

Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy v Praze

Katedra parazitologie



Migrace a patogenita neurotropních helmintů

Migration and pathogenicity of neurotropic helminths

Bakalářská práce

Václav Pech

Školitel: Prof. RNDr. Petr Horák, Ph.D.

Praha 2010

Děkuji svému školiteli prof. RNDr. Petru Horákovi, Ph.D. za odborné vedení, ochotu mi vždy poradit a trpělivost. Děkuji svým rodičům za plnou podporu během bakalářského studia a dále Markovi, Mišce a Maxovi za příjemně strávené chvíle odreagování.

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci vypracoval sám, a to také stvrzuji svým podpisem:

.....

ABSTRAKT

Neurotropismus helmintů lze pozorovat v jejich mezihostitelích, paratenických a definitivních hostitelích. Tito helminti využívají nervovou soustavu k migraci tělem hostitele, mohou zde také dospívat a rozmnožovat se. Neurotropní helminty lze najít jak mezi motolicemi (*Diplostomum baeri*, *D. phoxini*, *Ornithodiplostomum ptychocheilus*, *Trichobilharzia regenti*) a tasemnicemi (*Taenia multiceps*, *T. solium*), tak hlísticemi (*Angiostrongylus cantonensis*, *Elaphostrongylus cervi*, *Parelaphostrongylus tenuis*, *Baylisascaris procyonis*). Přítomnost těchto helmintů v NS způsobuje (často s podílem imunitního systému hostitele) neurologické či jiné patologické změny. Nakažení hostitelé pak často hynou. Někteří neurotropní helminti (*A. cantonensis*, *B. procyonis*, *T. solium*, *T. multiceps*) mohou nakazit i člověka.

ABSTRACT

A neurotropism of helminths can be observed in their intermediate, paratenic and definitive hosts. Neurotropic helminths migrate through the nervous tissue, where maturation and reproduction can take place. The neurotropic helminths can be found in the family of trematodes (*Diplostomum baeri*, *D. phoxini*, *Ornithodiplostomum ptychocheilus*, *Trichobilharzia regenti*), cestodes (*Taenia multiceps*, *T. solium*) and nematodes (*Angiostrongylus cantonensis*, *Elaphostrongylus cervi*, *Parelaphostrongylus tenuis*, *Baylisascaris procyonis*). Presence of these helminths in the nervous tissue can (usually with contribution of the immune system) lead to neurological or other pathological changes: the infected hosts can die. Some of the neurotropic helminths (*A. cantonensis*, *B. procyonis*, *T. solium*, *T. multiceps*) can infect humans as well.

Klíčová slova: Nervová soustava, motolice, tasemnice, hlístice, mezihostitel, paratenický hostitel, definitivní hostitel.

Keywords: Nervous tissue, trematodes, cestodes, nematodes, intermediate host, paratenic host, definitive host.

OBSAH

1. ÚVOD	1
2. MEZIHOSTITELÉ.....	2
2.1. Migrace a patogenita <i>T. multiceps</i>	2
2.2. Migrace a patogenita <i>T. solium</i>	3
2.3. Motolice <i>D. baeri</i> , <i>D. phoxini</i> a <i>O. ptychocheilus</i> a jejich biologie	5
3. DEFINITIVNÍ HOSTITELÉ.....	8
3.1. Způsoby nákazy definitivního hostitele.....	8
3.2. Migrace <i>T. regenti</i> v definitivním hostiteli.....	8
3.3. Patogenita <i>T. regenti</i>	9
3.4. Přenos neurotropních hlístic do definitivního hostitele	11
3.5. Životní cyklus <i>A. cantonensis</i>	11
3.6. Migrace <i>A. cantonensis</i> v definitivním hostiteli.....	11
3.7. Patogenita <i>A. cantonensis</i>	12
3.8. Životní cyklus <i>E. cervi</i> a <i>P. tenuis</i>	13
3.9. Migrace <i>E. cervi</i> a <i>P. tenuis</i> v definitivním hostiteli	13
3.10. Patogenita <i>E. cervi</i>	14
3.11. Patogenita <i>P. tenuis</i>	15
4. PARATENIČTÍ HOSTITELÉ	16
4.1. Migrace a patogenita <i>B. procyonis</i>	16
5. ZÁVĚR.....	18
6. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	19

1. ÚVOD

V nepřeberném množství patogenů existují helminti, kteří v určité části svých životních cyklů využívají nervovou soustavu hostitelů. Neurotropismus u helmintů je relativně málo častý, mnohdy ne zcela probádaný jev. Lze se s ním setkat při vývoji helmintů jak v mezihostitelích, tak v definitivních a paratenických hostitelích. Jejich nervovou soustavou larvální stadia migrují, mohou v ní rovněž dospívat a následně se zde rozmnožovat. Výskytem v určitých oblastech nervové soustavy mohou neurotrovní helminti ovlivňovat chování hostitelů nebo způsobovat patologické změny, které jsou mnohdy závažné a mohou vést ke smrti. Tím vším neurotrovní helminti (resp. jejich larvální stadia) zvyšují pravděpodobnost, že nakazí definitivní hostitele, a tedy že dokončí své životní cykly.

Cílem této bakalářské práce je shromáždit a shrnout dosavadní poznatky o migraci a patogenitě neurotrovních helmintů v nakažených hostitelích.

2. MEZIHOSTITELÉ

Snahou této kapitoly je poukázat na problematiku vztahu neurotropní helmint – meziphostitel, a také u několika konkrétních neurotropních helmintů shrnout poznatky především o migraci a patogenitě v jejich meziphostitelích. Tato práce je s ohledem na téma diplomové práce (migrace motolice *Trichobilharzia regenti* tělem obratlovce – kachny) věnována pouze meziphostitelům – obratlovcům. Chování neurotropních helmintů v bezobratlých meziphostitelích je podstatně odlišné a pro mou navazující diplomovou práci ne zcela potřebné.

Meziphostitel (MH) je organismus, ve kterém se helmint vyvíjí do dalšího larválního stadia. V meziphostiteli může docházet k asexuálnímu namnožení těchto stadií nebo ke vzniku vývojových stadií infekčních pro definitivního hostitele (DH). Velmi často je přenos parazita z meziphostitele do definitivního hostitele úzce spjat s potravním řetězcem.

V životním cyklu helmintů může být různý počet meziphostitelů. Pro tuto práci jsou však důležité meziphostitelé, ve kterých helminti buď migrují nervovou soustavou do místa své finální lokalizace, nebo kterým nervová soustava slouží jako finální lokalizace (*Ornithodiplostomum ptychocheilus* – v obou případech, *Diplostomum baeri*, *D. phoxini*, *Taenia multiceps* a *Taenia solium*).

Takovými meziphostiteli bývají v případě motolic ryby a v případě tasemnic savci (přežvýkavci, prasata, popřípadně člověk). K infekci MH a DH dochází u tasemnic a motolic, kterým se v této kapitole věnujeme, rozdílnými způsoby, které jsou v této kapitole uvedeny níže společně s jejich životními cykly.

V životním cyklu následujících dvou neurotropních tasemnic se nachází na rozdíl od výše zmíněných motolic pouze jeden meziphostitel.

2.1. Migrace a patogenita *T. multiceps*

V případě tasemnice *T. multiceps* (kmen Platyhelminthes, třída Cestoda, čeleď Taeniidae) slouží za MH nejčastěji ovce, ale k nákaze může dojít i u jiných přežvýkavců (Varcasia a kol., 2009). Tito MH se nakazí požitím vajíček obsahujících hexakanty (onkosféry). V tenkém střevě vajíčka vlivem trávicích enzymů ztrácí své obaly a vylíhlé hexakanty pak následně penetrují střevní stěnu. Pomocí svých háčků a produktů exkrečně – sekrečního systému migrují do krevního oběhu, kterým jsou zaneseny do tělních orgánů MH (mozek, mícha, oči, podkožní a svalová tkáň). Pouze v centrální nervové soustavě (CNS) MH dochází k přeměně hexakantů na cystická stadia – metacestody, resp. *coenurus cerebrealis* (Lange, 1983). Tato vývojová stadia dosahují relativně velkých rozměrů (až několika centimetrů v průměru) (Rissi a kol., 2008). Jsou vyplněna rosolovitou tekutinou a obsahují stovky protoskolexů, které vznikají asexuálním množением na vnitřní stěně „cysty“. Protoskolexy jsou larvy infekční pro DH, kteří se jimi nakazí konzumací infikovaného MH. V DH (psovité šelmy) žijí tyto tasemnice v tenkém střevě, kde se rozmnožují a produkují vajíčka (Ozmen a kol., 2005).

Taenia multiceps je tasemnice, která je příčinou vážných patologických změn v meziphostitelích. Snižuje šance MH na únik před predátory, nakažená zvířata se také vyskytují mimo stádo (kde se dá předpokládat absence varovných signálů). DH požírající mršiny se snadno nakazí meziphostitelem, pro kterého byla infekce fatální.

Nákaza meziphostitelů *T. multiceps* může být akutní, přechodná a chronická (Edwards a Herbert, 1982). Akutní nákaza je typická pro mladší jedince staré několik týdnů. Je způsobena penetrací hexakantů do nervové soustavy a jejím následným poškozením migrací hexakantů a imunitním systémem MH (viz níže). Larvy, které jsou krevním oběhem zaneseny do jiných tělních orgánů MH (kosterní svalstvo, srdce, slinivka břišní, játra, ledviny), v těchto orgánech způsobují léze (granulomy)

a zanechávají zde nekrotické migrační cestičky (Lange, 1983). Během akutní nákazy ale může dojít k odumření larev a ke kompletnímu zotavení MH (Edwards a Herbert, 1982).

Při akutní fázi nákazy dochází v CNS (činností eosinofilů, neutrofilů a makrofágů) k vypuknutí zánětlivé reakce. Také v CNS pak vznikají léze (Bussel a kol., 1997; Ozmen a kol., 2005; Rissi a kol., 2008) a nekrózy lokálních cév (Lange, 1983). Typickými příznaky akutní infekce *T. multiceps* jsou lhostejnost, pyrexie, encephalitis, křeče, koma, osteomyelitis, meningitis, leptomeningitis a smrt (Ozmen a kol., 2005; Skerritt a Stallbaumer, 1984). Na výsledné patologii se také podílí sekundární bakteriální infekce (např. listerióza) (Skerritt a Stallbaumer, 1984) rozvíjející se v mozku.

Nakažená zvířata, která přežijí akutní fázi nákazy, následně procházejí přechodnou fází. Přechodná fáze je charakteristická přeměnou hexakantů na metacestody a jejich následným vývojem. Také v této fázi může docházet k odumírání larválních stadií *T. multiceps* (Edwards a Herbert, 1982). Po přechodné fázi nákazy následuje fáze chronická.

Chronická fáze nákazy je obvyklá pro zvířata stará několik měsíců. Vzniká nejdříve kolem 50. DPI a trvá 2 – 42 dnů (Edwards a Herbert, 1982). Chronická fáze nákazy je způsobena mechanickým poškozením nervové tkáně rostoucími metacestody. Poškozené tkáně následně atrofují (Lange, 1983; Ozmen a kol., 2005). První příznaky jsou behaviorální (změna držení hlavy, manéžový pohyb, odlišný způsob chůze a změna návyků při pastvě) (Skerritt a Stallbaumer, 1984). U napadených MH může docházet k fibrotizaci nervové tkáně, slepotě, epilepsii, arteritis, leukoencefalomalacii a meningoencephalitis (Ozmen a kol., 2005; Sabbatani a kol., 2004). Podobně jako u infekce *T. solium* mohou metacestodi ucpávat ventrikulární systém a zvyšovat tak intrakraniální tlak (Christodoulopoulos, 2007). Patologické projevy chronické fáze infekce úzce souvisí s lokalizací metacestodů v CNS (např. převládající zrakový deficit pozitivně koreluje s kontralaterálním výskytem cysty v mozku) (Skerritt a Stallbaumer, 1984). Při napadení mozečku se u infikovaných zvířat objevuje nekoordinovanost pohybů. Paralýza zadních nohou je typická pro MH s metacestody v míše (Ozmen a kol., 2005). Pokud je invadován koncový mozek, metacestodi se obvykle vyskytují jen v jedné mozkové hemisféře (Edwards a Herbert, 1982). Relativně často se metacestodi také vyskytují v mozkovém kmeni (Christodoulopoulos, 2007). Někdy jsou zralí metacestodi zabiti neutrofily dříve, než dojde ke vzniku patologických projevů (Edwards a Herbert, 1982), v jiných případech naopak může docházet k náhlým úhynům u zjevně zdravých MH (Edwards a Herbert, 1982).

Tasemnice *T. multiceps* může napadat i lidi (je popsáno kolem sta případů) (Scala a Varcasia, 2006). U infekcí lidí tímto parazitem (především v rozvojových státech) jsou popsány případy obřích cyst (mohou mít až 13 cm v průměru) v mozku nakažených osob (Benifla a kol., 2007). Pro takové infekce je typická nevolnost, zvracení, bolest hlavy a arteritis. S invadováním nervového parenchymu anebo se šířením parazita cestami mozkomíšního moku může u pacientů vznikat arachnoiditis, ependymitis (zánět mozkového ependymu, který vystýlá mozkové dutiny) a epilepsie (Benifla a kol., 2007; Sabbatani a kol., 2004).

Taenia multiceps je velmi patogenní helmint, který může zejména v rozvojových státech představovat zdroj nákazy i pro člověka. Tato tasemnice je rovněž nezanedbatelná příčina ekonomických ztrát.

2.2. Migrace a patogenita *T. solium*

Definitivním hostitelem *T. solium* (kmen Platyhelminthes, třída Cestoda, čeleď Taeniidae) může být (na rozdíl od *T. multiceps*) pouze člověk. Mezihostiteli této tasemnice jsou prasata (v některých případech ale i lidé, viz níže).

Pokud prase pozře vajíčka nebo proglotidy této tasemnice, dochází podobně jako u *T. multiceps* k invadování krevního systému. V některých tělních orgánech (viz níže) pak hexakanty ztrácejí háčky

a během asi dvou měsíců získávají měchýřovitý tvar – přeměňují se na cystické stadium (cysticercus). Cysticercus je životaschopný po několik let. V DH se dospělé tasemnice nacházejí v tenkém střevě, kde dochází k produkci a uvolňování proglotidů, které obsahují infekční vajíčka (Prasad a kol., 2008).

Taenia solium je dobrým příkladem parazita, který DH způsobuje asymptomatické či mírné infekce, ale pro MH jsou infekce velmi vážné a mohou končit i jeho smrtí.

U lidí (DH) nakažených tasemnicí *T. solium* propuká taenióza, při které se u nakažených pacientů mohou objevit průjmy, bolesti břicha, ztráta chuti k jídlu, popřípadně i anémie (De Simone a kol., 2004). Ve stolici jsou přítomné proglotidy s infekčními vajíčky.

Vzhledem k podobné anatomii a fyziologii prasete a člověka se člověk může stát také mezihostitelem (cysticercóza), a to hned několika způsoby: (i) pozřením vajíček s kontaminovanou potravou, (ii) vnější autoinfekcí fekálně-orální cestou u lidí s taeniózou a (iii) vnitřní autoinfekcí při taenióze, kdy se vajíčka dostávají reverzní peristaltikou z tenkého střeva do žaludku (Prasad a kol., 2008 – cit. dle Rabiela – Cervantes a kol., 1982). Při nákaze vajíčky se ustanovuje asymptomatická perioda, které může trvat i několik let nebo dokonce celý život člověka (Pal a kol., 2000).

Pokud hexakanty *T. solium* invadují nervovou soustavu, dochází k neurocysticercóze (NCC). NCC je v rozvojových státech nejčastější příčina epileptických záchvatů a onemocnění nervové soustavy (Carpio a Hauser, 2009). Jedná se o pomalé chronické onemocnění, jehož příznaky a doba objevu prvních symptomů jsou variabilní. Závisí na počtu cysticerků, jejich velikosti, lokalizaci v mozku a stadiu vývoje (Ito a kol., 2006; Noujaim a kol., 1999). Důležitým faktorem je také intenzita imunitní reakce hostitele na přítomnost degenerujících cysticerků. Imunitní systém hostitele je u NCC zodpovědný za většinu symptomů. U pacientů s imunodeficitem (např. s HIV), je proto NCC asymptomatická nebo mírného charakteru (Parija a Gireesh, 2009; White a kol., 1995).

Cysticerky (*cysticercus cellulosae*) se mohou vyskytovat v nervovém parenchymu, v bazálních cisternách, ve ventrikulech a vzácně i v míše (Noujaim a kol., 1999). Ventrikulární a cisternální cysticerky jsou považovány za maligní (Ito a kol., 2006). Parenchymální cysticerky procházejí během NCC čtyřmi stadii vývoje. Vesikulární stadium (žijící cysticercus) vzniká z hexakantu. Toto stadium je plně vyvinuté během 3 – 12 měsíců a uvnitř obsahuje skolex. Nachází-li se toto stadium v nervovém parenchymu, nevyvolává imunitní odpověď ze strany MH (Fleury a kol., 2004). Kolem tohoto stadia se může (ale ne vždy) vyskytovat mírný edém (Noujaim a kol., 1999) a u některých pacientů záchvaty (Ito a kol., 2006). Koloidální stadium je degenerující stadium cysticerků. Vlivem imunitního systému vzniká kolem přítomného parenchymálního edému fibrotická kapsule. Cysticerky mohou asymptomaticky degenerovat po dlouhý čas (Fleury a kol., 2004) nebo může jejich přítomnost vyvolat encephalitis (Noujaim a kol., 1999). Následuje granulární nodulární stadium, které je stadiem ustupujícího cysticerků, který začíná kalcifikovat. Posledním stadiem je nodulární kalcifikované stadium, kolem kterého je (granulomatózní) léze již minimální (Noujaim a kol., 1999). Cysticerky kalcifikují vlivem osteopontinu, který pravděpodobně hraje nezbytnou úlohu při formování granulomů a kalcifikaci. Produkce osteopontinu je životaschopnými cysticerkami inhibována (Wang a kol., 2008a).

Cysticerky v cisternách mozkomíšního moku mohou dorůst větších rozměrů (zejména invadováním laterální rýhy koncového mozku) (Ito a kol., 2006) než parenchymální cysticerky, protože jejich růst není omezován okolním nervovým parenchymem (Garcia a Del Brutto, 2003). Bývají často příčinou vzniku hydrocefalu, jelikož narušují přirozené proudění mozkomíšního moku (Ito a kol., 2006). Hydrocefalus však může být způsoben i arachnoiditis (zánětem pavučnice) nebo intraventrikulárně (především ve 4. ventrikulu) se vyskytujícím cysticerkem (Ito a kol., 2006; Noujaim a kol., 1999). Míšní cysticerky se mohou nacházet přímo v míše nebo v jejím subarachnoidním prostoru, kde způsobují arachnoiditis (Garcia a Del Brutto, 2003; Noujaim a kol., 1999). Subarachnoidní cysticerky mohou v CNS indukovat tloušťnutí měkkých mozkomíšních plen, fibrotizaci a zánětlivou reakci. Dojde-li k zánětu cév, může se u pacientů sekundárně vyvinout meningitis, obrna kranálních nervů nebo mozkové infarkty (Ito a kol., 2006).

Mimo CNS jsou známé i případy výskytu cysticerků v očích, případně v okoohybných svalech. Při takových nákazách dochází k obtížnému a bolestivému pohybu očními, poklesu očního víčka a slepotě (Basu a kol., 2009). Cysticerky se mohou encystovat i v podkoží (asymptomatické) nebo kosterních svalech (způsobují bolest svalů, slabost, pseudohypertrofii), pohrudnici, peritoneu a srdci (Prasad a kol., 2008 - cit dle Shankar a kol., 1994).

Neléčená NCC je velmi závažné a bolestivé onemocnění, které zpravidla končí doživotním handicapem nebo smrtí pacientů. Především v zemích, kde dochází k těsnému soužití lidí a prasat, a kde se vyskytují nízké hygienické podmínky, představuje *T. solium* vážný zdravotnický problém. Náklady na léčbu často převyšují finanční možnosti nakažených osob nebo nejsou dostupná adekvátní léčiva. Nezanedbatelné z epidemiologického měřítka jsou i importy do vyspělejších států.

Hexakanty tasemnic *T. solium* a *T. multiceps* invadují CNS nespecificky. Jejich migrace, přítomnost a následná přeměna v metacestydy způsobují mezihostitelům velmi vážná a bolestivá poškození CNS. Neléčená infikovaná zvířata obvykle umírají a parazit se snáze přenáší do DH.

Naproti tomu motolice *D. baeri*, *D. phoxini* a *O. ptychocheilus* se v CNS napadených ryb vyskytují pravidelně - v oblastech mozku klíčových pro sensomotoriku. Přesto, že tyto rody motolic využívají odlišné cesty migrace do finální lokalizace v MH (CNS), jejich lokalizace zde je velmi podobná.

2.3. Motolice *D. baeri*, *D. phoxini* a *O. ptychocheilus* a jejich biologie

Životní cyklus motolic rodu *Diplostomum* a *Ornithodiplostomum* (kmen Platyhelminthes, třída Trematoda, čeleď Diplostomatidae) je v mnohém podobný. Prvními mezihostiteli jsou vodní plži, kteří jsou aktivně penetrováni prvním vývojovým stadiem parazita (miracidium), které se vylíhlo z vajíčka. Miracidia motolice *O. ptychocheilus* napadají např. *Physa gyrina* (Hoffman, 1960). Prvními mezihostiteli motolic *D. baeri* a *D. phoxini* jsou např. *Radix peregra*, *Stagnicola palustris* a *S. p. elodes* (Ballabeni, 1995; Hoffman a Hundley, 1957). V plžích dochází k přeměně miracidíí na sporocysty, které po asexuální reprodukci dávají vznik cercáriím. Cercárie opouští prvního MH a ve vodním prostředí aktivně penetrují druhého MH (ryby). Ve druhých MH se cercárie přeměňují na metacercárie (odhazují ocásek), které migrují do centrální nervové soustavy (CNS), kde „vyčkávají“ na ulovení MH definitivním hostitelem. V DH parazitují tyto motolice ve střevech, kde dochází k produkci vajíček.

Migrace motolic *D. baeri* a *D. phoxini* ve druhém MH (*Phoxinus phoxinus*, *Eucalia inconstans*, *Microgadus tomcod*, *Oncorhynchus mykiss*) (Hoffman a Hoyme, 1958; Poulin a kol., 1999; Bahgaei, 1981) začíná aktivní penetrací kůže. Cercárie nejčastěji penetrují hlavovou oblast ryb. Z kůže metacercárie (pro takto migrující stadium se někdy používá i název „diplostomulum“) migrují svalovinou a podkožními tkáněmi do krevního řečiště (první metacercárie se zde objevují již 35 min PI) (Hoffman a Hundley, 1957). Metacercárie *D. spathaceum* (jedná se o příbuzného helminta *D. baeri* a *D. phoxini*, ne však helminta neurotropního) migrují do cév s vyšší koncentrací glukózy než jaká je v okolních tkáních, ale která je zároveň vyšší než u artérií. Tyto metacercárie jsou rovněž atrahovány peptidy obsahujícími arginin. Při migraci kranialním směrem metacercárie *D. spathaceum* následují rostoucí gradient chloridových iontů (Haas a kol., 2007). Dosáhnou-li metacercárie krevní cévy, migrují první DPI do mozku (Hoffman a Hundley, 1957; Rees, 1955b), kam se metacercárie pravděpodobně mohou dostávat i přímo měkkými částmi lebky nebo po kranialních nervech (Hoffman a Hoyme, 1958). V CNS se metacercárie *D. baeri* a *D. phoxini* nacházejí zejména v prodloužené míše a v optických lalokách a jejich ventrikulech (Barber a Crompton, 1997; Hoffman a Hoyme, 1958).

Často se metacerkárie také vyskytují pod mozkovými plenami (Hoffman a Hundley, 1957), resp. pod epitelem pokrývajícím povrch mozku (Rees, 1955a). Metacerkárie *D. phoxini* často invadují i mozeček, anteriorní část míchy nebo 3. a 4. ventrikulus (Rees, 1955a).

Metacerkárie *O. ptychocheilus* v rybích MH (*Pimephales p. promelas*, *Notropis cornutus frontalis*, *Semotilus a. atromaculatus*, *Boelosoma n. nigrum*) (Hoffman, 1958) migrují také do lebeční dutiny. Pro tuto migraci nepoužívají metacerkárie krevní řečiště, ale nervovou soustavu hostitele (Hendrickson, 1979; Matisz a kol., 2009). Migrace *O. ptychocheilus* v MH také začíná penetrací cercárií (penetrovány jsou nejčastěji báze ploutví, skřele a prostor mezi šupinami; hlavovou oblast penetruje téměř 60% cercárií). Některé penetrují i oči (Hendrickson, 1979). Již během 15 min PI se metacerkárie nacházejí v kůži a podkoží (Matisz a kol., 2009). Metacerkárie odtud migrují do svalové a pojivové tkáně a posléze invadují kraniální (optický nerv, bloudivý nerv atd.) (Matisz a kol., 2009) a míšní nervy. Hendrickson (1979) metacerkárie v těchto nervech a přilehlých gangliích spatřil 2 – 8 hod PI, Matisz a kol. (2009) 15 min – 4 hod PI. Míšní a kraniální nervy představují dvě různé cesty do mozku. Kranialními nervy se metacerkárie dostávají do mozku přímo. Metacerkárie využívající míšními nervy migrují do mozku neurálním kanálem (migrace neurálním kanálem z ocasní oblasti se zdá být nejrychlejší cestou) nebo míchou (Hendrickson, 1979). Ikdyž se metacerkárie v mozku ryb nacházejí ve všech oblastech (Hendrickson, 1979), selektivně vyhledávají zejména dvě oblasti. Jedná se o optické laloky a mozeček (mezi 3. – 8. hod PI se v mozečku nachází 36% metacerkárií; mezi 12 - 16 hod PI se v mozečku a optických lalokách nachází 88% metacerkárií) (Matisz a kol., 2009), kam migrují přes prodlouženou míchu a mozkový kmen. Pro migraci z míchy do mozkového kmene využívají metacerkárie specifické nervové dráhy vedoucí z míchy – tzv. „střední podélný svazek“ (mediální longitudinální fascikulus). Dostanou-li se metacerkárie do mozkového kmene, k další migraci využívají jiné nervové dráhy – dráhy tektobulbární, které směřují do laterální části optických laloků – do vrstvy zvané „stratum marginale“. Tuto část optických laloků metacerkárie preferují nejvíce (druhým týdnem PI se zde nachází až 90% metacerkárií) (Conn a kol. 2008; Matisz a kol., 2009). Zde metacerkárie do asi 14 DPI rostou a poté se přesouvají do přilehlých mozkových plen (42. DPI se téměř všechny metacerkárie nacházejí zde), kde mají vhodné podmínky - přítomné fibroblasty (So a Wittrock, 1982) a prostor - pro encystaci (Matisz a kol., 2009). Migrační cesta *O. ptychocheilus* je nenáhodná a jasně definovaná. O tomto faktu svědčí i vysoká úspěšnost migrace, kterou do 48 hod PI dokončuje 100% metacerkárií (Hendrickson, 1979).

V mozku MH vznikají, ze strany těchto motolic více či méně aktivně, dlouhotrvající stadia. Tato stadia zde podobně jako metacercodii *T. solium* a *T. multiceps* „vyčkávají“ na přenos do DH.

Dokončí-li metacerkárie *O. ptychocheilus* úspěšně migraci do CNS, začnou se encystovat. Metacerkárie *O. ptychocheilus* se encystují v mozkových plenách nebo méně často v nervové tkáni (Hendrickson, 1979; Matisz a kol., 2009). Nejvíce jich je nacházeno na povrchu optických laloků, mozečku a mozkového kmene (Hendrickson, 1979; Radabough, 1980).

Během encystace lze u metacerkárií *O. ptychocheilus* pozorovat tři fáze (Sandland a Goater, 2000): fáze růstu, fáze encystace a fáze zpevnování vytvořené cysty. Při fázi růstu (0. – 4. týden PI) dochází k maximálnímu růstu parazita (až na dvojnásobek původní velikosti těla). Fáze encystace probíhá během 2. – 4. týdne PI. V této fázi se mezi parazitem a tkáněmi hostitele nejprve začíná tvořit mezera, která je vyplněna dlouhými vláknitými mikrovily parazita (mizí kolem 28. DPI). Tyto mikrovily rozpouští mozkovou tkáň hostitele a vytvářejí prostor pro vznikající cystu (Goater a kol., 2005). V poslední fázi encystace dochází k redukci velikosti těla až o 50% (Sandland a Goater, 2000). Dokončené cysty mají dvě vrstvy. Vnější vrstva cysty je tvořena zploštělými fibroblasty hostitele, které enkapsulují parazita. Vnitřní vrstva vzniká z nebuněčných složek, resp. ze sekretů tegumentu parazita. Mezi vnitřní vrstvou a tegumentem parazita se nachází vláknitý glykokalyx (So a Wittrock, 1982). Velikost a rychlost tvorby vznikajících cyst je ovlivněna intenzitou infekce a velikostí mozkovny hostitele (Sandland a Goater, 2000).

Někdy se až 100% metacerkárií *O. ptychocheilus* encystuje v lebeční dutině (Hendrickson, 1979; Hoffman, 1958). V jiných případech dochází k majoritnímu invadování i dalších orgánů (oči – do nich se mohou dostat i přímou penetrací z vnějšího prostředí; labyrint sluchových orgánů, břišní dutina, pojivové tkáně, svalovina) (Hoffman, 1958; Hendrickson, 1979). Tento jev může být způsoben odlišnými biochemickými vlastnostmi jednotlivých mezihostitelských druhů nebo existencí dvou morfologicky si velmi podobných druhů *O. ptychocheilus* (Radabough, 1980).

Metacerkárie *Diplostomum* se v CNS na rozdíl od *O. ptychocheilus* neencystují, ale jsou enkapsulovány hostitelovými buňkami. Na jejich enkapsulaci se s největší pravděpodobností podílejí hlavně astrocyty. Velmi často přítomnými buňkami jsou kolem metacerkárií i granulocyty (především v prodloužené míše a v optických lalokách). Tkáň hostitele obklopující metacerkárie lze rozdělit do dvou vrstev. Vnitřní vrstva přiléhající k metacerkáriím je velmi narušená, granulocyty zde mají zploštělý tvar a degenerují. Tato vrstva obsahuje mnoho vakuolizovaných buněk, které pravděpodobně hrají určitou roli při regeneraci poškozené tkáně. Vnější vrstva bývá méně poškozena a degenerace granulocytů zde ustává se vzdáleností od metacerkárií (Baghei, 1981; Dezfuli a kol., 2007). Metacerkárie *D. phoxini* (a pravděpodobně i *D. baeri*) se mohou v MH vyskytovat i mimo lebeční dutinu. Dost často se jedná o oči ryb. Ve sklivcové komoře jsou metacerkárie aktivní velmi málo, zatímco metacerkárie v čočkách jsou nehybné a mají protažený tvar těla (Rees, 1955a).

Mezihostitelé jsou zejména zpočátku k přítomnosti metacerkárií relativně tolerantní (Goater a kol., 2005; Hoffman a Hoyme, 1958), avšak ne zcela bez patologických změn.

Metacerkárie *D. baeri* a *D. phoxini* přítomné v CNS představují pro svého hostitele značnou zátěž. Během migrace se larvy (*D. baeri*) živí okolními tkáněmi (Hoffman a Hoyme, 1958) a v mozku rostoucí metacerkárie způsobují poškození nervové tkáně. Následně dochází k jejímu úbytku, narušení celistvosti a nekróze. Pro takto poškozenou nervovou tkáň je typická přítomnost tzv. „rodlet cells“. Jedná se o buňky, které jsou pravděpodobně příbuzné jiným rybím imunitním buňkám a jsou nacházeny v mozcích (nejčastěji v epitelu pokrývajícím ventrikuly optických laloků, dále pak na povrchu ventrikulů optických laloků a na okrajích mozečku) infikovaných ryb (Dezfuli a kol., 2007).

Metacerkárie *D. baeri* 3. DPI hojně migrují do části mozku zvané „choroid plexus“ (jedná se o prostor mezi lebkou a mozkiem). Zde se přítomností metacerkárií objevuje nádoru podobná struktura. Tento „nádor“ vzniká (11. DPI) nárůstem sloupcovitého epitelu, který tloustne, stává se hyperplastickým a uvnitř něj se nacházejí makrofágy, které obklopují metacerkárie (kolem metacerkárií se nevyskytuje jiný typ buněk). Tyto makrofágy se nacházejí v trávicí soustavě metacerkárií, proto je usuzováno, že se metacerkárie těmito buňkami živí (Hoffman a Hoyme, 1958).

U juvenilních ryb se lebka vlivem velkého počtu encystujících metacerkárií *O. ptychocheilus* v mozku deformuje a získává vypouklý tvar. Tyto změny se vysvětlují tím, že (i) lebka tvoří překážku přirozenému růstu metacerkárií, nebo (ii) že jde o opožděnou reakci na vývoj larev před jejich encystací. Může to být rovněž způsobeno (iii) zánětlivou imunitní odpovědí či (iv) zásahem do cirkulace CSF a následným zvýšením intrakraniálního tlaku (Sandland a Goater, 2001). V mozkových plenách navíc vzniká zánět, který je nejvíce intenzivní 4. – 6. týden PI a který ustupuje s 9. týdnem infekce (Matisz a kol., 2009).

Metacerkárie výše zmíněných parazitů se v rybách během jejich života hromadí (Barber a Crompton, 1997). Přirozené nákazy ryb mohou čítat až 1 120 metacerkárií (Bibby, 1972). V nervové soustavě jsou metacerkárie schopné přežít řadu let (Barber a Crompton, 1997 - cit dle Donges, 1969). Přítomnost parazita, poškození nebo naopak rapidní regenerace narušené nervové tkáně v senso – motorických oblastech mozku (optické laloky, mozeček, prodloužená mícha) ovlivňuje optomotorickou odpověď ryb (infikované ryby se točí jedním směrem a plavou k hladině) (Dezfuli a kol., 2007; Shirakashi a Goater, 2002), rozpoznávání potenciálních partnerů, kořisti a predátorů.

Úspěšná nákaza MH je jednou z klíčových událostí života parazita. Dalším významným krokem, který vede k uzavření životního cyklu je přenos z MH do DH.

3. DEFINITIVNÍ HOSTITELÉ

Ačkoli mají všichni helminti ve svém životním cyklu definitivního hostitele (DH), tato kapitola je zaměřena pouze na takové helminty, u kterých je jejich biologie nějakým způsobem asociovaná s nervovou soustavou DH. Může se jednat o migraci nervovou soustavou, nebo může nervová soustava sloužit jako místo, kde se helminti vyvíjejí a kde žijí.

Definitivním hostitelem je živočich v životním cyklu helminta, ve kterém dochází k jeho pohlavnímu rozmnožování a k produkci vajíček a larválních stadií. Děje se tak v místě finální lokalizace. V případě neurotrofních helmintů mohou být těmito lokalizacemi např. nazální dutina ptáků (*Trichobilharzia regenti*), prostor pod mozkomíšními plenami CNS jelenovitých (*Elaphostrongylus cervi*, *Parelaphostrongylus tenuis*) nebo plíce krys (*Angiostrongylus cantonensis*). Tito helminti nemají ve svém životním cyklu zahrnutého druhého mezihostitele (MH), a tak migrace třetího larválního stadia (L3) (*A. cantonensis*, *E. cervi*, *P. tenuis*) a schistosomul (*T. regenti*) probíhá v DH, což je obvykle důvodem jejich patogenity. V průběhu migrace definitivním hostitelem L3 (resp. čtvrté larvální stadium – L4) a schistosomuly dospívají.

Společně pro výše uvedené helminty je, že jako MH v jejich životních cyklech figurují plži. V těchto MH vznikají stadia, která jsou infekční pro DH. V případě hlístic zde dochází k dalšímu vývoji prvního larválního stadia (L1), které do MH aktivně penetrovalo nebo jím bylo pozřeno. Z L1 v MH postupně vznikají infekční L3. MH motolice *T. regenti* (*Radix peregra peregra*, *R. p. ovata*, vhodnými experimentálními MH jsou rovněž *R. lagotis* a *R. labiata*) (Horák a kol., 1998a; Huňová, 2008) jsou ve vodě aktivně penetrování miracidii, která se v nich přemění na mateřské sporocysty. Z těch později vznikají asexuálním namnožením dceřiné sporocysty, které slouží k produkci cercárií.

3.1. Způsoby nákazy definitivního hostitele

Z MH se infekční stadia výše uvedených helmintů přenášejí do DH dvěma odlišnými způsoby. DH hlístic *P. tenuis*, *A. cantonensis* a *E. cervi* se nakazí, pokud pozře infikovaného plže. Naproti tomu cercárie *T. regenti* (kmen Platyhelminthes, třída Trematoda, čeleď Schistosomatidae) ve vodě aktivně penetrují DH (*Anas platyrhynchos*, *Cairina moschata*) (Horák a kol., 1998a). Při penetraci DH se cercárie přeměňují na další stadium – schistosomulum. Toto stadium již nemá ocásek (u příbuzné motolice *T. ocellata* popsal Haas a Roemer, 1998) ani povrchový glykokalyx (popsal Horák a kol., 1998b u příbuzné motolice *T. szidati*). Schistosomul je stadium, které z místa penetrace migruje do nazální dutiny. Pro tuto migraci využívají motolice *T. regenti* nervovou soustavu, což je pro schistosomy neobvyklé.

3.2. Migrace *T. regenti* v definitivním hostiteli

Migrace *T. regenti* v DH začíná penetrací jeho kůže cercáriemi (úspěšnost penetrace je velmi vysoká, dosahuje až 95%) (Hrádková a Horák, 2002). Čtyři hodiny po nákaze (hod PI) se většina schistosomul nachází ve vrchních vrstvách pokožky, rychlejší z nich se mohou vyskytovat také v kůži a podkoží (Kouřilová a kol., 2004a). Následně 1. – 3. den po nákaze (DPI) vyhledávají periferní nervy (nervus ischiadicus a n.femoralis), které představují hlavní cestu migrace *T. regenti* do CNS, resp. do míchy (Hrádková a Horák, 2002). V synsokrální a hrudní míše se schistosomuly nacházejí 2. – 15. DPI, v krční míše 6. – 15. DPI (Hrádková a Horák, 2002; Kouřilová a kol., 2004a). Míchu schistosomuly využívají k invadování mozku, avšak některé v míše zůstávají a dál již nemigrují

(Horák a kol., 1999). První schistosomuly dosahují mozku 10. – 11. DPI (Horák a kol., 1999; Kolářová a kol., 2001). Schistosomuly jsou v CNS (mozku i míše) lokalizovány v šedé a bílé kůře a pod mozkomíšními plenami (Kolářová a kol., 2001). Invadují mozeček, hemisféry (15. DPI), optické a čichové laloky (Horák a kol., 1999; Hrádková a Horák, 2002). Původně se předpokládalo, že schistosomuly migrují do nazální dutiny přímo z čichového bulbu (bulbus olfactorius) (kolem 18. DPI) a/nebo kraniálními nervy (Hrádková a Horák, 2002). Nicméně přítomnost schistosomul v mozkomíšních plenách, jejich absence v kraniálních nervech a pravděpodobné trávení krve (schistosomuly obsahují tmavě hnědá granula lišících se od těch, která se vyskytují u schistosomul migrujících nervovou soustavou; jedná se o pozůstatky po trávení hemoglobinu) naznačují, že schistosomuly migrují do nazální dutiny krevními cévami z mozkomíšních plen (Chanová a Horák, 2007). Po dokončení migrace schistosomuly dospívají. Dospělí červi jsou přítomni pouze v nazální dutině (14. – 24. DPI). Sexuálně se zde rozmnožují a kladou vajíčka, ze kterých se již v této oblasti mohou líhnout miracidia (Chanová a Horák, 2007).

Schistosomuly se v nakažených ptácích kromě kůže, nervové soustavy a nazální dutiny vyskytují příležitostně i v plicích (2. – 3. DPI). V jiných orgánech se nenalézají (Horák a kol., 1999). Z toho lze usuzovat, že do míchy se menší počet schistosomul může dostávat i míšními artériemi (Hrádková a Horák, 2002).

3.3. Patogenita *T. regenti*

Migrace nervovou soustavou způsobuje nakaženým ptákům problémy s orientací a rovnováhou. Přítomnost parazitů, kteří se živí okolní nervovou tkání, může (především u silných infekcí) vést až k dočasné paralýze zadních končetin DH. Paralýza se u infikovaných ptáků objevuje kolem 7. – 11. DPI (Hrádková a Horák, 2002; Kolářová a kol., 2001) a trvá do patentní periody (obvykle 18. – 20. DPI nebo později) (Horák a kol., 1999; Hrádková a Horák, 2002). Rozvoj paralýzy je časově závislý a je ovlivněn postupem neuropatologických změn v míše (Hrádková a Horák, 2002). K největším patologickým změnám dochází při dlouhodobějším výskytu schistosomul v míše. Jejich submeningeální lokalizace vede k silné zánětlivé reakci a u těžkých infekcí k usmrcení schistosomul imunitním systémem. U neuronů se může objevit dystrofie a nekróza. V některých případech jsou přítomné masivní hemoragie (až 700 μm v průměru) (Chanová a Horák, 2007). K patologickým změnám dochází i v nazální dutině. Granulomy kolem vajíček (obsahují lymfocyty, heterofily a eosinofily - tyto imunitní buňky se shlukují i kolem miracidí) způsobují místním tkáním největší poškození (Chanová a Horák, 2007). Schistosomuly pravděpodobně narušují okolní tkáň i vylučováním neurotoxinů (Horák a kol., 1999; Kolářová a kol., 2001).

Trichobilharzia regenti je schopna částečného vývoje i v savcích. Schistosomuly v savcích nemohou dospět (nazální dutina nebývá napadena) (Hrádková a Horák, 2002), ale invadují CNS. U primárních infekcí nedochází v kůži k zastavení všech migrujících schistosomul buněčnou složkou imunitního systému, a proto se mohou vyvinout onemocnění CNS (u opakovaných infekcí dochází k eliminaci až všech schistosomul) (Kouřilová a kol., 2004a). Svým savčím hostitelům mohou schistosomuly způsobovat neuromotorické poruchy (podobné těm, které způsobují přirozeným DH) a paralýzu zadních končetin (Horák a kol., 1999; Hrádková a Horák, 2002; Kolářová a kol., 2001). Hypersenzitivní reakce na přítomnost schistosomul v kůži bývá označována jako „cerkáriová dermatitida“. Při primární infekci savců dochází v kůži k akutní zánětlivé reakci, buněčné infiltraci tkání (neutrofilů, makrofágů, CD4⁺ lymfocytů a mastocytů) a otoku. Raná fáze cercáriové dermatitidy má u opakovaných infekcí charakter hypersenzitivní reakce typu I, v pozdější fázi se jedná o kožní zánět (Kouřilová a kol., 2004b).

Trichobilharzia regenti je schistosoma zajímavá svou migrační cestou nervovou soustavou i místem finální lokalizace. Pro své definitivní hostitele představuje zdravotní riziko, které může vyústit ve vážná poškození CNS. *Trichobilharzia regenti* může být potenciálně nebezpečná i pro savce vč. lidí.

3.4. Přenos neurotrovních hlístic do definitivního hostitele

Jiný způsob přenosu infekčního stadia (L3) z MH do DH, než jaký využívá *T. regenti*, je založen na potravních návycích DH. L3 helmintů *P. tenuis* a *E. cervi* se do DH dostávají tak, že DH při pastvě náhodně pozře s vegetací i infikované MH. V případě *A. cantonensis* (kmen Nematoda, třída Chromadorea, čeleď Angiostrongylidae) dochází k cílené predaci MH a paratenických hostitelů (žáby, krevety, krabi, ploštěnky, ryby, hadi, ještěrky atd.) (Wang a kol., 2008b) krysami (DH). U těchto tří helmintů lze najít řadu společných znaků (viz jejich jednotlivé životní cykly). *Angiostrongylus cantonensis* se od *E. cervi* a *P. tenuis* ale liší např. svou migrací do finální lokalizace, definitivními hostiteli, ve kterých parazituje atd.

3.5. Životní cyklus *A. cantonensis*

Angiostrongylus cantonensis je plicním parazitem krys. Dospělí červi žijí v jejich plicních tepnách a vajíčka kladou do krevního řečiště. V plicních kapilárách se vajíčka usazují a způsobují zde embolie. Po jednom týdnu PI se z vajíček líhnou L1, penetrují alveoly a jsou se slizničními sekrety unášeny tracheou. Poté jsou DH spolknuty. DH pak opouštějí s jeho výkaly (Koo a kol., 1988 – cit dle Malek, 1980; Mackerras a Sandars, 1954; Prociw a kol., 2000). Ve volném prostředí L1 penetrují mezihostitele nebo jsou jimi pozřeny (u příbuzného helminta *A. vasorum* popsal Morgan a kol., 2005). MH bývají plži (např. *Achatina fulica*, *Bradybaena similars*, *Deroceras laeve*, *Laevicaulus alte* atd.) (Wallace a Rosen, 1969). V MH se 17. DPI objevují infekční L3. Pokud je mezihostitel nebo PH uloven DH, dochází k penetraci střeva L3 a jejich následné migraci krevním řečištěm (Mackerras a Sandars, 1954). L3 jsou krví zanášeny do tělních orgánů hostitele. Jsou-li zaneseny do CNS, dospívají. Dospělí jedinci se pak vrací do krevního oběhu a do plic (Jindrák, 1968; Mackerras a Sandars, 1954, Prociw a kol., 2000).

3.6. Migrace *A. cantonensis* v definitivním hostiteli

Migrace *A. cantonensis* definitivním hostitelem do plic je oproti jiným neurotrovním helmintům výjimečná tím, že je v CNS na více jak tři týdny (Mackerras a Sandars, 1954) pozastavena. CNS tedy neslouží jako finální lokalizace, ale pouze jako přechodná oblast výskytu, kde se *A. cantonensis* vyvíjí a dospívá. Migrace *A. cantonensis* v DH začíná osvobozením L3 z těla mezihostitele žaludečními šťávami (experimentálně bylo prokázáno, že L3 mohou vyvolat infekci i penetrací narušené pokožky, dále vaginální, anální a spojivkovou cestou) (Wang a kol., 1991). Do žaludeční stěny a tenkého střeva se první L3 dostávají již během čtyřiceti minut PI. Během dalších dvou hodin jsou odtud larvy zaneseny portální cirkulací do jater a následně je krev přes srdce unáší do plic (1. DPI). Alternativní cesta do plic vede přes mezenterické mízní uzliny a cévy (2. – 3. hod PI). V plicích se L3 obvykle zdržují asi dvacet hodin. Mnoho larev opouští v plicích krevní cévy a proniká do plicních alveolů nebo průdušinek. Z plic jsou larvy unášeny krví do tělních orgánů, vč. CNS (Mackerras a Sandars, 1954).

Během migrace krevním řečištěm se velké množství larev dostává i do kosterního svalstva (4. DPI). Každá larva perforací sarkolemy a vstupem do sarkoplazmy ničí několik svalových vláken a poté opět vstupuje do krevního oběhu. Není vyloučeno, že L3 jsou schopny se z kosterních svalů do CNS dostat i některými nervy (Jindrák, 1968).

V CNS L3 opouští krevní řečiště a migrují do nervové tkáně. První larvy se v mozku objevují již čtyři hodiny PI, ovšem většina larev dosáhne CNS až 2. DPI. L3 mají tendenci se shromažďovat ve

frontálních oblastech mozkových hemisfér, dále v mezimozku, prodloužené míše a mozečku. Čtvrtý DPI jsou larvy nacházeny pouze v CNS. L3 migrující nervy (zde jsou nacházeny pouze u silných experimentálních infekcí třemi a pěti tisíci L3) jako první migrují do míchy a následně invadují prodlouženou míchu, Varolův most a střední mozek (Jindrák, 1968).

Mezi 6. a 7. DPI prodělávají larvy v CNS třetí svlékání. Čtvrté svlékání, při kterém vznikají dospělci, nastává mezi 11. a 13. DPI. Mladí dospělci se objevují na povrchu mozku 12. – 14. DPI a následující dva týdny tráví v subarachnoidním prostoru. Během 28. – 31. DPI migrují dospělci žilní cirkulací do srdce a poté do míst svého finálního výskytu – do plicních arterií, kde se rozmnožují. Jejich migrace může pokračovat až do pravé srdeční komory, kde jsou společně s plicními arteriemi nacházeni nejčastěji (Koo a kol., 1988 – cit dle Malek, 1980; Mackerras a Sandars, 1954;). Zrání gonád trvá 7 – 10 dní. Čtyřicátý druhý DPI již plíce obsahují mnoho L1 (Mackerras a Sandars, 1954).

3.7. Patogenita *A. cantonensis*

Migrace larev, resp. mnoho vznikajících hemoragií, zhoršuje činnost plic DH, způsobuje kašel a nekoordinovanost pohybů. Zvířata ztrácí hmotnost, mají problémy se zrakem a oči nechávají zavžené. Ucpání plicních tepen může způsobit i smrt (Ishii, 1987; Mackerras a Sandars, 1954). Dvacátý osmý DPI se na plicích objevují první léze: edémy kolem tepen a průdušek, eosinofilní infiltrace (Mackerras a Sandars, 1954; Yoshimura a kol., 1980). Také žaludeční stěna bývá infiltrována eosinofily, na játrech se vyskytují nekrotická ohniska. V mozku nevznikají patologické léze, ale mozkové pleny reagují na invazi *A. cantonensis* dilatací. Třicátý devátý DPI bývají mozkové pleny výrazně ztlustělé oproti stavu před nákazou. Dochází zde k infiltraci leukocytů a proliferaci pia–arachnoidové membrány. Rovněž se zde vyskytují mrtví červi. Čtyřicátý druhý DPI se mozek při pohledu pouhým okem jeví jako normální (Mackerras a Sandars, 1954). Patogenita pozdní fáze plicní infekce souvisí se zvětšujícím se počtem vylíhlých L1 (Ishii, 1987).

Angiostrongylus cantonensis je schopný nakazit i lidi (od r. 1945 do r. 2008 bylo popsáno více než 2800 případů) (Wang a kol., 2008b). Nákazy lidí nebývají obvykle fatální. Jsou způsobeny konzumací paratenického hostitele, mezihostitele nebo zeleniny, která obsahuje infekční L3 (Cross, 1978; Wang a kol., 2008b;). V lidech *A. cantonensis* migruje střevy, játry a plícemi, a dostává se do CNS. Tato migrace je pro pacienty značně nepříjemná a projevuje se bolestí hlavy (je typická hlavně pro pacienty nad 20 let), zvracením, suchým kašlem (obvykle první dva týdny infekce), průjmy, letargií, zácpou, anorexií, slabostí v dolních končetinách, bolestí svalů, ztuhlou šíjí, nevolností a horečkou (39°C) (Koo a kol., 1988; Li a kol., 2008; Tsai a kol., 2007; Yii, 1976). Larvy mohou rovněž po zrakovém nervu migrovat do očnice, penetrovat oko a způsobovat tak šilhání, diplopii a paralýzu očních svalů (Yii, 1976). V lidech není *A. cantonensis* schopný dokončit svůj životní cyklus a umírá v CNS. Přítomnost parazita v CNS, jeho možná toxicita a imunitní odpověď hostitele vede u nakažených osob k propuknutí eosinofilní meningitis, případně meningoencephalitis, která je hlavní manifestací nákazy. U vážných případů dochází ke komatu a smrti (Koo a kol., 1988; Yii, 1976).

Angiostrongylus cantonensis nezpůsobuje člověku hospodářské škody. Představuje pro něj ale zdravotní riziko především v rozvojových zemích (hlavně jihovýchodní Asie), kde je běžné pojídat plže. Nejvýznamnější patologické změny u infekce *A. cantonensis* jsou u člověka vyvolány degenerujícími larvami v CNS (avšak krysy jsou nejvíce postiženy zhoršenou činností plic).

Následující dva neurotrovní helminti člověku nejsou, na rozdíl od *A. cantonensis*, nebezpeční.

3.8. Životní cyklus *E. cervi* a *P. tenuis*

Elaphostrongylus cervi a *P. tenuis* (kmen Nematoda, třída Chromadorea, čeleď Protostrongylidae) jsou příbuzní helminti s mnoha společnými znaky (způsob přenosu do DH, místo finální lokalizace, migrace v DH,...). Vajíčka kladou samice většinou do krevních cév v oblasti finální lokalizace helmintů (oblast pod mozkomíšními plenami, v případě *E. cervi* také kosterní svalstvo) (Anderson, 1963; Řezáč a Blažek, 1991), kterými jsou s krví unášena do plic. Samice *P. tenuis* někdy kladou vajíčka i na dura mater, kde vylíhlé L1 penetrují krevní cévy a jsou rovněž zaneseny do plic. V plicích pak vajíčka ucpávají krevní kapiláry a způsobují embolie (Anderson, 1963). Vylíhlé L1 penetrují alveoly, vstupují do dýchacích cest a migrují jimi do ústní dutiny. L1 jsou následně spolknuty DH a v hleny obalujícím výkaly opouštějí DH (Mason, 1989). L1 *E. cervi*, které se vylíhnou v lebeční dutině, migrují čichovými nervy do nosní dutiny a poté DH opouštějí v hlenech (Baruš a Blažek, 1973). Ve volném prostředí L1 penetrují plže (MH) (Duffy a kol., 2002a – cit dle Anderson, 1992). Pro *P. tenuis* jako MH slouží např. *Deroceas laeve*, *Philomycus carolinianus*, *Ventridens collisella*, *Triodopsis tridentata* a *Zonitoides arboreus* (Rowley a kol., 1987). *Elaphostrongylus cervi* napadá např. plže *Arianta arbustorum* a *Helix pomatia* (Řezáč a kol., 1994). V MH dochází k vývoji L1 do L3. Jak již bylo uvedeno, DH se nakazí, pozdě-li infikovaného MH. Mezihostitele L3 opouští po natrávení v trávicí soustavě DH. DH těchto helmintů jsou především jelenovití (*Cervidae*), k nákaze ale může dojít i u jiných přežvýkavců a dokonce i u koní a morčat (Foreyt a kol., 1991; Pybus a kol., 1996; Tanabe a kol., 2007). Třetí larvální stadia *E. cervi* penetrují žaludeční stěnu (Demiasiewicz, 1989), L3 *P. tenuis* penetrují zejména abomasum (slez) a omentum (střevní předstěna) (Anderson a Strelive, 1967). Následně dochází k migraci L3 tkáněmi DH, při které se L3 mění na L4 a pak dospívají. Dospělci se pak pohlavně rozmnožují a kladou vajíčka.

3.9. Migrace *E. cervi* a *P. tenuis* v definitivním hostiteli

Migrace L3 těchto helmintů v DH není v současné době kompletně vyjasněna. Pro ujasnění migrace (zejména *P. tenuis*) bude třeba dalšího zkoumání.

Vše nasvědčuje tomu, že do CNS, kde se L3 vyvíjejí v dospělce, migrují L3 několika cestami. L3 mohou do CNS migrovat jak krevním řečištěm, tak přímo.

Po penetraci trávicí soustavy L3 dosahují krevních kapilár a migrují žilami mezenteria a portální žílou do jater (5. DPI). S krví se dostávají do dolní duté žíly a jsou unášeny přes srdce do plicních arterií (7. DPI). Poté migrují plicním oběhem zpět do srdce a dostávají se tak do tělního oběhu, kterým jsou roznášeny do celého těla vč. CNS (Anderson a Strelive, 1967; Demiasiewicz, 1989; Handeland a kol., 2000a). Jsou-li L3 zaneseny do arterií poblíž míchy, mohou ve své migraci do míchy pokračovat míšními nervy (Handeland a kol., 2000a; Handeland a kol., 2000b).

Sekundární cestu pro migraci do plic představuje pravděpodobně i lymfatický systém (Handeland a Skorping, 1992; Handeland a kol., 2000a).

Migrace krevním oběhem je podpořena nálezy difúzních zánětlivých reakcí hluboko v plicním a jaterním parenchymu experimentálně nakažených morčat (Olsson a kol., 1998). Tato migrační cesta je typická i pro blízkce příbuzného helminta – *E. rangiferi* (Handeland a Skorping, 1992).

Při tomto typu migrace dochází k cílené migraci do CNS tkáněmi definitivního hostitele, které jsou mechanicky poškozovány a požírány larvami (Handeland a kol., 2000b; Olsson a kol., 1998). Po opuštění trávicí soustavy DH larvy migrují do jater (4. a 5. DPI) a peritoneální dutiny. Následně prolézají bránicí (18 hod PI) (Olsson a kol., 1998) a dostávají se do pleurální dutiny (většina larev se sem dostává 8. DPI) (Anderson a Strelive, 1967; Olsson a kol., 1998). Jedenáctý DPI se L3 nacházejí v mezižebních svalech, kterými migrují dorzálně do blízkosti páteře. Nejdříve jedenáctý den DPI se

L3 dostávají po míšních nervech do míchy (Anderson, 1965; Anderson a Strelive, 1967; Olsson a kol., 1998). Nelze vyloučit ani migraci ze žaludeční stěny do CNS mezenterickými nervy (Olsson a kol., 1998). Larvy, které se podél míšních nervů dostanou do míchy, jí mohou dále migrovat do mozku (Handeland a kol., 2000b). Z mozku bývá většinou invadována pouze prodloužená mícha (Anderson, 1965). U abnormálních hostitelů (*Alces alces*, *Ovis canadensis*, *Cavia porcellus*) může dojít k invadování i dalších částí mozku: mozečku a koncového mozku (Anderson a Strelive, 1968; Foreyt a kol., 1991; Lankester, 2002; Mayhew a kol., 1976; Tanabe a kol., 2007; Tyler a kol., 1980).

Přímou migraci podporuje výskyt lézí na pohrudnici a blízko povrchu jater, a také jejich malý počet v kosterních svalech končetin morčat (Olsson a kol., 1998); dále rovněž nálezy většiny larev helminta *Elaphostrongylus rangiferi* v subarachnoidním prostoru míchy u jedné z experimentálně nakažených koz (Handeland a Skorping, 1992).

Po úspěšné migraci do CNS L3 dospívají (*E. cervi* v subarachnoidním prostoru, *P. tenuis* v dorzálních rozích šedé kůry míchy) (Anderson, 1965; Anderson a kol. 1966; Handeland, 2000b). Do dospělého stadia se mohou vyvinout pouze zde (Demiasiewicz, 1989). Do 40. DPI *P. tenuis* opouští nervový parenchym a migruje do subdurálního, méně často i do subarachnoidního prostoru (Anderson, 1963; Anderson, 1965). Dospělci tedy žijí zde a v přilehlých cévách, nebo v případě *E. cervi* pokračují v migraci do kosterních svalů (Demiasiewicz, 1989; Handeland a kol., 2000b).

Rychlost migrace těchto helmintů závisí na konkrétním nakaženém DH. Například u losů (*A. alces*), jelenů wapiti (*Cervus elaphus canadensis*) a jelenců ušatých (*Odocoileus hemionus*) je migrace *P. tenuis* opožděná a dospělí jedinci nebo dospívající larvy se vyskytují v nervovém parenchymu takřka dvakrát déle než u přirozených DH - jelenců běloocasých (*O. virginianus*). Tento fakt zvyšuje intenzitu neurologických projevů nákazy (Anderson a kol., 1966; Lankester, 2002).

Průběh nákazy těmito helminty může být asymptomatický až smrtelný.

3.10. Patogenita *E. cervi*

U infekce nematodem *E. cervi* lze rozlišovat tyto klinické reakce: akutní nákaza, kdy se dospělci vyskytují v mozku a míše (většinou dochází k paralýze hostitele), dlouholetá chronická nákaza (popsána je téměř čtyři roky trvající nákaza) (Duffy a kol., 2002b) s poškozením zejména pojivových tkání a pneumonie způsobená migrací larev plicní tkání (Mason, 1989).

První příznaky infekce nematodem *E. cervi* zahrnují nechutenství, slabost, zrychlený dech, kašel, výtok hlenu z nozder, ataxii, deprese a také dýchací, vylučovací a pohybové potíže. Později se může objevit i překrvení trávicího traktu, slepota, parézy následované paralýzou zadních končetin, a smrt (Demiasiewicz, 1989; Olsson a kol., 1998; Watson, 1982; Watson a Gill, 1985;).

Elaphostrongylus cervi způsobuje svým hostitelům infarkty myokardu, ledvin a CNS (Handeland a kol., 2000a). V CNS mohou vznikat krevní extravazace (únik krve mimo cévy), submeningeální hematomy (krevní sraženiny) a mírné gliózy (zmnožení gliových buněk v místech odumření buněk nervových) (Demiasiewicz a kol., 2003; Steen a Reh binder, 1986). V měkkých plenách mozku a míchy vznikají edémy a ohniskové hemoragie (rovněž přítomné ve svalových fasciích) (Steen a Reh binder, 1986). V kořenech periferních míšních nervů dochází často k degeneracím a zánětlivým lézím (Handeland a kol., 2000a; Handeland a kol., 2000b; Steen a Reh binder, 1986). Míšní nervy v poškozených oblastech také ztrácí myelinizaci (Dyková, 1969).

Pro léze v CNS bývají typické lymfocyty, plazmatické buňky, makrofágy a eosinofily. Svou aktivitou způsobují encephalomyelitis, encefalomalacii, zánět mozkomíšních blan, míšních kořenů a přilehlého vaziva (Handeland a kol., 2000a; Watson a Gill, 1985).

Vajíčka zanesená do plic krevním oběhem se usazují v kapilárách alveolárních sept. V okolí vajíček a L1 pak dochází ke shlukování lymfocytů a histiocytů, v menší míře také eosinofilů a

plazmatických buněk, následně pak k propuknutí zánětlivé reakce, resp. pneumonie. Penetrací kapilár a migrací L1 do plicních alveol dochází ke vzniku četných makroskopických hemoragií. Postižená plicní tkáň je vyřazena z procesu dýchání. Patologické změny plíce postihují v různé míře, může však dojít i k napadení celého orgánu (Demiasiewicz a kol., 2003; Morandi a kol., 2006; Řezáč a Blažek, 1991; Steen a Rehbinder, 1986; Watson, 1982).

Nákaza nematodem *E. cervi* se může projevovat i asymptomaticky nebo bez neurologických poruch (Demiasiewicz a kol., 2003; Dyková, 1969; Handeland a kol., 2000b).

3.11. Patogenita *P. tenuis*

Nákaza přirozených hostitelů (*O. virginianus*) helmintem *P. tenuis* rovněž bývá většinou mírná, asymptomatická a bez neurologických poruch. Po migraci z nervového parenchymu do subdurálního prostoru dochází k rapidní regeneraci poškozené tkáně (Anderson, 1963).

Naproti tomu akutní infekce aberantních (netypických) hostitelů (*C. elaphus elaphus*, *Rangifer tarandus terraenovae*, *O. hemionus*) je dosti závažná a obvykle fatální. Je vyvolaná migrací L3 do nervového parenchymu anebo migrací dospělých červů z nervového parenchymu míchy do subdurálního prostoru (Anderson a Strelive, 1968; Duffy a kol., 2004; Tyler a kol., 1980). U napadených zvířat se objevuje ataxie, problémy s koordinací (hypermetrie), belhavost, nystagmus (rychlé mimovolné rytmické pohyby očí), letargie, deprese a slepota. Zvířata drží hlavu u země, mají prohlá záda a dochází u nich k paralýze, kterou následuje smrt (Anderson a Strelive, 1966; Foreyt a kol., 1991; Lankester, 2002; Mayhew a kol., 1976; Pybus a kol., 1996; Tyler a kol., 1980). Tyto příznaky jsou způsobené zánětem cév CNS, degenerací axonů, hemoragiemi v CNS, vakuolizací a nekrotizací nervové tkáně. Kolem vajíček, larev i dospělců se tvoří léze a zánět vedoucí až k eosinofilní meningitidě a myelitidě (Duffy a kol., 2004; Foreyt a kol., 1991; Kurtz a kol., 1966; Pybus a kol., 1996; Tyler a kol., 1980; Yamini a kol., 1997). V některých případech L1 a vajíčka způsobují také oční léze, nacházejí-li se v optickém nervu nebo retinálním pigmentovém epitelu (Kurtz a kol., 1966). Plíce jsou edematózní a pokryté 2 – 4 mm silnou fibrotickou vrstvou (Lankester, 2002).

Na celkové patogenitě nákazy *P. tenuis* se (podobně jako u nákazy *E. cervi*) podílí nejen mechanické poškození CNS způsobené červy (Lankester, 2002), ale také imunitní systém hostitelů (aktivitou mononukleárních a plazmatických buněk, lymfocytů, eosinofilů a makrofágů) (Tanabe a kol., 2007; Tyler a kol., 1980).

Parelaphostrongylus tenuis způsobuje aberantním hostitelům smrtelná poškození CNS (viz výše). Svým přirozeným hostitelům ale tento helmint poskytuje jistou kompetiční výhodu. *Parelaphostrongylus tenuis* je např. s největší pravděpodobností majoritním faktorem ovlivňujícím výskyt losů, tedy konkurentů definitivních hostitelů *P. tenuis* (Karns, 1966).

Nákaza DH neurotropními helminty je nezbytný krok k dokončení jejich životního cyklu a k produkci vajíček. Migrací tkáněmi DH do finálních lokalizací těchto helmintů, kde k rozmnožování dochází, je způsobeno mnoho patologických změn, které nezřídka mohou být fatální. K velmi patogenní a prodloužené migraci však může dojít i v případě, je-li nakažen paratenický hostitel, jak lze vidět v následující kapitole.

4. PARATENIČTÍ HOSTITELÉ

Ačkoli v paratenických hostitelích (PH) parazituje například i *Angiostrongylus cantonensis*, tato kapitola je věnovaná výhradně *Baylisascaris procyonis* (kmen Nematoda, třída Chromadorea, čeleď Ascarididae). Právě *B. procyonis* je helmint typický neurotropním chováním v těchto hostitelích. Většina dostupné literatury popisuje především nákazu člověka.

PH je hostitel, který v přirozeném životním cyklu helmintů obvykle není nezbytný a stojí mimo něj. V tomto hostiteli se helminti nerozmnožují ani nepřeměňují do dalšího vývojového stadia, ale „čekají“ na přenos (predací, nekrofágií,...) do definitivního hostitele (DH). Přítomnost paratenického hostitele v životním cyklu helmintů může snižovat či naopak zvyšovat efektivitu a rychlost jejich přenosu do DH. Nákaza paratenického hostitele (tak jak je to vidět u *B. procyonis*) proto může být mimořádně nebezpečná.

Baylisascaris procyonis je škrkavka Severní Ameriky. Její životní cyklus zahrnuje v ideálním případě jednoho hostitele. Tím je mýval severní (*Procyon lotor*). *Baylisascaris procyonis* je ale schopná postupného vývoje z vajíčka do L3 (třetí larvální stadium) i v mnoha druzích ptáků a savců včetně člověka (lasice, jezevec, sysel, hlodavci, atd.) (Evans, 2002; Park a kol., 2000), kterým způsobuje závažné, obvykle fatální patologické změny. Jen u několika nepřírodných hostitelů (kynkažu, psi, olingové, oposumové) jsou larvy *B. procyonis* schopné dospět (Wise a kol., 2005 - cit dle Kazacos, 2001).

Nákaza přirozených a paratenických hostitelů tímto helmintem je v mnohém odlišná. Zatímco mývalům nákaza *B. procyonis* nezpůsobuje závažné komplikace a projevuje se asymptomaticky nebo mírně (Gavin a kol., 2005 – cit dle Kazacos, 2001), nákazy paratenických hostitelů končí obvykle vážnými patologickými změnami a smrtí hostitele (viz níže).

K přenosu *B. procyonis* napomáhají v přírodě některé zvyky mývalů. Mývalové např. používají k vylučování obvykle stejná místa zvaná „latríny“ (latrines). Nejčastěji se jedná o kořeny, poražené stromy nebo jejich přízemní části (Page a kol., 1998). Mývalové si „vytváří“ latríny často i v blízkosti lidských obydlí. Tato místa slouží jako ohniska nákazy jak pro mývaly samotné, tak i pro paratenické hostitele. Na potravě, kterou mývalové dostatečně nestráví, se totiž přživuje mnoho druhů ptáků a savců (čipmankové, drozdi, vačice, veverky atd.), kteří se zde mohou nakazit vajíčky (Evans, 2002).

4.1. Migrace a patogenita *B. procyonis*

Pokud PH požrou vajíčko (obsahující larvu) *B. procyonis*, dochází k tzv. „larva migrans visceralis“ – prodloužené migraci L3 tělem, resp. vnitřními orgány hostitele. L3 nejprve penetrují střevní stěnu a pak migrují portální cirkulací přes játra až do plic. V plicích vstupují do plicních žil, a dostávají se do srdce a krevním oběhem jsou roznášeny do ostatních tělních orgánů (lymfatické uzliny, mozek, oči, játra, ledviny, bránice) (Evans, 2002; Gozalo a kol., 2008; Chris, 2006). Migrace larev může končit jejich enkapsulací imunitním systémem hostitele a následnou degenerací (granulomy či fibrotickou reakcí) (Gozalo a kol., 2008; Sheppard a Kazacos, 1997).

U migrace *B. procyonis* je znatelná afinita k CNS a celkově k anteriorním částem těl PH (to pravděpodobně zvyšuje šance parazita na přenos do definitivního hostitele) (Sheppard a Kazacos, 1997). Larva migrující CNS je označována jako „larva migrans neuralis“ (LMN). Larvy se do CNS dostávají penetrací krevních kapilár (Gavin a kol., 2005 – cit. dle Kazacos, 2001). V CNS se larvy obvykle nacházejí hluboko v bílé kůře mozku, ale napadají i míchu.

První viditelné příznaky nákazy *B. procyonis* zahrnují nekoordinovanost, přepadávání a křeče. Typické pro LMN jsou změny chování (vztlivost, snížená komunikace s okolím), bolesti hlavy,

anorexie, zvracení, apatie, hypertonie, horečky, letargie, strnulost krku, poruchy řeči a jemných pohybů a paralýza. Může se objevit vyrážka na uších a obličeji. Po několika měsících od nákazy se mohou vyvinout záchvaty (Kwiecien a kol., 1993; Mets a kol., 2003; Pai a kol., 2007; Park a kol., 2000; Rowley a kol., 2000; Van Andel a kol., 1995). LMN je závažná hlavně díky vznikající malacii a eosinofilní meningoencefalitidě (Gavin a kol., 2005).

V mnoha případech larvy *B. procyonis* často invadují oči a způsobují tak „larva migrans ocularis“. I jediná larva v oku může hostiteli způsobit závažná poškození. První klinické projevy se objevují 7. DPI. Jedná se o zánět, hemoragie a degeneraci retiny. V napadeném oku lze spatřit živé červy (Kazacos a kol., 1984). U tohoto typu nákazy se může vyvinout tzv. „difúzní unilaterální subakutní neuroretinitis“ (zánět oční papily zrakového nervu a sítnice) (Küchle a kol., 1993). V takových případech pak dochází také k atrofii optických nervů, vytvoření edémů, hypertrofii retinálního pigmentového epitelu, intraretinálních/subretinálních lézí a k oslepnutí (Küchle a kol., 1993; Mets a kol., 2003; Park a kol., 2000; Rowley a kol., 2000).

Agresivní migrací a svým relativně velkým tělem způsobuje *B. procyonis* mechanická poškození okolních tkání i úmrtí hostitelů. Na celkové patologii se podílí také imunitní systém hostitele (činnost přítomných makrofágů, Gitterových buněk, lymfocytů a plazmatických buněk) (Gozalo a kol., 2008; Kwiecien a kol., 1993; Sheppard a Kazacos, 1997). Granulomy přítomné kolem larev způsobují léze v okolních tkáních, které jsou závažné hlavně při výskytu v CNS (Evans, 2002 – cit. dle Kazacos, 1997; Kazacos a kol., 1981; Sato a kol., 2004). V CNS jsou často viditelné migrační cestičky, které obsahují ložiska malacie a mikrodutiny s hemoragiemi, makrofágy a leukocyty (Kazacos a kol., 1981). Dochází zde k otoku axonů, demyelinizaci a atrofii nervové tkáně (Gavin a kol., 2002; Kwiecien a kol., 1993).

Baylisascaris procyonis způsobuje mnoha druhům živočichů velmi závažná poškození. Nákazy člověka jsou (i přes relativně vysokou exponovanost) poměrně vzácné (Wise a kol., 2005 – cit. dle Murray, 2004). V literatuře bylo od r. 1973 do r. 2005 popsáno čtrnáct vážných případů nákazy nebo úmrtí (Shafir a kol., 2006).

V ohrožení jsou především malé děti (zejména chlapci do dvou let věku) (Shafir a kol., 2006), které díky geofágii přijdou s infekčními vajíčky snáze do styku (Murray a Kazacos, 2004). Proti *B. procyonis* neexistuje efektivní léčba (Gavin a kol., 2005). Dojde-li k nákaze, nebezpečná je hlavně larvální migrace *B. procyonis* do očí a do CNS. Pokud dojde k propuknutí eosinofilní meningitis, pacienti umírají. Do roku 2007 byl popsán pouze jediný případ nákazy, kdy došlo ke kompletnímu zotavení pacienta (Pai a kol., 2007). Mírnější nákazy zpravidla končí trvalým handicapem pacientů (paralýzou, slepotou) a zpomalením jejich vývoje, jedná-li se o děti. Většina z nich je odkázána na trvalou péči zdravotní sestry (Mets a kol., 2003; Pai a kol., 2007; Rowley a kol., 2000).

Ze všech neurotrofních helmintů patří *B. procyonis* k nejvíce patogenním. Ve srovnání s nákazami mezihostitelů nebo definitivních hostitelů jinými neurotrofními helminty je migrace *B. procyonis* v paratenickém hostiteli mimořádně agresivní.

5. ZÁVĚR

V této práci byly shrnuty dosavadní poznatky o migraci a patogenitě neurotropních helmintů.

Migrace a výskyt v nervové soustavě (NS) je oproti jiným soustavám pro helminty výhodná. NS je v tělech hostitelů imunitně privilegovanou soustavou. V porovnání s druhou významnou migrační cestou – krevním řečištěm, se zdá být migrace NS jistější z hlediska pravděpodobnosti dokončení migrace. U migrace krevním řečištěm hrozí migrujícím larválním stádiím zanesení i do takových lokalizací hostitele, kde nejsou schopny se dále vyvíjet. Životní cyklus helmintů pak v takových případech není dokončen. Výskyt v centrální nervové soustavě (resp. mozku) také zvyšuje pravděpodobnost přenosu larválních stádií z mezihostitelů nebo paratenických hostitelů do hostitelů definitivních. To může být způsobeno invadováním sensomotoricky klíčových oblastí mozku a následným ovlivněním chování hostitelů a vysokou patogenitou helmintů. Na patologických změnách se při infekcích neurotropními helminty značnou měrou podílí i imunitní systém hostitele. Tato skutečnost může být pro hostitele i fatální zejména v případech, dojde-li v narušené NS k odumírání a úmrtí helmintů. Následně přímo v NS propuká imunitní reakce a vzniká tak např. meningitis.

Na tuto práci bude navazovat práce diplomová. Zaměřena bude na další studium migrace motolice *Trichobilharzia regenti* v definitivním hostiteli – kachně. Na PřF UK se v současné době provádí studium migrace *T. regenti* na kachnách a myších. Migrace v kachnách je zde pozorována od penetrace zadních končetin cercáriemi. My bychom chtěli takto získané poznatky dále rozšířit studiem jiných způsobů nákazy cercáriemi a alternativních migračních cest (např. z ústní dutiny nebo jiné části trávicí soustavy), a to také za použití některých nových zobrazovacích technik. S využitím „Small Animal Imaging System“ (Olympus OV 100) by tak bylo možné studium migrace schistosomul *T. regenti* nejen histologickými metodami, ale i *in vivo*.

6. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- Anderson R. C. (1963):** The incidence, development, and experimental transmission of *Pneumostrongylus tenuis* Dougherty (Metastrongyloidea: Protostrongylidae) of the meninges of the white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*) in Ontario. *Canadian Journal of Zoology* 41: 775-792.
- Anderson R. C. (1965):** The development of *Pneumostrongylus tenuis* in the central nervous system of white-tailed deer. *Pathologia Veterinaria* 2: 360-379.
- Anderson R. C. a Strelive U. R. (1966):** The transmission of *Pneumostrongylus tenuis* to guinea pigs. *Canadian Journal of Zoology* 44: 533-540.
- Anderson R. C., Lankester M. W. a Strelive U. R. (1966):** Further experimental studies of *Pneumostrongylus tenuis* in cervids. *Canadian Journal of Zoology* 44: 851-861.
- Anderson R. C. a Strelive U. R. (1967):** The penetration of *Pneumostrongylus tenuis* into the tissues of white-tailed deer. *Canadian Journal of Zoology* 45: 285-289.
- Anderson R. C. a Strelive U. R. (1968):** The experimental transmission of *Pneumostrongylus tenuis* to caribou (*Rangifer tarandus terraenovae*). *Canadian Journal of Zoology* 46: 503-510.
- Anderson R. C. (1992):** Nematode parasites of vertebrates: their development and transmission. CAB International, Oxon, United Kingdom, 151-208.
- Baghaei M. (1981):** Experimentally induced encapsulation of *Diplostomum phoxini* (Faust) in the fish host. *Experientia* 37: 1283-1285.
- Ballabeni P. (1995):** Parasite-induced gigantism in a snail: a host adaptation? *Functional Ecology* 9: 887-893.
- Barber I. a Crompton D. W. T. (1997):** The distribution of the metacercariae of *Diplostomum phoxini* in the brain of minnows, *Phoxinus phoxinus*. *Folia Parasitologica* 44: 19-25.
- Baruš V. a Blažek K. (1973):** Report on the finding of larval nematodes - *Elaphostrongylus cervi* (Protostrongylidae) in the cranial cavity of a stag. *Folia Parasitologica* 20: 279-280.
- Basu S., Muthusami S a Kumar A. (2009):** Ocular cysticercosis: an unusual cause of ptosis. *Singapore Medical Journal* 50: 309-311.
- Benifla M., Barrelly R., Shelef I., El-On J., Cohen A. a Cagnano E. (2007):** Huge hemispheric intraparenchymal cyst caused by *Taenia multiceps* in a child. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* 107: 511-514.
- Bibby M. C. (1972):** Population biology of the helminth parasites of *Phoxinus phoxinus* (L.), the minnow, i na Cardiganshire lake. *Journal of Fish Biology* 4: 289-300.

- Bussel K. M., Kinder A. E. a Scott P. R. (1997):** Posterior paralysis in a lamb caused by a *Coenurus cerebralis* cyst in the lumbar spinal cord. *Veterinary Record* 140: 560.
- Carpio A. a Hauser W. A. (2009):** Epilepsy in the developing world. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 9: 319-326.
- Conn D. B., Goater C. P. a Bray D. (2008):** Developmental and functional ultrastructure of *Ornithodiplostomum ptychocheilus* diplostomumla (Trematoda: Strigeoidea) during invasion of the brain of the fish intermediate host, *Pimephales promelas*. *Journal of Parasitology* 94: 635
- Cross J. H. (1978):** Clinical manifestation and laboratory diagnosis of eosinophilic meningitis syndrome associated with angiostrongyliasis. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 9: 161-170.
- De Simone P., Feron P., Loi P., Van Nuffelen M., Nagy N., Van Gossum A. a Gelin M. (2004):** Acute intestinal bleeding due to *Taenia solium* infection. *Chirurgia Italiana* 56: 151-156.
- Demiaskiewicz A. W. (1989):** Migration of invasive larvae of *Elaphostrongylus cervi* Cameron, 1931, and their development to maturity in the guinea pig. *Acta Parasitologica Polonica* 34: 39-43.
- Demiaskiewicz A. W., Drozd J., Lachowicz J. a Bieliński W. (2003):** Experimental infection of cattle with invasive larvae of *Elaphostrongylus cervi*. *Medycyna Weterynaryjna* 59: 639-642.
- Dezfuli B. S., Capuano S., Simoni E., Giari L. a Shinn A. P. (2007):** Histopathological and ultrastructural observations of metacercarial infections of *Diplostomum phoxini* (Digenea) in the brain of minnows *Phoxinus phoxinus*. *Diseases of Aquatic Organisms* 75: 51-59.
- Donges J. (1969):** Entwicklungs- und Lebensdauer von Metacercariaen. *Zeitschrift für Parasitenkunde* 31: 340-366.
- Duffy M. S., MacAfee N., Burt M. D. B. a Appleton J. A. (2002a):** An aspartyl protease inhibitor orthologue expressed by *Parelaphostrongylus tenuis* is immunogenic in an atypical host. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 9: 763-770.
- Duffy M. S., Greaves T. A., Keppie N. J. a Burt M. D. B. (2002b):** Meningeal worm is a long-lived parasitic nematode in white-tailed deer. *Journal of Wildlife Diseases* 38: 448-452.
- Duffy M. S., Greaves T. A. a Burt M. D. B. (2004):** Establishment of adult *Parelaphostrongylus tenuis*, patent infections, acquired immunity after experimental infection of white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*) and red deer (*Cervus elaphus elaphus*). *Journal of Parasitology* 90: 245-254.
- Dyková I. (1969):** *Elaphostrongylus cervi* Cameron, 1931 in the central nervous system of red deer (*Cervus elaphus*). *Folia Parasitologica* 16: 74.
- Edwards G. T. a Herbert I. V. (1982):** Observations in the course of *Taenia multiceps* infections in sheep: clinical signs and post. mortem findings. *British Veterinary Journal* 138: 489-500.

Evans R. H. (2002): *Baylisascaris procyonis* (Nematoda: Ascarididae) larva migrans in free-ranging wildlife in Orange County, California. *Journal of Parasitology* 88: 299-301.

Fleury A., Dessein A., Preux P. M., Dumas M., Tapia G., Larralde C. a Scuitto E. (2004): Symptomatic human neurocysticercosis - Age, sex and exposure factors relating with disease heterogeneity. *Journal of Neurology* 251: 830-837.

Foreyt W. J., Rickard L. G., Downlig S., Parish S. a Pipas M. (1991): Experimental infections of two llamas with the meningeal worm (*Parelaphostrongylus tenuis*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* 22: 339-344.

Garcia H. H. a Del Brutto O. (2003): Imaging findings in neurocysticercosis. *Acta Tropica* 87: 71-78.

Gavin P. J., Kazacos K. R., Tan T. Q., Brinkman W. B., Byrd S. E., Davis A. T., Mets M., B. a Shulman S. T. (2002): Neural larva migrans caused by the raccoon roundworm *Baylisascaris procyonis*. *Pediatric infectious disease journal* 21: 971-975.

Gavin P. J., Kazacos K. R. a Shulman S. T. (2005): Baylisascariasis. *Clinical Microbiology Reviews* 18: 703-718.

Goater C. P., Bray D. a Conn D. B. (2005): Cellular aspects of early development of *Ornithodiplostomum ptychocheilus* metacercariae in the brain of fathead minnows, *Pimephales promelas*. *Journal of Parasitology* 91: 814-821.

Gozalo A. S., Maximova O. A., StClaire M. C., Montali R., J., Ward J. M., Cheng L. I., Elkins W. R. a Kazacos K. R. (2008): Visceral and neural larva migrans in rhesus macaques. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* 47: 64

Haas W. a van de Roemer A. (1998): Invasion of the vertebrate skin by cercariae of *Trichobilharzia ocellata*: penetration processes and stimulating host signals. *Parasitology Research* 84: 787-795.

Haas W., Wulff C., Grabe K., Meyer V. a Haeberlain S. (2007): Navigation within host tissues: cues for orientation of *Diplostomum spathaceum* (Trematoda) in fish towards veins, head and eye. *Parasitology* 134: 1013-1023.

Handeland K. a Skorping A. (1992): The early migration of *Elaphostrongylus rangiferi* in goats. *Journal of Veterinary Medicine* 39: 263-272.

Handeland K., Gibbson L. M. a Skorping A. (2000a): Experimental *Elaphostrongylus cervi* infection in sheep and goats. *Journal of Comparative Pathology* 123: 248-257.

Handeland K., Gibbson L. M. a Skorping A. (2000b): Aspects of the life cycle and pathogenesis of *Elaphostrongylus cervi* in red deer (*Cervus elaphus*). *Journal of Parasitology* 86: 1061-1066.

Hendrickson G. L. (1979): *Ornithodiplostomum ptychocheilus*: Migration to the brain of the fish intermediate host, *Pimephales promelas*. *Experimental Parasitology* 48: 245-258.

- Hoffman G. L. a Hundley J. B. (1957):** The life-cycle of *Diplostomum baeri eucaliae* n. subsp. (Trematoda: strigeida). *Journal of Parasitology* 43: 613-627.
- Hoffman G. L. (1958):** Studies on the life-cycle of *Ornithodiplostomum ptychocheilus* (Faust) (Trematoda: Strigeoidea) and the "self cure" of infected fish. *Journal of Parasitology* 44: 416-421.
- Hoffman G. L. a Hoyme J. B. (1958):** The experimental histopathology of the "tumor" on the brain of the stickleback caused by *Diplostomum baeri eucaliae* Hoffman and Hundley, 1957 (Trematoda: Strigeoidea). *Journal of Parasitology* 44: 374-378.
- Hoffman G. L. (1960):** Synopsis of Strigeoidea (Trematoda) of fishes and their life cycles. *Fishery Bulletin* 175: 439-469.
- Horák P., Kolářová L. a Dvořák J. (1998a):** *Trichobilharzia regenti* n. sp. (Schistosomatidae, Bilharziellinae), a new nasal schistosome from Europe. *Parasite* 5: 349-357.
- Horák P., Kovář L., Kolářová L. a Nebesářová J. (1998b):** Cercaria-schistosome surface transformation of *Trichobilharzia szidati* and its putative immunological impact. *Parasitology* 116: 139-147.
- Horák P., Dvořák J., Kolářová L. a Trefil L. (1999):** *Trichobilharzia regenti*, a pathogen of the avian and mammalian central nervous system. *Parasitology* 119: 577-581.
- Hrádková K. a Horák P. (2002):** Neurotropic behaviour of *Trichobilharzia regenti* in ducks and mice. *Journal of Helminthology* 76: 137-141.
- Huňová K. (2008):** Taxonomické problémy studia plžů rodu *Radix* (čeleď Lymnaeidae), mezhohostitelů ptačích motolic: diplomová práce. Katedra parazitologie PřF UK, Praha; školitelé: Petr Horák a Vladimír Hampl.
- Chanová M. a Horák P. (2007):** Terminal phase of bird schistosomiasis caused by *Trichobilharzia regenti* (Schistosomatidae) in ducks (*Anas platyrhynchos* f. *domestica*). *Folia Parasitologica* 54: 105-107.
- Chris A. (2006):** Raccoon roundworm. *Canadian Medical Association Journal* 174: 1410.
- Christodouloupoulos G. (2007):** Two rare clinical manifestation of coenurosis in sheep. *Veterinary Parasitology* 143: 368-370.
- Ishii A. I. (1987):** Pathogenic factors in the lateral pulmonary phase of *Angiostrongylus cantonensis*-infected rats. *Parasitological Research* 73: 458-465.
- Ito A., Takayanagui O. M., Sako Y., Sato O. M., Odashima N. S., Yamasaki H., Nakaya K. a Nakao M. (2006):** Neurocysticercosis: clinical manifestation, neuroimaging, serology and molecular confirmation of histopathologic specimens. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public health* 37: 74-81.

Jindrák K. (1968): Early migration and pathogenicity of *Angiostrongylus cantonensis* in laboratory rats. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 62: 506-517.

Karns P. D. (1966): *Parelaphostrongylus tenuis* in deer in Minnesota and implications for moose. *Journal of Wildlife Management* 31: 299-303.

Kazacos K. R., Burger P. P. a Christmas C. S. (1981): Raccoon ascarid larvae as a cause of fatal central nervous system disease in subhuman primates. *Journal of American Veterinary Medical Association* 179: 1089-1094.

Kazacos K. R., Vestre W. A. a Kazacos E. A. (1984): Raccoon ascarid larvae (*Baylisascaris procyonis*) as a cause of ocular larva migrans. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 25: 1177-1183.

Kazacos K. R. (1997): Visceral, ocular, and neural larva migrans. In: Pathology of infectious diseases, vol. 2, Appleton and Lange, Stamford, Connecticut, 1459-1473.

Kazacos K. R. (2001): *Baylisascaris procyonis* and related species. In: Parasitic diseases of wild mammals, Second Edition, Iowa State University Press, Ames, Iowa, 301-341.

Kolářová L., Horák P. a Čada F. (2001): Histopathology of CNS and nasal infections caused by *Trichobilharzia regenti*. *Parasitological Research* 87: 644-650.

Koo J., Pien F. a Kliks M. M. (1988): *Angiostrongylus (Parastrongylus)* eosinophilic meningitis. *Reviews of Infectious Diseases* 10: 1155-1162.

Kouřilová P., Syrůček M. a Kolářová L. (2004a): The severity of mouse pathologies caused by the third schistosome *Trichobilharzia regenti* in relation to host immune status. *Parasitology Research* 93: 8-16.

Kouřilová P., Hogg K. G., Kolářová L. a Mountford A. P. (2004b): Cercarial dermatitis caused by bird schistosomes comprises both immediate and late phase cutaneous hypersensitivity reactions. *Journal of Immunology* 172: 3766-74.

Küchle M., Knorr H. L. J., Medenblik-Frysch S., Weber A., Bauer Ch. a Naumann G. O. H. (1993): Diffuse unilateral subacute neuroretinitis syndrome in a German most likely caused by the raccoon roundworm, *Baylisascaris procyonis*. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 231: 48-51.

Kurtz H. J., Loken K. a Schlotthauer J. C. (1966): Histopathologic studies on cerebrospinal nematodiasis of moose in Minnesota naturally infected with *Parelaphostrongylus tenuis*. *American Journal of Veterinary Research* 27: 548-557.

Kwiecen J. M., Smith D. A., Key D.W., Swinton J. a Smith-Maxie L. (1993): Encephalitis attributed to larval migration of *Baylisascaris* species in emus. *Canadian Veterinary Journal* 34: 176-178.

Lange A. L. (1983): Pathology caused by the migration of the larvae of *Taenia multiceps*. *South African Journal of Science* 79: 469.

Lankester M. W. (2002): Low-dose meningeal worm (*Parelaphostrongylus tenuis*) infections in moose (*Alces alces*). *Journal of Wildlife Diseases* 38: 789-795.

Li H., Xu F., Gu J.B. a Chen X.G. (2008): Case report: a severe eosinophilic meningoencephalitis caused by infection of *Angiostrongylus cantonensis*. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 79: 568-570.

Mackerras M. J. a Sandars D. F. (1954): The life history of the rat lung-worm, *Angiostrongylus cantonensis* (Chen) (Nematoda: Metastrongylidae). *Australian Journal of Zoology* 3: 1-21.

Malek E. A. (1980): Nematodiasis transmitted by snails: angiostrongyliases. In: Malek E. A., ed. *Snail-transmitted parasitic diseases*. Vol 2. Boca Raton, Florida: CRC Press, 281-297.

Mason P. C. (1989): *Elaphostrongylus cervi* - a review. *Surveillance* 16: 3-10.

Matisz Ch. E., Goater C. P. a Bray D. (2009): Migration and site selection of *Ornithodiplostomum ptychocheilus* (Trematoda: Digenea) metacercariae in the brain of feathered minnows (*Pimephales promelas*). *Parasitology* 137: 719-731.

Mayhew I. G., deLahunta A., Georgi J. R. a Aspros D. G. (1976): Naturally occurring cerebrospinal parelaphostrongylosis. *Cornell Veterinary* 66: 56-72.

Mets M. B., Noble A. G., Basti S., Gavin P., Davis A. T., Shulman S. T. a Kazacos K. R. (2003): Eye findings of diffuse unilateral subacute neuroretinitis and multiple choroidal infiltrates associated with neural larva migrans due to *Baylisascaris procyonis*. *American Journal of Ophthalmology* 135:888-890.

Morandi F., Galuppi R., Nicoloso S., Benazzi C., Tampieri M. P. a Simoni P. (2006): Larvae of *Elaphostrongylus cervi* in a population of free-living red deer in Italy. *Journal of Wildlife Diseases* 42: 870-872.

Morgan E. R., Shaw S. E., Brennan S. F., De Waal T. D., Jones B. R. a Mulcahy G. (2005): *Angiostrongylus vasorum*: a real heartbreaker. *Trends in Parasitology* 21: 49-51.

Murray W. J. (2004): Raccoon roundworm infection (Baylisascariasis): a zoonosis of pediatric an public health concern. In: *Emerging infections 6*. ASM Press, Washington, D. C, 159-175.

Murray W. J. a Kazacos K. R. (2004): Raccoon roundworm encephalitis. *Emerging infections* 39: 1484-1492.

Noujaim S. E., Rossi M. D., Rao S. K., Cacciarelli A. A., Mendonca R. A., Wang A. M. a Coelho F. H. (1999): CT and MR imaging on neurocysticercosis. *American Journal of Roentgenology* 173: 1485-90.

- Olsson M. C., Lankester M. W., Gajadhar A. A. a Steen M. (1998):** Tissue migration of *Elaphostrongylus cervi* spp. In guinea pigs (*Cavia porcellus*). *Journal of Parasitology* 84: 968-975.
- Ozmen O., Sahinduran S., Haligur M. a Sezer K. (2005):** Clinicopathologic observations on *Coenurus cerebralis* in naturally infected sheep. *Schweiz Arch Tierheilkd* 147: 129-134.
- Page L. K., Swihart R. K. a Kazacos K. R. (1998):** Raccoon latrine structure and its potential role in transmission of *Baylisascaris procyonis* to vertebrates. *American Midland Naturalist* 140: 180-185.
- Pai P. J., Blackburn B. G., Kazacos K. R., Warriar R. P. a Bégué R. E. (2007):** Full recovery from *Baylisascaris procyonis* eosinophilic meningitis. *Emerging Infectious Diseases* 13: 928-930.
- Pal D.K., Carpio A. a Sander J.W.A.S. (2000):** Neurocysticercosis and epilepsy in developing countries. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 68: 137-143.
- Parija S. Ch. a Gireesh A. R. (2009):** A serological study of cysticercosis in patients with HIV. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 51: 185-189.
- Park A. Y., Glaser C. G., Muwway W. J., Kazacos K. R., Rowley H. A., Frederick D. R. a Bass N. (2000):** Raccoon roundworm (*Baylisascaris procyonis*) encephalitis: case report and field investigation. *Pediatrics* 106: e56.
- Poulin R., Marcogliese D. J. a McLaughlin J. D. (1999):** Skin-penetrating parasites and the release of alarm substances in juvenile rainbow trout. *Journal of Biology* 55: 47-53.
- Prasad K. N., Prasad A., Verma A. a Singh A. K. (2008):** Human cysticercosis and Indian scenario: a review. *Journal of Biosciences* 33: 571-582.
- Prociv P., Spratt D. M. a Carlisle M. S. (2000):** Neuro-angiostrongyliasis: unresolved issues. *International Journal for Parasitology* 30: 1295-1303.
- Pybus M. J., Groom S. a Samuel W. M. (1996):** Meningeal worm in experimentally-infected bighorn and domestic sheep. *Journal of Wildlife Diseases* 32: 614-618.
- Rabiela-Cervantes M. T., Rivas-Hernandez A., Rodriguezbarra J., Castillo-Medina S. a Cancino F. M. (1982):** Anatomopathological aspects of human brain cysticercosis; In *Cysticercosis: Present State of Knowledge and Perspectives*, New York Press, 179-200.
- Radabough D. C. (1980):** Encystment site selection in the brain inhabiting metacercariae of *Ornithodiplostomum ptychocheilus* (Trematoda: Strigeoidea). *Journal of Parasitology* 66: 183-184.
- Rees G. (1955a):** The adult and diplostomulum stage (*Diplostomulum phoxini* (Faust)) of *Diplostomum pelmatoides* Dubois and an experimental demonstration of part of the life cycle. *Parasitology* 45: 295-313.
- Rees G. (1955b):** Cercaria *Diplostomi phoxini* (Faust), a furcocercaria which develops into *Diplostomulum phoxini* in the brain of the minnows. *Parasitology* 47: 126-137.

- Rissi D. R., Rech P. R., Pierezan F., Gabriel A. L., Trost M. E. a de Barros, C. S. L. (2008):** Coenurosis of sheep in southern Brazil: 16 cases. *Ciencia Rural* 38: 1044-1049.
- Rowley M. A., Loker E. S., Pagels J. F. a Montali R. J. (1987):** Terrestrial gastropod hosts of *Parelaphostrongylus tenuis* at the national zoological park's conservation and research center, Virginia. *Journal of Parasitology* 73: 1084-1089.
- Rowley H. A., Uht R. M., Kazacos K. R., Sakanari J., Wheaton W. V., Barkovich A. J. a Bollen A. W. (2000):** Radiologic-pathogenic findings in raccoon roundworm (*Baylisascaris procyonis*) encephalitis. *American Journal of Neuroradiology* 21: 415-420.
- Řezáč P. a Blažek K. (1991):** Patologické změny v plicích jelenní zvěře při spontánní infekci hlístic čeledi Protostrongylidae. *Veterinární Medicína* 36: 315-320.
- Řezáč P., Palkovič L., Holasová E. a Bušta J. (1994):** Modes of entry of the first-stage larvae of *Elaphostrongylus cervi* (Nematoda: Protostrongylidae) into pulmonate snails *Arianta arbustorum* and *Helix pomatia*. *Folia Parasitologica* 41: 209-214.
- Sabattani S., Marliani A. F., Roncaroli F., Zucchelli M., Zini A., Calbucci F. a Chiodo F. (2004):** Cerebral coenurosis. *Journal of Neurosurgery* 100: 964.
- Sandland G. J. a Goater C. P. (2000):** Development and intensity dependence of *Ornithodiplostomum ptychocheilus* metacercariae in fathead minnows (*Pimephales promelas*). *Journal of Parasitology* 86: 1056-1060.
- Sandland G. J. a Goater C. P. (2001):** Parasite-induced variation in host morphology: brain-encysting trematodes in fathead minnows. *Journal of Parasitology* 87: 267-272.
- Sato H., Matsuo K., Osanai A., Kamiya H., Akao N. Owaki S. a Furuoka H. (2004):** Larva migrans by *Baylisascaris transfuga*: fatal neurological diseases in mongolian jirds, but not in mice. *Journal of Parasitology* 90: 774-781.
- Scala A. a Varcasia A. (2006):** Updates on morphobiology, epidemiology and molecular characterization of coenurosis in sheep. *Parassitologia* 48: 61-63.
- Shafir S. C., Wise M. E., Sorvillo F. J. a Ash L. R. (2006):** Central nervous system and eye manifestations of infection with *Baylisascaris procyonis*. *Current Infectious Disease Reports* 8: 307-313.
- Shankar S. K., Suryanarayana V., Vasantha S., Ravi V. a Ravi B. V.K. (1994):** Biology of neurocysticercosis-parasite related factors modulating host response. *Medical Journal of Armed Forces India* 50: 79-88.
- Sheppard C. H. a Kazacos K. R. (1997):** Susceptibility of *Peromyscus leucopus* and *Mus musculus* to infection with *Baylisascaris procyonis*. *Journal of Parasitology* 83: 1104-1111.
- Shirakashi S. a Goater C. P. (2002):** Intensity-dependent alteration of minnow (*Pimephales promelas*) behavior by a brain-encysting trematode. *Journal of Parasitology* 88: 1071-1074.

- Skerrit G. C. a Stallbaumer M. F. (1984):** Diagnosis and treatment of coenuriasis (gid) in sheep. *Veterinary Record* 115: 399-403.
- So F. W. a Wittrock D. D. (1982):** Ultrastructure of the metacercarial cyst of *Ornithodiplostomum ptychocheilus* (Trematoda: Diplostomatidae) from the brains of fathead minnows. *American Microscopical Society* 101: 181-185.
- Steen M. a Rehbinder C. (1986):** Nervous tissue lesions caused by *Elaphostrongylus cervi* in wild swedish moose. *Acta Veterinaria Scandinavica* 27: 326-342.
- Tanabe M., Kelly R., DE Lahunta A., Duffy M. S., Wade S. E. a Divers T. J. (2007):** Verminous encephalitis in a horse produced by nematodes in the family Protostrongylidae. *Veterinary Pathology* 44: 119-122.
- Tsai H.-Ch., Liu Y.-Ch., Lee S. S.-J., Chen E.-R. a Yen Ch.-M. (2007):** Vascular endothelial growth factor is associated with blood brain barrier dysfunction in eosinophilic meningitis caused by *Angiostrongylus cantonensis* infection. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 76: 592-595.
- Tyler G. V., Hibler Ch. P. a Prestwood A. K. (1980):** Experimental infection of mule deer with *Parelaphostrongylus tenuis*. *Journal of Wildlife Diseases* 16: 533-540.
- Van Andel R. A., Franklin C. L., Besch-Williford C., Riley L. K., Hook R. R. Jr. A Kazacos K. R. (1995):** Cerebrospinal larva migrans due to *Baylisascaris procyonis* in guinea pig colony. *Laboratory Animal Science* 45: 27-30.
- Varcasia A., Toscirri G., Coccone G. N. S., Pipia A. P., Scala A., Damien V., Vural G., Gauci C. G. a Lightowers M.W. (2009):** Preliminary field trial of a vaccine against coenurosis caused by *Taenia multiceps*. *Veterinary Parasitology* 162: 285-289.
- Wallace G. D. a Rosen L. (1969):** Studies on eosinophilic meningitis: V. Molluscan hosts of *Angiostrongylus cantonensis* on Pacific Islands. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 18: 206-216.
- Wang L.-Ch., Chao D. a Che E.-R. (1991):** Experimental infection routes of *Angiostrongylus cantonensis* in mice. *Journal of Helminthology* 65: 296-300.
- Wang I-Ch., Fan P.-F., Lu S.-Ch., Fan Ch.-K. a Su K.-E. (2008a):** Suppression of host Th1-type granulomatous inflammation by *Taenia solium* metacestodes is related to down-regulation of osteopontin gene expression. *International Journal for Parasitology* 38: 239-248.
- Wang Q.-P., Lai D.-H., Zhu X.-Q., Chen X.-G. a Lun Z.-R. (2008b):** Human angiostrongyliasis. *Lancet Infectious Diseases* 8: 621-630.
- Watson T. G. (1982):** Some clinical and parasitological features of *Elaphostrongylus cervi* infections in *Cervus elaphus*. *New Zealand Journal of Zoology* 10: 129.

Watson T. G. a Gill J. M. (1985): The experimental infection of guinea pigs with the tissue worm of deer-*Elaphostrongylus cervi*. *New Zeland Veterinary Journal* 33: 81-83.

White A. C. Jr., Dakik H. a Diaz P. (1995): Asymptomatic neurocysticercosis in a patient with AIDS and cryptococcal meningitis. *American Journal of Medicine* 99: 101-102.

Wise M. E., Sorvillo F. J., Shafir S. C., Ash L. R. a Berlin O. G. (2005): Severe and fatal central nervous system disease in humans caused by *Baylisascaris procyonis*, the common roundworm of raccoons: a review of current literature. In: *Microbes and Infections* 7, Elsevier SAS, 317-323.

Yamini B., Baler J. C., Stromberg P. C. a Gardiner C. H. (1997): Cerebrospinal nematodiasis and vertebral chondrodysplasia in a calf. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 9: 451-454.

Yü Ch.-Y. (1976): Clinical observations on eosinophilic meningitis and meningoencephalitis caused by *Angiostrongylus cantonensis* in Taiwan. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 25: 233-249.

Yoshimura K., Aiba H., Oya H. a Fukuda Y. (1980): *Angiostrongylus cantonensis*: development following pulmonary arterial transfers into permissive and nonpermissive hosts. *Experimental Parasitology* 49: 339-352.