Novoroční speciál

Studijní materiál důchodce č. **146**
Leden 2003

BSE na počátku třetího tisíciletí

Zprac.: MUDr. Vladimír Plesník

1. Situace ve Velké Británii

Úředně bylo ve VB potvrzeno k 1. 5. 2001 celkem 97 případů nové varianty Creutzfeldt Jakobovy nemoci (vCJD), z toho u 86 pacientů byla tato diagnóza ověřena, u 11 byla pravděpodobná. Předpokládají, že k nákaze pacientů došlo požíváním potravin, kontaminovaných původcem bovinní spongiformní encefalopatie (BSE), ještě před zákazem využívání specifikovaných rizikových tkání krav v listopadu 1989. Odhaduje se, že BSE bylo v Británii infikováno asi 900.000 až 1,130.000 zvířat, z nichž bylo po porážce zkonzumováno před vydáním zmíněného zákazu asi 460.000 – 482.000 zvířat. Epizoocie BSE začala asi počátkem 1980 a počet osob, exponovaných BSE kontaminovaným potravinám může být až extrémně vysoký.

Kolik exponovaných osob onemocní je stále předmětem různých odhadů. V roce 1997 se odhad počtu nemocných pohyboval od 75 do více než 80.000, v roce 2000 kolísal tento odhad od 70 do 136.000 nemocných. Odhad počtu nemocných vycházel především z předpokládané inkubační doby. Bohužel, ani u zvířat, ani u jiných lidských spongiformních encefalopatií neznáme přesnější hodnoty inkubace. Navíc fakt, že v postiženém stádu onemocněla BSE obvykle jen jedna kráva , nanejvýš několik krav stejného věku, naznačuje, že k onemocnění přispívají další faktory, individuální, nebo environmentální povahy.

Nápadným znakem vCJD je poměrně mladý věk pacientů. Průměrný věk zemřelých na vCJD byl 28 let a pouze 6 (6,66 %) z 90 zemřelých mělo více jak 50 let. Ale při sporadické formě CJD umírá ve věku 50 a více let 93 % pacientů. Tento rozdíl vysvětlují dvě hypotézy: (1) inkubační doba je u mladších osob kratší než u starších, (2) mladší osoby jsou vnímavější k nákaze. Valleron aj. vypracovali na základě dosavadních znalostí matematický model, podle nějž epidemie vCJD vyvrcholí v letech 2000/2001 a pak počty nových případů začnou klesat. Odhadli, že průměrná inkubační doba je 16,7 let (95 % interval spolehlivosti je od 12,4 – 23,2 let) a že celkový počet nemocných vCJD bude 205 případů (maximum při 95 % IS činí 403 případů). Až dosud všichni vyšetření pacienti s vCJD byli homozygoti s metioninem v kodonu 129. Osob s touto genetickou výbavou je však v populaci Velkém Británie asi 40 %. (Valleron A-J, Boelle P-Y, Will R, Cesbron J-Y: Estimation of Epidemic Size and Incubation Time Based on Age Characteristics of vCJD in the United Kingdom. In: SCIENCE, Vol. 294, 2001, č. 5547, s. 1726 – 1728).

d´ Aignaux a spol. odhadli velikost epidemie vCJD v UK podle vlastního modelu, založeného na matematické analýze dosavadního výskytu vCJD. Jejich model ukazuje, že dnešní počet nemocných vCJD odpovídá asi několika stovkám až milionům infikovaných osob. V tom případě by však musela být průměrná inkubační doba značně delší než je průměrný věk dožití. Model mimo jiné zohledňuje riziko nákazy lidí, které je úměrné incidenci BSE u dobytka a předpokládá, že délka inkubace není závislá na věku, v němž došlo k nákaze člověka. Model počítá jen se 40 % anglické populace, která je methionin homozygotní na kodonu 129 genu pro prionový protein (PrP) a omezuje zkreslení, dané pozdním hlášením nemoci. Výsledkem je odhad, že primárních případů vCJD bude mezi methionovými homozygoty sotva vyšší než pár tisíc, ale počet infikovaných může být

podstatně vyšší. Pokud by docházelo k sekundárnímu přenosu prionu mezi lidmi, lze se nadít zkracování inkubační doby a dalšího nárůstu počtu případů vCJD. Toto riziko souvisí s chyběním spolehlivého testu k odhalení asymptomatické prionové nákazy .
(Jerome N. Huillard d´Aignaux, Simon N. Cousens, Peter G. Smith: Predictability of the UK Variant Creutzfeldt-Jacob Disease Epidemic. SCIENCE, Vol. 294, 2001, č. 5547, s, 1729 – 1731).

2. Situace ve Švýcarsku

Sporadická forma Creutzfeldt-Jacobovy nemoci (sCJD) se vyskytuje na celém světě. Její incidence činí zhruba jeden případ na milion obyvatel a rok. Podle jiné statistiky připadá pět případů sCJD na milion osob starších šedesáti let. Ve Švýcarsku však incidence sCJD stoupla roku 2001 na dvojnásobek a v prvém čtvrtletí roku 2002 se dále zvyšuje. Nezměnil se ani věk v němž nemoc začíná, ani její trvání. Diagnóza byla potvrzena histologickým vyšetřením mozkové tkáně u 95 % (n= 19) pacientů v roce 2001 a u 100 % (n= 7) pacientů v roce 2002. Ze 26 případů CJD prokázaných ve zmíněných dvou letech bylo 15 u mužů a 11 u žen. Průměrný věk v době smrti byl 67,2 roku (rozpětí 48-83). Medián trvání nemoci byl 3,1 měsíce (1,3-11,0). Všichni žili ve Švýcarsku. Genetická analýza těchto 27 případů CJD prokázala jen u jednoho mutaci prionového genu. Histopatologické a imunochemické vyšetření, včetně zjištění profilu glykotypu, v žádném případě neodpovídalo nálezům při nové variantě CJD o níž se předpokládá, že ji vyvolává bovinní prion. Nápadné stoupnutí incidence CJD může být následek vyšší pozornosti, která je této nemoci v poslední době věnována, zlepšení hlášení nemoci, iatrogenního přenosu, nebo přenosu prionu nové zoonózy.

U části nemocných mohlo dojít k iatrogennímu přenosu prionu CJD, ale podle vyplněných oficiálních formulářů žádný pacient nebyl exponován některému ze známých rizikových faktorů iatrogenního přenosu. Nejvíce pozornosti a obav vyvolává hypotéza o novém epizootickém prionu. V letech 1995-1998 byla ve Švýcarsku hlášena vyšší incidence BSE než ve všech jiných zemích na evropského kontinentu (415 případů v letech 1990 až 2002). K expozici BSE-infikovaným produktům mohlo docházet hlavně v době před zákazem používání vysoce rizikových potravin bovinního původu v potravinovém řetězci pro lidi. (1990). Podle dosavadních nálezů však případy CJD ve Švýcarsku neodpovídají diagnostickým kritériím vCJD. Jejich souvislost s BSE by byla možná v situaci, že by se kmen švýcarského BSE prionu lišil od kmenů prionu BSE, kolujících v Anglii. Tomu však zatím omezené poznatky nenasvědčují. Možná, že k infekci lidí v Anglii došlo jinou cestou přenosu než ve Švýcarsku. Pak by ale mohl být klinický obraz nemoci Švýcarů odlišný od nemoci u Angličanů.

Dosud také nic neukazuje na možnost, že případy CJD lidí ve Švýcarsku vznikly přenosem BSE po jedné či několika pasážích agens na jiných zvířatech než kravách. Výskyt skrejpí je ve Švýcarsku velice malý: v posledních 10 ledech bylo hlášeno jen 7 případů. Nemoc chronického chátrání vysoké zvěře dosud nebyla v Evropě hlášena, ale surveillance TSE (přenosných spongiformních encefalopatií) zde nemá vysokou úroveň. Je třeba věnovat příčinám zvýšené incidence CJD daleko větší pozornost, možná, že se najde dosud neznámá forma prionové infekce.
(Markus Glatzel, Colette Rogivue, Azra Ghani, Johannes R Streffer, Lorenz Amsler, Adriano Aguzzi: Incidence of Creutzfeldt-Jakob disease in Switzerland. LANCET, Vol.360, 2002. č. 9327, s. 139 – 141).

3. Situace v USA

Je divné, že z USA není dosud hlášen žádný výskyt vCJD. Vzhledem k početným osobním a obchodním stykům s Anglií, vzhledem k vychvalované úrovni amerických zdravotnických zařízení a výzkumných ústavů, ale také vzhledem k tvrdé konkurenci a „neviditelné ruce trhu“ mají Američané pochopitelné obavy, že BSE a vCJD se jim nevyhnou. A tak se všemožně snaží dosavadní klidnou epizootologickou situaci ve výskytu BSE udržet. V souvislosti s výskytem BSE v několika evropských zemích během let 2000-2001 rozhodl se americký Úřad pro potraviny a léky zpřísnit dosavadní opatření tak, že krev nebude odebírána od dárců, kteří pobývali ve Spojeném království třeba jen 3 měsíce, proti dosavadnímu kritériu 6 měsíců. USA připravuje také zákaz odběrů krve od dárců z dalších evropských zemí. Jak jsem již dříve uvedl (SMD 121) každý den zpracují v USA zhruba 500 tun zvířecího masa (hovězí, skopové, vepřové, kuřecí). Tuk, odstraněný před pomletím a vařením, slouží k výrobě mazadel, rtěnek, leštidel, barviv, vosků, svíček, mýdel i některých farmaceutických výrobků. Drobné kousky se užívají k výrobě krmiv pro zvířata a k výrobě kostní moučky. Do osmdesátých let se k rozmělněným tkáním přidávala tuková rozpustidla, která mohla napomáhat inaktivaci prionů. Od tohoto postupu však upustili po několika vážných nehodách, vyvolaných explozí par rozpustidel. Není žádných pochyb, že priony přežívají současné způsoby zpracovávání tkání zvířat. (Proc Natl Acad Sci U S A, Vol.97, 2000, s. 3418-21)

V USA se vyskytující transmisivní encefalopatie s názvem „chronic wasting disease - CDW“ (chronické chátrání vysoké zvěře-jelenů) představuje určité riziko, že může dojít k jejímu přenosu na hovězí dobytek, nebo na lidi. Podíl infikovaných zvířat dosahuje v některých oblastech až 18 %, což je pětinásobek nejvyšší promořenosti BSE v anglických stádech. Není známo, jakým způsobem se tato infekce přenáší v přírodě. Pokusně je možné infikovat krávy intracerebrální inokulací mozkové tkáně zvířat s CDW. I když je toto onemocnění známo již několik desítek let nedošlo k jeho rozšíření na jiná zvířata nebo na lovce, kteří mohli konzumovat infikovaná zvířata. (Scientific American, Vol.284, 2001, č. 5, s. 11).

Testy termorezistence prionu scrapie, adaptovaného na křečky, ukázaly, že jeho nakažlivost trvá v popelu i po spálení při 600 ºC, chybí však po působení teploty 1000 ºC. Pro praxi to značí, že na rozdíl od jiných alimentárně se šířících infekcí (např. *E. coli)*, ani důkladné tepelné opracování masa není nic platné. Překvapivé bylo zjištění, že k inaktivaci prionů na chirurgických nástrojích dochází jejich autoklávováním při 134 ºC, ale paradoxně priony přežívají autoklávování při 138 ºC. Doporučeno bylo předchozí uložení nástrojů do hydroxidu sodného.

Fishman a spol. shrnuli současné požadavky na zacházení s chirurgickými názory, které byly užity při ošetřování dosud asymptomatických členů rodin s familiárním výskytem CJD. Vysoce rizikový materiál představuje mozková tkáň, tvrdá plena mozková a rohovka. Střední riziko přenosu prionu CJD má likvor, ledviny, játra, lymfatické uzliny a slezina. Malé až žádné riziko je při manipulaci s tkáněmi nadledvinek, kostní dření, stolicí, sliznicí dásní a nosu, myokardem, svalovinou., periferními nervy, slinami, slzami a močí. Na riziko manipulace s krví není jednotný názor. Proto je mimo obvyklých bezpečnostních opatření doporučováno užívat při manipulaci s mozkovou tkání, nebo rohovkou (fixovanou či nefixovanou), s mozkomíšním mokem, krví a s tkáněmi ledvin,jater, mízních uzlin a sleziny pouze nástroje na jedno použití, případně starší nástroje, které budou likvidovány. Nemají se užívat nástroje poháněné motorky (vznik aerosolu). Není-li třeba mikroskopické vyšetření tkání, mají být opatrně zlikvidovány jako biologicky nebezpečný odpad, aniž by byly zasílány na oddělení patologie. Vzorky tkání, určené k vyšetření, musí být označeny nápisem „CJD-speciální opatření“. Nástroje mají být na hodinu uloženy do sodného louhu, pak opláchnuty pod tekoucí vodou a hodinu sterilizovány v parním sterilizátoru při 132 ºC. Po takovém ošetření by měly být nástroje zlikvidovány. Všechen personál, který může přijít do styku

s rizikovým materiálem a s kontaminovanými nástroji, je třeba opakovaně informovat o bezpečnostních opatřeních. Má se zdůraznit, že vzorky tkání se nesmí ukládat do formaldehydu, roztok louhu má připravit ústavní lékárna, vysoce rizikový materiál se nesmí mezi pracovištěm a laboratořemi přepravovat pneumatickou „poštou“, pracovníci pohřební služby musí být seznámeni s doporučenými bezpečnostními opatřeními. (Fishman Marlene, Fort G G, Mikolich D J: Handling of surgical instruments in a presymptomatic familial carrier of Creutzfeldt-Jacob disease. Am J Infect Control, Vol. 30, 2002, č. 5, s. 303-6).

Další informace o opatřeních v USA najde čtenář také v SMD130 – Amerika proti BSE. Nemohu však pominout překvapující zprávu, uveřejněnou v Postgraduate Medicine, Vol. 112, 2002, č. 1, s. 12. Její autoři upozorňují na fakt, že u všech pěti vyšetřených úmrtí amerických pacientů s CJD zjistili, že konzumovali mozky veverek. Tato „delikatesa“ je v některých oblastech USA velmi oblíbená. Např. každý rok je v Kentucky, Ohiu a Tennessee zabito z tohoto důvodu 25 milionů veverek. Lancet již dříve (Vol. 350, 1997, č. 9078, s. 642) otiskl dopis upozorňující na možnou souvislost CJD s pojídáním mozků veverek. BSE je onemocněním ze skupiny přenosných spongiformních encefalopatií, které se vyskytují u zvířat. Ze Slovenské republiky jsou světoznámé práce Mitry a Mitrové o neobvyklém výskytu CJD u osob chovajících ovce a pojídajících jejich orgány (např. oční bulvy), považované z hlediska přenosu prionů za rizikové. Navíc existuje významný rozdíl mezi cestou přenosu BSE a ovčí klusavky (scrapie): zatím co při BSE se maso a mléko postižených zvířat považuje za neinfekční, u klusavky může dojít k přenosu všemi tkáněmi, včetně všech sekretů a exkretů („Aktuálně o klusavce“, VETERINÁŘSTVÍ, č.5/2002, s. 261).

4. Situace v České republice

V posledních měsících jsme svědky několika závažných změn. „V zemi je potvrzen třetí případ nemoci šílených krav. Veřejnost to přijala v klidu. Lidé důvěřují veterinárním kontrolám“- napsal Moravskoslezský deník 2.října 2002. Podle veterinářů ještě stále u poloviny (tj. 200-250 tisíc kusů) v ČR chovaného hovězího dobytka by se mohla objevit BSE, ale oni „dělají vše co jde“.“Je téměř nemožné, aby se na trh dostalo cokoli z nakažených kusů. Pokud se u skotu vyskytne nemocné zvíře, jsme schopni je najít“- uvedl mluvčí Státní veterinární správy Josef Duben. V červnu 2001 byl v ČR zjištěn první případ BSE u krávy domácího chovu v Dušejově na Jihlavsku a následně bylo zlikvidováno 134 krav. Druhý případ zjistili v srpnu 2001 ve stádu chovaném v obci Světnov na Žďársku. Na statku utratili další 4 kusy skotu. Po roce od záchytu prvých dvou krav byla v září 2002 zjištěna u nás třetí kráva nakažená BSE a zlikvidováno bylo 13 kusů dobytčat. Vzájemná souvislost nemocných zvířat nebyla zjištěna, nelze však vyloučit přenos nákazy krmivy, obsahujícími masokostní moučkou dováženou z ciziny. Tuto možnost však chovatelé zapírají. Předseda zemědělského družstva Devlín však sdělil, že jejich telata byla před rokem 2000 živena mléčnou směsí pro telata, v níž mohl být přímísen kafilerní tuk. O černých dovozech moučky z Velké Británie se vědělo, ale tehdejší ministr zemědělství Fencl o tom nechtěl ani mluvit. Podle Dubna je nález tří nakažených na čtvrt milionu vyšetřených krav malý a není důvod očekávat, že by se u nás objevilo takové množství případů, jako např. ve Francii, Portugalsku či Německu.

Máme řadu příkazů týkajících se vyšetření a prodeje hovězího masa, ale stačí se podívat v kolika prodejnách uvidíte povinné informace o věku, registračním čísle poraženého dobytčete, nebo doklad o tom, kdo je porazil a porcoval.

Na klasickou CJD zemřelo v ČR v posledních letech šest lidí, což je méně, než očekávaná hodnota 1 případ na milion obyvatel. Čas od času se v tisku objeví nezaručená zpráva o úmrtí našeho občana na vCJD, ale oficiálně nebylo dosud nic prokázáno. Nejnovějším případem je v listopadu 2002 úmrtí starší ženy z Karvínska, které nyní ověřují v referenční laboratoři pro CJD na odd. patologie Thomayerovy nemocnice v Praze. Od svého vzniku v červenci 2001

zde vyšetřili 26 podobných případů, ve 14 zjistili úmrtí na sporadickou formu CJD, úmrtí na vCJD dosud neprokázali.

Sed audi et alteram partem

5. Jsou vůbec BSE a vCJD alimentárně přenosné nemoci a je BSE pro lidi nebezpečná ?
(Dtsch Med Wochenschr 2002; 127 : 341-343)

Jsou spongiformní encefalopatie infekcí, nebo genetickým defektem ?

(1) Považování BSE za infekci se stalo dogmatem, které se po požehnání dvěmi nositeli Nobelovy ceny nikdo neodvažuje zpochybnit. Veškerý výzkum BSE je zaměřen na hledání infekčního agens, který ji vyvolává a na cesty jejího přenosu. Již 15 let se publikují zprávy které však přesvědčivě nedokazují, že jde o infekci. A přesto toto dogma je nutné přezkoumat.
(2) Onemocnění krav v podobě BSE se vyskytovalo i dříve aniž by tato nemoc byla tak dramatizována, či dokonce považována za epizoocii. Podle starších zpráv se zdá, že frekvence jejího výskytu byla 1:10.000.
(3) Názor, že BSE je infekcí, má své kořeny ve výzkumech Gajduska, který zjistil, že degenerativní nemoci CNS v podobě spongiformních encefalopatií **(SE)** jsou virózami šířícími se alimentární cestou. Virus však nebyl nalezen. Také kanibalismus domorodců v Papui-Nové Guinei, o němž Gajdusek hovořil při předávání Nobelovy ceny roku 1976 a s nímž je spojena údajná perorální nákaza nemocí Kuru, pravděpodobně neexistuje. Zůstalo však dogma o SE jako o infekci.
(4) Z prací Prusinera naopak vyplývá, že podstatou SE je obalový protein nervových buněk, mající tendenci k přestavbě a k agregaci takto změněných molekul proteinu. Agregáty tvoří pro SE typické plaky, které někdy vedou i k přestavbě jiných molekul, takže se mění histologický obraz určitých oblastí mozku. Prusiner nazval tyto agregáty, které se samy autokatalyticky množí, **priony.** Celý proces je značně urychlen mutací příslušného genu, vyvolané změnou jedné aminokyseliny v kritickém bodě. Jde buď o **dědičné mutace zárodečné tkáně** (familiární CJK), nebo o **získané somatické mutace** (sporadická CJD).
(5) Podobně jako u lidských forem SE může se také u krav jednat o **familiární BSE** (na základě zděděné mutace zárodečné tkáně), nebo o **sporadickou BSE** (následkem získané mutace nervové buňky v časném vývojovém stadiu).
(6) Prusiner však jím zjištěnou genetickou podmíněnost SE nepovažoval za důležitou. Naopak, považoval přenos nemoci intracerebrálními injekcemi mezi různými druhy zvířat za důkaz správnosti Gajduskových tézí. Pouze došlo ke změně původce, z Gajduskem předpokládaného viru na Prusinerovy priony.

Je výskyt BSE v Anglii epizoocií, nebo výsledkem šlechtitelské práce ?

(7) Když se roku 1986 začala ve Velké Británii projevovat epizoocie BSE soudilo se, že je to infekce, jejíž původce se přenáší krmivy. Poukazovalo se na priony z ovcí nemocných klusavkou (scrapie), přítomné v krmivech pro krávy v podobě přídavku kostní moučky z uhynulých ovcí (tzv. **hypotéza o přítomnosti prionů v kostní moučce**).
(8) Na zvědavé otázky, proč se infekce objevila až nyní a pouze ve Velké Británii, byť se krávy již více než sto let krmí přídavky kostních mouček, se našla odpověď v podobě odkazu na změnu zpracovávání kadáverů v 16 britských kafileriích.

(9) Dosud nebylo prokázáno, že zkrmování kostní moučky kravami vede u nich k BSE. Existence infekčního proteinu v moučkám jako původce BSE je tedy jen nedoložený předpoklad.

(10) Jeho průkaz by mohla přinést kontrolovaná studie s krmivy, obsahujícími cíleně vybrané kostní moučky (tj. výhradně z ovcí se scrapie a krav s BSE). Tak by bylo možné zjistit, zda vůbec cestou přenosu byla kostní moučka. Pokud ano, zda obsahuje nějaké agens schopné, či neschopné, překročení druhové bariéry a zda skutečně příčinou epizoocie byla změna výroby kostní moučky.

(11) Namísto takové studie bylo provedeno velké množství laboratorních pokusů, zaměřených na to, zda BSE je infekční nemocí a na průkaz jejího původce. Přes mimořádnou snahu výzkumníků dosud neznáme ani příčinu epizoocie, ani údajného původce BSE i když stálé opakování domněnek o infekci a jejím původci má sugestivní účinek.

(12) Jako důkaz hypotézy přenosu kostní moučkou se uvádí ústup epidemie za pět let po zákazu používání moučky. Takový argument však neobstojí: je známo, že každá epidemie, jakéhokoli původu, po dosažení svého vrcholu opět ustupuje. Ústup epizoocie BSE může mít řadu příčin, ale zákaz zkrmování kostní moučky od roku 1988 mezi ně určitě nepatří. Vysoce produkční dojnice zřídka jsou starší pěti let. Při nejmenším aspoň některé ze tří tisíc britských krav, které každý měsíc roku 1993 onemocněly, nedostávaly v krmivu obviňovanou kostní moučku, natož krávy, které onemocněly v dalších letech. Téměř třetina všech krav s BSE v Anglii se narodila po zákazu přidávání kostní moučky do krmiva.

(13) Zastánci hypotézy o prionech v krmivu se odvolávají na studie, při kterých byla laboratorní zvířata krmena neupravovanou tkání mozku. Ale mozková tkáň ze zvířat se spongiformní encefalopatií (SE) přece není totéž, co moučka vyráběná v kafileriích. Rozdíl je kvantitativní (dávka hypotetického infekčního agens), i kvalitativní (změna agens v průběhu zpracování materiálu). Mimo to chybí odpovídající kontrolní skupiny (tj. zvířata krmená mozkovou tkání zdravých krav). Nelze tedy říci, zda příčinou je krmení malých telátek mozkovou tkání (podobně jako krmení sajících myšek), vedoucí po roce či později k histologickým změnám v mozku, nebo, jak se tvrdí, některá složka mozkové tkáně. Získané výsledky nelze proto vyložit jen na základě představ o infekci. Mohou být také následkem imunitní reakce. Totéž platí o řadě pokusů o přenos spongiformních encefalopatií extraktem mozkové tkáně nemocných zvířat, který je aplikován intracerebrálně zdravým zvířatům.

(14) Je třeba hledat i alternativní vysvětlení epizoocie BSE v Anglii. Na příklad, může jít o vzácný genetický defekt v genomu krav pocházejících z některých vysoce prošlechtěných stád. To by také souhlasilo s molekulárním mechanismem, který popsal Prusiner u lidských SE a odpovídalo průběhu a diseminaci epizoocie.

Podle zprávy ve *Veterinary Record* z roku 1992 bylo na počátku postiženo BSE jen 14 % stád dojnic, kdežto 86 % stád byla bez výskytu BSE. Podle *Nature* z r. 1996 se BSE vyskytovala v Anglii ložiskovitě, největší výskyt byl na jihu Anglie, menší v centrální části Anglie a minimální ve Skotsku, kde je enzootický výskyt scrapie.

Oblasti vysokého výskytu BSE často těsně navazují na oblasti bez BSE. Podle veterinářů (1992) docházelo k BSE častěji ve stádech s telaty a kravami z vlastního chovu, než ve stádech, do nichž byly krávy přikupovány. Zpráva v Lancetu z roku 1996 uvádí, že telata od krav, u nichž se později projevila BSE, onemocněla BSE častěji, než telata krav, které až do porážky se jevily zdravé. Podle těchto pozorování a zkušeností by epizoocie BSE v Anglii odpovídala familiární formě BSE, tedy dědičné mutaci genomu.

(15) Mimo genetické složky se mohou na epizoocii BSE podílet i jiné faktory. Angličtí odborníci diskutují o alternativách „moučkové hypotézy“, jako jsou například
A. chronická intoxikace insekticidy, jejichž použití proti mouchám (*ovádům*) schválily britské úřady v osmdesátých letech;
B nedostatek mědi v krmivu, což je již dlouho známá příčina nervových poruch u telat, popsaná jako „endemická ataxie“ ;
C. intoxikace manganem, vyvolaná velkými přídavky manganu do krmiv brojlerů ve velkovýkrmnách a zpracovávání slepičího trusu k výrobě krmivové moučky pro dobytek ;
D. autoimunitní nemoc (obdoba roztroušené sklerosy u lidí), působená zkříženou reakcí protilátek vůči nepatogenním půdním bakteriím s proteiny nervových buněk.

(16) V podstatě je lhostejné, zda se při epizoocii v Anglii jedná o genetický defekt, vzniklý náhodně při šlechtění dobytka k dosažení co nejvyšší užitkovosti, nebo, co je pravdě blíže, jde o kombinaci genetického defektu a zátěže ze zevního prostředí, při níž zvířata s dispozicí k BSE reagují zvláště citlivě a později onemocní. Všechny tyto úvahy vedou k závěru, že BSE není nákazou, kterou je třeba potlačovat protiepidemickými opatřeními, ani infekční nemocí, šířící se alimentární cestou z jednoho zvířete na druhé.

A ještě k výskytu BSE v Německu:

(17) V Anglii vznikla epizoocie za mimořádných okolností. Krávy s BSE onemocněly za příznaků těžkých neurologických poruch. V silně postižených stádech onemocnělo každé třicáté zvíře. V Německu však máme pouze test umožňující zjistit u některých krav tendenci k ojedinělému onemocnění ve vyšším věku (pokud se jej dožijí). Pozitivně reagující kusy, podezřelé z BSE, zpravidla nemají nervová onemocnění, tedy žádné klinicky zjevné projevy BSE.

(18) Od listopadu 2000 (tj. od platnosti vyhlášky o povinném testování BSE v mozku krav poražených na jatkách, zprvu jen starších 30 měsíců, později od 24 měsíců), byla do konce listopadu 2001 vyšetřením téměř dvou milionů kusů krav zjištěna BSE-pozitivita u 123 zvířat. Záchyt je tedy 1 : 16000, což zhruba odpovídá údajům starých veterinářů a prohlížečů mozkové tkáně z velkých jatečních podniků o výskytu „potácivých“, „bláznivých“ a „klouzavých“ krav v letech 1960-70. Celkem pravidelně je od zahájení testování měsíčně zjištěno asi deset, týdně tedy dvě BSE pozitivní krávy.

(19) V Německu registrujeme frekvenci **sporadické BSE**, vznikající asi následkem somatické mutace v genu pro proteiny, které jsou odpovědné za dispozici k BSE. Příčinou sporadicky se vyskytující spongiformní encefalopatie je zřejmě mutace nervových buněk v raném stádiu vývoje postiženého jedince. Jde o dědičný genetický defekt, obdobný vzniku rakoviny. Jeho podstatou je především přirozené zatížení mutageny (např. trvalé poškození zárodečné tkáně zářením z kosmu, z půdy, ozáření v organismu uloženým K^{40}. K tomu přistupuje také zatížení zevního prostředí následkem lidské činnosti, tedy chemickými a fyzikálními škodlivinami, které mohou být velmi odlišné.

(20) Od počátku testování je polovina pozitivních nálezů zjišťována v Bavorsku, v němž chovají celkem 30 % všeho hovězího dobytka z Německa. Pozitivní krávy pochází hlavně z Allgäu, západní části Horních Bavor a jižní části Horní Falce. Proč je dispozice krav k BSE v jižním Bavorsku nejméně trojnásobná než ve zbývající části Německa ? Jaké je, nebo bylo, zvýšené mutagenní riziko krav ? Odpovědí může být

jaderná havárie v Černobylu roku 1986, která postihla jižní Bavorsko mnohem více než jiné oblasti Německa.

Lze onemocnět CJD následkem konzumace produktů z krav s BSE ?

(21) Není-li alimentární přenos degenerativní nemoci CNS z ovcí na krávy prokázán, ba je spíše nepravděpodobný, pak také požívání hovězích produktů stěží představuje zdravotní riziko pro lidi. Ale i kdybychom takové riziko připustili, představuje konzumace hovězího masa, ve srovnání s každodenním rizikem kouření, nebo dopravní nehody, jen minimální nebezpečí „infekce“ lidí neurodegenerativní nemocí. V Anglii se zhruba šedesátimilionovou populací a asi s 200 000 krav s BSE se nová varianta CJD dosud manifestovala u 100 pacientů, což je v posledních letech průměrně 15 nemocných ročně. Ale ročně je zde také 150 000 nových onemocnění rakovinou.

(22) Souvislost vCJD s BSE je údajně podložena molekulární analýzou extraktu mozkové tkáně pacientů zemřelých s obrazem CJD. V *Nature* byla roku 1996 uveřejněna tato zpráva: „*Nová varianta CJD má kmenové charakteristiky odlišné od jiných typů CJD. vCJD má charakteristiky připomínající BSE přenesenou na myši, kočky domácí a makaky, což odpovídá tomu, že BSE je podstatou nové varianty CJD“*. Molekulární analýza však spočívala jen v podobnosti elektroforetických obrazců fragmentů částečně natrávených proteinů z homogenátu mozků, preparovaných detergenty. Barevný obraz vznikl vazbou protilátek proti plakům, nalézaným v mozku krav s BSE. Distribuce fragmentů podle velikosti molekuly ukazovala určitou podobu i odlišnosti mezi homogenáty různého původu. Nález je však málo přesvědčivý už jen proto, že použití různých gelů pro elektroforézu vedlo k odlišným výsledkům. Navíc nejde o žádné protilátky, které by byly přísně specifické jen proti fragmentům podezřelého membránového proteinu. Vzory fragmentů byly označeny jako kmenově specifické. Tím se čtenáři sugeruje, že jde o různé kmeny téhož původce, podobně jak je tomu u bakterií a virů, u nichž stejný druh se může vyskytovat v různých kmenech. Údajné kmeny prionů však nejsou nic jiného, než nestejně natrávená kaše mozkové tkáně. Pro metodické nedostatky a nepodložené závěry musel být rukopis práce nejprve vrácen. K tomu přidal vydavatel časopisu *Nature* svůj redakční článek s pestrými obrázky, na nichž čtenář může vidět to, co na šedých a nezřetelných originálních obrazech není k vidění.

(23) Další důkazy se odvolávají na údajně stejné kmeny prionů při BSE a vCJD. To, co je označováno jako kmen, je však jen směs fragmentů proteinů po natrávení homogenátu mozku, lišících se někdy (a) složením z větších či menších částic podle původu mozku, (b) podílem uhlohydrátů a (c) reakcí myší na intracerebrální injekci mozkové tkáně, spočívající v délce jejich přežití a v přítomnosti ložisek s většinou spongiformně změněných nervových buněk.

(24) Na druhé straně chybí jakékoliv epidemiologické souvislosti mezi epizoocií BSE a tzv. nové varianty CJD, kterou od r. 1995 onemocnělo ve Velké Británii asi 100, převážně mladých osob. Je-li zde nějaká souvislost, pak jen ve smyslu zlepšení diagnostiky, navozeného obavami z předpokládaného ohrožení.

Lze také pochybovat o tom, zda vůbec existuje nějaká nová varianta CJD. U velice vzácných nemocí (současná incidence vCJD v Anglii je 1 případ na 4 miliony onemocnění ročně) nemohou mít s nimi lékaři žádné zkušenosti. Dříve mohla být vCJD uváděna pod jinými diagnózami. Klinický obraz a histologický nález při vCJD vůbec není zcela nový. Odpovídá Creutzfeldtovu popisu prvého případu „zvláštního onemocnění CNS“ u 23-letého muže z roku 1920 ve Vratislavi.

V ročence Národní jednotky surveillance CJD, vydané v Edinburgu-Londýně roku 1999, se uvádí: „Nenašli jsme žádné známky jakéhokoli faktoru (dietního, iatrogenního, nebo profesionálního), představujícího nebezpečí vzniku vCJD“. Pacienti s vCJD se neliší od kontrolních osob ani stravovacími zvyklostmi (konzumace hovězího masa, masných výrobků s obsahem nervové tkáně, hamburgerů atd), ani svým povoláním.

Jak vlastně vznikla panika kolem BSE ?

(25) Uplatnily se při ní lehkomyslné hypotézy některých vědátorů. Od jedné hypotézy, experimentálně nedoložené (priony v kostní moučce) byla odvozena druhá hypotéza (BSE krav vyvolává u lidí CJD). Působením sdělovacích médií vznikla představa o ohrožení celé Evropy. Politici na ni reagují přemrštěnými opatřeními. Vznikl začarovaný kruh, v němž se ztratilo střízlivé zhodnocení skutečného rizika. **Nezapomínejme, že** pravděpodobnost úmrtí na rakovinu je tisíckrát a pravděpodobnost úmrtí při dopraví nehodě je stokrát větší, než možnost úmrtí neurodegenerativní onemocnění s pochybnou infekciozitou a s pochybným alimentárním přenosem.

Úmyslně jsem se v této části textu vyhnul jeho zkracování. O autorovi, kterým je Prof. Dr.med. Roland Scholz z Biomedicínské jednotky v Mnichově, jsem dosud neslyšel. Proto jsem uvítal, že již sama redakce DMW připojila k jeho názorům své stanovisko, které dále také uvádím beze změn: (Dtsch Med Wochenschr 2002; 127; 344-346)

BSE a varianta Creutzfeldt-Jakobovy nemoci

O potížích, které provázejí prosazení nového principu nemocí

Neurodegenerativní nemoci jsou již více než 250 let známy u zvířat a od osmdesátých let také u lidí. Mají některé společné rysy: vznikají při nich patologické plaky evolučně vysoce konzervativních bílkovin v mozkové tkáni- označovaných jako prionové proteiny. U lidí se může tato skupina idiopatických nemocí (asi spontánně vznikajících) objevit obvykle až ve vyšším věku, nebo dědičně, následkem mutace genu prionového proteinu, vzácně také po akviraci tkáně nemocného. Tak dochází k onemocnění po implantaci tvrdé pleny mozkové, po podání preparátů s hormony lidské hypofýzy, nebo po transplantacích oční rohovky .

V podstatě je možné, že dochází k přenosu těchto nemocí nejen v rámci jednoho druhu, ale i mezi různými druhy zvířat. Proto byl pro tyto nemoci přijat mezinárodně platný název- Transmisivní Spongiformní Encefalopatie (TSE). Snaha o nalezení přenášeného agens vedla k izolování patologických prionových proteinů, uložených v mozkové tkáni v podobě plaků.. Někdy bývají označeny jako Prionový protein-Scrapie (PrP^{Sc}).

Vlastnosti prionů

Toto přenosné agens se vyznačuje neobvykle vysokou resistencí vůči obvyklým dezinfekčním postupům, teplotám i záření. I přes intenzivní pátrání nebyl zde nalezen žádný virus Vzhledem k výsledkům pokusů s UV- a Gamma-zářením je přítomnost viru nepravděpodobná, ne-li zcela vyloučená. Zatím co vlivy narušující nukleové kyseliny agens neinaktivují, k jeho inaktivaci dochází následkem denaturace bílkoviny.

Studium plaků (nahromadění) patologického proteinu prionu, nalézaných vždy při onemocnění, ukázalo, že tento protein se skládá ze stejné sekvence aminokyselin jako fysiologický prionový protein, nalézaný v nervových buňkách. Označuje se jako celulární prionový protein, čili PrP^{c}. Rozdíl patologického a fysiologického prionového proteinu je dán jejich konfigurací: zatím co fysiologický prionový protein má téměř výlučně strukturu

alfahelikální, patologický prionový protein tvoří hlavně betastruktury v podobě lamel. Tím nabývá patologický PrP schopnost shlukování a stává se odolný vůči působení proteáz. Uniká tak, přinejmenším z části, v organismu obvyklému odstraňování. Dochází k hromadění patologického PrP, který navozuje strukturální přestavbu i buněčného, fysiologického PrP^c. Patologický PrP se tím stává součástí přenosného agens, případně je takovým agens sám.

Tato tzv. prionová hypotéza, za jejíž objev obdržel r. 1997 Stanley Prusiner Nobelovu cenu v oboru medicíny, vyžaduje přítomnost fysiologického PrP jako podmínku pro pozdější vznik nemoci. Skutečně bylo dokázáno, že myši neschopné endogenní tvorby PrP nemohou akvirovat spongiformní encefalopatie.

Předpokládá se, že u idiopatických onemocnění dochází ke změně struktury PrP hlavně spontánně. Není známo, jaké faktory se na změně podílejí. U geneticky podmíněných nemocí přispívají k tvorbě patologického PrP mutace. Při přenosu spongiformní encefalopatie z jednoho druhu na jiný vyvolává inokulovaný patologický PrP u nového hostitele změnu struktury jeho PrP. Doba latence do vzniku nemoci je v těchto případech mnohem delší, než při přenosu na jedince stejného druhu (druhová bariéra). Druhové bariéry mohou být rozličně výrazné. Např. přenos scrapie na šimpanze není možný. Velikost druhové bariéry mezi kravami a lidmi není dosud známá.

Klinicky zjevné onemocnění souvisí s neurotoxickým působením patologického PrP. Po inkubaci trvající několik let až desetiletí následuje krátké onemocnění (trvající pár měsíců), vždy končící smrtí.

Pravděpodobnost přenosu TSE souvisí s množstvím do těla proniknuvšího agens a s cestou přenosu. Orální přenos vyžaduje minimálně 100.000 krát větší dávku infekčního materiálu, než jeho intracerebrální aplikace. Příkladem může být iatrogenní přenos implantáty tvrdé pleny mozkové. V pokusech na zvířatech bylo možné postupným log-ředěním homogenátů nervové tkáně zjistit závislost vzniku nemoci a doby do její manifestace na velikosti dávky. Podle konečného zředění se pak podařilo odhadnout infekční dávku. Podobně jako u hlášených případů BSE i při pokusech o přenos malými infekčními dávkami, onemocní jen některá zvířata.

Cesty přenosu

Pokusy na křečcích a ovcích ukázaly, že po orální dávce infekční tkáně lze nejdříve zjistit patologický prionový protein v nervovém systému střeva, okolo N. vagus. Proto lze v mozku nalézt patologický PrP nejdříve v dorzálním motorickém jádru N. vagus v mozkovém kmenu. Tento postup šíření v organismu se zřetelně liší od šíření původce je-li primárně při pokuse vpraven do mozku, nebo při sporadické i familiární CJD. U klinicky negativních BSE-krav, zjištěných vyšetřováním zabitých zvířat ze stejné kohorty, je možné najít stejný postup šíření původce, jako v časném stadiu infekce zvířat po pokusné orální nákaze. Tyto nálezy jsou mimo epizootologických údajů, svědčících o prudkém poklesu výskytu BSE ve Velké Británii po uplynutí inkubace (5 let) od zákazu přidávání kostních mouček do krmiv, důležitým důkazem, že v Evropě zjišťované případy BSE způsobila akvirace původce prostřednictvím krmiv, obchodu s mlékem, nebo jiným, dosud neobjasněným způsobem.

Ohrožení lidí původcem BSE

Odhalení nové varianty Creutzfeldt-Jakobovy nemoci (vCJD) u lidí vyvolalo diskuze o nakažlivosti nemoci šílených krav (BSE) pro lidi. Zatím co klinický obraz vCJD přes některé odlišnosti nelze při ojedinělém výskytu nemoci odlišit od sporadické či familiární formy CJD, při histologickém vyšetření se najde zvláštní rozložení lézí, které u těchto forem dosud nebylo pozorováno. WHO označila, na základě typických patologických změn, toto onemocnění za

novou variantu CJD. Na rozdíl od sporadické a familiární formy CJD bývají projevy přítomnosti původce vCJD i mimo CNS, tak jak tomu bývá v pokusech u perorálně infikovaných zvířat.

Mimo epidemiologické časové a prostorové souvislosti BSE a vCJD svědčí o ní i další poznatky:

1. Původce BSE může u makaků navodit prionové onemocnění, při němž rozložení lézí v mozkové tkáni je srovnatelné s vCJD.
2. Studie nákazy u myší vykazují typ lézí typický pro priony. Při přenosu BSE a vCJD na myši vždy vzniknou tyto léze, které se zřetelně liší od lézí při sporadické CJD a od lézí, vyvolávaných testovanými kmeny scrapie.
3. Při přenosu vCJD na myši, tvořící místo myších prionových proteinů bovinní PrP, je pozorována stejná doba inkubace a stejné rozložení lézí, jako při přenosu původce BSE. Je však zřetelný rozdíl od přenosu crapie.

Z pohledu konzumenta by bylo nezodpovědné tyto nálezy ignorovat, byť dosud chybí formální důkaz, že vCJD u lidí vzniká po nákaze původcem BSE.

Z á v ě r y

Jsou přenosné spongiformní encefalopatie (TSE) infekcemi ?

Výše zmíněné výzkumy ukazují, že TSE nejsou infekčními nemocemi v obvyklém pojetí. Nelze při nich prokázat žádný mikroorganismus, který by byl schopný proniknou do organismu hostitele a sám se pomnožit. Namísto toho je u TSE přítomen přenosu schopný protein (PrP^{Sc}) s patologickou prostorovou strukturou, který dokáže fysiologický prionový protein hostitele změnit v protein s patologickou strukturou a tím vyvolat nakažlivost. Stupeň nakažlivosti je při tom úměrný množství patogenního PrP^{Sc}, což bylo prokázáno u pokusných zvířat prodlužováním inkubační doby při klesající koncentraci PrP^{Sc} v inokulu. Jedná se tedy o přenosnou nemoc, která zřejmě vzniká spontánně, může být dědičně determinována nebo získaná, při níž vznik příznaků nemoci je důsledkem nahromadění neurotoxických proteinů.

Jaká je příčina BSE u krav ?

Přes intenzivní pátrání se dosud nepovedlo u nemocných krav najít žádné pro BSE typické mutace genu kódujícího prionový protein. Na rozdíl od ovcí a lidí nebyly u nemocných krav nalezeny ani žádné polymorfní změny, které by korelovaly s výskytem nemoci. Nelze však vyloučit individuální genetické faktory, vedoucí ke zvýšené vnímavosti. Histologická a imunohistochemická vyšetření krav svědčí o tom, že BSE je u krav získanou nemocí.

Jaké riziko představuje BSE pro lidi ?

I když chybí formální důkaz, že vCJD vzniká po nákaze původcem BSE, je podle uvedených výsledků vědeckého bádání tato souvislost velmi pravděpodobná. Riziko pro lidi je dáno jejich vnímavostí k původci BSE, který musí překonat druhovou bariéru, jeho množstvím a cestou , kterou se do těla dostává. Tyto faktory ovlivňují délku inkubační doby, která je asi delší než 10 let, možná i delší než 20 let. Skutečné ohrožení lidí původcem BSE lze dosud při nedostatečně známé délce inkubace a neznámém stupni druhové bariéry odhadovat jen velmi zhruba.

31 citací, kopie uložena v archivu protiepid. odboru KHS Ostrava

(Jak pravil v jednom lechtivém vtipu lord svému komorníkovi: „ Zase ta hrozná nejistota !“)