

SYMPOZJUM – KURU: 50 LAT

Paweł P. Liberski

Received: 22.10.2007

Accepted: 22.10.2007

Published: 14.12.2007

Kuru: 50 lat później

Kuru: 50 years later

Zakład Patologii Molekularnej i Neuropatologii Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Paweł P. Liberski, Zakład Patologii Molekularnej i Neuropatologii Katedry Onkologii UM w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, e-mail: ppliber@csk.am.lodz.pl
Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Kuru jest tym unikalnym obszarem badań, w którym praktycznie wszystkie osiągnięcia umożliwił osobisty wysiłek badawczy dra Daniela Carletona Gajduska (ur. w 1923 r.), jednego z największych uczonych XX wieku. John Collinge i Michael Alpers 11 i 12 października 2007 r. zorganizowali w Royal Society w Londynie sympozjum „The end of kuru: 50 years of research into an extraordinary disease”. Sympozjum to skupiło ostatnich żyjących badaczy kuru, którzy rozpoczęli swoje prace w latach pięćdziesiątych ubiegłego wieku, otwierając cały obszar badań nad „wirusami powolnymi człowieka”, pod którą to nazwą, wprowadzoną przez Björna Sigurdssona, założyciela Institute of Experimental Pathology, University of Iceland, kryją się obecne priony. Badania nad kuru i wirusami powolnymi człowieka i zwierząt (prionami) przyniosły już dwie nagrody Nobla – w 1976 dla D.C. Gajduska (wraz z Baruchem Blumbergiem, ur. 1925 r.) oraz w 1997 dla Stanleya B. Prusiner (ur. 1942 r.). Trzecia Nagroda Nobla także pośrednio odnosi się do wymienionych badań. Otrzymał ją Kurt Wüthrich (ur. 1938 r.) za „wkład w rozwój spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego dla określenia trójwymiarowej struktury makromolekuł biologicznych w roztworze”, między innymi określenia po raz pierwszy w 1996 r. struktury białka prionu.

SŁOWA KLUCZOWE: kuru, priony, neuropatologia, blaszki amyloidowe, D.C. Gajdusek

Summary

Kuru is that unique field of scientific research, in which practically everything what has been achieved, had been achieved due to personal research endeavor of Daniel Carleton Gajdusek (born in 1923), one of the greatest scientists of the XX century. In October 11-12th, John Collinge and Michael Alpers organized at the Royal Society, London, UK, a meeting “The end of kuru: 50 years of research into an extraordinary disease”. That meeting was attended by the last survivors of early kuru research, who pioneered their work in the fifties of the XX century to open a new field of “slow viruses of man”. The latter term has been introduced by Björn Sigurdsson, who developed Institute of Experimental Pathology, University of Iceland. The term “slow viruses” has been then replaced by the term “prions”. The kuru field has been already honoured by two Nobel prizes – to Dr. D.C. Gajdusek (1976 with Baruch Blumberg, born in 1925) and to Stanley B. Prusiner (1997, born in 1942) and contributed to the third – for Kurt Wüthrich (born in 1938) for “for his development of nuclear magnetic resonance spectroscopy for determining the three-dimensional structure of biological macromolecules in solution”. One of those molecules was prion protein in 1996.

KEY WORDS: kuru, prions, neuropathology, amyloid plaques, D.C. Gajdusek

Kuru jest tym unikalnym obszarem badań, w którym praktycznie wszystkie osiągnięcia umożliwił osobisty wysiłek badawczy dra Daniela Carletona Gajduska (ur. 1923 r.) (rys. 1), jednego z największych uczonych tego wieku⁽¹⁾. John Collinge i Michael Alpers 11 i 12 października 2007 r. zorganizowali w Royal Society w Londynie symposium „The end of kuru: 50 years of research into an extraordinary disease”. Symposium to skupiło ostatnich żyjących badaczy kuru, którzy rozpoczęli swoje prace w latach pięćdziesiątych ubiegłego wieku, otwierając cały obszar badań nad „wirusami powolnymi człowieka”, pod którą to nazwą, wprowadzoną przez Björna Sigurdssona (1913-1959) założyciela Institute of Experimental Pathology, University of Iceland, kryją się obecne priony. Badania nad kuru i wirusami powolnymi człowieka i zwierząt (prionami) przyniosły już dwie nagrody Nobla – w 1976 dla D.C. Gajduska (wraz z Baruchem Blumbergiem, ur. 1925 r.) oraz w 1997 dla Stanleya B. Prusiner (ur. 1942 r.). Trzecia Nagroda Nobla także pośrednio odnosi się do wymienionych badań. Otrzymał ją Kurt Wütrich (ur. 1938 r.) za „wkład w rozwój spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego dla określenia trójwymiarowej struktury makromolekuł biologicznych w roztworze”, między innymi określenia po raz pierwszy w 1996 r. struktury białka prionu.

W swoim wykładzie wygłoszonym 11 października 2007 r. D.C. Gajdusek powiedział, że badania nad kuru zapoczątkowały cały obszar badań sprowadzających się do odpowiedzi na pytanie, „w jaki sposób możemy zachować

swoistość biologiczną poprzez procesy molekularnego „odlewania” (*casting*) i modelowania (*moulding*) bez udziału DNA i RNA. Nasuwające się skojarzenia to tworzenie skamienielin poprzez replikacją molekularną, powstawanie stalaktytów i stalagmitów oraz nukleacja galaktyk”.

Kuru w języku Fore (rys. 3) znaczy „drzeć”, z zimna lub z gorączki. Ludzie z plemienia Fore używali odczasownikowej formy rzeczownika kuru na określenie zawsze śmiertelnej choroby, która zabijała ich dzieci i kobiety (rys. 4-6), rzadziej mężczyzn⁽²⁻¹⁰⁾. Pełną bibliografię kuru do 1975 roku opracowali Alpers i wsp.⁽¹¹⁾ Kuru zawsze szerzyła się, i tak jest obecnie, jedynie wśród członków grupy lingwistycznej (plemienia) Fore zamieszkującej w Górach Wschodnich (Eastern Highlands) Papui-Nowej Gwinei (rys. 7) i tych sąsiadujących plemion, które łączyły się z Fore poprzez małżeństwa [Auyana, Awa, Usurufa, Kanite, Keiagana, Yate, Kamano, Kimi (Gimi)]. U innych zaś grup, których nie łączyło z Fore ani małżeństwo, ani adopcja (Anga, czyli KuKuKuKu lub geograficzne odległe Yagaria, i Auyana) kuru nie występowała. Po raz pierwszy kuru odnotowano na przełomie wieków w wiosce Uwami zamieszkałej przez plemię Keiagana, a następnie choroba rozprzestrzeniła się na Awanda, należące do północnych Fore, z którymi łączyły mieszkańcy Uwami małżeństwa i adopcja. W ciągu następnych dwudziestu lat kuru przeniosła się głębiej, na wioski Kasokana (1922, wg Lindenbaum)⁽¹²⁾ oraz Miarasa północnego Fore i dalej w ciągu następnej dekady, a około 30 lat przed początkiem badań nad tą



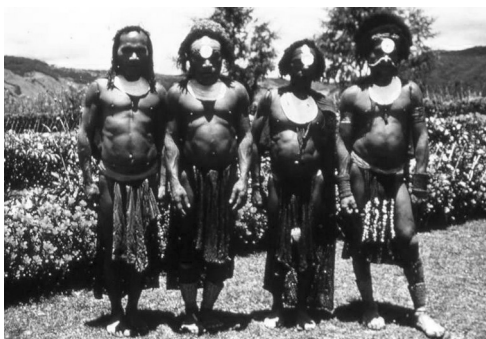
Rys. 1. Dr D. Carleton Gajdusek podczas symposium „The end of kuru: 50 years of research into an extraordinary disease”, Londyn, 11-12 października 2007 r.



Rys. 2. Michael Alpers podczas sympozjum „The end of kuru: 50 years of research into an extraordinary disease”, Londyn, 11-12 października 2007 r.

chorobą osiągnęła wioski Wanikanto i Kamira należące do południowych Fore. Kuru stała się endemiczna we wszystkich wioskach, w których odnotowano wcześniej pierwsze przypadki tej choroby, a „hiperendemiczna” wśród południowego Fore.

Historia badań nad kuru jest interesująca i warto ją tutaj przedstawić w zarysie. Dr D.C. Gajdusek po raz pierwszy usłyszał o kuru od Roya Scragga, dyrektora zdrowia publicznego w Port Moresby, który znał wcześniejszy raport dra Vin Zigasa (współodkrywcy kuru), wysłany w 1956 r. do dra Johna Gunthera⁽¹⁾. W marcu 1957 r. Gajdusek dołączył do Zigasa, pełniącego wówczas rolę *Medical Officer* w Kainantu, *Eastern Highland District of the Territory of Papua and New Guinea*. Kanibalizm (zjadanie zmarłych krewnych) występował nie tylko w regionie kuru, ale także wśród wielu plemion zamieszkujących Góry Wschodnie (Eastern Highlands), w których ta choroba nigdy się nie pojawiła^(5,12-14). Fore



Rys. 3. Przedstawiciele grupy językowej Fore. Dzięki uprzejmości dra D.C. Gajduska, Amsterdam, Holandia

przejęli kanibalizm od Keiagana i Kamano, będąc prawdopodobnie ostatnią grupą językową (plemieniem), która stała się kanibalami w pasie na północ i południe od Goroka⁽¹²⁾. Kanibalizm ten nosi w literaturze zachodniej nazwę „rytualny”, ale wg entomologa Shirley Lindenbaum nazwa ta jest myląca⁽¹²⁾. *Podczas gdy palce i kości szczęki pozostawały zachowane celem komunikowania się z nadprzyrodzonym (supernatural communication), stosunek Fore do konsumowanych zwłok obracał się wokół jego użyźniającego (fertilizing), a nie moralnego efektu. Martwe ciała pochowane w ogrodzie nasilają wzrost upraw. W podobny sposób ciała ludzkie, tak jak mięso świń [ty-*

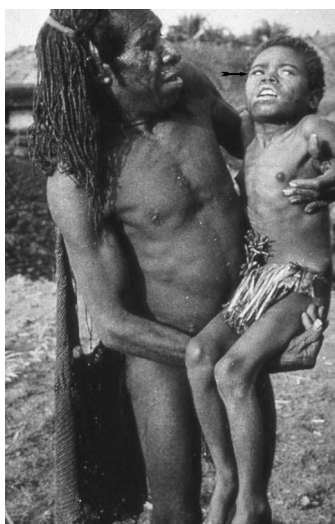


Rys. 4. Kobieta z zaawansowaną kuru. Dzięki uprzejmości dra D.C. Gajduska, Amsterdam, Holandia

powo hodowanych przez Fore], pomagają niektórym ludziom odzyskać [siły]⁽¹²⁾.

Gdy ciało ludzkie zostało przeznaczone do konsumpcji, żadna z jego części, poza gorzkim pęcherzykiem żółciowym, nie pozostawała odrzucona. W należącem do zmarłego starym ogrodzie z trzciną cukrową krewny ze strony matki rozczłonkował ciało, posługując się bambusowym nożem i kamiennym toporem. Na początku usuwano dłonie i stopy, następnie nacięciem otwierano ramiona i nogi celem oderwania mięśni. Otwierano klatkę piersiową i brzuch, [Fore] unikali rozzerwania pęcherzyka żółciowego, którego gorzki smak zepsułby mięso. Po oddzieleniu głowy [Fore] rozkruszali czaszkę, aby wydobyć mózg. Szpik wysysano z połamanych kości i niekiedy sproszkowane kości były gotowane i jedzone. Północni Fore, ale nie południowi, grzebali zwłoki na kilka dni, następnie wydobywali je i jedli, gdy ciało stało się „dojrzałe”, a robaki (maggots) były gotowane osobno jako delikatesy.

Gajdusek był wielokrotnie indagowany, kiedy pojawiła się hipoteza kanibalizmu jako mechanizmu szerzącego chorobę (rys. 3). Nawet kompletnie pijany – powie później Gajdusek – mógł zauważyć, że choroba endemiczna wśród kanibali musi szerzyć się przez jedzenie trupów. Hipoteza kanibalizmu jako *vehiculum* przenoszenia się choroby nie była szerzej dyskutowana nie ze względu na jej brak, lecz raczej na jej całkowitą oczywistość⁽¹¹⁾. Pierwszym Europejczykiem, który eksplorował Fore, był w roku 1936 poszukiwacz złota Ted Ubank. W latach trzydziestych i czterdziestych ubiegłego wieku wielu poszukiwaczy złota, protestanckich misjonarzy i urzędników osiągnęło północną granicę rejonu kuru. Wielu z nich (a później liczni antropolodzy) stało się w pełni świadomych rytualnych praktyk endokanibalistycznych, które odbywały się w Górach Wschodnich. Pierwsza wzmianka o kuru (*skinguria* w Pidgin) znajduje się w ra-



Rys. 5. Dziecko z terminalną kuru. Zwraca uwagę typowy zbieżny zez (strzałka). Dzięki uprzejmości dra D.C. Gajduska, Amsterdam, Holandia

portach oficerów patrolu z 1953 r. W 1951 i 1953 r. obecność tej choroby odnotowała para antropologów Berndt i Berndt⁽¹⁵⁾. Kiedy wiedza o kuru szerzącej się w tym rejonie stała się bardziej dostępna, większość ludzi przybyłych z Zachodu od razu połączyła występowanie endemii na tym obszarze z praktykowaniem kanibalizmu. Pasaż kuru na szympansy, dokonany przez D.C. Gajduska i jego współpracowników, uprawomocnił jedynie tę hipotezę (rys. 4-5)⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. Po zaprzestaniu kanibalizmu liczba przypadków kuru zaczęła spadać i z każdym rokiem najmłodszy przypadek tej choroby był starszy niż najmłodszy przypadek w roku poprzednim. Obecnie odnotowuje się już jedynie dwa lub trzy przypadki kuru rocznie w wieku powyżej czterdziestu lat. Mieszkańcy obszaru kuru wierzą, że przenosi się ona poprzez magię (czary)⁽¹²⁾. W celu rzucenia na przyszłą ofiarę „uroku” kuru czarownik musiał zdobyć jakąś część ciała ofiary (włosy, kawałki paznokci) lub wydali-ny, np. pod postacią roślin nasiąkniętych moczem lub kałem, ślinę, krew lub częściowo już spożyte warzywa bądź używane okrycia. Obiekty te były opakowane liśćmi, co razem tworzyło tzw. „pęczek kuru” (*kuru bundle* – rys. 6), który zanurzało się w jednym z licznych w tym rejonie mokradel. Czarownik codziennie za pomocą bambusowej tyczki potrzasał pęczkiem i robił to tak długo, aż u ofiary wystąpiło charakterystyczne dla kuru drżenie. Jako przeciwwagę dla uroku członkowie klanu, z którego pochodziła ofiara, starali się zidentyfikować i zabić czarownika, aby zdjąć zaklęcie z ofiary, o ile nie udało się czarownika przekupić lub zastraszyć. Ponieważ czarownikami są dorośli mężczyźni, zaś ofiarami kuru kobiety i dzieci przed inicjacją, niezależnie od płci, zabijanie czarowników (*tukabu*) do pewnego stopnia przywracało zaburzony stosunek mężczyzn do kobiet w populacji Fore. Odrębną sprawą była identyfikacja



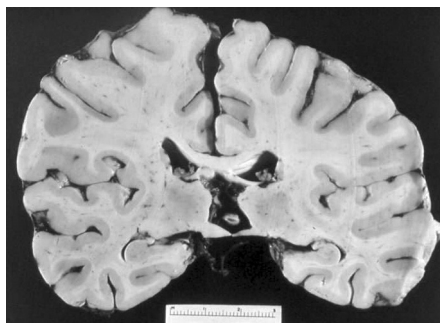
Rys. 6. Dziecko w zaawansowanej kuru podtrzymywane przez ojca. Dzięki uprzejmości dra D.C. Gajduska, Amsterdam, Holandia

w celu ich długiej obserwacji została już rozpoczęta w 1957 r. W tym czasie dr Gajdusek oczekiwał na bardziej optymalne inokulum pod postacią dobrze zamrożonego mózgu (list datowany 28 lipca 1959 r.)⁽²⁶⁾.

W 1961 r. dr Gajdusek przedstawił pracę na X Kongresie Pacyfiku w Honolulu⁽¹⁹⁾ pod znamienym tytułem „Kuru: an appraisal of five years of investigation. With a discussion of the still undiscardable possibility of infectious agent”. W wykładzie tym stwierdził: *Pomimo wszystkich danych genetycznych, zarówno obraz patologiczny, jak i epidemiologiczne właściwości choroby ciągle [persistently] sugerują, że jakaś dotychczas przeoczona, przewlekła infekcja mikroorganizmem może być odpowiedzialna za patogenezę kuru. I w innym miejscu, dotyczącym już scrapie: Tak więc mamy do czynienia z niezwykłym zjawiskiem pasażownego czynnika, który, jasno spełniając wszystkie kryteria wirusa, wywołuje chorobę, która w naturze zachowuje się jak genetyczna cecha recesywna* [definicja ta mogłaby być definicją prionu]. Praca ta poprzedzała odkrycie pasażowności kuru⁽¹⁸⁾ o więcej niż cztery lata. W 1965 r. w monografii *Slow, Latent and Temperate Virus Infections*, będącej owocem sympozjum, które odbyło się w grudniu 1964 r., Gajdusek i Gibbs⁽²⁰⁾ napisali w *addendum*: *Wreszcie, aczkolwiek kilka z zainokulowanych zwierząt zginęło z powodu ostrej infekcji [...], u żadnego z nich nie zaobserwowano objawów sugerujących przewlekłą chorobę neurologiczną, aż do niedawnego początku [choroby] u dwóch samic szympanów. U pierwszej z nich, zainokulowanej 20 miesięcy temu zawieszoną zamrożonego mózgu chorego na kuru, rozwinęły się obezwładniające objawy mózdkowe z towarzyszącą ataksją i drżeniem [...]. Należy zbadać, czy objawy te są spontaniczne, czy też wiążą się z inokulacją. Addendum to otworzyło erę badań nad „wirusami powolnymi” (obecnie prionami) człowieka.*

OBRAZ KLINICZNY KURU

Kuru manifestuje się jako zawsze śmiertelna ataksja mózdkowa, której towarzyszą drżenie, ruchy mimowolne o typie ruchów pływawiczych lub atetotycznych



Rys. 8. Przekrój mózgu chorego na kuru (Kupenota). Brak zmian makroskopowych patologicznych. Dzięki uprzejmości dra D.C. Gajduska, Amsterdam, Holandia

oraz nietrzymanie moczu i kału (rys. 3-6)^(4,28,29). W odróżnieniu od zmian obserwowanych w mózgu, które cechuje zmienność nasilenia, obraz kliniczny kuru jest wyjątkowo jednolity i stereotypowy w swoim przebiegu i symptomatyce^(22,30-34). Oczopląs optokinetyczny jest osłabiony lub zniesiony⁽²²⁾. Otepienie, niemal patognomiczne dla choroby Creutzfeldta-Jakoba (CJD), w kuru nie występuje lub pojawia się jedynie w terminalnej fazie choroby. Pojawiają się natomiast prymitywne odruchy, jak ssania, gryzienia lub odruch chwytny. Charakterystyczne są zmiany nastroju, od euforii do depresji, oraz pojawianie się przymusowego płaczu lub śmiechu, stąd określenie dziennikarzy „śmiejąca się śmierć”, wreszcie typowy stan strachu i wycofywania.

Kuru dzieli się na trzy fazy: pierwszą, w której chory jeszcze chodzi (w Pidgin „wokabaut yet”); drugą, w której może jedynie siedzieć („sindaun pinis”), oraz trzecią, terminalną („slip pinis”). Czas trwania choroby wynosi średnio 12 miesięcy (3-23 miesiące); pierwsza faza trwa około 8 miesięcy⁽⁴⁾. W okresie prodromalnym pojawiają się bóle głowy i kończyn, szczególnie stawów, bóle brzucha i utrata wagi ciała (niekiedy z biegunką); objawy te zwykle wyprzedzają początek zaburzeń równowagi o około 2 tygodnie. Gorączka, zapalenie gardła lub spojówek, kaszel, wydzielina ze śluzówek lub zaczerwienienie skóry nie występują, ale chorzy mają poczucie ogólnego rozbicia, tak jak w ostrych infekcjach wirusowych. Alpers⁽⁴⁾ podaje, że wielu chorych czekało na nadejście kaszlu, a kiedy objaw ten nie pojawiał się, wiedzieli już, że chorują na kuru. Często pierwszym objawem kuru jest nagle wycofanie się chorego, który rozpoznał u siebie chorobę, zanim stało się to oczywiste dla reszty społeczności.

Okres prodromalny przechodzi w pierwszą, „chodzącą” fazę choroby, której koniec definiuje się poprzez nie-



Rys. 9. Zmiany komórek Purkiniego w mózgu chorego na kuru. Dzięki uprzejmości dra D.C. Gajduska, Amsterdam, Holandia

zdolność chorego do samodzielnego poruszania się bez podparcia. W okresie tym chód staje się niepewny (zaburzenia równowagi są skutkiem zajęcia mięśni tułowia i kończyn dolnych), co jest rozpoznawane przez chorego zwykle wcześniej niż przez jego lub jej otoczenie. Chód ten przechodzi w nasiloną ataksję i abazję. Próby utrzymania równowagi sprowadzają się do kurczowego przytrzymywania się gruntu szponowato zagiętymi palcami stóp. Chód chorego na kuru jest bardzo charakterystyczny – wahający się, chwiejny, na szerokiej podstawie; chory gwałtownie przechyla się na jedną ze stron. Przy rozpoczęciu ruchu pochyła się w przód i w tył. Typowa jest postawa przyjmowana przez osoby chore – z ramionami opasującymi klatkę piersiową i palcami dotykającymi przeciwnego dołu pachowego; chory chroni się tak przed zimnem (nieodczuwanym przez innych!), a częściowo kontroluje ataksję tułowia⁽⁴⁾. Pojawia się spowolnienie mowy i dyzartria oraz, jako pierwszy objaw zajęcia kończyn górnych, dysmetria. Może występować poziomy oczopląs.

Delikatne (2-3/sekundę) drżenie, po raz pierwszy widoczne w tułowiu, jest charakterystycznym objawem; przypomina ono drżenie z zimna i jest nawet nasilane przez niską temperaturę lub przyjmowanie niestabilnych pozycji ciała; później przeistacza się w groteskowe chwanie. Drżenie w kuru jest trudne do opisan. Alpers⁽⁴⁾ wyróżnia w nim komponent „przypominający dreszcze” (*shivering*), ataktyczny i pozapiramidowy. Najbardziej charakterystyczna jest jego późniejsza forma – chwanie się w przód i w tył podczas siedzenia oraz podobne ruchy głowy (*titubation*). Drżenie całkowicie zanika podczas snu.

Odruch podeszwowy jest zawsze zgięciowy, nie występuje zatem objaw Babińskiego, w odróżnieniu od zawsze obecnych klonusów; szczególnie klonusu rzepki, rzadziej stopy. Faza druga, „siedząca”, kończy się, kiedy chory nie jest już w stanie siedzieć bez podparcia. Odruchy głębokie mogą być wzmożone, ale odruch Babińskiego nigdy nie występuje. W końcowej fazie ku-

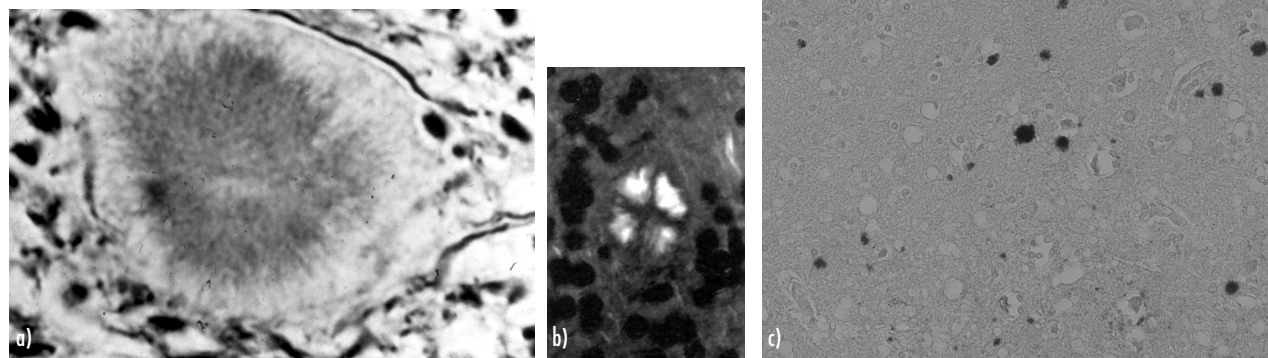
ru chory jest całkowicie unieruchomiony, z nietrzymaniem moczu i kału, dysfagia jest praktycznie pełna, ale nawet w tej fazie nie występuje otępienie.

Kuru jest łatwo odróżnić od innych egzotycznych zespołów występujących w Papui-Nowej Gwinei, którym towarzyszy drżenie. Jednym z nich jest spotykany w plemienu Anga, w rejonie Wabag – Laiagam – Kundep w Zachodniej Gwinei, *puripiram* lub *wanuwaru*, co podobnie jak „kuru” w języku Fore znaczy „drzeć”⁽³⁵⁾. W grupie Fore spotyka się jeszcze jeden zespół z drżeniem, zwany *tavaravain avie* lub *tukesa*, który to występuje w plemienu Anga.

ZMIANY NEUROPATHOLOGICZNE W KURU

Zmiany patologiczne w kuru są ograniczone do OUN (rys. 8)^(16,17,30-32,36-39). Podobnie jak w CJD różne struktury anatomiczne są zajęte z różnym nasileniem. Kuru nie jest zwyrodnieniem układowym, ale *paleocerebellum*, jądra mostu, wzgórze i jądra kresomózgowia są szczególnie dotknięte.

Neuropatologię pierwszych przypadków kuru opracował Igor Klatzo^(31,32). Podkreślił on podobieństwo neuropatologii kuru do zmian stwierdzanych w CJD; na marginesie, twierdzenie o podobieństwie oparto na występowaniu całkowicie nieswoistych i wtórnych zmian w rogach przednich rdzenia kręgowego, jądrach nerwów czaszkowych i mózdzku pod postacią obkurczania się neuronów, pojawianiu się ciemnych (hiperchromatycznych) neuronów lub odwrotnie, komórek o jasnej cytoplazmie pozbawionej substancji Nissla oraz zwiększonej liczby ziaren lipofuscyny. Niektóre komórki zwojowe wykazywały cechy centralnej chromatolizy, inne, wewnątrzcytoplazmatyczne wakuole przypominające nieco spotykane w naturalnej *scrapie* (patrz niżej). Opisano dwujądrowe neurony oraz „rozety” utworzone z komórek mikroglejowych. W mózdzku spotykano rozdęcie aksonów komórek Purkiniego („torpedy”) (rys. 9); w istocie czarnej, ziarna leżącego pozakomórkowo pigmentu,



Rys. 10. Błaszka kuru (a) w srebrzeniu wg Bodiana; (b) w świetle spolaryzowanym po zabarwieniu tioflawiną S; (c) liczne blaszki uwidocznione w barwieniu immunohistochemicznym i zastosowaniu przeciwciał 3F4 anti-PrP

zaś w istocie białej zblednięcie mieliny wraz z obecnością sudanofilnych makroflagów. Zmianom tym towarzyszył rozplem i przerost astrocytów, niekiedy bardziej nasilony niż odpowiadające zmiany neuronów, oraz silne pobudzenie mikrogleju. Co więcej, zarejestrowano obecność okołonaczyniowych nacieków zapalnych złożonych z limfocytów, komórek plazmatycznych i, rzadko, komórek tucznych.

Najbardziej charakterystyczną cechą kuru, pojawiającą się w ponad 75% przypadków, jest obecność blaszek amyloidowych, zwanych obecnie „blaszkami kuru” (rys. 10). Twory te, kształtu gwiazdzistego i średnicy 20-60 µm, spotyka się, analogicznie do blaszek kuru w CJD, w warstwie komórek ziarnistych mózdzku. Dla odmiany, nawet podobnie wyglądające blaszki w chorobie Gerstmann-Sträusslera-Scheinkera (GSS) lokalizują się głównie w warstwie drobinowej mózdzku. Poza mózdzkiem blaszki kuru występują w jądrach kresomózgowia, wzgórzu, najrzadziej w korze mózgu. W odróżnieniu od blaszek neurytycznych występujących w chorobie Alzheimera blaszki kuru z reguły nie są otoczone dystroficznymi neurytami. Warto podkreślić, że w pierwszych pracach o neuropatologii kuru nie odnotowano obecności zmian gąbczastych, stanowiących podstawową cechę wszystkich omawianych tutaj chorób, co zresztą przypomina sytuację znaną z klasycznych już opisów CJD⁽⁴⁰⁾ a, również analogicznie do CJD, zmiany te z łatwością stwierdzono w późniejszych pracach⁽⁴¹⁾. Jeśli zmiany gąbczaste występowały w korze mózgu, były usytuowane głównie w głębokich warstwach kory, co także przypomina CJD.

Blaszki kuru są słabo srebrochłonne (rys. 10a), PAS-dodatnie, kongofilne i dwufomne po zabarwieniu tioflawiną S (rys. 10b). W oczywisty sposób blaszki są immunoreaktywne z przeciwciałami przeciw białku prionu (*prion protein*, PrP) (rys. 10c)^(30,42,43), natomiast najlepszym konwencjonalnym sposobem barwienia blaszek jest użycie błękitu alcjanu⁽⁴⁴⁾.

Z upływem czasu praktycznie cała kolekcja mózgów kuru zgromadzonych przez D. Carletona Gajduska w NIH uległa rozproszeniu i tylko jeden mózg, chorego o imieniu Kopenota, małego chłopca z wioski Kume w południowym Fore, który zmarł na kuru w 1966 r., stał się dostępny dla nowoczesnych badań immunohistochemicznych^(30,33). Inokulat z mózgu Kopenoty przepasażował kuru na naczelne w latach siedemdziesiątych^(37,45). Klasyczne badania neuropatologiczne wykazały obecność zmian gąbczastych i glejozy włóknistej warstwowo położonych w głębszych, a nie powierzchniowych warstwach kory mózgu; te same zmiany w sposób bardziej rozlany występowały we wzgórzu; nasilenie astroglejozy na ogół, ale nie zawsze, korelowało z nasileniem zmian gąbczastych.

Blaszki występowały w nowej korze mózgu, korze zakrętu obręczy, *pre-* i *parasubiculum*, jądrach kresomózgowia, wzgórzu i mózdzku. Poza typowymi blaszkami

kuru stwierdzano obecność tzw. „blaszek ziarnisto-włóknistych” (prymitywnych), przy czym jedynie te pierwsze wykazywały kongofilię i dwufomność w świetle spolaryzowanym po zabarwieniu tioflawiną S. Duże blaszki ziarnisto-włókniste były obecne szczególnie często w prążkowie i tam też były one otoczone pierścieniem wakuoli, co przypominało charakterystyczne blaszki (*florid plaques*) nowego wariantu CJD⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾. Podobnie jak w CJD i GSS^(42,50) komórki mikrogleju stanowiły część blaszek kuru. Badania z użyciem przeciwciał przeciwko PrP wykazały obecność tzw. synaptycznych złożeń tego białka w różnych strukturach OUN. W rdzeniu kręgowym szczególnie barwiła się *substantia gelatinosa*, co natychmiast przywodzi na myśl silną akumulację „synaptycznego” PrP w tym obszarze w jatrogennych przypadkach CJD, które również klinicznie (ataksja mózdkowa) przypominają nieco kuru⁽⁵¹⁾. W korze mózgu złoże PrP miały charakter pseudowarstwowy, z zajęciem głównie głębszych warstw (a więc podobnie jak zmiany gąbczaste i astroglejoza), zaś w wielu obszarach złoże PrP okalały neurony i ich aksony.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Gajdusek D.C., Farquhar J.: Kuru. Early Letters and Field-Notes from the Collection of D. Carleton Gajdusek. Raven Press, New York 1981.
2. Alpers M.P., Gajdusek D.C.: Changing pattern of Kuru: epidemiological changes in the period of increasing contact of the Fore people with western civilization. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1965; 14: 852-879.
3. Alpers M.P.: Epidemiology and ecology of Kuru. W: Prusiner S.B., Hadlow W.J. (red.): *Slow Transmissible Diseases of the Nervous System*. Vol. 1. Academic Press, New York 1979: 67-90.
4. Alpers M.P.: Kuru: a Clinical Study. Mimeographed Dept. Med. Univ. Adelaide 1964.
5. Alpers M.P.: Kuru: implications of its transmissibility for the interpretation of its changing epidemiologic pattern. W: Bailey O.T., Smith D.E. (red.): *The Central Nervous System; International Academy of Pathology Monograph*. No. 9. Williams & Wilkins Comp., Baltimore 1968: 234-250.
6. Gajdusek D.C., Reid H.L.: Studies of Kuru. IV: The Kuru pattern in Moke, a representative Fore village. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1961; 10: 628-638.
7. Gajdusek D.C., Zigas V., Baker J.: Studies on Kuru. III. Patterns of Kuru incidence: demographic and geographic epidemiological analysis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1961; 10: 599-627.
8. Gajdusek D.C., Alpers M.P., Gibbs C.J. Jr.: Kuru: epidemiological and virological studies of unique New Guinean disease with wide significance to general medicine. W: Hornabrook R.W. (red.): *Essays on Kuru*. E.W. Classey Ltd., Faringdon, Berks 1976: 125-145.
9. Gajdusek D.C.: Kuru in childhood: implications for the problem of whether bovine spongiform encephalopathy affects humans W: Court L., Dodet B. (red.): *Transmissible subacute spongiform encephalopathies: prion disease*. III International Symposium on transmissible subacute

- spongiform encephalopathies: prion disease. 18-20 March 1996, Val-de-Grace, Paris, France, Elsevier, Amsterdam-Oxford-Paris 1996: 15-26.
10. Liberski P.P., Gajdusek D.C.: Kuru: forty years later. *Brain Pathol.* 1997; 7: 555-560.
 11. Alpers M.P., Gajdusek D.C., Gibbs C.J. Jr: Bibliography of Kuru. Natl Inst. Health Bethesda 1975.
 12. Lindenbaum S.: Kuru sorcery. Disease and danger in the New Guinea Highlands. Mayfield Publishing Company, Palo Alto 1979.
 13. Goodbrand I.A., Ironside J.W., Nicolson D., Bell J.E.: Prion protein accumulation in the spinal cords of patients with sporadic and growth hormone associated Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurosci. Lett.* 1995; 183: 127-130.
 14. Mbaginta'o I.G.: Medical practices and funeral ceremony of the Dunkwi Anga. *J. Soc. Ocean* 1976; 32: 299-305.
 15. Gajdusek D.C., Zigas V.: Kuru. Clinical, pathological and epidemiological study of an acute progressive degenerative disease of the central nervous system among natives of the Eastern Highlands of New Papua. *Am. J. Med.* 1959; 26: 442-469.
 16. Beck E., Daniel P.M., Alpers M.P. i wsp.: Neuropathological comparisons of experimental kuru in Chimpanzees with human kuru. With a note on its relation to scrapie and spongiform encephalopathy. W: Burdzy K., Kallos P. (red.): Pathogenesis and Etiology of Demyelinating Diseases. Proc. of the Workshop on Contributions to the Pathogenesis and Etiology of Demyelinating Conditions, Locarno, Switzerland, May 31st-June 3rd, 1967, Additamentum to *Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1969, Vol. 36, Karger S., Basel: 553-562.
 17. Beck E., Daniel P.M.: Kuru and Creutzfeldt-Jakob disease: neuropathological lesions and their significance. W: Prusiner S.B., Hadlow W.J. (red.): Slow Transmissible Diseases of the Nervous System. Vol. 1. Academic Press, New York 1979: 253-270.
 18. Gajdusek D.C., Gibbs C.J., Alpers M.P.: Experimental transmission of a kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature* 1966; 209: 794-796.
 19. Gajdusek D.C.: Kuru: an appraisal of five years of investigation. *Eugen. Q.* 1962; 9: 69-74.
 20. Gajdusek D.C., Gibbs C.J. Jr., Alpers M.: Slow Latent and Temperate Virus Infections. US Department of Health, Education and Welfare, National Institute of Health. Bethesda 1965.
 21. Kitchin D., Bearn A.G., Alpers M.P., Gajdusek D.C.: Genetic studies in relation to Kuru. III. Distribution of the inherited serum group-specific protein (Gc) phenotypes in New Guineans: an association of Kuru and the Gc Ab phenotype. *Am. J. Hum. Gen.* 1972; 24: 72-85.
 22. Prusiner S.B., Gajdusek C., Alpers M.P.: Kuru with incubation periods exceeding two decades. *Ann. Neurol.* 1982; 12: 1-9.
 23. Simmons R.T., Graydon J.J., Gajdusek D.C. i wsp.: Genetic studies in relation to Kuru. II. Blood-group genetic patterns and populations of the eastern Highlands of New Guinea. *Am. J. Hum. Gen.* 1972; 24: S39-S71.
 24. Simmons R.T., Graydon J.J., Zigas V. i wsp.: Studies on Kuru. V. A blood group genetical survey of the Kuru region and other parts of Papua New Guinea. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1961; 10: 639-664.
 25. Simmons R.T., Graydon J.J., Zigas V. i wsp.: Studies on Kuru. VI. Blood groups in Kuru. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1961; 10: 665-668.
 26. Gajdusek D.C.: Kuru and scrapie. W: Prusiner S.B. i wsp. (red.): Prion Diseases of Humans and Animals. Ellis Horwood, New York, London, Toronto, Sydney, Singapore 1993.
 27. Hadlow W.J.: Scrapie and kuru. *Lancet* 1959; 2: 289-290.
 28. Fowler M., Robertson E.G.: Observations on Kuru. III: pathological features in five cases. *Australasian Ann. Med.* 1959; 8: 16-26.
 29. Hornabrook R.W.: Kuru and clinical neurology. W: Prusiner S.B., Hadlow W.J. (red.): Slow Transmissible Diseases of the Nervous System. Academic Press, New York 1979: 37-66.
 30. Hainfellner J.A., Liberski P.P., Guiroy D.C. i wsp.: Pathology and immunocytochemistry of a kuru brain. *Brain Pathol.* 1997; 7: 547-554.
 31. Klatzo I., Gajusek D.C., Zigas V.: Evaluation of pathological findings in twelve cases of kuru. W: Van Boagert L. i wsp. (red.): Encephalitides. Elsevier Publ. Comp., Amsterdam 1959: 172-190.
 32. Klatzo I., Gajusek D.C.: Pathology of kuru. *Lab. Invest.* 1959; 8: 799-847.
 33. Lantos P., Bhatia K., Doey L.J. i wsp.: Is the neuropathology of new variant Creutzfeldt-Jakob disease and kuru similar. *Lancet* 1997; 350: 187-188.
 34. Simpson D.A., Lander H., Robson H.N.: Observations on Kuru. II. Clinical features. *Aust. Ann. Med.* 1959; 8: 8-15.
 35. Wilson K., Zigas V., Gajdusek D.C.: New tremor syndromes occurring sporadically in natives of the Wabag-Laiagam-Kundep region of the Western Highlands of Australian New Guinea. *Lancet* 1959; 2: 699-702.
 36. Beck E., Daniel P.M., Alpers M. i wsp.: Experimental "kuru" in chimpanzees. A pathological report. *Lancet* 1966; 2: 1056-1059.
 37. Beck E., Daniel P.M., Asher D.M. i wsp.: Experimental kuru in chimpanzee: A neuropathological study. *Brain* 1973; 96: 31-38.
 38. Beck E., Daniel P.M.: Kuru and scrapie compared: are they examples of system degeneration? W: Gajdusek D.C., Gibbs C.J. Jr., Alpers M.P. (red.): Slow, Latent, and Temperate Virus Infections. U.S. Dept. Health, Education, Welfare, Washington, D.C. 1965: 85-93.
 39. Beck E., Daniel P.M.: Neuropathology of transmissible spongiform encephalopathies. W: Prusiner S.B., McKinley M.P. (red.): Prions. Novel Infectious Pathogens Causing Scrapie and Creutzfeldt-Jakob Disease. Academic Press, New York 1987: 331-386.
 40. Masters C.L., Gajdusek D.C.: The spectrum of Creutzfeldt-Jakob disease and the virus induced subacute spongiform encephalopathies. W: Smith T.J., Cavanagh J.B. (red.): Recent Advances in Neuropathology. Churchill Livingstone, Edinburgh 1982: 139-163.
 41. Neuman M.A., Gajdusek D.C., Zigas V.: Neuropathologic findings in exotic neurologic disorder among natives of the Highlands of New Guinea. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1964; 23: 486-507.
 42. Guiroy D.C., Wakayama I., Liberski P.P. i wsp.: Relationship of microglia and scrapie amyloid-immunoreactive plaques in kuru, Creutzfeldt-Jakob disease and Gerstmann-Sträussler syndrome. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 1994; 87: 526-530.
 43. Piccardo P., Safar J., Ceroni M. i wsp.: Immunohistochemical localization of prion protein in spongiform encephalopathies and normal brain tissue. *Neurology* 1990; 40: 518-522.
 44. Guiroy D.C., Liberski P.P., Papierz W., Gajdusek D.C.: Amyloid beta-protein present in brain amyloid of a 32-year old with progressive dementia. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 1991; 82: 523-526.
 45. Beck E., Bak I.J., Christ J.F. i wsp.: Experimental kuru in the Spider monkey. Histopathological and ultrastructural studies of the brain during early stages of incubation. *Brain* 1975; 98: 595-612.

46. Ironside J.: Neuropathological diagnosis of human prion disease. W: Baker H., Ridley R.M. (red.): Methods in Molecular Medicine: Prion Diseases. Humana Press Inc., Totowa, N.J. 1996: 35-57.
47. Ironside J.W., Bell J.B.: Florid plaques and new variant Creutzfeldt-Jakob disease. Lancet 1997; 350: 1475.
48. McLean C.A., Ironside J.W., Alpers M.P. i wsp.: Comparative neuropathology of kuru with the new variant of Creutzfeldt-Jakob disease: evidence for strain of agent predominating over genotype of host. Brain Pathol. 1998; 8: 428-437.
49. Will R.G., Ironside J.W., Zeidler M. i wsp.: A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. Lancet 1996; 347: 921-925.
50. Barcikowska M., Liberski P.P., Boellaard J. i wsp.: Microglia is a component of the prion protein amyloid plaque in the Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome. Acta Neuropathol. (Berl.) 1993; 85: 623-627.
51. Glasse R., Lindenbaum S.: Fieldwork in the South Fore: the process of ethnographic inquiry. W: Prusiner S.B. i wsp. (red.): Prion Diseases of Humans and Animals. Ellis Horwood, New York, London, Toronto, Sydney, Singapore 1993: 77-91.

Informacja dla autorów!

Chcąc zapewnić naszemu czasopismu „Aktualności Neurologiczne” wyższą indeksację KBN i Index Copernicus, zwracamy się do autorów o dopełnienie poniższych warunków podczas przygotowywania pracy do publikacji:

– Publikację należy opatrzyć afiliacją z podaną nazwą ośrodka i jego pełnym adresem oraz numerem telefonu.

– Praca oryginalna powinna być poprzedzona **streszczeniem** zawierającym **od 200 do 250 słów**, a poglądowa i kazuistyczna – **150-200**. Streszczeniu pracy oryginalnej należy nadać budowę strukturalną: wstęp, materiał i metoda, wyniki, wnioski.

– Liczba **słów kluczowych** nie może być mniejsza niż **5**. Słowa kluczowe nie powinny być powtórzeniem tytułu. Najlepiej stosować słowa kluczowe z katalogu MeSH.

– **Praca oryginalna** winna zawierać elementy: wstęp, materiał i metoda, wyniki, omówienie, wnioski, piśmiennictwo.

– **Piśmiennictwo** powinno być ułożone w **kolejności cytowania**.

Pełny Regulamin ogłaszania prac znajduje się na stronie 136.