

PRENOSNÉ DEMENCIE – PRIONOVÉ CHOROBY

Michal Drobný¹, Milan Luliak², Eva Drobná³

¹ Neurologická klinika UK JLF v Martine

² sanofi aventis Pharma Slovakia, s.r.o.

³ Akadémia ozbrojených síl generála M. R. Štefánika v Liptovskom Mikuláši

Prionové choroby – transmisívne spongioformné encefalopatie (TSE) sú relatívne novou (staronovou) skupinou degeneratívnych chorôb CNS s chronickou neobvyklou interakciou imunitného systému a predpokladaného etiologického faktora – prionu, ktorý sa pri periférnej ceste nákazy rozmnožuje v endoretikulárnom systéme a odtiaľ prechádza do štruktúr CNS – mozgu a miechy, kde vyvoláva vakuolizáciu neurocytov, gliových buniek a spongiomatózu prestavbu neuropilu, zánik a redukciu počtu nervových buniek, astrogliózu bez výraznej účasti zápalu.

Kľúčové slová: prionové choroby, poruchy kognície, demencia, prenosné spongioformné encefalopatie, bodová mutácia génu, rekombinantný syntetický prion.

TRANSMISSIVE DEMENTIAS – PRION DISEASES

Prion diseases (PD) – transmissible spongiform encephalopathies (TSE) – are a relatively new (old-new) group of degenerative CNS disorders with unusual chronic interaction between immune system and the presumed etiologic PD (prion diseases) factor – prions (proteinaceous infectious particles), which after peripheral (extraneural) infection replicates in the reticulo-endothelial system, with subsequent spreading into brain and spinal cord structures, where, by the mechanism(-s) at present still unknown, causes neurocyte and glial cell vacuolisation and spongiomatous neuropil restructuring, neurocyte restriction, and astrogliosis without a marked presence of inflammation reaction.

Key words: prion diseases, cognition disorders, dementia, transmissible spongiform encephalopathies, point gene mutation, recombinant synthetic prion.

Via pract., 2008, roč. 5 (10): 403–406

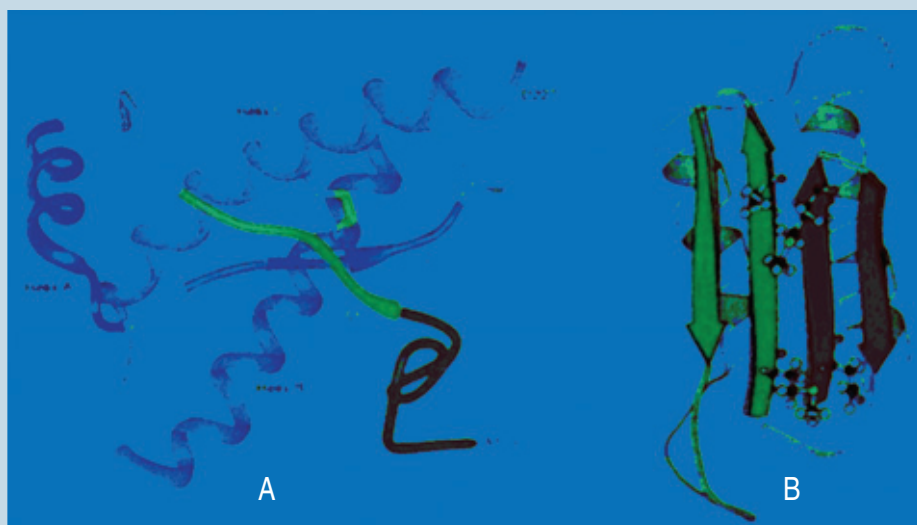
Úvod

S rozšírením výskumu bielkovín, najmä po náleze „infekčných proteínov“ (URE3 a PSI) v kvasinkách (1), objavuje sa názov **prion**, t. j. proteín (často sa meniaci na amyloid), ktorý je schopný vynútiť si premenu fyziologického, analogického proteínu na svoj obraz a autoreplikovať sa. **Patologický proteín** možno izolovať zo zvierat nakazených klusavkou – scrapie (PrP^{Sc}) (2). Vzniká z väčšieho (30 – 35 kDa) prionového celulórného proteínu, ktorý je senzitivný na proteázy a je normálnou súčasťou bunky (PrP^C). Je to glykoproteín naviazaný na povrchovú membránu bunky (1). Amyloid je forma bielkoviny s vláknitou štruktúrou, rezistentná na proteázy, s prevládajúcimi beta-štruktúrami (skladané listy) a po zafarbení kongovou červenou je v polarizačnom mikroskope žlto-zeleno dvojlomná (1, 2).

Charakteristika infekčného agens

Rozsah najmenších a najväčších pórov, ktorými agens prionovej choroby (Pch) prechádza, je 27 – 50 nm. Stanovenie molekulovej hmotnosti pomocou gama žiarenia (výpočet rozmerov ožarovaného telesa) dospelo k hodnotám 64 – 150 kDa (1). Údaje, ktoré nasvedčovali, že infekčná častica je menšia ako vírus, viedli Alpera už v roku 1966 k úvahe, že agens transmisívnych spongioformných encefalopatií (TSE) možno vôbec neobsahuje nukleovú kyselinu (3). Centrifugovanie v sacharózovom gradiente vtlesna-

Obrázok 1. Schematické porovnanie terciárnej štruktúry bunkového a patologického proteínového prionu (PrP).
A. Predpokladaná štruktúra bunkového prionu: 3 závitnice (helixy A, B, C, fialové), 2 skladané listy (S 1 zelený a S 2 modrý), slučka disulfidového mostíka (žltá).
B. Patologická konformácia prionu: Zredukované závitnice (sivé), zmnosené skladané listy (zelené a červené).



lo infektivitu do rozmedzia častíc sedimentujúcich rýchlosťou od 40 S do 500 S (1). Súhrn fyzikálnych údajov ukázal, že veľkosť infekčnej jednotky TSE sa pohybuje v rozsahu (alebo pod rozsahom = 30 nm, 40 S, 106 kDa) najmenších známych typických vírusov (1). Prusiner so spolupracovníkmi (1979), pri 100 – 1000-násobnom čistení hypotetického pôvodcu klusavky, získali z mozgu nakazených chrčkov frakciu, v ktorej našli proteín s nízkou molekulovou hmotnos-

ťou (27 – 30 kDa). Tento, na proteázy čiastočne rezistentný proteín, vytváral krátke (100 – 200 nm) tyčinky s priemerom 10 – 20 nm (4). McKinley a spol. (1981) zistili koreláciu infekтивности a koncentrácie týchto tyčinkových útvarov – prionov (1, 4).

Prion a genetické súvislosti

Prion je **zakódovaný v géne samotného hostiteľa**, čo je PRNP gén človeka, oviec a hovädzieho do-

bytky a Prnp gén myši a chrčkov. Človek má tento gén na 20., myš na 2. chromozóme (1). Potvrdilo sa, že viaceré **mutácie PRNP génu** na krátkom ramene chromozómu 20 sú špecifické pre Creutzfeldt-Jakobovu chorobu (CJCh) a pre varianty dedičných Pch, ako sú Gerstmannova-Sträusslerova-Scheinkého choroba (GSS) a familiárna fatálna insomnia (FFI), t. j. majú vplyv na vznik a typický klinický obraz určitej familiárnej Pch. Každý pacient s familiárnou Pch má vždy špecifickú bodovú mutáciu PRNP, ale nie každý s mutáciou má aj postihnutého príbuzného (výskyt nie je vždy familiárny). Z tohto dôvodu sa najnovšie celá skupina pacientov s bodovými mutáciami PRNP označuje ako genetická forma, do ktorej patria, ako menšia podskupina, aj familiárne prípady (5, 1).

Otázka prenosu

Plauzibilitu prionovej etiológie TSE – prenosných demencií podporuje dôkaz príčiny a existencie „kmeňov“ pôvodcu nákazy, ktoré sa dlho nedali v prípade bielkoviny vysvetliť (1). Ich existencia pri Pch sa vysvetlila a dokázala rozdielnym výskytom monodimeru a neglykozylovaného prionového proteínu (PrP) a rôznou konformáciou PrP pri jednotlivých kmeňoch (1). Dlhotrvajúci neúspech vyvolať nákazu rekombinantným, syntetickým prionom spôsobil výhrady proti prionovej koncepcii prenosných demencií. Prelom v tejto oblasti nastal, keď Prusiner na začiatku projektu *Neuro Prion* referoval v Paríži v roku 2004 o úspešnom experimentálnom prenose choroby, spôsobenej rekombinantným – umelo skonštruovaným prionom (1). Aj keď sa spor ešte s definitívnou platnosťou neuzavrel, dôkaz prionu v organizme nakazenom TSE je špecifickým diagnostickým markerom a skupina humánnych aj animálnych nákaz získala nové pomenovanie – prionové choroby (1).

Osobitosti TSE

Detailné opísanie a **charakterizovanie prionu** viedlo k objaveniu skupiny prenosných degeneratívnych chorôb, ktoré sú zaujímavým spôsobom kontrolované geneticky, keďže genetická výbava hostiteľa ovplyvňuje nielen náchylnosť k chorobe (6), čo je známe pri viacerých neinfekčných aj infekčných chorobách, ale glykoproteín (ktorý prevažne, ak nie výlučne reprezentuje **infekčný agens**) je v podobe prekursora zakódovaný v hostiteľovom genóme a **produkuje ho vlastné bunky hostiteľa** (1).

Ďalším rozdielom, v porovnaní s ostatnými prenosnými chorobami, je **neprítomnosť klasickej humorálnej a celulárnej imunitnej odpovede**. Dominantným klinickým syndrómom je včasná, na začiatku klinického vývoja sporadickej Creutzfeldt-Jakobovej choroby (sCJCh) prítomná demencia (7, 8) alebo neskoršia demencia (9), vyvíjajúca sa na konci vývoja klinického obrazu tzv. nového variantu

Creutzfeldt-Jakobovej choroby (nvCJCh). Demencia pri TSE postihuje všetky oblasti kognície, ako sú vymenované nižšie. CJCh predstavuje rýchly model subakútnej demencie v porovnaní s Alzheimerovou chorobou (Ach), ktorá obvykle prebieha chronicky.

Prionové choroby tvoria súčasť skupiny neurodegeneratívnych chorôb, o ktorých sa v súčasnosti vie, že sú dôsledkami abnormálneho spracovania proteínov. Tento aberantný mechanizmus môže predstavovať chybné závitovanie proteínov, post-translačnú modifikáciu novo syntetizovaných proteínov, abnormálne proteolytické štiepenie, anomálne spájanie génov, nesprávnu expresiu alebo zmenšené čistenie degradovaných proteínov v proteázomoch. **Chybné spracované proteíny sa akumulujú**, pretože mechanizmus bunky, ktorý ich odstraňuje, je neúčinný.

Klinický obraz

Určitý proteín, ktorý je neprimerane spracovaný, **determinuje poruchu funkcie** istého **zoskupenia neurocytov**, a teda **klinické prejavy** určitej choroby (1). Klinický obraz PCh, najmä sCJCh, ovláda somatická a psychická astenizácia, neskôr porucha kognície, ktorá nemilosrdne progreduje do demenčného syndrómu až akinetického mutizmu. Klinický obraz neskôr obohatia cerebelárne a extrapyramídovo-pyramídové príznaky, myoklónie a ojedinelé veľké epileptické záchvaty (*grand mal tonic-clonic*, GTC).

Diagnostika

Diagnostika TSE spočíva na **odhalení porúch kognície**, na ich progresívnom vývoji a už v intermedialnom štádiu vývoja na nešpecifických **poruchách EEG**, ktoré sa postupne menia na špecifické výboje na plochom pozadí (*burst suppression pattern*) s myoklóniami v klinickom a EMG (elektromyografia) obraze, ojedinelými epileptickými záchvatmi. V CSL (cerebrospinalný likvor) je prítomný iba proteín 14-3-3. Na **MRI** (magnetická rezonancia imaging), v T2 váženom obraze, možno pri sCJCh dokázať hyperintenzitu v *putamen* a *nucleus caudatus*, ktorá je pri nvCJCh (nový variant CJCh) v *pulvinar thalami* a má tvar hokejky. **Výšetrenie DNA** pomôže identifikovať genetické a familiárne formy CJCh, čo v našich podmienkach znamená odhalenie mutácie E200K. Potvrdením klinického diagnostického záveru je **imunohistochemické a neurohistologické vyšetrenie** mozgového tkaniva s typickou vakuolizáciou neurocytov a so spongiomatóznou degeneráciou neuropilu, úbytkom nervových buniek, astroglíozou, spolu s dôkazom *scrapie associated fibrils* (SAF) v postihnutom mozgu potvrdzujú diagnózu CJCh.

Formy prenosných demencií

Súčasná členenie CJCh poukazuje na predpokladaný vznik alebo pôvod ochorenia. Postupne sa okrem CJCh a kuru identifikovali dve ďalšie humánne

PCh. V roku 1936 **Gerstmannova-Sträusslerova-Scheinkerova choroba** (GSS) a v roku 1986 **fatálna familiárna insomnia** (FFI) (1).

Pri klasickej variante CJCh sa rozlišujú nasledovné formy:

- **sporadická CJCh (sCJCh)** tvorí najviac, až 85 % všetkých CJCh na svete. Jej pôvod nie je známy, ale predpokladá sa somatická mutácia PRNP génu. Súčasná sCJCh starších ľudí, ktorí podstúpili rozsiahle chirurgické zákroky, sugestívne naznačujú možnosť aktivácie PrP^C iatrogénnou kontamináciou PrP^{Sc} nedokonale dezaktivovanými nástrojmi chirurga. Hypotéza čaká na potvrdenie v súčasne realizovanom slovenskom výskumnom projekte (Mitrová a kol.). Dĺžka trvania je podobná ako pri genetickej forme Creutzfeldt-Jakobovej choroby (gCJCh) (5 – 13 mesiacov). Je to nekongagiózne ochorenie. Možno ho však preniesť homogenizátom mozgu inokulovaným do mozgu citlivých zvierat (chrček, šimpanz, laboratórna myš), alebo v prípade iatrogénneho prenosu, ale to je už iatrogénna Creutzfeldt-Jakobova choroba (iCJCh) transplantovanou rohovkou, transplantátom mozgových blán, kontaminovanými neurochirurgickými nástrojmi, nedokonale zbavenými PrP^{Sc}, ktoré sa dostali na instrumenty z mozgového tkaniva osoby operovanej v nepoznanom predklinickom štádiu sCJCh, gCJCh;
- **genetická forma CJCh (gCJCh)**. Predpokladá sa, že bodová mutácia, ktorá ju determinuje predisponuje na vznik PrP^C s chybnou konformáciou a vznikom ctmPrP^C (transmembránový prionový proteín). Sú to okolnosti, ktoré destabilizujú štruktúru PrP^C a táto sa potom ľahšie mení (prípadne spontánne konvertuje) na PrP^{Sc} (1). Na Slovensku je genetická forma gCJCh najčastejšou (75 % všetkých prípadov) formou prionovej choroby a viaže sa na bodovú mutáciu E200K (1). Bodová mutácia E200K sa často spája s homozygotným polymorfizmom M129M, ktorý je znakom náchylnosti na infekciu PrP^{Sc} pri iatrogénnej forme prenosu (iCJCh) alebo pri nvCJCh. V celosvetových dimenziách sa gCJCh vyskytuje v 15 – 40 %. Klinický priebeh od prvých príznakov po letálne zakončenie trvá 4,5 – 13 mesiacov. Nosiči bodovej mutácie E200K nemôžu byť darcami orgánov na transplantáciu, ale ani ľuďa, v rodine ktorých sa vyskytla sCJCh, alebo podobná forma nešpecifikovanej demencie (1);
- **familiárna fatálna insomnia (FFI)**, ďalšia genetická forma TSE, pri ktorej v postihnutej rodine možno všetkým chorým členom dokázať CJCh – špecifickú mutáciu na kodóne 178 alely PRNP génu s metionínom na kodóne 129 (1);
- **iatrogénna CJCh (iCJCh)**, ktorá vzniká ako nežiaduci následok invazívnej liečby (transplantácia,

Tabuľka 1. Prevalencia neurodegeneratívnych chorôb v USA v roku 2000.

	počet prípadov	počet na 100 000
Prionové choroby	400	<1
Alzheimerova choroba	4 000 000	1450
Parkinsonova choroba	1 000 000	360
Fronto-temporálna demencia	40 000	14
Pickova choroba	5 000	2
Progresívna supra-nukleárna obrna	15 000	5
Amyotrofická laterálna skleróza (ALS)	20 000	7
Huntingtonova choroba	30 000	11
Spinocerebelárna ataxia	12 000	4

Vysvetlivky: Údaje platia pre populáciu USA, t. j. približne 275 miliónov a pre rok 2000 (10).

kontaminované chirurgické nástroje, intramuskulárne aplikovanie rastového ľudského hormónu) (1). Inkubačná doba trvá niekoľko mesiacov a závisí od spôsobu prenosu infekčného agens, od charakteru zákroku a miesta invázie. Kontaminované elektródy pri elektrokortikografii vyvolali iCJch po 17–18 mesiacoch a chirurgické zákroky vyvolávajú iCJch po transplantácii dura mater o 6 rokov, po transplantácii rohovky o 18 mesiacov, po aplikácii gonadotropínu o 13 rokov, aplikácia SH vyvolá iCJch o 12 rokov. Priebeh iCJch od začiatku manifestácie klinických prejavov po letálny koniec trvá niekoľko mesiacov (3–8 mesiacov);

- **nový variant CJch (nvCJch)** – iba 10 rokov po rozpoznaní BSE (bovínna spongiformná encefalopatia, známej ako „choroba šíalených kráv“) identifikovali Will a Ironside (9) ochorenie ľudí, ktoré nespochybniteľne zodpovedalo CJch, ale súčasne malo niekoľko nových príznakov. Na rozdiel od klasického variantu CJch, pri ktorom bol pôvodca nákazy len v mozgu (neurotropizmus), pri nvCJch sa dokázal aj v periférnych lymfatických orgánoch – v apendixe a tonzilách (lymfotropizmus). Naznačovalo to možnosť šírenia nákazy aj transfúziou krvi (1). Prvým dôkazom o reálnom riziku šírenia Pch transfúziou bol úspešný prenos nákazy krvou z kravy nakazenej BSE na ovcu (1). V súčasnosti sú prvé dôkazy, že nvCJch môže vzniknúť nielen primárne, prenosom kontaminovaných tkanív zvierat postihnutých BSE, ale aj sekundárne, prenosom (krvou) z pacienta postihnutého nvCJch (1). Klinický priebeh po letálnom zakončení trvá 14 mesiacov až 3 roky.

Typy degeneratívnych ochorení CNS

Najčastejšou neurodegeneratívnou chorobou je **Alzheimerova choroba** (tabuľka 1). V USA trpia na Alzheimerovu chorobu približne 4 milióny ľudí

a približne 1 milión obyvateľov má **Parkinsonovu chorobu**. Menej často rozpoznávanými chorobami sú **amyotrofická laterálna skleróza (ALS)**, **frontotemporálna demencia**, **Huntingtonova choroba**, **spinocerebelárne ataxie** a **prionové choroby**. TSE ľudí sa veľmi zriedkavo v USA klinicky rozpoznávajú, ale pritom ich zvierací model vyčíta epidemicky v stádach jeleňov a sobov a prenáša sa nielen do priľahlých južných častí Kanady, ale s exportom sobov aj do iných častí sveta. Americkí poľovníci konzumujú mäso aj klinicky postihnutých ulovených zvierat s **chronic wasting disease (CWD)**, čo je americká prionová choroba zvierat (analógia scrapie).

Pred niekoľkými rokmi sme zaznamenali **prípád kanadskej občianky slovenského pôvodu**, ktorá sa chronicky liečila na schizofrénnu psychózu, ale po 3-ročnom prolongovanom priebehu zomrela v kanadskej psychiatrickej liečebni. Pitva a histologické vyšetrenie potvrdili Pch-spongiformnú degeneratívnu encefalopatiu, dedičnú formu na základe vyšetrenia DNA (Mitrová – ústne podanie), preto sa dôvodne domnievame, že vo veľkých psychiatrických liečebniach USA a Kanady je možno viacero neodhalených prípadov sCJch a gCJch a ich presná diagnostická identifikácia by možno výrazne zmenila incidenciu Pch v USA. Vnucuje sa kacírka myšlienka, či náhodou nie sú Pch prenosnou variantou Ach, či tieto choroby nepatria dohromady, nielen v podobnosti klinického obrazu, ale aj v etiopatogenéze, ktorá sa hneď na začiatku rozčlení na transmisívnu (Pch) a netransmisívnu (Ach) vetvu, a to na základe rýchlej premeny PrP^{Sc} na amyloid, ktorý nie je transmisívny, ale ako biologický signál (β -amyloid je toxický proteín) odštartuje patologické zmeny (fosforyláciu) tau-proteínu, čo je významná patogenetická cesta pri vzniku Ach. Schizofrénnu patologickú psychiku v takýchto prípadoch vystriedajú takzvané postprocesuálne defekty kognície, intelektu a symbolických funkcií, ktoré však progredujú pomaly. Bola to schizofrénia a následná nezávislá gCJch? Alebo v predchorobí sa vygeneroval schizofrénni klinický obraz a potom sa rozvíjal menej typický obraz gCJch? V každom prípade išlo o slovenský export bodovej mutácie E200K do zahraničia. Koľko takýchto slovenských exportovaných jedincov je v USA a Kanade?

S nárastom priemerného veku života pri narodení vznikli dôvodné obavy z predpokladanej vysokej incidencie Ach a narastajúcej incidencie Pch po 60-tom roku života. Medzi 60-ročnými je prevalencia Ach 1:10 000, ale medzi 85-ročnými je väčšia ako 1:3 (1). Údaje naznačujú, že v roku 2025 bude v USA viac ako 10 miliónov pacientov s Ach chorobou a v roku 2050 sa ich počet zvýši na 20 miliónov (10).

Z deviatich uvedených degeneratívnych chorôb CNS v tabuľke 1 až šesť charakterizuje **syndróm**

demencie, ktorý je dôsledkom porušenej kognície, čiže schopnosti učiť sa pomocou zmyslového vnímania a rozumového spracovania prijatého vnemu. Prevalencia demencií u obyvateľov Slovenska nad 65 rokov sa odhaduje na 1:10. V celkovom množstve demencií na Slovensku (50 000) sa ročne vyskytuje 5–25 CJch, z nich je 75 % gCJch a medzi nimi je 15–25 % familiárnych prípadov, t. j. takých, v rodine ktorých sa vyskytuje viac ako jeden pacient s gCJch.

Kognitívne poruchy

Čo všetko patrí do zoskupenia kognitívnych porúch, ktoré označujeme ako syndróm demencie, charakteristický syndróm Pch? Rozhodujúce oblasti kognície sú:

- **základná kognícia priestoru a času.** Zabezpečuje v najširšom slova zmysle časovo-priestorovú orientáciu. Jej porucha vytvára syndróm demencie, ktorý neúprosne progreduje a je jedným z kardinálnych syndrómov, ktorý je pri TSE vývojom zrýchleným modelom chronického syndrómu demencie, vyskytujúceho sa pri Ach. Treba si pripomenúť, že do syndrómu porúch kognície patria poruchy implicitných a explicitných pamäťových stôp, ktoré majú časovo-priestorové usporiadanie, determinujúce explicitný, menej implicitný kognitívny produkt. Produkty kognície majú výrazne individuálny charakter vo vzťahu k spoločenskému prostrediu a k subjektu, ktorý ich vytvoril v prípadoch explicitného učenia sa, avšak sú menej vzťahované k subjektu, konkrétne času a priestoru v prípadoch implicitného učenia, ale napriek tomu sa automaticky ponúkajú ako implicitné stimuly pre tzv. on-line rozhodovania – riešenia. Akým procesom sa produkty kognície vytvárajú, je výsostne individuálnou vlastnosťou nositeľa, ktorú nemožno odkopirovať, možno si iba osvojiť jej produkt, ale proces jeho tvorby zostáva pre spoločenské prostredie trvale nedobytný, skrytý. Našu orientáciu v priestore a čase zabezpečujú prevládajúce implicitné produkty statické (postavenie tela) a pohybové (automatizované pohybové vzorce: chôdza, beh, bicyklovanie). Porucha kinetickej zložky (neglegcia) môže byť stranová alebo celková – generalizovaná strata mechanizmu vytvárania somatických senzoričných markerov, čo je tvorba senzitivno-senzoričného projekčného okrsku – homunkula v pravej parietálnej oblasti (11). Je to výsledok monitorovania telesnej schémy. Jeho čiastkové poruchy sa manifestujú ako agnózia strán, prstov (Gerstmannov syndróm); porucha pohybovej zložky kognície – apraxia, ktorá môže byť jednoduchá – motorická, konštruktívna, ako dôsledok

poruchy interhemisferálnej kooperácie, alebo ideo-motorická – strata plánu komplikovaného kreatívneho pohybu, poruchy učenia sa automatickým spontánnym pohybom pri subkortikálnej demencii, pri parkinsonizme;

- **kognícia verbálnych produktov – rečových symbolov** (anómia, senzitivná afázia, agrafia, alexia, akalkúlia, astereognózia, zabúdanie abstraktných pojmov, čísiel);
- **kognícia sociálneho prostredia – strata sociálnej stratégie a taktiky** (strata sociálnej inteligencie);
- **mechanizmus, ktorý riadi myšlienkový (reasoning) proces kognície – operačná pamäť** (area 46 a 47 – working memory dominantnej hemisféry), strata dynamiky explicitného a implicitného rozhodovacieho procesu, spomalenie rozhodovacieho procesu (11);
- **kognícia citových zážitkov**. Pri poškodení orbito-frontálnej kôry sa demencia rozšíri aj na citovú oblasť. Pre kognitívne poruchy pri TSE je príznačná porucha kognície citov vyššej a nižšej kategórie, ktorú možno interpretovať aj ako poruchu kognície citových vzťahov. Postihuje najskôr vyššie – altruistické city, ako sú zmysel pre povinnosť, poriadok. Objavuje sa apatia voči povinnostiam, potlačenie estetických a etických citov, iba neskôr sú postihnuté aj kvalitatívne nižšie egoistické city, ako sú cit materskej lásky, synovskej lásky. Citová indiferentnosť až tuposť sú charakteristické symptómy včasného a stredného vývojového štádia klasických foriem CJCh;
- **derealizácia a anosognózia**. Kognitívne poruchy znamenajú aj derealizáciu (ilúzie videného, zažitého alebo ešte nevideného triviálne denne opakovaného zážitku) alebo úplnú stratu uvedomovania si vlastnej poruchy (anosognózia), čo je subjektívnym šťastím pre nositeľa TSE;
- **exekutívne príznaky kognitívnych porúch**. Súčasťou dementného syndrómu sú aj niektoré exekutívne primitívne reflexy, a to **úchopový reflex** – ľahké dotykové podráždenie kože na dlani vyvolá uchopenie a zadržanie predmetu, ktorý dementný človek „nemá chuť pustiť“ zo zovretia v dlani, **čmuchať reflex** (nesprávne cicavý reflex), dotyk v okolí ústneho kútika vedie k pohybu ústami, ako by to bol pokus o vypátranie zdroja

podnetu, **špúliaci reflex**, vyvolaný ľahkým dotykom špachtľou na pery spôsobuje našpúlenie úst.

Motorická perseverácia – alternujúce pohyby diadochokinézy pacient protrahuje a pokračuje v ich vykonávaní aj po povelu prestať s nimi, na druhej strane nie je schopný perzistovať v motorickom výkone, nevydrží v plnení pohybovej úlohy. **Dystonické alebo rigidne** zvýšenie elementárnych posturálnych reflexov (ERP), vyšetrenie ktorých je štandardnou položkou neurologického protokolu. S týmto elementárnym príznakom sa spája a manifestuje rigidita a dystónia; ďalej sa objavuje hypomímia tváre, hypokinéza, teda príznaky parkinsonského syndrómu, ktoré sú však iba mierne vyznačené, sú prítomné skôr vtedy, keď pribudne výraznejšia angiopatia (1).

Kognitívne poruchy verbálne, symbolické sú špecificky ľudské, a preto tie najbolestnejšie defekty podľa toho, ako ich chápe sociálne prostredie. **Iniciálny, mierny stupeň poruchy, ktorá definuje štádium ľahkej demencie (mild cerebral impairment, MCI)** je pri CJCh krátkou epizódou, trvajúcou často iba 1–3 týždne, ale pri Ach, začínajúcej vo vyššom veku, trvá až niekoľko mesiacov, prípadne niekoľko rokov (1–3 roky). Akcelerácia vývoja a prehlbovanie kognitívnych porúch sú pri TSE trvalé, od začiatku ochorenia manifestné (7, 8), ale iba pri nVCJCh rozvíjajúce sa ako len alebo prevažne finálne štádium (9).

Liečba

Letálne zakončenie klinického vývoja je pri Pch vo všetkých opísaných a potvrdených prípadoch,

napriek uplatneniu všetkých doteraz skúšaných liečebných postupov (8, 1) vrátane allotransplantátov zajačích kmeňových buniek, ktoré (zdá sa) v prípade sCJCh prolongujú priebeh ochorenia o niekoľko mesiacov podobne, ako sa to ukázalo v prípade gCJCh pri použití amantadín sulfátu (8). **Amantadín sulfát, antimalariká a fenotiazíny predlžovali prežívanie**, na ktorom však výrazne paticipovala **aj kvalitná ošetrovateľská starostlivosť** (1).

Inhibitory cholinesteráz (iChE) sú liekmi prvej voľby pri liečbe Ach, a vo časných a stredných štádiách CJCh nemajú šancu na zlepšenie stavu pre dramatickú dynamiku progresie kognitívnych defektov. Ide o liečivá **donepezil** (Aricept), **rivastigmin** (Exelon) a **galatamin** (Reminyl).

Teoreticky nádejným v liečbe TSE v budúcnosti môže byť **PrP13 peptid**, ktorý je podobný štruktúrnemu produktu, vyskytujúceho sa pri chorobách spôsobených prionmi. Látka je zacielená na PRNP gén, čím by sa mala ovplyvniť premena PrP^C na PrP^{Res}. Posledne menovaná molekula patogénneho prionu sa zmení na štruktúru, ktorá sa podobá na PrP^C. Látka sa používa pod akronymom PrP13 a jej testovanie na zvieratách dokázalo predĺžiť prežívanie od 50–300 % (1).



prof. MUDr. Michal Drobný, DrSc.

Neurologická klinika UK JLF a MFN
Kollárova 2, 036 01 Martin
e-mail: drobnym@mfnsk

Literatúra

1. Drobný M, Mitrová E, Mayer V. Prionové choroby (PCh) – Transmisívne spongioformné encefalopatie (TSE) – Neuro – AIDS, Martin – Bratislava; Reklas 2006: 212 s.
2. Drobný M, Mojžiš M, Záborský F, Pliešovský J, Strmeň P, Mojžiš M, Bireš J. Aktuálne novinky o scrapie na Slovensku – New Development in Scrapie in Slovakia. Martin; Reklas 2005.; 88 s.
3. Mayer V, Drobný M, Mitrová E. Pomalé vírusové neuroinfekcie, Vydavateľstvo Osveta; Martin 1983: 407 s.
4. Prusiner SB. Nobel Lecture – Prions. Proc Natl Acad Sci 1998; 95: 13 363–13 383.
5. Mitrová E., Belay G. Creutzfeldt-Jakob disease with E200K mutation in Slovakia: characterization and development. Acta Virol 2002; 46: 31–39.
6. Mitrová E, Mayer V, Jovankovičová V. a spol. CJD risk and PRNP codon 129 polymorphism: necessity to revalue current data. Europ J Neurol 2005.; 12: 1–4.
7. Drobný M, Krajňák V, Švaleková A, Pihová B. Creutzfeldt-Jakob disease – clinical picture analysis. Eur J Epidemiol 1991; 7/5: 511–516.
8. Drobný M, Voško MR., Kurča E, Mitrová E, Nosál V, Pihová B, Trstenský D, Damková, M, Šutorová, D, Mlynárik V, Dobrota D. Prolonged course of Creutzfeldt-Jakob disease with excessive central nervous system degeneration. Acta Clin Croat 2004; 43: 33–38.
9. Will R. New variant of Creutzfeldt-Jakob disease. Biomed and Pharmacother 1999; 53: 9–10.
10. Drobný M. Progressive epileptogenesis in Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) cases. Folia Veterinaria 1997; 41: 11–16.
11. Crick F, Koch Ch. Consciousness and Neuroscience Cerebral Cortex 1998; 8: 97–107.