

Dynamika výskytu Creutzfeldtovej -Jakobovej choroby na Slovensku v rokoch 1975-2008

Mitrová E.

Národné referenčné centrum prionových chorôb, Vedeckovýskumná základňa Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave

Súhrn

Práca informuje o výskyte Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby na Slovensku v rokoch 1975 - 2008. Dokumentuje zmeny výskytu tohto najvýznamnejšieho humánneho prionového ochorenia, nález jednotlivých foriem klasického variantu a ojedinelý, neobyčajne vysoký podiel genetickej formy. Analyzuje endo- a exogénne rizikové faktory, upozorňuje na nedostatky prevencie iatrogénnej nákazy a diskutuje o profylaxii genetickej formy ochorenia.

Kľúčové slová: Creutzfeldtova-Jakobova choroba - výskyt - rizikové faktory.

Summary

Mitrová E.: Dynamics of the Incidence of Creutzfeldt-Jakob Disease in Slovakia in 1975-2008

The paper reports on Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) occurrence in Slovakia in years 1975 - 2008. Changes in the incidence of this most important human prion disease, occurrence of individual forms of the classical CJD variant and the unique, unusually high proportion of genetic CJD are documented. Endo- and exogenous risk factors are analyzed, gaps in the prevention of iatrogenic infection are pointed out and the prophylaxis of genetic CJD is discussed.

Key words: Creutzfeldt-Jakob disease, incidence, risk factors.

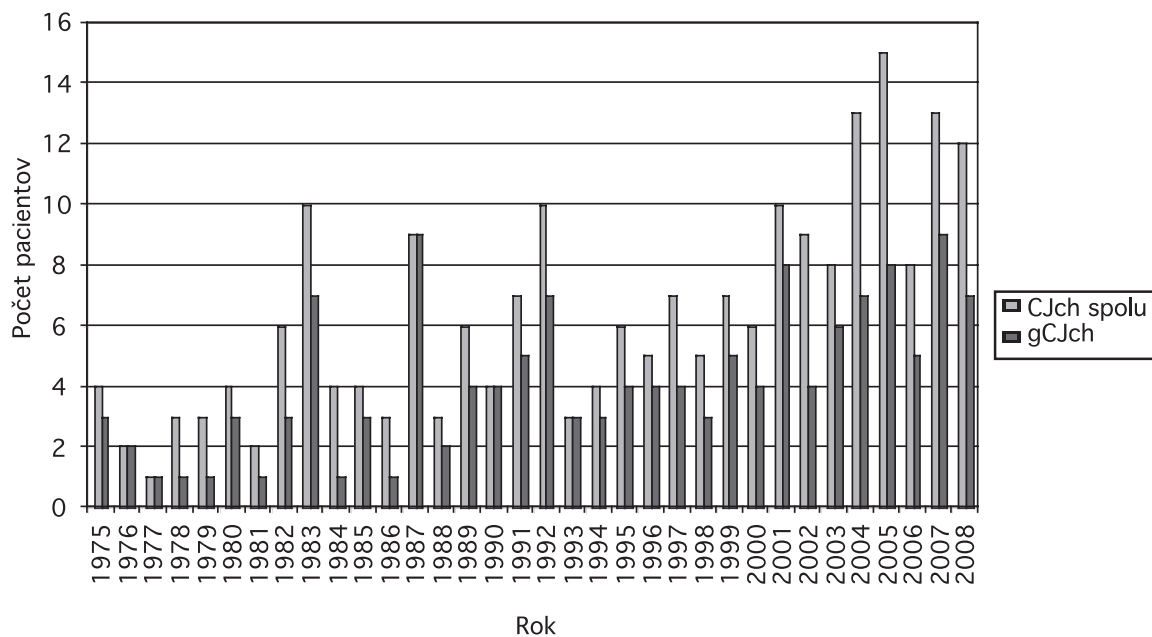
Prionové choroby (Pch) sú smrteľné, neliečiteľné a prenosné neurodegeneratívne ochorenia, ktorých cieľovým orgánom je centrálna nervová sústava (CNS). Špecifický diagnostický marker, ktorý sa dá po smrti u pacienta dokázať, je patologický prionový proteín – „prion“. Vzniká premenou fyziologického (bunkového) prionového proteínu, ktorý je zakódovaný u každého človeka v prionovom géne (*PRNP*). Organizmus bez prionového génu (napr. myšky zbavené prionového génu) nemožno Pch nakaziť.

Creutzfeldtova-Jakobova choroba je najpočetnejšia a geograficky najviac rozšírená humánna prionová choroba. Starší, od roku 1920 známy klasický variant, poznáme vo forme sporadickej (príčina neobjasnená), genetickej (mutácia *PRNP*) a iatrogénnej (prenos nákazy kontaminovanými nástrojmi, liekmi, transplantátmi). Výskyt Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby vo svete je 1-1,5/mil. obyvateľov ročne, z toho 85 % tvorí sporadická, 10-15 % genetická a 1-2 % iatrogénna forma [10]. Prenos nákazy u klasického variantu Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby sa zatiaľ doká-

zal len nervovým tkanivom CNS, alebo jeho derivátmi. Inkubačná doba trvá mesiace až roky, podľa toho či sa jedná o periférnu, alebo centrálnu nákazu. Klinická fáza ochorenia prebieha rýchlo, 6-7 týždňov až 6-7 mesiacov, výnimočne viac ako rok.

Nový variant Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby, ktorý je prvou prionovou zoonózou, bol opísaný v roku 1996 [9]. Vznikol narušením druhej bariéry a prenosom choroby z kráv, nakazených bovinou spongiformnou encefalopatiou (BSE) na človeka. Priemerný vek pacienta je 29 rokov, klinicky manifestná fáza môže trvať 3 - 39 mesiacov. Na rozdiel od klasického variantu sa sekundárna nákaza môže šíriť aj krvou a krvnými derivátmi [8].

Okrem priemerného veku, trvania klinickej fázy a rozdielneho rizika nákazy, líšia sa klasický a nový variant Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby aj včasnými klinickými príznakmi. Pri novom variante sú to väčšinou psychické zmeny a lekárom prvého kontaktu býva psychiater. U klasického variantu sa najčastejšie dostáva pacient najprv k neurológovi, psychické zmeny nemusia



Obr. 1. Ročný výskyt Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby na Slovensku podľa úmrtia pacientov (1974-2008)
CJch – Creutzfeldtova-Jakobova choroba, gCJch - genetická forma Creutzfeldtovy-Jakobovy choroby

Fig. 1. Annual occurrence of Creutzfeldt-Jakob disease according to the death of patients (1974-2008)

byť nápadné, ale dôkladnejšia analýza odhaľuje ich častý výskyt.

Vznik a šírenie prionových chorôb ovplyvňuje výskyt a súhra endogénnych a exogénnych rizikových faktorov. Špecifickým endogénnym (genetickým) rizikovým faktorom Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby sú mutácie *PRNP*, z nich najčastejšia je mutácia na kodóne 200 (E200K). Nešpecifickým genetickým rizikovým ukazovateľom je polymorfizmus *PRNP* na kodóne 129 (M129V) [2, 7, 10]. Z exogénnych rizikových faktorov je dokázaný prenos nákazy kontaminovanými nástrojmi, hormonálnymi liekmi, transplantátmi [1,3], u nového variantu aj krvou [8] a vysoko pravdepodobné je šírenie nákazy potravou.

Na Slovensku začal výskum Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby v roku 1975. Diagnostika a analýza výskytu ochorenia sa robí centrálné v referenčnom pracovisku od roku 1979. Cieľom práce je analyzovať výskyt, endogénne a potencionálne exogénne rizikové faktory ochorenia v slovenskom súbore pacientov v rokoch 1975–2008 a vyhodnotením sledovaných ukazovateľov poukázať na aktuálne riziko humánnych prionových chorôb.

Vyšetrovaný súbor

Práca analyzuje súbor 215 pacientov s definitívnou diagnózou CJch, z toho 140 tvorila genetická a 75 spo-

radická forma klasického variantu. U genetickej formy, 46,5 % boli familiárne prípady. Výskyt iatrogénnej formy a nového variantu sa nepotvrdil. Genetické vyšetrenie sa vykonalo u 426 pokrvných príbuzných pacientov s geneticou formou Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby.

Metódy: 1. Genetické vyšetovanie (izolácia DNA, vyšetrenie *PRNP* amplifikovaním PCR reakciou, identifikovanie mutácií a polymorfizmov *PRNP* reštrikčnými enzýmami a/alebo sekvenovaním *PRNP*).

2. Diagnostika: Histopatologické vyšetrenie excízií mozgu a imunohistochemický dôkaz prionu v CNS monoklonálnymi protilátkami.

3. Epidemiologické analýzy – porovnávanie deskriptívne epidemiologických údajov, endogénnych (mutácie, polymorfizmus, familiárny výskyt ochorenia) a exogénnych (profesie, operácie, úrazy) rizikových faktorov.

4. Štatistické metódy: Pre hodnotenie sledovaných ukazovateľov sporadickej a genetickej CJch v porovnaných intervaloch sa použili Mann-Whitneyov test, T-test a χ^2 test v kontingenčných tabuľkách.

Výsledky

1. Výskyt Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby na Slovensku za sledované obdobie je znázornený na obr. 1.

Ročný výskyt na 1 milión obyvateľov v rokoch 1975-1990 kolísal medzi 0,20 – 1,0, v rokoch 1991-2008 vzrástol na 0,55- 2,77. Priemerný ročný výskyt ochorenia do roku 2001 bol 1,08/mil.obyv., v rokoch 2001 – 2008 narástol na 2,01/mil. obyv.

2. Vek: Priemerný vek pacientov stúpol

Tab. 1. Distribúcia polymorfizmu *PRNP* na kodóne 129 (M129V)**Table 1.** Distribution of *PRNP* codon 129 polymorphism (M129V)

POROVNÁVANÁ SKUPINA	MET/MET %	MET/VAL %	VAL/VAL %
Genetická CJch E200K	79	21	
Sporadická CJch	56	27	17
Asymptomatickí nosiči E200K	63	27	
Populácia Slovenska	48	43	9
Referenčné hodnoty SZO	37	51	12

CJch – Creutzfeldtova-Jakobova choroba; CJch^{E200K} CJch s mutáciou prionového génu na kodóne 200; E200k – Mutácia prionového génu na kodóne 200; Met/Val – Metionín alebo Valín zakódovaný na 129. kodóne prionového génu; M129V – Polymorfizmus prionového génu na kodóne 129; PRNP – Prionový gén človeka; SZO – Svetová Zdravotnícka Organizácia

CJch = CJD – Creutzfeldt-Jakob disease; CJD^{E200K} CJD with the PRNP codon 200 mutation; E200k – PRNP codon 200 mutation; Met/Val – Either methionine or valine encoded at prion gene codon 129; M129V – PRNP codon 129 polymorphism; PRNP – Human prion gene; SZO = WHO – World Health Organization

z 56,7 r. (najvyšší vek 68 r.) v rokoch 1975-1990 na 61,37 r. (najvyšší vek 78 r.) v rokoch 1991-2008, pričom u sporadickej formy bol vek o niečo vyšší (64,35 r.) ako u genetickej formy (58,39 r.). Napriek tomu, že priemerný vek postihnutých Creutzfeldtovou-Jakobovou chorobou stúpa, pri familiárnom výskyte genetickej formy, rastie počet mladých pacientov (29-40 ročných), ktorí reprezentujú druhú, alebo tretiu postihnutú generáciu v rodine. Rozdiel priemerného veku pacientov prvej a ďalších postihnutých generácií ($63,87 \pm 6,54$ r. a $48,96 \pm 9,45$ r., t.j. 14,9 r.) je signifikantný ($p < 0,001$).

3. Endogénne (genetické) riziko

Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby:

Výskyt genetickej formy s mutáciou E200K, špecifickou pre Creutzfeldtovu-Jakobovu chorobu výrazne prevláda v oboch sledovaných intervaloch. Napriek signifikantnému vzostupu ($p = 0,06$) priemerného ročného výskytu genetickej formy (z 0,3/mil. na 1,8/mil.), po náraste sporadickej formy (z 0,7/mil. na 0,8/mil.), percentuálny výskyt genetickej formy v slovenskom súbore klesol zo 69 % na 65 % a sporadická forma stúpla z 31 % na 36 % (rozdiel $p = 0,034$). V roku 2009 sa identifikovala u 29-ročného pacienta mutácia E200K na oboch alelách *PRNP* (homozygot).

Výskyt asymptomatických „zdravých“ nosičov mutácie E200K (genetická riziková skupina CJch v populácii): z celkového počtu 426 vyšetrených pokrvných príbuzných malo 151 (35,45 %) mutáciu E200K.

Geografická distribúcia genetickej formy Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby a asymptomatických nosičov sa v sledovanom období menila tak, že k pôvodne ohraničenému zoskupeniu na severe a juhu stredného Slovenska, pribudol nález ojedinelých genetickej formy prípadov na celom území štátu.

Distribúcia polymorfizmu prionového génu M129V je u pacientov nasledovná:

Homozygoti - metionín/metionín (M/M) sú najpočetnejší (sporadická forma 56,25 %, genetická 78,85 %), heterozygoti - metionín/valín (M/V) tvoria menšiu skupinu (sporadická forma 27,08 %, genetická 21,15 %) a homozygoti - valín/valín (V/V) sú najmenej početní a to len u sporadickej formy (16,66 %), u genetickej formy sa nevyskytujú (mutácia E200K sa viaže na alelu s metionínom na kodóne 129). V skupine zdravých nosičov je homozygotov M/M 63,07 %, heterozygotov M/V 26,93 %. Distribúcia polymorfizmu M129V v populácii Slovenska je 48 % M/M, 43 % M/V a 9 % V/V, na rozdiel od kontrolných hodnôt 51 % M/V, 37 % M/M a 12 % V/V, ktoré uvádza Svetová zdravotnícka organizácia (SZO) (tabuľka 1).

4. Exogénne rizikové faktory

Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby:

Počet chirurgických výkonov v rokoch 1975-2000 a 2001-2005: Porovnanie zistených chirurgických výkonov u genetickej a sporadickej Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby v období zvýšeného výskytu sporadických prípadov (roky 2001-2005) dokumentuje u sporadickej formy: 1. vyšší celkový počet operácií, 2. viac výkonov 15 a viac rokov pred ochorením na CJch, t.j. v období zohľadňujúcim dĺžku inkubačnej doby prionovej choroby a 3. pri hodnotení 0, 1, 2, 3 a viac výkonov u jednotlivých pacientov signifikantne vyššie hodnoty ($p = 0,41$) u sporadickej formy. Pri rovnakom porovnaní operácií u genetickej a sporadickej formy ochorenia za obdobie 1975-2000 výsledky neboli štatisticky významné ($\chi^2 = 0,504$).

Profesionálna distribúcia, zvlášť u genetickej a sporadickej formy bola analyzovaná v 3 časových intervaloch (1973 - 1984, 1985 - 1994 a 1995 - 2008), výsledky boli porovnané s profesionálnou distribúciou u zdravej populácie SR. Pozornosť bola zameraná na zdravotnícke profesie a na sku-

pinu: roľníci – živočíšna výroba, mäsiari, kuchári a poľovníci. Percentuálny výskyt zdravotníckych profesií v súbore pacientov a v populácii SR sa nelíšil. U profesií, ktoré vyžadovali kontakt so zvieratami, alebo s mäsom, percentuálny výskyt v sledovaných súboroch Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby postupne klesá (sporadická forma 41, 6, 31, genetická forma 73, 65, 31), ale prevaha vo vzťahu ku kontrolnej skupine (slovenská populácia 15, 8, 4) stúpa aj u sporadických prípadov, ktoré prevyšujú výskyt v kontrolnej skupine 2,6x, 4,3x 6,6x a ešte výraznejšie u genetickej formy, ktorá prevyšuje hodnoty kontrolného súboru 4,8x, 8,2x, 6,6x.

Diskusia a závery

V porovnaní so svetovým výskytom Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby, Slovensko charakterizuje niekoľko špecifických odlišností. Patrí k nim vysoký ročný výskyt ochorenia a jedinečný podiel genetickej formy (64 %), z 15 porovnaných štátov v 3 svetadieloch najvyšší [4]. Súvisí to s unikátnym geografickým nahromadením nosičov mutácie špecifickej pre Creutzfeldtovu-Jakobovu chorobu [5,6]. Dlhodobu nízku výskyt sporadickej formy zatiaľ nie je objasnený.

Molekulárne genetické poznatky o prionových chorobách dnes umožňujú diagnostické aj preventívne vyšetřovanie špecifickej (mutácie *PRNP*), aj nešpecifickej (polymorfizmy *PRNP*) genetickej vnímavosti k nákaze. Špecifický genetický faktor - mutácia E200K, sa na Slovensku vyskytuje vo výnimočne vysokom počte. Jej nosičov charakterizuje vyššie riziko ochorenia (penetrancia mutácie je 59 %), ale nemožno vylúčiť ani zvýšenú vnímavosť ku exogénnej nákaze. Práve táto by mohla prispieť k vysvetleniu stúpajúceho výskytu genetických prípadov a tiež k neobjasnenému, ale pretrvávajúcemu nálezu profesií, súvisiacich so živočíšnou výrobou v súbore genetickej Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby. Otázka, či mutácia E200K nezvyšuje vnímavosť na klusavku oviec (scrapie), ktorá inak človeka neohrozuje, je tiež aktuálna. Odpoveď sa už hľadá pomocou experimentálnej infekcie geneticky modifikovaných myší s ľudským prionovým génom a mutáciou E200K, ktoré boli infikované pôvodcom klusavky oviec.

Nosiči mutácie E200K sú aj inak pozoruhodnou skupinou, ktorá núti k uvažovaniu o profylaxii genetickej formy. Efektívna terapia ochorenia síce nie je známa, ale sú známe niektoré poznatky o účinku antibiotík, testovaných u prionových chorôb. Ukázalo sa, že doxycyklín podávaný pacientom s Creutzfeldtovou-Jakobovou chorobou

v Taliansku a v Nemecku, významne predĺžil klinickú fázu choroby. Podaný zvieratám pred experimentálnou prionovou infekciou, výrazne predĺžil inkubačnú dobu, dokonca v niektorých pokusoch ju posunul za fyziologickú dĺžku života zvierat a tieto vôbec neochoreli. Vzhľadom na nezávažnosť evidovaných vedľajších príznakov a dostupnosť doxycyklínu, po vyriešení ďalších odborných (vek, schéma a dávky podávania) a etických otázok, treba zvážiť dlhodobé podávanie doxycyklínu nosičom mutácie, najmä u príbuzných familiárneho výskytu Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby.

Výskum vplyvu polymorfizmu *PRNP* na kodóne 129 (M129V) dokázal zvýšenú náchylnosť ku Creutzfeldtovej-Jakobovej chorobe u homozygotov M/M. Najprv bola dokumentovaná u iatrogénnych prípadov, neskôr u sporadickej a genetickej formy a najvýraznejšie aj u nového variantu [2, 7,10]. Distribúcia polymorfizmu M129V na Slovensku, patrí k podporným signálom iatrogénneho rizika. Dokumentuje to vyššie percento homozygotov M/M v kontrolnom súbore [7], ako udávajú referenčné hodnoty Svetovej zdravotníckej organizácie [10].

Kolísanie ročného výskytu ochorenia bolo opakovane zaznamenané aj po štandardizovaní diagnostických metód v roku 1980. U zriedkavých nákaz ako Creutzfeldtova-Jakobova choroba, to môže spôsobiť nakopenie úmrtí na začiatku, alebo na konci kalendárneho roka. Zásadný rozdiel výskytu choroby v rokoch 2001-2005 (v porovnaní s predchádzajúcim obdobím) spočíva nielen v stúpajúcom trende ročného výskytu, ale najmä v tom, že sa na ňom podieľajú tak genetické prípady, ako aj signifikantný nárast sporadickej formy. Príčina tohto varovného signálu nie je objasnená a vyžaduje prehodnotenie možnosti, že sa v skupine sporadických prípadov môžu vyskytovať neidentifikované prípady iatrogénnej formy. Analýza chirurgických intervencií u genetickej a sporadickej Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby a nález signifikantnej prevahy operácií u sporadickej formy v diskutovanom období takúto možnosť podporujú. Hodnotu nálezu zvyšuje prevaha operácií vykonaných v intervale 15 a viac rokov pred klinickou manifestáciou ochorenia, t.j. v období, ktoré zohľadnením dĺžky inkubačnej doby, prichádza do úvahy z hľadiska iatrogénnej nákazy. Štatisticky významnú prevahu chirurgických úkonov u sporadických prípadov, zistenú v posledných rokoch, podporne dopĺňa nesignifikantný rozdiel operácií u genetickej a sporadickej formy, porovnanej pred zvýšeným výskytom sporadických prípadov.

Pôvodcu prionových chorôb charakterizuje vysoká priľnavosť k povrchu chirurgických nástrojov, čo výrazne znižuje účinok používaných

sterilizačných postupov. Závažné (ortopedické, brušné, gynekologické) operácie zaznamenané krátko pred, alebo v priebehu klinickej manifestácie konkrétnych prípadov upozorňujú, že takýto pacienti môžu byť potenciálnym prameňom šírenia nákazy. V poslednej dobe sa opäť venuje pozornosť aj očným, endoskopickým vyšetreniam a výkonom, pri ktorých dochádza ku kontaktu s nervami zubnej pulpy.

Uvedené poznatky signalizujú nutnosť aktualizovať, rozšíriť a spresniť preventívne opatrenia, ktoré v súčasnosti nechávajú viaceré neošetrené úkony, rizikové pre pacienta aj zdravotnícky personál. (Např. spresniť pokyny pre operačný program a postup zaobchádzania s nástrojmi a chirurgickými pomôckami pri podozrení na prionovú chorobu, definovať preventívne opatrenia u všetkých chirurgických disciplín, pri resuscitácii, očných a zubných úkonoch, rozšíriť anamnézu operovaných vo vzťahu k nosičstvu mutácie E200K.) Nové, nepublikované výsledky analýzy výskytu Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby u zdravotníckych pracovníkov v 15 štátoch EU signalizujú, že nemožno podceňovať riziko profesionálnej nákazy u lekárov, stredných aj pomocných zdravotníckych pracovníkov.

Dôležitým predpokladom šírenia choroby je prameň nákazy. V tejto súvislosti môže mať významnú úlohu „genetická riziková skupina“, reprezentovaná „zdravými“ nosičmi mutácie *PRNP*, špecifickej pre Creutzfeldtovu-Jakobovu chorobu. Treba dôrazne upozorniť na toto riziko nákazy, ktoré je mimoriadne nebezpečné v predklinickom štádiu ochorenia. O „prenosnej povahe“ genetickej formy s mutáciou E200K niet pochybností, opakovane ju dokázal experimentálny prenos nákazy na zvieratá (mačky, opice, chrčky), neraz úspešnejší (vyššie % chorých zvierat v infikovanej skupine), ako pri experimentálnom prenose sporadických prípadov [12, 14].

Narastajúci počet transplantácií (rohovky) a riziko nákazy od nosičov mutácie *PRNP*, neustále zvyšuje význam preventívneho genetického vyšetrenia darcov. Dokazuje to nález nosičov mutácie medzi vyšetrenými darcami rohoviek. Rozšírenie nosičov mutácie na celé územie Slovenska signalizuje rozšírený prameň (riziko) nákazy.

Ďalším poznatkom je stúpajúci priemerný vek pacientov, ktorý mení situáciu pri posudzovaní „vekových“ zmien (motorických aj kognitívnych) a upriamuje diferenciálnu diagnostiku aj na prionové choroby.

Hodnotené ukazovatele – rozšírenie genetickej rizikovej skupiny s mutáciou E200K na celé územie štátu, miera nešpecifickej náchylnosti k nákaze v populácii (distribúcia polymorfizmu M129V), stúpajúci vek pacientov, vysoký počet invazívnych úkonov u sporadických prípadov,

trvale vysoký výskyt profesií so vzťahom k živočíšnej výrobe - signalizujú rastúce riziko iatrogénnej a pravdepodobne aj profesionálnej nákazy. Sledované indikátory rizika nákazy plne korelujú so stúpajúcim výskytom ochorenia.

Výsledky analýzy Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby na Slovensku v rokoch 1975-2008: 1. Svedčia o súhre endo- a exogenných rizikových faktorov, ako aj o narastajúcom riziku iatrogénnej a pravdepodobne aj profesionálnej nákazy. 2. Upozorňujú na aktuálnosť prehodnotenia významu prionových chorôb, lebo u smrteľných, neliečiteľných nákaz, ich relatívne zriedkavý výskyt nie je ukazovateľom ich epidemiologickej a spoločenskej závažnosti. 3. Poukazujú na nevyhnutnosť aktualizácie a rozšírenia preventívnych opatrení v zdravotníctve, predovšetkým v oblasti invazívnych úkonov, zameraných na efektívne zníženie rizika iatrogénnej a profesionálnej nákazy.

Zoznam skratiek:

BSE	– Bovinná spongiformná encefalopatia
CNS	– Centrálna nervová sústava
DNK	– Deoxyribonukleová kyselina
E200K	– Mutácia prionového génu na kodóne 200
M129V	– Polymorfizmus prionového génu na kodóne 129
M/M	– Metionín na oboch alelách prionového génu na kodóne 129
M/V	– Metionín a Valín na kodóne 129 prionového génu
PCR	– Cyklická polymerázová reakcia
<i>PRNP</i>	– Prionový gén človeka
RNK	– Ribonukleová kyselina
V/V	– Valín na oboch alelách prionového génu na kodóne 129

Literatúra

1. Bernoulli, C., Siegfried, J., Baumgartner, G. et al. Danger of accidental person-to person transmission of CJD. *Lancet*, 1977, 1, 478-479.
2. Collinge, J., Palmer, M., Dryden, A. Genetic predisposition to iatrogenic CJD. *Lancet*, 1991, 337, 1441-1442.
3. Collins, S., Law, M., Fletcher, A. et al. Surgical treatment and risk of sporadic CJD: a case control study. *Lancet*, 1999, 353, 693-697.
4. Kovacs, G., Puopulo, A., Ladogana, A. et al. Genetic prion disease: the EURO-CJD experience. *Hum Gen*, 2005, 113, 439-450.
5. Mitrová, E. Some new aspects of CJD epidemiology in Slovakia. *Europ J Epidem*, 1991, 7, 439-448.
6. Mitrová, E. and Belay, G. Creutzfeldt-Jakob disease with E200K mutation in Slovakia: characterization and development. *Acta Virol*, 2002, 46, 31-39.
7. Mitrová, E., Mayer, V., Jovankovičová, V. et al. CJD risk and *PRNP* codon 129 polymorphism: necessity to revalue current data. *Europ J Neurol*, 2005, 12, 1-4.
8. Swan, K., Baker, A., Brown, L. vCJD patient abnormal

- prion protein found in a patient with hemophilia at post mortem. www.nationalprionclinic.uk, 17 February 2009.
9. **Will, R.G., Ironside, J., Zeidler, M.** A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in UK. *Lancet*, 1996, 347, 197-199.
10. WHO manual for strengthening diagnosis and surveillance of CJD. Geneva, 1998, 1-75.
- frequency gas-plasma treatment. *J Gen Virol*, 2005, 86, 2393-2399.
- Jackson, G. S., McKintosh, E., Flechsig, E., et al.** An enzyme-detergent method for effective prion decontamination of surgical steel. *J Gen Virol*, 2005, 86, 869-878.
- Sutton, M. J., Dickinson, J., Walker, J.T., et al.** Methods to Minimize the Risks of CJD Transmission by Surgical procedures: Where to set the Standard? *Healthcare Epidemiology*, 2006, 43, 757-764.

Vyžiadané citácie

Flechsig, E., Hegyi, I., Enari, M. et al. Transmission of scrapie by steel-surface-bound prions. *Molecular Medicine*, 2001, 7 (10), 679-684.

Baxter, H., C., Campbell, G.A., Whittaker, A.G., et al. Elimination of transmissible spongiform encephalopathy infectivity and decontamination of surgical instruments by using radio-

Do redakce došlo 24.7.2009

*MUDr. Eva Mitrová, DrSc.
Národní referenční centrum prionových chorôb
Limbová 14
833 03 Bratislava
e-mail: eva.mitrova@szu.sk
Slovenská republika*