

# **Radó János: Magyar víruskutatás és a NASA, nephrologiai vonatkozásokkal (orvostörténeti tanulmány)**

## **Varicella Zoster betegekben végzett klinikai megfigyeléseink és laboratóriumi (vírologia) vizsgálataink**

Bókay gyermekgyógyász volt az első, aki megállapította, hogy a gyerekek varicellája és a többnyire idősekben fellépő herpes zoster a kórlényeget tekintve azonos betegség. Ezt az egész világ orvostudománya elismerte és a későbbiekben a kórokozót „zoster-varicella (Z-V, még később VZ) virusnak” nevezte el.

A VZ vírus a megbetegedés (többnyire varicella) lezajlása után az emberi idegrendszerben (ganglionokban) lappang. Reaktiválódhat azonban különböző állapotokban, amikor a sejt közvetítette immunitás hanyatlik és ilyenkor többnyire herpes zostert okoz. Így idős egyéneknél, rákbetegekben, autoimmun betegségben szenvedőkben és AIDS-ben. A *sebészi stress* is okozhat VZ megbetegedést.

Magunk az 1960-as évek kezdetén figyeltünk fel arra, hogy herpes zoster „házi” járvány bontakozott ki kórházi osztályunkon, de csak *steroiddal kezelt* betegek fertőződtek meg. (1,2 ) Nem ebben a betegcsoportban, de közel ugyanebben az időben egy generalizált herpes zosteres (varicellás) betegünkben meningoencephalitis lépett fel. (3,4 ) Diureticus célból – akkoriban- steroidot kapó asciteses betegeken fellépő herpes zoster nekrotikus lefolyása (gangrenás herpes zoster) súlyos komplikáció volt.( 5 ) Volt olyan betegünk, akiben a bőreruptiót u.n. „zosteres pneumonia” kísérte. ( 6 ) *Lehetetlen volt nem arra gondolni, hogy a steroidokkal kezelt esetekben fellépő zoster és varicella megbetegedések, a latensen jelenlévő VZ vírus reaktiválódásának következményei.* A steroidokkal kezelt betegekben fellépő zoster-varicellában, debreceni munkatársaink, Géder László Sabin laboratóriumában kiképzett vírus kutató vezetésével, virustanulmányokat végeztek. Virustenyésztésekkel és az átvészeltséget kimutató serologiai vizsgálatokkal igazolták a megbetegedések VZ vírus eredetét (Közleményünk alcíme volt „A clinical and viral study”/1/)

## A szakirodalom válasza

Az 1965-ben külföldön megjelent két VZ közleményünk (1,3) megkülönböztetett figyelmet kapott. 79 ízben idézték a nemzetközi szakirodalomban, a *VZ házi járványt* (1) 52 ízben (a listát lásd az Appendix I-ben) és a *VZ meningoencephalitist* 27 ízben (a 26 tételt tartalmazó listát lásd az Appendix 2-ben és még egy tételt az „Irodalom” fejezet 13. hivatkozásában). De a „megkülönböztetett figyelem” alatt nem is csak a hivatkozások számszerűségét értjük, hanem például azt, *hogy a VZ házi járványt szerkesztőségi vezércikkben -„Editorial-ben”- méltatták 1967-ben a Schweizerische Medizinische Wochenschriftben , 1969-ben a Quarterly Journal of Medicine-ben 1972-ben a British Medical Journalben és 1985-ben a Lancetben (vastag nyomással kiemelve az Appendix I-ben)*

A legjelentősebbnek tartjuk azonban, hogy a *VZ meningoencephalitist* felvette az irodalmi hivatkozásai közé egy kézirat a National Aeronautics and Space Administration (NASA), Lyndon B. Johnson Space Center, Houston, Texas-ból (lásd az Appendix 3-ban és az Irodalom lista 7. hivatkozásában.) Ez a kézirat mint **Source of Acquisition NASA Johnson Space Center, Journal of Medical Virology online, 2003.11.17.** számában is található **„stress-induced subclinical reactivation of varicella zoster virus in astronauts”** címmel.. A kéziratot 6 szerző jegyzi, az első (Mehta SK) és utolsó (Pierson DL) szerző a NASA Johnson Space Center (JSC) kötelékéből. Pierson DL 1980-ban csatlakozott a NSA-hoz, ma a NASA/JSC Mikrobiológiai Laboratóriumának igazgatója, és a Baylor College of Medicine and University of Texas Medical Branch professzora. A tudományos rang szempontjából legkiemelkedőbb szerző Donald H. Gilden a Coloradói Egyetem Neurológiai és Mikrobiológiai Tanszékének a professzora. Pub Med internetkutatásunk alapján megállapítottuk, hogy a szerzőcsoport 6 kutatója közül Mehta SK 375 közleménnyel, Donald H. Gilden 219 közleménnyel, Pierson DL 124 közleménnyel Cohors RJ 104 közleménnyel, Forghani B 20 közleménnyel szerepel a szakirodalomban. Zerbe G adatai nem voltak biztonsággal megállapíthatóak. *Közleményeik nagy számában elmélyedve, megállapíthattuk, hogy ez a munkacsoport produkálta ma a legtöbb eredményt a világon a VZ vírus és az általa okozott megbetegedések kutatásában. Ezért tartjuk jelentősnek, hogy a 2 munkánkra összesen 6 ízben hivatkozott ez a munkacsoport.* Pierson DL egy ízben (lásd fent és az Appendix I-ben az 50 szám alatt) , Gilden DH 4 ízben (Appendix I-ben-50 sz alatt, Appendix II-ben 18,21,22 sz. alatt) és végül az utolsó hivatkozás 2016 januári (Appendix II-ben 26. sz alatt.) Érdekes, hogy a Journal of Medical Virology online, 2003.11.17. számában található

cikkben szereplő 4 *klinikai hivatkozást* (Silk et al./8/, Gilden et al /9/, Lydick et al /10/ és Takó és Radó /3/ *tartalmazó teljes bekezdés* (Appendix III. a J Med Virol online cikk szemelvényeiben vastagon szedve) már nem szerepel a cikk 2004-ben megjelent *nyomtatott változatában*(11). Szerzők utalnak arra, hogy ACTH és cortisol vizsgálatokat nem végeztek és ezért talán nem volt indokolt a *klinikai steroidologiai háttérre hivatkozni*. A korábbi, két másik humán herpes vírus, a cytomegalovírus (CMV) és az Epstein-Barr vírus (EBV) tanulmányukban viszont az ACTH és cortisol szintek emelkedését és egyidejűleg a vírusok reaktiválódását észlelték az *űrrepülés során*. Mint már említettük ez a szerzőcsoport továbbra is idézi munkánkat (14).

### **Az űrrepülés mint „módszer” a VZ vírus reaktiválódásának vizsgálatára**

A hivatkozott NASA munkacsoport kiindulópontja az volt, hogy a *nem sebészi (egyéb stress)* jelentősége is mérlegelhető lenne a VZ betegségek kiváltásában, de ez irányú vizsgálatok még nem álltak rendelkezésükre (7). Az űrrepülés erre a célra kézenfekvőnek látszott, mely egyfajta, nem sebészeti akut stress állapotot képvisel. Az űrrepülés egy legalábbis „szokatlan” környezetben zajló tevékenység, amelyben kritikusan precíz munkát igényel az űrrepülőtől, ráadásul a kilövéskor és landoláskor. hirtelen zajló hatalmas gravitációs változások jelenlétében. Már évekkel korábban kimutatták, hogy kilövéskor és landoláskor megemelkedik a „stresszhormonok,” (a vizelet cortisol és interleukin-6) szintje (7). A klinikai tapasztalatok is arra utaltak, hogy a steroidhatás VZ vírusreaktiválódáshoz vezethet (1-10). A NASA munkacsoportot különösen megihlette az az észlelésük, hogy 81 fizikailag fitt egészséges egyénből az egyikben, egy 47 éves űrhajósukban *2 nappal a kilövés előtt* mellkasi herpes zoster lépett fel. Érdeemesnek látszott tehát megvizsgálni, *hogy a tünetmentes űrhajósokban is bekövetkezik-e a VZ vírus reaktiválódása*. Ezért nyolc űrhajóson végeztek nyálból nyert *VZ vírus DNA vizsgálatot* (7). A VZ vírus DNA emelkedése várható az űr stress kapcsán úgy, hogy a VII. agyideg (n.facialis) ganglionjában „lappangó” VZ vírus efferens rostok útján „*transaxonálisan*” eléri a nyálmirigyeket. *A nyálminták 30%-a lett VZ vírus DNA pozitív az űrrepülés alatt és után, míg az űrrepülés előtti 112 nyálmintából mindössze egyetlen minta volt (tévesen) pozitív*. Másik –szerologiai- módszerük *a keringő anti-VZ vírus IgG szintjének meghatározása* volt. Ebben 2-3 szoros emelkedést találtak az űrrepülést követően, a kontroll csoporthoz képest. *Ilyenformán két független módszerrel, a nyál VZ vírus DNA tartalmának és a VZ vírus antitest szérumszintjének meghatározásával vizsgálták az*

asztronautákban az űrrepülési stressz során a VZ vírus szubklinikus reaktiválódását (7). Nem vizsgálták ugyan egyidejűleg az űrrepülés hatását az ACTH és cortisol szintekre is, de feltételezték, hogy a VZ vírus szubklinikus reaktiválódása ugyanúgy emiatt következett be, mint korábban a CMV és EBV vírusokkal végzett vizsgálatok során.

### **A VZ megbetegedések mai formái és komplikációi**

A betegséggel kapcsolatos gondokat ma is átszövik a corticosteroid hormonok termelésével, ill. alkalmazásával járó hatások, ezért az alapmegfigyelések ma sem avultak el (1-10). Az elmúlt évtizedek klinikai tapasztalatai és kutatásai azonban kiszélesítették tudásunkat a VZ vírus által okozott megbetegedésekről, azok diagnosztikájáról, kórjóslatáról és kezelési lehetőségeiről (12-16). Anélkül, hogy több lehetőségünk lenne e helyütt ezekbe bepillantani, felvázoljuk, hogy sok esetben ma, akár az egész szervezetet érintő nagyon súlyos, esetleg végzetes herpes zoster betegséggel állunk szemben, eltérőleg a korábban enyhe, múltó börtünetek által jellemzett „övsömör” klinikai képpel.

*Ma a VZ vírus reaktiválódásának, a herpes zoster kifejlődésének neurologiai komplikációit 5 csoportba sorolják: 1. postherpetikus neuralgia; 2. meningoencephalitis-cerebellitis; 3. myelopathia; 4. szembetegség (herpes zoster ophthalmicus, keratitis, neuritis optica, ophthalmoplegia, nekrotizáló retinitis); 5. vasculopathia (12).* Természetesen a zosteres bőrelváltozás kifejlődése nélkül (zoster sine herpette) is előfordulhatnak a 2-5 pontban felsorolt komplikációk, nem kevés diagnosztikus nehézséget okozva. Ez a felosztás ugyan nagyon didaktikus és lefedi a komplikációk zömét, de nehezen besorolható elemeket (különböző zosteres agyidegbénulások, egyéb zosteres paresisek) hagy kívül. Ide tartoznak – a teljesség igénye nélkül – a faciális bénulás, zoster oticus, Ramsay-Hunt syndroma, a rekeszbénulás, a hasizombénulás, a kar vagy az alsó végtag megbénulása, arccsont osteonekrosisa etc.). *A vírusrészecskék a zosteres bőreltérésekből az afferens idegrostokon át transaxonalisan haladva jutnak el a trigeminus vagy egyéb agyidegek ganglionjaiig és ott az agyidegeket ellátó kiserek elzáródása útján mikroinfarktuszokat okoznak (12).* Végül is ez vezet a bénulásokkal járó funkciózavarhoz. Hasonló mechanizmus hozza létre az VZ vírus okozta vasculopathiát is az intracerebrális arteriák megfertőzése által. Ennek következtében ischemiás stroke keletkezhet, sőt intracerebrális aneurysmák is, vérzéses stroke-al. Legújában extracraniális vasculopathiára utaló elváltozásokat tártak fel (14-16). Temporalis arteritisben (az arteria temporalis biopsziában ”óriássejtes arteritisben”) szenvedő betegekben mutatták ki a megbetegedett erek VZ vírus fertőzöttségét. A nagyfokú látásromlás miatt

erélyes steroidkezelésbe kezdtek, de javulás csak akkor volt elérhető ha vírusellenes kezelést (intravénás acyclovir) alkalmaztak (14). *Nagyon fontos, hogy időben gondoljunk VZ vírus vasculopathiára olyan extracraniális arteria fertőzöttség esetén, amikor a kórkép óriássejtes arteritisnek látszik, mert ilyenkor az elhúzódó steroidkezelés csupán VZ fertőzést potenciálja és esetleg végzetes kimenetelt okoz.*

### **Nephrologiai vonatkozások**

Az epidemiológiai adatok kétségtelenné teszik, hogy a VZ vírus által okozott megbetegedések kockázata krónikus vesebetegségben fokozott (17). Krónikus vesebetegek meghalhatnak a herpes zoster komplikációiban. A kórijóslat romlik, ha a krónikus vesebetegséghez diabetes mellitus is társul. Idős cukorbeteg, ha egyben vesebeteg is, igen jelentős rizikónak néznek elébe (17). A helyzet még rosszabb lehet vesetranszplantáció után. Nem kevés azon betegek száma akik a sikeres veseátültetés után lethális VZ fertőzést kaptak. És itt visszatérünk az eredeti megfigyelésünkhöz ahol a steroidkezelés VZ vírus reaktiválódással „házi járványt”, meningoencephalitist, zoster pneumoniát, gangrénás zostert okozott (1-6). Habár veseátültetés után a corticosteroidok ma már nem az egyedüli immunuszuppresszív célra alkalmazott szerek, a betegek kockázata jelentékeny (18). Ma már szerencsére kidolgoztak egy igen effectív vakcinát a 65 év felettek számára és a VZ vírus által fenyegetett vese és cukorbeteg számára valamint a vesetranszplantáltaknak (17)..

### **IRODALOM**

- 1.Rado JP , Tako J , Geder L , Jeney E: HERPES ZOSTER HOUSE EPIDEMIC IN STEROID-TREATED PATIENTS. A CLINICAL AND VIRAL STUDY. ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE 116: pp. 329-335. (1965)
- 2.Rado J , Tako J , Geder L , Jeney E: GROUP OCCURRANCE OF HERPES ZOSTER IN PATIENTS TREATED WITH CORTICOSTEROIDS. ORVOSI HETILAP 105: pp. 1266-1270. (1964)
- 3.Tako J , Rado JP: ZOSTER MENINGOENCEPHALITIS IN A STEROID-TREATED PATIENT. ARCHIVES OF NEUROLOGY 12: pp. 610-612. (1965)
- 4.Tako J , Rado J: GENERALIZED HERPES ZOSTER COMPLICATED BY MENINGITIS IN A PATIENT TREATED WITH CORTICOSTEROIDS. ORVOSI HETILAP 105: pp. 1271-1273. (1964)
- 5.Rado J , Hamvas J , Bikich G: ROLE OF VARIOUS FACTORS IN THE PATHOGENESIS OF SKIN HEMORRHAGE (STEROID ECCHYMOSIS) DUE TO NEW GLUCOCORTICIDS. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 14: pp. 107-118. (1961)

6.Radó J , Blumenfeld Gy: PLEUROPNEUMONIÁVAL SZÖVŐDÖTT GENERALIZÁLT HERPES ZOSTER. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 17: pp. 160-163. (1964)  
ORVOSI HETILAP 105: pp. 1271-1273. (1964)

**7. Satish K. Mehta, Randall J. Cohrs, Bagher Forghani, Gary Zerbe, Donald H. Gilden and Duane L. Pierson :STRESS-INDUCED SUBCLINICAL REACTIVATION OF VARICELLA ZOSTER VIRUS IN ASTRONAUTS. Source of Acquisition NASA Johnson Space Center, Journal of Medical Virology online, 2003.11.17.**

8.Silk HJ, Guay-Woodford L, Perez-Atayde AR, Geha RS, Broff MD. 1988. FATAL VARICELLA IN STEROID-DEPENDENT ASTHMA. J Allergy Clin Immunol 81 :47-51 .

9. Gilden DH, Dueland AN, Cohrs R, Martin JR, Kleinschmidt-DeMasters BK, Mahalingam R. 1991. PREHERPETIC NEURALGIA. Neurology 41 : 1215-1218.

10.Ly dick E, Kuter BJ , Zajac BA, Guess HA. 1989. ASSOCIATION OF STEROID THERAPY WITH VACCINE-ASSOCIATED RASHES IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA WHO RECEIVED OKA/MERCK VARICELLA VACCINE. NIA Varicella Vaccine Collaborative Study Group. Vaccine 7:549-553

11. . Satish K. Mehta, Randall J. Cohrs, Bagher Forghani, Gary Zerbe, Donald H. Gilden and Duane L. Pierson :STRESS-INDUCED SUBCLINICAL REACTIVATION OF VARICELLA ZOSTER VIRUS IN ASTRONAUTS. Journal of Medical Virology 72:174–179 (2004)

12..Nagel MA, Don Gilden: VARICELLA ZOSTER COMPLICATIONS. Curr Treat Options Neurol. 2013;15:439-453.

13.Ma Ch,Walters B,Fedorak RN:VARICELLA ZOSTER MENINGITIS COMPLICATING COMBINED ANTI-TUMOR NECROSIS FACTOR AND CORTICOSTEROID THERAPY IN CROHN'S DISEASE. WJG World Journal of Gastroenterology 2013;19(21):3347-3351.

14.Nagel, M. A. Don Gilden:DEVELOPMENTS IN VARICELLA ZOSTER VIRUS VASCULOPATHY. Curr Neurol Neurosci Rep 2016; 16:12. DOI 10.1007/s11910-015-0614-5

15.Nagel MA, White T, Khmeleva N, et al. ANALYSIS OF VARICELLA-ZOSTER VIRUS IN TEMPORAL ARTERIES BIOPSY-POSITIVE AND -NEGATIVE FOR GIANT CELL ARTERITIS. JAMA Neurol. 2015;72: 1281–7. An extensive, retrospective study of temporal artery biopsies showing that most GCA-negative and GCA-positive arteries contain VZVantigen.

16.Gilden D, White T, Khmeleva N, et al. PREVALENCE AND DISTRIBUTION OF VZV IN TEMPORAL ARTERIES OF PATIENTS WITH GIANT CELL ARTERITIS. NEUROLOGY. 2015;84:1948–55. The first extensive, retrospective study of temporal artery biopsies showing a causal link between VZV and biopsy-positive giant cell arteritis, as evidenced by the presence of VZVantigen, VZV DNA and herpesvirus particles in the temporal artery.

17. Langan SM, Thomas SL, Smeeth L, Margolis DJ, Nitsch D: ZOSTER VACCINATION IS ASSOCIATED WITH A REDUCTION OF ZOSTER IN ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE. *Nephrol Dial Transplant* 2016, 0:1-4. doi:10.1093/ndt/gfv432

18. Jantsch J, Schmidt B, Bardutzky J, Bogdan Ch, Eckhardt K, Raff U: LETHAL VARICELLA-ZOSTER VIRUS REACTIVATION WITHOUT SKIN LESIONS FOLLOWING RENAL TRANSPLANTATION. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:365-368.

## APPENDIX 1.

A Magyar Tudományos Akadémia Magyar Tudományos Művek Tára Radó János munkássága honlapjáról. Az első tételt az alábbi listán szereplő művekben idézik.

**Rado JP , Tako J , Geder L , Jeney E**

**HERPES ZOSTER HOUSE EPIDEMIC IN STEROID-TREATED PATIENTS. A CLINICAL AND VIRAL STUDY.**

**ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE 116: pp. 329-335. (1965)**

Független idéző: 50 Függő idéző: 2 Összesen: 52

- 1 *Louria DB*  
**Modern Treatment** (ISSN: 0026-8526) 3: p. 1093. (1966)  
*Modern Treatment*
- 2 *Beckman H*  
Dilemmas of drug therapy  
Saunders, 1967.
- 3 **Schwarz K**  
**Herpes zoster epidemie**  
**SCHWEIZERISCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT (ISSN: 0036-7672) 97: p. 60. (1967)**
- 4 *Ashton H*  
**BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY** (ISSN: 0007-0963) 81: p. 874. (1969)
- 5 **Ashton H, Beveridge GW, Stevenson CJ**  
**Manament of Herpes Zoster: Quarterly Review-Therapeutics VIII**  
**QJM-QUARTERLY JOURNAL OF MEDICINE (ISSN: 0033-5622) 1: pp. 874-876. (1969)**
- 6 *Berlin BS*  
**JAMA-JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION** (ISSN: 0098-7484) 211: p. 1831. (1970)
- 7 *Debré R, Celers J*  
Clinical Virology: The Evaluation and Management of Human Virus Infections  
Philadelphia ; London ; Toronto: Saunders, 1970.  
871 p.
- 8 *Nally FF*  
**ORAL SURGERY ORAL MEDICINE ORAL PATHOLOGY ORAL RADIOLOGY AND ENDODONTICS** (ISSN: 1079-2104) 32: p. 221. (1971)

9. Schwarz K  
&. 3. (1972.)
- 10 Rogers RS  
*ARCHIVES OF DERMATOLOGY* (ISSN: 0003-987X) 106: p. 204. (1972)
- 11 Schim PFF S  
*ANNALS OF INTERNAL MEDICINE* (ISSN: 0003-4819) 76: p. 241. (1972)
- 12 *Editorial***  
**Zoster and Hodgkin's Disease**  
***BRITISH MEDICAL JOURNAL (BMJ)* (ISSN: 0959-535X) 3: (819) p. 130. (1972)**
- 13 Luby JP  
*JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY* (ISSN: 0022-202X) 61: p. 212. (1973)
- 14 Marsh RJ  
*Transactions of the American Ophthalmological Society* (ISSN: 1545-6110) 96: p. 334. (1976)  
*T Ophth Soc*
- 15 Williams DM  
*AMERICAN REVIEW OF RESPIRATORY DISEASE* (ISSN: 0003-0805) 114: p. 593. (1976)
- 16 Myers MG  
*GERIATRICS: BETTER MEDICINE FOR MIDLIFE AND BEYOND* (ISSN: 0016-867X) 32: pp. 77-79. (1977)
- 17 Feldman S  
*CLINICS IN HAEMATOLOGY* (ISSN: 0308-2261) 5: p. 311. (1978)
- 18 McKendal RR  
In: *Infections of the Nervous System. Handbook of Clinical Neurology.* (34) 1978. p. 161
- 19 Su WPD  
*ARCHIVES OF DERMATOLOGY* (ISSN: 0003-987X) 112: p. 1755. (1978)
- 20 Dolin R  
*ANNALS OF INTERNAL MEDICINE* (ISSN: 0003-4819) 89: pp. 375-388. (1978)
- 21 Aly R, Maibach HI  
Clinical skin microbiology: pathogenic bacteria and pathogenic viruses  
Thomas, 1978.
- 22 Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL  
Handbook of Clinical Neurology  
North Holland Pub Co, 1978.
- 23 Douglas RG  
In: Weinstein L, Fields BN (szerk.) : *Seminars in Infectious Diseases.* (2) New York: &, 1979. p. 98



*Stratton Intercontinental Medical Book Corporation*

- 24 *Meyers JD*  
**WESTERN JOURNAL OF MEDICINE** (ISSN: 0093-0415) 130: p. 196. (1979)
- 25 *Sato M*  
**INTERNATIONAL JOURNAL OF ORAL SURGERY** (ISSN: 0300-9785) 8: p. 149. (1979)
- 26 *Overall JC*  
 In: Galasso GJ, Merigan TC, Buchanan RA (szerk.) : *Antiviral Agents and Viral Diseases of Man.* (305) New York: Raven Press, 1979. p. 79
- 27 *Stamm WE*  
 In: Bennett WJ, Brachman PS (szerk.) : *Hospital Infectious.* (355) Boston: &, 1979. p. 79  
*Little, Brown and Co.*
- 28 *Fuchs PC*  
*Fuchs PC (szerk.)*  
 Epidemiology of hospital associated infections  
 American Society of Clinical Pathologist, 1979.
- 29 *Cupps TR*  
**AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE** (ISSN: 0002-9343) 69: p. 881. (1980)
- 30 *Feinstein A*  
**INTERNATIONAL JOURNAL OF DERMATOLOGY** (ISSN: 0011-9059) 19: p. 514. (1980)
- 31 *Huberman M*  
**AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE** (ISSN: 0002-9343) 68: p. 214. (1980)
- 32 *Morens DM*  
**ANNALS OF INTERNAL MEDICINE** (ISSN: 0003-4819) 93: p. 414. (1980)
- 33 *Patterson SD*  
**NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE** (ISSN: 0028-4793) 302: p. 848. (1980)
- 34 *Ross JS*  
**AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY** (ISSN: 0002-9270) 74: p. 423. (1980)
- 35 *McGill J*  
**BRITISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY** (ISSN: 0007-1161) 65: p. 542. (1981)  
*Brit J Opht*
- 36 *McGill J*  
**Transactions of the American Ophthalmological Society** (ISSN: 1545-6110) 101: p. 3. (1981)  
*T Opht Soc*

- 37 *Maida E*  
**EUROPEAN NEUROLOGY** (ISSN: 0014-3022) 20: p. 330. (1981)
- 38 *Gustafson TL*  
**PEDIATRICS** (ISSN: 0031-4005) 70: p. 550. (1982)  
Folyóiratcikk
- 39 *Steele RW*  
**PEDIATRICS** (ISSN: 0031-4005) 70: p. 604. (1982)
- 40 *Harnisch JP*  
**JOURNAL OF THE AMERICAN GERIATRICS SOCIETY** (ISSN: 0002-8614) 32: p. 789. (1984)  
*J Amer Ger Soc*
- 41 *Steele RW*  
**LANCET** (ISSN: 0140-6736) 2: p. 1105. (1985)
- 42 Editorial**  
**Outbreaks of shingles**  
**LANCET (ISSN: 0140-6736) 2: (8464) pp. 1105-1106. (1985)**
- 43 *Lim GS, Hong Ch K, Ro BI, Chang CY*  
Development of herpes zoster during treatment of bullous pemphigoid with immunosuppressive drug  
**The Korean Journal of dermatology** 25: (5) pp. 649-653. (1987)
- 44 *Marsh RJ*  
Current Management of Ophthalmic Zoster  
**AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY** (ISSN: 0814-9763) 18: (3) pp. 273-279. (1990)  
& *Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology*
- 45 *Karbassi M*  
**SURVEY OF OPHTHALMOLOGY** (ISSN: 0039-6257) 36: p. 395. (1992)
- 46 *Mate ES*  
**INTERNATIONAL JOURNAL OF DERMATOLOGY** (ISSN: 0011-9059) 32: (11) pp. 794-797. (1993)
- 47 *Marsh RJ*  
**EYE** (ISSN: 0950-222X) 7: pp. 350-370. (1993)
- 48 *Margolis TP*  
**AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY** (ISSN: 0002-9394) 125: (3) pp. 285-291. (1998)  
*American Journal of Ophthalmology*
- 49 *Miller NR, Newman NJ, Hoyt WF*  
Walsh and Hoyt's clinical neuroophthalmology  
Williams&Wilkins, 1998.
- 50 Mehta SK, Cohrs RJ, Forghani B, Gilden DH, Pierson DL**  
**Stress-induced subclinical reactivation of varicella zoster virus in astronauts**  
**Journal of Medical Virology online 72: Paper DOI:10.1002/jmv.10555. (2003)**

- 51 \* *Radó J*  
A fagyáspontcsökkenéstől az ozmolalitásig  
***HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA*** (ISSN: 1418-477X) 9: (1) pp. 4-13. (2005)
- 52 \* *Radó J*  
A tudomány vonzásában  
***HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA*** (ISSN: 1418-477X) 10: (2-4) pp. 137-152. (2006)

## APPENDIX 2.

A Magyar Tudományos Akadémia Magyar Tudományos Művek Tára Radó János munkássága honlapjáról. Az első tételt az alábbi listán szereplő művekben idézik.

### **Tako J , Rado JP** **ZOSTER MENINGOENCEPHALITIS IN A STEROID-TREATED PATIENT.**

***ARCHIVES OF NEUROLOGY* 12: pp. 610-612. (1965)**

Független idéző: 24 Független idéző: 2 Összesen: 26

- 1 *Crompton MR*  
***JAMA-JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION*** (ISSN: 0098-7484) 192: p. 244. (1965)
- 2 *Crompton MR*  
***LANCET*** (ISSN: 0140-6736) 2: p. 1318. (1965)
- 3 *Spiegel EA*  
Progress in neurology and psychiatry, 21 kötet  
Grune and Stratton, 1966.
- 4 *Beckman H*  
Dilemmas of drug therapy  
Saunders, 1967.
- 5 *Thies W*  
***JOURNAL OF NEUROLOGY AND PSYCHOLOGY*** 36: p. 605. (1968)  
*F Neur Psych*
- 6 *Eisen AA*  
***CANADIAN MEDICAL ASSOCIATION JOURNAL*** (ISSN: 0820-3946) 100: p. 66. (1969)
- 7 *McCormic WF*  
***ARCHIVES OF NEUROLOGY*** (ISSN: 0003-9942) 21: p. 559. (1969)
- 8 *Norris FH*  
***JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES*** (ISSN: 0022-1899) 122: p. 335. (1970)
- 9 *Singh S*  
***NEW YORK STATE JOURNAL OF MEDICINE*** (ISSN: 0028-7628) 72: p. 2094. (1972)  
*New York State Journal of Medicine*

- 10 *Hogan EL*  
**ARCHIVES OF NEUROLOGY** (ISSN: 0003-9942) 29: p. 309. (1973)
- 11 *Gardnert C*  
**JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES** (ISSN: 0022-510X) 28: p. 427. (1976)  
*J Neur Sci*
- 12 *Dolin R*  
**ANNALS OF INTERNAL MEDICINE** (ISSN: 0003-4819) 89: p. 375. (1978)
- 13 *McKendal RR*  
In: Vinken PJ, Bruyn GW (szerk.) : Infections of the Nervous System. Handbook of Clinical Neurology.. (34) Amsterdam: North-Holland Publishing Company, 1978. p. 161
- 14 *Odonell PP*  
**ARCHIVES OF NEUROLOGY** (ISSN: 0003-9942) 38: p. 49. (1981)
- 15 *Jemsek J*  
**MEDICINE** (ISSN: 0025-7974) 62: p. 81. (1983)
- 16 *Reuler JB*  
**SOUTH MED J** 77: p. 1149. (1984)
17. *Peterslu NA*  
&. 20. (1988.)  
*Sc J In Dis*
- 18 **Gilden DH**  
**NEUROLOGY** (ISSN: 0028-3878) 41: p. 1215. (1991)
- 19 *Ribot C*  
*Rev neurol* 147: p. 164. (1991)
- 20 *Scheld WM, Whitley RJ*  
Infections of the central nervous system  
Raven press, 1991.
- 21 **Gilden DH**  
**PROGRESS IN MEDICAL VIROLOGY** (ISSN: 0079-645X) 39: p. 19. (1992)  
**P Med Virol**
- 22 **Gilden DH**  
**Neurologic Complications of the Reactivation of Varicella-Zoster Virus**  
**NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE** (ISSN: 0028-4793) 342: pp. 635-645. (2000)
- 23 *Nath A, Berger JR*  
Clinical neurovirology  
New York: Marcel Dekker, 2003.
- 24 \* *Radó J*  
A fagyáspontcsökkenéstől az ozmolalitásig  
**HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA** (ISSN: 1418-477X) 9: (1) pp. 4-13. (2005)

- 25 \* *Radó J*  
A tudomány vonzásában  
*HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA* (ISSN: 1418-477X) 10: (2-4) pp. 137-152. (2006)
- 26 ***Nagel MA, Don Gilden***  
**Developments in Varicella Zoster Virus Vasculopathy**  
***Curr Neurol Neurosci Rep 16: (12) pp. 1-8. (2016)***

### APPENDIX 3.

#### Szemelvények

*a munkánkat:* Rado JP, Tako J, Geder L, Jeney E. 1965. Herpes zoster house epidemic in steroid-treated patients. Arch Intern Med 116:329-335.

#### idéző

*NASA közleményből* Satish K. Mehta, Randall J. Cohrs, Bagher Forghani, Gary Zerbe, Donald H. Gilden and Duane L. Pierson :STRESS-INDUCED SUBCLINICAL REACTIVATION OF VARICELLA ZOSTER VIRUS IN ASTRONAUTS. Source of Acquisition NASA Johnson Space Center, Journal of Medical Virology online, 2003.11.17.

**Stress-Induced Subclinical Reactivation of Varicella Zoster Virus in Astronauts**

Satish K. Mehta, Randall J. Cohrs, Bagher Forghani, Gary Zerbe, Donald H. Gilden and Duane L. Pierson

Enterprise Advisory Services Inc. (SKM) and National Aeronautics and Space Administration (DLP), Lyndon B. Johnson Space Center, Houston, Texas; Viral and Rickettsial Disease Laboratory Section of the California Department of Health Services (BF), Richmond, California; Departments of Preventive Medicine and Biometrics (GZ), Neurology (RJC, DHG) and Microbiology (DHG), University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colorado, USA

Corresponding Author: D. L. Pierson, Ph.D., Habitability and Environmental Factors Office, Mail Code SF24, NASA Johnson Space Center, Houston, TX 77058; Tel: 281-483-7166; Fax: 281-483-3058; e-mail: dpierson@ems.jsc.nasa.gov

Running Head: Subclinical VZV reactivation

Key Words: varicella-zoster virus, VZV reactivation, DNA, PCR, saliva, antibody

---

**Discussion**

Using a convenient, non-invasive method of detecting amplifiable VZV DNA from human saliva, this study showed an association between VZV reactivation and acute, nonsurgical stress in healthy individuals. Detection of VZV DNA in saliva has been used previously to establish an association between VZV reactivation and facial palsy,

Ramsay Hunt syndrome (facial palsy and zoster oticus) and zoster sine herpette (pain without rash) (Furuta et al. , 2000a; 2000b; 2001). In those disorders, real-time PCR revealed considerable day-to-day variation in VVZ DNA copy number, consistent with our findings in the astronauts examined. In fact, the low concordance between our nested PCR and real-time PCR results, based on a correlation coefficient of 0.16, might reflect sampling variation, low VVZ DNA copy number or loss of DNA during storage or shipment. However, PCR results grouped according to time of sampling (before, during and after flight) revealed a high concordance between the two PCR methods. Of interest, we also found a two to three-fold increase in circulating anti-VVZ IgG in astronauts compared to control subjects. Because we were unable to obtain a second serum specimen from astronauts weeks to months after space flight, it was not possible to demonstrate a significant change in antibody to VVZ. For example, a four-fold rise and fall in antibody to VVZ has been used as evidence of subclinical VVZ reactivation in both immunocompromised and immunocompetent individuals (Arvin et al. , 1983; Gershon et al. , 1984; Schunemann et al. , 1998). However, the combination of VVZ DNA in saliva and a higher specific antibody response in serum of the astronauts compared to control subjects further confirms subclinical reactivation of VVZ.

Two other human herpesviruses, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus, have also been shown to reactivate during and after space flight (Mehta et al., 2000; Payne et al. , 1999). Although the mechanism by which herpesviruses reactivate during space flight is unknown, the combination of gravitational changes and a confined, unfamiliar environment (extreme isolation from family in a crowded environment, lack of privacy, sleep deprivation, micro-gravity, physical and physiological stress) has been associated with increased levels of ACTH and cortisol during and after space flight (Stowe et al. , 2000; 2001 a; 2001 b).

**Multiple clinical reports also support a role for steroids in zoster. For example, a steroid-dependent asthmatic patient who received two courses of high-dose intravenous methylprednisolone at a time when she was exposed to chickenpox developed classic varicella with complications (Silk et al. , 1988). Another study reported four patients who received steroids and developed zoster with an average incubation period of 18 days (Rado et al. , 1965). Further, in a study of six zoster patients with preherpetic neuralgia (prolonged pain before rash) , two who had been taking long-term, low-dose steroids developed disseminated skin lesions with neurologic complications of zoster paresis and a fatal zoster encephalitis, respectively (Gilden et al. , 1991). Finally, steroid therapy in the week**

**before or after VVZ vaccination has been associated with an increased incidence of varicella rash (Lydick et al. , 1989).**

While additional experiments are needed to determine how stress-induced hormonal changes lead to human herpesvirus reactivation , this study adds VVZ to the list of human herpesviruses that reactivate in response to acute nonsurgical stress.

## REFERENCES

- Arvin AM, Koropchak CM, Wittek AE. 1983. Immunologic evidence of reinfection with varicella-zoster virus. *J Infect Dis* 148:200-205.
- Cohrs RJ , Barbour M, Gilden DH. 1996. Varicella-zoster virus (VVZ) transcription during latency in human ganglia: detection of transcripts mapping to genes 21, 29, 62, and 63 in a cDNA library enriched for VVZ RNA. *J Virol* 70:2789-2796.
- Cohrs RJ , Randall J, Smith J, Gilden DH, Dabrowski C, van Der Keyl H, Tal-Singer R. 2000. Analysis of individual human trigeminal ganglia for latent herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus nucleic acids using real-time PCR. *J Virol* 74:11464- 11471 .
- Forghani B. 1986. Varicella-zoster virus antibody. In: Bergmeyer H, ed. , *Methods of Enzymatic Analysis*, Vol 10, 3<sup>rd</sup> edition, Weinheim: Verlag Chemic, pp 267-284.
- Forghani B. 2000. Laboratory diagnosis of Infection. In: Arvin AM and Gershon AA, eds. , *Varicella-Zoster Virus, Virology and Clinical Management*, Cambridge, Cambridge University Press, pp351-382.
- Furuta Y, Ohtani F, Fukuda S, Inuyama Y, Nagashima K. 2000a. Reactivation of varicella-zoster virus in delayed facial palsy after dental treatment and oro-facial surgery. *J Med Virol* 62:42-45.
- Furuta Y, Ohtani F, Kawabata H, Fukuda S, Bergstrom T. 2000b. High prevalence of varicella-zoster virus reactivation in herpes simplex virus-seronegative patients with acute peripheral facial palsy. *Clin Infect Dis* 30:529-533.
- Furuta Y, Ohtani F, Sawa H, Fukuda S, Inuyama Y. 2001. Quantitation of varicella-zoster virus DNA in patients with Ramsay Hunt syndrome and zoster sine herpette. *J Clin Microbiol* 39:2856-2859.
- Gershon AA, Steinberg SP, Gelb L. 1984. Clinical reinfection with varicella-zoster virus. *J Infect Dis* 149: 137 -142.
- Gilden DH, Dueland AN, Cohrs R, Martin JR, Kleinschmidt-DeMasters BK, Mahalingam R. 1991. Preherpetic neuralgia. *Neurology* 41 : 1215-1218.
- Lydick E, Kuter BJ , Zajac BA, Guess HA. 1989. Association of steroid therapy with vaccine-associated rashes in children with acute lymphocytic leukaemia who received Oka/Merck varicella vaccine. NIA Varicella Vaccine Collaborative Study Group. *Vaccine* 7:549-553.



Mehta SK, Stowe RP, Feiveson AH, Tying SK, Pierson DL. 2000. Reactivation and shedding of cytomegalovirus in astronauts during spaceflight. *J Infect Dis* 182: 1761-1764.

Payne DA, Mehta SK, Tying SK, Stowe RP, Pierson DL. 1999. Incidence of EpsteinBarr virus in astronaut saliva during spaceflight. *Aviat Space Environ Med* 70:1211-1213.

**Rado JP, Tako J, Geder L, Jeney E. 1965. Herpes zoster house epidemic in steroid-treated patients. *Arch Intern Med* 116:329-335.**

Cary, NC: The NLMIXED Procedure. In: SAS/STAT User's Guide, Version10 SAS Institute Inc. pp 2419-2504,1999.

Schunemann S, Mainka C, Wolff MH. 1998. Subclinical reactivation of varicella-zoster virus in immunocompromised and immunocompetent individuals. *Intervirology* 41 :98-102.

Silk HJ, Guay-Woodford L, Perez-Atayde AR, Geha RS, Broff MD. 1988. Fatal varicella in steroid-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 81 :47-51 .

Stein TP, Schluter MD. 1994. Excretion of IL-6 by astronauts during spaceflight. *Am J Physiol*266:E448-452.

Stowe RP, Mehta SK, Ferrando AA, Feedback DL, Pierson DL. 2001a. Immune responses and latent herpesvirus reactivation in spaceflight. *Aviat Space Environ Med* 72:884-891.

Stowe RP, Pierson DL, Barrett ADT. 2001 b. Elevated stress hormone levels relate to Epstein-Barr virus reactivation in astronauts. *Psychosom Med* 63:891-895.

Stowe RP, Pierson DL, Feedback DL, Barrett AD. 2000. Stress-induced reactivation of Epstein-Barr virus in astronauts. *Neuroimmunomodulation* 8:51-58.

#### **Table 1 legend.**

**Yellow** rectangles indicate samples negative for VVZ DNA by both techniques, nested and real time PCR. **Green** rectangles indicate saliva samples positive for VVZ DNA by nested PCR, but negative by real time PCR. **Blue** rectangles indicate saliva samples positive for VVZ DNA by real time PCR, but negative by nested PCR. **Red** rectangles indicate saliva samples positive for VVZ DNA by both techniques, nested and real time PCR. White rectangles indicate days for which no saliva sample was available (n.a., not available). ***Numbers within blue and red rectangles denote the VVZ DNA copy number determined by real time PCR. VVZ DNA was detected in 1 % of 112 samples collected before flight, 27% of 84 samples collected during flight, and 33% of 116 samples collected after flight.***

		subject								
days		1	2	3	4	5	6	7	8	
before flight	265									
	263									
	261									
	259									
	255									
	253									
	249									
	247									
	243									
	241									
	239									
	237									
	236									
	234									
total		14	14	14	14	14	14	14	14	
during flight	2					110				
	3						<10			
	4									
	5			24						
	6					47	<10			
	7						<10			
	8						<10			
	9	<10		110			<10			
	10					25,000	<10			
	11								<10	
	12	no sample available, flight terminated					<10			
	13									
	total		9	9	9	9	12	12	12	12
after flight	1		<10	n.a.		<10	220			
	2		n.a.			<10	n.a.			
	3					n.a.	6800			
	4					330				
	5					<10	24			
	6		2	800					<10	
	7					190			55	
	8					280			600	
	9								5500	
	10					2100				
	11			6000						
	12					440				
	13									
	14							<10		
	15									
total		15	14	14	15	14	14	15	15	

## **APPENDIX 4.**

### **Orvostörténeti érdekesség**

Orvostörténeti érdekesség, hogy a közleményünkben ( ) szereplő vírusvizsgálatokat a Debreceni Egyetem Mikrobiológiai Intézetében az éppen akkor Amerikából hazatérő dr.Géder László végezte, aki Sabin professzor intézetében nyert kiképzést. A debreceni intézetvezető dr. Váczy Lajos professzor volt, aki János Kórházi főnököm, dr. Takó József, korábbi egészségügyi miniszterhelyettes, minisztériumi kollégája és személyes jó barátja volt. Ez a személyi kapcsolatenszer magyarázza, hogy Váczy Lajos professzor hajlandó volt a pályaudvaron tőlem átvenni és a „hona alatt” a vírus anyagot debreceni intézetébe szállítani.