptus citriodora*) kinyert *p-mentán-3,8-diol*. Speciálisan a ruházat kezelésére, impregnálására alkalmas hatóanyag a szintetikus piretroidok közé tartozó *permetrin* (Zöldi et al. 2009).

A vírussal fertőzött, tejelő állattól származó tejben lévő vírus forralással elpusztítható, ezért a nyers tej hőkezelése is fontos és hatékony módja a kullancsencefalitisz megelőzésének (Zöldi et al. 2009).

Szabadidős tevékenység során kullancscsípés elleni hasznos óvintézkedés a kullancsok számára kedvező, gazdag aljnövényzetű helyek kerülése, valamint a folyamatos kullancsvizit, vagyis a bőrünkön, ruházatunkon megkapaszkodott kullancs észlelése és eltávolítása. Bár a vírusátvitel a vérszívás első perceiben általában megtörténik, a már táplálkozását megkezdett kullancs mielőbbi, szakszerű (Zöldi et al. 2009) eltávolítása nem haszontalan, mert a kullancs egyéb kórokozókat (pl. *Borrelia burgdorferi*) is közvetíthet.

A kullancsok gazdaállatának számító kutyák akaricidés kezelésére alkalmasak a martájékra cseppenthető spot-on készítmények, az impregnált nyakörvek, valamint a bundára permetezhető szerek.

A természetes gazdaállatok kezelése az Egyesült Államokban két és fél évtizedes gyakorlat, elsősorban a Lyme-borreliózis megelőzésében. Az ott őshonos *I. scapularis* fő gazdaállatának (fehérfarkú szarvas, *Odocoileus virginianus*) kullancsellenes kezelésére alkalmas a 10% *permethrin*nel impregnált hengereket tartalmazó etető. Az etetőbe helyezett kukoricához a szarvas csak úgy jut hozzá, ha közben a füleit, a fejét, a nyakát és a vállát a hatóanyaggal impregnált hengerhez dörzsöli. Ez azért lehet hatásos, mert a szarvason táplálkozó ivarérett kullancsok 90%-a ezeken a testrészeken található. Az akaricid hatóanyag a szarvasokon táplálkozó kullancsokat elpusztítja, és mivel ezek jellemzően párzás előtt álló kifejlett egyedek, az eszköz alkalmazása idővel az új kullancsszaporulat csökkenéséhez vezet. A kistrágyákra vért szívó kullancsok elpusztítására alkalmas az a műanyag egérdoboz, amelybe etetőkockát helyeznek, és a táplálkozni betérő egerek hozzádörzsölik bundájukat egy kullancsirtó szerrel (a fenil-pirazolok közé tartozó *fipronil*al) impregnált adagolóhoz. A Lyme-borreliózis egyik legfontosabb rezervoárjának számító fehérlábú egér (*Peromyscus leucopus*) kullancsmentesítésére alkalmas az a kartonpapír cső, amely *permethrin*nel impregnált vattát tartalmaz, és amely a kertbe kihelyezhető. A vattát a rágcsálók fészekanyagként elhordják, így segítségével elvileg biztosítható az új egérnemzedék kullancsmentessége (Zöldi et al. 2009).

### **3.6. BEVEZETÉS AZ ELVÉGZETT KUTATÓMUNKÁHOZ**

Az irodalom áttekintése után kijelenthető, hogy a kullancsencefalitisz vírus körforgása és a fertőzéshez vezető út, tudományos értelemben összetett problémarendszer, melynek sikeres vizsgálata csak több tudományterület együttes művelésével lehetséges. Ezért munkánkban járványtani, ökológiai, állattani-parazitológiai és virológiai elemek egyaránt jelen vannak.

Ennek megfelelően az értekezés ANYAG ÉS MÓSZERTAN, valamint EREDMÉNYEK fejezetében 4 fő részre tagolva mutatjuk be az elvégzett kutatómunkát. A rutinszerűen gyűjtött, több egymást követő évre vonatkozó járványügyi adatokat részletesen elemeztük, különös tekintettel azok térkomponensére, valamint az élelmiszer-közvetítette fertőzések jellemzőire (4.1. és 5.1. pont). A 4.2. és 5.2. részben egy természetes kullancsencefalitisz góc 4 éves vizsgálatát mutatjuk be. A természeti ciklus kullancs összetevőjének fontosságát szemlélteti kullancs-életteni vizsgálatunk (4.3. és 5.3. alfejezet). Végül a vírus körforgásában döntő jelentőségű kisemlős elemre irányult állatoltási kísérletünk, amelyben egy érzékeny és egy rezisztens egérfajt teszteltünk (4.4. és 5.4. pont).

## **4. ANYAG ÉS MÓDSZERTAN**

### **4.1. A KULLANCSENCEFALITISZ HAZAI EPIDEMIOLÓGIÁJA**

#### **4.1.1. A fertőzőbeteg-jelentő rendszer megbetegedési adatainak elemzése**

Hazánkban a kullancsencefalitisz bejelentésre kötelezett fertőző betegség. Az orvos által felállított diagnózis automatikusan maga után vonja a megbetegedés bejelentését, amelyhez az orvosnak ki kell töltenie a fertőzőbeteg-jelentő lapot. Az adatokat az állami népegészségügyi hálózat területileg illetékes járási (korábban kistérségi) intézete elektronikusan rögzíti, ezáltal egy olyan adatbázis jön létre, amely a betegség diagnózisával a rendszerbe bevitt eseteket egyedileg tartalmazza. A bejelentett esetek laboratóriumi diagnosztikai módszerrel történő megerősítést követően válnak igazolt kullancsencefalitisz megbetegedéssé. Az adatbázisból keresőszavakkal, illetve különböző keresési kritériumokkal hívhatók elő a vizsgált betegséggel diagnosztizált egyedi esetek, illetve azok csoportjai. A keresés eredménye a rendszerből Excel táblázat formájában exportálható. Az adatbázis a hálózat munkatársai számára, regisztrációt követően, online elérhető.

Az incidencia elemzéséhez használt megbetegedési adatok (nem, kor, a jelentés helye, a megbetegedés kezdete) – a jelentőrendszer vizsgált időszakra eső technikai fejlesztésének következtében – két forrásból származtak. Az 1998-2003 közötti adatokat az OEK Járványügyi Osztályának elektronikus archívumából, míg a 2004-2008 közöttieket az újabb, online is elérhető adatbázisból vettük át.

Az 1998 és 2008 közötti időszakra vonatkozó népességi adatokat (települési, kerületi szinten, évenkénti, nem szerinti, 5 éves korcsoportos bontásban) a KEKKH adatai alapján az OKI bocsátotta rendelkezésünkre.

Az erdő-borítottságra vonatkozó adatok forrása a – Gauss-Krüger szögtartó vetületű katonai térképen alapuló – Digitális Térképészeti Adatbázis 1:200000 méretarányú változata volt (HM Térképészeti Nonprofit Kft. 2013).

#### **4.1.1.1. Trendvizsgálat**

A regisztrált kullancsencefalitisz esetek szezonálisának vizsgálata során az 1998-2008 közötti időszak minden egyes évének adott hetében regisztrált megbetegedések számát összegezve elemeztük azok alakulását.

Az incidencia időbeli alakulásának vizsgálatokor a direkt standardizálás módszerével számított standardizált incidencia arányszámokat (SIA) 100 000 lakosra vonatkoztatva használtuk. Az összehasonlíthatóságot biztosító alapként az európai standard népesség 1976. évi kormegoszlása szolgált (Waterhouse et al. 1976).

Az esetszámok kor és nem szerinti megoszlását 0-4 éves korig évenként, 4 éves kor felett 5 éves korcsoportokra vonatkozóan adtuk meg, de a 85 év felettiekre egyetlen korcsoportot alkottunk. A vizsgált időszakban az adott korcsoportban összesen regisztrált megbetegedések számát ábráztuk nemenként. A szezonális vizsgálatokor az éves morbiditást naptári hetenként (1-52. hét) adtuk meg.

#### **4.1.1.2. Térepidemiológiai vizsgálat**

Az incidencia területi egyenlőtlenségeinek település szintű elemzése – a kis esetszámokból eredő bizonytalanság csökkentését szolgáló – hierarchikus Bayes-becsléssel (HBB) simított indirekt standardizált incidencia hányadosok (SIH) alkalmazásával történt (Besag et al. 1991). Referenciaként a magyar népesség korszpecifikus incidenciá arányszámait vettük alapul. A települések lakosságának vizsgált megbetegedései az országos és a helyi átlaghoz történő simítás útján kerültek becslésre a HBB segítségével, az adatok térbeli struktúrájának figyelembe vételével.

#### **4.1.1.3. Kockázatelemzés**

Az ökológiai vizsgálatban a magyar lakosság kullancsencefalitisz és Lyme-borreliózis miatti incidenciájának területi egyenlőtlenségei és a „magaslati” (150 méteres tengerszint feletti magasság fölött elterülő) erdőktől való távolság közötti kapcsolatot vizsgáltuk Magyarország települései esetében, 1998-2008 között. A magaslati erdőktől 6 távolság-kategóriába sorolt település csoportok SIH értékei alapján vizsgáltuk a kullancsencefalitisz, illetve Lyme-borreliózis előfordulás kockázatának változását. E vizsgálatrészben az indirekt standardizálás esetében viszonyítási alapként (1-nek) a magaslati erdőktől legtávolabb levő települések (40 km vagy annál távolabbi) csoportjában élő lakosság korszpecifikus incidenciá értékeit tekintettük. Az incidenciá és a magaslati erdőktől való távolság közötti kapcsolat

statisztikai megalapozottságának vizsgálatára  $\chi^2$ -homogenitás tesztet és  $\chi^2$ -linearitás trendvizsgálatot végezzünk, melyek a csoportok incidencia mutatói hasonlóságának, valamint annak a csoportok szerinti monoton változásának vizsgálatára alkalmasak.

#### **4.1.1.4. Alkalmazott szoftverek**

A jelentőrendszerből származó megbetegedési adatok rendezését a Microsoft® Office Excel 2003 szoftverével végeztük.

A térepidemiológiai vizsgálat elvégzésekor az ArcGIS térinformatikai rendszer kiterjesztéseként működő Rapid Inquiry Facility (RIF 3.2) szoftvert használtuk. A területi eloszlás vizsgálatot a RIF betegség térképezés („disease mapping”) funkciójával végeztük, a kockázat vizsgálat pedig a RIF kockázatelemző („risk analysis”) moduljával történt. A domborzati modell elkészítéséhez az ArcGIS 9.3 rendszert használtuk (ESRI 2008, Beale et al. 2010).

#### **4.1.2. A tej-közvetítette kullancsencefalitisz járványok elemzése**

Az elemzésbe minden olyan, 1953 és 2011 között ismertté vált kullancsencefalitisz járvány, illetve egyedi vírusátvitel adatát bevontuk, amelyeknél a betegséget laboratóriumi módszerrel igazolták, és amelyek kórelőzményében a járványügyi vizsgálat nyers tej és/vagy tejtermék fogyasztásának lehetőségét tárta fel. Ezeknek a követelményeknek megfelelő megbetegedéseket tekintettük a kullancsencefalitisz alimentáris esetének. Attól függően, hogy a vírusátvitel hány esettel járt, megkülönböztettünk egyedi (sporadikus) fertőzést, családi (familiáris), valamint csoportos járványt.

Az esetekről az alábbi információk álltak rendelkezésre a nyilvántartásban: a megbetegedettek neme és kora, a fertőzés (feltételezett) terjesztő közege, az átvitel központjaként azonosított település, valamint a rezervoárként megvizsgált tejelő állatokkal kapcsolatos információk. Nem minden esetről áll rendelkezésre minden részinformáció.

Az elemzett adatok, az Ábrahám (1955) közleményéből átvett 1953. évi esetek kivételével, az OEK nyilvántartásából származtak. Az adatfeldolgozás a Microsoft® Office Excel 2007 szoftverével történt.

## 4.2. A KULLANCSENEFALITISZ GÓC VIZSGÁLATA

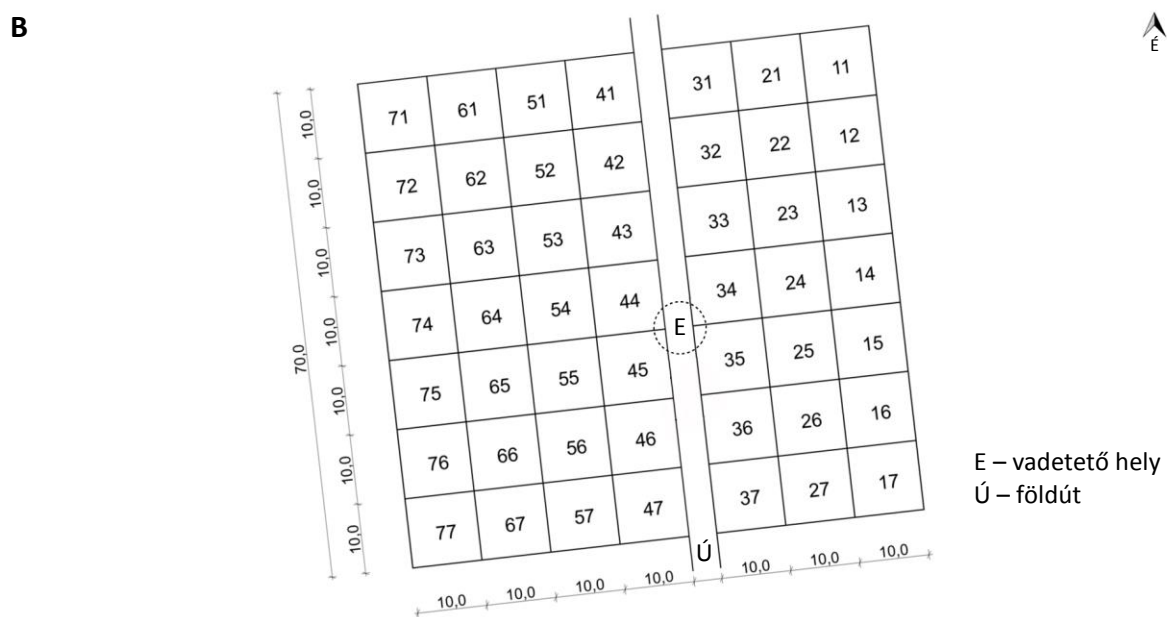
### 4.2.1. A gyűjtőterület

A terepi gyűjtéseket a Zala megyei Lakhegy település határában végeztük. A helyszínt egy 2007-ben innen kiindult, tej-közvetítette kullancsencefalitisz járvány nyomán választottuk ki. A gyűjtőterület egykor szilvafa ültetvény volt, művelésével munkánk megkezdése előtt 20-25 évvel felhagytak, mivel a termés begyűjtésére használt módszer következtében a faállomány károsodott. A nemes gyümölcsfákat kivágták, majd az ültetvényen idővel kihajtottak a vad alanyok. Kutatómunkánk időtartama alatt ezek alkottak fehér akáccal (*Robinia pseudoacacia*) kevert, ligetes erdőt, mintegy 36 hektárnyi területen. A lágyszárúakat elsősorban kanadai aranyvessző (*Solidago canadensis*), ragadós galaj (*Galium aparine*), valamint pázsitfűfélék képviselték, ugyanakkor számos bokorszerű szilva tövében egész évben száraz avar fedte a talajt.

2009-ben előzetes bejárásos szemrevételeztük a területet, és ezzel párhuzamosan kisémlős csapdázást végeztünk. Miután sikerült a vírusfertőzöttséget a kistrágcsálókban kimutatnunk, kijelöltünk egy mintavételi területet (1-es gyűjtőhely), amelynek közepét egy, vadászok által létesített, de már nem használt vadetető hely képezte. A következő évben az 1-es területet felosztottuk 49 mintavételi egységre, amelyeket az egykori gyümölcsfa sorok között, 7 sorban jelöltünk ki, soronként 7-7 egységgel. Minden mintavételi egység 10 x 10 méteres, négyzet alakú volt, oldalukkal egymáshoz érintkezve egy 0,49 hektár méretű területet fedtek le (**9. ábra**). A mintavételi egységeket kéttagú egyedi sorszámmal láttuk el. Az első tag, keletről nyugat felé haladva, 1-től 7-ig a sort, a második szám, északról dél felé haladva, 1-től 7-ig a soron belül az adott mintavételi egységet azonosította. A 3-as és a 4-es sor között egy ösvényként használt nyíladék húzódott (**Fotómelléklet 1. kép**).

Ettől a területtől 177 méterre, délnyugati irányban egy második mintavételi területet (2-es gyűjtőhely) is kijelöltünk, mivel 2010-ben, munkánk kezdetének évében itt is kialakításra került egy vadetető hely. A 2-es területen korábban nem végeztünk próbacsapdázást. A mintavételi egységek mérete és elrendezése az 1-es területéhez hasonló volt, középpontjában az etetőhellyel. A 2-es gyűjtőhelyet szintén kettéosztotta egy földútként használt nyíladék. A 2-es terület északi részének faállományát vad szilvaalanyok és fehér akác elegye alkotta, déli részét a fehér akác dominálta (**Fotómelléklet 2. kép**).





**9. ábra: A gyűjtőterület topográfiája, az 1-es és 2-es gyűjtőhely elhelyezkedésével (A), valamint a mintavételi egységek elrendeződése az 1-es gyűjtőhelyen (B)**

## 4.2.2. Meteorológiai adatok

A terület klimatikus jellemzőinek rögzítése céljából felírtuk a legközelebbi (zalaegerszegi) meteorológiai mérőállomás által mért napi minimum, illetve maximum hőmérsékletet, valamint a napi csapadékmennyiséget. Ennek kiegészítéseként 2012-től két Tinytag Plus-2 mérőműszert (Gemini Data Loggers Ltd., Chichester, Egyesült Királyság) is elhelyeztünk az 1-es gyűjtőhely 36-os, illetve 53-as számú mintavételi egységében a talajon, védett helyen. Az eszköz negyedóránként rögzítette a levegő hőmérsékletét, valamint a páratartalmat.

## 4.2.3. A kullancsok gyűjtése, vizsgálata és adataik feldolgozása

A terepi kiszállások során az ún. dragging-módszerrel, 1 m<sup>2</sup> felületű, fehér lepedőanyagot használva végeztünk kullancsgyűjtést (**Fotómelléklet 5., 6. kép**). A módszerrel a táplálékkereső aktivitást mutató kullancsok gyűjthetők össze az aljnövényzetről, illetve a talajról. Minden mintavételi egységben kiszállásonként 5, egyenként 2 méter hosszúságú húzást hajtottunk végre. A felületen végighúzott textíliára az ott gazdaszervezetre várakozó kullancsok felkapaszkodtak, így a lepedőanyag felfordítása után összegyűjthetőek voltak. A lepedőn talált kullancsokat csipesz (Outils Rubis SA, Stabio, Svájc) segítségével óvatosan behelyeztük műanyag, zárható 2 ml-es mikrocentrifuga csőbe (Eppendorf AG, Hamburg, Németország), amelyre gondosan felírtuk az adott mintavételi egység azonosító számát (**Fotómelléklet 7., 8. kép**). A csöveket a nap végéig hűtőtáskában helyeztük el, majd hűtőszekrénybe kerültek. A faj és stádium (Pérez-Eid 2007 szerinti) azonosítását sztereomikroszkóppal végeztük, majd a kullancsokat visszaraktuk a feliratozott csövekbe és azokat tovább tároltuk 4 °C-on. Az adatokat (mintavételi egység sorszáma, gyűjtés napja, gyűjtött kullancsok faja és fejlődési stádiuma) feljegyeztük.

A kullancsokat feldolgozásukig a laboratórium hűtőszekrényében, 4 °C-on, élve tároltuk. A kullancsokból csoportokat (pool-okat) képeztünk, kettős céllal. Biztosítani szeretnénk volna a vizsgálatok kullancs elemszámának kezelhetőségét, illetve az esetleges pozitív minták helyhez (mintavételi egységhez) kötését. Törekedtünk az adultok 5-ös, a nimfák 10-es, a lárvák 50-es csoportosítására, a pool-ok túlnyomó többségénél ez teljesült is, de a helyhez kötés igénye miatt a pool-ok egy részébe a tervezettnél kevesebb kullancs került. A pool-okat lehetőség szerint azonos mintavételi egységekből származó kullancsokból képeztük. Ha ez nem volt lehetséges, akkor arra ügyeltünk, hogy egy pool-ba a szomszédos mintavételi egységekben gyűjtött, de szigorúan azonos fajú és stádiumú egyedek kerüljenek. Különböző fajba tartozó és eltérő fejlődési stádiumú egyedeket

sohasem raktunk egy pool-ba. Az így csoportosított egyedeket steril porcelán dörzsmozsárban eldörzsöltük, majd a dörzsöléket steril foszfát-pufferben (PBS) szuszpendáltuk. A szuszpendáláshoz lárvák és nimfák esetén 200 µl, adultok esetén 400 µl PBS-t használtunk. Ebből az oldatból 20 µl-t intrakraniálisan oltottunk 5-7 napos, szopós NMRI egér agyába, a vírus jelenlétének kimutatása céljából. Az oldatot 3-4 mm mélységben juttattuk be a nagyagy falı lebenyébe. A beoltott anyag csak pillanatnyi nyomásfokozódást okozott az agyban. A szúrásı csatornán a bőrfelületre esetlegesen visszajutó inokulumot eltávolítottuk, a fejtetőt alkohollal fertőtlenítettük. A kisegereket az oltást követően 24 óra múlva (vagyis az inkubációs időn belül) minden esetben ellenőriztük. A szúrás az esetek kevesebb, mint 1%-ában okozott elhullást 24 órán belül, ilyenkor a mintát új kisegérbe oltottuk be. Az egereket elhullásukig, illetve legfeljebb 3 héten keresztül naponta megfigyeltük és esetleges klinikai tüneteiket feljegyeztük.

#### **4.2.4. A kistrágcsálók gyűjtése, adataik feldolgozása**

A kisemlősöket élvezefogó fa ládacsapdával fogtuk be (**Fotómelléklet 9., 10., 11. kép**). A csapdákat Sherman-típusú fémcsapda mintájára készítettük egy asztalossal. A terepi kiszállások alkalmával minden mintavételi egység közepén elhelyeztünk 1-1, búza-kukorica-napraforgómag keverékkel felcsalizott csapdát, és kint hagytuk két éjszakára. A csapdákat naponta kétszer, a reggeli, illetve a késő délutáni órákban (7-8, illetve 17-18 óra között) ellenőriztük. A rágcsálók csapdából történő kivételénél, illetve csapdába visszahelyezésénél 20 x 20 cm-es textilzsákot használtunk, amelyen keresztül a mar tájékán tudtuk megfogni és a vizsgálathoz stabilan tartani az állatokat. A zsákban lévő állatok testtömegét rugós mérővel (Pesola AG, Baar, Svájc) megmértük. Az első befogás alkalmával minden állatot egyedi ujjperc-jelöléssel láttunk el (Gannon et al., 2007), amelyhez azonosító számot rendeltünk. A 17 grammnál nagyobb testtömegű, adult példányok retroorbitális szinuszából üvegapilláris segítségével 200-400 µl-nyi teljes vért vettünk le, majd a csapdájukba visszahelyeztük azokat. A rágcsálók adatait (mintavételi egység sorszáma, egyedi azonosító, faj, nem, testtömeg) feljegyeztük, végül az állatokat a befogás helyére visszavittük és szabadon engedték, majd a csapdákat újra aktiváltuk.

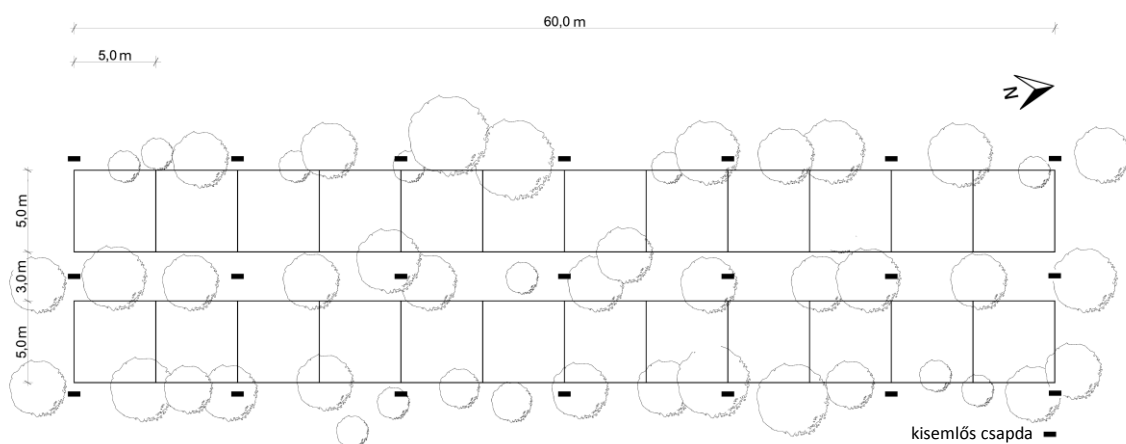
A vérmintákat 10 órán át 4 °C-on inkubáltuk, majd 1 percen át, 11 000-es fordulatszámom (12 900 g) asztali centrifugával (Micro-Centrifuge Type 320a, Mechanika Preczyjna, Varsó, Lengyelország) lecentrifugáltuk, végül a felülúszót leválasztottuk és fagyasztva tároltuk. A vérsavókat hűtőtáskában a laborba szállítottuk, ahol azokat a tesztelésig -70 °C-on tartottuk. A kullancsencefalitisz vírus-specifikus ellenanyagokat

vírusneutralizációs teszttel kíséreltük meg kimutatni. Tíz  $\mu\text{l}$  hígítatlan rágcsáló mintasavót 96 lyukú lapos aljú szövettenyésztő lemezen (Nunc, Glostrup, Dánia) összekevertünk, 10  $\mu\text{l}$  térfogatban, 50 plakkformáló egységnyi (PFU) kullancsencefalitisz vírussal (amely a lakhegyi 1-es gyűjtőhelyen 2011-ben fogott *I. ricinus* nimfákból származott), majd a lemezeket 37 °C - on, CO<sub>2</sub> termosztátban inkubáltuk, egy órán át. Ezután 10<sup>3</sup> N2a neuroblasztóma sejtet (ezen titráltuk a vírust is) adtunk 200  $\mu\text{l}$  térfogatban a lyukakhoz. A sejteket DMEM-HG tápfolyadékban, 10% fetal borjúsavóval, penicillin-streptomycin antibiotikumokkal tenyésztettük (PAA Laboratories, Pasching, Ausztria). Lemezenként 2-2 pozitív (vírussal fertőzött) és negatív (vírus nélküli) kontroll lyukat is hagytunk. Egy hét után értékeltük az eredményt, a nem neutralizálódott kullancsencefalitisz vírusok ez idő alatt az összes, tenyészetükben levő sejtet elpusztították, mely folyamatot a sejtek lekerekedése, alapról való leválása, szétesése, membránjuk szakadozottá válása jelzett.

### 4.3. KULLANCSOK TÁPLÁLÉKKERESŐ AKTIVITÁSÁNAK 24 ÓRÁS VIZSGÁLATA

#### 4.3.1. A vizsgálati terület

A vizsgálati terület a 4.2.1 pontban leírt szilvás területén belül került kijelölésre (**Fotómelléklet 3., 4. kép**). A vizsgálatra kijelölt terület az 1-es gyűjtőhelytől nyugatra esett, kevert szilva és fehér akác állományban, amelyben a korábbi nemes szilvás ültetvény fasorai még jól felismerhetőek voltak (**Fotómelléklet, 3. kép**). Az egykori fasorok között, 24, egyenként 5 x 5 méteres mintavételi egységet jelöltünk ki (**10. ábra**).



**10. ábra: A vizsgálati terület a 24 mintavételi egységgel, a 21 kisemlős csapda helyzetének, valamint a lombos fák elhelyezkedésének közelítő jelölésével**

A teljes vizsgálati terület 60 x 13 méteres volt. A vizsgálati terület a talajszinten árnyas, jórészt avarral fedett volt. Néhány foltban különböző pázsitfű-félék, ragadós galaj (*G. aparine*), illetve vadrózsa (*Rosa canina*) voltak megfigyelhetőek.

### 4.3.2. Meteorológiai adatok

Óránként, a kullancsgyűjtésekkel párhuzamosan, a mintavételi egység szélén a talajszintre elhelyeztünk egy TESTO 605 H1 meteorológiai mérőeszközt (TESTO AG, Lenzkirch, Németország), amely a páratartalom és hőmérséklet mérésére volt alkalmas. A napfelkelte és napnyugta adatokat az OMSZ honlapjáról (<http://www.met.hu>) jegyeztük fel, a területünkkel azonos hosszúsági fokon fekvő Szombathely adatait alapul véve.

### 4.3.3. A kullancsok gyűjtése

A 2012. év áprilisa és októbere között (a hónap 5. és 15. napja közt) a vizsgálati területen havonta, 24 órán keresztül, óránkénti ismétléssel végeztünk kullancsgyűjtést. A gyűjtést dragging-módszerrel, 1 m<sup>2</sup> felületű, fehér lepedőanyagot használva végeztük, az adott mintavételi egység teljes felületén, vagyis 25 m<sup>2</sup>-en. Minden egységben alkalmanként 10 húzást hajtottunk végre. A lepedőn talált kullancsokat csipesz (Outils Rubis SA, Stabio, Svájc) segítségével óvatosan behelyeztük műanyag, zárható 2 ml-es mikrocentrifuga csőbe (Eppendorf AG, Hamburg, Németország), amelyre gondosan felírtuk az adott mintavételi egység azonosító számát és a gyűjtés időpontját. A csöveket a nap végéig hűtőtáskában helyeztük el, majd hűtőszekrénybe kerültek. A faj és stádium (Pérez-Eid 2007 szerinti) azonosítását sztereomikroszkóppal végeztük el.

### 4.3.4. A kisemlősök gyűjtése

A kisemlősöket élvefogó fa ládacsapdával fogtuk be (**Fotómelléklet 10., 11. kép**). A kiszállások alkalmával 21 csapdát helyeztünk ki, 3 sorban, 7-7-et a vizsgálati terület nyugati, illetve keleti oldalán, 7-et a terület közepén (**10. ábra**). A csapdákat magkeveréssel felcsalítottuk, és kint hagytuk a gyűjtés során. A csapdákat minden órában, a kullancsgyűjtéseket követően ellenőriztük. A rágcsálók csapdából történő kivételénél a 4.2.4. pontban leírtakkal megegyezően jártunk el. A rágcsálók adatait (mintavételi egység sorszáma, befogás időpontja, faj, nem) feljegyeztük, az állatokat a befogás helyén szabadon engedték, majd a csapdákat újra aktiváltuk.

## 4.4. KULLANCSENECFALITISZ VÍRUS-FERTŐZÉS DÓZIS-FÜGGÉSÉNEK VIZSGÁLATA

### 4.4.1. Kísérleti elrendezés

NMRI laboregereket és egy vadonélő egérfaj (*A. agrarius*) egyedeit fertőztünk orálisan és intramuszkulárisan (muszkulusz szemimembránózusz, félighártyás izom) a kullancsencefalitisz vírus különböző mennyiségeivel. Összesen kilenc fertőző dózist alkalmaztunk:  $10^{-4}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-2}$ ,  $10^{-1}$ , 1, 10,  $10^2$ ,  $10^3$  és 1500 plakkformáló egységnek megfelelő mennyiségeket. A dózisokat saját elővizsgálataink alapján határoztuk meg. Mindkét egérfajból 2-2 egyedeket alkalmaztunk ezen hígítások szájon át, illetve izomba történő beoltására. Így a kísérletben mindkét fajból 36-36 egyed alkalmazására került sor. Annak érdekében, hogy a vírus patogenezisét még az immunválasz kialakulása előtt tanulmányozzuk, a fertőzést követő 7. napon mindkét faj két-két, az adott dózissal fertőzött egyedét CO<sub>2</sub>-kamrában feláldoztuk. A túlaltatás előtt vért vettünk a későbbi szerológiai vizsgálatokhoz. A klinikai tüneteket naponta feljegyeztük.

A NÉBIH az állatkísérletet engedélyezte (határozatszám: PEI/001/1792-4/2014), és az az MTA ATK ÁOTI helyi állatvédelmi bizottságának felügyelete alatt zajlott.

### 4.4.2. A kísérleti állatok és a fertőzővírus inokulum előállítása

Az NMRI laboregereket kereskedelmi forgalomból szereztük be, a pirók erdeiegeket terepen csapdáztuk élvefogó ládacsapdával. Az *A. agrarius* egyedeket a laborba szállítottuk, majd meggyőződünk arról, hogy a kullancsencefalitisz vírussal szemben szeronegatívak. Az azonos fajú állatokat párosával műanyag egérdobozba helyeztük, és a laboregereket granulált száraztáppal (SSNIFF R/M-Z+H patkány- és egértenyésztő táp, SSNIFF GmbH, Soest, Németország), a pirók erdeiegeket búza-kukorica-napraforgómag keverékkel és almával, sárgarépával etettük.

A fertőzéseket a lakhegyi 1-es gyűjtőhelyünkön 2011-ben fogott *I. ricinus* lárvákból izolált kullancsencefalitisz vírustörzsszel végeztük. A vírust N2a neuroblasztóma sejteken szaporítottuk. A citopatogén hatás kialakulása után a sejtfelülűsöt 1 percen keresztül, 3000-es fordulatszámon asztali centrifugával lecentrifugáltuk, és a felülűsöt elkülönítettük. A felülűsóból 100-szoros hígítást készítettünk és azt, majd annak 2-es hígítási sorral előállított további (tehát az eredeti felülűszo 102 és 108 közötti) hígításait leoltottuk újabb N2a sejtekre. A kialakuló citopatogén hatás alapján határoztuk meg a PFU-t. A titráláskor

nyert felülúszó maradékát 50%-os szacharóz oldatban, 1:1 arányban dozírozva, 50 db 0,5 ml-es Eppendorf-csőbe osztottuk el, majd -70 °C-ra lefagyasztottuk. Ezeket a ledozírozott csöveket használtuk később az állatok oltására.

#### **4.4.3. Immunhisztokémiai festés**

A szöveti metszetek sorozatát deparaffináltuk, majd inkubáltuk, először mikrohullámú sütőben 750 Watton, 20 percen át citrát pufferoldatban (pH = 6,0), majd szobahőmérsékleten, 10 percen keresztül, 3%-os H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-oldatban, végül pedig további 2 percig 2%-os tejpor oldatban. A metszeteket egy éjszakán át, 4 °C-on inkubáltuk kullancsencefalitisz vírus-specifikus ellenanyagban (19/1367, IgG2b, Niedrieg et al. 1994), amelyhez Matthias Niedrieg szíves segítségével jutottunk hozzá. A színreakciót a gyártó útmutatása szerint, ARK Animal Research kit HRP-vel (DAKO Denmark A/S, Glostrup, Dánia) végeztük el. A háttérfestéshez Mayer-féle hematoxilint használtunk, a metszeteket glicerol-zselatinnal fedtük, majd fedőlemezzel fedtük, és 200-szoros nagyításban vizsgáltuk.

#### **4.4.4. Vírusneutralizációs próba**

Tíz µl hígítatlan rágcsáló mintasavót 96 lyukú lapos aljú szövettenyésztő lemezen (Greiner Bio-One, Kremsmünster, Ausztria) összekevertünk 100 PFU kullancsencefalitisz vírussal, majd a lemezeket 37 °C-on, CO<sub>2</sub>-termosztátban inkubáltuk, egy órán át. Ezután 10<sup>3</sup> N2a neuroblasztóma sejtet (ezen titráltuk a vírust is) adtunk 200 µl térfogatban a lyukakhoz. A sejteket DMEM-HG tápoldatban, 10% fetal borjúsavóval, penicillin-streptomycin antibiotikumokkal tenyésztettük (PAA Laboratories, Pasching, Ausztria). Egy hét után, a sejtkárosító hatás alapján értékeltük az eredményt. Kétes citopatogén hatás esetén kísérleti állatoltással bizonyítottuk az élővírus jelenlétét vagy hiányát.

## 5. EREDMÉNYEK

### 5.1. A KULLANCSENFALITISZ HAZAI EPIDEMIOLÓGIÁJA

#### 5.1.1. A fertőzőbeteg-jelentő rendszerből származó adatok elemzésének eredményei

##### 5.1.1.1. Trendvizsgálat

A hazai fertőzőbeteg-jelentő rendszerben 1998 és 2008 között mindösszesen 703 kullancsencefalitisz esetet rögzítettek, amely éves átlagban 64 megbetegedés (összehasonlításként: ugyanebben a 11 éves időszakban 13 606 Lyme-borreliózis esetet regisztráltak, ami éves átlagban 1237 eset).

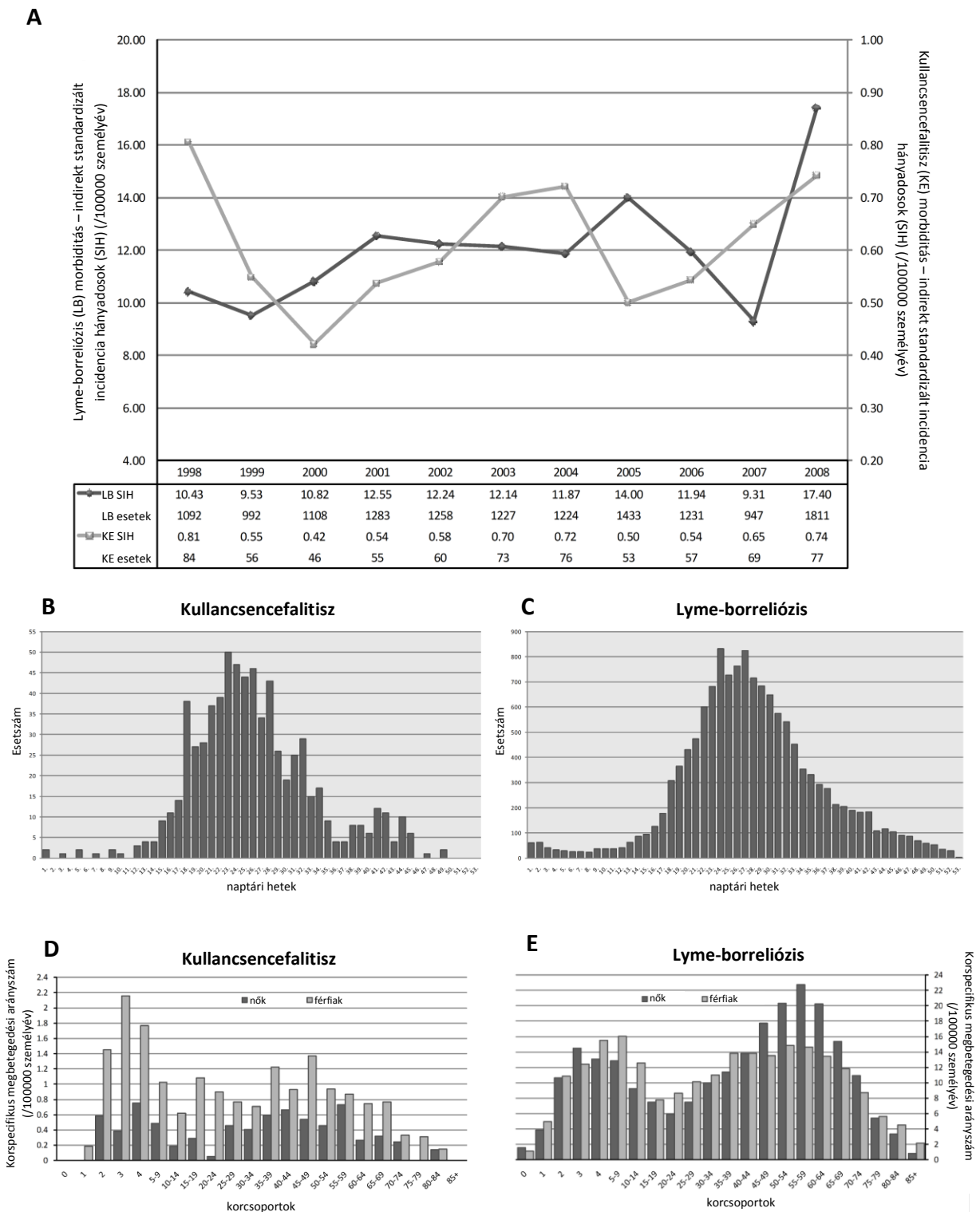
Ezen időszakban a kullancsencefalitisz incidenciája egy w-alakú görbével volt jellemezhető, relatív minimumokkal 2000-ben és 2005-ben (**11. ábra**). A regisztrált kullancsencefalitisz esetek döntő többségénél a megbetegedés kezdete a 17. és 34. naptári hét (április utolsó és augusztus utolsó hete) közé esett, ezen belül a 23. és 26. hét közötti (júniusi) halmozódással. A kullancsencefalitisz esetében (szemben a Lyme-borreliózissal) egy második, kisebb őszi csúcs is megfigyelhető volt (**11. ábra**). A kullancsencefalitisz esetek több mint kétharmadát (478 eset, 68%) férfiak körében jelentették, és mindössze 225 esetet (32%) regisztráltak nők között (összehasonlításként: a Lyme-borreliózisnál enyhe, 53%-os női többletet tapasztaltunk az esetek között). Az esetek korcsoport-specifikus megbetegedési arányszámai ennek megfelelően minden korcsoportban a férfiaknál voltak magasabbak, és különösen a 2-4, a 35-39 és a 45-49 éves korcsoportoknál voltak kiugróan magasak (**11. ábra**). (Egészen más megoszlást tapasztaltunk a Lyme-borreliózisnál: itt a 45-64 éves nők, valamint a 2-9 éves gyermekek megbetegedési arányszámai voltak kiugróan magasak).

##### 5.1.1.2. Térepidemiológiai vizsgálatok

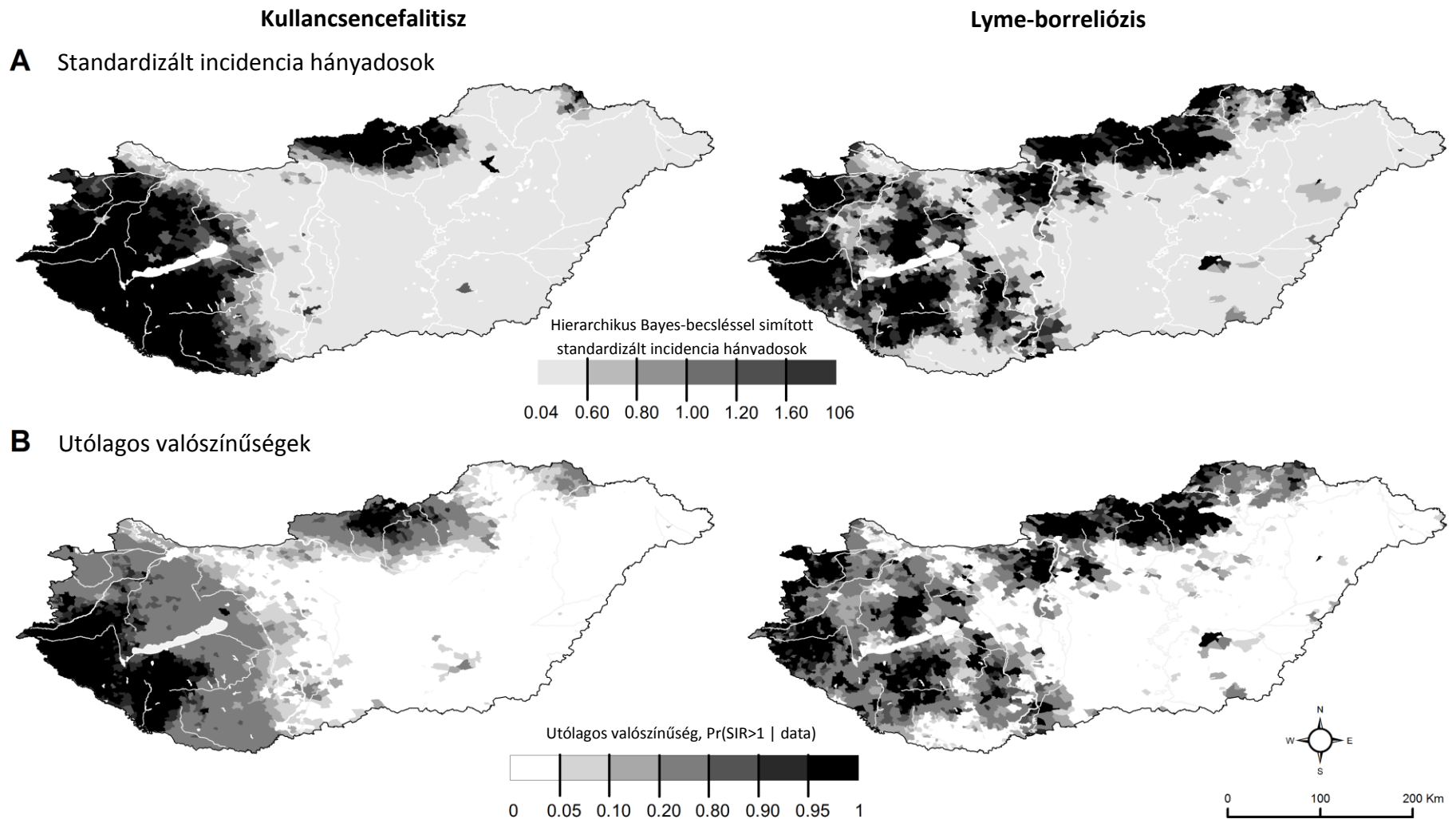
A hierarchikus Bayes-bebecsléssel simított indirekt standardizált incidenciák hányadosok eloszlása határozott területi egyenlőtlenséget mutatott. Ezt alátámasztja a hierarchikus Bayes-modell térbeli komponensének magas részesedése a modellezett incidenciák hányadosban (95,97% [95%-os konfidencia intervallum = 92,94-96,16]). Szignifikánsan



magasabb kullancsencefalitisz megbetegedési kockázatú területeket lehetett megfigyelni hazánk délnyugati részén, valamint az északi határsáv középű szakaszán (12. ábra).



11. ábra: Az 1998 és 2008 között bejelentett kullancsencefalitisz és Lyme-borreliózis esetek incidenciájának alakulása (A), szezonálitása (B, C), valamint az esetek korszpecifikus megbetegedési arányszámának megoszlása (D, E) Magyarországon



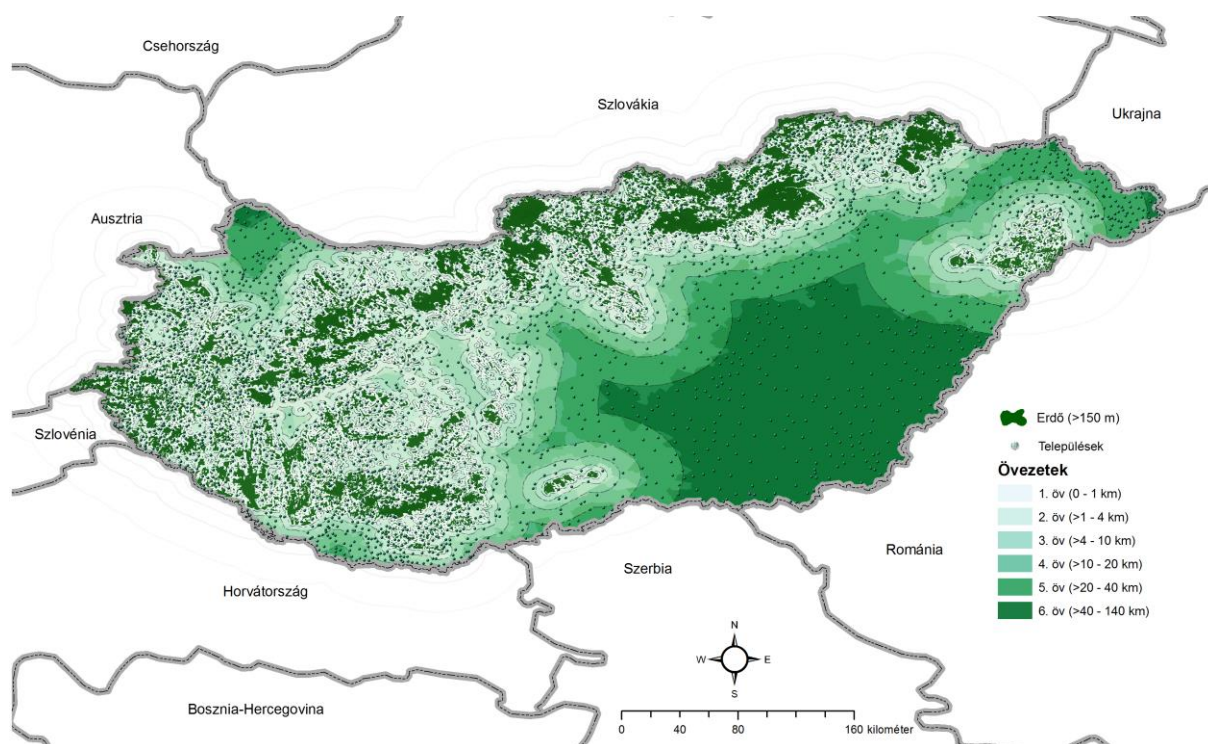
**12. ábra:** Az 1998 és 2008 között bejelentett kullancsencefalitisz és Lyme-borreliózis esetek standardizált incidenciahányadosainak (A) és az utólagos valószínűségek (B) térbeli megoszlása Magyarországon

Elővizsgálatunkban igazoltuk, hogy összefüggés volt a kullancsencefalitisz és Lyme-borreliózis esetek bejelentési helyének tengerszint feletti magassága, valamint az incidencia értékek térbeli egyenlőtlenségei között (KE:  $\chi^2_{\text{Homogenitás}} = 374,15$ ,  $p = 0$ ,  $\chi^2_{\text{Linearitás}} = 334,08$ ,  $p = 0$ ; LB:  $\chi^2_{\text{Homogenitás}} = 6855,24$ ,  $p = 0$ ,  $\chi^2_{\text{Linearitás}} = 6718,55$ ,  $p = 0$ ) (1. táblázat).

**1. táblázat: A kullancsencefalitisz és Lyme-borreliózis miatti megbetegedések település szintű standardizált incidencia hányadosainak megoszlása a bejelentés helyének tengerszint feletti magassága szerint, 1998 és 2008 között, Magyarországon** (Tfm, Tengerszint feletti magasság; SIH, Standardizált incidencia hányados; mt, megbízhatósági tartomány)

	Tfm (m)	Kullancsencefalitisz			Lyme-borreliózis		
		Megfigyelt esetszám	Várt esetszám	SIH [95%-os mt]	Megfigyelt esetszám	Várt esetszám	SIH [95%-os mt]
1. öv	200 < tfm	163	14,80	10,93 [9,39-12,75]	3627	460,86	7,87 [7,61-8,13]
2. öv	155 < tfm ≤ 200	317	39,65	8,00 [7,17-8,94]	5067	1223,91	4,14 [4,03-4,26]
3. öv	140 < tfm ≤ 155	118	24,63	4,79 [4,00-5,74]	2004	750,56	2,67 [2,56-2,79]
4. öv	114 < tfm ≤ 140	66	36,38	1,79 [1,38-2,27]	1706	1137,33	1,50 [1,43-1,57]
5. öv	tfm ≤ 114	39	39,00	1,00 [0,71-1,37]	1202	1202,00	1,00 [0,94-1,06]

Azon települések kullancsencefalitisz incidencia arányszáma, amelyek 200 méteres tengerszint felett terültek el (1. öv), 10,93-szoros (95%-os megbízhatósági tartomány = [9,39-12,75]) volt azon településekéhez képest, amelyek 114 méteres tengerszint feletti magasság alatt (5. öv) helyezkedtek el. A középső, 3. övben (140 < tengerszint feletti magasság ≤ 155) lévő települések arányszáma kullancsencefalitisz esetében az országos incidencia átlagnál valamivel magasabb érték (Lyme-borreliózis esetében ahhoz közeli érték) volt. Mivel ezen települések átlagosan 148 méteres tengerszint feletti magasságban helyezkedtek el, a 150 méteres határt választottuk további vizsgálataink alapjául. A kockázatbecslés eredményei mindkét betegségnél erős összefüggést (13. ábra) mutattak a megbetegedéssel kapcsolatos kockázat és a „magaslati” (150 méternél magasabban elterülő) erdőktől számított távolság között (KE:  $\chi^2_{\text{Homogenitás}} = 862,29$ ,  $p = 0$ ,  $\chi^2_{\text{Linearitás}} = 841,59$ ,  $p = 0$ ; LB:  $\chi^2_{\text{Homogenitás}} = 1463,49$ ,  $p = 0$ ,  $\chi^2_{\text{Linearitás}} = 1427,89$ ,  $p = 0$ ). A két betegséggel kapcsolatos megbetegedési kockázat csökkenő tendenciát mutatott a magaslati erdőktől való távolság növekedésével (2. táblázat, 14. ábra).

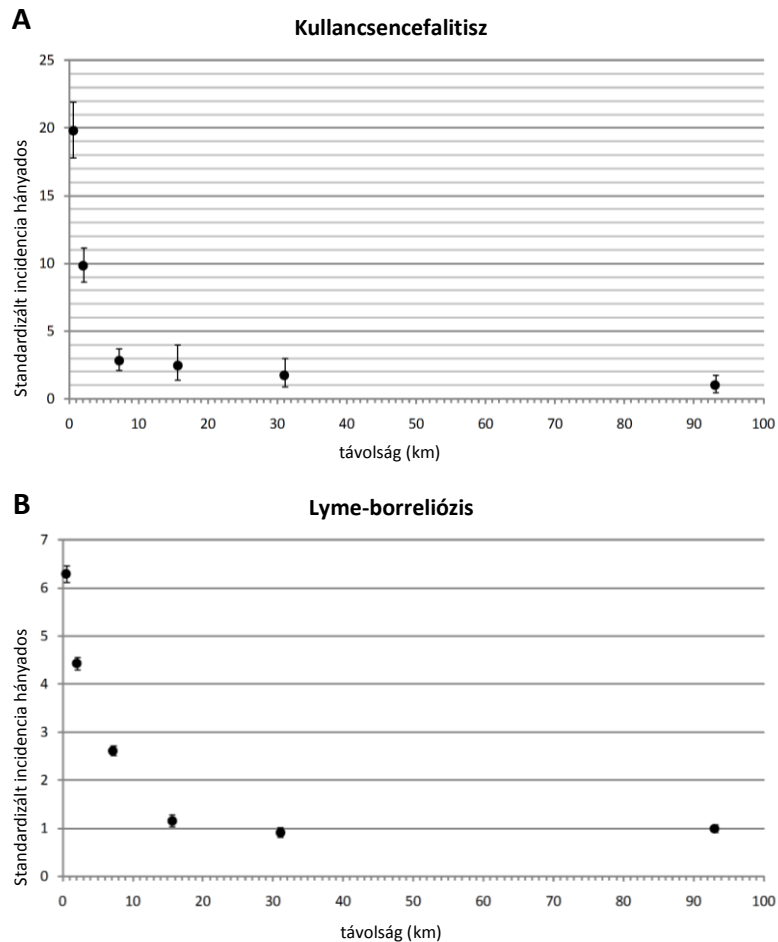


**13. ábra: A 150 méter felett elterülő erdők és ezen erdőktől számított, meghatározott távolságon belül elhelyezkedő települések övezetei**

**2. táblázat: A kullancsencefalitisz és Lyme-borreliózis incidencia és a 150 méteres tengerszint feletti magasság felett elterülő erdőktől számított távolság közötti összefüggés, 1998 és 2008 között, Magyarországon** (Tfm, Tengerszint feletti magasság; SIH, Standardizált incidencia hányados; mt, megbízhatósági tartomány)

Távolság (km)	Kullancsencefalitisz			Lyme-borreliózis		
	Megfigyelt esetszám	Várt esetszám	SIH [95%-os mt]	Megfigyelt esetszám	Várt esetszám	SIH [95%-os mt]
1. öv 0-1	367	18,55	19,78 [17,85-21,92]	5297	842,13	6,29 [6,12-6,46]
2. öv >1-4	242	24,62	9,83 [8,66-11,15]	4922	1111,06	4,43 [4,31-4,56]
3. öv >4-10	54	18,95	2,85 [2,14-3,72]	2240	854,96	2,62 [2,52-2,73]
4. öv >10-20	16	6,45	2,48 [1,42-4,03]	341	293,96	1,16 [1,05-1,29]
5. öv >20-40	13	7,39	1,76 [0,94-3,01]	306	332,60	0,92 [0,81-1,03]
6. öv >40-140	11	11,00	1,00 [0,50-1,79]	500	500	1,00 [0,92-1,09]

Az összefüggés mindkét betegség esetében hasonló volt, ugyanakkor erősebben szignifikáns különbségeket találtunk a kullancsencefalitisz morbiditás kapcsán. A megbetegedési kockázat közel 20-szoros (SIH = 19,78, 95%-os megbízhatósági tartomány = [17,85-21,92]) volt azon települések körében, amelyek a magaslati erdők közvetlen közelében (0-1 km-es távolságon belül) helyezkedtek el, összehasonlítva azokkal, amelyek a legtávolabb (40 km-nél távolabb) estek ezen erdőktől (**14. ábra**). A Lyme-borreliózis kapcsán ugyanez a kockázati különbség 6-szorosnak adódott.



**14. ábra: A kullancsencefalitisz (A) és Lyme-borreliózis (B) incidencia és a 150 méteres tengerszint feletti magasság felett elterülő erdőktől való távolság kapcsolata 1998 és 2008 között, Magyarországon**

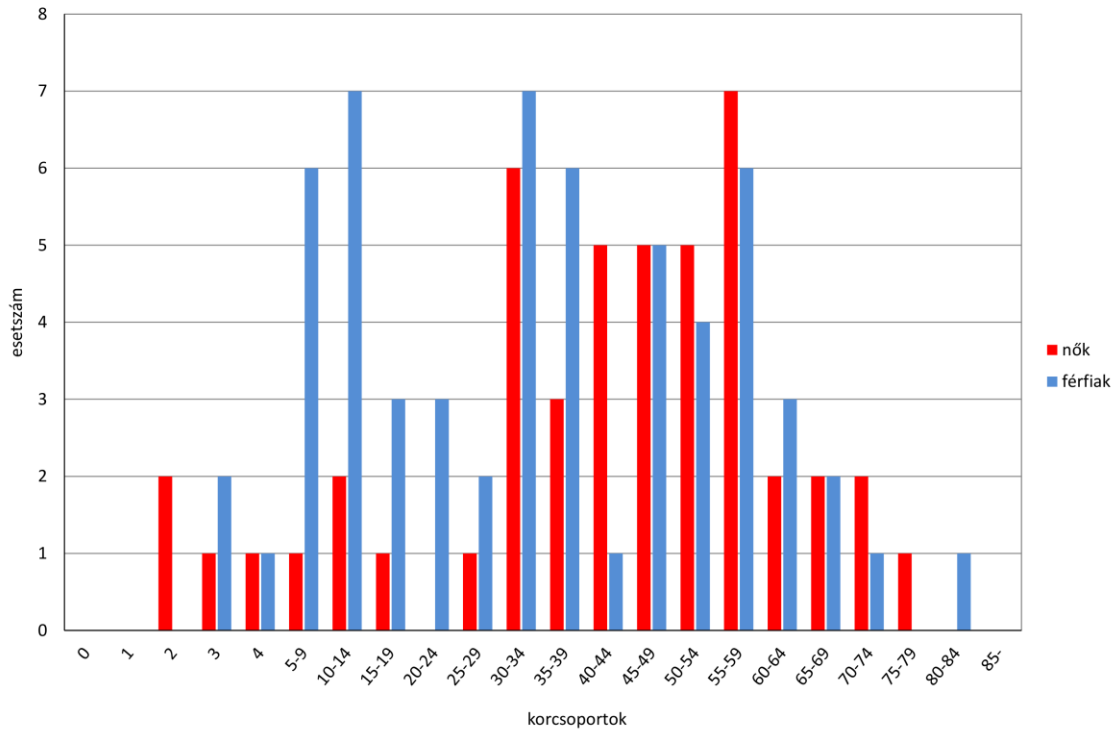
### 5.1.2. A tej-közvetítette kullancsencefalitisz járványok elemzésének eredményei

Magyarországon az 1953 és 2011 közötti időszakban 15 olyan esztendő volt, amikor élelmiszer-eredetű kullancsencefalitisz fertőzés ismertté vált. Összesen 27 önálló fertőzési esemény került azonosításra (**3. táblázat**), amelyek közül 9 (33%) sporadikus, 15 (56%) családi kiterjedésű volt, 3 (11%) pedig ennél nagyobb csoportot érintett. Az összes esetszám a vizsgált időszakban 111-nek adódott.

**3. táblázat: Emberi megbetegedéssel járó, élelmiszer-eredetű kullancsencefalitisz fertőzések Magyarországon (n.a. = nem állt rendelkezésre adat)**

Év	Járvány központja	Terjesztő közeg	Pozitív/megvizsgált állatok száma	A tejből önbevallás alapján fogyasztó személyek száma	Igazolt fertőzések száma
1953	Püspökhátvan	kecsketej	n.a.	n.a.	2
1953	Érsekvadkert	kecsketej	1/n.a.	n.a.	2
1953	Érsekvadkert	kecsketej	1/n.a.	n.a.	2
1953	Drégelypalánk	kecsketej	n.a.	n.a.	1
1966	Kisgyőr	kecsketej	n.a.	n.a.	4
1992	Bélapátfalva	kecsketej	1/5	76	26
1994	Zabar	kecsketej	n.a.	n.a.	3
1996	Gyöngyöspata	kecsketej	1/1	4	4
1996	Palotás	tehéntej	n.a.	n.a.	2
1996	Visnye	kecsketej	n.a.	n.a.	1
1997	Gyöngyöspata	kecsketej	1/2	2	2
1997	Gyöngyöspata	kecsketej	1/1	6	4
1997	Etes	kecsketej	1/3	n.a.	2
1997	Karancseszti	kecsketej	n.a.	n.a.	1
1997	Szalonna	kecskét, juhot tart	n.a.	n.a.	1
1999	Ibafa	kecsketej	n.a.	n.a.	4
2002	Kishartyán	kecsketej	n.a.	n.a.	1
2004	Fertőrákos	kecsketej	0/4	4	4
2004	Pétervására	kecsketej	n.a.	n.a.	1
2006	Kustánszeg	kecsketej	n.a.	n.a.	2
2007	Nemesvid	kecsketej	2/7	7	5
2007	Lakhegy	kecsketej	1/73	154	25
2008	Úny	kecsketej	n.a.	2	2
2009	Biatorbágy	kecsketej	n.a.	1	1
2010	Mohács	kecsketej	1/1	2	1
2010	Zalaegerszeg	kecsketej	n.a.	n.a.	1
2011	Hegyhátsál	tehéntej	0/10	n.a.	7
Összesen					111

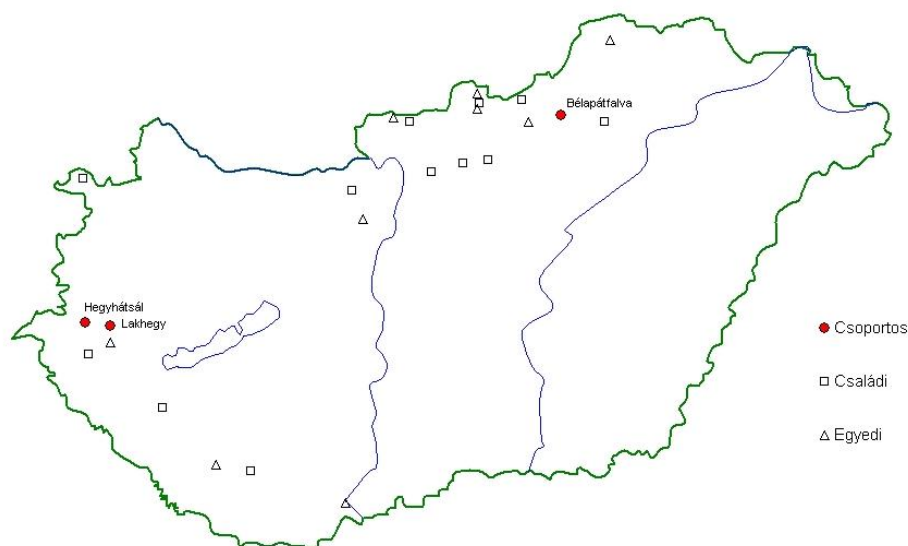
Nem volt ismert 4 beteg kora és neme, a többi 107 beteg nem szerinti megoszlása (15. ábra) enyhe férfi dominanciát (55,1%) mutatott, az életkor szerinti megoszlásuk (15. ábra) tekintetében kiugró esetszámmal képviseltették magukat az 5-14 éves fiúk, továbbá a 30-39 éves és 55-59 éves férfiak, valamint a 30-34 éves és 55-59 éves nők. Az átlagéletkor 37 évnek adódott.



**15. ábra: A Magyarországon 1953 és 2011 között igazolt, ételmszer-eredetű kullancsencefalitisz esetek nem és korcsoport szerinti megoszlása**

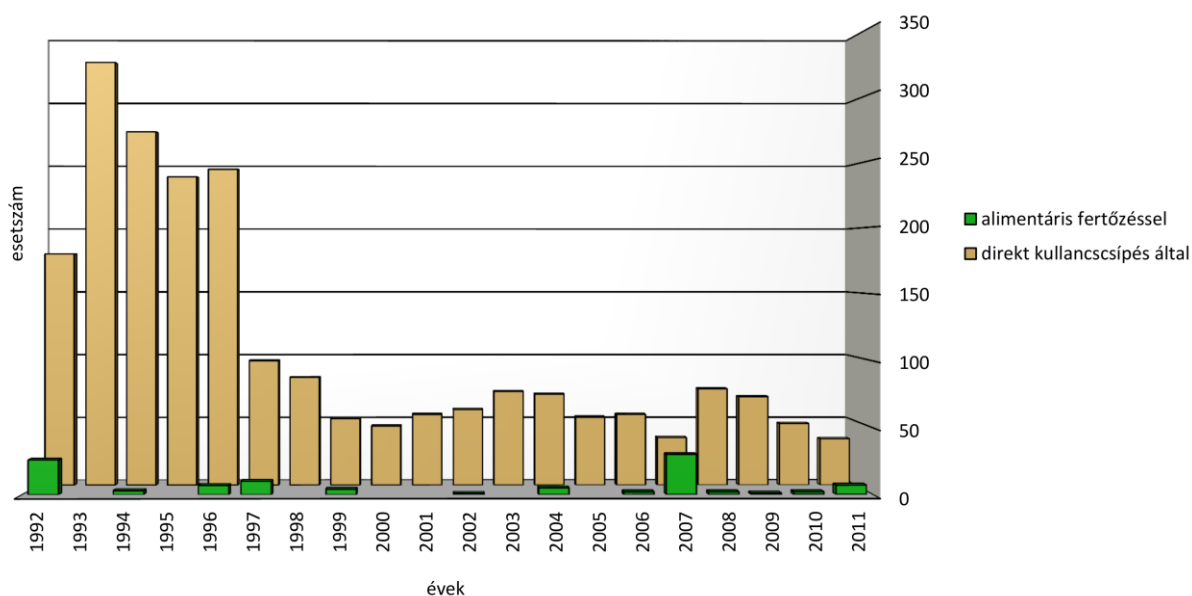
A megbetegedések, a közvetlen kullancscsípés által okozott esetek jól ismert szezonálisához illeszkedően, az április vége és október vége közötti időszakban zajlottak le. Az esetek kórelőzményében kivétel nélkül nyers tej (rendszeres vagy alkalmi) fogyasztása szerepelt: a megbetegedések legnagyobb részében (101 fő, illetve 23 járvány) nyers kecsketej, kisebb részében (9 fő, 2 járvány) nyers tehéntej közvetítette a vírust, míg 1 esetről hiányzott a tejelő állat pontosabb megjelölése (**3. táblázat**).

A fertőzések 24 településhez voltak köthetőek, Érsekvadkerten 2, Gyöngyöspatán 3 elkülönülő átvitt regisztráltak. A 10 megyébe tartozó 24 település területileg két csoportba sorolható: egy, az Északi-középhegységet lefedő (és a Pilis nyugati lábánál fekvő két településsel kiegészülő), valamint egy másik, a Dunántúli-dombság területére eső sávba (**16. ábra**). A járványok közel kétharmada három megye területére összpontosult: Nógrád (8 önálló fertőzési esemény), Heves (5) és Zala megyére (4), azaz a 111 esetből 84-en (75,7%) e három megyében fertőződtek.



**16. ábra: Élelmiszer-eredetű kullancsencefalitisz-fertőzések területi eloszlása Magyarországon, 1953 és 2011 között**

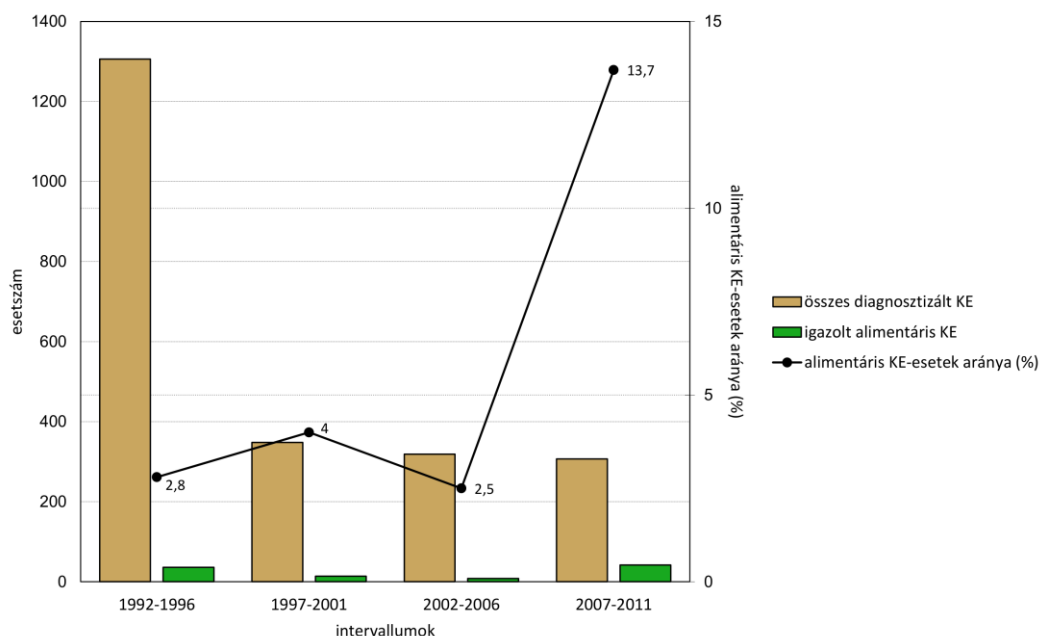
A dokumentált alimentáris járványok túlnyomó többsége 1992 óta történt, azt megelőzően csak két évből, 1953-ból és 1966-ból ismertek sporadikus, illetve familiáris esetek. 1992 és 2011 között összesen 2280 kullancsencefalitisz eset került diagnosztizálásra, melyek közül 100 (4,4%) volt élelmiszer-eredetű (**17. ábra**). Ebben a 20 évben 13 olyan év volt, amikor élelmiszer-eredetű fertőzést igazoltak: a legkisebb esetszám 1 volt (2002-ben és 2009-ben), a legnagyobb pedig 30 (2007-ben).



**17. ábra: Az élelmiszer-eredetű, valamint közvetlen kullancscsípésből származó, igazolt kullancsencefalitisz esetek megoszlása 1992-2011 között, Magyarországon**



Az összes esetet tekintve a legmagasabb regisztrált esetszám (329 megbetegedés) 1993-ban, a legalacsonyabb (43 megbetegedés) 2011-ben fordult elő (**17. ábra**). Az élelmiszer-eredetű esetek részesedése az összesből az 1992-2011 közötti időszak első háromnegyede során kiegyenlített, 2,5-4% között alakult, azonban 2007-2011 között ugrásszerűen megemelkedett, 13,7%-ra (**18. ábra**). A regisztrált hazai kecskeállomány nagysága 1992 és 2000 között közel nyolcszorosára növekedett, majd 2010-ig meredeken csökkent. Az élelmiszer-eredetű kullancsencefalitisz esetek közül azok eloszlása, amelyek forrása nyers kecsketej volt, a kecskeállomány alakulásával nem mutatott összefüggést. Az OEK nyilvántartása szerint a 27 elkülönült alimentáris járványból csak 12-nél került sor tejelő állatok vizsgálatára, és 11 esetben szerológiaiailag is sikerült azonosítani a fertőzést átvivő állatot (minden esetben kecskét) (**3. táblázat**).



**18. ábra: Az élelmiszer-eredetű és az összes igazolt kullancsencefalitisz eset megoszlása öt éves időszakonként, valamint az élelmiszer-eredetű esetek százalékos aránya az összes esethez viszonyítva 1992-2011 között, Magyarországon**

## 5.2. A KULLANCSENFALITISZ GÓC-KUTATÁS EREDMÉNYEI

### 5.2.1. Meteorológiai adatok

Gyűjtési időszakunkban, márciustól októberig, a havi középhőmérsékleti értékek átlaga az érintett négy évben hasonlóan alakult: 15,0 °C (2010), 16,0 °C (2011), 16,6 °C (2012),

16,2 °C (2013), míg az átlagos csapadékmennyiség ugyanerre az időszakra vonatkozóan, 2010-ben kiugró volt: 81,3 mm (2010), 39,4 mm (2011), 49,8 mm (2012), 50,9 mm (2013). A rögzített hőmérsékleti, csapadék és páratartalom értékek a négy év során nem mutattak jelentős kilengést (**19. ábra**).

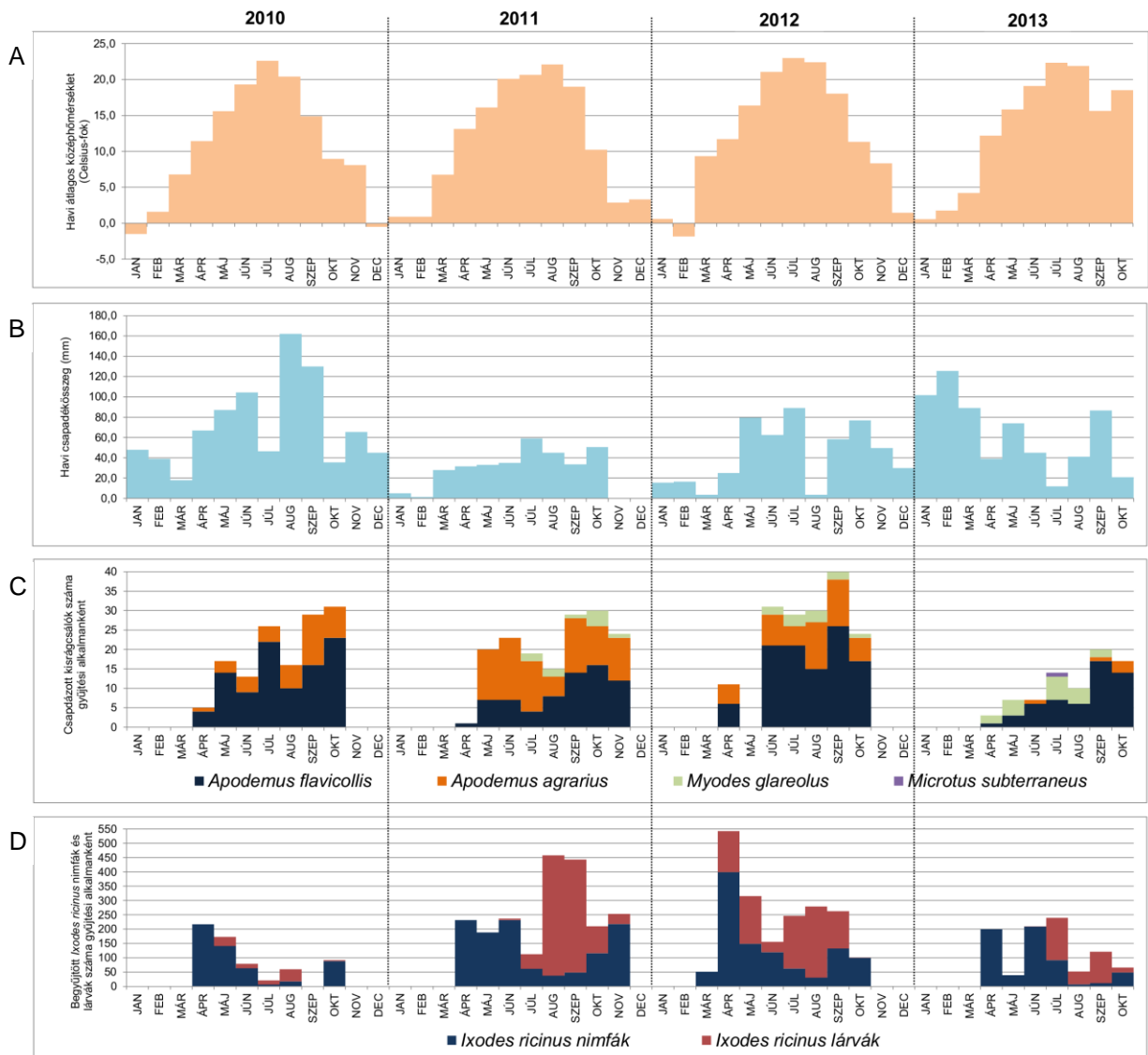
## 5.2.2. Az 1-es gyűjtőhely

### 5.2.2.1. Kullancsgyűjtés

Az 1-es területen összesen 7247 kullancsot gyűjtöttünk, és három faj (*Ixodes ricinus*, *Haemaphysalis concinna* és *Dermacentor reticulatus*) jelenlétét mutattunk ki (**4. táblázat**). A gyűjtött kullancsok 84,6%-a közönséges kullancs (*I. ricinus*) volt (**Fotómelléklet 13. kép**), főként annak ivaréretlen fejlődési stádiumai (38,3% lárva, 54,0% nimfa) (**4. táblázat**). Az egyes évek között e fajok szezonalitása változott, de például az *I. ricinus* esetében 2011-12-ben jellegzetes nimfahalmozódást figyeltünk meg tavasszal (április és június között), valamint ősszel (szeptember-októberben), míg a lárvák tömegessége nyárra (augusztusra) tevődött (**19. ábra**). 2010-ben az időjárás torzította a gyűjtési adatokat: júniusban a folyamatos eső miatt alig, szeptemberben pedig egyáltalán nem tudtunk kullancsot gyűjteni.

**4. táblázat: Az 1-es gyűjtőhelyen fogott kullancsok és kistrágcslók száma és megoszlása** (*Iric*, *Ixodes ricinus*; *Hcon*, *Haemaphysalis concinna*; *Dret*, *Dermacentor reticulatus*; *Afla*, *Apodemus flavicollis*; *Aagr*, *Apodemus agrarius*; *Mgla*, *Myodes glareolus*; *Msub*, *Microtus subterraneus*; *A*, *adultok*; *N*, *nimfák*; *L*, *lárva*k)

Év	Kullancsok							Rágcsálók			
	<i>Iric</i>			<i>Hcon</i>			<i>Dret</i>	<i>Afla</i>	<i>Aagr</i>	<i>Mgla</i>	<i>Msub</i>
	A	N	L	A	N	L	A				
2010	42	532	110	8	37	120	3	98	39	0	0
	8,9%	16,1%	4,7%	36,4%	15,4%	16,7%	2,2%	30,0%	22,4%	0,0%	0,0%
2011	108	1132	1001	8	69	51	23	69	82	10	0
	22,8%	34,2%	42,7%	36,4%	28,8%	7,1%	16,7%	21,1%	47,1%	25,6%	0,0%
2012	124	1041	912	1	83	252	47	106	48	11	0
	26,2%	31,4%	38,9%	4,5%	34,6%	35,0%	34,1%	32,4%	27,6%	28,2%	0,0%
2013	199	606	321	5	51	296	65	54	5	18	1
	42,1%	18,3%	13,7%	22,7%	21,3%	41,2%	47,1%	16,5%	2,9%	46,2%	100%
Összesen	473	3311	2344	22	240	719	138	327	174	39	1
	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%



19. ábra: (A) Havi átlagos középhőmérséklet a gyűjtőterületen 2010 januárja és 2013 októbere között; (B) Havi csapadékösszeg a gyűjtőterületen 2010 januárja és 2013 októbere között; (C) Csapdázott kistrágcsalók száma és megoszlása az 1-es gyűjtőhelyen; (D) Gyűjtött *Ixodes ricinus* lárvák és nimfák száma és megoszlása az 1-es gyűjtőhelyen

### 5.2.2.2. Kisemlőscsapdázás

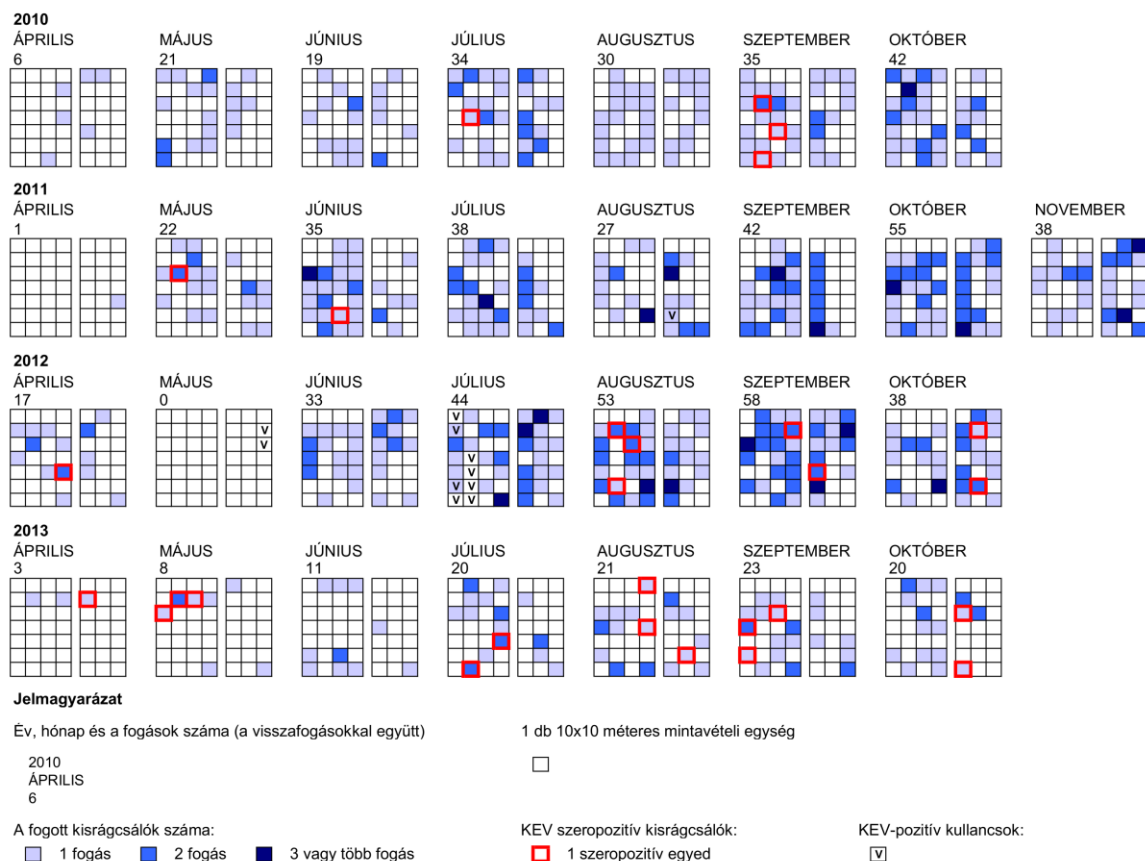
A gyűjtőterületen összesen 541 kistrágcsaló egyed csapdázva négy faj jelenlétét (*Apodemus flavicollis*, *Apodemus agrarius*, *Myodes glareolus* és *Microtus subterraneus*\*) mutattuk ki (4. táblázat). A fogásszám 78 és 165 /év/0,5 hektár érték között változott. Az egyes években a fajok relatív gyakorisága változott (4. táblázat). A vöröshátú erdei pocot (*M. glareolus*) a 2. évben, 2011-ben figyeltük meg először. A 2-3. évben egyaránt 6% körüli

\* közönséges földipocok

gyakorisággal fordult elő, majd a 4. évben az összes fogott kisemlős közel negyedét (23%-át) tette ki (**Fotómelléklet 15., 16. kép**). 2011-ben a pirók erdeieger (*A. agrarius*) volt a domináns faj, különösen augusztusig, amikor a csapdázott rágcsálók kétharmadát tette ki ez a faj (**Fotómelléklet 19., 20. kép**). 2012-ben azonban már a sárganyakú erdeiegeret (*A. flavicollis*) találtuk a leggyakoribbnak (**Fotómelléklet 17., 18. kép; 19. ábra**). A visszafogási arány (vagyis hogy az előző évben fogott és megjelölt állatok hány százalékát tudtuk visszafogni a következő évben) 2011-ben 7,3%, 2012-ben 6,2%, 2013-ban 1,3% volt. A visszafogások túlnyomórészt április-májusra estek, a legkésőbbi visszacsapdázás júniusi volt. Mindez azt bizonyítja, hogy ezeknek a kisemlősöknek a természetben 1-1,5 év lehet a maximális élettartama.

### 5.2.2.3. Vírusizolálás kullancsokból

A kullancsencefalitisz vírust 3 alkalommal sikerült izolálnunk a gyűjtött 7247 kullancsegyed pool-jaiból (**20. ábra**).



**20. ábra: Az 1-es gyűjtőhelyen 2010 és 2013 között csapdázott kistrágcsálók szezonálisának változása, a KEV-szeropozitív rágcsálók fogási helyének, valamint a KEV-pozitív kullancsok csapdázási helyének jelölésével**

Pozitívnak találtuk a következő pool-okat: 51 db *I. ricinus* lárva (2011 augusztusa), 10 db *I. ricinus* nimfa (2012 májusa), valamint 10 db *H. concinna* nimfa (2012 júliusa). Azon mintavételi egységek, ahol a három különböző időpontban pozitív kullancsokat gyűjtöttünk, nem estek egybe, de egymástól kb. 20 méter távolságban voltak (**20. ábra**).

#### 5.2.2.4. A rágcsálók szeropozitivitása

A megvizsgált 539 savó közül 28-at (5,19%) találtunk a vírusra szeropozitívnak (**20. ábra, 5. táblázat**). Azon mintavételi egységek, amelyekből sikerült vírust izolálnunk, illetve amelyekben szeropozitív rágcsálót csapdázunk, nem estek egybe.

**5. táblázat: Az 1-es és 2-es gyűjtőhelyen csapdázott kistrágcsálók KEV-szeropozitivitása** (*Afla*, *Apodemus flavicollis*; *Aagr*, *Apodemus agrarius*; *Mgla*, *Myodes glareolus*; *Msub*, *Microtus subterraneus*)

Faj	Csapdázott egyedek száma*	Vizsgált savók száma*	Pozitív savók száma	Szeropozitivitás aránya (%)
1-es terület				
<i>Afla</i>	327	325	12	3,7
<i>Aagr</i>	174	174	8	4,6
<i>Mgla</i>	39	39	8	20,5
<i>Msub</i>	1	1	0	0
Összesen	541	539	28	5,2
2-es terület				
<i>Afla</i>	266	213	13	6,1
<i>Aagr</i>	66	44	1	2,3
<i>Mgla</i>	43	27	0	0
<i>Msub</i>	–	–	–	–
Összesen	375	284	14	4,9

\*Mivel nem vettünk vért a 17 gramm testtömeg alatti rágcsálókból, viszont a visszafogott (és 17 gramm testtömeget meghaladó) rágcsálókból másodjára vagy harmadjára is vettünk vért, ezért a szerológiai vizsgált vérminták száma és a csapdázott rágcsálóegedek száma nem azonos.

#### 5.2.3. A 2-es gyűjtőhely

Ezen a területen kevesebb kullancsot (2369 egyed) és kistrágcsálót (375 egyed) gyűjtöttünk, mint az 1-es területen. A rágcsálók szeropozitivitása is alacsonyabb (4,93%) volt (**5. táblázat**), vírust pedig nem tudunk izolálni a kullancsokból.

## 5.2.4. A kisemlős fertőzöttség és a szubadult kullancsok tömegessége közti összefüggés

A két gyűjtőhelyen összesen 9616 kullancsot gyűjtöttünk, amelyek 87,2%-a volt *I. ricinus*, a szubadult formák dominanciájával: 3011 lárvát (36%) és 4818 nimfát (57%) találtunk. Ezen stádiumok szezonálisága évről évre hasonló mintát követett (**19. ábra**); áprilisban a táplálékkereső nimfák, augusztusban a lárvák fordultak elő a legnagyobb egyedszámban.

Összesen 916 kisemlős egyedet csapdázunk, amelyek közül 42 bizonyult szeropozitívnak. A prevalencia értékek közötti különbség a két terület vonatkozásában nem volt szignifikáns ( $\chi^2$ -teszt:  $p = 0,7487$ ). A szubadult *I. ricinus* stádiumok szezonális maximuma és a szeropozitivitás kimutathatósága a rágcsálók körében időben átfedett (**20. ábra**).

## 5.2.5. A kisemlősfajok szeropozitivitásbeli különbségei az 1-es gyűjtőhelyen

A vöröshátú erdei pockok szeropozitivitása (20,5%) 5,5-szerese volt a csapdázott sárganyakú erdei egerek (3,7%), illetve 4,5-szerese a pirók erdei egerek (4,6%) szeropozitivitásának (**6. táblázat**). A *M. glareolus*, illetve a két egérfaj szeropozitivitása közti különbség szignifikánsnak bizonyult ( $p = 0,0004$  az *A. flavicollis* és  $p = 0,0027$  az *A. agrarius* esetében).

**6. táblázat: Az 1-es gyűjtőhelyen csapdázott rágcsálók szeropozitivitási aránya évek szerint** (*Afla + Agr*, *Apodemus flavicollis* + *Apodemus agrarius*; *Mgla*, *Myodes glareolus*)

Év	<i>Afla + Agr</i>		<i>Mgla</i>	
	Szeropozitivitási arány (szeropozitívok/összes csapdázott)	Relatív gyakoriság	Szeropozitivitási arány (szeropozitívok/összes csapdázott)	Relatív gyakoriság
2010	4/137	2,9	–	0
2011	2/151	1,3	0/10	0
2012	1/154	0,6	0/11	0
2013	6/59	10,2	8/18	44,4

## 5.2.6. A szeropozitivitás, valamint a nem és kor közötti összefüggés az 1-es gyűjtőhelyen

Az 1-es gyűjtőhelyen csapdázott hím, illetve nőstény *A. agrarius* és *M. glareolus* egyedek szeropozitivitása nem különbözött számottevően, ugyanakkor az *A. flavicollis*-oknál 4,5-szer

több szeropozitív nőtényt, mint hímeket találtunk (**7. táblázat**). A két érték (6,7% és 1,5%) közötti különbség nem volt szignifikáns, de ahhoz közeli ( $p = 0,053$ ).

Az 1-es gyűjtőhelyen csapdázott összes rágcsálót tekintve, szignifikáns különbséget ( $p = 0,0117$ ) találtunk az adultok ( $n = 366$ ) és a szubadultok ( $n = 175$ ) szeropozitivitása között (6,8% és 1,7%) (**7. táblázat**).

**7. táblázat: Az 1-es gyűjtőhelyen csapdázott szeropozitív rágcsálók fajok és évek szerinti megoszlása** (*Afla*, *Apodemus flavicollis*; *Aagr*, *Apodemus agrarius*; *Mgla*, *Myodes glareolus*; *Msub*, *Microtus subterraneus*; ♂, hím; ♀, nőtény; juv, 17 g testtömeg feletti, de még nem ivarérett egyedek)

Év	KEV szeropozitív rágcsálók száma / csapdázott rágcsálók száma												Összesen	Szeropozitivitás (%)
	<i>Afla</i>			<i>Aagr</i>			<i>Mgla</i>			<i>Msub</i>				
	♂	♀	juv	♂	♀	juv	♂	♀	juv	♂	♀	juv		
2010	0/40	1/35	0/23	1/10	2/9	0/20	–	–	–	–	–	–	4/137	2,9
2011	0/32	0/18	0/19	1/23	1/15	0/44	0/1	0/2	0/7	–	–	–	2/161	1,2
2012	1/35	5/44	1/27	1/12	0/13	0/23	0/2	0/6	0/3	–	–	–	8/165	4,8
2013	1/23	2/24	1/7	2/5	–	–	2/5	5/11	1/2	0/1	–	–	14/78	17,9
Összesen	2/130	8/121	2/76	5/50	3/37	0/87	2/8	519	1/12	0/1	–	–		
Szeropozitivitás (%)	1,5	6,7	2,6	10,0	8,1	0	25,0	26,3	8,3	0	0	0		
	3,7			4,6			20,5			0				

### 5.3. KULLANCSOK TÁPLÁLÉKKERESŐ AKTIVITÁSÁNAK 24 ÓRÁS VIZSGÁLATA

#### 5.3.1. A kullancsgyűjtés és a kisemlőscsapdázás eredményei

A kiszállások alkalmával összesen 1063 *I. ricinus*-t (stádium szerinti megoszlásuk: 408 lárva, 598 nimfa, 34 nőtény, 23 hím; **8. táblázat**), 81 *H. concinna*-t (stádium szerinti megoszlásuk: 33 lárva, 45 nimfa, 1 nőtény, 2 hím) és 4 *D. reticulatus*-t (1 nőtényt és 3 hímeket) gyűjtöttünk. A további statisztikai feldolgozáshoz csak az *I. ricinus* lárvák és nimfák egyedszáma bizonyult elegendőnek.

**8. táblázat: A vizsgálati területen 7 gyűjtési alkalommal fogott *Ixodes ricinus* nimfák száma, az óránként rögzített hőmérsékleti és páratartalom értékekkel (N, *I. ricinus* nimfák száma; T, a levegő hőmérséklete a talajszinten, °C-ban; RH, relatív páratartalom a talajszinten, %-ban; nk/nny, a napkelte és a napnyugta időpontja óra:perc formátumban)**

Órák	Április			Május			Június			Július			Augusztus			Szeptember			Október		
	N	T	RH	N	T	RH	N	T	RH	N	T	RH	N	T	RH	N	T	RH	N	T	RH
1.	3	9,0	80,9	0	17,5	65,2	0	18,7	72,7	3	17,9	95,0	7	16,1	75,1	2	13,2	83,4	2	10,3	96,4
2.	9	9,3	76,0	5	15,7	70,6	1	18,7	72,3	0	17,7	97,0	1	14,7	79,8	6	11,2	88,1	3	9,8	95,5
3.	6	8,8	78,0	5	15,9	72,8	7	17,9	75,4	2	17,8	95,1	1	13,7	82,5	5	11,3	89,1	4	8,0	97,0
4.	1	9,3	80,0	4	15,5	75,8	0	17,2	80,7	1	17,6	97,8	1	13,5	81,3	3	12,6	83,8	2	7,5	97,0
5.	1	9,8	83,8	6	15,0	77,0	9	16,7	83,3	1	18,5	92,6	1	15,0	76,6	2	11,4	87,1	0	8,6	98,1
6.	5	9,6	77,9	2	14,4	86,2	8	16,5	86,4	6	19,9	91,0	1	15,1	77,2	1	10,1	90,9	2	7,2	89,0
7.	14	10,5	72,4	10	16,0	85,0	3	18,1	80,5	7	21,7	82,5	1	15,3	80,0	1	10,0	92,6	0	6,7	97,1
8.	5	11,7	69,3	9	18,1	74,8	9	19,5	70,5	4	22,7	80,4	5	16,5	87,7	2	12,5	78,8	1	6,6	96,3
9.	6	13,2	66,9	3	20,5	68,7	8	19,2	70,3	7	27,4	61,7	3	17,8	80,9	1	13,8	85,1	2	8,2	94,0
10.	6	15,0	60,4	9	23,1	62,6	4	18,7	81,1	2	29,5	54,9	2	20,6	78,4	1	15,6	81,8	2	9,9	98,3
11.	12	18,9	50,4	4	24,2	67,3	eső			3	33,3	46,2	0	23,5	54,3	1	17,8	72,1	3	10,6	96,0
12.	7	15,2	60,3	3	26,6	54,3	eső			3	34,1	39,3	2	23,8	52,3	1	18,6	66,1	1	13,5	89,1
13.	2	17,7	58,0	4	26,6	50,7	eső			0	33,8	38,5	0	23,5	52,8	4	18,7	65,9	4	14,6	86,4
14.	11	10,9	95,3	5	26,2	55,2	eső			2	35,4	34,7	0	25,2	49,5	6	19,7	62,2	3	15,5	85,2
15.	6	15,9	60,6	4	23,5	58,7	5	28,6	46,0	eső	27,6	82,9	0	24,3	47,6	1	20,5	58,9	3	15,3	85,0
16.	17	18,2	53,0	2	20,7	73,0	2	29,6	43,1	eső	25,6	93,0	0	23,5	50,6	1	18,0	71,5	6	17,9	77,7
17.	8	17,6	50,8	1	24,7	54,3	7	27,5	44,8	2	27,9	70,0	0	23,4	49,9	1	17,5	73,0	7	15,5	88,2
18.	8	14,8	63,0	8	22,9	62,5	3	26,2	46,8	0	25,9	78,0	1	21,9	57,5	0	16,9	76,0	8	13,9	90,1
19.	8	13,4	70,1	13	22,1	64,7	3	26,1	53,4	2	24,8	87,0	1	20,4	57,0	0	16,2	78,3	4	14,1	86,1
20.	3	9,7	81,8	4	19,3	76,8	5	25,2	53,1	7	23,0	75,8	3	18,0	67,7	7	16,3	72,1	1	12,4	92,5
21.	4	10,4	78,9	2	18,3	72,3	3	23,7	53,0	13	21,2	87,9	3	17,5	69,9	4	16,4	71,8	0	12,0	94,0
22.	5	9,2	85,0	3	17,1	73,1	4	22,4	57,0	7	20,1	89,8	3	17,5	72,6	0	15,6	77,1	2	11,9	94,2
23.	3	9,5	83,9	6	16,8	75,7	5	22,0	57,9	5	19,3	91,9	3	16,8	75,1	0	15,2	77,7	5	12,6	91,1
24.	3	9,0	79,2	3	16,7	76,2	2	19,9	65,6	10	18,4	94,1	1	16,6	74,2	4	14,5	81,4	3	11,0	93,8
nk/nny	05:33/19:30			05:00/19:58			04:34/20:28			04:39/20:34			05:20/19:54			06:08/19:46			06:56/17:37		



A 7 kiszálláson összesen 28 alkalommal sikerült kistrágszálót csapdázunk. Ezek túlnyomó többsége (25 fogás, 86,2%) sárganyakú erdeiegér volt, összesen 23 egyeddel (1-1 példányt kétszer is megfogtunk). Két fogással egy pirók erdeiegér, további egy fogással pedig egy vöröshátú erdeipocok részesedett a csapdázott állatszámából. A rágcsálófogások 71,4%-a éjszakára (23:20-05:20 óra közé) esett. A fogott rágcsálók havonkénti megoszlását a **10. táblázat** mutatja.

### 5.3.2. A napkelte környéki aktivitás

Áprilistól októberig azt tapasztaltuk, hogy a táplálékkereső nimfák aktivitása a napkelte utáni 3 órában fokozódott. Ez alól csak szeptember volt kivétel, ahol a napkelte utáni aktivitás enyhén csökkent. A napkelte előtti és utáni aktivitást statisztikailag összehasonlítottuk, és a különbség szignifikánsnak bizonyult (páros t-próba:  $p = 0,022$ ; **9. táblázat**).

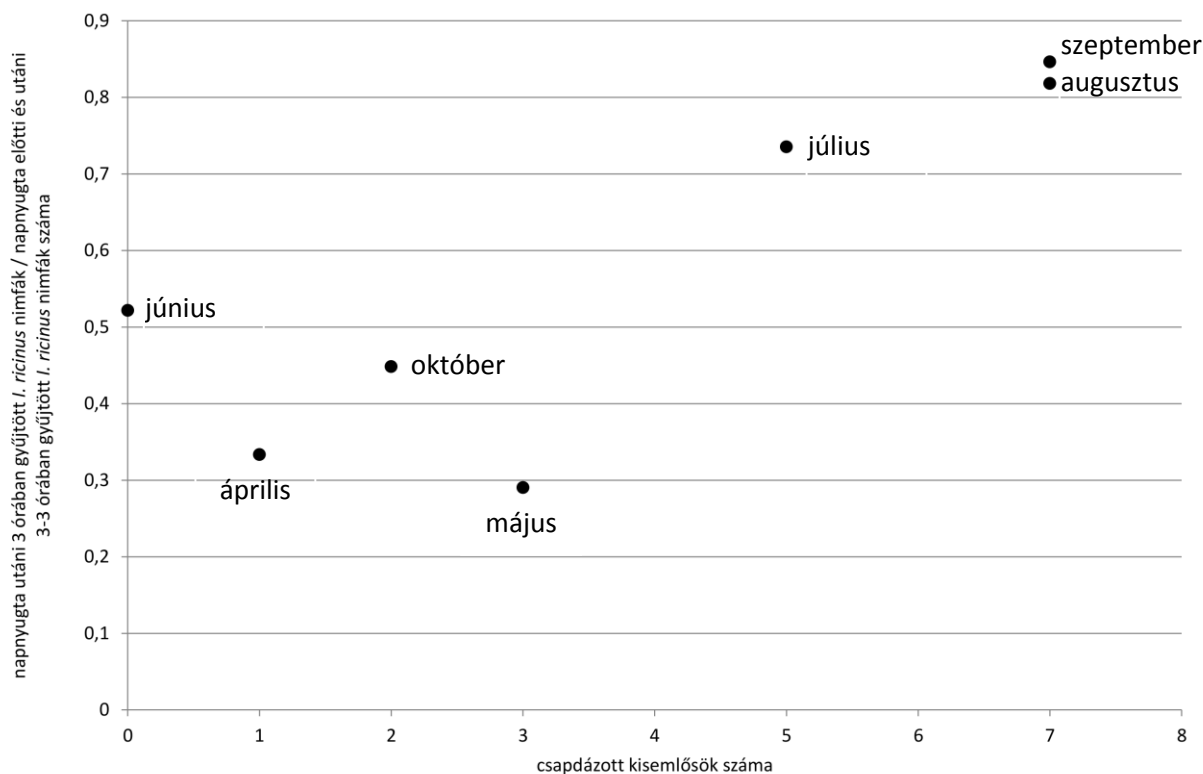
**9. táblázat: A vizsgálati területen 7 gyűjtési alkalommal, a napkelte előtti és utáni 3-3 órában gyűjtött *Ixodes ricinus* nimfák száma, a rögzített hőmérsékleti és páratartalom értékekkel (T, a levegő hőmérséklete a talajszinten, °C-ban; RH, relatív páratartalom a talajszinten, %-ban; N, *I. ricinus* nimfák száma)**

	Április	Május	Június	Július	Augusztus	Szeptember	Október
Napkelte előtti 3 óra							
T	8,8-9,8	15,0-16,0	17,2-18,7	17,6-17,8	13,7-15,0	10,0-12,6	6,7-8,9
RH	78,0-84,0	73,0-77,0	72,0-81,0	97,0-97,8	77,0-81,0	79,0-91,0	96,0-98,0
N	8	15	8	3	3	6	2
Napkelte utáni 3 óra							
T	9,6-11,7	15,0-16,0	16,7-18,1	18,5-21,7	15,0-15,3	10,0-12,5	6,6-9,9
RH	69,0-78,0	77,0-86,0	80,0-83,0	82,0-92,0	77,0-80,0	79,0-91,0	96,0-98,0
N	24	21	20	14	7	4	5

### 5.3.3. A napnyugta környéki aktivitás

Összehasonlítottuk a napnyugta előtti és utáni 3 órára eső nimfák számát is. A kereső aktivitás április-májusban a napnyugta előtt volt domináns, ez júniusra kiegyenlített, majd július-augusztus-szeptemberben átváltott a napnyugta utáni órákra, végül októberben ismét kiegyensúlyozott volt a két intervallumban. A következő arányszámot képeztük minden hónapra: a napnyugtát követő 3 órában gyűjtött nimfák száma / a napnyugta előtti és utáni 3-3 órában fogott nimfák száma. Az így képzett arányszám statisztikai összefüggést (pozitív korrelációt) mutatott az adott havi kiszálláson fogott rágcsálók számával. Az *I. ricinus* nimfák tavasztól nyár elejéig jellemző naplemente előtti aktivitása július, augusztus és szeptember

hónapokban (ebben a három hónapban regisztráltuk a legtöbb csapdázott rágcsálót) átváltott éjszakai aktivitásra (21. ábra).



**21. ábra: Az *I. ricinus* nimfák napnyugta környéki aktivitása és a csapdázott rágcsálók száma közötti összefüggés, 2012 április és október között**

A Pearson-féle korrelációs együttható értéke 0,81 volt, az összefüggés szignifikánsnak bizonyult (Pearson-féle korreláció:  $p = 0,026$ ; 10. táblázat).

**10. táblázat: A vizsgálati területen 7 gyűjtési alkalommal, a napnyugta előtti és utáni 3-3 órában gyűjtött *Ixodes ricinus* nimfák száma, a rögzített hőmérsékleti és páratartalom értékekkel, valamint csapdázott kisemlős számokkal (T, a levegő hőmérséklete a talajszinten, °C-ban; RH, relatív páratartalom a talajszinten, %-ban; N, *I. ricinus* nimfák száma)**

	Április	Május	Június	Július	Augusztus	Szeptember	Október
Napnyugta előtti 3 óra							
T	13,4-17,6	19,3-23,0	25,2-26,2	23,0-26,0	18,0-22,0	17,0-18,0	15,5-18,0
RH	50,8-70,1	63,0-77,0	47,0-53,0	76,0-78,0	57,0-67,0	72,0-76,0	78,0-88,0
N	24	22	11	9	2	2	16
Napnyugta utáni 3 óra							
T	9,2-10,4	17,1-19,3	22,5-25,2	20,0-23,0	17,5-18,0	16,2-16,4	12,4-14,1
RH	79,0-85,0	73,0-77,0	53,0-57,0	76,0-90,0	67,0-72,0	72,0-78,0	86,0-94,0
N	12	9	12	25	9	11	13
Csapdázott kisemlősök száma							
	1	3	0	5	7	7	2

### 5.3.4. A nappali és éjszakai kereső aktivitás

Összehasonlítottuk a nappal (napkeltétől napnyugtáig) és éjjel (napnyugtától napkeltéig) fogott *I. ricinus* lárvák és nimfák számát (amelyet a kereső aktivitásnak feleltettünk meg). Áprilistól júliusig mind a lárvák, mind a nimfák nagyobb aktivitást mutattak, augusztus-szeptemberben azt éjszakai dominancia jellemezte, míg októberben a két időszak részesedése kiegyenlített volt. Ezek a változások a lárvák és a nimfák vonatkozásában is szignifikánsnak bizonyultak (Pearson-féle Kétféle próbát:  $p < 0,0001$ ; **11. táblázat**).

**11. táblázat: A vizsgálati területen 7 gyűjtési alkalommal, a nappali, illetve éjszakai órákban gyűjtött *Ixodes ricinus* lárvák és nimfák száma**

	Április	Május	Június	Július	Augusztus	Szeptember	Október
Lárvák							
nappal	12	0	42	74	2	5	0
éjszaka	2	9	35	5	180	42	0
Nimfák							
nappal	108	84	66	59	16	18	29
éjszaka	45	31	22	28	24	36	32

## 5.4. KULLANCSENCEFALITISZ VÍRUS-FERTŐZÉS DÓZISFÜGGÉSE RÁGCSÁLÓKBAN

### 5.4.1. Klinikai tünetek

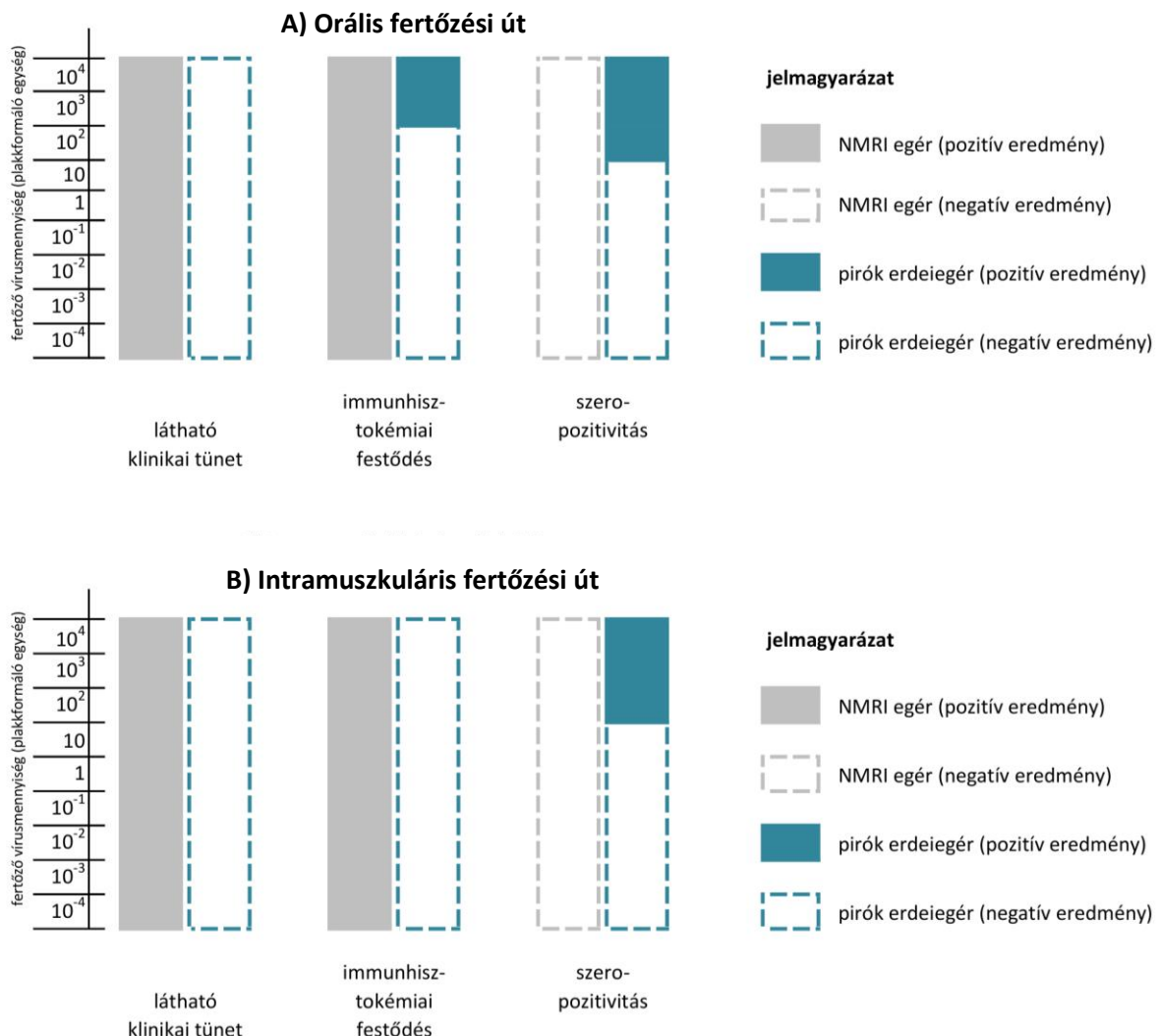
A klinikai tünetek (lelassult mozgás, remegés, gubbasztás) csak az NMRI laboregérben voltak észrevehetőek, mind az orálisan, mind az intramuszkulárisan oltott csoportban. Nem találtunk különbségeket a tünetek erősségében, csak a letális hatás jelentkezésének időpontjában: a legnagyobb alkalmazott dózis hatására a 7., a legkisebb vírusedményiség hatására a 10-11. napon következett be az elhullás. A fertőzött pirók erdeiegegek egyike sem mutatott klinikai tüneteket (**22. ábra**).

### 5.4.2. Immunhisztokémiai festés és szövettan

#### 5.4.2.1. Intramuszkuláris fertőzés

Az NMRI laboregérben a nagyagy szürkeállománya és az agytörzs idegsejtjeiben, valamint a vékonybél ganglionjaiban tudtuk kimutatni a vírusspecifikus antigént. Szöveti lézióknak

hematoxilin-eozin festéssel nem találtak nyomát. Az *A. agrarius* esetében nem volt kimutatható az antigén, és nem találtunk szövettani elváltozásokat sem (22. ábra B).

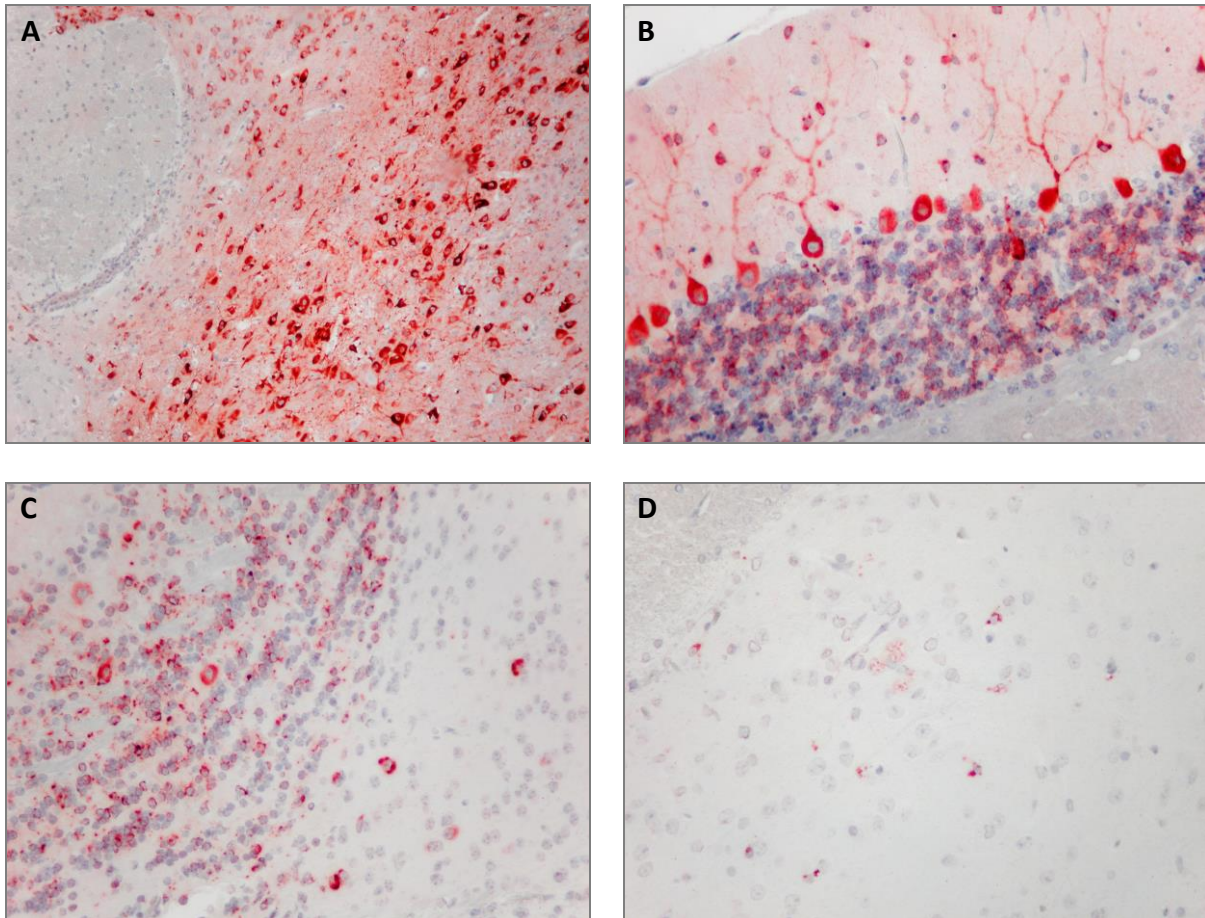


**22. ábra: A kullancsencefalitisz vírus-fertőzés eredménye NMRI laboregérben és pirók erdeiegérben, orálisan (A), valamint intramuszkulárisan (B) bejuttatott vírus esetében**

#### 5.4.2.2. Orális fertőzés

Az NMRI laboregereknél az agy minden területén nagyszámú fertőzött sejtet mutattunk ki az immunhisztokémiai festéssel (22. ábra A, 23. ábra A-B), továbbá néhány fertőzött sejtet azonosítottunk a gyomor és a vékonybél ganglionjaiban, a fertőzött állatok mindegyikében. A reakció erőssége nem függött az alkalmazott fertőző dózistól. A közepagyban akut gócos lágyulás volt megfigyelhető, ami szöveti lézióra utalt. Az idegsejtek száma lecsökkent, citoplazmájuk többnyire vakuolizált volt, és limfo-hisztiocitás beszűrődés is jelentkezett. A többi parenchimás szervben nem voltak megfigyelhetőek szövettani elváltozások.

Az *A. agrarius* orális fertőzését követően antigént mutattunk ki az agyban (**22. ábra A**). Megfigyelhető volt a szaglóhagymában és az elülső szaglómagban lévő néhány ideg- és gliasejt érintettsége, valamint az e területekre korlátozódó limfo-hisztiocitás érgyulladás (**23. ábra C**). Néhány specifikusan festődő ideg- és gliasejt volt látható a nukleusz kaudátusz és a putamen területén, amely enyhe limfo-hisztiocitás érgyulladással egészült ki (**23. ábra D**), továbbá az agytörzs területén idegsejt nekrozist és gliasarjadzást figyeltünk meg. A többi szervben szöveti léziók nem voltak megfigyelhetőek.



**23. ábra: A kullancsencefalitisz vírus-fertőzés immunhisztokémiai kimutatása Mayer-féle hametoxilin ellenfestéssel, NMRI laboregér (A, B) és pirók erdeiegér (C, D) agyában, 200-szoros nagyítással**

(A) Nagy számú specifikusan festődő idegsejt és limfo-hisztiocitás érgyulladás látható az orális úton fertőzött laboregér agyának nukleusz kaudátusz részén. (B) Többféle sejttípus fertőződött az orálisan beoltott laboregér kisagyában. Szembetűnő a Purkinje-sejtek és nyúlványaik erős festődése. (C) Számos sejt specifikusan festődött az orális úton fertőzött *A. agrarius* agyának szaglóhagyma részében. (D) Néhány fertőzött sejt látható az orális úton fertőzött *A. agrarius* agyának nukleusz kaudátusz és putamen területén.

## 6. MEGBESZÉLÉS

**Az 1998 és 2008 között bejelentett kullancsencefalitisz és Lyme-borreliózis esetek epidemiológiai elemzése** során azt találtuk, hogy a kullancsencefalitisz incidencia nem (a számos más európai országban megfigyelt) emelkedő trend szerint változott. Elvileg a hazai populáció átoltottsága is elérhette az utóbbi években azt a kritikus szintet, ami biztosítja a kedvező epidemiológiai képet, de erre vonatkozó konkrét adatok nem ismertek.

A kullancsencefalitisz hazai járványtanának további jellegzetessége volt a férfiak nagy túlsúlya az esetek között. Korábbi adatok alapján (Lakos 1998) ismert, hogy az 1968 és 1995 között regisztrált 5561 kullancsencefalitisz eset 70%-a a férfiak közül került ki. A nemek közötti nagyfokú egyenlőtlenség oka nem ismert, de azzal egybevág, hogy a fertőzés kapcsán a legkiemeltebb kockázati csoportot a munkaképes korú (15-59 éves) férfiak, különösen az erdőben munkát végzők jelentik. Ugyanakkor ez nyilvánvalóan nem magyarázza azt, hogy a Lyme-borreliózis kapcsán miért a nők (azon belül is a 45-64 éves korúak) enyhe túlsúlya jellemző a hazai esetek között.

Az esetszámok szezonális változása mindkét betegség jól ismert sajátossága. Már a korai hazai publikációk leírták (KE: Fornosi és Molnár 1952, Gyergyai és Kamarás 1953, Juba 1953; LB: Török et al. 1987, Lakos 1988), hogy az első akut esetek általában késő tavasszal jelentkeznek, majd egészen kora őszig előfordulnak, jellemző nyári halmozódással, amelyet a mi adataink is megerősítettek. A jellegzetes szezonális mintázat hátterében a kullancs vektor szezonális aktivitása áll (Ogden et al. 2007).

A két betegséggel kapcsolatos esetek térbeli eloszlását, illetve kórokozók kullancsokban megfigyelhető prevalenciájának térbeli eltéréseit vizsgáló tanulmányok (Daniel et al. 2006, Lindgren és Jaenson 2006) igazolták, hogy azok az *I. ricinus* és az *I. persulcatus* elterjedési területével mutatnak átfedést. Ez a jellegzetesség már a korai kullancsencefalitisz irodalomban is szerepel, ahol a "fertőzés természeti gócterülete"-ként került leírásra (Pavlovsky 1966).

Európában mindkét kórokozó kullancsokban megfigyelhető prevalenciája jelentős eltéréseket mutat a vizsgálat helyének függvényében, de kirajzolódik két, fokozott átviteli kockázattal jellemezhető terület, az egyik Közép-Európában, a másik a balti-skandináviai régióban (Daniel et al. 2006, Lindgren és Jaenson 2006). Magas átviteli kockázat ott

jelentkezhet, ahol a kórokozó előfordulási gyakorisága magas és emellett a kompetens vektorfaj, valamint a rezervoárok is nagy egyedsűrűségben fordulnak elő. A fertőződési arány további fontos elemeit jelentik a különböző klimatikus és ökológiai tényezők, valamint az embert érő kullancscsípések gyakorisága is. Magyarországon a fenti feltételeknek leginkább a gazdag aljnövényzetű lombhullató erdők és azok szegélyei felelnek meg. Az *I. ricinus* az ország legmagasabb tengerszint feletti magasságait jelentő 900-1000 méteren is megtalálható (Hornok és Farkas 2009). Eredményeink azokon a területeken jeleztek nagyobb átviteli kockázatot, amelyek korábban is ismert természeti góccokkal voltak átfedésben és/vagy olyan élőhelyekben gazdagok, amelyek az *I. ricinus* számára ideálisak.

**A térinformatikai módszerek** hagyományosan használatosak a kullancsok terjesztette betegségek vizsgálatában (pl. Glass et al. 1995, Rácz et al. 2006, Eisen és Eisen 2007). A jelentett és szerológiailag igazolt kullancsencefalitisz esetek térbeli komponensét Magyarországon is elemezték (Rácz et al. 2006), de munkánk az első, amely ezt a Lyme-borreliózissal összehasonlításban végezte el. Elemzésünkben azt találtuk, hogy a kullancsencefalitisz átviteli góccok térbeli eloszlása kompaktabb, foltszerűbb, mint a Lyme-borreliózisra jellemző emelkedett kockázatú területeké. Ez abból eredhet, hogy a kullancsencefalitisz vírus-prevalencia a kullancsokban két nagyságrenddel alacsonyabb, mint a *Borrelia*-prevalencia (Rauter és Hartung 2005, Daniel et al. 2006, Süss 2008b, Lakos 2009).

A nagyobb tengerszint feletti magasságok és az erdőborítottság párhuzamos elemzése új szempontot adott a tipikus átviteli terület definíciójához: mindazon települések, amelyek magasabban fekszenek, vagy közel (0-1 km-re) esnek olyan területekhez, amelyek "magaslataiak" (150 méteres tengerszint fölötti magasságon helyezkednek el), emelkedett átviteli kockázatúaknak tekinthetők. Fontos megjegyezni, hogy a vegetációt (erdőtípust) magát is jellemzi összetételi szempontból az a magasságérték, amelyen elterül, így eredményeinkben ez is magyarázó tényező lehet.

Korábban ismertté vált, hogy az erdőborítottság és a jelentett kullancsencefalitisz esetszám minden hazai megyében igazolhatóan összefügg egymással, továbbá hogy az erdők és a települések közelsége magyarázni képes a Magyarországon megfigyelt kullancsencefalitisz incidenciát (Rácz et al. 2006). Eredményeink ezt a kullancsencefalitisz kapcsán megerősítették, míg a Lyme-borreliózis esetében elsőként igazolták.

A be nem jelentett megbetegedési esetek minden hasonló vizsgálatnak korlátját jelentik, ez alól a mi elemzésünk sem kivétel. Az ismertté váló esetszám számos tényező függvénye: az esetenkénti tünetszegénység, a betegek alacsony mértékű orvoshoz fordulási

hajlandósága, a gyenge jelentési fegyelem és – különösen a Lyme-borreliózis esetében – a diagnosztikai módszerek bizonytalansága, mind veszélyeztetik a valós esetszámok megismerését. A rejtett morbiditás lehetőségét veti fel a jelentett kullancsencefalitisz megbetegedések számának **7. ábrán** szemléltetett hirtelen lecsökkenése 1997-98-ban, majd ezt követően az éves esetszámok alacsonyabb szinten történő stabilizálódása. Az esetszám rövid időn (1-2 éven) belüli, számottevő csökkenésének hátterében valamilyen adminisztratív változás feltételezhető. Ismert, hogy a laboratóriumi diagnózis költségét – éppen 1997-től kezdődően – a beteget kezelő kórházaknak kell kifizetniük a vizsgálatot végző OEK-nek. Így nem zárható ki, hogy az ellátó intézmények – anyagi okokból – a célzott diagnosztikus vizsgálatok elvégzését adott esetben mellőzik, mivel e betegség esetében az etiológiai diagnózis oki terápiát nem alapoz meg, csak a differenciáldiagnózist és a prognózis megítélését segíti (Ferenczi et al. 2005, Zöldi et al. 2009).

Az esetek geokódolását a betegek jelentésekben rögzített lakóhelye szerint végeztük és nem a fertőződés valószínűsített helye szerint. Mivel a jelentett esetek erős területi függést mutattak, így a két pont csekély földrajzi távolságát feltételeztük. Az adatfeldolgozás GIS-alapú megközelítése abból a szempontból korlátozást jelentett, hogy az általunk használt térkép az erdő fogalmát definiáló jogszabály előtt készült (csak a területalapú szűrést végeztük el). Az általunk alkalmazott 50 méteres szintvonalak viszonylag alacsony felbontásúnak minősülnek, így ez is eredményezhetett némi torzítást az interpolációban.

Meg kell említeni az ökológiai hibához kapcsolódó következményt: eredményeink alapján nem tehetőek az egyén szintjére vonatkozó becslések (Beale et al. 2008). A morbiditás vonatkozásában a populáció szintjén tett megállapítások nem feltétlenül érvényesek az egyén megbetegedésével kapcsolatosan.

A vizsgálatunkban alkalmazott módszerek segítséget nyújtanak abban, hogy – a specifikus korcsoportok és nemi megoszlás ismeretében – pontosabban azonosítsuk a **kockázatnak kitett népességet**. Eredményeink segítik a célzott megelőzést (a kullancs mielőbbi eltávolításával, repellensek alkalmazásával, védőoltással csökkenhető a fertőződés kockázata), valamint a megbetegedést jelző első tünetek korai felismerésével kapcsolatos felvilágosító munkát. Mivel leíró epidemiológiai vizsgálatunk során helyspecifikus információkat használtunk, eredményeink elősegíthetik további elemző munkák (pl. kullancs-surveillance, átoltottsági vizsgálat) tervezését is.

A két betegség átviteli kockázatában leginkább érintett területek jórészt átfedésben voltak, de azonosítottunk specifikus átviteli "forró pontok"-at is. A kullancsencefalitisz



esetében egy délnyugati nagyobb, és egy északi kisebb gócterület rajzolódott ki. Az előbbi a Szentgotthárd-Szombathely-Sümege karéjától indul déli-délkeleti irányba és a nyugati országhatár és a Kisbalaton közötti sávon keresztül folytatódva egészen a Barcs-Dombóvár ívig húzódik. Lakhegyi gyűjtőterületünk e folt északi részének középpontjába esett. A másik összefüggő, de kisebb méretű gócterületet a Balassagyarmat-Pásztó-Gyöngyös-Miskolc vonaltól északra találjuk (**12. ábra, B**).

További vizsgálatokkal, a szintén hierarchikus Bayes-bebecslést alkalmazó, ún. tér-idő betegségterképezéssel (Abellan et al. 2008), elemezhetők a területi eltérések időben történő változásai is. Továbbá a kockázat és a betegség-specifikus területek egyértelműen azonosíthatóak a közös-komponens model (Knorr-Held és Best 2001) alkalmazásával.



**A tej közvetítésével kialakuló kullancsencefalitisz járványok** elemzésekor azt találtuk, hogy az 1992-2011 között igazolt összes kullancsencefalitisz eset 4,4%-a bizonyítottan nyers kecske- illetve tehéntej fogyasztásakor fertőződött a vírussal. Ez illeszkedik a Közép-Európában megfigyelt hasonló arányok közé. Csehországban a nyers, pasztörizálatlan tej fogyasztása révén kialakult fertőzések részesedését, az 1997-2008 közötti időszakra vonatkozóan 0,9%-ra becsülték (Kriz et al. 2009), Szlovákiában, 1989 és 2000 között 7,5%-nak (47/627 eset) találták (Labuda et al. 2002). Más, endémiás európai országokban az utóbbi két évtizedben csak egy-egy konkrét járvány ismertetése (Holzmann et al. 2009, Kerbo et al. 2005, Kohl et al. 1996) kapcsán kerültek közlésre élelmiszer-eredetű esetek. Magyarországon korábban csak a lakhegyi és a hegyhátsági járványokat publikálták részletesebben (Balogh et al. 2010, Caini et al. 2012, Széles et al. 2008).

Azt tapasztaltuk, hogy az élelmiszer-közvetítette fertőzéseknel nem érvényesült a közvetlen kullancscsípésből származó esetekre jellemző esetszám csökkenés: 1997-2011 között regisztráltak a hazánkban addig ismertté vált összes élelmiszer-eredetű kullancsencefalitisz fertőzés 58%-át. Kivételes volt a 2007-es év, amikor a lakhegyi járvány esetei adták az az évi összes igazolt kullancsencefalitisz fertőzés felét. A tej közvetítette fertőzések aránya a kullancs közvetítette esetekhez képest növekvő tendenciát mutatott a vizsgált időszak során.

A vizsgált megbetegedések szezonalitása jól illeszkedett a közvetlen kullancscsípés okozta megbetegedésekre jellemző szezonálitáshoz: az átvitelek többsége május és augusztus között zajlott. Az esetek nem és korcsoport szerinti megoszlása is nagyfokú hasonlóságot mutatott a teljes minta (az összes eset) ugyanezen változók szerinti megoszlásával. Az 1998 és 2008 között jelentett összes megbetegedés körében a férfiak

részesedése 68%-nak adódott. Az alimetáris esetek között is a férfiak domináltak (55,1%), amely felvetheti a kullancsencefalitisz vírus nemek közötti eltérő patogenitásának kérdését is. A két legnagyobb járvány, a bélapátfalvai és lakhegyi esetében hasonló intervallum, 19, illetve 20 nap telt el az első és az utolsó eset idegrendszeri gyulladáshoz vezető tüneteinek jelentkezése között. Mivel ez a két járványeset felöleli az összes esetszám közel felét (46%), és a járványügyi hatóságok, kórházak által legalaposabban, szakszerűen követett és kivizsgált járványok, megállapítható, hogy a kullancsencefalitisz fertőzés második, idegrendszeri, gyulladáshoz vezető szakaszának kezdete az érintettek között egy kb. 3 hetes intervallumban zajlik le.

A 27 élelmiszer-eredetű járvány kiindulási pontjai kivétel nélkül beleestek a Magyarországon 1952 után elkezdődő és három évtizeden át tartó ún. góckutatás során feltárt és később általunk térepidemiológiai módszerekkel is igazolt természeti gócközpontokba. A kecskeállomány megyénkénti megoszlására csak a teljes állomány nyilvántartott részére vonatkozóan és csak 2008-tól kezdve érhetőek el adatok a Magyar Juh- és Kecsketenyésztő Szövetség nyilvántartásában. Ezek szerint a legnagyobb anyakecske létszámokat rendre azokban a megyékben (Bács-Kiskun, Pest, Veszprém, Borsod-Abaúj-Zemplén, Hajdú-Bihar, Szabolcs-Szatmár-Bereg) regisztrálták, amelyek nem vagy csak részben esnek közel az ismert kullancsencefalitisz-gócközpontokhoz. Az élelmiszer-eredetű fertőzésekben leginkább érintett megyék a nyilvántartott állomány alapján közepes (Heves és Zala megye), illetve gyér (Nógrád megye) kecskesűrűségű területek minősíthetők.

A fertőzés járványügyi azonosítása sajnos csak ritkán járt együtt a fertőzés kiindulásához köthető tejlő állatok alapos vizsgálatával. A 2007-es lakhegyi járványnál a megyei állategészségügyi állomás a kecskeállományból egyedi vérmintavételt írt elő és a telepet állategészségügyi zárlat alá helyezte. A vérminták laboratóriumi vizsgálatára az OEK Általános Vírusdiagnosztikai Osztályán került sor: az eredmény hatására (73 anyakecskéből 1-nél volt igazolható az akut fertőzés) a zárlatot egy hét után feloldották. Egy azóta végzett kísérlet eredményeként (Balogh et al. 2012) ismertté vált, hogy az anyakecskék nagy egyedi változatossággal, 3-23 napon át ürítik a vírust a tejjükkel. Fontos hangsúlyozni, hogy a szerológiai vizsgálat során a fertőzést frissen átvészeltnek minősülő állatokat az esetek többségében szükségtelen hosszú távon kizárni a tejtermelésből, hiszen ezen állatok, a következő laktációjuktól életük végéig védettek lesznek, és a vírust nem fogják többé a tejjükkel üríteni. Így a fertőzésen átesett állat tejtermelésből történő végleges kivonása, esetleg levágása szükségtelen.

Végül rögzíteni kell, hogy az élelmiszer-eredetű kullancsencefalitisz fertőzések megelőzésének feltétele a kecske-, tehén- és juhtej fogyasztás előtti forralása.



**Négy éves kutatómunkánk során folyamatos virológiai-ökológiai adatgyűjtést végeztünk egy aktív magyarországi kullancsencefalitisz-gócról**, amely lehetővé tette a kullancs-vírus-kisemlős ciklus bizonyos jellemzőinek leírását. A góckutatáshoz (**Fotómelléklet 12. kép**) kiválasztott lakhegyi gyűjtőterületen sok kisemlőst (összesen 916 egyed) és kullancsot (összesen 9616 példányt) sikerült begyűjtenünk. Gyűjtési eredményünk alapján feltételezhető hogy a terület a vírus számára megfelelő alapokat biztosít a sikeres természeti ciklushoz, amit a terület endémiássá válása igazol. A ciklus folyamatos működése csak olyan területen lehetséges, ahol a vektor és rezervoár populációk denzitása megfelelő. Fogási eredményeinket nem hasonlítottuk más, a gócterületen kívüli hasonló területek fogási eredményeihez, így számszerűen nem tudjuk igazolni, hogy gyűjtési adataink kiemelkedőek-e, vagy inkább átlagosnak, esetleg átlag alattinak tekinthetők. Ugyanakkor az Apodemus-fajok vonatkozásában a magyarországi átlagos sűrűség (Bihari et al. 2007 szerint: 5-50 egyed/hektár) magasabb értékeit tapasztaltuk az első három évben, az 1-es gyűjtőhelyen (1 hektárra átszámítva: 40-50 egyed).

A vírushordozó kullancscsípés kockázatának kitett területek (valójában „fertőző pontok”) néhány négyzetméter nagyságúak, és a vírust hordozó lárvák csoportja vagy egyetlen nimfa, esetleg adult kullancs táplálékkeresési körletével egyeznek meg. Ezek a pontszerű területek előre nem jelezhető módon alakulnak ki vagy tűnnek el, néhány méterre, esetleg (adult kullancsok esetén) néhány kilométerre egymástól, mindig attól függően, hogy hol keltek ki a már transzovariálisan fertőzött lárvák, illetve hogy hol esnek le gazdaszervezeteikről a vért szívott egyedek. Mindazonáltal a gyűjtött kullancsok a terület valós kullancsdenzitását nem feltétlenül tükrözik, mivel egyrészt az alkalmazott módszer hatékonysága (sőt, alkalmazhatósága) erősen függ a talaj növényzeti borítottságától, másrészt a dragging (és minden más hasonló gyűjtési módszer) csak a táplálékkereső aktivitást mutató egyedek begyűjtésére alkalmas. Az adatok értékelésekor tehát mindezt figyelembe kell vennünk.

Az időjárás vizsgálatunk során mért, illetve figyelembe vett tényezőiről elmondható, hogy mivel azok a négy év során többnyire kiegyensúlyozottak voltak, érdemi hatást nem gyakoroltak vizsgálati eredményeinkre. Ismert, hogy a Zala megye északi részén, 223-226 méteres tengerszint feletti magasságon elterülő gyűjtőterületünkön és környékén a fontosabb klimatikus tényezők közül az átlaghőmérséklet némileg alacsonyabb, a csapadékmennyiség viszont magasabb az országos átlagnál. Ilyen körülmények között a hosszabb és esetleg rendszeresen visszatérő aszályos időszakok hatása lehet a legfontosabb, hiszen a kullancsok túlélése a száraz, meleg nyári időszakban a legkedvezőtlenebb. Kutatásunk során nem tudtunk olyan egyéb időjárási tényezőt azonosítani, amely a vírusátvitelt

érdemben befolyásolta volna. Noha nem volt elsődleges célunk a gyűjtési adatok és az időjárási tényezők összevetése, az kijelenthető, hogy semmilyen közvetlen hatást nem tudunk kimutatni a mért klimatikus adatok, valamint kullancs- és kisméltögyűjtési adataink között.

Eredményeink alapján a vírus prevalenciája a kullancsokban alacsony (3 pozitív pool az 1-es gyűjtőhelyen fogott 7247 kullancsból). Mivel kevés, mindössze 3 pozitív pool-t találtunk, valószínűsíthető, hogy ezekben nimfák esetében 1-1, lárvák estében pedig minimum 1, maximum 4-5 vírushordozó egyed volt. Ezt a pozitív *I. ricinus* lárvápool-t egy olyan fogásban gyűjtöttük az 1-es gyűjtőhely 36-os mintavételi egységében, amelyben összesen 151 lárvát volt. Ezekből 3 pool-t képeztünk, kettő 50-50 lárvát tartalmazott, egy pedig 51-et. Feltételezhető, hogy a 151 lárvát egyazon nőstény által lerakott tojásokból kelt ki, és fertőzöttségüket transzovariális úton szerezték. A pool-ok kialakításával két célunk volt, egyrészt az, hogy ne kelljen a kullancsokat egyedileg vizsgálni (az ezzel járó többletmunkát nem tudtuk vállalni), másrészt az, hogy a pozitív mintákat helyhez tudjuk kötni az általunk kialakított mintavételi rendszerben. Törekedtünk arra, hogy az adultokat 5-ösével, a nimfákat 10-esével, a lárvákat 50-esével csoportosítsuk. Ennél több csak ritkán került be egy-egy csoportba, de a helyhez kötés elsődleges célja miatt sokszor ennél kevesebb kullancs volt a pool-okban (ezért a pozitív pool-ok száma / a vizsgált pool-ok száma alapján képzett arány sem tükrözné pontosan a kullancsok vírusprevalenciáját). Mindezek alapján nagy valószínűséggel nem tévedünk, ha azt feltételezzük, hogy a 3 pozitív pool 3 pozitív egyedet jelentett. Ez  $3/7247 \cdot 100$ , vagyis 0,414%-nek felel meg, és egybevetve a korábbi hazai vizsgálat adataival, amelyet Magyarország különböző területein végeztek 1952 és 1978 között, és amelyben 48 623 vért nem szívott *I. ricinus*-ból 23 kullancsencefalitisz vírustörzset izoláltak (0,473%-es prevalencia) (Molnár et al. 1972, 1973, 1977, 1979a, 1979b, Molnár 1979). Az alacsony vírusprevalencia érték egybeesik a 2007-ben a szomszédos kecskefarmról kiindult kullancsencefalitisz járványhoz kapcsolódó állatorvosi vizsgálatok eredményeivel is, amely megállapította, hogy a 73 tejelő kecskéből mindössze egy anyaállat esetében igazolható a fertőzés a vírusspecifikus IgM jelenlétével (Széles et al. 2008, Balogh et al. 2010), 50 nappal azt követően, hogy a nyáj a későbbi gyűjtőterületünkön legelt.

Mivel nem vettünk vért a 17 gramm testtömeg alatti rágcsálók közül, viszont a visszafogott (és 17 gramm testtömeget meghaladó) rágcsálók közül másodjára vagy harmadjára is vettünk vért, ezért a szerológiai vizsgált vérminták száma és a csapdázott rágcsálóegyek száma nem esik egybe. A szeropozitív rágcsálók csapdázási pontjai egymáshoz közel estek és részben átfedést mutattak a pozitív kullancsok gyűjtési pontjaival. A pozitív rágcsálók két időszakban, május-júniusban és szeptember-októberben

halmozódtak, amelyet közvetlenül megelőzött a nimfák tavaszi, illetve a lárvák augusztusi populációs csúcsa. A rágcsálók alacsony téli túlélési aránya (a visszafogások gyakorisága 1-7% között változott) és az 5% körüli szeroprevalencia értékek egyaránt arra utalnak, hogy a kevés szeropozitív egyed nagy valószínűséggel elpusztul télen. Így a tavaszi populációs felfutásban túlnyomórészt szeronegatív egyedek vesznek részt. A szeropozitívnek bizonyult egyedek nagy valószínűséggel a csapdázás évében szerezték fertőzésüket. Eredményeink azt valószínűsítik, hogy a vírus a kullancsok egy kis hányadában telet át, és ezek a kullancsok adják át a fertőzést a szeronegatív kisemlős populációnak tavasszal.

A kistrágcsálók gyűjtőhelyünkön is tapasztalt jelentős téli mortalitásából következően tehát minden évben egy kis létszámú populáció kezdi meg a szaporodást, amelyet fogási adataink szezonális alakulása is alátámaszt. Áprilisban a jellemző fogási érték 10-15 kisemlős/100 csapda/ha/éj, amely augusztus-szeptemberben éri el a csúcsát, ennek tízszeresével, 135-155 kisemlős/100 csapda/ha/éj értékkel. Október-novemberben a populáció lassú csökkenést mutat, ekkor a több év átlaga alapján a 90-110 kisemlős/100 csapda/ha/éj érték jellemzi a rágcsálók fogásszámát. A rágcsálók napszakos aktivitását tekintve elmondható, hogy a nappali aktivitás egész évben kevésbé jellemző. Az aktivitás időszaka a napnyugtával kezdődik (a napnyugta környékén csapdázott kisemlősök 90%-a *A. agrarius* volt), és csúcsát éjszaka, valamint a hajnali órákban éri el (többnyire az *A. flavicollis* mozgásával).

Eredményeink azt mutatják, hogy azok a pontok, ahol a fertőzött kullancsok táplálékkereső aktivitásuk során mozognak, kisméretűek (néhány m<sup>2</sup>), véletlenszerű eloszlással jellemezhetőek és aktivitásuk dinamikusan változik.

A kullancsok szezonális csúcsa és a szeropozitív rágcsálók azt követő halmozódása fogási adatainkban jelzi diagnosztikai módszereink eredményességét, és azt is, hogy a rágcsálók fertőzésében mindkét stádiumnak fontos szerepe van, továbbá, hogy az ellenanyagok termelése a fertőzést követően gyorsan lezajlik.

A fertőzési kockázatnak kitett, **kullancsencefalitisz fertőzési pontnak („hot spot”-nak)** nevezhető terület mérete mindössze néhány m<sup>2</sup>-es és megegyezik azzal a felülettel, amelyet táplálékkereső aktivitása során egy vírushordozó nimfa, illetve egy fertőzött tojáscsomóból (**Fotómelléklet 14. kép**) kikelő lárvák bejárnak. Ezek az átviteli „forró pontok” folyamatosan változnak; megszűnnek a vírushordozó kullancsegyed elpusztulásakor és megjelennek ott, ahol vírushordozó, vérszívással végzett kullancs leesik a gazdaszervezetéről. Ennek következtében nem jelezhető előre, hogy a gócon belül mely részek azok, amelyek egy bizonyos időpontban humán szempontból átviteli kockázatot

jelentenek. Annak ellenére, hogy pontosan nem lehet megmondani, hogy egy adott időpontban hol vannak vírushordozó kullancsok, illetve szeropozitív rágcsálók, megjelölhetőek azok az élőhelytípusok, amelyek a kullancsok túlélése és a kistrágcsálók egyedsűrűsége szempontjából a legkedvezőbbek, és amelyek ezért kiemelt kockázati területek az emberi fertőződés szempontjából, legalábbis az év azon időszakában, amikor a humán esetszámok halmozódnak.

A kullancs lárvák és nimfák egy nagyobb területen (endémiás terület) képesek fenntartani a vírust, amelyen belül a kistrágcsálók egyedsűrűsége kellően nagy. A helyi rágcsálópopuláció mozgási aktivitása fontos tényező a vírusterjedés szempontjából. Ahol a rágcsálók számára megfelelő búvó- és szaporodóhelyek sűrűn helyezkednek el és a táplálékhoz jutásuk is biztosított, ott a vírus fenntartása kisebb területre korlátozódhat, szemben azokkal a helyekkel, ahol a kistrágcsálóknak nagyobb távolságot kell bejárniuk a fenti erőforrások felkutatásáért. Így akár képesek lehetnek egy új átviteli „forró pont” létrehozására is, néhány méterre a korábitól.

A kistrágcsáló-kullancs kapcsolaton túl természetesen **a nagyobb testű emlősök szerepe** lehet jelentős a vírusterjedésben, a fertőzött kullancsok vérszívás alatti passzív hordozása révén. Általuk a kullancsok sokkal nagyobb területen képesek szóródni, mint amelyre a kis- és nagyvadak nélkül képesek lennének. Egy friss csehországi tanulmányban (Kriz et al. 2014) pozitív korrelációs kapcsolatot igazoltak a vaddisznóállomány nagysága és kullancsencefalitisz incidencia között. Az a tény, hogy a vadetetőhely az 1-es gyűjtőhelyen használaton kívül, a 2-es gyűjtőhelyen használatban volt, a terület kullancssűrűségét, illetve vírusgyakorosságát – adatainkban megnyilvánuló módon – nem befolyásolta. Valószínűleg azért, mert az etetőhelyek főleg télen koncentrálják a nagyvadakat, amikor a kullancsok nagy része kevésbé aktív.

Az adult kullancsok segítik a vírust abban, hogy nagyobb távolságra is eljusson, és ezáltal megtelepedjen és elterjedjen további, a kullancsok túlélése szempontjából megfelelő területeken. Egy endémiás terület vírusa a nagyvadakon „utazó” adult nőstényekkel együtt sok kilométernyi távolságra eljuthat. A nagyemlősről véletlenszerű pontban lehulló, tojásrakásához megfelelő helyet kereső nőstény megtalálja a számára kedvező túlélési feltételeket biztosító környezetet (pl. új erdőültetvény, erdő-tisztás határsávok stb.). Ha egy ilyen nőstény kullancs vírushordozó, egy új góc alakul ki. Ezért a nagyvadak (főleg a szarvasfajok és a vaddisznó) szerepe az endémiás területek kiterjesztésében, létrehozásában döntő. Különösen érdekes ebből a szempontból a vaddisznó: állománynövekedésének és urbanizálódásának együttes hatása közelebb hozhatja a

kullancsokat, köztük a patogéneket hordozóakat is az emberi lakókörnyezethez (Kriz et al. 2014). A kisebb területet használó őz hasonló szerepe mérsékeltebb lehet.

Járványtani-diagnosztikai szempontból hatékonyabb munkát tenne lehetővé, ha a különböző monitoring és surveillance tevékenységek, köztük a kullancsokkal, valamint a különböző rezervoár szervezetekkel kapcsolatos adatgyűjtések és víruskimutatásra alkalmazott diagnosztikai módszerek széles körben elfogadott és egyeztetett módon folynának. Mivel az esetek túlnyomó többségében a kullancscsípés pontos helye nem kerül rögzítésre, illetve arra a beteg nem is emlékszik, a fenti információk nagymértékben elősegítenék a térképezés pontosságát, valamint a betegség térbeli eloszlásában bekövetkező változások nyomon követését. Ezáltal pontosabb ismereteink lennének a kullancsencefalitisz előfordulását jellemző mintázat regionális, országos, illetve EU-szintű változásairól is (Amato-Gauci és Zeller 2012). Munkánk eredményei egy jövőbeni régiós, országos szintű góckutatás megtervezéséhez is alapul szolgálhatnak.



**A kullancsok táplálékkereső aktivitásának** vizsgálatára alkalmas terület kiválasztásakor különböző szempontok között kellett mérlegelnünk. A gyűjtés hatékonyságának érdekében olyan területet kellett választanunk, ahol lehetőleg mind a kullancs, mind a kisemlős populáció sűrű. Ugyanakkor az ilyen helyek gazdagon fedettek az árnyékot, a megfelelő lokális nedvességet és a bújóhelyet biztosító aljnövényzettel, és a kullancsok, különösen a szubadult alakok a bozótos, bokros helyeken gyűjthetők a legkevésbé hatékonyan. Mivel célunk a minél több kullancs begyűjtése volt, olyan helyet kellett választanunk, amely a kullancsok számára megfelelő, mégis nyitott (vagyis a talajszint kullancsgyűjtő eszközzel jól megközelíthető), vállalva azt, hogy épp az utóbbi miatt esetleg nem a legoptimálisabb a kullancsok és kisemlősök számára.

Az esős idő némelykor megzavarta a gyűjtésünket. Áprilisban, 14:00-kor egy negyedórás eső nagy relatív páratartalommal és csökkent kullancsaktivitással járt együtt, júniusban pedig egy esős időszak 11:00 és 16:00 között órákra lehetetlenné tette a gyűjtést.

A rágcsálók aktivitásáról és a jellemző fajösszetételről a góckutatásunk során részletes adatokat nyertünk a vizsgálati területtől 50 méterre eső 1-es és 2-es gyűjtőhelyen. Ennek alapján feltételeztük, hogy a rágcsálók aktivitása hasonlóan alakul az 1-es gyűjtőhelyen tapasztaltakhoz, így a napközbeni inaktivitás és a napnyugta-napkelte környéki, valamint éjszakai aktivitási csúcs, továbbá az augusztus-szeptemberi populációs csúcs megfigyelhető lesz.

A kullancsok kereső aktivitása egész évben közvetlenül **napkelte után** fokozódott (szeptember kivételével, amikor kevés kullancsot gyűjtöttünk és felhős volt az ég). A statisztikailag szignifikáns aktivitásnövekedés háttérében érdemes valamilyen magyarázatot keresni. A levegő hőmérsékletének és páratartalmának mért értékei nem befolyásolták a kullancsok aktivitását. Ismereteink szerint a talaj felszínének valamely megváltozása sem köthető a napkeltéhez. A *Dermacentor occidentalis* kullancsfaj táplálékkereső aktivitásának vizsgálata során (Lane et al. 1995) igazolható volt, hogy a kullancs napszaki aktivitása és az a magasság, amelyre az aljnövényzeten kimásznak, függ a gazdaként szolgáló nyúlfélék és rágcsálók aktivitásától és testméretétől. Gyűjtőterületünkön a rágcsálók aktivitása fokozódott napkeltekor és azt követően (a 28 fogásból 5 történt a napkeltét követő 3 órás időszakban), de ennek oka nem ismert. Az egyedüli ismert környezeti tényező, amely az egész év során kíséri a napkeltét, a fényviszonyok megváltozása. Sajnos a vizsgálat tervezésekor nem gondoltunk erre a lehetőségre, így fényerősség- (lux-) méréseket nem végeztünk.

Mivel **a napnyugtát követő 3 órában** gyűjtött nimfák száma / a napnyugta előtti és utáni 3-3 órában fogott nimfák száma alapján képzett arányszám összefüggést (pozitív korrelációt) mutatott az adott havi kiszálláson fogott rágcsálók számával, feltételezzük, hogy a kullancsok valahogyan érzékelik a helyi rágcsálópopuláció aktivitásváltozásait. A rágcsálók napközben nem mozogtak, aktivitásuk a napnyugtával kezdődött, és jellemzően éjjeli volt. A nimfák nappali aktivitása akkor fordult esti-éjszakai aktivitásra, amikor az éjjel mozgó rágcsálók denzitása a maximumon volt, vagyis július-szeptemberben. Sajnos a csapdázott kisemlősök alacsony fogásszáma miatt nem volt lehetőségünk részletesen elemezni a napszakos aktivitásukat (noha az éjjeli aktivitásuk így is egyértelmű volt). Feltételezhető, hogy a rágcsálódenzitás egy bizonyos szintje felett a kisemlősök mozgásához kötődő valamely tényező(k) (pl. rezgések, CO<sub>2</sub>, bőr illatanyagai stb.) képes(ek) volt(ak) kiváltani a nimfák táplálékkeresési aktivitását a vizsgált területen.

Hasonló összefüggést találtunk a lárvák és nimfák nappali, illetve éjjeli aktivitásának elemzésekor. A nappali aktivitás éjjelire váltása augusztus-szeptemberben magyarázható lehet a rágcsálóaktivitás napnyugtát követő aktivitásával, de ezt a júliusban tapasztaltak nem támasztják alá. Ebben a hónapban a rágcsálópopuláció felfutása már tapasztalható volt, a kullancsok aktivitása a napnyugtát követő órákban fokozódott, de a nappal további részein is megmaradt. A hőmérsékleti adatok szintén nem indokolják a júliusi nappali aktivitást, mivel ez volt a legmelegebb gyűjtési napunk (a napi átlaghőmérséklet 24,21 °C volt), noha nem a legszárazabb (a napi átlagos páratartalom 59,9% volt, míg az augusztusi gyűjtési napon 52,58%-os értéket mértünk).



Az *I. ricinus* általunk tapasztalt szezonális aktivitása a teljes vizsgálati időszakban megfelelt az ismert mintázatnak (Gray 1991).



**Szövetteni kísérletünkben első alkalommal mutattuk be,** hogy a nagy mennyiségű kullancsencefalitisz oltóvírussal fertőzött, vadon élő egérfajban (az *A. agrarius*-ban) a vírus eléri a központi idegrendszert, és ott szaporodni képes, anélkül, hogy ez látható klinikai tünetekkel járna együtt. Ez az eredmény azt bizonyítja, hogy a vírussal történő fertőzés nyomán nemcsak a pocok fajok (Tonteri et al. 2013), hanem bizonyos körülmények között az Apodemus-fajok is áteshetnek szubklinikai encefalitiszen. Ez, és a fertőzés gyógyuló jellege azt bizonyítja, hogy immunfolyamatok állhatnak a kullancsencefalitisz fertőzés különböző kistrágszáló fajoknál megfigyelt változatos lefolyása mögött. Azonban viszonylag alacsony vírusedmény mellett a pirók erdeieger immunrendszere képes meggátolni a vírus bejutását a központi idegrendszerbe, illetve az oda esetleg mégis bejutó vírust elpusztítani, és így nem alakul ki klinikai tünetekkel járó megbetegedés.

Pirók erdeiegekben a szerológiai immunválasz hiánya, az általunk alkalmazott alacsonyabb fertőző dózisok esetén jelzi, hogy kisebb mennyiségű invazív vírussal a természetes immunválaszuk megbírkózik. Laboregekben a szerológiai válasz hiánya (vagy nagyon alacsony jellege) jelzi immunválaszuk kevésbé hatékony voltát, illetve központi idegrendszerük gyors fertőzése miatt a szerológiai immunválasz kialakulására nincs idő, vagy a gyengülő szervezetnek nem erre van kapacitása, energiája.

Röviden, e kísérlet eredménye azt jelzi, hogy a laboregekben – valószínűleg a beltenyésztés során – sérült a perifériás RNS vírusokkal szembeni immunválasz, ami eredményezheti fokozott érzékenységet, míg ez a perifériás immunválasz vadon élő egérfajban hatékonyan akadályozza meg a központi idegrendszer fertőződését, ahova csak különösen magas fertőző dózisok esetén jut be vírus, de az is eliminálódik.

A vöröshátú erdeipocok fogékonysága a kullancsencefalitisz vírus különböző altípusaira a közelmúltban leírásra került (Tonteri et al. 2013), így kísérletünkhöz egy vadonéló egérfajt választottunk. A lakhegyi gyűjtőterületünkön is gyakori két faj közül a pirók erdeiegerre esett a választásunk, mert ez a faj a kísérlet évében nagy egyedsűrűségben fordult elő, tehát könnyen csapdázható volt, másrészt a sárganyakú erdeiegnél könnyebb a laboratóriumi tartása.



A disszertációban bemutatott eredmények segíthetik a kullancsencefalitisz fertőzés kockázatának településszintű becslését, ezáltal a célzott ismeretterjesztést és felvilágosítást. Javasolható a sűrűbb aljnövényzetű, erdei kistrágcsálókban gazdag erdőfoltok tudatos elkerülése, ha ez nem megoldható, akkor az egyéni védekezési módszerek alkalmazása. Kiemelt jelentőségű a nyers tej fogyasztás előtti forralása.

## 7. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

A négy éven keresztül terepen és laboratóriumban végzett vizsgálatokból nyert eredmények értékelése alapján az alábbi új tudományos eredmények fogalmazhatóak meg.

1. Első alkalommal vizsgáltuk párhuzamosan, összehasonlító jelleggel a bejelentett hazai kullancsencefalitisz és Lyme-borreliózis eseteket, települési szinten, az 1998 és 2008 közötti évekre vonatkozóan. Ennek során térinformatikai módszerekkel:
  - azonosítottuk a két betegség legfontosabb kockázati területeit;
  - megállapítottuk, hogy a 150 méter tengerszint feletti magasság fölött elterülő erdőktől távolodva csökken a két betegséggel kapcsolatos incidencia.
2. Első alkalommal mutattuk be átfogóan, és elemeztük leíró epidemiológiai módszerekkel a Magyarországon ismertté vált, élelmiszer-eredetű kullancsencefalitisz eseteket.
3. Több éven keresztül, április és október közötti, havi rendszerességű kiszállásokkal folyamatosan vizsgálva egy természetes kullancsencefalitisz gócot, új adatokat kaptunk a góc működésével kapcsolatban. Megállapítottuk, hogy:
  - a vírusprevalencia a kullancsokban alacsony (3 pozitív pool az 1-es gyűjtőhelyen fogott 7247 kullancsból, 0,414‰);
  - a kisemlősök összesített szeropozitivitása a két gyűjtőhelyen 5,1% (42 pozitív savó, a vizsgált 823-ból);
  - az egy adott pillanatban fertőző pontok néhány m<sup>2</sup> nagyságúak, és állandó változásban vannak, a vírushordozó kullancsok pusztulásának vagy sikeres vérszívásának függvényében;
  - semmilyen mért időjárás-érték nem mutatott jelentős hatást a góc működésére;
  - a terület vöröshátú erdeipocok állománya határozottan nagyobb vírusfertőzöttséget és kullancsterheltséget mutatott az Apodemus-fajokénál, ami felveti e pocokfaj egereknél jelentősebb szerepét a vírus terjesztésében, fenntartásában;
  - a *Haemaphysalis concinna* kullancsfaj nimfái is hordozzák a vírust.
4. A közönséges kullancs 24 órás táplálékkereső aktivitásának alakulását 7 hónap időtartamra kiterjedően, célzott terepmunkával vizsgáltuk meg. Statisztikailag sikerült igazolni, hogy
  - az *Ixodes ricinus* nimfák napkelte utáni aktivitása fokozódik;
  - a kullancsok szezonális aktivitása korrelál a növekvő rágcsáló populáció esti aktivitás növekedésével.

**5. Szöveti kísérletben sikerült igazolnunk, hogy**

- magas fertőzővirion szám esetén az *Apodemus agrarius* egérfaj is szubklinikai encefalitiszen esik át.

## 8. IRODALOMJEGYZÉK

- Abellan, J.J., Richardson, S., Best, N.: **Use of space–time models to investigate the stability of patterns of disease**, *Environ. Health Perspect.*, 116. 1111–1119, 2008.
- Ábrahám, K.: **Adatok a Magyarországon előforduló kullancs-encephalitis klinikumához és járványtanához**, *Orv. Hetil.*, 96. 1177-1182, 1955.
- Amato-Gauci, A.J., Zeller, H.: **Tick-borne encephalitis joins the diseases under surveillance in the European Union**, *Euro Surveill.*, 17(42):pii=20299, 2012. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20299>
- Bacon, R.M., Kugeler, K.J., Mead, P.S.: **Surveillance for Lyme disease – United States, 1992–2006**, *MMWR Surveill. Summ.*, 57. 1–9, 2008.
- Balogh, Zs. Ferenczi, E., Szeles, K., Stefanoff, P., Gut, W., Szomor, K.N., Takacs, M., Berencsi, Gy.: **Tick-borne encephalitis outbreak in Hungary due to consumption of raw goat milk**, *J. Virol. Methods*, 163. 481-485, 2010.
- Balogh, Zs., Egyed, L., Ferenczi, E., Bán, E., Szomor, K.N., Takács, M., Berencsi, Gy.: **Experimental infection of goats with tick-borne encephalitis virus and the possibilities to prevent virus transmission by raw goat milk**, *Intervirology*, 3. 194-200, 2012.
- Beale, L., Abellan, J.J., Hodgson, S., Jarup, L.: **Methodologic issues and approaches to spatial epidemiology**, *Environ. Health Perspect.*, 116. 1105–1110, 2008.
- Beale, L., Hodgson, S., Abellan, J.J., LeFevre, S., Jarup, L.: **Evaluation of spatial relationships between health and the environment: The Rapid Inquiry Facility**. *Environ. Health Perspect.*, 118. 1306-1312, 2010.
- Besag, J., York, J., Mollié, A.: **A Bayesian image restoration with two applications in spatial statistics**, *Ann. Inst. Stat. Math.*, 43. 1-59, 1991.
- Bihari, Z., Csorba, G., Heltai, M. (Szerk.): **Magyarország emlőseinek atlasza**. Budapest: Kossuth Kiadó, 2007.
- Blaškovič, D.: **The public health importance of tick-borne encephalitis in Europe**, *B. World Health Organ.*, 36. Suppl. 1. 5-13, 1967.
- Caini, S., Szomor, K., Ferenczi, E., Székelyné Gáspár, Á., Csohán, Á., Krisztalovics, K., Molnár, Z., Horváth, J.K.: **Tick-borne encephalitis transmitted by unpasteurised cow milk in western Hungary, September to October 2011**, *Euro Surveill.*, 17(12):pii=20128, 2012. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20128>
- Charrel, R.N., Attoui, H., Butenko, A.M., Clegg, J.C., Deubel, V., Frolova, T.V., Gould, E.A., Gritsun, T.S., Heinz, F.X., Labuda, M., Lashkevich, V.A., Loktev, V., Lundkvist, A., Lvov, D.V., Mandl, C.W., Niedrig, M., Papa, A., Petrov, V.S., Plyusnin, A., Randolph, S., Süß, J., Zlobin, V.I., de Lamballerie, X.: **Tick-borne virus diseases of human interest in Europe**, *Clin. Microbiol. Infect.*, 10. 1040-1055, 2004.
- Csángó, P.A., Blakstad, E., Kirtz, G.C., Pedersen, J.E., Czettel, B.: **Tick-borne encephalitis in Southern Norway**, *Emerg. Infect. Dis.*, 3. 533–534, 2004.

- Daniel, M., Danielová, V., Kříž, B., Jirsa, A., Nožička, J.: **Shift of the tick *Ixodes ricinus* and tick-borne encephalitis to higher altitudes in Central Europe**, Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 22. 327–328, 2003.
- Daniel, M., Danielová, V., Kříž, B., Beneš, Č.: **Tick-borne encephalitis**. In: *Climate change and adaptation strategies for human health*. Szerk.: Menne, B., Ebi, K.L. Darmstadt: Steinkopff Verlag, 2006. p.189-205.
- Daniel, M., Beneš, Č., Danielová, V., Kříž, B.: **Sixty years of research of tick-borne encephalitis – a basis of the current knowledge of the epidemiological situation in Central Europe**, Epidemiol. Mikrobiol. Imunol., 60. 135-155, 2011.
- Donoso-Mantke, O., Karan, L.S., Růžek, D.: **Tick-borne encephalitis virus: A general overview**. In: *Flavivirus encephalitis*. Szerk: Růžek, D. online publikálás: 2011. 11. 03. p.133-156.
- Dumpis, U., Crook, D., Oksi, J.: **Tick-borne encephalitis**, Clin. Infect. Dis., 28. 882-890, 1999.
- ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control): **Epidemiological situation of tick-borne encephalitis in the European Union and European Free Trade Association countries**. Stockholm: ECDC, 2012.
- Eisen, L., Eisen, R.J.: **Need for improved methods to collect and present spatial epidemiologic data for vectorborne diseases**, Emerg. Infect. Dis., 13. 1816-1820, 2007.
- Ernek, E., Kožuch, O., Lichard, M., Nosek, J., Albrecht, P.: **Experimental infection of *Clethrionomys glareolus* and *Apodemus flavicollis* with tick-borne encephalitis virus**, Acta Virol., 7. 434-436, 1963.
- ESRI Inc., ArcView (computer program). Version 9.3, 2008.
- Ferenczi, E., Rácz, G., Faludi, G., Czeglédi, A., Mezey, I., Berencsi, Gy.: **Natural foci of classical and emerging viral zoonoses in Hungary**. In: *Emerging biological threat. NATO Science Series, I. Life and Behavioural Sciences*. Szerk.: Berencsi, Gy., Khan, A.S., Haloužka, J. Amsterdam, The Netherlands: IOS Press, 2005. p. 43-49.
- Földvári, G., Rigó, K., Jablonszky, M., Biró, N., Majoros, G., Molnár, V., Tóth, M.: **Ticks and the city: Ectoparasites of the Northern white-breasted hedgehog (*Erinaceus roumanicus*) in an urban park**, Ticks Tick Borne Dis., 2. 231-234, 2011.
- Földvári, G., Jahfari, S., Rigó, K., Jablonszky, M., Szekeres, S., Majoros, G., Tóth, M., Molnár, V., Coipan, E.C., Sprong, H.: ***Candidatus Neoehrlichia mikurensis* and *Anaplasma phagocytophilum* in urban hedgehogs**, Emerg. Infect. Dis., 20. 496-498, 2014.
- Fornosi, F., Erős, A.: **Kullancs-encefalitisz 1929-ben előfordult esete Magyarországon**, Orv. Hetil., 96. 1134-1135, 1955
- Fornosi, F., Molnár, E.: **Adatok a hazai előfordulású encephalomeningitisek kérdéséhez**, Orv. Hetil., 93. 993-996, 1952.
- Gannon, W.L., Sikes, R.S., and the Animal Care and Use Committee of the American Society of Mammalogists: **Guidelines of the American Society of Mammalogists for the use of wild mammals in research**, J. Mammal., 92. 235-253, 2007.
- Glass, G.E., Schwartz, B.S., Morgan III, J.M., Johnson, D.T., Noy, P.M., Israel, E.: **Environmental risk factors for Lyme disease identified with geographic information systems**, Am. J. Public Health, 85. 944-948, 1995.

- Gray, J.S.: **The development and seasonal activity of the tick *Ixodes ricinus*: a vector of Lyme borreliosis**, Rev. Med. Vet. Entomol., 6. 223-233, 1991.
- Gray, J.S.: **The biology of Ixodes ticks, with special reference to *Ixodes ricinus*. Extended abstract**, Current research in tick-borne infections conference, Kalmar, Sweden. 2001.  
<http://www.zooeco.org/zooeco/soczee/meetings/CRTBI/abstract/grey.asp>
- Grešíková, M.: **Recovery of the tick-borne encephalitis virus from the blood and milk of subcutaneously infected sheep**, Acta Virol., 2. 113–119, 1958a.
- Grešíková, M.: **Excretion of the tick-borne encephalitis virus in the milk of subcutaneously infected cows**, Acta Virol., 2. 188–192, 1958b.
- Grešíková, M., Sekeyová, M., Stúpalová, S., Nečas, S.: **Sheep milk-borne epidemic of tick-borne encephalitis in Slovakia**, Intervirology, 5. 57-61, 1975.
- Gritsun, T.S., Lashkevich, V.A., Gould, E.A.: **Tick-borne encephalitis**, Antivir. Res., 57. 129-146, 2003a.
- Gritsun, T.S., Nuttall, P.A., Gould, E.A.: **Tick-borne flaviviruses**, Adv. Virus Res., 61. 317-371, 2003b.
- Gritsun, T.S., Frolova, T.V., Zhankov, A.I., Armesto, M., Turner, S.L., Frolova, M.P., Pogodina, V.V., Lashkevich, V.A., Gould, E.A.: **Characterization of a siberian virus isolated from a patient with progressive chronic tick-borne encephalitis**, J. Virol., 77. 25-36, 2003c.
- Gyergyai, K., Kamarás, J.: **Virus eredetű meningo-encephalitisek Tatabányán**, Orv. Hetil., 94. 593-596, 1953.
- Heinz, F.X., Stiasny, K.: **Flaviviruses and their antigenic structure**, J. Clin. Virol., 55. 289-295, 2012.
- Hloucal, von, L., Slonim, D.: **Neue Erfahrungen über die tschechische Zeckenencephalitis**, Schweiz. Med. Wschr., 38. 1085-1088, 1954.
- HM Térképészeti Nonprofit Kft., DTA™-200,  
<http://www.topomap.hu/webshop/index.php?menu=dta200leiras>, 2013. 05. 02.
- Holzmann, H., Aberle, S.W., Stiasny, K., Werner, Ph., Mischak, A., Zainer, B., Netzer, M., Koppi, S., Bechter, E., Heinz, F.X.: **Tick-borne encephalitis from eating goat cheese in a mountain region of Austria**, Emerg. Infect. Dis., 10. 1671-1673, 2009.
- Hornok, S., Farkas, R.: **Influence of biotope on the distribution and peak activity of questing ixodid ticks in Hungary**, Med. Vet. Entomol., 23. 41-46, 2009.
- Hubálek, Z., Rudolf, I.: **Tick-borne viruses in Europe**, Parasitol. Res., 111. 9-36, 2012.
- Juba, A.: **A hazai virus-meningoencephalitisek kérdése**, Orv. Hetil., 43. 1185-1190, 1953.
- Kaiser, R.: **Tick-borne encephalitis: clinical findings and prognosis in adults**, Wien. Med. Wochenschr., 162. 239-243, 2012.
- Kerbo, N., Donchenko, I., Kutsar, K., Vasilenko, V.: **Tickborne encephalitis outbreak in Estonia linked to raw goat milk, May-June 2005**, Euro Surveill., 10(25):pii=2730, 2005. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=2730>
- Klaus, C., Hörügel, U., Hoffmann, B., Beer, M.: **Tick-borne encephalitis virus (TBEV) infection in horses: Clinical and laboratory findings and epidemiological investigations**, Vet. Microbiol., 163. 368-372, 2013.
- Knorr-Held, L., Best, N.G.: **A shared component model for detecting joint and selective clustering of two diseases**, J. R. Stat. Soc. Series A, 164. 73-85, 2001.

- Kohl, I., Kožuch, O., Elecková, E., Labuda, M., Zaludko, J.: **Family outbreak of alimentary tick-borne encephalitis in Slovakia associated with a natural focus of infection**, Eur. J. Epidemiol., 12. 373-375, 1996.
- Korenberg, E.I.: **Natural focality of infections: current problems and prospects of research**, Biology Bull., 37. 665-676, 2010.
- Kožuch, O., Grešíková, M., Nosek, J., Lichard, M., Sekeyová, M.: **The role of small rodents and hedgehogs in a natural focus of tick-borne encephalitis**, B.. World Health Organ., 36. Suppl. 1. 61-66, 1967.
- Környey, S.: **Contribution to the histology of tick-borne encephalitis**, Acta Neuropathol. (Berl.), 43. 179-183, 1978.
- Kríz, B., Benes, C., Daniel, M.: **Alimentary transmission of tick-borne encephalitis in the Czech Republic (1997-2008)**. Epidemiol. Mikrobiol. Imunol., 2. 98-103, 2009.
- Kriz, B., Daniel, M., Benes, C., Maly, M.: **The role of game (wild boar and roe deer) in the spread of tick-borne encephalitis in the Czech Republic**, Vector-Borne Zoonot., 14. 801-807, 2014.
- Labuda, M., Jones, L.D., Williams, T., Danielova, V., Nuttall, P.: **Efficient transmission of tick-borne encephalitis virus between cofeeding ticks**, J. Med. Entomol., 30. 295-299, 1993.
- Labuda, M., Randolph, S.E.: **Survival strategy of tick-borne encephalitis virus: cellular basis and environmental determinants**, Zent.bl. Bakteriol., 289. 513-524, 1999.
- Labuda, M., Elečková, E., Licková, M, Sabó, A.: **Tick-borne encephalitis virus foci in Slovakia**. Int. J. Med. Microbiol., 291. Suppl. 33. 43-47, 2002.
- Lakos, A.: **A Lyme-kór Magyarországon**, Tudomány, 4. 38-39, 1988.
- Lakos, A., Ferenczi, E., Ferencz, A., Tóth, E.: **Tick-borne encephalitis**, Parasit. Hung., 29-30. 5-16, 1996-1997.
- Lakos, A.: **Kullancsencephalitis**, Praxis, 3. 59-62., 1998.
- Lakos, A.: **Lyme-borreliosis – 25 év hazai tapasztalatai**, Orv. Hetil., 150. 725-732, 2009.
- Lane, R.S., Kleinjan, J.E., Schoeler, G.B.: **Diel activity of nymphal *Dermacentor occidentalis* and *Ixodes pacificus* (Acari: Ixodidae) in relation to meteorological factors and host activity periods**, J. Med. Entomol., 32. 290–299, 1995.
- Lindgren, E., Tälleklint, L., Polfeldt, T.: **Impact of climatic change on the northern latitude limit and population density of the disease-transmitting European tick *Ixodes ricinus***, Environ. Health Perspect., 108. 119–123, 2000.
- Lindgren, E., Jaenson, T.G.T.: **Lyme Borreliosis in Europe: Influences of climate change, epidemiology, ecology and adaptation measures**. In: *Climate change and adaptation strategies for human health*. Szerk.: Menne, B., Ebi, K.L. Darmstadt: Steinkopff Verlag, 2006. p.157-188.
- Lindhe, K.E.S., Meldgaard, D.S., Jensen, P.M., Houser, G.A., Berendt, M.: **Prevalence of tick-borne encephalitis virus antibodies in dogs from Denmark**, Acta Vet. Scand., 56. doi:10.1186/1751-0147-51-56, 2009.
- Lindquist, L., Vapalahti, O.: **Tick-borne encephalitis**, The Lancet, 371. 1861-1871, 2008.
- Mansfield, K.L., Johnson, N., Phipps, L.P., Stephenson, J.R., Fooks, A.R., Solomon, T.: **Tick-borne encephalitis virus – a review of an emerging zoonosis**, J. Gen. Virol., 90. 1781-1794, 2009.



- Mantke, O.D., Schädler, R., Niedrig, M.: **A survey on cases of tick-borne encephalitis in european countries**, Euro Surveill., 14-26. 217-224, 2008.
- Mázló, M., Szántó, J.: **Morphological demonstration of virus of tick-borne encephalitis in human-brain**, Acta Neuropathol. (Berl.), 43. 251-253, 1978.
- Mejlon, H.: **Host-seeking activity of *Ixodes ricinus* in relation to the epidemiology of Lyme borreliosis in Sweden**. Uppsala: Acta Universitatis Upsaliensis, 2000.
- Molnár, E.: **A kullancsencephalitis és egyéb arbovírusok előfordulása és közegészségügyi jelentősége Magyarországon**, Akadémiai doktori értekezés. Budapest, 1979.
- Molnár, E.: **A kullancsencephalitis**. Budapest: Medicina Könyvkiadó, 1983.
- Molnár, E., Grešiková, M., Kubinyi, L., Kubászová, T., Szabó, J.B., Sziertich, A.: **Különböző arbovírusok előfordulásának vizsgálata Zala megyében**, Orv. Hetil., 113. 2271-2274, 1972.
- Molnár, E., Sz. Gulyás, M., Kubinyi, L., Nosek, J., Kožuch, O., Ernek, E., Grešiková, M.: **Arbovírus természeti góckutatás Győr-Sopron megyében**, Orv. Hetil., 114. 3074-3076, 1973.
- Molnár, E., Sz. Gulyás, M., Nosek, J., Kožuch, O., Ernek, E., Labuda, M., Dessouki, A.: **Arbovírus természeti góckutatás Veszprém megyében**, Orv. Hetil., 118. 1467-1472, 1977.Orv. Hetil.
- Molnár, E., Nosek, J., Labuda, M., Gerzsenyi, K., Sz. Gulyás, M., Szász, T.: **Arbovírus természeti góckok a Börzsönyben és a Cserhát-hegységben**, Orv. Hetil., 120. 1259-1262, 1979a.
- Molnár, E., Varga, J., Málková, D., Minář, J., Gerzsenyi, K., Szász, T., Murai, É.: **Arbovírus ökológiai és virológiai vizsgálatok Somogy megyében**, Orv. Hetil., 120. 1983-1987, 1979b.
- Niedrig, M., Klockmann, U., Lang, W., Roeder, J., Burk, S., Modrow, S., Pauli, G.: **Monoclonal antibodies directed against tick-borne encephalitis virus with neutralizing activity in vivo**, Acta Virol., 38. 141-149, 1994.
- Nuttall, P.A., Labuda, M.: **Dynamics of infection in tick vectors and at the tick-host interface**, Adv. Virus Res., 60. 233-272, 2003.
- Ogden, N.H., Bigras-Poulin, M., O'callaghan, C.J., Barker I.K., Kurtenbach, K., Lindsay, L.R., Charron, D.F.: **Vector seasonality, host infection dynamics and fitness of pathogens transmitted by the tick *Ixodes scapularis***, Parasitology, 134. 209-227, 2007.
- Ogrinc, K., Ružić-Sabljić, E., Strle, F.: **Clinical assessment of patients with suspected Lyme borreliosis**, Int. J. Med. Microbiol., 298. Suppl. 1. 356-360, 2008.
- Pavlovsky, E.N.: **Natural nidality of transmissible diseases with special reference to the landscape epidemiology of zoonoses**. Urbana and London: University of Illinois Press, 1966.
- Pérez-Eid, C.: **Les tiques – Identification, biologie, importance médicale et vétérinaire**. Paris: Lavoisier, 2007.
- Petri, E., Gniel, D., Zent, O.: **Tick-borne encephalitis (TBE) trends in epidemiology and current and future management**, Trav. Med. Infect. Dis., 8. 233-245, 2010.
- Pfeffer, M., Dobler, G.: **Tick-borne encephalitis virus in dogs – is this an issue?**, Parasite. Vector., 59. doi:10.1186/1756-3305-4-59, 2011.

- Rácz, G.R., Bán, E., Ferenczi, E., Berencsi, Gy.: **A simple spatial model to explain the distribution of human tick-borne encephalitis cases in Hungary**, *Vector-Borne Zoonot.*, 6. 369-378, 2006.
- Randolph, S.E., Šumilo, D.: **Tick-borne encephalitis in Europe: dynamics of changing risk**. In: *Emerging pests and vector-borne diseases in Europe*. Szerk.: Takken, W., Knols, B.G.J. Wageningen: Wageningen Academic Publishers, 2007. p.187-206.
- Rauter, C., Hartung, T.: **Prevalence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato genospecies in *Ixodes ricinus* ticks in Europe: a metaanalysis**, *Appl. Environ. Microbiol.*, 71. 7203-7216, 2005.
- Roelandt, S., Heyman, P., Tavernier, P., Roels, S.: **Tick-borne encephalitis in Europe: Review of an emerging zoonosis**, *Vlaams Diergen. Tijds.*, 79. 23-31, 2010.
- Šikutová, S., Hornok, S., Hubálek, Z., Doležalková, I., Juřicová, Z., Rudolf, I.: **Serological survey of domestic animals for tick-borne encephalitis and Bhanja viruses in northeastern Hungary**, *Vet. Microbiol.*, 3-4. 267-271, 2009.
- Šumilo, D., Asokliene, L., Bormane, A., Vasilenko, V., Golovljova, I., Randolph, S.E.: **Climate change cannot explain the upsurge of tick-borne encephalitis in the Baltics**, *PLoS ONE*, 2(6). e500, doi:10.1371/journal.pone.0000500, 2007.
- Smorodintseff, A.A.: **The spring-summer tick-borne encephalitis. (Synonyms: Forest spring encephalitis)**, *Arch. Ges. Virusforsch.*, 1. 468-480, 1940.
- Süss, J.: **Epidemiology and ecology of TBE relevant to the production of effective vaccines**, *Vaccine*, 21. Suppl. 1. 19-35, 2003.
- Süss, J., Gelpi, E., Klaus, C., Bagon, A., Liebler-Tenorio, E.M., Budka, H., Stark, B., Müller, W., Hotzel, H.: **Tickborne encephalitis in naturally exposed monkey (*Macaca sylvanus*)**, *Emerg. Infect. Dis.*, 6. 905-907, 2007.
- Süss, J.: **Tick-borne encephalitis in Europe and beyond. The epidemiological situation as of 2007**, *Euro Surveill.*, 14-26. 270-277, 2008a.
- Süss, J.: **Epidemiology**. In: *Tick-borne encephalitis (TBE, FSME) monograph*. Szerk.: Kunz, C. et al. Austria: Baxter AG, 2008b.
- Süss, J., Dobler, G., Zöller, G., Essbauer, S., Pfeffer, M., Klaus, C., Liebler-Tenorio, E.M., Gelpi, E., Stark, B., Hotzel, H.: **Genetic characterisation of a tick-borne encephalitis virus isolated from the brain of a naturally exposed monkey (*Macaca sylvanus*)**, *Int. J. Med. Microbiol.*, 298. Suppl. 1. 295-300, 2008.
- Süss, J.: **Tick-borne encephalitis 2010: Epidemiology, risk areas, and virus strains in Europe and Asia – An overview**, *Ticks Tick Borne Dis.*, 2. 2-15, 2011.
- Széles, K., Oroszi, B., Sustik, T., Somfalvi, Á., Szilvágyi, Cs., Kalamár-Birinyi, E., Ferenczi, E.: **Kecsketej által közvetített kullancs-encephalitis járvány – 2007. augusztus, Lakhegy (Zala megye)**. *Epinfo*, 38. 449-455, 2008.
- Tongeren, Van, H.A.: **Encephalitis in Austria. IV. Excretion of virus by milk of the experimentally infected goat**, *Arch. Ges. Virusforsch.*, 6. 158–162, 1955.
- Tonteri, E., Kipar, A., Voutilainen, L., Vene, S., Vaheri, A., Vapalahti, O., Lundkvist, Å.: **The three subtypes of tick-borne encephalitis virus induce encephalitis in a natural host, the bank vole (*Myodes glareolus*)**, *PLoS One*, 8(12):e81214. doi:10.1371/journal.pone.0081214, 2013.
- Török, É., Lakos, A., Dragodán, K., Lányi, C.: **Erythema chronikum migrans Lipsütz**, *Orv. Hetil.*, 128. 1983-1986, 1987.
- Waterhouse, J.A.H., Muir, C.S., Correa, P., Powell, J. (Szerk.): **Cancer incidence in five continents**, Vol. III., Lyon: International Agency for Research Cancer, 1976.

Zöldi, V., Erdős, Gy., Szlobodnyik, J., Ferenczi, E., Krisztalovics, K., Pauliny, Zs.: **Az Országos Epidemiológiai Központ 2. módszertani levele a kullancsok elleni védekezésről.** [Budapest: OEK, 2009.] (Epinfo Különszámok)

## 9. A KUTATÁSI EREDMÉNYEK KÖZLÉSEI

### 9.1. A TÉMÁBAN MEGJELENT TUDOMÁNYOS PUBLIKÁCIÓK

Zöldi Viktor, Juhász Attila, Nagy Csilla, Papp Zoltán, Egyed László: **Tick-borne encephalitis and Lyme disease in Hungary: the epidemiological situation between 1998 and 2008**, Vector-Borne and Zoonotic Diseases, (13)4: 256-265, 2013. doi:10.1089/vbz.2011.0905., *IF<sub>2013</sub>: 2,531*

Zöldi Viktor, Ferenczi Emőke, Egyed László: **Tej közvetítette kullancsencephalitis-járványok Magyarországon**, Magyar Állatorvosok Lapja, 135. 48-56, 2013. *IF<sub>2013</sub>: 0,185*

Zöldi Viktor, Reiczigel Jenő, Egyed László: **Monitoring the diel activity of *Ixodes ricinus* ticks in Hungary over three seasons**, Experimental and Applied Acarology, 61(4): 509-517, 2013. doi:10.1007/s10493-013-9708-4, *IF<sub>2013</sub>: 1,821*

Zöldi Viktor, Papp Tibor, Rigó Krisztina, Farkas János, Egyed László: **A 4-year study of a natural tick-borne encephalitis virus focus in Hungary, 2010-2013**, EcoHealth, doi:10.1007/s10393-014-0969-0, *IF<sub>2013</sub>: 2,267*

Zöldi Viktor, Papp Tibor, Reiczigel Jenő, Egyed László: **Bank voles show high seropositivity rates in a natural TBEV focus in Hungary**, Infectious Diseases<sup>†</sup>, doi:10.3109/00365548.2014.975743, *IF<sub>2013</sub>: 1,640*

**Összes impakt faktor: 8,444**

### 9.2. A TÉMÁBAN TARTOTT ELŐADÁSOK

Zöldi Viktor, Szilágyi Andrásné: **Elegendő-e a bejelentett megbetegedések számának ismerete a kullancsok által terjesztett fertőző betegségek hazai járványügyi helyzetének megítéléséhez?**, a *Magyar Zoonózis Rudnai – Kemenes Tudományos Ülése*, Ráckeve, 2008. október 7-9.

---

<sup>†</sup> A lap 2014. december 31-ig Scandinavian Journal of Infectious Diseases néven volt ismert.

- Zöldi Viktor: **Milyen módon előzhető meg az emberek kullancsossága?**, a *Magyar Parazitológusok Társaságának „Kullancsokkal és az általuk terjesztett kórokozókkal kapcsolatos újabb eredmények” című előadóülése*, Budapest, 2009. április 28.
- Zöldi Viktor, Juhász Attila, Nagy Csilla, Szilágyi Andrásné, Páldy Anna: **A Lyme-kór és a kullancsencephalitis incidenciája területi egyenlőtlenségeinek térinformatikai vizsgálata a fertőzőbeteg-jelentő rendszer (EFRIR) adatai alapján, 1998-2008.**, a *Magyar Zoonózis Társaság által szervezett Szent-Iványi – Binder Napok és Rudnai – Kemenes Tudományos Ülés*, Tiszafüred, 2009. október 14-16.
- Zöldi Viktor, Juhász Attila, Nagy Csilla, Szilágyi Andrásné, Páldy Anna: **Tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis in Hungary – The epidemiological situation between 1998 and 2008**, *European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology (ESCAIDE)*, Lisszabon, Portugália, 2010. november 11-13.
- Zöldi Viktor, Nagy Csilla, Juhász Attila, Papp Zoltán: **A kullancsencephalitis és Lyme-kór incidenciája valamint a feltételezhetően magas átviteli kockázatot jelentő területek térbeli eloszlásának összefüggés-vizsgálata**, a *Magyar Higiénikusok Társaságának XL. Vándorgyűlése*, Esztergom, 2011. október 5-7.
- Zöldi Viktor, Papp Tibor, Rigó Krisztina, Ádámszki Szabolcs, Egyed László: **Egy természetes kullancsencephalitis-góc két éves vizsgálata**, a *Magyar Tudományos Akadémia Állatorvos-tudományi Bizottságának és a Szent István Egyetem Állatorvos-tudományi Doktori Iskolájának 38. „Akadémiai beszámoló” ülése*, Budapest, 2012. január 17.
- Jelenik Zsuzsanna, Ferenczi Emőke, Melles Márta, Zöldi Viktor: **Tick-borne encephalitis (TBE) – Epidemiology**, *International Scientific Working Group on Tick-Borne Encephalitis (ISW-TBE), 14<sup>th</sup> Meeting*, Bécs, Ausztria, 2012. február 2-3.
- Zöldi Viktor, Papp Tibor, Rigó Krisztina, Ádámszki Szabolcs, Egyed László: **Egy Zala megyei természetes kullancsencephalitis-góc vizsgálata**, a *Magyar Higiénikusok Társasága által szervezett, VIII. Fiatal Higiénikusok Fóruma*, Gödöllő, 2012. május 10-11.
- Zöldi Viktor, Juhász Attila, Nagy Csilla: **A kullancsencephalitis és Lyme-kór miatti megbetegedés területi eloszlásának változása Magyarországon, 2000-2011.**, a *Magyar Higiénikusok Társaságának XLI. Vándorgyűlése*, Esztergom, 2012. október 3-5.

Egyed László, Zöldi Viktor, Szeredi Levente: **Kullancsencephalitis vírus-fertőzés szövettani vizsgálata vadon élő rágcsáló fajokban és laboregérben**, a Magyar Tudományos Akadémia Állatorvos-tudományi Bizottságának és a Szent István Egyetem Állatorvos-tudományi Doktori Iskolájának 39. „Akadémiai beszámoló” ülése, Budapest, 2013. január 28-30.

Zöldi Viktor, Egyed László: **Kullancsok 24 órás napi aktivitásának vizsgálata**, a Magyar Tudományos Akadémia Állatorvos-tudományi Bizottságának és a Szent István Egyetem Állatorvos-tudományi Doktori Iskolájának 39. „Akadémiai beszámoló” ülése, Budapest, 2013. január 28-30.

Zöldi Viktor, Nagy Csilla, Juhász Attila, Papp Zoltán, Egyed László: **Tick-borne encephalitis and Lyme disease in Hungary – the epidemiological situation between 1998 and 2008**, 47<sup>th</sup> Days of Preventive Medicine – International Congress organised by Faculty of Medicine in Niš, Public Health Institute of Niš, Serbian Medical Society of Niš, Niš, Szerbia, 2013. szeptember 24-27.

Zöldi Viktor, Papp Tibor, Rigó Krisztina, Farkas János, Egyed László: **Egy természetes kullancsencephalitis-góc 4 éves vizsgálata**, 2010-2013, a Magyar Tudományos Akadémia Állatorvos-tudományi Bizottságának és a Szent István Egyetem Állatorvos-tudományi Doktori Iskolájának 40. „Akadémiai beszámoló” ülése, Budapest, 2014. január 27-29.

### 9.3. A TÉMÁBAN KÉSZÍTETT TUDOMÁNYOS POSZTEREK

Zöldi Viktor, Juhász Attila, Nagy Csilla, Szilágyi Andrásné, Páldy Anna: **Tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis in Hungary – The epidemiological situation between 1998 and 2008**, European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology (ESCAIDE), Lisszabon, Portugália, 2010. november 11-13.

Zöldi Viktor, Ferenczi Emőke, Egyed László: **Milk transmitted tick-borne encephalitis epidemics in Hungary**, European Regional Conference on Goats in Hungary and Romania, 2014, Debrecen-Nagyvárad, 2014. április 7-13.

#### 9.4. EGYÉB KÖZLEMÉNYEK REFERÁLT FOLYÓIRATOKBAN

Krisztalovics Katalin, Ferenczi Emőke, Molnár Zsuzsanna, Csohán Ágnes, Bán Enikő, Zöldi Viktor, Kaszás Katalin: **West Nile virus infections in Hungary, August–September 2008**, Euro Surveill., 13(45). pii=19030, 2008.  
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19030>

## **FOTÓMELLÉKLET**

(A Fotómellékletben szereplő fényképeket Takács Gyula készítette.)





**1. kép: Az 1-es gyűjtőhely 36-os számú mintavételi egysége 2012 júliusában**



**2. kép: A 2-es gyűjtőhely déli fele 2012 júliusában**



**3. kép: A 24 órás aktivitásvizsgálat gyűjtőterülete 2012 júliusában**



**4. kép: A 24 órás aktivitásvizsgálat gyűjtőterülete a mintavételi egységek szemléltetésével**



**5. kép: Kullancsgyűjtés dragging-módszerrel az 1-es gyűjtőhelyen**



**6. kép: Kullancsgyűjtés dragging-módszerrel az 1-es gyűjtőhelyen**



**7. kép: A kullancsgyűjtő cső feliratozása**



**8. kép: Kullancsok a tárolásukra szolgáló mikrocentrifuga csőben**



9. kép: Élesített kisemlőscsapda az 1-es gyűjtőhelyen



10. kép: Lezáródott kisemlőscsapda



**11. kép: Kisemlőscsapda a fogott sárganyakú erdeiegérrel**



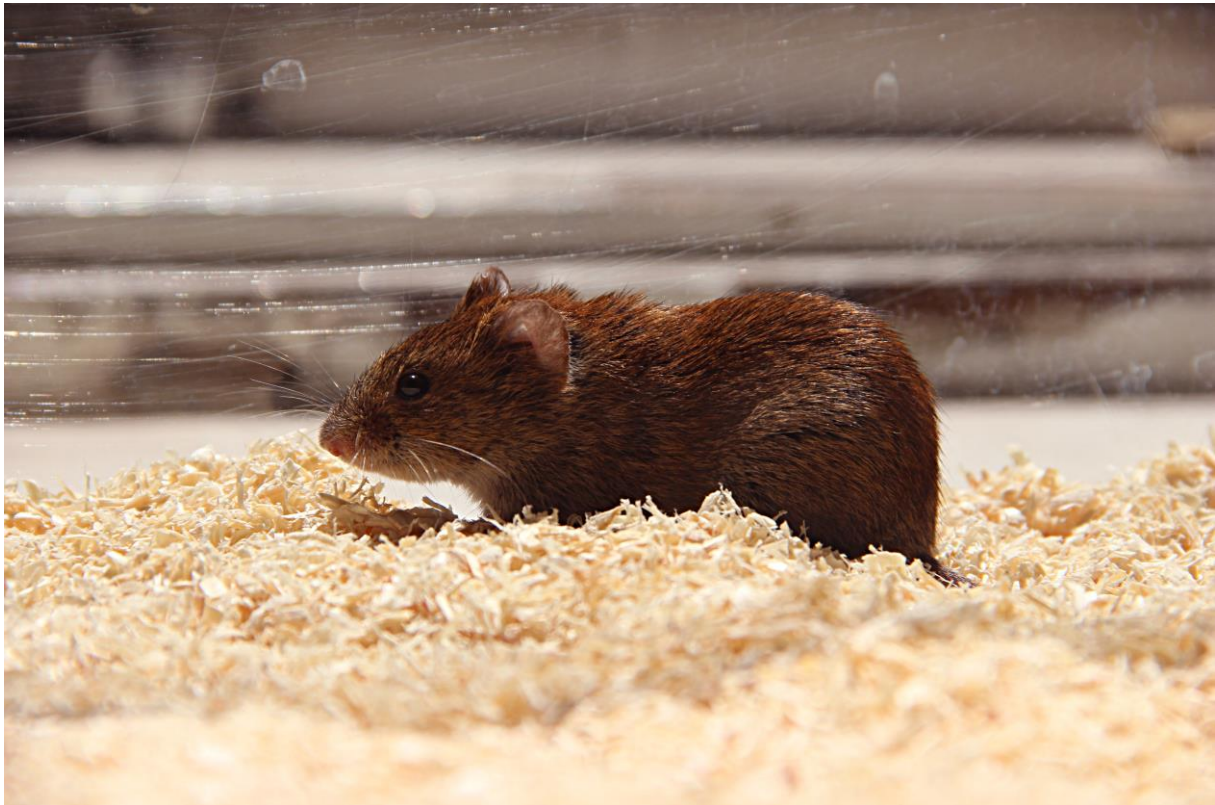
**12. kép: Terepmunka Lakhegyen, az 1-es gyűjtőhelyen**



13. kép: *I. ricinus* fejlődési stádiumai (balról jobbra: hím, nőstény, nimfa, lárva)



14. kép: Vért szívott *I. ricinus* nőstény tojásrakása

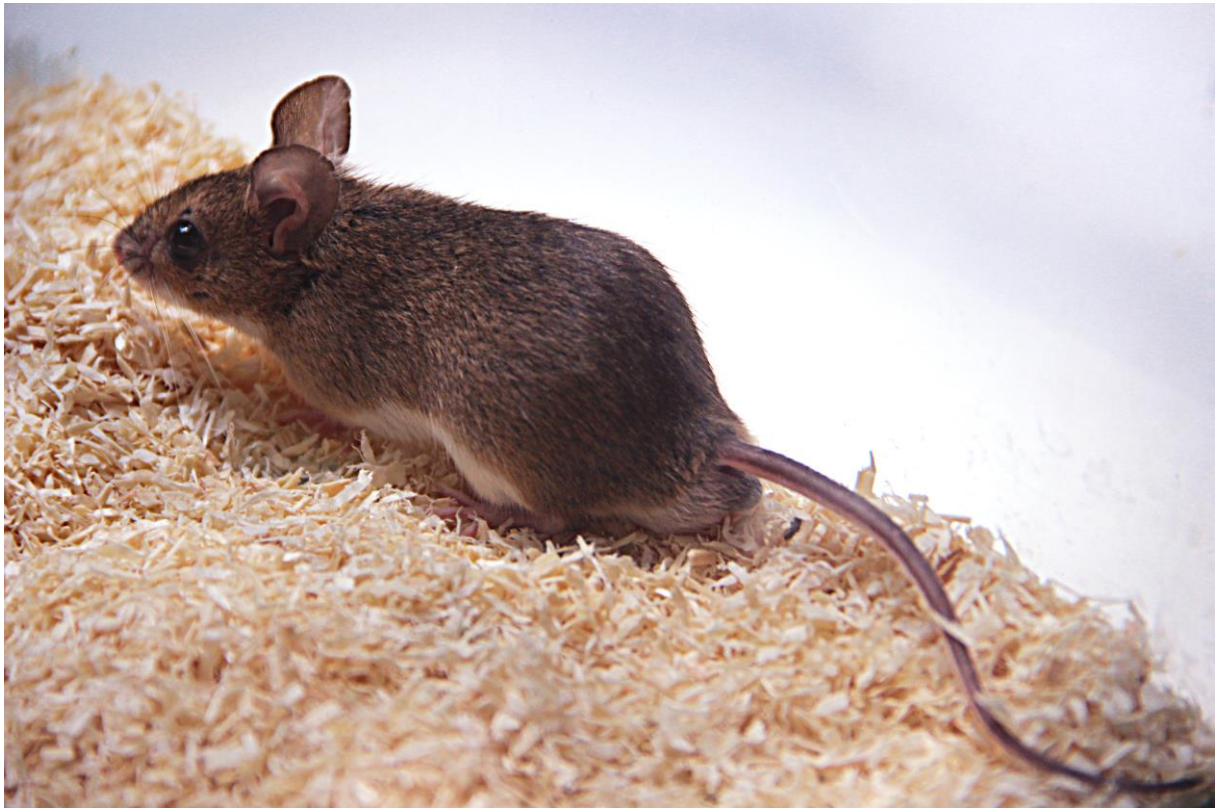


15. kép: Vöröshátú erdeipocok (*M. glareolus*)



16. kép: Vért szívó kullancs nimfák egy vöröshátú erdeipocok fülkagylóján





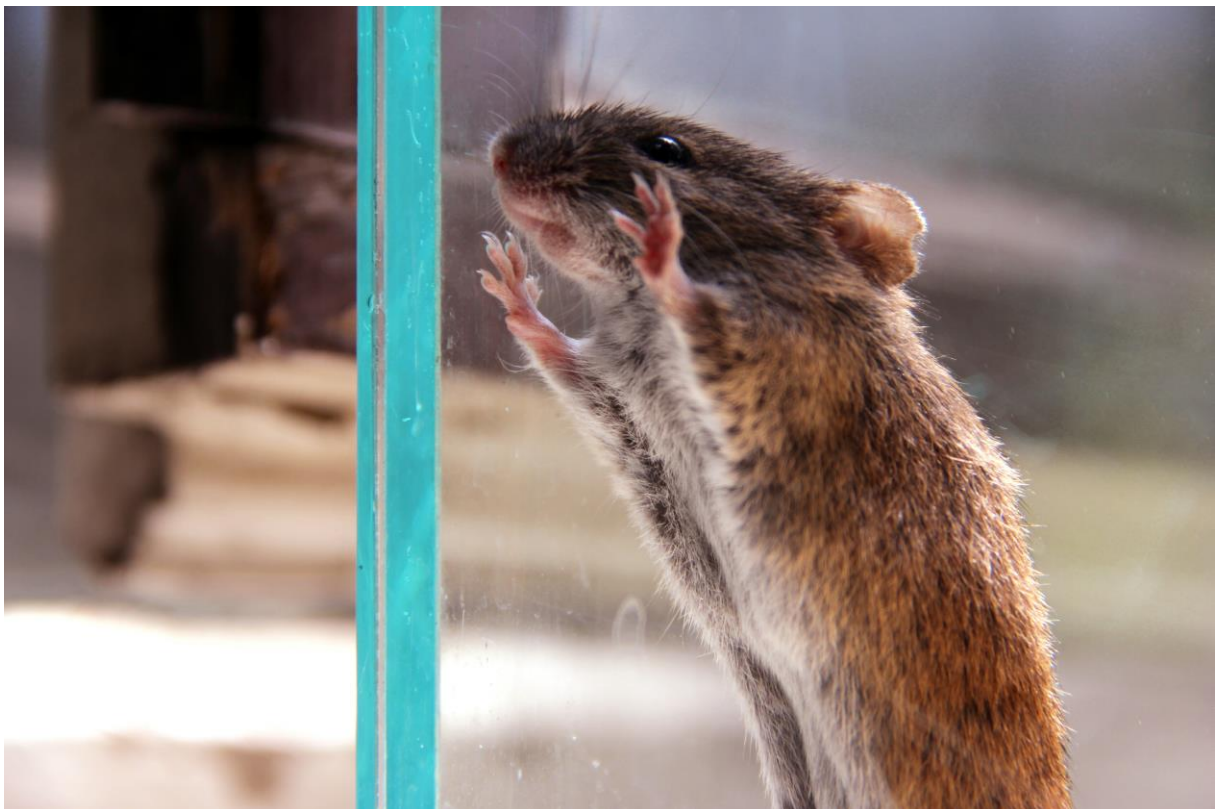
17. kép: Sárganyakú erdeiegér (*A. flavicollis*)



18. kép: Sárganyakú erdeiegér (*A. flavicollis*) jellegzetes nyakfoltjával



19. kép: Pirók erdeiegér (*A. agrarius*)



20. kép: Pirók erdeiegér (*A. agrarius*)

## 10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönöm témavezetőmnek, dr. Egyed Lászlónak, hogy lehetővé tette részvételemet ebben az izgalmas munkában. A több éves terepmunkához számos szép emlékem kötődik, amelyekért elsősorban neki lehetek hálás. Nemcsak a számomra új vagy ismeretlen szakmai kérdésekben volt türelmes tanítóm, de a virológiától vagy az ektoparazitáktól távol eső területeken – a történelemtől az irodalmon át, a különböző társadalmi kérdésekig – is izgalmas beszélgetéseket folytathattunk.

A flavivírusokról és a labordiagnosztika rejtelmeiről sokat tanultam dr. Ferenczi Emőkéttől, akinek ezért hálás köszönettel tartozom. Ismereteit mindig önzetlenül, példaértékű elhivatottsággal osztotta meg velem.

A térepidemiológiai kutatási eredmények nem születhettek volna meg Nagy Csilla és Juhász Attila szakértelme és segítségével nélkül. Köszönöm mindkettőjüknek a rengeteg ösztönzést, amivel mindvégig a helyes irányba tereltek, de mindenekelőtt barátságukat, amellyel az elmúlt években kitüntettek.

Köszönöm a zalai terepmunkában nyújtott több hónapos, esetenként több éves segítséget Rigó Krisztinának, dr. Papp Tibornak, dr. Farkas Jánosnak és dr. Földvári Gábornak. Köszönettel tartozom a terepmunkában kifejtett kitartó munkájukért egykori szakdolgozatos hallgatóimnak, Ádámszki Szabolcsnak és Markó Balázsnak is.

A lakhegyi góckutatást elindító esemény a kecskefarmot üzemeltető Rákóczi család számára tragikus volt 2007-ben, hiszen nemcsak a járvány kialakulásáért tartották őket sokan – indokolatlanul – felelősnek, de a kialakult helyzetben a kecskeállománytól is meg kellett válniuk. Ennek ellenére, a „fővárosi kutatók” számára szokatlan és a mai napig szinte felfoghatatlan kedvességgel és készséggel segítettek minket Lakhegyen mindenben, akár a vizsgálati terület pontos kijelöléséről, akár a szállással vagy a felszerelés raktározásával kapcsolatos gondjainkról volt szó. Emellett sokszor adott plusz energiát az egész napos gyűjtésekhez számunkra az a tudat, hogy a vacsoránkról ők gondoskodnak. Köszönöm Ferinek, Marikának és Ferikének a kedvességüket!

Köszönöm további szerzőtársaimnak, dr. Papp Zoltánnak és dr. Reiczigel Jenőnek, hogy elmélyült ismereteikkel nagymértékben elősegítették a sikeres publikációk

megszületését. Dr. Hajdu Ágnes a góckutatás eredményeit feldolgozó cikkünk, Rácz Gábor és neje, S. Elizabeth Rácz pedig az epidemiológiai elemző tanulmányunk végleges formába öntéséhez nyújtott óriási és önzetlen segítséget.

A hazai fertőzőbeteg-jelentő rendszerből származó adatok elérhetővé tételéért néhai Szilágyi Andrásné és dr. Krisztalovics Katalint illeti köszönet.

Az immunhisztokémiai festésben Mészáros Ágnes, a szöveti metszetek értékelésében dr. Szeredi Levente segítségét kell megköszönnöm.

Köszönöm Egressy Györgyné Áginak az adatbevitelben és -ellenőrzésben nyújtott pótolhatatlan, sokéves segítségét.

Néhány szakirodalom hozzáférhetetlen maradt volna Zólyomi Margit gyors és szakszerű segítsége nélkül, köszönet érte.

A kutatómunka ideje alatt az Országos Epidemiológiai Központ munkatársa voltam, ahol módom volt az egészségügyi szempontból ártalmas ízeltlábúak – többek között a kullancsok – csodálatos világával napi rendszerességgel, foglalkozni, amiért szerencsésnek érzem magamat.

Kutatómunkánkhoz az Országos Tudományos Kutatási Alapprogramok (OTKA) K 81258 és K 103937 számú pályázatai biztosították az anyagi feltételeket.

A értekezés az Országos Epidemiológiai Központban 2015. január 7-én, a bírálók részvételével megtartott műhelyvitát követően nyerte el végleges formáját. Ezúton is köszönetet mondok a műhelyvita két opponensének, dr. Forgách Petrának és dr. Rózsa Lajosnak értékes észrevételeikért. Segítségükkel érdemben javult a disszertáció tartalma.

A gyufás skatulyákba tücsköt-bogarat összegyűjtő ötéves kisfiú sosem juthatott volna el eddig, az otthoni bátorítás nélkül. A sokféle és mindig a legjobbkor érkező támogatásért így legelsősorban is családtagjaimnak vagyok hálás.

Munkámat édesapám emlékének ajánlom.