

Trendy vo výskyte Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby na Slovensku v rokoch 2007–2022

RNDr. Dana Žáková, PhD., PhDr. Martin Štelzer, MUDr. Alžbeta Janáková, Ing. Silvia Koščová,
Mgr. Katarína Melicherová, Ing. Zuzana Szarvasová, MVDr. Girma Belay, CSc.

Oddelenie pre prionové choroby, Lekárska fakulta Slovenskej zdravotníckej univerzity Bratislava

Creutzfeldtova-Jakobova choroba (CJch) je rýchlo progredujúce neliečiteľné neurodegeneratívne ochorenie, ktoré patrí do skupiny prionových chorôb. Predkladaná práca sa zameriava na výskyt jednotlivých foriem CJch na Slovensku a analyzuje trendy ochorenia v priebehu rokov 2007 – 2022. V danom období bolo vyšetrených spolu 6 685 vzoriek (3 127 vzoriek krvi, 3 155 vzoriek likvoru, 403 vzoriek mrazeného aj fixovaného mozgového tkaniva). Diagnóza CJch bola potvrdená v 287 prípadoch. Genetická forma ochorenia (gCJch) s mutáciou E200K na prionovom gène tvorila 74 % všetkých prípadov, sporadická forma CJch (sCJch) sa vyskytla v 26 %. Incidencia ochorenia má pri oboch formách CJch stúpajúci trend, v porovnaní s predchádzajúcimi časovými úsekmi je nárast incidence štatisticky výrazne signifikantný ($p > 0,001$). Práca dokumentuje aj nárast veku postihnutých osôb, pri sCJch je priemerný vek 65,3 roka, v prípade gCJch (61,9 roka) je vekový nárast štatisticky signifikantný ($p = 0,003$). Analýza výskytu ochorenia z geografického hľadiska signalizuje pretrvávajúci zvýšený výskyt gCJch v Žilinskom a Banskobystrickom kraji, sCJch sa v zvýšenej miere vyskytuje v Bratislavskom, Trenčianskom a Banskobystrickom kraji.

Kľúčové slová: prionové choroby, Creutzfeldtova-Jakobova choroba, mutácia E200K, polymorfizmus M129V, incidencia CJch.

Trends in the occurrence of Creutzfeldt-Jakob disease in Slovakia in the years 2007–2022

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is rapidly progressive, incurable neurodegenerative disorder which belongs to the group of prion diseases. The presented study focuses on the occurrence of each form of CJD in Slovakia and analyses its trends during the years 2007–2022. A total of 6685 samples (3127 blood samples, 3155 cerebrospinal fluid samples, 403 samples of frozen and fixed brain tissue) were examined in the given period. The final diagnosis of CJD was confirmed in 287 cases. The genetic form of the disease with E200K mutation on the prion gene was encountered in 74 % of all cases, 26 % was the sporadic form of CJD. Incidence of the disease has an increasing trend in both forms of CJD, compared to earlier periods. The increase in incidence is statistically significant ($p > 0.001$). This study also documents the increase in age of diseased persons, the average age at onset sCJD was 65.3 years, in the case of gCJD the age increase is statistically significant (61.9 years, $p = 0.003$). Analysis of the occurrence of the disease from geographical point of view shows constant increased occurrence of gCJD in Žilina and Banská Bystrica regions. Sporadic CJD has increased occurrence in Bratislava, Trenčín and Banská Bystrica regions.

Key words: Prion diseases, Creutzfeldt-Jakob disease, E200K mutation, M129V polymorphism, CJD incidence.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

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

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance 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.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

DZ – supervised the study, analysed the data and wrote the manuscript; MS and AJ – analysed the data; SK, KM and ZS – performed analyses; All authors discussed the results and contributed to the final manuscript.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(1):15-18

<https://doi.org/10.36290/neu.2023.078>

Článek přijat redakcí: 26. 9. 2023

Článek přijat k publikaci: 4. 12. 2023

RNDr. Dana Žáková, PhD.

dana.zakova@szu.sk

Úvod

Prionové ochorenia sú smrteľné, neliečiteľné a zároveň prenosné degeneratívne ochorenia centrálneho nervového systému postihujúce ľudí aj zvieratá. Patologický glykoproteín PRION (PrP^{Sc}), prítomný v každom postihnutom organizme (Prusiner, 2001), má svojho fyziologického predchodcu, bunkový prionový proteín (PrP^C), zakódovaný v prionovom *PRNP* géne, ktorý sa u človeka nachádza na 20. chromozóme. Mechanizmus patogenézy ochorenia, dôvod, prečo sa konformačnou zmenou z normálneho bunkového proteínu vytvorí v organizme patologický prion, v súčasnosti stále nie je známy. Najčastejšou ľudskou prionovou chorobou je Creutzfeldtova-Jakobova choroba (CJCh).

Creutzfeldtova-Jakobova choroba má dva varianty:

- klasický variant,
- nový variant (vCJCh) súvisiaci s epidémiou bovinnej spongiformnej encefalopatie – choroby „šialených kráv“ (Will et al., 1996).

Klasický variant CJCh sa vyskytuje nezávisle od spomínanej zoonotickej nákazy. Prvýkrát bol opísaný už v roku 1920 a známe sú jeho tri formy:

- sporadická forma (sCJCh) – pri sCJCh nie je známa príčina premeny normálneho bunkového prionového proteínu na patologický prion, vo svete tvorí táto forma 85 % všetkých ľudských CJCh (Ladogana et al., 2005),
- genetická forma (gCJCh) – v tomto prípade je ochorenie asociované s mutáciami génu pre prionový proteín, celosvetovo tvorí 10 – 15 % prípadov (Masters et al., 1979; Pocchiari, 1994; Alperovitch et al., 2002; Kovacs et al., 2005),
- iatrogénna forma (iCJCh) – ide o horizontálny interhumánny prenos, ochorenie sa preniesie na zdravého človeka napr. počas chirurgických operácií v dôsledku kontaminácie chirurgických nástrojov alebo kontaminovaného tkaniva, orgánov pri transplantáciách (Brown et al., 2000; Will, 2003).

Klinický obraz CJCh sa začína prejavovať zmenami nálad, poruchami spánku, pridáva sa postupný rozvoj demencie a ataxie. Niekedy

možno pozorovať somatické (strata telesnej hmotnosti), ako aj psychické príznaky (depresia). V priebehu niekoľkých týždňov sa vyvinie ťažká demencia s poruchami rovnováhy, chôdze, zraku. Ochorenie sa v dôsledku pridruženej infekcie, najčastejšie pľúc alebo obličiek, do niekoľkých mesiacov od prvých príznakov končí smrťou.

Klinické fenotypy ľudských prionových chorôb sa líšia a táto variácia je čiastočne určená polymorfizmom na kodóne 129 génu pre prionový proteín, ktorý môže mať homozygotnú (na oboch alelách je prítomný metionín Met/Met alebo valín Val/Val) alebo heterozygotnú (metionín/valín) formu. Homozygotita Met/Met je spojená so skrátenou inkubačnou lehotou a zvýšenou citlivosťou na iCJCh, sCJCh a vCJCh (Palmer et al., 1991; Collinge et al., 1991; Prowse et al., 2002).

CJCh sa vyskytuje zriedkavo na celom svete, evidovaní sú približne 1 – 2 pacienti na milión obyvateľov ročne. Ako už bolo spomenuté vyššie, najrozšírenejšou formou vo svete je sporadická forma, pri ktorej nie je známa príčina vzniku – premeny normálneho bunkového prionového proteínu na patologický prion.

Na Slovensku je situácia diametrálne odlišná. Výskyt ochorenia charakterizuje unikátny ložiskový, výrazne zvýšený nález genetických prípadov, ktoré majú mutáciu prionového génu na kodóne 200 (Mitrová et al., 2002). Mutácia sa označuje skratkou E200K, keďže pri nej dochádza k substitúcii kyseliny glutámovej (E) za lyzín (L).

Pacienti a metódy

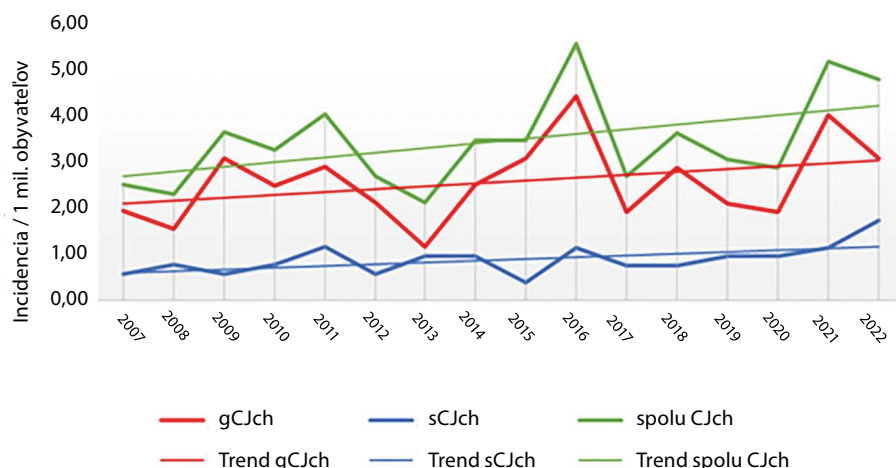
Prospektívne vyšetrovanie CJCh na Slovensku sa vykonáva od roku 1973. Vzorky periférnej krvi a likvoru klinicky suspektných pacientov sú zasielané z neurologických a infekčných kliník do Národného referenčného centra pre prionové choroby a pomalé vírusové neuroinfekcie, ktoré je súčasťou Oddelenia pre prionové choroby LF SZU v Bratislave. V rokoch 2007 – 2022 bolo vyšetrených 3 127 vzoriek krvi a 3 155 vzoriek mozgovomiechového moku. V prípade úmrtia pacienta so suspektnou CJCh bolo do NRC pre prionové choroby zasielané mrazené a fixované tkanivo CNS na definitívnu laboratórnu diagnostiku. V rokoch 2007 – 2022 bolo v rámci definitívnej diagnostiky vyšetrených 403 vzoriek.

Vzorky krvi boli podrobené molekulárno-biologickej analýze na detekciu mutácie E200K. Z krvi suspektných CJCh pacientov bola izolovaná DNA fenol-chloroformovou extrakciou. Po získaní genomickej DNA bol kódujúci úsek *PRNP* génu (Mendelian Inheritance in Man – MIM kód génu: 176640) cielene amplifikovaný metódou polymerázovej reťazovej reakcie (PCR). PCR produkt bol následne štiepený špecifickými reštrikčnými endonukleázovými enzýmami (New England BioLabs): BsmAI na detekciu bodovej mutácie na kodóne 200.

Vo vzorkách likvoru bola stanovovaná prítomnosť proteínu 14-3-3 biochemickou metódou western blot. Proteín 14-3-3 patrí do skupiny mozgovoderivovaných proteínov. Vyskytuje sa prevažne v neurónoch, zapája sa do regulácie bunkového cyklu a apoptózy. Prítomnosť proteínu 14-3-3 v likvore je spojená s poškodením nervových buniek, a teda stanovenie špecifickej izoformy v likvore je charakteristické pre rôzne neurodegeneratívne ochorenia – je to marker smrti nervovej bunky. Ide o nešpecifickú, no senzitívnu metódu, ktorú Svetová zdravotnícka organizácia zaraďuje medzi diagnostické kritériá pravdepodobnej Creutzfeldtvej-Jakobovej choroby.

Metóda je založená na elektroforetickom delení proteínov (SDS/PAGE – sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis) na základe rôznej molekulovej hmotnosti, ich preblotovaní z gélu na PVDF (polyvinylidénfluoridový) membránu a následnej detekcii po inkubácii v primárnej, sekundárnej protilátke a chemiluminiscenčnom substráte.

Definitívna diagnostika zahŕňa histopatologické, imunohistochemické a biochemické vyšetrenie mozgového tkaniva. Histopatologická diagnostika, t.j. hodnotenie mikroskopických zmien a lézií v cieľovom orgáne – CNS, je najstaršia diagnostická metóda animálnych aj ľudských prionových chorôb. Vo fixovanom mozgovom tkanive bol vyhľadávaný histopatologický nález typický pre prionové ochorenie: spongióza neuropilu, astrocytóza (hypertrofia a hyperplázia astrocytov) a zánik neurónov, všetko primárne v sivej hmote mozgu. Následne sa prítomnosť PrP^{Sc} vo fixovanom tkanive detegovala špecifickými diagnostickými

Graf 1. Ročná incidencia CJch na Slovensku v rokoch 2007 – 2022 prepočítaná na milión obyvateľov

metódami imunohistochemicky a v zmrazenom tkanive biochemicky – metódou western blot. Do roku 2010 sa definitívna diagnóza konfirmovala aj vizualizáciou vláknitých fibríl SAF (scrapie asociovaných fibríl) v mozgovom tkanive za pomoci elektrónového mikroskopu.

Štatistické spracovanie. Na vyhodnotenie trendov bol použitý Jonckheereov-Terpstrov test a Kuskalov-Wallisov H test s Bonferroniho korekciou hladiny významnosti.

Výsledky

Počet pacientov s Creutzfeldtovou-Jakobovou chorobou

V rokoch 2007 – 2022 bola definitívna diagnóza Creutzfeldtvej-Jakobovej choroby stanovená u 287 pacientov. Genetická forma ochorenia spojená s mutáciou E200K PRNP génu tvorila 74 % všetkých prípadov (213 pacientov), sporadická forma CJch bola diagnostikovaná v 26 % (74) pacientov.

Incidencia CJch

Prepočty ročného výskytu CJch na milión obyvateľov na Slovensku v sledovanom období rokov 2007 – 2022 vrátane naznačenia dlhodobého smerovania (vo forme lineárnej trendovej čiary) sú graficky znázornené v Grafe 1.

Pohlavie. Z celkového množstva 287 CJch pacientov bolo 43 % (124) mužov a 57 % (163) žien. Podobné percentuálne zastúpenie s prevahou žien sa zaznamenalo aj v prípade jednotlivých foriem CJch. Pri genetickej forme muži tvorili 42 % prípadov, pri sporadickej forme 46 %. Zistené rozdiely nie sú po prepo-

čte na percentuálne zastúpenie mužov a žien v populácii štatisticky významné.

Vek. Pri genetickej forme CJch je v slovenskom súbore pacientov priemerný vek 61,9 rokov (29 – 85), u mužov je to 60,3 u žien 63,2. V prípade sporadickej formy ochorenia je priemerný vek 65,3 rokov (47 – 79), u mužov 63,7 a u žien 66,6. Pri oboch formách zaznamenávame zvyšovanie veku postihnutých pacientov, v prípade genetickej formy je stúpanie veku štatisticky významné ($p = 0,003$).

Geografický výskyt genetickej CJch.

Zvýšený výskyt gCJch v porovnaní s celoslovenským priemerom bol v sledovanom období zaznamenaný v Žilinskom kraji (3× zvýšený výskyt) a Banskobystrickom kraji (1,6× vyšší výskyt). Rozdiel vo výskyte gCJch v Žilinskom kraji v porovnaní s ostatnými krajinami (okrem Banskobystrického kraja) je štatisticky významný.

Geografický výskyt sporadickej CJch.

Najvyšší výskyt sCJch bol zaznamenaný v Bratislavskom kraji (1,39× zvýšený výskyt v porovnaní s celoslovenským priemerom), v Trenčianskom a Banskobystrickom kraji bol slovenský priemer prekročený 1,25krát.

Diskusia

Creutzfeldtova-Jakobova choroba postihuje celosvetovo 1,67 pacienta na milión obyvateľov ročne. Početnú prevahu má sporadická forma s ročnou incidenciou 1,39 CJch/milión obyvateľov, uvedená forma tvorí 85 % všetkých prípadov (Ladogana et al., 2005). Na Slovensku bol už v minulosti zaznamenaný vysoký výskyt genetickej formy ochorenia, ktorá

sa spája s prítomnosťou mutácie E200K PRNP. Tento súbor pacientov tvoril 65 % všetkých prípadov ochorenia na Slovensku (Mitrová et Belay, 2002).

Z výsledkov predkladanej práce vyplýva, že percento genetickej formy sa zvýšilo zo 65 % v roku 2002 na súčasných 74 %. V rokoch 2007 – 2022 sme zaznamenali stúpajúci trend incidence CJch na Slovensku pri sporadickej aj genetickej forme ochorenia (Graf 1). Porovnanie súčasnej incidence CJch s hodnotami zaznamenanými v predchádzajúcich časových obdobiach (Mitrová et Belay, 2002; Mitrová et al., 2007) signalizuje štatisticky významný nárast výskytu ochorenia pri oboch formách ($p > 0,001$). Tento znepokojivý nález má viaceré možné vysvetlenia.

Významnú úlohu pravdepodobne zohrávajú klinickí pracovníci, ktorí pri diferenciálnej diagnostike rýchlo progredujúcich neurodegeneratívnych ochorení myslia čoraz častejšie aj na toto zriedkavé ochorenie. Počet vyšetrovaných pacientov každým rokom narastá, v sledovanom období sa tento počet viac ako stonásobil (v roku 2007 bolo na Oddelení pre prionové choroby LF SZU v Bratislave vyšetrovaných 213 biologických vzoriek suspektných pacientov, v roku 2022 tento počet vzrástol na 680). Môžeme teda predpokladať, že dochádza k lepšiemu zachytávaniu pacientov s prionovým ochorením.

Ďalším dôležitým faktorom, ktorý môže vplývať na rast incidence ochorenia v populácii, je starnutie obyvateľstva. Pri starnutí obyvateľstva sa mení veková štruktúra a zvyšuje sa počet ľudí v rizikovej vekovej skupine, v ktorej sa zvykne ochorenie najčastejšie manifestovať. Štatistický úrad Európskej únie (Eurostat, 2017) predpokladá, že v roku 2050 budú až takmer jednu tretinu európskej populácie tvoriť 60- a viacročníci. Ide teda o dlhodobý proces, ktorého vplyv na výskyt neurodegeneratívnych ochorení bude pravdepodobne neustále narastať.

Úlohu vo vysokej incidencii CJch na Slovensku môže zohrávať aj distribúcia polymorfizmu M129V PRNP v populácii. Najpočetnejšiu skupinu (48 %) tvoria homozygoti Metionín/Metionín, ktorí preukazujú vyššiu náchylnosť na vznik ochorenia, ide o nešpecifické genetické riziko (Yong-Chan Kim et Byung-Hoon Jeong, 2021). Porovnaním

výsledkov našich populačných štúdií z rokov 2006, 2011 a 2021 (Mitrova et al., 2006; Mitrova et al., 2011; Kosorinová et al., 2021) vidíme, že sa distribúcia jednotlivých foriem polymorfizmu v slovenskej populácii časom nemení. Napriek tomu však najpočetnejšia homozygotná skupina môže prispievať k zvyšovaniu incidence CJch na Slovensku v nadväznosti na už spomenuté starnutie obyvateľstva, prípadne v spojitosti s ďalším rizikovým faktorom – zvyšovaním počtu operácií.

Prionové choroby sú prenosné ochorenia. Ako už bolo v úvode spomenuté, pri iatrogénnej forme CJch ide o prenos ochorenia na zdravého človeka napr. počas chirurgických výkonov prostredníctvom kontaminovaných chirurgických nástrojov, no známe sú aj prípady prenosu ochorenia po transplantácii rohovky, dura mater a liečbe rastovým hormónom humánneho pôvodu (Bernoulli et al., 1977; Duffy et al., 1974; Ishida et al., 2005). Šírenie ochorenia počas chirurgických výkonov umožňujú výnimočné fyzikálno-chemické vlastnosti patologického prionu, konkrétne jeho vysoká odolnosť voči dekontaminačným postupom a zároveň vysoká príľnavosť k povrchu oceľových chirurgických nástrojov (Murdoch et al., 2006). Vzhľadom na to, že počet operácií neustále stúpa, nie je možné vylúčiť, že sa na zvyšujúcom výskyt CJch na

Slovensku podieľajú aj iatrogénne prípady. Iatrogénnu formu CJch nedokážeme odlíšiť od iných foriem ochorenia, preto môže zostať nerozpoznaná. Tento predpoklad podporujú aj štúdie z rokov 2007 a 2015 (Mitrova et al., 2007; Štelzer et al., 2015), ktoré zaznamenali signifikantne vyšší počet operácií v súbore pacientov so sporadickou CJch, aj keď do dnešného dňa nemáme v SR dokázaný výskyt iatrogénnej nákazy. Situáciu na Slovensku v zmysle prevencie pred iatrogénnou formou CJch komplikuje existencia genetickej rizikovej skupiny, ktorú tvoria asymptomatickí nosiči mutácie E200K. Rozšírenie mutácie v slovenskej populácii nie je známe. Čiastočnú informáciu o jej výskyte sme získali realizáciou populačnej štúdie v roku 2021 (Kosorinová et al., 2021), keď bola analyzovaná DNA 2 915 novorodencov, u 13 z nich bola dokázaná prítomnosť CJch špecifickej mutácie E200K. Chýbajú nám však aj poznatky, ako dlho pred klinickou manifestáciou choroby môže dôjsť k horizontálnemu šíreniu CJch. Nevieme, aká je penetrancia mutácie, teda u koľkých nosičov sa ochorenie v priebehu života skutočne vyvinie. To sú všetko otázky, ktoré sa budeme snažiť v nasledujúcom období realizáciou epidemiologických štúdií zodpovedať.

Výsledky práce dokumentujú aj zvyšujúci sa vek postihnutých pri oboch formách CJch (61,9 gCJch, 65,3 sCJch), v prípade genetic-

kej formy je nárast štatisticky signifikantný ($p = 0,003$). Dôvod nám nie je známy, možný je vplyv zdravšieho životného štýlu, zmeny v stravovacích návykoch, zníženej environmentálnej záťaže, kvalitnejšej zdravotnej starostlivosti spojennej s kvalitnejšou prevenciou a diagnostikou s využívaním citlivejších diagnostických metód.

Na skvalitnenie laboratórnej diagnostiky CJch sa pripravuje aj naše pracovisko. V súčasnosti zavádzame novú citlivú diagnostickú metódu RT-QuIC (Real-Time Quaking-Induced Conversion) na dôkaz prítomnosti patologického prionu v likvore (a v tkanive CNS). Pred jej uvedením do praxe bude ale nevyhnutné metódu najprv akreditovať a následne uzavrieť zmluvy so zdravotnými poisťovňami na úhradu výkonu z verejného zdravotného poistenia. Rovnako budeme postupovať aj pri zavedenej metóde stanovenia biomarkerov proteínu tau, fosforylovanej formy proteínu tau a beta amyloidu ELISA metódou, ktorá je veľmi nápomocná pri diferenciálnej diagnostike neurodegeneratívnych ochorení.

Práca bola podporená poskytnutím dotácie z rozpočtovej kapitoly Ministerstva zdravotníctva SR na podporu zdravia pacientov so zriedkavými chorobami v Slovenskej republike (S25443-2021-OVV1) a vnútorným grantom Slovenskej zdravotníckej univerzity (02/2022-SVG1).

LITERATÚRA

- Alperovitch A, Zerr I, Windl O, et al. Genetic epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe. *Rev Neurol*. 2002;157:633-7.
- Bernoulli C, Siegfried J, Baumgartner G, et al. Danger of accidental person-to person transmission of CJD. *Lancet*. 1977;1:478-47.
- Brown P, Preece M, Brandel JP, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. *Neurology*. 2000;55:1075-81.
- Collinge J, Palmer MS, Dryden AJ. Genetic predisposition to iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet*. 1991;337:1441-1442.
- Duffy P, Wolf J, Collins, et al. Possible person-to person transmission of CJD. *New Engl Med J*. 1974;299:692-693.
- Eurostat [online]. 2017. Available from: <https://ec.europa.eu/eurostat/statistics>.
- Ishida C, Okida S, Kitamoto T, et al. Involvement of peripheral nervous system in human prion disease including dural draft associated CJD. *J Neurol*. 2005;252:325-329.
- Johnson RT. Prion diseases. *Lancet Neurol*. 2005;4:435-42.
- Kovacs G, Piopolo M, Ladogana A, et al. Genetic prion disease: the EURO-CJD experience. *Hum Genet*. 2005;118(2):166-74.
- Kosorinová D, Belay G, Zakova S, Slivarichova D, et al. Genetic Risk Factors of Creutzfeldt-Jakob Disease in the Population of Newborns in Slovakia. *Pathogens*. 2021;10(4):435.
- Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, et al. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology*. 2005;64:1586-91.
- Masters CL, Harris JO, Gajdusek DC, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol*. 1979;5:177-88.
- Mitrova E, Belay G. Creutzfeldt-Jakob disease with E200K mutation in Slovakia: Characterization and development. *Acta virologica*. 2002;46:31-39.
- Mitrova E, Cernak A, Zakova S, Slivarichova D, et al. Experience With Preventive Genetic Testing of Corneal Donors in Slovakia. *Cornea*. 2011;30(9):987-90.
- Mitrova E, Mayer V, Jovankovicova V, Slivarichova D, et al. Creutzfeldt-Jakob disease risk and PRNP codon 129 polymorphism: necessity to revalue current data. *European Journal of Neurology*. 2005;12(12):998-1001, doi: 10.1111/j.1468-1331.2005.01110.x.
- Mitrova E, Wsólavá L, Janáková A. Riziko horizontálneho šírenia Creutzfeldt-Jakobovej choroby z pohľadu nových poznatkov. *Neurol. praxi*. 2007;3:155-158.
- Murdoch H, Taylor D, Dickinson J, et al. Surface decontamination of surgical instruments: An ongoing dilemma. *J Hospit Infect*. 2006;63:432-438.
- Palmer MS, Dryden AJ, Hughes JT, et al. Homozygous prion protein genotype predisposes to sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Nature*. 1991;352:340-342.
- Pocchiari M. Prions and related neurological diseases. *Mol Aspects Med*. 1994;15:195-291.
- Prowse CV, MacGregor IR. Mad cows and Englishmen: an update on blood and vCJD. *Vox Sang*. 2002;83:341-349.
- Prusiner SB. Shattuck lecture -neurodegenerative diseases and prions. *N Engl J Med*. 2001;344:1516-26.
- Štelzer M, Wsólavá L, Mitrová E. Analýza novej iatrogénnej a profesionálnej nákazy u pacientov s CJch na Slovensku – štúdia prípadov a kontrol. *Neurológia*. 2015;10(1):10-13.
- Yong-Chan K, Byung-Hoon J. The First Meta-Analysis of the M129V Single-Nucleotide Polymorphism (SNP) of the Prion Protein Gene (PRNP) with Sporadic Creutzfeldt-Jakob Diseases. *Cells*. 2021;10(11):3132.
- Will RG. Acquired prion disease: iatrogenic CJD, variant CJD, kuru. *Br Med Bull*. 2003;66:255-65.
- Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet*. 1996;347:921-5.