

## **Choroba Creutzfeldta-Jakoba i inne pasażowalne encefalopatie gąbczaste człowieka. Część I\***

### **Creutzfeldt-Jakob disease and other human transmissible spongiform encephalopathies. Part I**

Adam Z a b o r o w s k i

Z I Kliniki Psychiatrycznej AM w Łodzi  
Kierownik: dr hab. n. med. I. Kłoszewska

In the first part of this work the main problems of prion diseases – also called transmissible cerebral amyloidoses (TCA) or subacute (transmissible) encephalopathies (SSE, TSE) – and clinical symptoms of Creutzfeldt-Jakob disease are presented. Some problems of neuropathology of Creutzfeldt-Jakob disease and basic informations about other human prion diseases will be presented in the second part. The growth of the interest in prion diseases during last years is caused by the problem of bovine spongiform encephalopathy (BSE or “mad cow disease”) and its transmission into a human. The new variant of Creutzfeldt-Jakob disease (nvCJD) has appeared. Prion diseases: Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome (GSS), kuru, fatal familial insomnia (FFI) and particularly the most frequent of them – Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) – have nonspecific, sometimes variable clinical (psychopathological and neurological) symptoms. The imaging, EEG, cerebrospinal fluid tests and other laboratory tests are not specific either and their diagnostic value is limited. Neuropathological studies are needed but their interpretation is often difficult. The only certain diagnostic marker for TSE is the presence of PrP(Sc), the prion protein, which is presently believed to be a direct cause for all transmissible cerebral amyloidoses (TCA).

*Słowa klucze:* choroby prionowe, choroba Creutzfeldta-Jakoba,  
pasażowalne encefalopatie gąbczaste  
*Key words:* prion diseases, Creutzfeldt-Jakob disease, transmissible  
spongiform encephalopathies

---

\* Praca ta zawiera fragmenty wstępu rozprawy doktorskiej autora. Promotor: dr hab. n. med. Radzi-  
sław Kordek.

## Wykaz skrótów

BSE	—	bydła encefalopatia g <sup>1</sup> bawarska (bovine spongiform encephalopathy)
CJD	—	choroba Creutzfeldta–Jakoba (Creutzfeldt-Jakob disease)
CJD	—	przewlekła choroba wyniszcząca (chronic wasting disease)
FFI	—	orientalna rodzinna bezsenność (fatal familial insomnia)
GSS	—	zespół Gerstmanera–Strüsslerera–Scheinkera
NPAM	—	niepasażowalne amyloidoz mózgowie
PAM	—	pasażowalne amyloidoz mózgowie
PEG	—	podostre (pasażowalne) encefalopatie g <sup>1</sup> bawarskie
PrNP	—	gen kodujący PrP u człowieka
PrP	—	białko prionu (prion protein)
PrP <sup>C</sup>	—	PrP komórkowy, fizjologiczny (C = cell, komórka)
PrP <sup>Sc</sup>	—	PrP w PAM, patologiczny (Sc = scrapie, nazwa choroby)
S&F	—	włókienka scrapie (scrapie-associated fibrils)
sCJD	—	spordyczna odmiana choroby Creutzfeldta–Jakoba
SSE	—	podostre encefalopatie g <sup>1</sup> bawarskie = subacute spongiform encephalopathies = PEG
TME	—	pasażowalne encefalopatie nonki (transmissible mink encephalopathy)
TCA	—	pasażowalne amyloidoz mózgowie (transmissible cerebral amyloidosis) = PAM
TSE	—	pasażowalne encefalopatie g <sup>1</sup> bawarskie (transmissible spongiform encephalopathies) = PEG

Zestawienie skrótów synonimowych: PAM = PEG = SSE = TSE = TCA

PrP<sup>Sc</sup> = PrP<sup>CJD</sup> = PrP<sup>GSS</sup> = PrP<sup>27-30</sup>

## Wstęp

W roku 1996 opisano nowy wariant choroby Creutzfeldta–Jakoba (CJD), będący wynikiem przepasażowania na człowieka encefalopatii gąbczastej bydła (BSE), zwanej popularnie „chorobą szalonych krów”. Wywołało to znaczny oddźwięk, zarówno w świecie nauki, jak i w środkach masowego przekazu – przypuszczano bowiem dotąd, że choroba ta nie przenosi się na ludzi. Od tego czasu znacznie wzrosło zainteresowanie problematyką pasażowalnych amyloidoz mózgowych. Choroby te, według dominujących obecnie (choć nie zawsze podzielanych) poglądów, wywoływane są przez zakaźne cząsteczki białkowe zwane prionami i stąd często określa się je mianem chorób prionowych.

Rozpoznawanie chorób prionowych na podstawie samych tylko badań klinicznych jest zawodne. Niespecyficzność, różnorodność i niestałość ich objawów zmusza do potwierdzania rozpoznania klinicznego badaniami neuropatologicznymi. Jednak nawet i one mogą być nieswoiste i dlatego konieczne jest zastosowanie takiego wskaźnika

diagnostycznego, który byłby wspólny dla całej grupy pasażowalnych encefalopatii gąbczastych i nie występował w innych chorobach. Takim wskaźnikiem jest odkładające się w mózgu osób chorych białko prionu (PrP). Ponieważ PrP ma postać amyloidu, jego wykrywanie immunohistochemiczne wymaga specjalnych procedur.

### **Pasażowalne amyloidozy mózgowe – informacje ogólne**

Amyloidozy mózgowe dzieli się na 2 grupy. Pierwsza z nich to pasażowalne amyloidozy mózgowe (PAM, ang.: TCA) zwane też podostryimi (pasażowalnymi) encefalopatiami gąbczastymi (pol.: PEG; ang.: SSE, TSE) [1, 2]. Z chorób tej grupy u ludzi występują: choroba Creutzfeldta-Jakoba (CJD), zespół Gerstmana-Sträusslera-Scheinkera (GSS), choroba kuru oraz śmiertelna rodzinna bezsenność (FFI), a u zwierząt: choroba scrapie – u owiec i kóz, encefalopatia gąbczasta bydła (BSE) [3], przewlekła choroba wyniszczająca (CWD) u niektórych amerykańskich jeleniowatych, encefalopatia gąbczasta kotów, pasażowalna encefalopatia nerek (TME), a także przypadki encefalopatii gąbczastych u krętorogich i kotowatych, jakie wystąpiły w ogrodach zoologicznych w Wielkiej Brytanii [2]. Do drugiej grupy amyloidoz tzw. niepasażowalnych (N-PAM) należy przede wszystkim choroba Alzheimera (AD), a także sporadyczna mózgową angiopatia amyloidowa oraz wrodzony krwotok mózgowy z amyloidozą [2].

Historia badań nad encefalopatiami gąbczastymi sięga początków XVIII wieku, kiedy to w Anglii po raz pierwszy opisano występującą u owiec chorobę scrapie. Chorobę tę opisywano później i w innych krajach [4]. W Polsce brak było doniesień o niej, ale nie można wykluczyć, że niektóre przypadki kołowacizny, zwanej też „wartogłowością” [5], mogły być skutkiem nie guza śródczaszkowego (wywołanego gł. tasiemcem *Multiceps multiceps*), lecz sporadycznej scrapie. Na pełny opis neuropatologiczny scrapie trzeba było czekać niemal 200 lat [4]. Pierwsza połowa XX stulecia przyniosła wyodrębnienie kolejnych jednostek chorobowych tej grupy, lecz wykazanie ich pokrewieństwa patogenetycznego stało się możliwe dopiero niecałe pół wieku temu. Nawet dziś, na progu XXI wieku, mimo ogromnych postępów w tej dziedzinie, nie ma pełnej zgodności poglądów w zakresie etiologii i patogenez encefalopatii gąbczastych. Nie opracowano też, jak dotąd, metod ich leczenia.

### **Etiologia i patogenez**

Czynnik zakaźny w PEG (tzw. czynnik scrapie), odporny na wysokie temperatury i substancje niszczące kwasy nukleinowe [6, 7, 8], nie zawiera kwasów nukleinowych [9], natomiast wykryto w nim stałą obecność białka o masie 27–30 kDa [10], opornego na trawienie proteinazą-K. Odkrywca metody jego izolowania, Stanley Prusiner, nazwał je PrP (protease resistant protein, prion protein) [11]. Wykazał on m. in. dodatnią korelację stężenia PrP z infekcyjnością, osłabienie infekcyjności po uszkodzeniu PrP (hydroliza, denaturacja) oraz występowanie izoformy PrP<sup>27-30</sup> tylko w encefalopatiach gąbczastych [10]. Określił priony jako: „małe zakaźne cząsteczki białkowe, których aktywność jest oporna na procedury niszczące kwasy nukleinowe” [11]. Za swe badania otrzymał w 1997 Nagrodę Nobla. Było to już drugie takie wyróż-

nienie w tej dziedzinie, po uhonorowaniu D. C. Gajduska w 1976 roku za wykazanie pasażowalności CJD i kuru.

Białko tworzące priony występuje fizjologicznie w izoformie PrP<sup>C</sup> jako składnik komórek wszystkich ssaków [12, 13, 14]. Nie znamy dokładnie roli, jaką pełni [15, 16]. Odkrycie, że PrP jest naturalnym białkiem komórkowym [14], było zaskakujące, gdyż sądzono, że jest ono produktem wirusa „powolnego” („nietypowego” [17]), mającego być przyczyną encefalopatii gąbczastych. Obecnie większość badaczy przyjmuje, że czynnikiem infekcyjnym jest samo białko prionowe określane dokładniej jako PrP<sup>Sc</sup> (od scrapie), i analogicznie PrP<sup>CJD</sup>, PrP<sup>GSS</sup> itd. (dla innych PEG), jednak teoria ta nie jest jednoznacznie potwierdzona [18, 19, 20, 21].

Badania genetyczne chorych na PEG wykazały obecność mutacji genu dla PrP (*PRNP*) w przypadkach rodzinnej CJD, FFI oraz GSS; brak było mutacji *PRNP* w przypadkach sporadycznej CJD (sCJD) i w kuru [22, 23, 24, 25, 26]. Obraz kliniczny (w tym i postać PEG) zależy nie tylko od miejsca mutacji, ale także od typu polimorfizmu w kodonie 129 [1, 27, 28]. W sporadycznej CJD stwierdzono przewagę homozygotyczności w polimorficznym kodonie 129: Met/Met lub Val/Val zamiast, jak u większości populacji, heterozygotycznego układu Met/Val [29]. Podobne zależności zaobserwowano w jatrogennej postaci CJD [27], zatem przypuszcza się, że przyczyną choroby występującej rodzinnie może być mutacja genu dla PrP, natomiast homozygotyczność kodonu 129 predysponuje do jej szybszego wystąpienia w wypadku zakażenia, np. jatrogennego [27, 30]. Początkowo w zakażeniach jatrogennych zdecydowanie dominował układ homozygotyczny u chorych, obecnie coraz więcej notuje się przypadków wśród heterozygot [31], co potwierdza pogląd o krótszym okresie inkubacji u homozygot. Godne uwagi jest to, że wszyscy chorzy zakażeni BSE byli homozygotami Met/Met [32], natomiast u bydła nie znaleziono polimorfizmu w kodonie 129, tj. występuje tam tylko układ Met/Met [33, 34], co stanowi dodatkowy argument, że BSE przepasażowała się na ludzi.

PrP występuje fizjologicznie jako PrP<sup>C</sup>, a zgodnie z teorią prionową zakaźna forma PrP<sup>Sc</sup> powstaje przez zmianę jego konformacji. W PrP<sup>C</sup> dominuje struktura  $\alpha$ -helikalna, PrP<sup>Sc</sup> ma przewagę struktury  $\beta$ -fałdowej [35, 36, 37, 38]. Aby naturalne PrP<sup>C</sup> przekształciło się w PrP<sup>Sc</sup>, wymagany jest czynnik wyzwalający, np.: samopojawienie się (pasaż, mutacja) PrP<sup>Sc</sup> jako czynnika spustowego, katalitycznego, który wyzwala przejście struktury normalnej PrP w patologiczną, albo też oddziaływanie nieznanymi białek – chaperonów, indukujących przekształcenie się struktury PrP. Zwolennicy teorii wirusowej uznają, że tym czynnikiem spustowym, a więc i zakaźnym, jest właśnie jakiś niezidentyfikowany wirus [19, 39].

Omówienie jednostek klinicznych należy rozpocząć od CJD, najczęstszej i najbardziej znanej z pasażowalnych amyloidoz mózgowych człowieka.

### **Choroba Creutzfeldta-Jakoba – zakres pojęcia i klasyfikacja**

W 1920 roku H. G. Creutzfeldt opisał jednostkę chorobową [40], której paradoksalnie nie można obecnie traktować jako przypadek choroby Creutzfeldta-Jakoba (CJD). Spośród przypadków opisanych rok później przez A. Jakoba [41], tylko 2 spełniają aktualne kryteria rozpoznawcze CJD, czyli m.in. obecność zwyrodnienia gąbczastego mózgu, nieobecnego w przypadku Creutzfeldta i w 2 przypadkach Jakoba – dziś kwa-

lifikowanych jako stwardnienie zanikowe boczne z otępieniem. Obecnie za CJD uważa się jednostki przebiegające z postępującym otępieniem i objawami neurologicznymi oraz zwyrodnieniem gąbczastym w badaniu neuropatologicznym, i akumulacją PrP, a także spełniające kryterium pasażowalności.

CJD występuje w literaturze pod ponad 80 synonimami! [42]. Oto niektóre z nich, przedstawiane przez polskie słowniki psychiatryczne: stwardnienie rzekome kurczowe (*pseudosclerosis spastica*), zespół Nevina-Jonesa, *degeneratio corticopallidospinalis*, *encephalopathia subacuta progressiva*, *dementia amiotrophica* [43, 44]. Psychopatologicznie CJD umieszcza się wśród szybko postępujących otępień pierwotnie zwyrodnieniowych z towarzyszącymi objawami neurologicznymi [30, 32, 43, 45].

CJD występuje w 3 zasadniczych odmianach:

- 1 – sporadycznej (sCJD) – ta postać jest najczęstsza (85% przypadków wszystkich PEG); częstotliwość występowania to 1–2 przypadki na milion [30, 46];
- 2 – rodzinnej – z wywiadem rodzinnym (10–15% przypadków CJD, czyli ok. 1 na 10 mln [30]); dziedziczona autosomalnie dominująco [47, 48]; zmutowany gen *PRNP* znajduje się w obrębie krótkiego ramienia chromosomu 20 [49, 50];
- 3 – jatrogennej – po przeszczepie rogówki, opony twardej, po kuracji przysadkowymi hormonami ludzkimi, a także poprzez elektrody i inny sprzęt używany w czasie operacji neurochirurgicznych [1, 30, 51, 52, 53, 54, 55, 56]; opisano zakażenie prawdopodobnie po przeszczepieniu wątroby [57]. Stanowi ok 5% przypadków [58].

Ostatnio pojawiła się nowa, czwarta odmiana:

- 4 – nowy wariant CJD (vCJD, nvCJD), powstały w wyniku przepasażowania BSE na człowieka [1, 30, 32].

Rozpoznanie CJD opiera się na następujących kryteriach [59]:

1. Samoistna (czyli sporadyczna) CJD
  - a) prawdopodobna CJD – postępujące otępienie i typowy EEG z co najmniej dwoma spośród następujących objawów: 1) mioklonie; 2) zaburzenia widzenia lub zaburzenia mózdkowe; 3) zaburzenia piramidowe lub/i pozapiramidowe; 4) mutyzm akinezyjny
  - b) możliwa CJD (jak w 1a, ale bez typowego EEG lub z nietypowym EEG i z czasem trwania choroby poniżej 2 lat)
  - c) definitywna CJD – stwierdzenie obecności przynajmniej 1 z następujących cech: 1) typowy obraz neuropatologiczny; 2) złogi PrP; 3) tzw. włókienka scrapie (SAF)
2. Przepasażowana jatrogenna CJD
  - a) postępujący zespół mózdkowy u leczonych preparatami przysadki mózgowej
  - b) rozpoznanie objawów samoistnej CJD u osoby z czynnikiem jatrogennego ryzyka (np. przeszczep oponowy)
3. Rodzinna CJD
  - a) rozpoznanie definitywnej CJD z definitywną lub prawdopodobną CJD w I stopniu pokrewieństwa

b) CJD z udokumentowaną mutacją genu kodującego PrP  
Rozpoznanie psychiatryczne CJD wg ICD-10 występuje pod numerem F 02.1, z odniesieniem do A 81.0.

### **Obraz kliniczny choroby Creutzfeldta–Jakoba**

Klasyczna CJD występuje u osób obojga płci, w wieku średnio ok. 60 lat [43, 44]. Zdarzają się przypadki zachorowania w wieku starczym [28], a także przed 20 rokiem życia [32]. Objawy narastają z różną szybkością. 90% chorych umiera w ciągu 1 roku, 5% przeżywa 2 lata. Pozostałe 5% to przypadki o długim, powolnym przebiegu i różnej dynamice [60]. Najdłuższy zanotowany przypadek przeżycia w sporadycznej CJD wynosił 6 lat [28], a w rodzinnej CJD nawet 13 lat [60].

Najczęściej podawana triada objawów CJD to otępienie, mioklonie i charakterystyczny zapis EEG. Objawy tej triady stwierdza się w około 70% przypadków. Otępienie występuje prawie w 100% przypadków, mioklonie w ok. 90%, zmiany w EEG w 90%, typowy zaś zapis EEG zaledwie w 50% [28]. Zapis ten ewoluuje i może wykazywać zmiany patologiczne nietypowe dla CJD [28, 43].

Przedstawiony poniżej opis kliniczny (na podstawie badań i wiadomości gł. z lat 70. i 80.) oraz dane statystyczne dotyczą przede wszystkim sporadycznej odmiany CJD i nie obejmują specyfiki nowego wariantu CJD [1, 30, 43, 60, 61, 62, 63].

U części chorych początek schorzenia wyraża się mało swoistymi, prodromalnymi zwiastunami psychopatologicznymi i neurologicznymi. Przebieg choroby w tym pierwszym stadium może imitować zaburzenia czynnościowe czy wręcz psychogenne. Najczęściej okres ten przechodzi stopniowo w stadium pełnoobjawowej choroby, ale w części przypadków od samego początku stwierdza się szybko narastające objawy otępienne. Objawy prodromalne występują u około  $\frac{1}{3}$  chorych [63] pod postacią zespołu rzekomonerwicowego z elementami depresyjnymi. Pojawia się: osłabienie, męczliwość, zaburzenia koncentracji uwagi, snu (najczęściej insomnia, rzadko nadmierna senność) i utrata apetytu, lęklliwość, nerwowość, przygnębienie, chwiejność uczuciowa, nastawienie urojeniowe, niekiedy zaburzenia jakościowe świadomości z zaburzeniami spostrzegania (m.in. halucynacjami). U około  $\frac{2}{3}$  chorych występują zaburzenia sprawności intelektualnej i zaburzenia zachowania oraz objawy neurologiczne: zaburzenia chodu, podwójne widzenie, pogorszenie, a nawet utrata wzroku [43, 45, 60, 62, 64]. Rzadziej stwierdza się bóle i zawroty głowy oraz objawy czuciowe. Niekiedy prodromalnym objawem, podobnie jak w scrapie u owiec, jest świąd [65]. W pojedynczych przypadkach CJD opisywano ruchy płasawicz-otetotyczne, palinopsje [66] lub ubytek słuchu jako pierwszy objaw [67]. Objawy te (psychopatologiczne i neurologiczne) mogą ulegać przemijającym remisjom i nagłym pogorszeniom.

Po okresie prodromalnym pojawiają się zaburzenia chodu i stan ogólnego osłabienia. U chorych narasta drażliwość, pojawia się pobudzenie psychoruchowe, czasem odnotowuje się zaburzenia świadomości (splątanie), nadpobudliwość lub apatię. Niekiedy stwierdza się objawy zbliżone do objawów schizofrenicznych (schizofrenoidal-

ne). Występują stany podnieceń, napady śmiechu lub płaczu. W ciągu kilku miesięcy dochodzi do ciężkiego otępienia, z towarzyszącymi objawami piramidowymi i pozapiramidowymi, wyrażającymi się drżeniem, pogarszaniem się chodu, wzmożeniem napięcia mięśniowego, czasem z napadami padaczkowymi, miokloniami, występuje dyzartria, niezdolność ruchowa (ataksja), zaburzenia połykania, bóle pochodzenia podwzgórzowego, niekiedy pogarszanie się wzroku aż do całkowitej utraty [28, 43, 45, 60, 62, 63]. Otępieniu towarzyszyć może zespół Korsakowa [68].

Wyróżnia się następujące typy przebiegu klinicznego [63, 69, 70]:

1. Typ podostry, czyli klasyczny – najczęstszy, rozpoczynający się zaburzeniami w sferze osobowości i snu, labilnością emocjonalną i dołączającym się postępującym otępieniem, ataksją i miokloniami. U niektórych chorych występuje ślepotą korową (tzw. odmiana Heidenhena) lub neuropatia obwodowa [71].
2. Typ amiotroficzny (*dementia amiotrophica*) – obok objawów otępienia występuje tu uszkodzenie neuronów ruchowych rdzenia oraz zaniki mięśniowe. Ponieważ wiele przypadków okazało się tu stwardnieniem zanikowym bocznym z towarzyszącym otępieniem [72], a zaniki mięśniowe mogą być jedynie samodzielnym objawem, towarzyszącym przypadkom CJD o powolnym, długotrwałym przebiegu [24, 36], zatem zasadność wydzielenia tego typu bywa kwestionowana.
3. Typ pośredni – w którym występuje długi okres utrzymywania się rozmaitych objawów neurologicznych zanim pojawią się typowe dla CJD ataksja, mioklonie i otępienie.
4. Nowy wariant CJD – w którym otępienie pojawia się późno, a dominują nieotępienne objawy psychopatologiczne. Omówiony on będzie w dalszej części niniejszego przeglądu.

### Badania dodatkowe

Badanie ogólne płynu mózgowo-rdzeniowego wypada prawidłowo, co może być elementem pomocniczym w rozpoznaniu różnicowym. Wiązano ostatnio nadzieje z badaniem stężenia białka 14-3-3 w płynie mózgowo-rdzeniowym [73, 74], lecz okazało się, że wzrasta ono (nieswoiście) także w innych chorobach, zatem może być jedynie wskaźnikiem nieokreślonego uszkodzenia mózgu [75].

Dość charakterystyczny (choć nie patognomiczny) jest wynik badania EEG, pokazujący okresowe występowanie wysokonapięciowych (ok. 300  $\mu$ V) 2-i 3-fazowych fal ostrych (o czasie trwania 200–500 ms) i wolnych, pojawiających się z przerwami ok. 1 s, na tle skąpo zachowanej czynności podstawowej [43]. Między tymi wyładowaniami czynność podstawowa również jest nieprawidłowa. Zapis taki może występować w sposób ciągły i rozlany lub w sposób przerywany [76]. W CJD zmiany w EEG występują w około 90% przypadków [28]. Te z nich, które mogą mieć znaczenie diagnostyczne, pojawiają się w II okresie choroby (kiedy występuje otępienie, uogólnione mioklonie, objawy pozapiramidowe). W III stadium choroby amplituda okresowych wyładowań i czynności podstawowej stopniowo maleje. Pod

koniec choroby krzywa EEG ulega spłaszczeniu [77]. Tego typu zmiany w EEG (określane jako „typowe” dla CJD) rejestruje się w 50–60% przypadków i brak ich jest w vCJD [1, 28, 32].

Różnicowanie otępień na podstawie EEG może być zawodne. Wydaje się, że zmiany w EEG w chorobach zanikowo-zwyrodnieniowych mózgu (w tym i w CJD) zależą bardziej od tempa pogłębiania się zmian neurodegeneracyjnych niż od ich rozległości. Zjawisko to widać dobrze w chorobie Alzheimera (AD): w alzheimerowskim otępieniu przedstarzym (klasyczna AD) nieprawidłowości w zapisie są znacznie większe niż w starczym, o względnie powolnym przebiegu [77]. CJD ma na ogół dość szybki przebieg i w tych przypadkach zmiany są zazwyczaj „typowe”. W przypadkach o dłuższym przebiegu typowy zapis występuje rzadko lub nie występuje w ogóle [28]. W otępieniu pochodzenia pourazowego czy naczyniowego, np. wielozawałowym, o wiele częściej mamy do czynienia z zapisem nieprawidłowym niż w otępieniu alzheimerowskim o powolnym przebiegu. W rzadkiej chorobie Picka zmiany w EEG pojawiają się raczej sporadycznie i mają uogólniony charakter, bez tendencji do lokalizacji w typowej, wydawałoby się, dla choroby Picka okolicy czołowo-skroniowej. Najczęściej zaś EEG pozostaje w granicach normy nawet mimo znacznych zaników w końcowych stadiach choroby. To jakby na odwrót niż w encefalopatiach naczyniowych czy np. pourazowych, a związane jest z powolniejszym przebiegiem choroby Picka.

Obraz mózgu chorych z CJD w komputerowej tomografii transmisyjnej (CT) jest często prawidłowy, co może być czynnikiem różnicującym z innymi chorobami przebiegającymi z otępieniem [78]. U części chorych występują czasem – w różnych miejscach – zaniki kory mózgu lub/i mózdzku [1, 78]. W badaniu za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI) często występuje hiperintesywny sygnał w obrębie jąder kresomózgowia, zwłaszcza poduszki wzgórza, a obraz MRI może ewoluować [1, 4, 79, 80]. Zastosowanie pozytronowej tomografii emisyjnej (PET) ujawnia rozlany lub ogniskowy hipometabolizm [81, 82]. Tomografia emisyjna SPECT wykazuje ogniskowe zmniejszenie pobierania znacznika [83].

### Áièlçü Eðléñóòléüär-Bejár ç çüúí ñðríñóðáðéröçüüí ãóá=rñúí ýíòlórëid'rñçç =léiáler. ×rññü I

#### Ñiáidéríel

Á d'íðáie +rññç ðráiñü d'dláññraéíi i=íðe çíriçé i d'dçüñáüó áielçü'ó,ířçüárléüó ñřeçí d'dřçññrdíüèç èřçáñáüèç řeëiçáíçřeç, çèç d'ñáññdúèç (d'rññrçíüèç) ãóá=rñüèç ýíòlórëid'rñç'èç. Ddláññraéíiü èççíç=íñeçl ñèçðñièü è ðlçóèüñrñü èřáíðrñiðíüó çññéláñáricé d'dç áielçüç Eðléñóòléüär-Bejár. Čçáðrñüíü áid'dñü ðí ílédid'rñièiäçç ýñiè áielçüç è ñññáíüí ñálálic' i çüüó =léiál=íñeçó d'dçüñáüó áielçü'ó d'dláññraéíiü ái áñidie +rññç ðráiñü. Dñáüñlíüé çñíldñ e d'dçüñáüè áielçü'è, èñidüé ířáèřárlññ' á d'ñéíáíll ádlé', áüçáři ðí' áelçile d'diáéleü áóá=rñiè ýíòlórëid'rñçç ó ðiáññáñ ñeññ, íl d'rññrççðáñiçáñ íř =léiáler è ðí' áelçile ñáñáñ árdçññr áielçüç Eðléñóòléüär-Bejár. Ddçüñáüí áielçüç,ñřeçl eře ñçíáðieřieð'éleñ Áldñéñíir-Rñdñóññíðr-Rliçlðr, eóðó, ñéldñléüíř' ñléleíř' áñññiçóř, í ññáíñí ířçáíèll +rññr' çç áielçilé ýñiè áðóð'dü – áielçüü Eðléñóòléüär-Bejár óřðřeñlðççóññá' èřeñ ñd'löçóç=íñeçèç, ççéíi=çáüèç èççíç=íñeçèç ñèçðñièřeç (d'ñçóíð'rñièiäç=íñeçèç è íladièiäç=íñeçèç). Ñřeçl è ðlçóèüñrñü èřáíðrñiðíüó çññéláñáricé (ðlñáñliáñeçl, ÝÝÁ, ñd'çüñ-èiçáñáie ççäeññè è çüúí) ílñd'löçóç=íñeç è íl çéłñ ářeüñiè äçřáñññè=íñeçie áñññáldíññè. Áñl ýñ ñd'láóñ d'ñáñáldçálic' äçřáññr íle ðid'rñièiäç=íñeçèç çññéláñáric' èç, ílðlæçl ñðóáíüèç á çó çñíld'dlñröçç. Láçíññáñíñ áldíüè äçřáñññè=íñeçè d'řeçřñléle äë' ñřeçó áielçilé 'äë'íññ' ířeç=çí



d'đcīīā, d'đcīīāīāī ālēę,ęīmīdūl nī dī nīādīlēīīūē āriīūē `āē` ĩnń` ild'đīndīānāīīūē ōręnīdīē ānīē  
 ýnīē ādōd'đū āīēīcīlē.

### **Creutzfeldt-Jakob Krankheit und andere transmissible spongiforme Enzephalopathien beim Menschen. I. Teil**

#### **Zusammenfassung**

Im ersten Teil stelle ich eine Übersicht der Prionkrankheiten vor, die auch transmissible Gehirnamyloidosen (PAM) genannt werden oder subakute (transmissible) schwammartige Enzephalopathien (PEG) und auch klinische Symptome und Ergebnisse der zusätzlichen Untersuchungen in der Creutzfeldt-Jakob Krankheit (CJD). Die ausgewählten Fragen aus der Neuropathologie der Creutzfeldt-Jakob Krankheit und Grundkenntnisse aus anderen Prionkrankheiten beim Menschen wurden im zweiten Teil beschrieben. Das Interesse an den Prionkrankheiten, das sich in den letzten Jahren zeigt, ist druch das Erscheinen der bovinen spongiformen Enzephalopathie (BSE) verursacht, ihrer Transmissibilität auf den Menschen und Entstehen eines neuen Types der Creutzfeldt-Jakob Krankheit (nvCJD). Die Prionkrankheiten, solche wie Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS), Kuru, tödliche Familieninsomnie (FFI), und die häufigste aus diesen Krankheiten – Creutzfeldt-Jakob Krankheit (CJD) – charakterisieren sich mit wenig eigentümlichen, variablen klinischen Symptomen (psychopathologische und neurologische Symptome). Auch die Ergebnisse anderen Untersuchungen sind nicht eigentümlich und haben einen begrenzten diagnostischen Wert. Es erfordert eine Bestätigung der Diagnose mit neuropathologischen Untersuchungen, die auch nicht selten schwer zu deuten sind. Ein sicheres diagnostisches Zeichen für diese Krankheiten, ist das Erscheinen von PrP(Sc), Prionprotein, das nach aktuellen Ansichten, ein unmittelbarer Täter dieser ganzen Gruppe von Krankheiten ist.

### **La maladie de Creutzfeldt-Jakob et les autres humaines encephalopathies transmissibles spongieuses. Part I**

#### **Résumé**

La première partie de cet article présente certains problèmes des maladies des priones appelées autrement les transmissibles amyloïdoses cérébrales (PAM) ou les transmissibles encephalopathies spongieuses (PEG) et elle décrit aussi les symptômes cliniques de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Les problèmes neuropathologiques choisis de cette maladie et d'autres humaines maladies des priones sont présentés dans la seconde partie de cet article. L'accroissement d'intérêt porté aux maladies des priones que l'on observe dernièrement est causé par l'apparition de BSE (bovine spongieuse encephalopathie) et sa transmission à l'homme – on note une nouvelle variation de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (nvCJD). Les maladies des priones telles que: syndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS), kuru, fatale insomnie familiale (FFI) et surtout la plus fréquente – maladie de Creutzfeldt-Jakob (CJD) ont des symptômes cliniques variables, non spécifiques (psychopathologiques et neurologiques). Les examens supplémentaires – de neuroimage, EEG, du fluide cérébro-spinal et d'autres n'ont pas de signifiante valeur diagnostique. Ce diagnostic exige d'autres examens neuropathologiques, parfois très difficiles à interpréter. D'après les conceptions récentes la présence de PrP(Sc) – protéine de prione – reste un sûr indice diagnostique de ces encephalopathies.

#### **Piśmiennictwo**

1. Kordek R, Liberski P. *Encefalopatie gąbczaste człowieka*. Pol. J. Pathol. 1998; 49,1: 33–50 (suplement).
2. Liberski P. *Pasażowalne i niepasażowalne amyloidozy mózgowo: choroby o różnej etiologii i tej samej patogenezie*. Pat. Pol. 1993; 44, 1.

3. Wells GAH, Scott AC, Johnson CT, Gunning RF, Hancock RD, Jeffrey M, Dawson M, Bradly R. *A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle*. Vet. Rec. 1987; 121: 419–420.
4. Kordek R, Liberski P. *Pasażowalne encefalopatie gąbczaste – choroby wywoływane przez priony*. W: Mossakowski M, red. *Choroby zwyrodnieniowe i metaboliczne układu nerwowego*. Tom II, rozdział VI (w druku: Wydawnictwo: Centrum Upowszechniania Nauki PAN; informacje u autora).
5. Rohlwes HN. *Nowy lekarz czyli sposoby leczenia bydła, koni, owiec i innych domowych zwierząt, tudzież onych karmienia i rozmnażania*. Wilhelm Bogumił Korn (nakł.). Wrocław 1818.
6. Bellinger-Kawahara C, Cleaver JE, Diener TO, Prusiner SB. *Purified scrapie prion resist inactivation by UV radiation*. J. Virol. 1987; 61: 159–166.
7. Bellinger-Kawahara C, Diener TO, McKinley MP, Groth DF, Smith DR, Prusiner SB. *Purified scrapie prions resist inactivation by procedures that hydrolyze, modify, or shear nucleic acids*. Virol. 1987; 160: 271–274.
8. Millson GC, Hunter GD, Kimberlin RH. *The physico-chemical nature of the scrapie agent*. Front. Biol. 1976; 44: 243–266.
9. Manuelidis L, Manuelidis EE. *Search for specific DNAs in Creutzfeldt-Jakob infectious brain fractions using „nick translation”*. Virol. 1981; 109: 435–443.
10. Prusiner SB, Bolton DC, Groth DF, Bowman KA, Cochran SP, McKinley MP. *Further purification and characterisation of scrapie prions*. Biochem. 1982; 21, 6942–6950.
11. Prusiner SB. *Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie*. Science 1982; 216: 136–144.
12. Basler K, Oesch B, Scott M, Wasteway D, Walchli M, Groth DF, McKinley MP, Prusiner SB, Weissmann C. *Scrapie and cellular PrP isoforms are encoded by the same chromosomal gene*. Cell 1986; 46: 417–428.
13. Krakauer DC, Pagel M, Southwood TRE, de Zanutto PM. *Phylogenesis of prion protein*. Nature 1996; 380: 675.
14. Oesch B, Westaway D, Walchi M, McKinley MP, Kent SBH, Aebersold R, Barry RA, Teplow DB, Tempst DB, Hood LE, Prusiner SB, Weissmann C. *A cellular gene encodes scrapie PrP 27-30 protein*. Cell 1985; 40: 735–746.
15. Bueler H, Aguzzi A, Sailer A, Greiner RA, Autenried P, Aguet M, Weissmann C. *Mice devoid of PrP are resistant to scrapie*. Cell 1993; 73: 1339–1347.
16. Whittington MA, Sidle KC, Gowland I, Meads J, Hill AF, Palmer MS, Jefferys JG, Collinge J. *Rescue of neurophysiological phenotype seen in PrP null mice by transgene encoding human prion protein*. Nat. Gen. 1995; 9: 197–201.
17. Gajdusek DC. *Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru*. Science 1977; 197: 943–960.
18. Hsiao K, Scott M, Foster D, Groth DF, DeArmond SJ, Prusiner SB. *Spontaneous neurodegeneration in transgenic mice with mutant prion protein*. Science 1990; 250: 1587–1590.
19. Lasmezas CI, Deslys JP, Robain O, Jaegly A, Berlingue V, Peyrin JM, Fournier JG, Hauw JJ, Rossier J, Dormont D. *Transmission of the BSE agent to mice in the absence of detectable abnormal prion protein*. Science 1997; 275: 402–405.
20. Muramoto T, Kitamoto T, Tateishi J, Goto I. *Successful transmission of Creutzfeldt-Jakob disease from human to mouse verified by prion protein accumulation in mouse brains*. Brain Res. 1992; 599: 309–316.
21. Muramoto T, Kitamoto T, Tateishi J, Goto I. *The sequential development of abnormal prion protein accumulation in mice with Creutzfeldt-Jakob disease*. Am. J. Pathol. 1992; 140: 1411–1420.
22. Goldgaber D, Goldfarb L, Brown P, Asher D, Brown T, Lin S, Teener JW, Feinstone SM, Rubenstein R, Kascak R, Bollaard JW, Gajdusek DC. *Mutations in familial Creutzfeldt-Jakob disease and Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome*. Exp. Neurol. 1989; 106: 204–206.

23. Hsiao K, Baker HF, Crow TJ, Poulter M, Owen F, Terwillinger JD, Westaway D, Otto J, Prusiner SB. *Linkage of a prion protein missense variant to GSS*. Nature 1989; 338: 342–345.
24. Kretzschmar HA, Honold G, Seitelberger F, Feucht M, Wessely P, Mehraein P, Budka H. *Prion protein mutation in family first reported by Gerstmann, Straussler and Scheinker*. Lancet 1991; 337: 1160.
25. Lugaresi E, Medori R, Montagna P, Baruzzi A, Cortelli P, Lugaresi A, Tinuper P, Zucconi M, Gambetti P. *Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei*. N. Engl. J. Med. 1986; 315: 997–1004.
26. Medori R, Tritschler HJ, LeBlanc A, Villare F, Manetto V, Chen HY, Xue R, Leal S, Montagna P, Cortelli P. *Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene*. N. Engl. J. Med. 1992; 326(7): 444–449.
27. Collinge J, Palmer MS, Dryden AJ. *Genetic predisposition to iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease*. Lancet 1991; 337: 1441–1442.
28. Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, Zerr I, Budka H, Kopp N, Piccardo P, Poser S, Rojiani A, Streichemberger N, Julien J, Vital C, Ghetti B, Gambetti P, Kretzschmar H. *Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects*. Ann. Neurol. 1999; 46(2): 224–233.
29. Palmer MS, Dryden AJ, Hughes JT, Collinge J. *Homozygous prion protein genotype predisposes to sporadic Creutzfeldt-Jakob disease*. Nature 1991; 352: 340–342.
30. De Armond SJ, Prusiner SB. *Etiology and Pathogenesis of prion diseases*. Am. J. Pathol. 1995; 146(4): 785–811.
31. Deslys JP, Lasmezias CI, Demaimay R, Dormont D. *Human prion diseases: correlation between genetics and transmissibility*. Neuropathol. App. Neurobiol. 1996; 22 (supl. 1): 35–36.
32. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, Poser S, Hofman A, Smith PG. *A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK*; Lancet, 1996; 347: 921–925.
33. Kordek R. *Analiza molekularna i immunohistochemiczna niektórych czynników patogenetycznych w eksperymentalnej chorobie Creutzfeldta-Jakoba u myszy*. Rozprawa habilitacyjna; Akademia Medyczna w Łodzi; 1996.
34. Schatzl HM, Wopfner F, Gilch S, von Brunn A, Jager G. *Is codon 129 of prion protein polymorphic in human beings but not in animals?* Lancet 1997, 349(9065): 1603–1604.
35. Caughey BW, Dong A, Bhat KS, Ernst D, Hayes SF, Caughey WS. *Secondary structure analysis of the scrapie associated protein PrP 27-30 in water by infrared spectroscopy*. Biochem. 1991; 30: 7672–7680.
36. Gasset M, Baldwin MA, Fletterick RJ, Prusiner SB. *Perturbation of the secondary structure of the scrapie prion protein under conditions associated with changes in infectivity*. Proc. Natl. Acad. Sc. USA 1993; 90: 1–5.
37. Gasset M, Baldwin MA, Lloyd D, Gabriel JM, Holtzman DM, Cohen F. *Predicted alfa-helical regions of the prion protein when synthesized as peptides form amyloid*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1992; 91: 7139–7143.
38. Pan KM, Baldwin M, Nguyen J, Gasset M, Serban A, Groth D, Mehlhorn I, Huang Z, Fletterick RJ, Cohen FE, Prusiner SB. *Conversion of a-helices into b-sheet features in the formation of the scrapie prion proteins*. Proc. Natl. Acad. Sc. USA 1993; 90: 10962–10966.
39. Manuelidis L, Sklaviadis T, Akowitz A, Fritch W. *Viral particles are required for infection in neurodegenerative Creutzfeldt-Jakob disease*. Proc. Natl. Acad. Sc. USA 1995; 92 (11): 5124–5128.
40. Creutzfeldt HG. *Über eine eigenartige herdformige Erkrankungen des Zentralnervensystem*. Z. Ges. Neurol. Psychiatrie. 1920; 57, 1–18 [cyt. wg poz.1].
41. Jakob A. *Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystem mit bemerkenswertem*

- anatomischen Befunde (spastische Pseudosclerose-Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden)*. Z. Ges. Neurol. Psychiatrie 1921; 64, 147–228 [cyt. wg poz.30].
42. Liberski PP, Budka H. *An overview of neuropathology of the slow unconventional virus infections*. W: Liberski PP, red. *Light and electron microscopic neuropathology of slow virus disorders*. Boca Raton: CRC Press; 1992; 111–151.
  43. Bilikiewicz A. *Choroba Creutzfeldta-Jakoba*; W: Pużyński S, red. *Leksykon psychiatrii*. Warszawa: PZWL; 1993.
  44. Wald I. *Choroba Creutzfeldta-Jakoba*. W: Korzeniowski L, Pużyński S, red. *Encyklopedyczny słownik psychiatrii*. Warszawa: PZWL; 1986.
  45. Bilikiewicz A, Strzyżewski W. *Psychiatria*. Warszawa: PZWL, 1992.
  46. Collinge J, Palmer MS. *Prion diseases in humans and their relevance to other neurodegenerative diseases*. Dementia 1993; 4, 178–185.
  47. Brown P, Goldfarb LG, Gajdusek DC. *The new biology of spongiform encephalopathies: infectious amyloidoses with a genetic twist*. Lancet 1991; 337: 1019–1022.
  48. Masters CL, Gajdusek DC, Gibbs CJr. *The familial occurrence of Creutzfeldt-Jakob disease and Alzheimer's disease*. Brain 1981; 104(3): 535–58.
  49. Puckett C, Concannon P, Casey C, Hood L. *Genomic structure of the human prion protein gene*. Am. J. Hum. Genet. 1991; 49(2): 320–329.
  50. Sparkes RS, Simon M, Cohn VH, Fournier REK, Lem, Klisak I, Heinzmann C, Blatt C, Lucero M, Mohandas T, De Armond SJ, Westaway D, Prusiner SB, Weiner LP. *Assignment of the human and mouse prion protein genes to homologous chromosomes*. Proc. Natl. Acad. Sc. USA 1986; 83(19): 7358–7362.
  51. Bernouilli C, Siegfried J, Baumgartner G. *Danger of accidental person to person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery*. Lancet 1977; 1: 478–479.
  52. Brown P, Preece MA, Will RG. „*Friendly fire*” in medicine: hormones, homografts, and Creutzfeldt-Jakob disease. Lancet 1992; 340: 24–27.
  53. Brown P. *The decline and fall of Creutzfeldt-Jakob disease associated with human growth hormone therapy*. Neurol. 1988; 38, 1135–1137.
  54. Davanipour Z, Goodman L, Alter M. *Possible modes of transmission of Creutzfeldt-Jakob disease*. N. Engl. J. Med. 1984; 311: 1582–1583.
  55. Duffy P, Wolff J, Collins GL. *Possible person to person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease*. N. Engl. J. Med. 1974; 290: 692–693.
  56. Will RG, Matthews WB. *Evidence for case-to-case transmission of Creutzfeldt-Jakob disease*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1982; 45, 235–238.
  57. Creange A, Gray F, Cesaro P, Adle-Biassette H, Duvoux C, Cherqui D, Bell J, Parchi P, Gambetti P, Degos JD. *Creutzfeldt-Jakob disease after liver transplantation*. Ann. Neurol. 1995; 38(2): 269–272.
  58. Parker JCjr, Snyder JW. *Prion infections in Creutzfeldt-Jakob disease and its variants*. Ann. Clin. Lab. Sc. 1999; 29(2): 112–117.
  59. Budka H, Aguzzi A, Brown P, Brucher JM, Bugiani O, Gullotta F, Haltia M, Hauw JJ, Ironside JW, Jellinger K, Kretschmar HA, Lantos PL, Masullo C, Schlote W, Tateishi J, Weller RO. *Neuropathological diagnosis criteria for CJD and other human spongiform encephalopathies (prion diseases)*. Brain Pathol. 1995; 5, 459–466.
  60. Brown P, Rodgers-Johnson P, Cathala F, Gibbs CJr., Gajdusek DC. *Creutzfeldt-Jacob disease with long duration: clinicopathological characteristics, transmissibility and differential diagnosis*. Ann. Neurol. 1984; 16, 295–304.
  61. Brown P, Cathala F, Castaigne P, Gajdusek DC. *Creutzfeldt-Jakob disease: clinical analysis of a consecutive series of 230 neuropathologically verified cases*. Ann. Neurol. 1986; 20, 597–602.

62. Korzeniowski L. *Zarys psychiatrii* wyd. II. Warszawa: PZWL; Warszawa 1967.
63. Will RG, Matthews WB. *A retrospective study on Creutzfeldt-Jakob disease in England and Wales 1970-79: clinical features*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1984; 47, 134-140.
64. Johnson RT, Gibbs CJ Jr. *Creutzfeldt-Jakob disease and related transmissible spongiform encephalopathies*. N. Engl. J. Med. 1998; 339(27): 1994-2004.
65. Shabtai H, Nisipeanu P, Chapman J, Korczyn AD. *Pruritus in Creutzfeldt-Jakob disease*. Neurol. 1996; 46(4): 940-941.
66. Purvin V, Bonnin J, Goodman J. *Palinopsia as a presenting manifestation of Creutzfeldt-Jakob disease*. J. Clin. Neuroophthalmol. 1989; 9(4): 242-246; dyskusja 247-248.
67. Tobias E, Mann C, Bone I, de Silva R, Ironside J. *A case of Creutzfeldt-Jakob disease presenting with cortical deafness*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1994; 57(7): 872-873.
68. Pietrini V. *Creutzfeldt-Jakob disease presenting as Wernicke-Korsakoff syndrome*. J. Neurol. Sc. 1992; 108(2): 149-153.
69. Ironside J. *Creutzfeldt-Jakob disease*. Brain Pathol. 1996; 6, 379-388.
70. Manuelidis EE, Manuelidis L. *Clinical and morphological aspects of transmissible Creutzfeldt-Jakob disease*. W: Zimmerman HM, red. *Progress in neuropathology*. Vol 4. New York: Raven Press; 1979; 1-26.
71. Neufeld MY, Josiphov J, Korczyn AD. *Demyelinating peripheral neuropathy in Creutzfeldt-Jakob disease*. Muscle Nerve 1992; 15, 1234-1239.
72. Salazar AM, Masters CL, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr. *Syndromes of amyotrophic lateral sclerosis and dementia: relations to transmissible Creutzfeldt-Jakob disease*. Ann. Neurol. 1983; 14, 17-26.
73. Brandel JP. *Clinical aspects of human spongiform encephalopathies, with the exception of iatrogenic forms*. Biomed. Pharmacother. 1999; 53(1): 14-18.
74. Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ Jr, Lee KH, Harrington MG. *The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathy*. N. Engl. J. Med. 1996; 335: 924-930.
75. Satoh J, Kurohara K, Yukitake M, Kuroda Y. *The 14-3-3 protein detectable in the cerebrospinal fluid of patients with prion-unrelated neurological diseases is expressed constitutively in neurons and glial cells in culture*. Eur. Neurol. 1999; 41(4): 216-225.
76. Terzano MG, Parrino L, Pietrini V, Mancina D, Spaggiari MC, Rossi G, Tagliavini F. *Precocious loss of physiological sleep in a case of Creutzfeldt-Jakob disease: a serial polygraphic study*. Sleep 1995; 18(10): 849-858.
77. Ekiert H. *EEG w chorobach psychicznych pochodzenia organicznego*. W: Pużyński S, red. *Leksykon psychiatrii*. Warszawa: PZWL; 1993.
78. Galvez S, Cartier L. *Computed tomography findings in 15 cases of Creutzfeldt-Jakob disease with histological verification*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1984; 47(11): 1244-1246.
79. Ishida S, Sugino M, Koizumi N, Shinoda K, Ohsawa N, Ohta T, Kitamoto T, Tateishi J. *Serial MRI in early Creutzfeldt-Jacob disease with a point mutation of prion protein at codon 180*. Neuroradiol. 1995; 37(7): 531-534.
80. Yamamoto K, Morimatsu M. *Increased signal in basal ganglia and white matter on magnetic resonance imaging in Creutzfeldt-Jakob disease*. Ann. Neurol. 1992; 32(1): 114.
81. Friedland RP, Prusiner SB, Jagust WJ, Budinger TF, Davis RL. *Bitemporal hypometabolism in Creutzfeldt-Jakob disease measured by positron emission tomography with [<sup>18</sup>F]-2-fluorodeoxyglucose*. J. Comput. Assist. Tomogr. 1984; 8(5): 978-981.
82. Holthoff VA, Sandmann J, Pawlik G, Shroder R, Heiss WD. *Positron emission tomography in Creutzfeldt-Jakob disease*. Arch. Neurol. 1990; 47, 1035.
83. Kothbauer-Margreiter I, Baumgartner RW, Bassetti C, Mathis J. *Hemisensory deficit in a patient with Creutzfeldt-Jakob disease*. Eur. Neurol. 1996; 36, 108-109.

Otrzymano: 22.10.2002  
Zrecenzowano: 19.03.2003  
Przyjęto do druku: 21.11.2003

Adres: Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego

*PODZIĘKOWANIA: Pragnę gorąco wyrazić podziękowanie mojemu Promotorowi – Panu dr. hab. Radzisławowi Kordkowi, Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego, Państwowy Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Głuchowska 8/10, 92-216 Łódź, oraz wszystkim tym, którzy w trakcie moich badań okazali mi swą pomoc*