

Progresivní supranukleární paralýza a guamský parkinsonský komplex aneb Kanadán v Tichomoří: John C. Steele (1934–2022)

prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., FEAN¹, prof. MUDr. Kateřina Menšíková, Ph.D., MBA, FEAN¹,
prof. Ing. Miroslav Strnad, CSc., DSc.^{1,2}, RNDr. Alena Vydrová³, Mgr. Pavla Dubská⁴, Ph.D.

¹Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

²Laboratoř růstových regulátorů Přírodovědecké fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

³Jihočeská pobočka České botanické společnosti při České akademii věd, České Budějovice

⁴Archiv Univerzity Palackého v Olomouci

John Charles Steele (1934–2022) byl kanadský neurolog, který spolu s Richardsonem a Olszewskim popsal novou nosologickou jednotku, které byla původně pojmenována eponymně, časem se ale ujalo označení progresivní supranukleární paralýza. Později se věnoval epidemiologickému a klinickému výzkumu endemického onemocnění amyotrofičká laterální skleróza – parkinsonismus – demence komplex z ostrova Guam, zdokumentoval jeho výskyt, fenotypy, klinickou manifestaci, dědičnost a klesající incidenci i prevalenci. Zabýval se taktéž patofyziologií tohoto onemocnění, a řadu let zastával názor, že se jedná o hereditární polygenní onemocnění; až ke konci života přijal hypotézu, která manifestaci nemoci přisuzovala chronické intoxikaci neurotoxicými sloučeninami obsaženými v cykasových plodech: beta-methylamino-L-alanin (BMAA) a metylazoxymetanol (MAM).

Klíčová slova: progresivní supranukleární paralýza, guamský parkinsonský komplex

Progressive supranuclear palsy and Guam parkinsonian complex or a Canadian in the Pacific – John C. Steele (1934–2022)“

John Charles Steele (1934–2022) was a Canadian neurologist who, together with Richardson and Olszewski, described a new nosological entity that was originally named eponymously; however, over time, it became known as progressive supranuclear palsy. Later, he was concerned with epidemiological and clinical research on the endemic disease of amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia complex of Guam, documenting its occurrence, phenotypes, clinical manifestations, heredity, and decreasing incidence as well as prevalence. He also studied the pathophysiology of this disease, for years holding the view that it was a hereditary polygenic disease; it was only at the end of his life that he accepted the hypothesis which attributed the manifestation of the disease to chronic intoxication with neurotoxic compounds contained in cycad fruits: beta-methylamino-L-alanine (BMAA) and methylazoxymethanol (MAM).

Key words: progressive supranuclear paralysis, parkinsonism-dementia complex of Guam

John Charles Steele (Obr. 1) se narodil 3. září 1934 v Torontu do lékařské rodiny, jeho otec i dědeček byli praktičtí lékaři. Po středoškolských studiích se zapsal na lékařskou fakultu University of Toronto. Po promoci a obvyklém kolečku zakotvil v roce 1961 na neurologii u Clifforda Richardsons. Kromě klinického výcviku absolvoval i jeden rok s Jerzym Olszewskim na patologii Bantingova institutu.

V roce 1963 jej Clifford Richardson požádal, aby se věnoval studiu onemoc-

nění, které diagnostikoval u jednoho ze svých pacientů (Wherett, 1986). Šlo o onemocnění, které se projevovalo parkinsonským syndromem s absencí třesu a zajímavým příznakem: poruchou pohledu směrem vzhůru. Tehdy se mu říkalo Parinaudův příznak a měl signalizovat poruchu nepárového Perliova jádra (Obr. 2).

John Steele začal studovat podklady a revidovat publikované kazuistiky. Během jednoho roku shromáždil osm případů tohoto onemocnění, přičemž

Declarations:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., FEAN

petr.kanovsky@fnol.cz

Obr. 1. John C. Steele (1934–2022)

u jednoho byl znám patologický nále. Autoptické vyšetření provedl a první „tau patologii“ na světě popsal Jerzy Olszewski, rodák z Vilniusu, národností Polák, který po druhé světové válce pracoval u profesora Vogta v Neustadtu. Zde se k němu připojil další absolvent vilniuské lékařské fakulty, Igor Klatzo, rodák z Petrohradu, národností Ukrajinec; oběma dvěma bylo na doporučení profesora Vogta a Wilbura Penfielda umožněno odjet do Kanady a stát se rezidenty v Montrealu a Torontu (Klatzo, 1964; Spatz et Hossman, 2008; Williams et al., 2008; Colosimo et al., 2014). Klatzo později jako první na světě popsal patologický nále kuru (Klatzo et al., 1957). Richardson, Steele a Olszewski svůj soubor osmi kazuistik publikovali v roce 1963 v Transactions of American Neurological Society a 1964 v Archives of Neurology, tady byl doplněn o další, devátý, případ (Richardson et al., 1963; Steele et al., 1964). Pro onemocnění, iniciálně nazvané „heterogenous system degeneration“, se v Evropě ujalo označení „Steele–Richardson–Olszewski syndrome“ (Barbeau 1965), nicméně již v roce 1963 Richardson navrhl pojmenovat nemoc „progressive supranuclear palsy“, česky „progresivní supranukleární paralýza“ (PSP). V české literatuře byla poprvé detailně popsána až v roce 2001 (Kaňovský, 2001). Nemoc byla po dlouhou dobu taxonomicky řazena mezi tzv. „atypické parkinsonské syndromy“ nebo do bizarní skupiny „parkinson-plus syndromy“; v roce 1996 byla publikována první (validovaná!) klinická diagnostická kritéria, která zůstala beze změny v platnosti po dobu

Obr. 2. První kazuistika progresivní supranukleární paralýzy, prezentace Clifforda Richardsona na konferenci ANA v roce 1963

| | |
|--------------------------------|---|
| Mr. A.M., died 1959, 56 years. | |
| 1953 - 6 yrs. | gait unsteady |
| 1954 | thinking slow difficulty with vision |
| 1955 | facies stiff |
| 1956 | unable to look down |
| 1957 | dysarthria Babinski responses nuchal dystonia |
| 1958 - 1 yr. b.d. bradykinesia | |
| | truncal apraxia |
| | dementia - mild |
| | dysarthria |
| | restriction of full lateral gaze |
| | gradual progression |
| 1959 - death from suffocation | |

více než dvaceti pěti let (Litvan, 1996). Až díky dlouhodobé a detailní práci Davida Williamse a Andrewa Leese byly položeny základy moderní taxonomie a biologie PSP, včetně klinicko-patologických korelací; tento nový koncept byl později reflektován v moderní české monografii z roku 2015 (Williams et Lees, 2009; Menšíková et al., 2015). Pokrok v oblasti molekulární biologie, molekulární patologie a molekulární genetiky přinesl další změny; zcela recentně je PSP řazena do spektra „tauopathy continuum“, spolu s kortikobazální degenerací, globulární gliální tauopatií, nemocí s argyrofilními zrny a tau-astrogliopatií stárnoucích (ARTAG); jinak také označovanými za nemoci ze skupiny 4R-tauopatií (Whitwell, 2023). U PSP také moderní taxonomická nozologie registruje existenci celkem 8 (zatím) fenotypů, u kterých

se předpokládá celkem fluidní klinická manifestace (Tab. 1); toto je nepochybně příčinou poměrně komplikovaného diagnostického a diferenciálně diagnostického procesu (Stamelou et al., 2022). Tento fakt je reflektován i v komplikované struktuře současných oficiálních a validovaných klinických diagnostických kritérií (Höglinger et al., 2017; Respondek et al., 2020).

V roce 1972 John Steele shrnul tehdejší znalosti o klinice, patofyziologii a patologii této nemoci v článku v časopise Brain. Kromě původních autoptických nálezů Jerzyho Olszewskiho (který byl v té době již po smrti) byl v článku uveden popis mozkové patologie u dalších dvou případů (Steele, 1972). Když tento rozsáhlý, shrnující a frekventně citovaný článek vyšel, měl John Steele

Obr. 3. Ostrov Guam, satelitní snímek NASA



již jiné priority. Po předchozím několikaletém pobytu v Londýně, Marseille a Bristolu strávil v roce 1967 několik měsíců v Thajsku, kde pracoval v Prasat Hospital v Bangkoku. Na základě této zkušenosti s tropickou medicínou odjel v roce 1972 na Marshallovy ostrovy, kde pracoval 6 let jako praktický lékař na atolu Majuro. Podle vzpomínek své dcery sice vyšetřoval neurologické pacienty, ale stejně tak ošetřoval poranění korály nebo zubní kazy a za pomoci rychlého motorového člunu asistoval při porodech na všech ostrovech archipel.

V roce 1978 zahájil fellowship na londýnském institutu tropické medicíny, který zakončil složením atestace (Master Class) v roce 1979. Poté odcestoval opět do Tichomoří a usadil se na ostrově Pohnpei ve Východních Karolínách. Kromě toho, že praktikoval všeobecnou medicínu, školil v tropické medicíně místní lékaře a sestry, měl tehdy afiliaci k havajské univerzitě v Honolulu. V roce 1982 se usadil na ostrově Guam, kde přijal místo neurologa ve staré námořní nemocnici US Navy Base Hospital (Obr. 3 a 4) a primáře místního zdravotnického zařízení Veteran Administration.

Na ostrově Guam už v roce 1945 zdokumentoval námořní lékař, patolog Harry Zimmerman, existenci onemocnění, které připomínalo amyotrofickou laterální sklerózu (Zimmerman, 1945) a které domorodci (Chamorros) nazývali *lytico-bodig*. Onemocnění o několik let později detailněji popsali Kurland s Mulderem, kteří identifikovali další tři fenotypy: ALS s par-

Obr. 4. Stará námořní nemocnice na ostrově Guam



Tab. 1. Fenotypy progresivní supranukleární paralýzy – PSP (Höglinger et al., 2017)

| Fenotyp | Klinická prezentace | Nejčastější fenokopie |
|--|---|---|
| PSP – Richardsonův syndrom (PSP-RS) | Časná posturální nestabilita s pády, supranukleární pohledová obrna, axiální rigidita a kognitivní deficit | Mendeliánský parkinsonismus PARK 15 „parkinsonism – pyramidal signs“ |
| PSP s predominantním parkinsonismem (PSP-P) | Asymetrická bradykineze a rigidita doprovázené třesem, zpočátku dobře odpovídající na léčbu L-DOPA | „Sporadická“ Parkinsonova nemoc |
| PSP s predominantní okulomotorickou poruchou (PSP-OM) | Paréza vertikálního pohledu či zpomalení vertikálních očních sakád, mírná nebo žádná posturální nestabilita, rigidita nebo kognitivní deficit | Vaskulární Parinaudův syndrom |
| PSP s predominantní posturální instabilitou (PSP-PI) | Dominující posturální nestabilita, později rozvoj okohybné poruchy | SCA 17 |
| PSP s progresivním freezingem chůze (PSP-PGF) | Progredující freezing chůze jako počáteční příznak nebo jeho rozvoj v prvním roce onemocnění, současná bradykineze a rigidita neodpovídající na léčbu L-DOPA | Primární porucha iniciace chůze – „gait ignition disorder“ |
| PSP s dominantní frontální symptomatikou (PSP-F) | Kognitivní a behaviorální poruchy pramenící z dysfunkce frontálního laloku; nejčastěji apatie, bradyfrenie, exekutivní dysfunkce, snížená verbální fluence, disinhibice, impulzivita nebo perseverace | Pickova nemoc Behaviorální varianta frontotemporální demence – bvFTD |
| PSP s dominantní poruchou řeči (PSP-SL) | Non-fluentní/agramatická varianta PPA nebo progresivní apraxie řeči | Pickova nemoc Non-fluentní primární progresivní afázie – nvPPA |
| PSP s predominantním kortikobazálním syndromem (PSP-CBS) | Progresivní asymetrická apraxie, dystonie, kortikální porucha citlivosti alien limb syndrom a parkinsonismus neodpovídající na L-DOPA | Kortikobazální degenerace |
| PSP s predominantní cerebelární ataxií (PSP-C) | Mozečková ataxie jako první a hlavní symptom před rozvojem charakteristických projevů PSP-RS | Multisystémová atrofie typu C – MSA-C |
| PSP s predominantní primární laterální sklerózou (PSP-PLS) | Příznaky postižení horního motoneuronu a degenerace kortikospinálních drah | Amyotrofická laterální skleróza – primární laterální skleróza |

kinsonismem, parkinsonismus s demencí a „čistou“ demencí (Mulder et al., 1954; Kurland et al., 1954). Jako první nazvali onemocnění „**guamský parkinsonský komplex**“. Detailní patologický obraz nemoci přidal o něco později Zimmermanův newyorský žák Asao Hirano. Jako první objevil v mozcích pacientů, zemřelých na

toto onemocnění, patognomické známky tří typů neurodegenerace: Lewyho tělíska, neurofibrilární klubka a tělíska, nazvaná později jeho jménem (Hirano et al., 1961 a, b). John Steele začal nemoc, o které samozřejmě věděl, podrobně zkoumat ihned po svém příchodu na ostrov v roce 1983. Velmi detailně vyšetřoval pacienty trpící

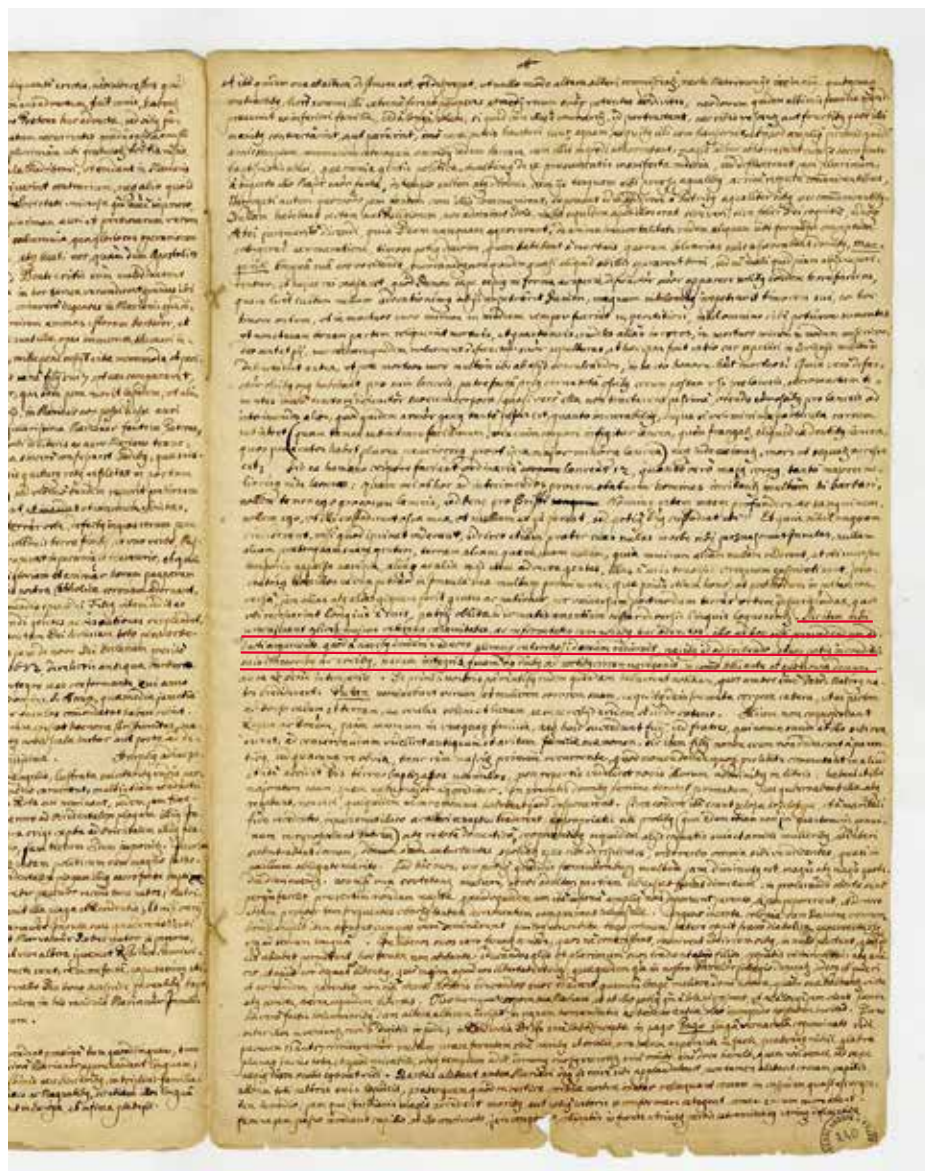
Obr. 5. Titulní strana Strobachova autografu „Circa mores incolarum“ z roku 1683 (se svolením Národního archivu v Praze)



touto poruchou, chodil do rodin, sestavoval rodokmeny. S překvapením zjistil, že u většiny pacientů s dominantním parkinsonismem je klinicky přítomen fenotyp, který dobře znal: **progresivní supranukleární paralýza, PSP-P**. Jako první použil označení, které se později stalo univerzálním: „**ALS/PDC complex of the island of Guam**“ (Steele et Guzman, 1987).

Spolu s detailním klinickým a patologickým popisem onemocnění šla i snaha o objasnění jeho původu. Při studiu pramenů se zjistilo, že zmínky o podobné nemoci obsahují již autografy jezuitských misionářů, kteří působili na Marianách v 17. století, konkrétně šlo o autograf „**Circa Mores Incolarum**“ Fra. Augustina Strobacha (1646–1684), kněze původem z Jihlavy. Strobach se narodil do bohaté obchodnické rodiny a studoval na olomoucké univerzitě, kde promoval na filozofické a později teologické fakultě v letech 1666 a 1670. Ve svých 21 letech vstoupil do řádu Tovaryšstva Ježíšova a po promoci řadu let vyučoval na jezuitských gymnáziích ve Znojmě, Litoměřicích a Uherském Hradišti. Poté požádal o vyslání na misií a po dvou letech přípravy byl v roce 1681 skutečně vyslán na Mariánské ostrovy. Vyplul z Janova a přes Cádiz a mexický Veracruz dorazil

Obr. 6. Strana Strobachova autografu „Circa mores incolarum“ z roku 1683 s vyznačeným odstavcem, který je citován v textu (se svolením Národního archivu v Praze)



na Filipíny, kde po zbytek roku studoval na tamější univerzitě, na jaře dalšího roku se nalodil na „manilskou“ galeonu, na které potom doplul až na ostrovy Rota a Guam. Strobach na Guamu působil necelé 3 roky, v roce 1684 při velkém chamorrském povstání byl při útěku z Guamu na ostrov Rota dostižen na ostrově Tinian, kde byl místním náčelníkem rituálně zabit a sněden (Zavadil, 2011).

Strobachův report byl určen pro jezuitského generálního provinciála v Manile a je považován za první etnografickou zprávu o Mariánských ostrovech. Strobach se v něm ale nad rámec etnografie věnoval i nemocem domorodců a jejich léčbě, jezuitští misionáři totiž měli i jisté medicínské vzdělání, většinou nabyté na jezuitských univerzitách (Strasser, 2020). Část textu, kde badatelé nacházejí

náznamy zmínky o „podivné“ nemoci, kterou Strobach předtím zjevně vůbec neviděl (a zřejmě o ní ani neslyšel) zní:

„*Sic tibi persvaserant glires, muscas ceterasque calamitates ac infirmitates cum navibus huc advectas, illo ad hoc sibi persvadendum adducti argumento, quod a navibus domum reduces plerumque catarrhosi domum redierint, navibus id adscribendo et non potius inconditis suis clamoribus ac vocibus, navem integris quandoque diebus ac noctibus circumnavigando, in summo solis aestu et qualicunque demum aurae ac aeris intemperie.*“ (Obr. 5 a 6).

V češtině:

„Jsou také přesvědčeni, že na svých lodích sem původně přivezli plchy, vši a další rány osudu, taktéž svou nemoc, a toto přesvědčení je vede k názoru, že když

se vracejí ze svých lodí domů, vracejí se obvykle se svou nemocí, kterou připisují plavbám, a nikoliv svému hrubému a hlasitému řvaní, kdykoliv se plaví stále okolo, ve dne i v noci, i v největším vedru, a dokonce i v největších bouřích“ (Strobach, 1683).

Další informace o existenci „nerвовého“ onemocnění na ostrově Guam se objevila až o sto padesát let později. Španělská koloniální správa velmi pečlivě evidovala demografická data na spravovaných územích; a tak byla v roce 1823 z nařízení filipínského generálního guvernéra (pod jehož jurisdikci Mariany spadaly) zpracována zpráva pro Madrid, která je dnes nazývána „Guam Vital Statistic Report“. V této zprávě je zmíněno úmrtí 8 domorodců, kteří trpěli nemocí, jež je činila „impedido“, což v překladu znamená „postižený“ (Guam Vital Statistic Report, 1823). Výzkumníky, kteří měli přístup k původním dokumentům, byla podle popisu nemoc identifikována jako guamský ALS/PDC (Giménez Roldán et al., 2021). Z neznámých důvodů potom po dobu více než jednoho sta let není v žádném relevantním písemném pramenu žádná zmínka o jakémkoliv neurologickém onemocnění na ostrově Guam (Belaústeguí, 2015).

John Steele tedy v roce 1983 studoval nemoc, která byla známa dlouho, ale o jejímž původu se vůbec nic nevědělo. Předchozích teorií však bylo mnoho. Nejprve Kurland s Hiranem a Malamudem přišli s hypotézou, že příčinou nemoci byla epidemie japonské klíšťové encefalidity, její epidemie probíhala na ostrově v letech 1946–1947. Z tohoto důvodu byla zkoumána prevalence a incidence nemoci mezi migranty na ostrov, kteří přišli z Filipín, a také mezi emigranty, kteří ostrov opustili a dlouhou dobu žili v zámoří (Kurland et al., 1961). V roce 1967 Plato s Kurlandem formulovali hypotézu o kombinovaném původu geneticko-environmentálním, a kromě jiného detailně genealogicky zmapovali Umatac, vesnici s nejvyšší prevalencí nemoci na ostrově (Plato et al., 1967). Carleton Gajdusek spolu s Clarence Gibbem spekovali o postinfekčním původu nemoci v roce 1972 (Gibbs et Gajdusek, 1972). Kurland v roce 1972 poněkud změnil názor a zmínil (poprvé) toxicitu cykasových plodů (Kurland, 1972). Právě v Umatacu (viz výše) se John Steele po příchodu na ostrov usadil, his-

torii vesnice a nemoci jímavě dokumentoval ve videofilmech, které dal k dispozici autorům a lze je zhlédnout v elektronické verzi článku (Suppl. File 1 a 2). První práci o charakteru endemického neurodegenerativního onemocnění publikoval v roce 1987, tedy ve stejný rok, kdy svou první práci o možném environmentálním původu nemoci zveřejnil známý neurotoxikolog (tehdy z New Yorku) Peter Spencer (Spencer et al., 1987). O tom, že v případě guamského ALS/PDC se jedná o nemoc endemickou, nebylo pochyb; již tehdy bylo dobře známo, že se kromě Guamu podobné onemocnění vyskytuje pouze na poloostrově Kii japonského ostrova Honšu (Kimura et al., 1961). Gajdusekem popsáný komplex ALS s demencí na Nové Guiney byl zjevně onemocněním s jinými klinickými charakteristikami a bez známek hereditarity (Gajdusek et Salazar, 1982). Naopak vášnivý spor se vedl o to, zda je guamské endemické neurodegenerativní onemocnění hereditární, nebo environmentální. Začal již v osmdesátých letech, a prakticky nikdy neskončil; postupně se objevovaly argumenty ve prospěch jedné i druhé varianty, které byly ale vždy po nějaké době „přetlačeny“ argumenty opačnými. John Steele byl po dlouhou dobu zastáncem teorie o hereditárním původu. Důvodem byla familiární agregace nemoci, přítomná na mnoha místech ostrova (nejvíce v Umatacu), kde chorobě s fakticky identickým fenotypem podlehla řada členů rodin v několika generacích po sobě. Na druhé straně Peter Spencer již od roku 1987 militantně hájil názor, že nemoc má jednoznačně environmentální původ a že je třeba jen odhalit noxu, která vykazuje nezpochybnitelné známky selektivní neurotoxicity. V tomto směru také organizoval výzkumné aktivity na Guamu a v Japonsku (Spencer et al., 1988, 2016, 2020; Spencer et Palmer, 2017; Spencer, 2019, 2022).

John Steele pracoval na výzkumu původu guamského komplexu ne zcela zvyklým způsobem, jeho metodou bylo kontinuální klinické pozorování a kolekce biologických a etnografických dat. Na druhé straně otevřel přístup ke guamskému komplexu rozsáhlému kolektivu specialistů z celého světa, kteří jej na Guamu pravidelně navštěvovali a pracovali s ním na výzkumu biologie nemoci: Donald Calne, Yoav Ben-Shlomo,

Obr. 7. *Cycas micronesica* na ostrově Palau (foto Alena Vydrová)



Obr. 8. *Cycas micronesica* na ostrově Guam



Dominique Caparros-Lefebvre, Mathew Farrer, Terry Cox, Patrick McGeer, Huw Morris, Andrew Lees a řada dalších, mezi nimi i Oliver Sacks. Výsledkem společného výzkumu s Oliverem Sacksem byl mj. objev patognomické (a endemické) retinální epitelopatie, o které se později zjistilo, že vzniká působením neurotoxinů BMAA (beta-N-methylamino-alanin) a metylazoxymetanol (MAM) na retinální neurony (Steele et al., 2002; 2015). Toto zjištění vedlo k významnému odklonu od hypotézy o genetickém původu guamského komplexu a obrátilo pozornost majoritně k environmentální teorii. Pobyt na Guamu Oliver Sacks literárně zpracoval v knize *The Island of Colorblind* (Sacks, 1997). John Steele společnou výzkumnou práci v terénu, kterou s Oliverem Sacksem prováděli, zdokumentoval na videozáznamu, tento videofilm dal k dispozici autorům článku

Obr. 9. Zrající „plody“ *Cycas micronesica*



Obr. 10. Suchá semena *Cycas micronesica*, zdroj mouky k výrobě cykasových tortill



Obr. 11. *Pteropus mariannus*



Obr. 12. John Steele na Bali, 2019



a je možno jej zhlédnout v elektronické verzi článku (Suppl. File 3).

Cycas micronesica, který nesl dříve botanické jméno *Cycas circinalis*, se někdy nazývá falešná ságová palma. Jedná se endemický druh čeledi cykasovitých, který roste na ostrovech mikronéského

archipelů: Guam, Rota, Tinian, Saipan, Palau (Obr. 7 a 8). Původně patrně nesloužil jako potravní zdroj, ale po mikronéském hladomoru, který proběhl počátkem 19. století, zjistili badatelé z řad španělských misionářů, že se jeho semena dají semlít na „mouku“, ze které lze vyrábět jedlé tortilly (Obr. 9 a 10). Po tomto zjištění začali domorodci systematicky učit této dovednosti (Giménez-Roldán et al., 2021). O tom, že příčinou vzniku guamského komplexu mohou být potraviny obsahující cykasovou „mouku“, spekoval Peter Spencer již v roce 1987. Po podrobném botanickém a toxikologickém výzkumu bylo o něco později jasné, že cykasové plody obsahují dva poměrně silné specifické neurotoxiny: beta-N-methylamino-alanin (BMAA) a metylazoxymetanol (MAM); přičemž MAM je metabolitem specifického glykosidu, cykasinu. Neurotoxiny neprodukuje rostlina sama, dostávají se do jejího mízního oběhu z jedinečného a poměrně komplikovaného (tzv. koralooidního) kořenového systému, kde rostlina žije v symbióze s cyanobakteriemi, které BMAA a MAM produkují (Spencer et al., 2018). Nicméně po podrobné kvantifikaci obsahu BMAA a MAM v tortillové mouce panoval názor, že toto množství je při obvyklé potravní expozici pro toxický efekt pravděpodobně nedostatečné (Kisby et al., 1993). Také situace, kdy mouku z cykasových semen požívali prakticky všichni obyvatelé ostrova, a nemoc se manifestovala pouze u některých, generovala další otázky týkající se vzájemného vztahu toxinů cykasu a neurodegenerace (Gajdusek, 1990).

V roce 2003 byla v pracích Coxovy skupiny poprvé zmíněna možnost mezidruhového transferu a biomagnifikace cykasových toxinů. Jako vektor byl označen endemický druh kaloně *Pteropus mariannus*. Jedná se o jednoho z nejmenších příslušníků čeledi kalonovitých. Nejhojněji se vyskytoval na Guamu; v současnosti se vyskytuje nejhojněji na ostrově Palau a je přísně chráněn (Obr. 11). Je výhradně býložravý a živí se převážně štávy z květů a plodů rostlin, nejčastěji cykasu *Cycas micronesica*. Zvíře bylo považováno za mimořádnou lahůdku, bylo konzumováno při slavnostních příležitostech, a bylo konzumováno celé. Cox předpokládal, že se v jeho tkáních, převážně svalovině, koncentrují obě dvě klíčové látky, BMAA i MAM,

a dochází k jejich biomagnifikaci; předpokládaly se tisícinásobky koncentrací, které jsou přítomny v cykasové mouce. Tato hypotéza byla opakovaně publikována, a více než 10 let byla považována za plausibilní. Dokonce klesající incidence ALS/PDC na ostrově byla připisována dramatickému úbytku kalonů, kteří byli – i přes přísnou ochranu – loveni až do téměř úplného vyhubení (Cox et al., 2003; Banack et al., 2003). Až v roce 2018 byla publikována práce, ve které byly prezentovány výsledky striktně vědecké chemické a environmentální analýzy, zaměřené na obsah BMAA a MAM ve všech tkáních kaloně *Pteropus mariannus*. Překvapivě nebylo detekováno ani minimální množství BMAA; tato práce fakticky ukončila debaty o možnosti biomagnifikace (Foss et al., 2018).

V roce 2013, kdy stále pracoval na plný úvazek v Guam Memorial Hospital v Tamuningu (ve věku 79 let) byl John Steele nucen čelit soudnímu rozhodnutí ve věci sporu s vedením této nemocnice. Šlo o to, že v roce 2012 ve své službě na JIP provedl tracheostomii u pacienta, který upadl do respirační insuficience. Tracheostomie byla úspěšná, ale během transportu na resuscitační oddělení se tracheostomická kanyla uvolnila, stav pacienta se dramaticky zhoršil a následně došlo k exitu. Nemocnice Johna Steelea suspendovala a zahájila s ním kárné řízení, zároveň se přidala k žalobě pacientovy rodiny pro poškození v důsledku „act outside the scope of privileges“, John se této žalobě bránil v opakovaných odvolacích řízeních, kauza nakonec skončila až jeho úmrtím.

Poté, co tímto fakticky skončila jeho práce v nemocnici, John ztratil motivaci, aby nadále setrval na Guamu, a přestěhoval se do Kalifornie. Zde žil další 2 roky, poté se definitivně vrátil zpátky do Toronta, kde žije jeho dcera. Na ostrov Guam se už nikdy nevrátil. Během několika let, které strávil v Torontu (a později i v Indonésii) třídil svoje zápisky, lékařské zprávy nemocných ALS/PDC, a videodokumentaci posledních pacientů, kteří pocházeli z některého ALS/PDC „hotspot“ (Suppl. File 4).

Poslední čtyři roky života trávil John Steele na Bali, kam se přestěhoval z Kanady po léčbě rakoviny (Obr. 12). Byl spoluautorem řady článků, které se

zabývaly původem guamského komplexu, a v podstatě stále věřil, že se pravá příčina objeví; nebyl totiž zcela přesvědčen o správnosti cykasové teorie, i když ji de facto akceptoval a nakonec spoluautorizoval přehledný článek, který hypotézu označil za jedinou správnou (Menšíková et al., 2023). Začátkem roku 2022 při přípravě tohoto článku v korespondenci se spoluautory připustil (na přímou výzvu Petera Spencera) to, že důkazů o environmentálním původu ALS/PDC je již příliš mnoho a že chronická intoxikace BMAA a MAM u domorodců s (patrně) genetickou susceptibilitou může být tím skutečným důvodem manifestace onemocnění. Praktické vymizení nových případů ALS/PDC potom vysvětlil importem potravin z pevniny, které vytlačily tradiční jídla včetně cykasových tortill.

John Steele zemřel na Bali 21. května 2022. Přál si, aby jeho děti rozprášily jeho popel do moře v blízkosti Candidase na jihovýchodním cípu ostrova.

Poděkování

Autoři děkují Mgr. Kláře Čebišové z Ústavu jazyků Lékařské fakulty UK v Hradci Králové, doc. PhDr. Vítu Huškovi, Ph.D., děkanovi Teologické fakulty UP v Olomouci a prof. MUDr. Ing. Petrovi Hluštíkovi, Ph.D., z Neurologické kliniky LF UP, za pomoc při překladu Strobachova historického textu.

Literatura

- Banack SA, Cox PA. Biomagnification of cycad neurotoxins in flying foxes: implications for ALS-PDC in Guam. *Neurology*. 2003;61(3):387-9.
- Barbeau A. Dégénérescence plurisystématisée du névraxe. Syndrome de Steele-Richardson-Olszewski [Plurisystematic degeneration of the neuraxis. Steele-Richardson-Olszewski syndrome]. *Union Med Can*. 1965;94:715-8.
- Belaústegui Fernández A. 2015. Sanitarios militares en las Islas Marianas, 1521–1898. *La lucha contra el olvido*. Islas Marianas: Ministerio de Defensa, Secretaría General Técnica. Centro de Publicaciones.
- Colosimo C, Bak TH, Bologna M, Berardelli A. Fifty years of progressive supranuclear palsy. *J Neural Neurosurg Psychiatr*. 2014;85:936-942.
- Cox PA, Banack SA, Murch SJ. Biomagnification of cyanobacterial neurotoxins and neurodegenerative disease among the Chamorro people of Guam. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(23):13380-3.
- Foss AJ, Chernoff N, Aubel MT. The analysis of undervaterized β -methylamino-L-alanine (BMAA), BAMA, AEG & 2,4-DAB in *Pteropus mariannus mariannus* specimens using HPLC-LC-MS/MS. *Toxicon*. 2018;152:150-159.
- Gajdusek DC, Salazar AM. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonian syndromes in high incidence among the Auyu and Jakai people of West New Guinea. *Neurology*. 1982;32:107-126.
- Gajdusek DC. Cycad toxicity not the cause of high-incidence amyotrophic lateral sclerosis/ parkinsonism-dementia on Guam, Kii peninsula of Japan, or West New Guinea. In: Hudson AJ, editor. Amyotrophic lateral sclerosis – concepts in pathogenesis and etiology. Toronto: University of Toronto Press. 1990; p: 317-325.
- Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC. Amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson's disease, and the amyotrophic lateral sclerosis-Parkinsonism-dementia complex on Guam: a review and summary of attempts to demonstrate infection as the aetiology. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)*. 1972;6:132-40.
- Giménez-Roldán S, Steele JC, Palmer VS, Spencer PS. Lytico-bodig in Guam: Historic links between diet and illness during and after Spanish colonization. *J Hist Neurosci*. 2021;30:335-374.
- Guam Vital Statistics Report. 1823. Micronesia Area Research Center. <https://www.uog.edu>.
- Hirano A, Kurland LT, Kroth RS, Lessell S. Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the island of Guam. I. Clinical features. *Brain*. 1961;84:642-61(a).
- Hirano A, Malamud N, Kurland LT. Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the island of Guam. II. Pathological features. *Brain*. 1961;84:662-79(b).
- Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord*. 2017;32(6):853-864.
- Kaňovský P. Atypický parkinsonismus: Progresivní supranukleární paralýza. In: Růžička E, Roth J, Kaňovský P. Parkinsonova nemoc a parkinsonské syndromy, Galén, Praha 2001, s. 165-170.
- Kimura K, Yase Y, Higashi Y, et al. Epidemiological and omedical studies on ALS and allied diseases in Kii peninsula (Japan). Preliminary report. *Proc Jpn Acad*. 1961;37:417-420.
- Kisby GE, Ellison M, Spencer PS. Content of the neurotoxins cycasin (methylazoxymethanol beta-D-glucoside) and BMAA (beta-N-methylamino-L-alanine) in cycad flour prepared by Guam Chamorros. *Neurology*. 1992;42:1336-40.
- Klatzo I, Gajdusek DC, Zigas V. Pathology of kuru. *Lab Invest*. 1959;8:799-847.
- Klatzo I, Jerzy Olszewski, M. D., Ph.D. *Acta Neuropathol*. 1964;3:531.
- Kurland LT, Mulder DW. Epidemiologic investigations of amyotrophic lateral sclerosis. 1. Preliminary report of geographical distribution with special reference to the Mariana Islands including clinical and pathological observations. *Neurology*. 1954;4:438-448.
- Kurland LT, Hirano A, Malamud N, Lessell S. Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the island of Guam. Clinical, pathological, genetic and epidemiological features. *Trans Am Neurol Assoc*. 1961;86:115-20.
- Kurland LT. An appraisal to the neurotoxicity of cycad and the etiology of amyotrophic lateral sclerosis on Guam. *Fed Proc*. 1972;31:1540-2.
- Menšíková K, Kaňovský P, Steele JC. Progresivní supranukleární paralýza. In: Menšíková K, Kaňovský P, Bareš M. Atypické parkinsonské syndromy. Galén, Praha 2015, ss. 121-136.
- Menšíková K, Steele JC, Rosales R, et al. Endemic parkinsonism: clusters, biology and clinical features. *Nat Rev Neurol*. 2023;19:599-616.
- Mulder DW, Kurland LT, Iriarte LLG. Neurologic diseases on the island of Guam. U. S. Armed Forces Med. J. 1954;5:1724-39.
- Plato CC, Reed DM, Elizan TS, Kurland LT. Amyotrophic lateral sclerosis- Parkinsonism-dementia complex of Guam. IV. Familial and genetic investigations. *Am J Hum Genet*. 1967;19(5):617-32.

Supplementary Files:

Supplementary File 1

Lytico – bodig clinical features (5:06)

Videofilm, který natočil v roce 1994 John Steele; popisuje historické a genetické pozadí nemoci ALS/PDC na ostrově Guam, pojednává o epidemiologii a příčinách nemoci a za pomoci historických Mulderových a současných filmových záznamů dokumentuje typickou klinickou manifestaci nemoci.

Supplementary File 2

Umatac on a Sunday Afternoon (10:14)

Videofilm, který natočil v roce 1995 John Steele; popisuje historii a současnost Umatacu, vesnice s nejvyšší prevalencí a incidencí ALS/PDC na ostrově Guam.

Supplementary File 3

Umatac Cemetery (2:58)

Videofilm, který natočil v roce 1995 John Steele a dokumentuje výzkumnou návštěvu Olivera Sackse na ostrově; popis pobytu na ostrově Guam tvoří první část Sacksovy knihy „*The Island of Colorblind*“. Videofilm tvoří část videofilmu v Supplementary File 2.

Supplementary File 4

Mr. Tito Muna

Série 13 klinických videozáznamů, kterými John Steele v roce 2005 zachytil fenotyp a klinickou manifestaci ALS/PDC u „posledního pacienta“, tj. posledního pacienta, u kterého byl dokumentován rozvoj onemocnění od samého počátku; tento pacient je ve

filmu vyšetřován Johnem Steele po 5 letech průběhu guamského ALS/PDC s fenotypem ALS.

Supplementary File 4.1. (0:46)

Supplementary File 4.2. (0:46)

Supplementary File 4.3. (0:33)

Supplementary File 4.4. (0:20)

Supplementary File 4.5. (0:37)

Supplementary File 4.6. (0:10)

Supplementary File 4.7. (0:17)

Supplementary File 4.8. (0:29)

Supplementary File 4.9. (0:45)

Supplementary File 4.10. (0:21)

Supplementary File 4.11. (0:19)

Supplementary File 4.12. (0:33)

Supplementary File 4.13. (0:48)

27. Respondek G, Grimm MJ, Piot I, et al. Validation of the movement disorder society criteria for the diagnosis of 4-repeat tauopathies. *Mov Disord.* 2020;35(1):171-176.
28. Richardson JC, Steele J, Olszewski J. Supranuclear ophthalmoplegia, pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. A clinical report on eight cases of „heterogenous system degeneration“. *Trans Am Neurol Assoc.* 1963;88:25-9.
29. Sacks O. *The Island of Colorblind.* Doubleday/Knopf, New York 1997.
30. Spatz M, Hossman KA. In memory of Igor Klatzo, 1916–2007. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2008; 67:170–171.
31. Spencer P, Nunn PB, Hugon J, et al. Guam amyotrophic lateral sclerosis – parkinsonism – dementia linked to a plant excitant neurotoxin. *Science.* 1987;237:517-22(a).
32. Spencer PS, Palmer V, Ohta M, Herman A. Cycad, a suspect etiological factor for Guam ALS/P-D, is associated with motor neuron disease in Irian Jaya, Indonesia, and Kii Peninsula, Japan. In: Tsubaki T, Yase Y, editors. *Amyotrophic lateral sclerosis: recent advances in research and treatment.* Amsterdam: Excerpta Medica; 1988. p 35-40.
33. Spencer PS, Garner CE, Palmer VS, Kisby GE. Vervets and macaques: similarities and differences in their responses to L-BMAA. *Neurotoxicology.* 2016;56:284-286.
34. Spencer PS, Palmer VS. Food plant chemicals linked with neurological and neurodegenerative disease. *Adv Neurotoxicol.* 2017;1:247-267.
35. Spencer PS, Palmer VS, Kisby GE. Cycad β -N-methylamino-L-alanine (BMAA), methylazoxymethanol, genotoxicity, and neurodegeneration. *Toxicon.* 2018;155:49-50.
36. Spencer PS. Hypothesis: etiologic and molecular mechanistic leads for sporadic neurodegenerative diseases based on experience with Western Pacific ALS/PDC. *Front Neurol.* 2019;10:754.
37. Spencer P, Palmer VS, Kisby GK. Western Pacific ALS-PDC: Evidence implicating cycad neurotoxins. *J Neurol Sci.* 2020;419:117185(a).
38. Spencer PS. Parkinsonism and motor neuron disorders: lessons from the Western Pacific. *J Neurol Sci.* 2022;433:120021.
39. Stamelou M, Respondek G, Giagkou N, et al. Evolving concepts in progressive supranuclear palsy and other 4-repeat tauopathies. *Nat Rev Neurol.* 2021;17(10):601-620.
40. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy. a heterogenous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch. Neurol.* 1964;10:333-359.
41. Steele JC. Progressive supranuclear palsy. *Brain.* 1972;95(4):693-704.
42. Wherrett JR. In memoriam: John Clifford Richardson MD, BSc., FRCP(C), FRCP (1909–1986). *Can J Neurol Sci.* 1986;13:292-293.
43. Steele JC, Guzman T. Observations about amyotrophic lateral sclerosis and the parkinsonism-dementia complex of Guam with regard to epidemiology and etiology. *Can J Neurol Sci.* 1987;14(Suppl. 3):358-62.
44. Steele JC, Caparros-Lefebvre D, Lees AJ, Sacks OW. Progressive supranuclear palsy and its relation to pacific foci of the parkinsonism-dementia complex and Guadeloupean parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord.* 2002;9(1):39-54.
45. Steele JC, Wresch R, Hanlon SD, et al. A unique retinal epitheliopathy is associated with amyotrophic lateral sclerosis/Parkinsonism-Dementia complex of Guam. *Mov Disord.* 2015;30(9):1271-5.
46. Strasser U. *Missionary men in the modern world: German Jesuits and Pacific Journeys.* Amsterdam University Press, Amsterdam 2020.
47. Strobach A. *Relatio Rerum Notabilium in Marianas.* Guam 1682-83, transcription "P": National Archive, Prague, JS III 419/3; fol. 239r -241.
48. Whitwell J. Clinical and neuroimaging features of the progressive supranuclear palsy- corticobasal degeneration continuum. *Curr Opin Neurol.* 2023;36(4):283-290.
49. Williams D, Lees AJ, Wherrett J, Steele JC. J. Clifford Richardson and 50 years of progressive supranuclear palsy. *Neurology.* 2008;70:566-573.
50. Williams DR, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol.* 2009;8(3):270-9.
51. Zavadil P. *Bohemia Jesuitica in Indiis Occidentalibus. Latinská korespondence českých jezuitů z Ameriky, Filipín a Marian v českých a moravských archivech, kritická edice. Disertační práce, Univerzita Karlova, Praha 2011.*
52. Zimmerman HM. Progress report of work in the laboratory of pathology during May, 1945. Guam, US Naval Medical Research Unit No. 2, June 1. (unpublished navy memorandum, sealed "secret"). Washington, DC: Department of the Navy, 1945.

Článok je prevzatý z:
Neurol. praxi. 2024;25(5):406–413