

Pasażowalne encefalopatie gąbczaste albo choroby wywołane przez priony – podsumowanie 2007

Transmissible spongiform encephalopathies or prion diseases
– update 2007

¹ Zakład Patologii Molekularnej i Neuropatologii Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

² Zakład Diagnostyki Wirusologicznej Katedry Biologii Molekularnej, Biochemii i Biofarmacji Śląskiej Akademii Medycznej, Katowice

³ Institute of Neurology, University of Vienna, Austria

⁴ National CJD Surveillance Unit, Edinburgh, UK

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

Choroby wywołane przez priony (*prion diseases*) lub pasażowalne encefalopatie gąbczaste (*transmissible spongiform encephalopathies*, TSE) to grupa chorób neurodegeneracyjnych charakteryzująca się odkładaniem w ośrodkowym układzie nerwowym i w niektórych innych tkankach patologicznej izoformy białka prionu, PrP^d (prion protein). U ludzi do grupy tej zalicza się:

1) kuru;

2) chorobę Creutzfeldta-Jakoba (*Creutzfeldt-Jakob disease*, CJD), która występuje w czterech postaciach:

- sporadycznej CJD (sCJD),
- rodzinnej CJD (fCJD, od *familial*),
- jatrogennej CJD (jCJD),
- wariacie CJD (vCJD);

3) chorobę Gerstmann-Sträusslera-Scheinkera (GSS);

4) śmiertelną rodzinną bezsenność (*fatal familial insomnia*, FFI).

U zwierząt występuje kilka chorób niebędących przedmiotem niniejszego opracowania:

- *scrapie* – u owiec, kóz i muflonów;
- pasażowalna encefalopatia bydła (*bovine spongiform encephalopathy*, BSE) i atypowa BSE (*bovine atypical spongiform encephalopathy*, BASE) lub „choroba szalonych krów” (*mad cow disease*);
- BSE przepasażowana na:
 - koty domowe (*feline spongiform encephalopathy*, FSE), lwa, tygrysa, geparda, ocelota i pumę,
 - egzotyczne gatunki antylop (m.in. kudu, nyala, oryks), bizona;
- przewlekła choroba wyniszczająca (*chronic wasting disease*, CWD) u małych jeleni i jelenia wapiti w USA;
- pasażowalna encefalopatia norek.

Historycznie w obrębie CJD wyróżnia się eponimiczne zespoły: ataktyczny (Betty Brownell), ze ślepotą korową (Heidenhaina) i panencefalopatyczny (Tateishi). Typ amiotroficzny jest to stwardnienie zanikowe boczne z otępieniem, aczkolwiek w przypadkach CJD o długim przebiegu zajęcie motoneuronu dolnego (amiotrofia) jest relatywnie częste. W 1996 roku wyróżniono tzw. nowy wariant CJD (nvCJD; obecnie wariant CJD, vCJD), będący wynikiem przepasażowania choroby szalonych krów (encefalopatii gąbczastej bydła, *bovine spongiform encephalopathy*, BSE) na człowieka.

SŁOWA KLUCZOWE: encefalopatie gąbczaste, priony, kuru, choroba Creutzfeldta-Jakoba, przegląd

Summary

Prion diseases or transmissible spongiform encephalopathies are a group of neurodegenerative disorders characterized by a widespread deposition in the central nervous system, and some other tissues, of the pathological isoform of the prion protein (PrP^d; “d” from disease). TSEs include:

- 1) kuru;
- 2) Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), the disease that occurs in four etiologically forms:
 - sporadic CJD (sCJD),
 - familial CJD (fCJD),
 - iatrogenic CJD (iCJD),
 - variant CJD (vCJD);
- 3) Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (GSS);
- 4) fatal familial insomnia (FFI).

There are also several TSEs in animals:

- scrapie – in sheep, goats and moufflons;
- bovine spongiform encephalopathy (BSE) and bovine atypical spongiform encephalopathy (BASE) or mad cow disease;
- BSE passaged to:
 - domestic cats (feline spongiform encephalopathy, FSE) and large cats (lion, tiger, cheetah, ocelot and puma)
 - antelopes (kudu, nyala, oryx), bison;
- chronic wasting disease in mule deer and elk;
- transmissible mink encephalopathy in ranch-reared mink.

Historically, the eponimic names are also included: atactic type of CJD or Betty Brownell syndrome, CJD with a cortical blindness (Heidenhain type) and the panencephalopathic type (Tateishi). The amyotrophic type is not TSE but motor neuron disease with dementia. In 1996, a new variant CJD (now only vCJD) was discovered as a result of a passage from BSE to humans.

KEY WORDS: transmissible spongiform encephalopathies, prions, kuru, Creutzfeldt-Jakob disease, review

DEFINICJA

Choroby wywołane przez priony (*prion diseases*) lub pasażowalne encefalopatie gąbczaste (*transmissible spongiform encephalopathies*, TSE) to grupa chorób neurodegeneracyjnych charakteryzująca się odkładaniem w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) i w niektórych innych tkankach patologicznej izoformy białka prionu, PrP^d (*prion protein*). U ludzi do grupy tej zalicza się:

- 1) kuru;
- 2) chorobę Creutzfeldta-Jakoba (*Creutzfeldt-Jakob disease*, CJD), która występuje w czterech postaciach:
 - sporadycznej CJD (sCJD),
 - rodzinnej CJD (fCJD, od *familial*),
 - jatrogennej CJD (iCJD),
 - wariacie CJD (vCJD);
- 3) chorobę Gerstmann-Sträusslera-Scheinkera (GSS);
- 4) śmiertelną rodzinną bezsenność (*fatal familial insomnia*, FFI).

U zwierząt występuje kilka chorób niebędących przedmiotem niniejszego opracowania:

- *scrapie* – u owiec, kóz i muflonów;
- pasażowalna encefalopatia bydła (*bovine spongiform encephalopathy*, BSE lub „choroba szalonych krów”, *mad cow disease*);
- BSE przepasażowana na:
 - koty domowe, lwa, tygrysa, geparda, ocelota i pumę,
 - egzotyczne gatunki antylop (m.in. kudu, oryks), bizona;

– przewlekła choroba wyniszczająca (*chronic wasting disease*, CWD) u małych jeleni i jelenia wapiti w USA. Historycznie w obrębie CJD wyróżnia się eponimiczne zespoły: ataktyczny (Betty Brownell), ze ślepotą korową (Heidenhain) i panencefalopatyczny (Tateishi). Typ amiotroficzny jest to stwardnienie zanikowe boczne z otępieniem, aczkolwiek w przypadkach CJD o długim przebiegu zajęcie motoneuronu dolnego (amiotrofia) jest relatywnie częste. W 1966 roku wyróżniono tzw. nowy wariant CJD (nvCJD; obecnie wariant CJD, vCJD), będący wynikiem przepasażowania choroby szalonych krów (encefalopatii gąbczastej bydła, *bovine spongiform encephalopathy*, BSE) na człowieka.

RYS HISTORYCZNY

Wśród TSE *scrapie*, pod nazwą *ricketts* lub *goggles*, znana w Wielkiej Brytanii prawdopodobnie przed 1730 rokiem, jest chorobą owiec, kóz i muflonów, o której zakaźnej (pasażowalnej) naturze wiadomo od czasu klasycznych eksperymentów Cuille i Chelle przeprowadzonych w 1936 roku⁽¹⁾. Alfons Jakob z Uniwersytetu w Hamburgu i Hans G. Creutzfeldt z Uniwersytetu w Breslau (Wrocław) opisali CJD w latach dwudziestych. Weryfikacja archiwalnych preparatów histopatologicznych wykonanych przez Jakoba wykazała, że jedynie dwa z jego 5 przypadków odpowiadały CJD we współczesnym rozumieniu; przypadek opisany przez Creutzfeldta nie był przypadkiem sCJD. W 1930 roku von Meggendorfer opisał pierwszy przypadek fCJD w rodzinie Backer w Niemczech⁽²⁾. W roku 1957 D. Carleton Gajdusek

(Nagroda Nobla z 1976 r.) i Vin Zigas odkryli kuru w niedostępnych górach (Eastern Highlands) Papui-Nowej Gwinei⁽³⁾. W 1966 roku przepasażowano kuru na szympansy po długim okresie inkubacji, sięgającym 2 lat, tym samym udowadniając, że choroba „neurozwyrodnieniowa” człowieka może być spowodowana „wirusem” (czynnikiem infekcyjnym) o działaniu powolnym, tak jak to sugerował islandzki patolog weterynaryjny Björn Sigurdsson już w 1954 roku⁽⁴⁾. W 1968 r. przepasażowano na naczelnę CJD⁽⁵⁾, a w 1981 r. chorobę Gerstmann-Sträusslera-Scheinkera⁽⁶⁾. Listę chorób człowieka zamknęła odkryta w 1986 r. przez Lugaresi i wsp.⁽⁷⁾ śmiertelna rodzinna bezsenność (*fatal familial insomnia*, FFI)⁽⁸⁾. Pomimo klasyfikowania TSE jako chorób wywołanych „wirusem powolnym”, nigdy nie udało się takiego wirusa wyizolować, ani uwidocznnić w mikroskopie elektronowym. Próby wyizolowania infekcyjnego DNA lub RNA również zakończyły się porażką. Podsumowując stan badań, w roku 1982 Stanley B. Prusiner sformułował hipotezę „prionu” (akronim od *proteinaceous infectious particle* z przestawionym samogłoskami) sugerującą, że czynnik infekcyjny *scrapie* składa się jedynie z białka, jest więc odmienny od wszystkich znanych wirusów lub wiroidów zawierających DNA lub RNA⁽⁹⁾. Białko takie (*prion protein*, PrP) odkryto w tym samym roku, a w trzy lata później w laboratorium Charlesa Weissmanna w Zürichu sklonowano gen *PrP* (u człowieka: *PRNP*). Okazało się, że jest to gen komórkowy (a zatem obecny także w niezainfekowanym organizmie), którego produktem jest komórkowa izoforma PrP^c („c” od *cellular*), która, konwertując w izoformę „scrapie” (PrP^{Sc} lub PrP^d, „d” od *disease*) staje się „czynnikiem infekcyjnym”, czyli *bona fides* prionem (prion jest agregatem PrP^d). PrP^c posiada identyczną sekwencję aminokwasów z PrP^d, różni się natomiast konformacją przestrzenną: PrP^c zawiera trzy α -helikoidy i dwie β -nici, a PrP^d ma konformację głównie arkusza β , tworząc tzw. helisę- β . Chociaż hipoteza prionu nigdy nie została formalnie udowodniona, nie udało się bowiem skonstruować „prionu”, np. metodami inżynierii genetycznej, została ona uhonorowana Nagrodą Nobla dla Stanleya B. Prusiner w 1997 roku. Istnieje możliwość konwersji PrP^c w PrP^d *in vitro* w systemie bezkomórkowym, ale nie towarzyszy jej tworzenie infekcyjności *de novo*, co, przynajmniej formalnie, umożliwia postulowanie istnienia dotychczas niezidentyfikowanego czynnika infekcyjnego.

BIOLOGIA MOLEKULARNA TSEs

Choroby wywołane przez priony są ściśle związane z ekspresją fizjologicznej formy białka prionu (PrP^c) i akumulacją konformacyjnie zmienionej proteazoopornej formy nieprawidłowej (PrP^{Sc} lub PrP^d)⁽¹⁰⁾. Konformery te mają identyczną sekwencję aminokwasową, różnią się zaś strukturą przestrzenną i właściwościami fizykochemicznymi (tabela 1). PrP^c człowieka składa się z 253 aminokwasów, spośród których 22 aminokwasy na N-końcu stanowią sekwencję sygnałową dla translokacji, zaś 23 aminokwasy na C-końcu zastępowane są przez glikozylowaną kotwicę fosfatydyloinozytolową (*glycosylphosphatidylinositol anchor*, GPI) wiążącą białko z powierzchnią błony komórkowej. W części aminowej białka znajduje się region oktapeptydowych powtarzających się sekwencji (*octapeptide repeats*), bogatych w prolinę i glicynę; jest to najbardziej konserwatywny fragment PrP. Ta część białka nie posiada wyraźnej struktury i prawdopodobnie wiązanie przez oktapeptydy ligandu umożliwia przyjęcie stabilnej struktury trzeciorzędowej. C-końcowy region białka przyjmuje strukturę globularną, zawiera bowiem 3 α -helisy i 2 krótkie antyrównoległe β -nici. Dwie dłuższe α -helisy związane są mostkiem dwusiarczkowym. Związane z asparaginą w pozycjach 181 i 197 oligosacharydy utrzymują strukturalną stabilność cząsteczki białka.

Podczas biosyntezy cząsteczki PrP podlegają translokacji przez błony retikulum endoplazmatycznego (ER) i trafiają do struktur aparatu Golgiego, transportowane są do powierzchni błony komórkowej, z którą wiążą się poprzez GPI. Z powierzchni błony komórkowej cząsteczka PrP^c przedostaje się poprzez kaweole lub pęcherzyki klatrynowe do wnętrza komórki, gdzie, związana z GPI, może ulec albo konwersji do PrP^{Sc}, albo degradacji. Wyznaczenie PrP^c do konwersji następuje prawdopodobnie wkrótce po zsyntetyzowaniu cząsteczki i polega na wstępnych zmianach konformacji oraz nabyciu oporności na działanie fosfolipazy C. Następnie cząsteczka staje się nierozpuszczalna oraz oporna na działanie proteaz⁽¹¹⁾. Wstępne etapy konwersji związane są ze strukturami ER, podczas gdy ostateczne formowanie PrP^{Sc} ma miejsce w podobnych do kaweoli domenach endocytarnych⁽¹²⁾. W procesie międzykomórkowego transportu PrP^{Sc} uczestniczą eksosomy. Wykazano ponadto, że eksosomy komórek zakażonych *scrapie*

Właściwości	PrP ^c	PrP ^{Sc}
Zawartość struktur α -helikalnych	~42%	~30%
Zawartość struktur β -wałdowych	~3%	~43%
Zawartość struktur <i>turn and coil</i>	~55%	~7%
Rozpuszczalność w łagodnych detergentach	rozpuszczalne	nierozpuszczalne
Wrażliwość na trawienie proteinazą K	wrażliwe	względnie odporne
Wrażliwość na fosfolipazę C	wrażliwe	względnie odporne

Tabela 1. Właściwości fizykochemiczne PrP^c i PrP^{Sc}

są infekcyjne⁽¹³⁾. PrP^{Sc} może akumulować się w lizosomach lub zewnątrzkomórkowo w blaszkach amyloidowych bądź jako „PrP^{Sc}” synaptyczne (patrz niżej). Choroby wywołane przez priony są zatem amyloidozami mózgowymi⁽¹⁴⁾.

Funkcja białka prionu pozostaje niewyjaśniona⁽¹⁵⁾. Miejscem szczególnie bogatym w białko prionu są synapsy. PrP zlokalizowano zarówno w elementach pre-, jak i postsynaptycznych^(16,17). O istotnej funkcji białka prionu świadczy znaczny stopień konserwatywności jego sekwencji pomiędzy gatunkami. Z drugiej strony, u myszy pozbawionych funkcjonalnej kopii genu (*Prn-p^{0/0}*) dla białka prionu nie obserwowano zasadniczych zmian w rozwoju, ale wydaje się, że bierze ono bliżej nieokreślony udział w embriogenezie⁽¹⁸⁾. Prawdopodobne jest więc istnienie mechanizmów kompensujących utratę białka prionu. Do innych potencjalnych funkcji PrP^c zalicza się: funkcję cytoprotekcyjną w stosunku do apoptozy i/lub stresu oksydacyjnego oraz sygnalizację przez błonową z udziałem PI3/Akt⁽¹⁵⁾. Proponuje się, że utratę funkcji PrP może maskować pokrewne strukturalnie białko shadoo (sho)^(19,20).

Wiele dowodów wskazuje, że białko prionu w warunkach *in vivo* jest metaloproteiną wiążącą jony miedzi. Funkcją

PrP^c może być ochrona innych białek przed wiązaniem jonów miedzi lub transport do presynapsy miedzi związanej przez PrP^c podlegające endocytozie. Związanie jonów miedzi stymuluje bowiem endocytozę PrP^c⁽²¹⁾.

Wśród czynników determinujących różnorodność fenotypową chorób prionowych decydującą rolę pełni gen kodujący białko prionu (*PRNP*). Zlokalizowany na krótkim ramieniu chromosomu 20 *PRNP* składa się z 16 tysięcy par zasad i podzielony jest na 2 eksony, przy czym cała otwarta rama odczytu (ORF) znajduje się w drugim eksonie. Udokumentowano sprzężenie pojawiających się w obrębie otwartej ramy odczytu (sekwencji kodującej białko) *PRNP* mutacji z rodzinnymi formami CJD, GSS oraz FFI. Listę opisanych w pasażowalnych encefalopatiach gąbczastych mutacji zawiera tabela 2.

Poza mutacjami na fenotyp choroby, jak również na podatność na jatrogenne i sporadyczne formy CJD, modulujący wpływ wywierają miejsca polimorficzne. Najlepiej poznanym miejscem polimorficznym w genie *PRNP* jest kodon 129 kodujący metioninę (ATG) lub walinę (GTG). W populacjach Europy około 51% osób to heterozygoty MV, 38% to homozygoty MM, a pozostałe 11% to homozygoty VV^(10,22). Homozygotyczność w kodonie 129 predysponuje do rozwoju jatrogennych i sporadycznych

Kodon	Aminokwas	
	prawidłowy	substytucja
68	Pro	Pro
102	Pro	Leu
105	Pro	Leu
105	Pro	Thr
117	Ala	Val
145	Tyr	STOP
160	Gln	STOP
171	Asn	Ser
178	Asp	Asn
180	Val	Ile
183	Thr	Ala
187	His	Arg
188	Thr	Arg
188	Thr	Lys
196	Glu	Lys
198	Phe	Ser
200	Glu	Lys
202	Asp	Asn
203	Val	Ile
208	Arg	His
210	Val	Ile
211	Glu	Gln
212	Gln	Pro
212	Gln	Gln
217	Gln	Arg
219	Glu	Lys
228	Arg	Arg
230	Ser	Ser
232	Met	Arg
232	Met	Thr
238	Pro	Ser

Tabela 2. Mutacje PRNP wywołujące rodzinne postaci TSEs

form CJD – w obu tych grupach dominuje genotyp homozygotyczny pod względem kodonu 129⁽²³⁾. W tym świetle ciekawie przedstawia się grupa chorych z wariantem CJD (vCJD), którego etiologię wiąże się bezpośrednio z epidemią encefalopatii gąbczastej bydła, BSE. Wszyscy dotychczas przebadani chorzy są bowiem homozygotyczni pod względem metioniny w kodonie 129⁽²⁴⁾. Poza polimorfizmem kodonu 129, sekwencja promotora *PRNP* ma również zasadnicze znaczenie⁽²⁵⁻²⁷⁾.

Próby wyjaśnienia mechanizmu molekularnego patogennego działania mutacji dowiodły, że zmutowane białko PrP^{Sc} wykazuje nieprawidłowe połączenie z błoną komórkową. Trawienie fosfolipazą C (PIPLC) jest dużo mniej efektywne w stosunku do białek zmutowanych. Na tej podstawie sformułowano hipotezę o istnieniu drugiego mechanizmu wiązania z błoną komórkową właściwego dla form zmutowanych, funkcjonującego po przecięciu GPI kotwicy⁽²⁸⁾.

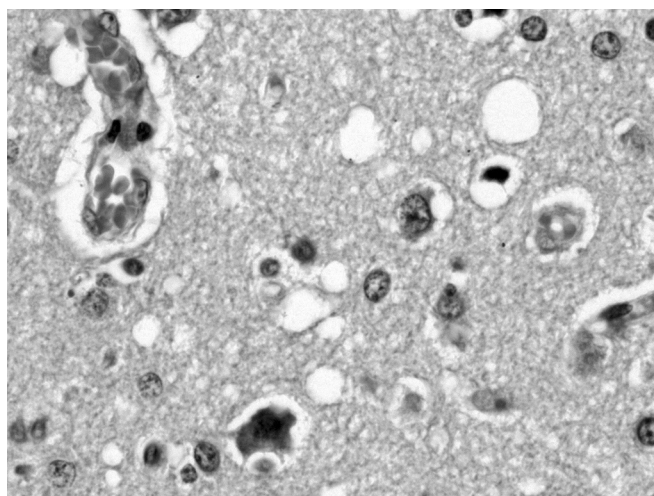
Ostatnio wykazano, że niektóre mutacje wpływają na transport PrP, blokując dostarczanie białka na powierzchnię błony komórkowej, i powodują jego akumulację w retikulum endoplazmatycznym (ER). Białka pozostałe w strukturach ER podlegają odwrotnej translokacji, a następnie degradacji w proteasomach⁽²⁹⁾. Innym proponowanym mechanizmem wpływu mutacji na patogenezę chorób prionowych jest wywoływanie zmian w metabolizmie PrP. Białko prionu jest bowiem syntetyzowane w trzech formach: sekrecyjnej i dwóch śródbłonowych, Ctm i Ntm, których końce – odpowiednio karboksylowy i aminowy – są skierowane do światła retikulum plazmatycznego. Steżenie Ctm i Ntm jest jednak minimalne, natomiast w bezkomórkowym systemie translacji białka, zawierającego związaną z fenotypem GSS mutację A117V, wykazano wzrost ilości syntetyzowanych form transmembranowych, szczególnie wysoce neurotoksycznej formy Ctm, w porównaniu z białkiem typu dzikiego⁽³⁰⁾.

Kolejnym postulowanym mechanizmem jest zwiększenie wiązania glikozaminoglikanów⁽³¹⁾. Wszystkie te mechanizmy są jednak bardziej niż hipotetyczne.

Ogromne zainteresowanie wzbudza opisany kilka lat temu *locus Prnd* położony u myszy o 16 kb, a u człowieka o 27 kb w kierunku 3' od genu kodującego białko prionu. Gen ten koduje 179-aminokwasowe białko nazwane doppel (Dpl), wykazujące 25% homologię z białkiem prionu. W genie *Prnd* zidentyfikowano kilka polimorfizmów (Met174Thr; Thr26Met; Pro56Lys; Thr174Thr), jednakże nie wykazano związku żadnego z nich z etiopatogenezą pasażowalnych encefalopatii gąbczastych⁽³²⁾. Wykryto natomiast różnice w częstości występowania genotypów w polimorficznym kodonie 174 wśród chorych z chorobą Alzheimera o wczesnym i późnym początku⁽³³⁾.

BADANIE NEUROPATOLOGICZNE I KLASYFIKACJA

Obraz makroskopowy OUN jest z reguły prawidłowy; u niektórych chorych opisywano nawet znaczny zanik. Klasyczna triada badania neuropatologicznego obejmuje zmiany gąbczaste, astrocytozę i zaniki neuronów; wszystkie trzy zjawiska cechuje znaczna zmienność i w niektórych przypadkach charakteryzujące się rozległym zniszczeniem kory (*burnt-out cases*) zmiany mogą być ograniczone jedynie do nasilonej reakcji astrocytarnej. Badanie mikroskopowe wykrywa zmiany gąbczaste pod postacią zlewających się, przypominających „morule” wakuoli w głębokich warstwach kory (rys. 1); stwierdza się je nawet w przypadku badanym po ekshumacji⁽³⁴⁾. Dla odmiany, wakuolizacja powierzchownych warstw jest wynikiem albo zmian autolitycznych, albo charakteryzuje zespoły otępienne czołowo-skroniowe, w tym chorobę Picka i otępienie czołowo-skroniowe sprzężone z chromosomem 17 (*frontotemporal dementia and*



162 Rys. 1. Typowe zmiany gąbczaste w głębokich warstwach kory w przypadku CJD

parkinsonism linked to chromosome 17, FTDP-17), zaś obecność „wakuoli” wokół jąder neuronów lub/i komórek gleju jest wyrazem obrzęku mózgu lub zgoła artefaktem. Istnieje także sarkastyczne pojęcie „kaloryferowej” odmiany CJD – to jest mózgu, który zwykle w wyższej temperaturze otoczenia podlegał procesom autolizy, i w badaniu mikroskopowym charakteryzuje się obecnością dużych zlewających się jam. Warto wreszcie podkreślić, że nasilenie zmian gąbczastych jest zmienne – w korze mózgu obserwuje się obszary o bardzo nasilonej wakuolizacji, sąsiadujące z miejscami praktycznie takich zmian pozbawionymi; wakuolizacja może być także ograniczona do jednej półkuli mózgu⁽³⁵⁾. To ostatnie zjawisko może mieć praktyczne znaczenie przy ocenie preparatów pochodzących z biopsji mózgu (obecnie ponownie wykonywanej ze względu na próby leczenia polisulfonianem pentosan, *pentosan sulfate*).

W badaniu ultrastrukturalnym wakuole znajdują się w obrębie elementów neuronalnych, zwykle dendrytów. Są otoczone pojedynczą lub zdwojoną błoną i zawierają wakuole wtórne (wakuole wewnątrz wakuoli) oraz amorficzny materiał nieznanego pochodzenia.

Masters i Richardson⁽³⁶⁾ odróżnili „zmiany gąbczaste” (*spongiform change*) od „stanu gąbczastego” (*spongiform status*). Ten ostatni termin definiuje znaczne ubytki neuronów i neuropilu zastępowanego przez rozległe (do 100 μm) przestrzenie położone zewnątrzkomórkowo (rys. 6). Charakterystyczną cechą stanu gąbczastego jest masywna reakcja astrocytarna.

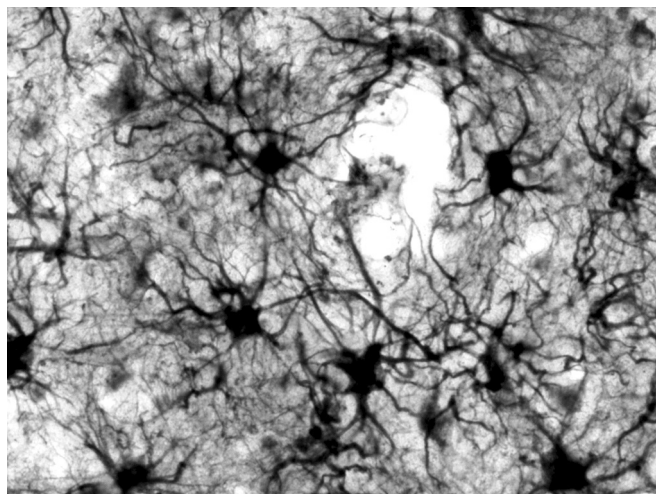
Zmianom gąbczastym w CJD towarzyszą zaniki neuronów i nasilona reakcja astrocytarna. Klasycznie astrocytozę wykrywa się metodami impregnacyjnymi wg Cajala (rys. 2) lub Holzera (ta ostatnia jest szczególnie użyteczna do uwidoczniania przerosłych astrocytów w skrawkach półkulowych)^(37,38). W korze mózgu astrocytoza z reguły obejmuje głębokie warstwy, towarzysząc zmianom gąbczastym; dominują formy gemistocytarne

astrocytów. W mózdku typowo występuje rozplem gleju Bergmanna i komórek Fananasa (inna nazwa glej pióropuszkowy lub lofogliocyty).

Niekiedy spotyka się słabo nasilone okołonaczyniowe nacieki zapalne, prawdopodobnie bez znaczenia patogenetycznego⁽³⁹⁾.

Zmianą typową dla CJD są ubytki neuronów, ale brak jest badań morfometrycznych formalnie potwierdzających ten klasyczny punkt widzenia, za wyjątkiem badań jądra podstawnego Meynerta, dostarczającego większości unerwienia cholinergicznego dla przodomózgowia^(40,41). Z kolei formacja hipokampa jest rzadko zajęta⁽⁴²⁾, aczkolwiek znane są przypadki z zajęciem tej struktury neuroanatomicznej⁽⁴³⁾. Guentchev i wsp.⁽⁴⁴⁾ przeprowadzili badania morfometryczne formacji hipokampa: w rejonie CA1-4 zmiany gąbczaste są mniej nasilone niż w innych obszarach neuroanatomicznych; w 15/26 blozków zmiany gąbczaste i akumulacja PrP^d były najbardziej nasilone w przedpodkładce (*presubiculum*), słabiej w obrębie podkładki (*subiculum*), a najslabiej – w rejonie CA1-4.

W korze mózgu spotyka się balonowato rozdęte, achromatyczne neurony gromadzące masy neurofilamentów^(45,46). Poza ekspresją białek triady neurofilamentów neurony te są immunododatnie dla αB -kryształiny i innych białek szoku termicznego. W Japonii rozdęte balonowato neurony spotyka się znacznie częściej w panencefalopatycznej postaci CJD niż w klasycznej odmianie tej choroby⁽⁴⁷⁾. Niewielki odsetek neuronów wykazuje delikatną cytoplazmatyczną ekspresję synaptofizyny, zaś 20 do 30% neuronów jest ubikwitynoimmunododatnia⁽⁴⁷⁾. Ubikwityna jest zawarta nie tylko w balonowatych neuronach, ale także w neuropilu, gdzie występuje pod postacią punktowych złogów, co przypomina tzw. „synaptyczną” immunoreaktywność PrP⁽⁴⁸⁾. Struktury ubikwitynoimmunododatnie opisuje się poza tym wokół blaszek amyloidowych, prawdopodobnie odpowiadają one tutaj dystroficznym neurytom^(48,49).



Rys. 2. Astrocyty impregnowane metodą Cajala. Przypadek CJD ze zbiorów Klinicznego Instytutu Neurologii, Wiedeń, Austria

Populacją neuronów zajętych procesem zwyrodnieniowym w CJD są neurony immunoreaktywne dla parwalbuminy, których utrata może sięgać 92%^(44,50,51).

Osobnym zagadnieniem są zmiany dendrytów komórek Purkiniego, na które składają się ich poziome lub skośne położenie oraz rozbudowana sieć wtórnych rozgałęzień, tworzących tzw. układy typu *antler* lub *staghorn*: pierwsza nazwa odzwierciedla podobieństwo do poroża jeleni, druga do widłaka (rodzaj rośliny)⁽⁵²⁾. Posługując się metodą Golgiego, Berciano i wsp.⁽⁵³⁾ opisali całą gamę zmian komórek Purkiniego: wielobiegunowość przy obecności kilku (a nie jednego) podstawowych dendrytów; horyzontalne ułożenie podstawowych gałęzi dendrytów; ubytek terminalnych dendrytów oraz ubytek kolców (obszary połączeń synaptycznych na dendrytach), wreszcie obecność „żylakowatych” pogrubień na dendrytach.

W 10-15% przypadków CJD występują blaszki. W CJD blaszki amyloidowe są praktycznie tożsame z blaszkami kuru (stąd nazwa blaszki typu kuru; *kuru plaques*; rys. 3). Chou i Maritt⁽⁵⁴⁾, którzy pierwsi opisali blaszki typu kuru w CJD, wykryli je w warstwie komórek ziarnistych, istocie białej i w warstwie drobinowej mózdku. Blaszkki typu kuru mają charakterystyczny „gwieździsty” kształt, są PAS-dodatnie, kongofilne, wykazują dwuomność w mikroskopie polaryzacyjnym po zabarwieniu czerwienią Kongo i fluorescencję po zabarwieniu tioflawiną S (są to *ex definitione* cechy wszystkich amyloidów odzwierciedlające typową konformację arkusza- β). W badaniu ultrastrukturalnym blaszki składają się z gwieździste ułożonych włókien amyloidu. W otoczeniu blaszek obserwuje się astrocyty, a wewnątrz komórki mikrogleju^(55,56). W serii liczącej 300 przepaszowanych przypadków CJD, zgromadzonych w Narodowym Instytucie Zdrowia, Bethesda, USA⁽⁵⁷⁾, blaszki amyloidowe odnotowano jedynie w 5% w mózdku, a w dodatkowych kilku procentach także w korze mózgu. Długość choroby u chorych z blaszkami (9 miesięcy)

nie odbiegała od średniej dla całej grupy. W mózdku spotyka się je głównie w warstwie ziarnistej i warstwie zwojowej (komórek Purkiniego), inaczej niż w GSS, gdzie blaszki występują także w warstwie drobinowej mózdku. W nielicznych przypadkach CJD blaszki znajdują się również w korze mózgu i jądrach podkorowych^(6,58).

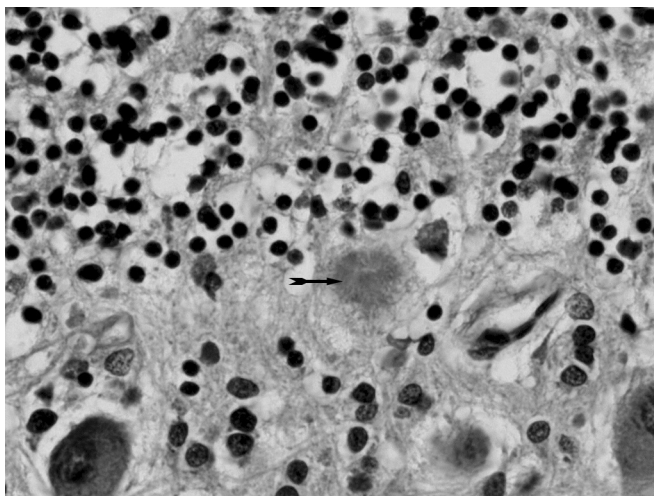
STRUKTURY TUBULOPEŁCZERZYKOWE

Struktury tubulopęcherzykowe (*tubulovesicular structures*, TVS) są to kuliste lub cylindryczne twory o średnicy około 35 nm (rys. 4), swoiste dla wszystkich TSEs^(59,62). Struktury te występują w rozdętych zakończeniach neuronalnych, głównie w dendrytach. Obserwowane w terminalach aksonalnych, są wymieszane wówczas z pęcherzykami synaptycznymi. W eksperymentalnych modelach TSEs u gryzoni odnotowano TVS tworzące parakrystaliczne układy (*paracrystalline arrays*)^(63,64). Liczba zajętych przez TVS zakończeń neuronalnych dobrze koreluje z mianem infekcyjności. Identyczne struktury obserwowano w hodowlach komórkowych zakazonych CJD⁽⁶⁵⁾. Dla tych, którzy nie są zwolennikami teorii prionu, TVS mogą być korelatem ultrastrukturalnym dotychczas niewyzolowanego czynnika infekcyjnego⁽⁶⁶⁾.

IMMUNOHISTOCHEMICZNE WYKRYWANIE PRP

Wykorzystanie i znaczenie

Funkcja prawidłowej izoformy białka pionu (PrP^c), będącej molekularnym „warunkiem koniecznym” wystąpienia chorób wywołanych przez priony, jest niejasna. Z pomocą immunohistochemii i innych metod molekularnych PrP^c wykrywa się głównie w tkance nerwowej, w tym w neuronach⁽⁶⁷⁾ i w komórkach gleju⁽⁶⁸⁾; inne narządy (np. macica, łożysko, grasica, serce, mięśnie, przewód pokarmowy) również zawierają znaczne ilości PrP^c⁽⁶⁹⁾. Upregulacja PrP^c wydaje się mieć znaczenie



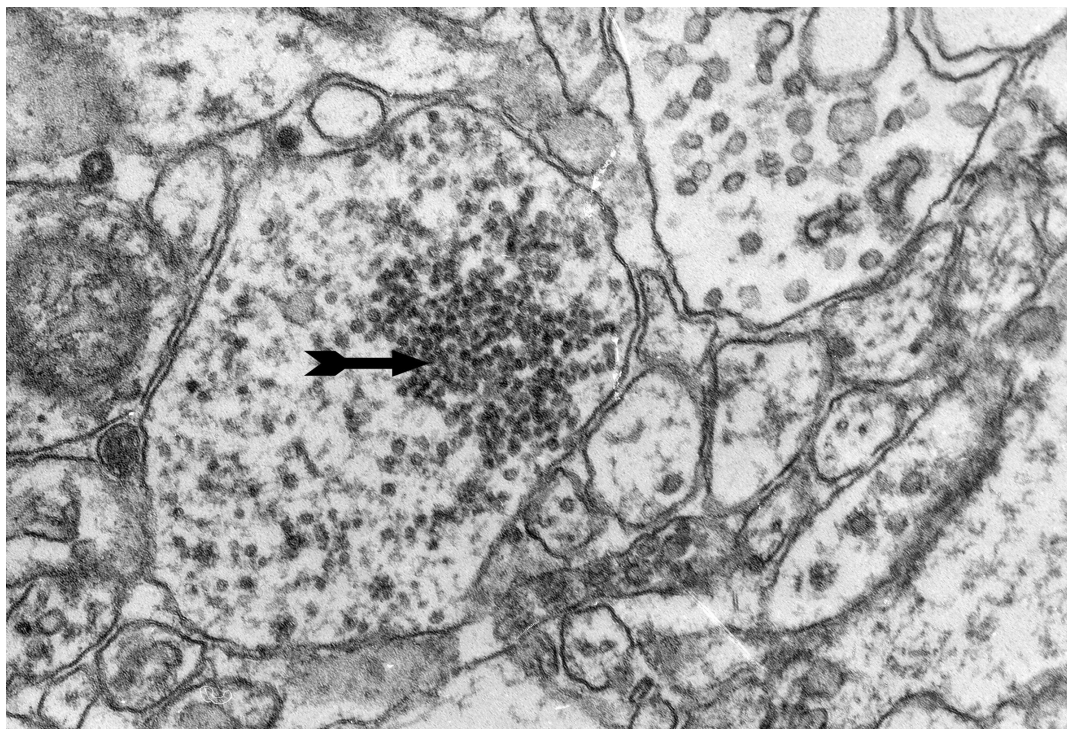
164 Rys. 3. Typowa blaszka amyloidowa (strzałka) w przypadku CJD

w chorobach zapalnych mięśni⁽⁷⁰⁾, skóry⁽⁷¹⁾ oraz wątroby⁽⁷²⁾, a także odgrywać rolę zarówno w chorobie Alzheimera, jak i w chorobach wywołanych przez priony⁽⁷³⁾. Patologicznie zwinęte (*misfolded*) PrP^d odkłada się w OUN we wszystkich chorobach wywołanych przez priony i stanowi najistotniejszy marker diagnostyczny tej grupy jednostek chorobowych. Do rutynowego wykrywania PrP^d w celach diagnostycznych używa się takich metod, jak immunohistochemia (IHC), immunobloting lub ELISA, wykonywanych na próbkach tkanek chorych uzyskanych podczas autopsji lub tkanek zwierząt rzeźnych (wykonywane w całej Unii Europejskiej testowanie krów na BSE i owiec na *scrapie*). Immunohistochemiczne wykrywanie PrP^d stało się niezbędnym uzupełnieniem neuropatologicznego rozpoznania chorób wywołanych przez priony, szczególnie w przypadkach o niejednoznacznych zmianach histopatologicznych^(74,75). Badanie to jest wykonywane na rutynowo utrwalanych w formalinie i zatapianych w parafinie tkankach, aczkolwiek bywa kapryśnię i należy zawsze rozważyć możliwość wystąpienia błędów. Warto zaznaczyć, że tak jak w przypadku zmian gąbczastych, akumulacja PrP^d może być ogniskowa i, rzadko, wykrycie PrP^d może wymagać barwienia wielu blozków. Niestety, rutynowa IHC PrP^d może dostarczyć wyników negatywnych w wyjątkowych przypadkach, szczególnie w FFI⁽⁷⁶⁾. Niektóre ostatnio opracowane techniki, jak PET blot (*paraffin-embedded tissue blot*)⁽⁷⁷⁾ lub utrwalanie w utrwalaczu Carnoya⁽⁷⁸⁾, są obiecującymi alternatywami służącymi podwyższeniu czułości wykrywania PrP^d. Jednak w przeprowadzonym na skalę europejską badaniu neu-

ropatologicznym w chorobach wywołanych przez priony⁽⁷⁹⁾ i obejmującym tkanki od ponad 1000 chorych, wykryto jedynie 2 przypadki FFI, w których badanie IHC nie wykazało PrP^d.

Biorąc pod uwagę długi okres inkubacji, co czyni próbę eksperymentalnego pasażu choroby niepraktyczną, immunohistochemiczne wykrywanie PrP^d jest traktowane jako zastępczy (*surrogate*) marker występowania infekcyjności w tkankach obwodowych, które są istotne dla oceny ryzyka zakażenia, np. w tkance limfatycznej⁽⁸⁰⁾ lub w obwodowym układzie nerwowym^(81,82). Co więcej, PrP^d jest istotnym markerem rozwoju, szerzenia się i topografii zmian patologicznych, aczkolwiek ilość i dystrybucja PrP^d nie zawsze korelują z typem i nasileniem lokalnego uszkodzenia tkanek^(76,83). W sekwencyjnym badaniu eksperymentalnym, obejmującym przebieg w czasie oraz nasilenie zmian i IHC PrP^d u myszy inokulowanych GSS, akumulacja PrP^d nie poprzedzała, ale następowała po pojawianiu się zmian gąbczastych w niektórych obszarach neuroanatomicznych⁽⁸⁴⁾. Ogniskowa akumulacja PrP^d wymaga ogniskowej obecności elementów neuronalnych, ale nie glejowych: w preegzystujących zmianach, np. w ogniskach udarowych, w których elementy neuronalne zostały ogniskowo zniszczone i zastąpione blizną glejową, akumulacja PrP^d nie występuje⁽⁸⁵⁾.

PrP^d i infekcyjność nie są rozłożone jednolicie w organizmie zakażonego gospodarza. Można wyróżnić tutaj dwa zasadnicze wzorce. W pierwszym detekcja PrP^d i infekcyjności ogranicza się głównie do OUN (mózg, rdzeń kręgowy i część oka, zwoje trójdzielne i przykręgowce). Ten wzorec jest typowy dla sCJD, jCJD, fCJD



Rys. 4. Zgrupowanie struktur tubulopęcherzykowych w przypadku vCJD

i innych genetycznie uwarunkowanych chorób wywołanych przez priony (GSS, FFI) oraz dla BSE u krów. W drugiej grupie PrP^d i infekcyjność obejmują także tkanki obwodowe, szczególnie układ limfatyczny^(86,87); taki wzorec jest charakterystyczny dla vCJD, naturalnej i eksperymentalnej *scrapie* u owiec oraz dla przewlekłej choroby wyniszczającej (*chronic wasting disease*, CWD). We wszystkich natomiast chorobach wywołanych przez priony większość PrP^d i infekcyjności znajduje się w klinicznej fazie choroby lub w późnej fazie okresu inkubacji w OUN. Dystrybucja PrP^d i infekcyjności, w zależności od gatunku i fenotypu choroby, jest jednym z istotnych czynników w ocenie ryzyka zakażenia.

Technika i możliwe błędy

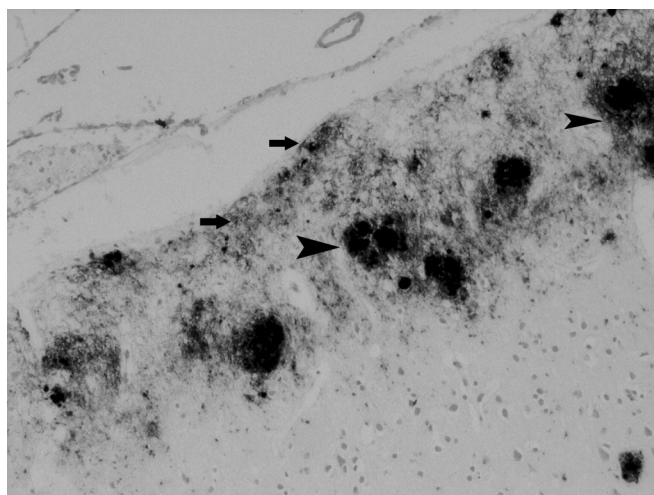
Ponieważ żadne obecnie używane przeciwciała anti-PrP nie rozróżniają PrP^c i PrP^d, specjalne traktowanie tkanek w celu usunięcia immunoreaktywności PrP^c, analogicznie do zastosowania proteiny K w technice Western blotu, jest niezbędne dla rozpoznania chorób wywołanych przez priony. Najsilniejszy i najbardziej powtarzalny sygnał dla tkanek utrwalonych w formalinie i zatopionych w parafinie uzyskuje się, stosując protokół, w którym wykorzystuje się kwas mrówkowy (*formic acid*), tiocyjanek guanidyny (*guanidine thiocyanate*) oraz hydrolityczne autoklawowanie⁽⁸⁸⁾. Proponowano niewielkie modyfikacje tego protokołu⁽⁸⁹⁾, ale nie są one istotne dla uzyskania optymalnego barwienia⁽⁹⁰⁾. Niekiedy obserwuje się rozlane, nieswoiste barwienie się perikarionów neuronów, dystroficznych neurytów, Aβ amyloidu i NFT, będące prawdopodobnie wynikiem niecałkowitego usunięcia immunoreaktywności PrP^c. Diagnostyczna interpretacja pozytywnej reakcji powinna być dokonywana przez doświadczonego neuropatologa i musi brać pod uwagę morfologię sygnału. Przeciwciała 6H4 i 12F10 nie dają uprzednio wymienionych nieswoistych reakcji, a zatem mniej prawdopodobnie rozpoznają PrP w IHC⁽⁹⁰⁾.

Wzorce i dystrybucja akumulacji PrP

Charakterystyczne wzorce akumulacji PrP^d to wzorec synaptyczny (rys. 5), najtrudniejszy do uwidocznienia, nieregularny/okołowakuolarny (*patchy/perivacuolar*), oraz blaszkowy; wzorce mogą nakładać się w indywidualnym mózgu⁽⁷⁴⁾; niekiedy silnie zaznaczone złogi okołoneuronalne (*perineuronal*) otaczają perikariony i wypustki neuronów. Odsetek występowania poszczególnych wzorców jest różny dla mózgu i mózdzku⁽⁸³⁾. Wzorec synaptyczny i blaszki jednordzeniowe (*unicentric*) występują zarówno w CJD, jak i w GSS, a mnogie blaszki wielordzeniowe są charakterystyczne dla GSS⁽⁸⁷⁾. Złogi blaszkopodobne są jedynym typem akumulacji PrP^d, który rozciąga się w obręb podkorowej istoty białej⁽⁸³⁾, i są częstsze niż prawdziwe zwarte blaszki kuru, dobrze widoczne nawet bez badania IHC. Blaszkki barwią się także metodą PAS, błękitem alcjanu, czerwienią Kongo (barwienie zanika po zastosowaniu kwasu mrówkowego) i tioflawiną S. Blaszkki typu kuru występują w niewielkim odsetku przypadków sCJD i są najczęstsze w korze mózdzku, gdzie zwykle ograniczają się do warstwy komórek ziarnistych. Podczas gdy bardzo rzadko blaszki kwitnące (*florid* lub *daisy plaques*) obserwuje się w innych chorobach wywołanych przez priony⁽⁸³⁾, duża ich liczba jest ograniczona do vCJD. Tak jak dla zmian gąbczastych, typ i topografia złogów PrP w sCJD zależy od wielkości fragmentu PrP^d (21 lub 19 kDa) i od polimorfizmu kodonu 129 genu *PRNP*^(91,92).

Nowe wzorce złogów PrP w obwodowym układzie nerwowym i w ścianie naczyń

Ziarnisty wzorec neuronalny (*granular ganglionic*) oraz delikatne złogi okołoaaksonalne zostały opisane w rdzeniu kręgowym i w zwojach autonomicznych, korzeniach rdzeniowych a także w obwodowym układzie nerwowym w rzadkich przypadkach chorób wywołanych przez priony⁽⁸²⁾ i w eksperymentalnej *scrapie*⁽⁸¹⁾. W sCJD i w vCJD znaleźliśmy także, posługując się zarówno IHC, jak



166 Rys. 5. Przypadek GSS. Poza licznymi blaszkami (główki strzałek) widoczne zgrupowanie ziaren odczynu synaptycznego (strzałki)

i PET blotem, złoży PrP w ścianach naczyń. Stosując podwójną immunofluorescencję, złoży te kolokalizują z HLA-DR i białkiem S-100 w błonie wewnętrznej (*intima*), będąc komponentem naczyniowej sieci komórek dendrytycznych oraz odzwierciedlając obecność HLA-DR i CD-68-immunopozytywnych makrofagów intymy i medii. Mobilne, PrP-immunopozytywne komórki ściany naczyń mogą uczestniczyć w szerzeniu się PrP^d i prawdopodobnie infekcyjności⁽⁹³⁾.

KLASYFIKACJA sCJD

W literaturze spotykamy CJD pod ponad 80 synonimami⁽⁹⁴⁾. Daniel⁽⁹⁵⁾ wydzielił następujące podtypy CJD: **klasyczny typ korowo-prążkowo-rdzeniowy** (Jakoba), który charakteryzuje obecność zespołu otępiennego z objawami piramidowymi i pozapiramidowymi; **typ Heidenhaina**⁽⁹⁶⁾, ze ślepotą korową i zajęciem płata potylicznego; **typ rozlany**, obejmujący korę i istotę podkorową w sposób rozlany; **typ ataktyczny** (zespół Betty Brownell)⁽⁹⁷⁾, obejmujący głównie mózdzek. Siedler i Malamud⁽⁹⁸⁾ oraz Malamud⁽⁹⁹⁾ wyróżnili typy: korowy, korowo-prążkowy, korowo-prążkowo-mózdkowy, korowo-rdzeniowy i korowo-czarny. Kryteria diagnostyczne TSE przedstawiają się następująco:

1. *Samoistna (sporadyczna) CJD*
 - 1.1. *Prawdopodobna CJD* [postępujące otępienie i typowe EEG (rys. 6), z co najmniej dwoma z następujących objawów]:
 - mioklonie,
 - zaburzenia widzenia lub zaburzenia mózdkowe,
 - zaburzenia piramidowe/pozapiramidowe,
 - mutyzm kinetyczny;
 - 1.2. *Możliwa CJD* (jak 1.1., ale bez typowego EEG lub z nietypowym EEG i czasem trwania choroby poniżej dwóch lat);
 - 1.3. *Definitywna CJD*
 - typowy obraz neuropatologiczny lub/i
 - stwierdzenie złożeń PrP (immunohistochemicznie) lub/i PrP opornego na proteinazę K (Western blot), lub/i włókienek powiązanych ze *scrapie* (SAF; ultrastrukturalnie);
2. *Przepasazowana (iCJD)*
 - postępujący zespół mózdkowy u chorych leczonych preparatami przysadki mózgowej (hormon wzrostu, gonadotropiny),
 - samoistna CJD z innym rozpoznaniem czynnikiem ryzyka (np. przeszczep oponowy);
3. *fCJD*
 - definitywna CJD z definitywną lub prawdopodobną CJD w pierwszym stopniu pokrewieństwa,
 - schorzenie neuropsychiatryczne z udokumentowaną mutacją genu kodującego PrP (*PRNP*);
4. *GSS*

- w rodzinach z dziedziczną autosomalnie dominującą ataksją i/lub otępieniem,
- encefalo(mielo)patia z blaszkami wielordzeniowymi w badaniu neuropatologicznym;

5. *FFI*

- zwyrodnienie wzgórza z ogniskowymi zmianami gąbczastymi;

6. *Kuru*

- w populacji Fore.

Wielkość PrP^d na żelu wynosi 21 (typ 1 PrP) lub 19 (typ 2 PrP) kDa. Korelacja typu PrP z polimorfizmem kodonu 129 *PRNP* (129^{Met} lub 129^{Val}) umożliwia nową klasyfikację TSE⁽⁹¹⁾. Ponieważ kodon 129 genu *PrP* (*PRNP*) jest polimorficzny, w kodonie 129 (walina lub metionina) istnieje 6 kombinacji wielkości prążka na żelu (typ 1 lub 2 PrP) i stanu kodonu 129: **MM1** (typ 1 PrP sprzęgnięty z homozygotycznością kodonu 129^{Met/Met}), **MV1** (typ 1 PrP sprzęgnięty z heterozygotycznością kodonu 129^{Met/Val}), **VV1** (typ 1 PrP sprzęgnięty z homozygotycznością kodonu 129^{Val/Val}), **MM2** (typ 2 PrP sprzęgnięty z homozygotycznością kodonu 129^{Met/Met}), **MV2** (typ 2 PrP sprzęgnięty z heterozygotycznością kodonu 129^{Met/Val}), **VV2** (typ 2 PrP sprzęgnięty z homozygotycznością kodonu 129^{Val/Val}). Kombinacje te korelują z obrazem klinicznym sCJD, umożliwiając nową klasyfikację choroby (tabela 3).

Z powyższych danych można wyprowadzić kilka uogólnień. Chorzy **VV2** i **MV2** chorują wcześniej niż **MM1**, natomiast czas trwania choroby **MM1** jest znacząco krótszy niż w pozostałych typach. Zaburzenia funkcji poznawczych obserwowane od początku choroby dominują w **VV1** i **MM2-C**, natomiast nie odnotowuje się ich w **VV2**; ataksja jest bardzo częsta w **VV2** i **MV2**, lecz nie występuje w **VV1** i **MM2-C**. Objawy wzrokowe, mioklonie i pozostałe dyskinezy występują wyłącznie w **MM1** i **MV1**. Sytuacja ta ulega zmianie w przebiegu choroby; otępienie pojawia się praktycznie zawsze, a wyjątkiem niewielkiego odsetka chorych **MM1** i **MV1**, którzy zapadają w śpiączkę jednocześnie z pojawieniem się objawów neurologicznych bez cech otępienia na początku choroby.

Podtypy sCJD wykazują także charakterystyczne różnice w obrazie neuropatologicznym⁽¹⁰⁰⁾. **MM1** to fenotyp typowego klasycznego sCJD, charakteryzujący się „synaptycznym” i periwakuolarnym wzorcem ekspresji PrP^d; zmiany neuropatologiczne są widoczne w korze, *striatum*, przyśrodkowym wzgórzu i w mózdku. Typ ten obejmuje *ca* 80% przypadków sCJD.

Drugi co do częstości podtyp **VV2** obejmuje 15% przypadków sCJD. Zmiany odnotowuje się w układzie limbicznym, *striatum*, wzgórzu, podwzgórzu, mózdku i w jądrach pnia mózgu. Zajęcie kory mózgu zależy od czasu trwania choroby: w przypadkach o przebiegu szybkim może być ono minimalne, zmiany gąbczaste mają układ warstwowy, obejmując głębokie warstwy kory (V i VI), a ekspresja PrP^d ma charakter okołoneuronal-

ny, synaptyczny – warstwowy i przypominający blaszki (*plaque-like*). Te ostatnie od „prawdziwych” blaszek odróżnia fakt, że są one niewidoczne w rutynowym barwieniu H&E. Rejestruje się także obecność PrP^d wokół neuronów oraz apikalnych dendrytów neuronów.

Typ **MV2** (ca 8% ogółu przypadków) przypomina **VV2** – zmiany neuropatologiczne obejmują struktury podkorowe, a typowa jest ekspresja PrP pod postacią struktur przypominających blaszki. W odróżnieniu od **VV2** w podtypie **MV2** występują „prawdziwe” blaszki kuru, szczególnie charakterystyczne dla tego podtypu. Blaszkki obecne są w warstwie komórek ziarnistych mózdzku, ale mogą pojawiać się i w innych strukturach anatomicznych⁽¹⁰¹⁾.

Podtyp **MM2** występuje w dwóch postaciach, jako typ „korowy” (**MM2-C**, od *cortical*) oraz wzgórzowy

(**MM2-T**, od *thalamic*). Ten ostatni odpowiada fenotypowi FFI i FSI (patrz dalej) i prawdopodobnie powinno się zarzucić tutaj używanie eponimu CJD. Fenotypowo **MM2-C** przypomina **MM1**. Od **MM1** odróżnia go praktycznie brak zmian w mózdzku oraz większe (*coarse*) wakuole.

Ostatni typ, **VV1**, obejmuje jedynie 1% wszystkich przypadków sCJD – zmiany ograniczają się zwykle do kory i *striatum*; pozostałe struktury, w tym mózdzek, są zajęte w minimalnym, jeżeli w ogóle, stopniu. W podtypie tym obserwuje się balonowate neurony wykazujące immunoreaktywność NFP i α B-kryształiny⁽¹⁰⁰⁾.

Podsumowując, powyższa analiza umożliwiła Parchi i wsp.⁽⁹¹⁾ kategoryzację sCJD na 7 podtypów (tabela 4). Ostatnio opisano przypadek sCJD manifestujący się jako postępujące w ciągu 3 lat otępienie z objawami pi-

	MM1	MV1	VV1	MM2-C	MM2-T	MV2	VV2
Początek (lata)	65,5	62,1	39,3	64,3	52,3	59,4	61,3
Czas trwania (miesiące)	3,9	4,9	15,3	15,7	15,6	17,1	6,5
Objawy na początku:							
Otępienie (%)	70	50	100	100	100	100	100
Afazja	23	25	33	33	0	11	0
Wzrokowe	26	12	0	0	0	0	0
Okulomotoryczne	6	12	0	0	17	19	32
Ataksja	33	75	0	0	67	81	100
Dyzartria	5	12	0	0	33	11	13
Mioklonie	18	12	0	0	0	0	0
Inne dyskinezy	4	0	0	0	0	0	0
Piramidowe	6	0	0	0	0	0	0
Czuciowe	7	25	0	0	0	7	15
Psychiczne	28	12	0	0	50	34	19
Bezsenna	8	0	0	0	17	15	9
Jednostronne	25	25	0	0	0	7	4
Objawy podczas przebiegu choroby:							
Otępienie (%)	94	75	100	100	100	100	100
Afazja	36	25	100	83	0	37	0
Apraksja	10	0	67	33	0	26	0
Wzrokowe	42	12	0	0	0	0	0
Okulomotoryczne	8	12	33	0	33	19	32
Ataksja	52	87	33	17	100	100	100
Dyzartria	7	37	0	0	67	26	48
Mioklonie	97	100	67	67	50	77	66
Inne dyskinezy	18	12	0	17	17	22	22
Drgawki	19	12	0	33	0	11	2
Parkinsonizm	7	0	33	33	17	22	6
Piramidowe	60	62	67	83	50	81	50
Czuciowe	7	25	0	0	0	7	15
Psychiczne	34	12	0	0	67	44	21
Bezsenna	8	0	0	0	67	15	15
Typowe EEG	80	71,4	0	0	0	7,7	7,1
Napadowe	9,7	14,3	0	16,6	0	19,2	2,4
Tylko spowolnienie	10,3	14,3	100	83,4	100	73,1	905

Tabela 3. Cechy kliniczne chorych z sCJD wg Parchi i wsp.⁽⁹¹⁾ (zmodyfikowane)

ramidowymi, porażeniem nadjądrowym i obecnością białka 14-3-3 w CSF⁽¹⁰²⁾. Western blot wykazał obecność fragmentu PrP wielkości 6 kDa zamiast typowego PrP^{Sc} 1 lub 2.

Z powyższego wynika, że sCJD jest chorobą, wbrew standardowej wiedzy medycznej, o heterogennym obrazie klinicznym i rzadkie postaci sCJD mogą być trudne do rozpoznania na gruncie czysto klinicznym. Ponadto warto podkreślić, że w ponad 30% przypadków w różnych strukturach neuroanatomicznych OUN obserwuje się PrP typu 1 i 2⁽¹⁰³⁾ oraz zmianę typu PrP pomiędzy badaniem biopsyjnym i autopsyjnym u tego samego chorego, co w przyszłości może dodatkowo utrudniać subkategoryzację sCJD^(99,103).

OBJAWY KLINICZNE

SPORADYCZNA POSTAĆ CHOROBY CREUTZFELDTA-JAKOBA (sCJD)

sCJD, obejmująca ponad 90% przypadków, występuje na całym świecie z częstością 0,5-1 na milion; w Polsce obserwuje się prevalencję na poziomie 0,25 na milion, co odzwierciedla brak monitoringu i niedodiagnozowanie choroby. Choroba, mimo pasażowalnej natury, nie jest zakaźna w sensie kontaktu z chorym człowiekiem. Mężczyźni i kobiety chorują z jednakową częstością. Szczyt zachorowania występuje pomiędzy 55. a 70. rokiem życia⁽¹⁰⁴⁾. Klasyczna triada objawów klinicznych CJD obejmuje otępienie, mioklonie i typowy zapis EEG i występuje w ponad 70% przypadków; oznacza to jednak, że u około jednej czwartej chorych powyższe symptomy nie są obecne⁽¹⁰⁵⁾.

Objawy prodromalne występują w około 30% przypadków. Składają się na nie: zmęczenie, bezsenność, depresja, spadek masy ciała, bóle głowy oraz sensacje bólowe⁽¹⁰⁾.

Przebieg choroby

W klasycznej postaci sCJD postępujący deficyt neurologiczny i otępienie kończą się śmiercią w ciągu jednego roku 90% chorych; dodatkowe 5% przeżywa kolejny rok, a 5% stanowią przypadki o długim, powolnym przebiegu, w których ostatnia, preterminalna faza ulega zwykle „przyspieszeniu” lub odwrotnie, po zwykłym, „szybkim” początkowym przebiegu choroba zwalnia i pacjent żyje długo w stanie apalicznym⁽¹⁰⁶⁾. Objawy pozapiramidowe i mózdkowe zwykle dominują nad objawami piramidowymi, może pojawić się ubytek praktycznie wszystkich rodzajów czucia jednej połowy ciała bądź zespół Korsakowa; otępienie występuje praktycznie w 100%, mioklonie w 80%, zaś typowy zapis EEG składający się z okresowo występujących fal wolnych i ostrych w 90% przypadków (szczególnie przy kilkakrotnie powtarzanym badaniu). Rzadziej obecne są objawy ze strony nerwów gałkoruchowych: objaw Parinaud (jest to najczęstszy pojedynczo występujący objaw oczny), porażenie nadjądrowe (zaburzenie konwergencji przy patrzeniu ku górze), izolowane porażenia nerwu VI, rozszerzenie lub zwężenie źrenicy. Objawy czuciowe to różnego typu parestezje oraz pochodzenia ośrodkowego zaburzenia słuchowe, smakowe lub węchowe. Mogą pojawiać się praktycznie wszystkie rodzaje drgawek, także *epilepsia partialis continua*. Objawy autonomiczne obejmują zaburzenia apetytu, sfery seksualnej, menstruacji lub nawracające epizody nadciśnienia lub nadmiernego pocenia się.

Odmiana sCJD	Synonim	%	Czas trwania	Charakterystyka kliniczna
MM1 i MV1	miokloniczna, klasyczna i Heidenhaina	70	3,9	szybko narastające otępienie, wczesne mioklonie, typowe EEG, objawy wzrokowe i objawy jednostronne w 40% przypadków
VV2	postać ataktyczna	16	6,5	ataksja jako objaw początkowy, późne otępienie, brak typowego zapisu EEG
MV2	postać z blaszkami kuru	9	17,1	ataksja i postępujące otępienie, brak typowego EEG; długi przebieg (>2 lat w niektórych przypadkach)
MM2-T	odmiana wzgórzowa, FFI i FSI	2	15,6	bezsenność, ataksja i otępienie, brak typowego zapisu EEG
MM2-C	-	2	15,7	postępujące otępienie, brak typowego zapisu EEG
VV1	-	1	15,3	postępujące otępienie, brak typowego zapisu EEG

Tabela 4. Kategorie sCJD

Ataktyczna odmiana CJD (zespół Betty Brownell)

Odmiana ataktyczna CJD, inaczej zespół Betty Brownell, opisana po raz pierwszy przez Brownell i Oppenheimera w 1965 roku⁽⁹⁷⁾, a następnie udokumentowana w opisach kilkunastu przypadków, jest postacią CJD najbardziej przypominającą kuru. Odmiana ta jest szczególnie istotna, ponieważ jatrogenne przypadki CJD (np. po podawaniu hormonu wzrostu lub gonadotropin) cechują się, podobnie jak kuru, głównie objawami mózdkowymi. Klinicznie charakteryzuje się ona przewagą objawów mózdkowych nad zespołem otępiennym. Neuropatologicznie (w odróżnieniu od kuru, w której przeważa zajęcie struktur paleocerebellarnych w ataktycznej odmianie CJD filogenetycznie różne struktury mózdku są zajęte w tym samym stopniu, przy czym warstwa komórek ziarnistych jest zajęta najbardziej, a warstwa komórek Purkiniego najmniej, obserwuje się jednak rozdęcie tych komórek i torpedy; te ostatnie są zjawiskiem całkowicie nieswoistym).

Panencefalopatyczna odmiana CJD

Wszystkie choroby wywołane przez priony są polioencefalopatiami, tj. z definicji chorobami istoty szarej mózgu. Istnieje jednak grupa kilku, najwyżej kilkudziesięciu przypadków CJD (głównie zresztą w Japonii, gdzie odmiana ta została opisana⁽¹⁰⁷⁾ (w których zmiany neuropatologiczne obejmują zarówno istotę białą, jak i szarą. Są to tzw. panencefalopatyczne przypadki CJD. Klinicznie, przypadki tej odmiany CJD charakteryzuje długie, niekiedy nawet kilkuletnie przeżycie, często dające podzielić się na dwie fazy. Początkowo szybko narasta zespół otępienny, a w drugiej fazie, tzw. mutyzmu akinetycznego, chory może pozostawać przez wiele

miesiący. Dla odmiany panencefalopatycznej właściwa jest obecność typowych dla CJD wakuoli, obustronnie w obrębie istoty białej mózgu (ośrodek półowalny, spoidło przednie, promienistość wzrokowa) oraz w istocie białej mózdku (konary środkowe mózdku). Zaoszczędzone są włókna U, torebka wewnętrzna, sklepienie i droga wzrokowa. W istocie białej obserwuje się bardzo liczne komórki mikrogleju, często wykazujące ekspresję antygenów zgodności tkankowej klasy II (*major histocompatibility antigen*, MHC II)⁽¹⁰⁸⁾. Zmiany w istocie białej przypominają tzw. leukoarajozę, spotykaną w przypadkach choroby Alzheimera, i można je uwidocznić w badaniu CT i MRI⁽¹⁰⁹⁾. W istocie szarej zmiany gąbczaste mogą być słabo wyrażone. Impregnacja metodą Bodiana wykazuje ubytek aksonów. W przypadku przedstawionym przez Pietrini i wsp.⁽¹¹⁰⁾ miała miejsce wyraźna laminarna rzekoma martwica kory mózgu, rozległa demielinizacja z rozplemem gemistocytarnych postaci astrocytów oraz rozsiane ogniska zgęszczenia istoty białej.

W panencefalopatycznej odmianie CJD opisywano ponadto wybiórcze zwyrodnienie neuronów niektórych jąder własnych wzgórza (np. przedniego brzuszkiego i grzbietowego przyśrodkowego; ubytek neuronów rzędu 90-95%). Pod tym względem odmiana panencefalopatyczna przypomina tzw. wzgórzowy typ CJD lub śmiertelną rodzinną bezsenność (*fatal familial insomnia*, FFI).

Tak zwana amiotroficzna odmiana CJD

Tak zwana amiotroficzna odmiana CJD^(111,112) nie jest CJD we współczesnym rozumieniu tej choroby^(74,113). Przypadek opisany przez Meyera⁽¹⁰⁹⁾ manifestował się klinicznie zespołem psychoorganicznym z objawami pi-



Rys. 6. Typowy rytmiczny zapis EEG w przypadku CJD. Dzięki uprzejmości prof. Ingi Zerr i dra Andreaa Brüggemanna, Göttingen, Republika Federalna Niemiec

ramidowymi i zanikami mięśni. „tak jak w stwardnieniu zanikowym bocznym”⁽¹¹⁴⁾, a morfologicznie wykazywał obecność zmian zwyrodnieniowych w korze ruchowej i korze płata skroniowego, jądrach kresomózgowia, niektórych jądrach wzgórza, opuszki, drogach piramidowych. Przypadki te reprezentują w istocie chorobę neuronu ruchowego (stwardnienie zanikowe boczne) z towarzyszącym otępieniem. Przyczyną włączenia tej odrębnej jednostki nozologicznej do grupy spektrum CJD są prawdopodobnie klasyczne opisy Jakoba: 2 z 5 jego przypadków prezentowały zaniki odruchów głębokich, a w jednym pojawił się zanik mięśni.

Przypadki omawianej odmiany CJD są niepasażowalne i nie stwierdza się akumulacji PrP^{Sc}, a zmiany gąbczaste ograniczają się do powierzchniowych warstw kory (w odróżnieniu od typowej lokalizacji zmian gąbczastych w głębokich warstwach kory w CJD). Nazwa „amiotroficzna” postać CJD nie powinna być więcej używana. Podstawowe znaczenie spośród badań laboratoryjnych ma oznaczenie poziomu białka 14-3-3 w płynie mózgowo-rdzeniowym. Badania obrazowe wykazują typowy hiperintensywny sygnał w jądrach kresomózgowia (rys. 7, 8).

RODZINNA POSTAĆ CHOROBY CREUTZFELDTA-JAKOBA (fCJD)

Mutacja kodonu 105 (105^{Thr})

Opisana na stronie internetowej: http://mad-cow.org/prion_point_mutations.html. Zmiany neuropatologiczne nie zostały scharakteryzowane.

Mutacja kodonu 148 (148^{His})

Opisana przez Parchi i wsp.⁽⁹¹⁾ oraz Pastore i wsp.⁽¹¹⁵⁾ Badanie neuropatologiczne odpowiadało sCJD MV2.

Mutacja kodonu 160 (160^{STOP} 129^{Met})

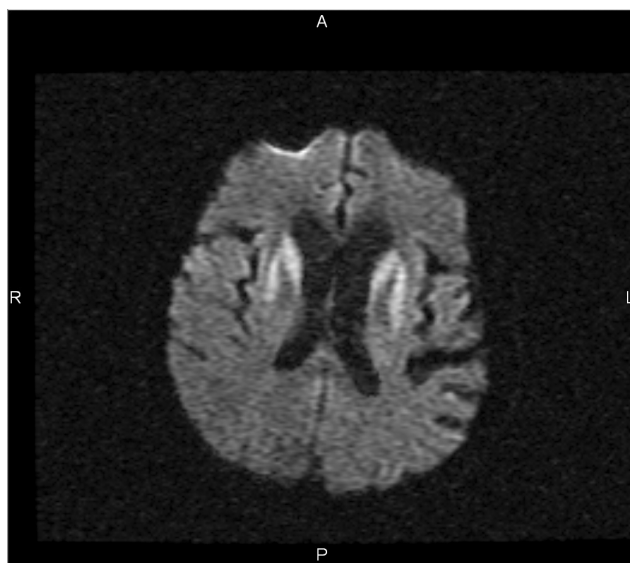
Opisana w rodzinie austriackiej⁽¹¹⁶⁾. Badanie makroskopowe mózgu wykazało rozlany zanik; badania neuropatologiczne nie przeprowadzono.

Mutacja kodonu 178 (178^{Asn} 129^{Val})

fCJD, o której obecnie wiadomo, że jest obarczona mutacją kodonu 178, została scharakteryzowana przez Friede i DeJonga⁽¹¹⁷⁾, a następnie przez Masters i wsp.⁽¹¹⁸⁾ Mutacja kodonu 178 została odkryta przez L. Goldfarba i P. Browna w dużej rodzinie z Finlandii, w której odnotowano 15 przypadków CJD w ciągu czterech generacji⁽¹¹⁹⁻¹²¹⁾, a następnie w wielu rodzinach z fCJD, w tym w historycznie pierwszej, opisanej przez von Meggendorfera rodzinie z CJD (rodzina Backer)⁽¹²²⁾. Mutacja 178^{Asn} jest sprzęgnięta z polimorfizmem 129^{Val} w tym samym allelu. Obraz kliniczny chorych na CJD, będących nosicielami mutacji kodonu 178, jest trochę inny niż obraz sporadycznej formy tej choroby⁽¹²³⁾, natomiast obraz neuropatologiczny nie odbiega od obrazu typowego sCJD. Spotyka się jednak balonowate, achromatyczne neurony immunoreaktywne dla triady białek neurofilamentów⁽¹²⁴⁾. Charakterystyczne jest zajęcie formacji hipokampa, w tym *subiculum* i kory entorinalnej; masywne zmiany gąbczaste obserwuje się w powięzi zębatej (*facia dentata*). Rejestruje się synaptyczną reakcję na PrP^{Sc} także w mózdzku, gdzie nie stwierdza się zmian histopatologicznych.

Mutacja kodonu 180 (180^{Ile} 129^{Met})

Mutację wykryto w kilku przypadkach japońskich⁽¹²⁵⁾, w tym w obarconym podwójną mutacją 180^{Ile} 232^{Arg}⁽¹²⁵⁾, w którym każda z mutacji występowała na innym allelu. Obraz neuropatologiczny odpowiadał sCJD. W badaniu immunohistochemicznym odnotowano słaby synap-



Rys. 7. Obraz DWI-MRI przypadku CJD, lat 67. Dzięki uprzejmości prof. Ingi Zerr i dra Andreasa Brüggemanna, Göttingen, Republika Federalna Niemiec

tyczny odczyn na PrP oraz blaszki w przypadkach heterozygot 129 MV. Badanie immunoelektronowo-mikroskopowe wykazało obecność PrP^d w agresomach^(126,127).

Mutacja kodonu 183 (183^{Ala} 129^{Met})

Mutację kodonu 183 opisano w brazylijskiej rodzinie mieszanego pochodzenia, włosko-hiszpańskiego⁽¹²⁸⁾, oraz w kilku innych rodzinach^(116,129-131). W badaniu neuropatologicznym stwierdzano rozlany zanik mózgu i zmiany gąbczaste, przy braku lub jedynie minimalnej glejozie włóknistej. Synaptyczną akumulację PrP^d odnotowano w korze mózgu, mózdzku, a w skorupie – blaszki.

Mutacja kodonu 188 (188^{Ala} 129^{Met})

Opisana u 82-letniej kobiety z otępieniem⁽¹³²⁾. Fenotyp nieodróżnialny od sCJD MM1 przy braku immunoreaktywności dla PrP^d.

Mutacja kodonu 188 (188^{Lys}) i (188^{Arg})

Mutację 188^{Lys} opisano u 59-letniego chorego z otępieniem i dysfazią^(116,130). Nie wykonano badania histopatologicznego. Chory z mutacją 188^{Arg} żył w czasie pisania publikacji⁽¹²⁴⁾.

Mutacja kodonu 193 (193^{Iso})

Mutację kodonu 193 (193^{Iso}) odkryto u 70-letniego chorego z typowym zespołem sCJD⁽¹³³⁾. Zapis EEG był typowy, stwierdzono także obecność białka 14-3-3 w płynie mózgowo-rdzeniowym. Mutacja powoduje zamianę treoniny izoleucyną.

Mutacja kodonu 196 (178^{Asn} 129^{Met})

Opisana w trzech rodzinach przez Peoc'h i wsp.⁽¹³⁴⁾ – brak danych neuropatologicznych.

Mutacja kodonu 200 (200^{Lys} 129^{Met})

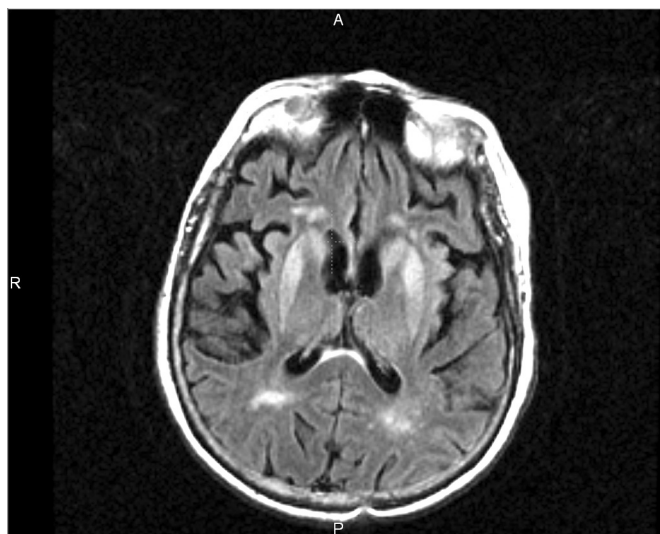
Mutacja ta jest szczególnie interesująca, ponieważ występuje we wszystkich trzech ogniskach („klastrach”) rodzinnego CJD na świecie: w Słowacji („Oravske kuru”)⁽¹³⁵⁾, u Żydów libijskich w Izraelu^(136,137) oraz w Chile⁽¹³⁸⁾. Obraz histopatologiczny nie odbiega od typowego obrazu CJD MM1 z „synaptyczną” immunoreaktywnością PrP, która pojawia się także w *substantia gelatinosa*, strukturze zajętej w jatrogennych przypadkach CJD. Przypadki E200K 129 MM wykazują jedynie reakcję synaptyczną PrP, natomiast w przypadkach 129 MV stwierdza się także obecność blaszek⁽¹³⁹⁾. W 1996 roku opublikowano przypadek CJD z mutacją kodonu 200^{Lys} i typowymi zmianami neuropatologicznymi we wzgórzu; klinicznie przypadek ten charakteryzował się długotrwałą bezsennością przypominającą FFI⁽¹⁴⁰⁾. Co więcej, w omawianej grupie chorych obserwuje się polineuropatię zarówno aksonalną, jak i demielinizacyjną; cechą charakterystyczną tego ostatniego typu jest segmentalna demielinizacja⁽¹⁴¹⁻¹⁴³⁾. Polineuropatii może towarzyszyć wzrost ogólnego poziomu białka w płynie mózgowo-rdzeniowym. Jakikolwiek powiązanie występowania polineuropatii z czynnikiem etiologicznym CJD nie jest jednak jasne⁽¹¹³⁾. Chorą obarczoną mutacją 200^{Lys} zidentyfikowano również w Polsce (dane niepublikowane).

Mutacja kodonu 200 (200^{Lys} 129^{Val})

Fenotyp opisano w rodzinie z Austrii⁽¹⁴⁴⁾. Przypadki te przypominają sCJD VV2 z charakterystyczną ataksją oraz akumulacją PrP^d w mózdzku pod postacią blaszek⁽¹²⁴⁾.

Mutacja kodonu 203 (203^{Iso} 129^{Met})

Scharakteryzowana przez Peoc'h i wsp.⁽¹³⁴⁾ u chorego z diplopią, halucynacjami i typowym zapisem EEG. Brak danych neuropatologicznych.



Rys. 8. Obraz flair-MRI przypadku CJD, lat 67. Dzięki uprzejmości prof. Ingi Zerr i dra Andreasa Büggemanna, Göttingen, Republika Federalna Niemiec

Mutacja kodonu 208 (208^{His} 129^{Met})

Mutacja ta została wykryta u chorego na CJD oraz, dodatkowo, u jednego z członków rodziny bez cech choroby^(145,146). Badanie histopatologiczne uwidocznilo zmiany gąbczaste i glejową, a także akumulację PrP^d typową dla sCJD.

Mutacja kodonu 210 (210^{Ile} 129^{Met})

Mutacja kodonu 210 została opisana przez Ripoll i wsp.⁽¹⁴⁷⁾ w sporadycznym przypadku CJD, przez Pochiariego i wsp.⁽¹⁴⁸⁾ we włoskiej rodzinie z CJD oraz w sporadycznym przypadku CJD w Japonii⁽¹⁴⁹⁾. Zmiany nie odbiegają od tych obserwowanych w sCJD; wakuole mogą być niekiedy znacznej wielkości⁽¹²⁴⁾. Opisywano balonowate neurony immunoreaktywne dla triady białek neurofilamentów⁽¹⁵⁰⁾.

Mutacja kodonu 211 (211^{Gln} 129^{Met})

Opisana w rodzinie włoskiej i francuskiej^(134,151). Fenotyp typowej sCJD, ale brak danych neuropatologicznych.

Mutacja kodonu 232 (232^{Arg} 129^{Met})

Mutację Met232Arg wykryto w około 30 przypadkach z Japonii⁽¹⁵²⁾, w tym w jednym obciążonym mutacją podwójną 232^{Arg} 180^{Ile}; jeden przypadek wykazywał heterozygotyczność kodonu 219^{His}, a kolejny był heterozygotą 129^{Met} Val. Obraz neuropatologiczny przypomina sCJD; znaczne nasilenie zmian występuje we wzgórzu. Immunoreaktywność PrP^d odpowiada odczynowi synaptycznemu. Przypadki fCJD M232R wykazują dwistość fenotypu albo prezentują typowy fenotyp sCJD MM1 – szybki przebieg z obecnością typowego zapisu EEG lub przebieg powolny z cechami atypowymi, co przypomina GSS⁽¹⁵³⁾. Do cech atypowych autorzy zaliczają apraksję i zaburzenia psychiczne.

Mutacja kodonu 238 (238^{Ser})

Opisana przez Windla i wsp.⁽¹³⁰⁾ u chorego z fenotypem sCJD. Nie wykonano badania neuropatologicznego.

CHOROBA GERSTMANN-STRÄUSSLER-SCHEINKERA (GSS)

Choroba ta, znana wśród wiedeńskich psychiatrów od co najmniej 1911 roku⁽⁷⁾, została opisana po raz pierwszy przez Gerstmann⁽¹⁵⁴⁾, a następnie przez Gerstmann, Sträussler i Scheinkera⁽¹⁵⁵⁾. Prewalencja GSS wynosi 2-5/100 milionów; jest to zatem jedna z najrzadszych chorób na świecie. W Polsce opisano 2 przypadki⁽¹⁵⁶⁾.

Rodziny GSS, będące nosicielami różnych mutacji, prezentują różne fenotypy, na które składa się odmienna lokalizacja i nasilenie zmian, głównie blaszek wielordzeniowych. Rodzinę „H”, w której następnie stwierdzono nosicielstwo mutacji kodonu 102, opisał Dimitz w 1913 roku⁽¹⁵⁷⁾, a Gerstmann, Sträussler i Scheinker w 1928 i 1936 roku^(154,155), przy czym na oryginalnej pra-

cy z 1936 brak było pełnego imienia, umieszczono jedynie inicjał „I.” Scheinkera. Isaac Scheinker obawiał się ujawnić swoje pochodzenie w obliczu nadciągającego nad Austrię nazizmu. Kolejne przypadki z tej rodziny opisali von Braunmühl⁽¹⁵⁸⁾ oraz Seitelberger^(159,160), który 4 lata przed odkryciem pasażalności kuru przez D.C. Gajduska i wsp.⁽¹⁶¹⁾ zwrócił uwagę na wybitne podobieństwo pomiędzy tymi dwoma chorobami.

Mutacja kodonu 102 (102^{Leu} 129^{Met})

Mutację wykryto w wielu rodzinach z GSS pochodzących z różnych krajów, w tym z Japonii^(162,163), Niemiec^(164,165) – w bardzo dobrze scharakteryzowanej rodzinie Sch.^(166,167), UK (168) oraz, jak wspomniano, u oryginalnej rodziny GSS z Wiednia, „na nowo odkrytej” przez Budkę^(37,169,170). Japońskie przypadki GSS są szczególnie interesujące, albowiem przed erą biologii molekularnej były one traktowane jako sporadyczne przypadki CJD z obecnością bardzo licznych blaszek amyloidowych, co sugerowało, że w Japonii odsetek długo żyjących chorych z blaszkami jest wyższy niż w innych rejonach świata⁽¹⁷¹⁾. Obecnie nie ulega wątpliwości, że w cytowanych badaniach występowała po prostu nadreprezentacja GSS. GSS 102^{Leu} charakteryzuje obecność bardzo licznych blaszek wielordzeniowych oraz blaszek o pojedynczym rdzeniu (*unicentric plaques*), przypominających te spotykane w chorobie Alzheimerera. Obserwuje się także blaszki dyfuzyjne i zmiany gąbczaste; te ostatnie są szczególnie nasilone w przypadkach o długim przebiegu⁽³⁷⁾.

Mutacja kodonu 102 (102^{Leu} 129^{Val})

Tę odmianę GSS 102^{Leu} charakteryzuje brak zmian gąbczastych oraz obecność PrP^d w obrębie *substantia gelatinosa*. Obserwuje się zwyrodnienie szlaków piramidowych, rdzeniowo-mózdkowych oraz sznurów tylnych rdzenia⁽¹⁷²⁾.

Mutacja kodonu 105 (105^{Leu} 129^{Val})

Zidentyfikowano ją w czterech japońskich rodzinach⁽¹⁷³⁻¹⁷⁷⁾. Złogi PrP spotyka się głównie w korze, zwłaszcza ruchowej, rzadziej w prążkowie, a najrzadziej w mózdku. W kilku przypadkach opisano zwyrodnienie neurofibrylarne utworzone z podwójnych helikalnych filamentów⁽¹⁷⁴⁾. Dodać należy, że w przypadku zdiagnozowanym przez Amano i wsp.⁽¹⁷⁴⁾ pojawił się jeszcze inny rodzaj blaszek: zlokalizowane w V i VI warstwie kory mózgu, słabo PAS-dodatnie, zlewające się i o laminarnym ułożeniu.

Mutacja kodonu 117 (117^{Val} 129^{Val})

Mutację kodonu 117 odkryto w rodzinach z GSS charakteryzującym się występowaniem otępienia, a nie typowej ataksji mózdkowej; tę odmianę GSS nazwano „telencefaliczną” (kresomózgowiową)⁽¹⁷⁸⁻¹⁸⁰⁾. U chorych na GSS będących nosicielami 117^{Val} obserwuje się typowo-

we zmiany neuropatologiczne: blaszki wielordzeniowe w korze, mózdzku, jądrach podkorowych i istocie białej, natomiast ilość PrP^d jest znikoma. Odnotowano zmiany gąbczaste oraz zwyrodnienie szlaków piramidowych. Ponieważ mutacja ta występuje w obrębie sekwencji STE, która kontroluje powstawanie śródbłonowych (PrP^{C_{im}}) i sekrecyjnych (PrP^{sec}) form PrP, była idealnym kandydatem do testowania hipotezy, iż przewaga form PrP^{C_{im}} ma znaczenie patogenetyczne. Istotnie, w mózgzach chorych obarczonych tą mutacją występuje przewaga formy PrP^{C_{im}}, co wskazuje, że topologia PrP w stosunku do błony, a nie jedynie akumulacja PrP^d, ma znaczenie patogenetyczne.

Mutacja kodonu 131 (131^{Val} 129^{Met})

Opisaną w rodzinie z Australii mutację kodonu 131^{Val} (181) charakteryzuje obecność typowych blaszek wielordzeniowych i dyfuzyjnych depozytów w mózgu, jądrach podkorowych i w mózdzku; obserwuje się także NFT.

Mutacja kodonu 145 (145^{STOP})

Mutacja ta została odkryta przez Kitamoto i wsp. (182) u chorego z paraparezą spastyczną, u którego badanie neuropatologiczne wykazało obecność licznych PrP blaszek amyloidowych.

Mutacja kodonu 187 (187^{Arg} 129^{Val})

Dla mutacji 187^{Arg} właściwa jest obecność blaszek wielordzeniowych oraz NFT w hipokampie. Złogi PrP mają charakterystyczny skręcony (*curly*) kształt (172). Nie obserwuje się zmian gąbczastych (183).

Mutacja kodonu 198 (198^{Ser} 129^{Val})

Mutację kodonu 198 odkryto w rodzinie GSS ze stanu Indiana (*Indiana kindred*) (179,184) oraz w drugiej, niespokrewnionej rodzinie amerykańskiej (185).

W drugiej rodzinie, opisaną przez Mirrę i wsp. (185), poza złoгами PrP i zmianami neurofibrylarnymi, występują ciała Lewy'ego. Choroba manifestuje się późno (60.-69. rok życia). Mutacja kodonu 198 jest sprzężona z 129^{Val}. Ciała Lewy'ego w tej rodzinie wykazują immunoreaktywność α -synukleiny (186).

Rodzina ze stanu Indiana cechuje się współwystępowaniem objawów piramidowych, mózdkowych oraz otępieniem, dyzartrią i postępującymi trudnościami chodu.

Mutacja kodonu 202 i 212 (202^{Asn} 129^{Val}) i (212^{Pro} 129^{Met})

Dwie nowe mutacje kodonów 202 (Asp→Asn) i 212 (Gln→Pro) opisano jako sprzężone z fenotypem GSS (186-188). U chorego z mutacją kodonu 202^{Asn} choroba trwała 6 lat, prezentując się jako zespół otępienny z objawami mózdkowymi, ale bez mioklonii. Badanie neuropatologiczne nie wykazywało obecności zmian gąbczastych, ale obecne były obfite złogi PrP zarówno w mózgu, jak i w mózdzku. W korze mózgu występowały zmiany neurofibrylarne. Chory był homozygotą 129^{Val}Val.

U chorego z mutacją kodonu 212^{Pro} choroba trwała 8 lat, manifestując się zaburzeniami chodu i ataksją mózdkową. Zmarł on bez jakichkolwiek cech otępienia. Zmiany gąbczaste nie występowały. Złogi PrP obserwowano zarówno w mózdzku, jak i korze mózgu, ale ich nasilenie było nikłe. Gambetti i wsp. (189) podkreślają, że rodzina z mutacją 212^{Pro} wykazuje najmniejsze nasilenie odkładania się PrP z wszystkich rodzin z GSS.

Mutacja kodonu 217 (217^{Arg} 129^{Val})

Mutację tę opisali Karen Hsiao i wsp. (179) u 2 chorych z amerykańskiej rodziny pochodzenia szwedzkiego (190-192). Neuropatologicznie rodzina ta bardzo przypomina rodzinę ze stanu Indiana: charakteryzuje ją powiązanie PrP amyloidu oraz NFT utworzonych z MAP- τ (PHF). Amyloid A β współwystępuje z amyloidem PrP (190).

Mutacja kodonu 232 (232^{Thr} 129^{Met}Val)

Cechą charakterystyczną opisaną przez Bratosiewicz i wsp. (193) mutacji 232^{Thr}, prezentującej się jako ataksja z otępieniem (kliniczne rozpoznanie: zanik oliwkowo-mostowo-mózdkowy), jest obecność bardzo licznych blaszek wielordzeniowych i dyfuzyjnych. Niektóre z nich wykazywały immunoreaktywność zarówno PrP^d, jak i peptydu A β .

RODZINNE PRZYPADKI CHORÓB WYWOŁANYCH PRZEZ PRIONY O MIESZANYM FENOTYPIE CJD-GSS – ZABURZENIA LICZBY WSTAWEK (INSERTÓW) POMIĘDZY 51 A 91 KODONEM PRNP

W PRNP człowieka znajduje się pięć (R1, R2, R2, R3, R4) sekwencji powtarzalnych (*inserts* lub *repeats*) pomiędzy 51 a 91 kodonem (194). Pierwsza wstawka jest utworzona z 9, a pozostałe cztery z 8 aminokwasów o następującej sekwencji: 51 Pro-(His/Gln)-Gly-Gly-Gly-(-/Gly)-Trp-Gly-Gln. Rodziny-nosicieli dodatkowego insertu cechuje duża heterogenność kliniczno-patologiczna, poczynając od obrazu typowego dla sporadycznych form CJD (szybko narastający zespół otępienny z objawami piramidowo-pozapiramidowymi i periodycznym zapisem EEG) po fenotypy pośrednie i typowy fenotyp GSS.

Fenotyp CJD

Dodatkowa 1 wstawka; łączna liczba wstawek 6

Rodzina opisana przez Laplanche i wsp. (195) Dodatkowym insertem jest R2.

Dodatkowe 2 wstawki; łączna liczba wstawek 7

Amerykańska rodzina z dwoma dodatkowymi insertami została opisana przez Goldfarb i wsp. (196) Proband wykazywał typowe cechy sCJD (szybko postępujący zespół otępienny z miokloniami i charakterystycznym zapisem

EEG; neuropatologicznie: zmiany gąbczaste, astroglejoza i zaniki neuronów bez blaszek amyloidowych).

Badanie neuropatologiczne matki probanda ujawniło cechy spełniające kryteria choroby Alzheimera, tj. bardzo liczne blaszki amyloidowe i zwyrodnienie włóknkowe Alzheimera⁽¹⁹⁷⁾, co sugeruje, że rola patofizjologiczna wymienionego insertu pozostaje całkowicie niejasna.

Dodatkowe 4 wstawki; łączna liczba wstawek 9

Campbell i wsp.⁽¹⁹⁸⁾ przedstawili pojedynczy przypadek fenotypowo i neuropatologicznie odpowiadający sCJD, tym razem z czterema insertami (96 bp). Sekwencja insertów była następująca: R1, R2, R2, **R2, R2, R2, R2**, R3, R4.

Podobny przypadek opisał wcześniej Goldfarb i wsp.⁽¹⁹⁹⁾, ale tutaj sekwencja była odmienna: R1, R2, R2, **R3, R2, R3, R2**, R3, R4. Inną francuską rodzinę scharakteryzowali Laplanche i wsp.⁽²⁰⁰⁾ o sekwencji insertów: R1, R2, R2, **R3, R2, R2, R2**, R3, R4, a rodzinę japońską Isozaki i wsp.⁽²⁰¹⁾, w której sekwencja wstawek była następująca: **R3, R2, R2, R2**. Opis innej, nowej rodziny zaprezentowali Yanagihara i wsp.⁽²⁰²⁾ Roos i wsp.⁽²⁰³⁾ przedstawili rodzinę z czterema dodatkowymi wstawkami: R1, R2, R2, **R3g, R2, R3g, R2**, R3, R4.

Fenotyp pośredni pomiędzy CJD a GSS

Dodatkowe 5 wstawek; łączna liczba wstawek 10

Cochran i wsp.⁽²⁰⁴⁾ opisali kolejną rodzinę, tym razem już z pięcioma wstawkami. Fenotypowo rodzina ta manifestowała się jako typowy sCJD, aczkolwiek o długim czasie trwania choroby (do 14 lat).

Neuropatologicznie dominowały zmiany gąbczaste i astroglejoza, zwłaszcza w płacie potylicznym. Badanie molekularne wykazało obecność 5 dodatkowych insertów: R1, R2, R2, **R3, R2, R2, R2, R2**, R3, R4. Goldfarb i wsp.⁽¹⁹⁹⁾ to autorzy opisu rodziny amerykańskiej o sekwencji insertów: R1, R2, R2, **R3, R2, R3g, R2, R2**, R3, R4, a Cervenakova i wsp.⁽²⁰⁵⁾ scharakteryzowali inną amerykańską rodzinę o sekwencji insertów: R1, R2, R2, **R2a, R2, R2a, R2, R2**, R3, R4.

Dodatkowe 6 wstawek; łączna liczba wstawek 11

W 1990 roku Owen i wsp.⁽²⁰⁶⁾ odkryli rodzinę z dodatkowymi 6 sekwencjami powtarzalnymi (w sumie 144 bp) o budowie: R1, R2, R2, **R2, R3, R2, R3g, R2, R2**, R3, R4⁽²⁰⁶⁻²⁰⁹⁾. Obraz neuropatologiczny jest zmienny: od subtelných, ogniskowych zmian gąbczastych i niewielkiego stopnia astrocytozy, po obecność stanu gąbczastego z nasilonym rozplemem astrocytów i występowanie PrP-immunododatnich blaszek amyloidowych w warstwie molekularnej mózdku. Charakterystyczne jest linijskie ułożenie złożeń w warstwie drobinowej mózdku. Żaden z przypadków nie okazał się pasażowalny. W niespokrewnionej rodzinie brytyjskiej⁽²¹⁰⁾ również wystąpiła ślepotą korową porównywalna z zespołem Heidenhaina, zaś neuropatologicznie zaobserwowano plackowa-

te zmiany gąbczaste, PrP pod postacią złożeń okołona-czyniowych oraz blaszki dyfuzyjne w warstwie komórek ziarnistych mózdku. Sekwencja insertów była inna niż znaleziona w poprzedniej rodzinie: R1, R2, R2, **R3, R2, R3g, R2, R3g, R2**, R3, R4, w której sekwencja insertu R3g była następująca: Pro-His-Gly-Gly-Gly-Trp-Gly-Gln.

Podobną rodzinę opisano w Japonii⁽²¹¹⁾. Cechowała się postępującym otępieniem oraz objawami mózdkowymi i pozapiramidowymi, zaś neuropatologicznie obecnością zmian gąbczastych i licznych PrP-blaszek dyfuzyjnych (niekongofilnych, a zatem nieamyloidowych, lecz para- lub preamyloidowych) w warstwie drobinowej mózdku. Molekularnie sekwencja insertów jest odmienna od sekwencji rodziny angielskiej: R1, R2, R2, **R3g, R2, R2, R3g, R2, R2**, R3, R4. Oba badane przypadki to chorzy będący nosicielami polimorfizmów 129^{Met Met} i 219^{Gln Gln}. Ostatnią rodzinę z tej grupy opisali Cervenakova i wsp.⁽²⁰⁵⁾ o następującej sekwencji insertów: R1, R2, R2, **R2, R2, R2, R2, R2, R3g**, R3, R4.

Capellari i wsp.⁽²¹²⁾ przedstawili opis baskijskiej rodziny obciążonej 6 dodatkowymi insertami o sekwencji: R1, R2, R2, **R2, R2, R2, R2, R2, R2**, R3, R4. Badanie neuropatologiczne wykazało ogniskowe (np. w głowie jądra ogoniastego, przypadek III-4) lub uogólnione (przypadek III-3) korowe zmiany gąbczaste oraz mierne stopnia glejozę włóknistą. PrP ma postać typowych linijskich złożeń lub złożeń synaptycznych. Glikozylacja PrP^d jest identyczna jak w sporadycznych przypadkach PrP, tj. występują wszystkie trzy glikoformy (nieglikozylowana, monoglikozylowana, dwuglikozylowana)⁽²¹³⁾.

Dodatkowe 7 wstawek; łączna liczba wstawek 12

Brown i wsp.⁽¹²³⁾ opisali rodzinę o fenotypie CJD (otępienie, ataksja, ruchy mimowolne, sztywność pozapiramidowa; EEG wykazywało czynność napadową, ale nie zapis typowy dla CJD; badanie neuropatologiczne w jednym przypadku wykazywało zmiany gąbczaste i astrocytozę, zaś w drugim brak było jakichkolwiek charakterystycznych zmian) z 7 dodatkowymi insertami o sekwencji: R1, R2, **R2c, R3, R2, R3, R2, R3g, R2**, R2, R3, R4. Przebieg choroby był długi (11 lat u probanda). Dermaut i wsp.⁽²¹⁴⁾ przedstawili opis sporadycznego przypadku z rozpoznaniem choroby Alzheimera o wczesnym początku, z podwójną mutacją: 7 dodatkowymi wstawkami oraz mutacją E318G genu *PSEN1*. W mózdku nie występowały zmiany alzheimerowskie, a jedynie linijskie złoże PrP. Lewis i wsp.⁽²¹⁵⁾ opisali rodzinę z dodatkowymi 7 wstawkami (129^{Met}). Choroba rozpoczęła się u probanda w wieku 29 lat pod postacią zaburzeń zachowania, ruchów mimowolnych i zaburzeń pamięci, ewoluując do ataksji mózdkowej, terapiami niewielkiego stopnia i otępienia; zakończyła się śmiercią po 16 latach. Badanie neuropatologiczne wykazało obecność zmian gąbczastych, zaniku komórek Purkiniego oraz warstwy drobinowej i ziarnistej mózdku, a także ogniskowej akumulacji synaptycznej formy PrP.

Fenotyp GSS**Dodatkowe 8 wstawek; łączna liczba wstawek 13**

Francuską rodzinę z Bretanii (Che), której członkowie byli nosicielami 8 dodatkowych insertów, scharakteryzował Goldfrab i wsp.⁽¹⁹⁹⁾ Rodzina ta, sklasyfikowana jako GSS, została opisana wcześniej przez Bounduelle i wsp.⁽²¹⁶⁾; rodzina C-Ch przez Barona i wsp.⁽²¹⁷⁾; rodzina Cou przez Genthon i wsp.⁽²¹⁸⁾ Rodzinę tę cechuje znaczna heterogenność obrazu klinicznego i neuropatologicznego: od fenotypu typowego dla sCJD (szybko narastający zespół otępienny, mioklonie, ataksja, periodyczny zapis EEG, zaś w badaniu pośmiertnym zmiany gąbczaste, astroglejoza i zaniki neuronów) do zespołu typowego dla GSS (ataksja, blaszki wielordzeniowe w mózdku). Dotknięci chorobą członkowie rodziny wykazują obecność 8 dodatkowych insertów (R1, R2, R2, R3, **R2, R2, R2, R2, R2, R2, R2, R2a**, R4) pomiędzy insertami R3 i R4, w obszarze kodonów 51-91 (wielkość całej wstawki wynosi 192 nukleotydy). Insert R2a ma następującą sekwencję:

CCT-CAT-GGT-GGT-GGC-TGG-GGA-CAG

Pro-His-Gly-Gly-Gly-Trp-Gly-Gln.

Choroba okazała się pasażowalna na szympansy, ale nie na niższe naczelne, co odróżnia ją od rodziny angielskiej, którą analizował Collinge i wsp.⁽²⁰⁸⁾

Van Gool i wsp.⁽²¹⁹⁾ oraz Jansen i wsp.^(220,221) są autorami opisu podobnej rodziny z Holandii, z obecnością 8 dodatkowych insertów o sekwencji: R1, R2, R2, **R3g, R3, R2, R2, R2, R2, R2, R2, R3, R4**, przy czym insert R3g zawiera mutację kodonu 7 (GGA do GGG). Pierwszy przypadek został przedstawiony przez Stama i wsp.⁽²²²⁾ jako szczególna forma otępienia, zaklasyfikowanego następnie jako GSS przez Mastersa i wsp.⁽⁶⁾ Na podstawie dogłębnych badań histochemicznych Stam i wsp.⁽²²²⁾ zidentyfikowali białko zawarte w blaszkach jako siałomukoproteinę, o prawie 20 lat wyprzedzając zdefiniowanie PrP jako siałoglikoproteiny.

Inną rodzinę, klasyfikowaną jako GSS, opisali Laplanche i wsp.⁽²⁰⁰⁾ Jej członków obarczonych mutacją cechuje, poza innymi objawami, wybitnie nasiloną agresję i antysocjalne zachowania.

Polimorfizm kodonu 129 warunkuje prawdopodobnie zmiany neuropatologiczne. W przypadku III, homozygotycznym 129^{Val Val}, choroba rozpoczęła się w 45. roku życia i trwała 19 lat, zaś w mózdku występowały liczne PrP-dodatnie blaszki amyloidowe. U córki, heterozygotycznej w kodonie 129, choroba rozpoczęła się w 21. roku życia i trwała 3 lata. W mózdku nie obserwowano amyloidu, a jedynie „miniblaszki” wielkości 1-50 µm.

Dodatkowe 9 wstawek; łączna liczba wstawek 14

Dziewięć dodatkowych insertów wykryto w niemieckiej rodzinie z objawami otępienia i spastycznego niedowładu poprzecznego⁽²²³⁾. Sekwencja wstawek była następująca: R1, R2, R2, **R3, R2, R3, R3g, R2, R2a, R2, R3, R2, R3, R4**, przy czym na 21 pozycji prawidłowego in-

sertu R3 znajduje się substytucja G do A (w przypadku R3g), zaś na 21 pozycji wariantu R2 – substytucja G do A (w przypadku R2a); w brytyjskiej rodzinie opisanej przez Owena i wsp.⁽²¹⁰⁾ sekwencja insertów była inna: R1, R2, R2, **R3, R2, R3g, R2a, R2, R2, R2, R3g, R2**.

Brak dwóch wstawek, łączna liczba wstawek 3

Beck i wsp.⁽²²⁴⁾ opisali przypadek 86-letniego chorego z otępieniem i zaburzeniami chodu, sztywnością pozapiramidową bez bradykinezy oraz drżeniem i dysdiadochokinezą z przewagą strony prawej. Badanie MRI wykazywało zanik mózgu i hiperintensywny sygnał w obrębie istoty białej. Sekwencja wstawek była następująca: R1, R2, R4; chory był heterozygotą.

Zmiany liczby insertów sprzężone z fenotypem TSE człowieka prezentuje tabela 5.

ODMIANA WZGÓRZOWA CJD I ŚMIERTELNA RODZINNA BEZSENNOŚĆ

Odmiana wzgórzowa CJD została opisana przez Sterna⁽²²⁵⁾ u 40-letniego mężczyzny z objawami narastającej apatii, nadmiernej senności, zaburzeń pamięci, konfabulacji, persewacji, objawami ssania i chwytnym oraz brakiem reakcji źrenic na światło, a także akomodację. Choroba zakończyła się śpiączką i śmiercią w 9 miesięcy później.

Odmiana ta prawdopodobnie stanowi poważny odsetek tzw. „czystych zwyrodnień wzgórza” (*pure thalamic degenerations*)^(226,227).

Śmiertelna rodzinna bezsenność (*fatal familial insomnia*, FFI)⁽⁷⁾ jest tożsama ze wzgórzową odmianą CJD. Na marginesie, pierwszym, który „opisał” rodzinę z FFI był Gabriel Garcia Márquez w powieści *Sto lat samotności* (Gambetti; Satellite Symposium on Prion Diseases; July 29, 1996, Osaka, Japonia)⁽²²⁸⁾: *Ale Indianka wytłumaczyła im, że najstraszniejsze w tej chorobie jest nie to, że nie można zasnąć, bo ciało nie odczuwa zmęczenia, lecz nieodwracalny postęp innego, gorszego symptomu – utraty pamięci. Tłumaczyła, że kiedy chory przyzwyczajają się do stanu bezsenności, zaczynają zacierać się w jego umyśle wspomnienia dzieciństwa, potem nazwy i pojęcia przedmiotów, a w końcu tożsamość osób, a nawet świadomość własnego istnienia, aż do pewnego rodzaju oblędu i negacji przeszłości* (G.G. Márquez, *Sto lat samotności*, MUZA SA 1996: 52).

Lugaresi i wsp.⁽⁷⁾ opisali FFI w dużej rodzinie obejmującej sześć pokoleń. Objawy choroby pojawiały się pomiędzy 37. a 61. rokiem życia i trwały średnio 13 miesięcy (7 do 25 miesięcy): mężczyźni chorowali jednakowo często jak kobiety. FFI manifestuje się klinicznie jako szybko postępująca bezsenność z zaburzeniami autonomicznymi (*hyperhydrosis*, hipertermia, tachykardia i nadciśnienie) oraz ataksją, miokloniami, objawami piramidowymi i otępieniem.

Badanie neuropatologiczne wykazuje zanik neuronów jąder przedniego i grzbietowego przyśrodkowego wzgór-

rza, głożę we wzgórzu, w korze mózgu oraz na granicy pomiędzy korą i istotą białą, a niekiedy również zmiany gąbczaste w korze. Mózdzek wykazuje zwykle cechy zaniku z pojawianiem się „torped”. Charakterystyczne jest zajęcie oliwek. PrP^d występuje w znacznym stężeniu w korze mózgu, ale w niskim lub praktycznie niewykrywalnym we wzgórzu, które wykazuje największe nasilenie zmian patologicznych. Może to świadczyć o oddzieleniu odkładania się PrP i występowania zmian patologicznych. Odmienne dane uzyskali Parchi i wsp.⁽²²⁹⁾, badając 9 chorych na FFI będących nosicielami 129^{Met/Met} i 3 heterozygotyczne przypadki 129^{Met/Val}. PrP^d był wykrywalny w układzie limbicznym i strukturach podkorowych, prążkowi, wzgórzu, podwzgórzu i mózdzku, jeżeli czas trwania choroby nie przekraczał 8 miesięcy, natomiast przy dłuższym czasie trwania choroby PrP^d wykrywano także w korze nowej. Ilość PrP^d w takich strukturach neuroanatomicznych, jak pień mózgu, była niezależna od czasu trwania choroby. W korze nowej i mózdzku obserwowano wyraźną korelację pomiędzy ilością PrP^d a czasem trwania choroby, zaś zmiany gąbczaste pojawiały się dopiero przy „krytycznej” ilości PrP^d. Autorzy podkreślają, że genom wszystkich komórek mózgu jest obciążony mutacją kodonu 178 genu *PrP*, natomiast ekspresja PrP^d i zmiany neuropatologiczne pojawiają się jedynie w wybranych strukturach neuroanatomicznych. Tym samym zależność pomiędzy mutacją *PrP*, ekspresją PrP^d a występowaniem zmian neuropatologicznych nie jest jednoznaczna, niemniej sugeruje ona, że PrP^d szerzy się z obwodu (pień mózgu), poprzez struktury podkorowe do kory nowej, co wyraźnie przypomina szerzenie się infekcyjności w warunkach eksperymentalnych po obwodowej drodze podania.

JATROGENNA POSTAĆ CJD

Jatrogenne przypadki CJD występują po podawaniu skontaminowanego hormonu wzrostu (HGH) otrzymanego z przysadek człowieka (203 przypadki na całym świecie; Brown P., informacja własna), gonadotropin⁽⁴⁾, po przeszczepie opony twardej (209 przypadków), zabiegach neurochirurgicznych⁽⁴⁾, przeszczepie rogówki⁽²⁾, po użyciu stereotaktycznych elektrod⁽²⁾ i transfuzji krwi [3(+1)]. Przypadki po „domózgowej inokulacji” (zabiegi neurochirurgiczne) prezentują się klinicznie jako typowa sCJD o okresie inkubacji rzędu kilkunastu miesięcy (od 12 do 28); gdy zakażony materiał ma kontakt z powierzchnią mózgu, okres inkubacji wynosi od 1,5 roku do 40 lat, a przy inokulacji obwodowej (hormon wzrostu i gonadotropiny) okres inkubacji wynosi średnio 15 lat (5-30), klinicznie dominuje zespół ataktyczny z późno dołączającym się zespołem otępiennym. Obraz kliniczny jatrogennej CJD po podawaniu HGH jest nieznacznie, ale charakterystycznie odmienny od klasycznych opisów sCJD i charakteryzuje się występowaniem dominującego zespołu mózdkowego oraz zajęciem jąder kresomózgowia, minimalnym zespołem otępiennym (lub nawet całkowitym brakiem otępienia) i nieobecnością typowego periodycznego zapisu EEG⁽²³⁰⁾. Okres inkubacji jest długi, sięga 30 lat. Są to objawy przypominające do pewnego stopnia kuru i vCJD, będących wynikiem przepasazowania BSE na ludzi. Okres inkubacji, również podobnie jak w kuru, trwa lata lub nawet dziesiątki lat. Neuropatologicznie charakterystyczne są akumulacja PrP w istocie galaretowatej rdzenia kręgowego⁽²³¹⁾ oraz zajęcie formacji hipokampa, która zwykle wykazuje oporność na proces patologiczny w sporadycznych i panencefalopatycznych formach CJD.

Inserty +	Sekwencja
Wt	R1, R2, R2, R3, R4
-2	R1, R2, R4
+1	R1, R2, R2, R2, R3, R4
+2	R1, R2, R2, R2 _a , R2 _a , R3, R4
+4	R1, R2, R2, R2, R2, R2, R3, R4
+4	R1, R2, R2, R3, R2, R3, R2, R3, R4
+4	R1, R2, R2, R3, R2, R2, R2, R3, R4
+4	R1, R2, R2, R2, R2, R2, R2, R3, R4
+5	R1, R2, R2, R3, R2, R2, R2, R2, R3, R4
+5	R1, R2, R2, R3, R2, R3 _g , R2, R2, R3, R4
+5	R1, R2, R2, R2 _a , R2, R2 _a , R2, R2, R3, R4
+6	R1, R2, R2, R2, R3, R2, R3 _g , R2, R2, R3, R4
+6	R1, R2, R2, R3, R2, R3 _g , R2, R3 _g , R2, R3, R4
+6	R1, R2, R2, R3 _g , R2, R2, R3 _g , R2, R2, R3, R4
+6	R1, R2, R2, R2, R2, R2, R2, R3 _g , R3, R4
+6	R1, R2, R2, R2, R2, R2, R2, R2, R3, R4
+7	R1, R2, R2 _c , R3, R2, R3, R2, R3 _g , R2, R2, R3, R4
+8	R1, R2, R2, R3, R2, R2, R2, R2, R2, R2, R2 _a , R4
+8	R1, R2, R2, R3 _g , R3, R2, R2, R2, R2, R2, R2, R3, R4

Tabela 5. Zmiany liczby insertów sprzężone z fenotypem TSE człowieka

Dodać należy, że historycznie pierwsze jatrogenne przypadki CJD opisano w latach siedemdziesiątych po przeszczepie rogówki⁽²³²⁾ i użyciu zakażonych CJD elektrod do głębokiego EEG⁽²³³⁾. Biorca zakażonej rogówki wykazywał 24-nukleotydową delecję w rejonie insertów (kodony 51-91) genu dla PrP, zaś w przypadkach po zakażeniu stereotaktycznym stwierdzano homozygotyczność lub heterozygotyczność w kodonie 129 (129^{Met/Met} i 129^{Met/Val})⁽²³⁴⁾.

WARIANT CJD (vCJD)

„Nowy” wariant CJD został zdefiniowany w 1996 roku⁽²³⁵⁻²³⁷⁾. W badaniu neuropatologicznym wszystkie przypadki charakteryzowały się obecnością licznych blaszek amyloidowych^(235,236,238-240).

Obraz kliniczny vCJD różni się w znaczący sposób od obrazu sCJD. Will i wsp.⁽²³⁶⁾ opracowali kryteria rozpoznawcze vCJD (tabela 8).

Analiza Willa i wsp.⁽²³⁶⁾ objęła jedynie 35 pierwszych chorych z vCJD. Średni wiek zachorowania wynosił 29 lat [18-53 lata; obecnie najmłodszy chory miał lat 13, a najstarszy 74; średni czas trwania choroby wynosił 14 miesięcy (8-38 miesięcy)]. Wszyscy, poza jednym, chorzy wykazywali wczesne i nasilone (*frank*) objawy psychiatryczne (depresja, lęk i wycofanie)⁽²⁴¹⁾. W pojedynczym przypadku bez objawów psychiatrycznych obserwowano labilność emocjonalną poprzedzającą wystąpienie objawów neurologicznych. U większości chorych rozpoznano czystą psychozę (*pure psychiatric disorder*); u 6 odnotowano zaburzenia poznawcze. Objawy neuro-

logiczne pojawiały się średnio po 6 miesiącach trwania choroby; u 13 chorych nieswoiste zaburzenia pamięci (*forgetfulness*) i przetrwałe objawy czuciowe obserwowano od początku choroby; najbardziej charakterystyczne objawy to przetrwałe dysestezje lub parastezje; u czterech chorych występowały bóle kończyn dolnych. Inne wymienione objawy neurologiczne to zaburzenia smaku (*dysgeusia*) i zaburzenia wzroku (zmiany w polu widzenia i diplopia u 2 chorych). Ataksję prowadzącą do upadków i ruchy mimowolne obserwowano u wszystkich chorych; zaburzenia równowagi pojawiały się w czasie „psychiatrycznej” fazy choroby. W fazie terminalnej obraz vCJD nie odbiega już od obrazu sCJD; śmierć następuje średnio po 14 miesiącach. vCJD nie przenosi się z matki na płód, aczkolwiek w prasie pojawiły się i takie doniesienia, ponieważ jedna z chorych na vCJD urodziła dziecko z objawami neurologicznymi, które były nie postępujące lecz stacjonarne. Wyniki badania EEG są nieswoiste, a białko 14-3-3 w CSF wykrywa się jedynie w 50%.

Badanie neuropatologiczne w vCJD; James W. Ironside (tłumaczenie P.P. Liberski)

National Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit w Edynburgu, Wielka Brytania, opisał serię 10 chorych z nowo odkrytą chorobą wywołaną przez priony (następnie nazwaną „wariant CJD”) w 1996 roku⁽²³⁵⁾. Do lutego 2005 roku zidentyfikowano w Wielkiej Brytanii 148 przypadków vCJD na podstawie kryteriów klinicznych i/lub badania neuropatologicznego. Cechy vCJD w ba-

	Zabiegi neurochirurgiczne				Terapia hormonalna		
	Przeszczep opony twardej	Narzędzia chirurgiczne	Elektrody stereotaktyczne	Przeszczepy rogówki	Hormon wzrostu	Gonadotropina	Transfuzja krwi
Argentyna	1						
Australia	5				1	4	
Austria	2						
Brazylia					2		
Kanada	4						
Chorwacja	1						
Francja	13	1			113		
Niemcy	9						
Holandia	4			1	1		
Irlandia	1						
Włochy	6						
Japonia	132						
Nowa Zelandia	3				6		
Katar					1		
RPA	1						
Hiszpania	11						
Szwajcaria	3		2				
Tajlandia	1						
UK	8	3			52		3 (+1)
USA	4			1	27		
Ogółem	209	4	2	2	203	4	3 (+1)

Tabela 6. Jatrogenne przypadki CJD na świecie (dzięki uprzejmości dra Paula Browna, Bethesda, USA – informacja własna)

Sposób zakażenia	Liczba chorych	Droga inokulacji do mózgu	Średni czas inkubacji	Objawy kliniczne
Przeszczep rogówki	2	Nerw wzrokowy	18, 27, 320 m-cy	Otępienie, objawy mózdkowe
Elektrody stereotaktyczne	2	Domózgowa	16, 20 m-cy	Otępienie, objawy mózdkowe
Narzędzia chirurgiczne	4	Domózgowa	17 m-cy (12-28)	Otępienie, objawy wzrokowe i mózdkowe
Przeszczep opony twardej	209	Powierzchnia mózgu	11 lat (1,5-23)	Otępienie, objawy wzrokowe i mózdkowe
Hormon wzrostu	203	Hematogenna (?)	15 lat (4-36)	Objawy mózdkowe
Gonadotropina	4	Hematogenna (?)	13 lat (12-16)	Objawy mózdkowe
Transfuzja krwi	3 (+1)	Hematogenna	6,5; 7,5; 8,5 roku	Objawy czuciowe, psychiatryczne

Tabela 7. Obraz kliniczny jatrogennych przypadków CJD na świecie (dzięki uprzejmości dra Paula Browna, Bethesda, USA – informacja własna)

daniu neuropatologicznym przedstawia tabela 9. Fenotyp neuropatologiczny vCJD jest relatywnie jednorodny w porównaniu z fenotypem sCJD.

Cechy mikroskopowe

Zmiany gąbczaste są widoczne w korze mózgu, zwłaszcza wokół blaszek kwitnących. Chociaż zmiany gąbczaste są rzadko spotykane w formacji hipokampa, kora entorinalna wykazuje plackowate zgrupowania wakuoli. Dla kontrastu, zlewające się zmiany gąbczaste obserwuje się w jądrze ogoniastym i w skorupie, natomiast nie ma korelacji pomiędzy obecnością zmian gąbczastych i występowaniem blaszek amyloidowych w tych obszarach. Ogniskowe zmiany gąbczaste obserwuje się w większości jąder wzgórza, w podwzgórzu i w gałce błodej, zaś tylne wzgórze (włączając skorupę) jest zwykle oszczędzone. Miernie nasilone zmiany gąbczaste obserwuje się w istocie szarej środkowej otaczającej wodociąg mózgu w śródmózgowiu oraz w jądrach mostu i w korze mózdku; w tych obszarach często powiązane z obecnością blaszek.

Blaszki kwitnące (*florid* lub *daisy plaques*) są łatwo identyfikowalne jako włóknkowe struktury z gęstym rdze-

niem, otoczone bladym „halo” promieniujących włókienek i pokryte pierścieniem wakuoli. Blaszki kwitnące można także zidentyfikować srebrzeniem wg Gallayasa oraz barwieniem PAS i błękitem alcjanu. Blaszki te obserwuje się we wszystkich warstwach kory, ale najbardziej widoczne są u podstaw zakrętów płata ciemieniowego i w korze mózdku. Blaszki kwitnące najłatwiej wykryć w warstwie drobinowej mózdku oraz jako agregaty, tym razem nieotoczone wakuolami w warstwie ziarnistej.

Badanie ultrastrukturalne blaszek wykazało typowy ich układ przypominający blaszki kuru⁽²⁴²⁾. W odróżnieniu jednak od nich blaszki kwitnące są neurytyczne i przypominają blaszki w chorobie Alzheimera.

Zaniki neuronów w korze mózgu są najbardziej nasilone w pierwszorzędowej korze wzrokowej. W przypadkach o długim przebiegu występują rozlane i ciężkie ubytki neuronów w korze mózgu, natomiast populacja neuronów w hipokampie jest zwykle oszczędzona. Ubytki neuronów w jądrach kresomózgowia są najsilniej zaznaczone w przypadkach o ciężkich i zlewających się zmianach gąbczastych. We wzgórzu najwidoczniej zaznaczone ubytki neuronów występują w tylnych jądrach, szczególnie w poduszcze wzgórza, w której obserwuje

I	A. Postępująca choroba neuropsychiatryczna
	B. Przebieg choroby >6 miesięcy
	C. Badania rutynowe nie sugerują innego rozpoznania
	D. Brak wywiadu sugerującego potencjalne źródło narażenia jatrogennego
II	A. Wczesne objawy psychiatryczne (depresja, lęk, apatia, wycofanie, halucynacje)
	B. Przetrwale objawy bólowe (silny ból i nieprzyjemne dysestezje)
	C. Ataksja
	D. Mioklonie lub płąsawica, lub dystonia
	E. Otępienie
III	A. EEG – nie wykazuje typowego wzorca dla sCJD
	B. MRI – obustronny wzmożony sygnał w poduszcze wzgórza
Rozpoznanie:	
	A. definitywne: IA [postępująca choroba neuropsychiatryczna (I) i neuropatologiczne potwierdzenie vCJD (zmiany gąbczaste i nasilona akumulacja PrP z obecnością blaszek kwitnących w mózgu i w mózdku)]
	B. prawdopodobne: I i 4/5 z II i IIIA i IIIB
	C. możliwe: I i 4/5 z II i IIIA

Tabela 8. Kryteria rozpoznawcze vCJD wg Willa i wsp.⁽²³⁶⁾ (zmodyfikowane)

1. Liczne blaszki kwitnące (*florid plaques*) w barwieniu H&E; liczne małe blaszki (*cluster plaques*) w barwieniu ICC na PrP^d
2. Akumulacja amorficznego okołokomórkowego i okołoneuronalnego PrP^d w korze mózdku i mózdku
3. Nasilone zmiany gąbczaste; okołoneuronalna i okołoaaksonalna akumulacja PrP^d w jądrze ogoniastym i w skorupie
4. Nasilona astrocytoza i ubytki neuronów w tylnym wzgórzu i w śródmózgowiu
5. Retikularna i okołoneuronalna akumulacja PrP^d w istocie szarej pnia mózgu i rdzenia kręgowego
6. Nadreprezentacja diglikozylowanej formy PrP^d w OUN i w tkance limfatycznej
7. Akumulacja PrP^d w centrach rozrodczych tkanki limfatycznej

Tabela 9. Diagnostyczne cechy neuropatologiczne vCJD

się także znaczną astrocytozę⁽²⁴³⁾. Ubytki neuronów i reakcja glejowa nie są zaznaczone w moście, pniu mózgu i rdzeniu kręgowym, są zmienne w mózdku, niekiedy najbardziej nasilone w robaku.

Badania immunohistochemiczne

Blaszki kwitnące w korze mózgu i mózdku są silnie pozytywne dla PrP^d. Mniejsze *cluster plaques* są widoczne w badaniu IHC we wszystkich przypadkach. Barwienie na PrP^d wykazuje także obecność rozsianych amorficznych depozytów okołokomórkowych wokół małych neuronów w korze mózgu i mózdku. W hipokampie występuje gęsta synaptyczna akumulacja PrP^d w obrębie *fascia dentata*, *subiculum* i w korze entorinalnej.

W jądrach kresomózgowia obserwuje się dominujący okołoneuronalny wzorzec akumulacji PrP^d. Synaptyczny typ akumulacji PrP^d, niekiedy z obecnością blaszek, występuje we wzgórzu, ale liniowy wzorzec akumulacji PrP^d jest nieobecny. W pniu mózgu i w rdzeniu kręgowym immunoreaktywność PrP^d wykrywa się we wszystkich strukturach szarych, zwłaszcza w istocie galaretowej. PrP^d nie występuje ani w oponach miękkich (włączając w to ziarnistość pajęczynówki), ani w oponie twardej.

Tkanki poza OUN

PrP^d znajduje się w siatkówce i w nerwie wzrokowym⁽²⁴⁴⁾, w zwojach grzbietowych i w zwoju nerwu trójdzielnego, ale obwodowe nerwy ruchowe i czuciowe są pozbawione PrP^d. Synaptyczną formę akumulacji PrP^d i niewiele blaszek zidentyfikowano w szyszynce i w tylnej części przysadki, natomiast przednia część przysadki mózgowej nie wykazuje akumulacji PrP^d. Nie wykryto PrP^d w innych narządach (nadnerczach, tarczycy, przytarczycach, mięśniach szkieletowych, pęcherzu moczowym, jądrach, pochwie, szyjce macicy, macicy, jajowodach, jajnikach, sercu, płucach, nerkach, przelyku, żołądku, trzustce, pęcherzyku żółciowym, śliniankach i skórze)^(239,245).

Dla odmiany, PrP^d znaleziono w komórkach dendrytycznych i w makrofagach w centrach rozrodczych tkanki limfatycznej oraz w centrach rozrodczych wyrostka robaczkowego, w kępkach Peyera jelita, w śledzionie i w węzłach chłonnych okolicy szyjnej, węzłach śródpiersia, paraaortalnych i kręzkowych oraz w grasicy^(80,239,245).

Badania laboratoryjne

Wyniki badania EEG są całkowicie nieswoiste^(235,236); w kilku przypadkach badanie nie wykazywało zmian,

Rok	sCJD	iCJD	fCJD	GSS	vCJD	Ogółem
1990	28	5	0	0	-	33
1991	32	1	3	0	-	36
1992	45	2	5	1	-	53
1993	37	4	3	2	-	46
1994	53	1	4	3	-	61
1995	35	4	2	3	3	47
1996	40	4	2	4	10	60
1997	60	6	4	1	10	81
1998	63	3	3	2	18	89
1999	62	6	2	0	15	85
2000	50	1	2	1	28	82
2001	58	4	3	2	20	87
2002	72	0	4	1	17	94
2003	79	5	4	2	18	108
2004	50	2	4	1	9	66
2005	66	4	8	5	5	88
2006	64	1	6	3	5	79
2007*	44	2	4	1	4	55
Ogółem	938	55	64	32	162	1251

* Dane z 30 listopada 2007 r.

Liczba żyjących chorych o rozpoznaniu „prawdopodobny vCJD” – 4

Całkowita liczba definitywnych i prawdopodobnych przypadków vCJD – 166

Tabela 10. Dynamika epidemii vCJD. Wg National CJD Surveillance Unit, www.cjd.ed.ac.uk (zmodyfikowane)

pomimo obecności objawów neurologicznych w badaniu przedmiotowym; w 2 przypadkach badanie sugerowało CJD, ale w żadnym nie zaobserwowano charakterystycznych dla sCJD kompleksów iglica – fala wolna. W około 50% przypadków wykryto białko 14-3-3 w płynie mózgowo-rdzeniowym; w 10 przypadkach stwierdzono podwyższony całkowity poziom białka w płynie mózgowo-rdzeniowym (średnio 0,83 g/l; w jednym przypadku 2,9 g/l). Badanie MRI wykazało hiperintensywny sygnał w poduszce wzgórza w 26 przypadkach (77%; 81% czułość; 94% swoistość)⁽¹⁰⁾. Hiperintensywny sygnał w jądrach kresomózgowia może pojawiać się także w sCJD⁽²⁴⁶⁾. Badanie to nie ma zatem 100% swoistości dla vCJD. Badanie SPECT (*single photon emission computed tomography*) wykazuje hipoperfuzję, najbardziej nasiloną w płatach skroniowym i ciemieniowym.

Badania molekularne

Wszystkie przypadki vCJD są homozygotami w kodonie 129^{Met/Met}, w genie białka prionu (*PRNP*), co sugeruje, że osoby będące homozygotami 129^{Met/Met} wykazują albo zwiększoną wrażliwość, albo krótszy okres inkubacji vCJD. Białko PrP posiada dwa miejsca glikozylacji i w badaniu typu Western blot pojawia się jako trzy prążki o różnej ruchliwości elektroforetycznej; di-, mono- i deglikozylowane^(247,248). W vCJD występuje tak zwany IV typ glikozylacji z przewagą najcięższych diglikozylowanych (z dwoma resztami cukrowymi) form PrP⁽²⁴⁹⁾. Badania profilu glikozylacji⁽²⁴⁸⁾, dystrybucji zmian neuropatologicznych w mózgu⁽²⁵⁰⁾ oraz pasażu na myszy transgeniczne z transgenem krowy⁽²⁵¹⁾ wskazują jednoznacznie, że vCJD jest skutkiem pasażu BSE na człowieka. Epidemia vCJD wykazywała wyraźnie wzrastający trend do 2000 roku; od tego czasu spada (tabela 10).

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Cuille J., Chelle P.L.: La maladie dite tremblante du mouton est-elle inculable? Comptes rendus des Seances de l'Academie des Sciences (Paris) 1936; 203: 1552-1554.
2. Megendorfer F. von: Klinische und genealogische Beobachtungen bei einem Fall von spastischer pseudosklerose Jakobs. Z. Ges. Neurol. Psychiatr. 1930; 128: 337-341.
3. Gajdusek D.C., Zigas V.: Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea. The endemic occurrence of "kuru" in the native population. N. Engl. J. Med. 1957; 257: 974-978.
4. Sigurdson B.: Rida, a chronic encephalitis of sheep. With general remarks on infections which develop slowly and some of their special characteristics. Br. Vet. J. 1954; 110: 341-359.
5. Gibbs C.J., Jr, Gajdusek D.C., Asher D.M. i wsp.: Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to chimpanzee. Science 1968; 161: 388-389.
6. Masters C.L., Gajdusek D.C., Gibbs C.J. Jr: Creutzfeldt-Jakob disease virus isolations from the Gerstmann-Sträussler syndrome. With an analysis of the various forms of amyloid plaque deposition in the virus induced spongiform encephalopathies. Brain 1981; 104: 559-588.
7. Lugaresi E., Medori R., Montagna P. i wsp.: Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. N. Engl. J. Med. 1986; 315: 997-1004.
8. Collinge J., Palmer M.S., Sidle K.C.L. i wsp.: Transmission of fatal familial insomnia to laboratory animals. Lancet 1995; 346: 569-570.
9. Prusiner S.B.: Novel proteinaceous infection particles cause scrapie. Science 1982; 216: 136-144.
10. Wadsworth J.D., Collinge J.: Update on human prion disease. Biochim. Biophys. Acta 2007; 1772: 598-609.
11. Daude N., Lehmann S., Harris D.A.: Identification of intermediate steps in the conversion of a mutant prion protein to a scrapie-like form in cultured cells. J. Biol. Chem. 1997; 272: 11604-11612.
12. Marella M., Lehmann S., Grassi J. i wsp.: Filipin prevents pathological prion protein accumulation by reducing endocytosis and inducing cellular PrP release. J. Biol. Chem. 2002; 277: 25457-25464.
13. Fevrier B., Vilette D., Archer F. i wsp.: Cells release prions in association with exosomes. Proc. Natl Acad. Sci. USA 2004; 10: 9683-9688.
14. Solomon A., Richey T., Murphy C.L. i wsp.: Amyloidogenic potential of foie gras. Proc. Natl Acad. Sci. USA 2007; 104: 10998-11001.
15. Westergard L., Christensen H.M., Harris D.A.: The cellular prion protein (PrP(C)): its physiological function and role in disease. Biochim. Biophys. Acta 2007; 1772: 629-644.
16. Fournier J.G., Escaig-Haye F., Grigoriev V.: Ultrastructural localization of prion proteins: physiological and pathological implications. Microsc. Res. Techn. 2000; 50: 76-88.
17. Sales N., Rodolfo K., Hassig R. i wsp.: Cellular prion protein localization in rodent and primate brain. Eur. J. Neurosci. 1998; 10: 2464-2471.
18. Witusik M., Gresner S.M., Hulas-Bigoszewska K. i wsp.: Neuronal and astrocytic cells, obtained after differentiation of human neural GFAP-positive progenitors, present heterogeneous expression of PrP(c). Brain Res. 2007; 1186: 65-73.
19. Premzl M., Sangiorgio L., Strumbo B. i wsp.: Shadoo, a new protein highly conserved from fish to mammals and with similarity to prion protein. Gene 2003; 314: 89-102.
20. Watts J.C., Drisaldi B., Ng V. i wsp.: The CNS glycoprotein Shadoo has PrP(C)-like protective properties and displays reduced levels in prion protein infections. EMBO J. 2007; 26: 4038-4050.
21. Kretzschmar H.A., Tings T., Madlung A. i wsp.: Prion protein as copper-binding protein at the synapse. W: Baker H.F. (red.): Molecular Pathology of the Prions. Humana Press, Totowa, New Jersey 2001: 17-30.
22. Bratosiewicz J., Liberski P.P., Kulczycki J. i wsp.: Codon 129 polymorphism of the PRNP gene in normal Polish population and in Creutzfeldt-Jakob disease, and the search for new mutations in PRNP gene. Acta Neurobiol. Exp. (Wars). 2001; 61: 151-156.
23. Bratosiewicz J., Kordek R., Kulczycki J. i wsp.: Molecular analysis of PRNP gene in Polish population and in Creutzfeldt-Jakob disease. Folia Neuropathol. 1999; 37: 277-280.
24. Collinge J., Palmer M.S., Dryden A.J.: Genetic predisposition to iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. Lancet 1991; 337: 1441-1442.
25. Mead S., Mahal S.P., Beck J. i wsp.: Sporadic – but not variant – Creutzfeldt-Jakob disease is associated with

- polymorphisms upstream of PRNP exon 1. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 69: 1225-1235.
26. Vollmert C., Windl O., Xiang W. i wsp.: Significant association of a M129V independent polymorphism in the 5' UTR of the PRNP gene with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a large German case-control study. *J. Med. Genet.* 2006; 43: e53.
 27. Bratosiewicz-Wasik J., Liberski P.P., Golanska E. i wsp.: Regulatory sequences on the PRNP gene influence susceptibility to sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurosci. Lett.* 2007; 411: 163-167.
 28. Lehmann S., Harris D.A.: A mutant prion protein displays an aberrant membrane association when expressed in cultured cells. *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 24589-24597.
 29. Ivanova L., Barmada S., Kummer T. i wsp.: Mutant prion proteins are partially retained in the endoplasmic reticulum. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 42409-42421.
 30. Hegde R.S., Mastrianni J.A., Scott M.R. i wsp.: A transmembrane form of the prion protein in neurodegenerative disease. *Science* 1998; 279: 827-834.
 31. Yin S., Pham N., Yu S. i wsp.: Human prion proteins with pathogenic mutations share common conformational changes resulting in enhanced binding to glycosaminoglycans. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2007; 104: 7546-7551.
 32. Peoc'h K., Guerin C., Brandel J.P. i wsp.: First report of polymorphisms in the prion-like protein gene (PRND): implications for human prion diseases. *Neurosci. Lett.* 2000; 286: 144-148.
 33. Golanska E., Hulas-Bigoszewska K., Rutkiewicz E. i wsp.: Polymorphisms within the prion (PrP) and prion-like protein (Doppel) genes in AD. *Neurology* 2004; 62: 313-315.
 34. Tintner R., Brown P., Hedley-Whyte E.T. i wsp.: Neuropathologic verification of Creutzfeldt-Jakob disease in the exhumed American recipient of human pituitary growth hormone: epidemiologic and pathogenetic implications. *Neurology* 1986; 36: 932-936.
 35. Yamanouchi H., Budka H., Vass K.: Unilateral Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1986; 36: 1517-1520.
 36. Masters C.L., Richardson E.P.: Subacute spongiform encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). The nature and progression of spongiform change. *Brain* 1978; 101: 333-344.
 37. Hainfellner J., Brantner-Inhaller S., Cervenakova L. i wsp.: The original Gerstmann-Sträussler-Scheinker family of Austria: divergent clinicopathological phenotypes but constant PrP genotype. *Brain Pathol.* 1995; 5: 201-211.
 38. Hainfellner J.A., Liberski P.P., Guiryo D.C. i wsp.: Pathology and immunocytochemistry of a kuru brain. *Brain Pathol.* 1997; 7: 547-554.
 39. Meier C.: Occurrence of lymphocytes in the cortical neuropil in a case of Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 1980; 52: 69-72.
 40. Arendt T., Bigl V., Arendt A.: Neurone loss in the nucleus basalis Meynert in Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 1984; 65: 85-88.
 41. Cartier L., Verdugo R., Vergara C. i wsp.: The nucleus basalis of Meynert in 20 definite cases of Creutzfeldt-Jakob disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1989; 52: 304-309.
 42. Masullo C., Macchi G.: Resistance of the hippocampus in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin. Neuropathol.* 1997; 16: 37-44.
 43. DeArmond S.J., Ironside J.W., Bouzamondo-Bernstein E. i wsp.: Neuropathology of prion diseases. W: Prusiner S.B. (red.): *Prion Biology and Diseases*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York 2004: 777-856.
 44. Guentchev M., Hainfellner J.A., Trabattoni G.R. i wsp.: Distribution of parvalbumin-immunoreactive neurons in brain correlates with hippocampal and temporal cortical pathology in Creutzfeldt-Jakob disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1997; 56: 1119-1124.
 45. Nakazato Y., Hirato Y., Ishida Y. i wsp.: Swollen cortical neurons in Creutzfeldt-Jakob disease contain a phosphorylated neurofilament epitope. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1990; 49: 197-205.
 46. Liberski P.P., Budka H.: Neuroaxonal pathology in Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 1999; 97: 329-334.
 47. Kato S., Hirano A., Umahara T. i wsp.: Ultrastructural and immunohistochemical studies on ballooned cortical neurons in Creutzfeldt-Jakob disease: expression of α B-crystallin ubiquitin and stress-response protein 27. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 1992; 84: 443-448.
 48. Ironside J.W., McCardle L., Hayward P.A.R. i wsp.: Ubiquitin immunocytochemistry in human spongiform encephalopathies. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1992; 19: 134-140.
 49. Suenaga T., Hirano A., Llena J.F. i wsp.: Ubiquitin immunoreactivity in kuru plaques in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann. Neurol.* 1990; 28: 174-177.
 50. Ferrer I., Casas R., Rivera R.: Parvalbumin-immunoreactive cortical neurons in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann. Neurol.* 1993; 34: 864-866.
 51. Guentchev M., Groschup M.H., Kordek R. i wsp.: Severe, early and selective loss of a subpopulation of GABA-ergic inhibitory neurons in experimental transmissible spongiform encephalopathies. *Brain Pathol.* 1998; 8: 615-623.
 52. Tiller-Borcich J.K., Ulrich H.: Abnormal arborizations of Purkinje cell dendrites in Creutzfeldt-Jakob disease: a manifestation of neuronal plasticity? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1986; 49: 581-584.
 53. Berciano J., Berciano M.T., Polo J.M. i wsp.: Creutzfeldt-Jakob disease with severe involvement of cerebral white matter and cerebellum. *Virchows Arch. A. Pathol. Anatom.* 1990; 417: 533-538.
 54. Chou S.M., Martin J.D.: Kuru-plaques in a case of Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 1971; 17: 150-155.
 55. Miyazono M., Iwaki T., Kitamoto T. i wsp.: A comparative immunohistochemical study of kuru and senile plaques with a special reference to glial reactions at various stages of amyloid plaque formation. *Am. J. Pathol.* 1991; 139: 589-598.
 56. 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.
 57. Brown P., Gibbs C.J. Jr, Rodgers-Johnson P. i wsp.: Human spongiform encephalopathy: the National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann. Neurol.* 1994; 35: 513-529.
 58. Pearlman R.L., Towfighi J., Pezeshkpoor G.H. i wsp.: Clinical significance of types of cerebellar amyloid plaques in human spongiform encephalopathies. *Neurology* 1988; 38: 1249-1254.
 59. Liberski P.P., Yanagihara R., Gibbs C.J. Jr i wsp.: Appearance of tubulovesicular structures in experimental Creutzfeldt-Jakob disease and scrapie precedes the onset of clinical disease. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 1990; 79: 349-354.
 60. Liberski P.P., Budka H., Sluga E. i wsp.: Tubulovesicular structures in Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 1992; 84: 238-243.
 61. Liberski P.P., Budka H.: Tubulovesicular structures in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. *Acta Neuropathol.* 1994; 88: 491-492.

62. Liberski P.P., Jeffrey M.: Tubulovesicular structures: what are they really? *Microsc. Res. Tech.* 2000; 50: 46-57.
63. Gibson P.H., Doughty L.A.: An electron microscopic study of inclusion bodies in synaptic terminals of scrapie-infected animals. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 1989; 77: 420-425.
64. Jeffrey M., Goodsir C.M., Race R.E. i wsp.: Scrapie-specific neuronal lesions are independent of neuronal PrP expression. *Ann. Neurol.* 2004; 55: 781-792.
65. Manuelidis L., Yu Z.X., Barquero N. i wsp.: Cells infected with scrapie and Creutzfeldt-Jakob disease agents produce intracellular 25-nm virus-like particles. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2007; 104: 1965-1970.
66. Liberski P.P., Brown.: Disease-specific particles without prion protein in prion diseases – phenomenon or epiphenomenon? *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2007; 33: 395-397.
67. Kretschmar H.A., Prusiner S.B., Stowring L.E. i wsp.: Scrapie prion proteins are synthesized in neurons. *Am. J. Pathol.* 1986; 122: 1-5.
68. Moser M., Colello R.J., Pott U. i wsp.: Developmental expression of the prion protein gene in glial cells. *Neuron* 1995; 14: 509-517.
69. Moudjou M., Frobert Y., Grassi J. i wsp.: Cellular prion protein status in sheep: tissue-specific biochemical signatures. *J. Gen. Virol.* 2001; 82: 2017-2024.
70. Zanusso G., Vattemi G., Ferrari S. i wsp.: Increased expression of the normal cellular isoform of prion protein in inclusion-body myositis, inflammatory myopathies and denervation atrophy. *Brain Pathol.* 2001; 11: 182-189.
71. Pammer J., Weninger W., Tschachler E.: Human keratinocytes express cellular prion-related proteins in vitro and during inflammatory skin diseases. *Am. J. Pathol.* 1998; 153: 1353-1358.
72. Kitada T., Seki S., Ikeda K. i wsp.: Clinicopathological characterization of prion: a novel marker of activated human hepatic stellate cells. *J. Hepatol.* 2000; 33: 751-757.
73. Voigtländer T., Klöppel S., Birner P. i wsp.: Marked increase of neuronal prion protein expression in Alzheimer's disease and human prion diseases. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 2001; 101: 417-423.
74. Budka H., Aguzzi A., Brown P. i wsp.: Neuropathological diagnostic criteria for Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and other human spongiform encephalopathies (prion diseases). *Brain Pathol.* 1995; 5: 459-466.
75. Kretschmar H.A., Ironside J.W., DeArmond S.J. i wsp.: Diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch. Neurol.* 1996; 53: 913-920.
76. Almer G., Hainfellner J.A., Brücke T. i wsp.: Fatal familial insomnia: a new Austrian family. *Brain* 1999; 122: 5-16.
77. Schulz-Schaeffer W.J., Tschoke S., Kranefuss N. i wsp.: The paraffin-embedded tissue blot detects PrP(Sc) early in the incubation time in prion diseases. *Am. J. Pathol.* 2000; 156: 51-56.
78. Giaccone G., Canciani B., Puoti G. i wsp.: Creutzfeldt-Jakob disease: Carnoy's fixative improves the immunohistochemistry of the proteinase K-resistant prion protein. *Brain Pathol.* 2000; 10: 31-37.
79. Budka H.: The human prion diseases: from neuropathology to pathobiology and molecular genetics. Final report of an EU Concerted Action. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1997; 23: 416-422.
80. Hill A.F., Butterworth R.J., Joiner S. i wsp.: Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. *Lancet* 1999; 353: 183-189.
81. Groschup M.H., Beekes M., McBride P.A. i wsp.: Deposition of disease-associated prion protein involves the peripheral nervous system in experimental scrapie. *Acta Neuropathol.* 1999; 98: 453-457.
82. Hainfellner J.A., Budka H.: Disease associated prion protein may deposit in the peripheral nervous system in human transmissible spongiform encephalopathies. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 1999; 98: 458-460.
83. Hainfellner J.A., Budka H.: Immunomorphology of human prion diseases. W: Court L., Dodet B. (red.): *Transmissible Spongiform Encephalopathies: Prion Diseases*. Elsevier, Paris 1996: 75-80.
84. Kordek R., Hainfellner J.A., Liberski P.P. i wsp.: Deposition of the prion protein (PrP) during the evolution of experimental Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neuropathol.* 1999; 98: 597-602.
85. Budka H.: Histopathology and immunohistochemistry of human transmissible spongiform encephalopathies (TSEs). *Arch. Virol. Suppl.* 2000; 16: 135-142.
86. Hilton D.A., Ghani A.C., Conyers L. i wsp.: Accumulation of prion protein in tonsil and appendix: review of tissue samples. *Br. Med. J.* 2002; 325: 633-634.
87. Mabbott N.A., Bruce M.E.: Follicular dendritic cells as targets for intervention in transmissible spongiform encephalopathies. *Semin. Immunol.* 2002; 14: 285-293.
88. Bell J.E., Gentleman S.M., Ironside J.W. i wsp.: Prion protein immunocytochemistry – UK five centre consensus report. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1997; 23: 26-35.
89. Van Everbroeck B., Palsa P., Martina J.J. i wsp.: Antigen retrieval in prion protein immunohistochemistry. *J. Histochem. Cytochem.* 1999; 47: 1465-1470.
90. Kovács G.G., Head M.W., Hegyi I. i wsp.: Immunohistochemistry for the prion protein: comparison of different monoclonal antibodies in human prion disease subtypes. *Brain Pathol.* 2002; 12: 1-11.
91. Parchi P., Giese A., Capellari S. i wsp.: Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann. Neurol.* 1999; 46: 224-233.
92. Hill A.F., Joiner S., Wadsworth J.D.F. i wsp.: Molecular classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2003; 126: 1333-1346.
93. Koperek O., Kovacs G.G., Ritchie D. i wsp.: Disease-associated prion protein in vessel walls. *Am. J. Pathol.* 2002; 161: 1979-1984.
94. Gibbs C.J., Masters C.L., Gajdusek D.C.: *Bibliography of Creutzfeldt-Jakob disease*, U.S. Dept. Health and Human Services, Bethesda 1983: 169.
95. Daniel P.M.: Creutzfeldt-Jakob disease. *J. Clin. Pathol.* 1972; 25 (supl. 6): 97-101.
96. Heidenhain A.: Klinische und Anatomische Untersuchungen über eine eigenartige organische Erkrankung des Zentralnervensystems im Prasenium. *Z. Ges. Neurol. Psychiatr.* 1929; 118: 49-114.
97. Brownell B., Oppenheimer D.R.: An ataxic form of subacute presenile polioencephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1965; 28: 350-361.
98. Siedler H., Malamud N.: Creutzfeldt-Jakob disease. Clinicopathological report of 15 cases and review of the literature (with special reference to a related disorder designated as subacute spongiform encephalopathy). *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1963; 22: 381-402.
99. Malamud N.: Creutzfeldt-Jakob disease: a clinicopathological study. W: Prusiner S.B., Halow W.J. (red.): *Slow Transmissible Diseases of the Nervous System*, Vol. 1. Academic Press, New York 1979: 271-285.
100. Ironside J.W., Head M.W.: *Human prion diseases*. W: Esiri M., Lee V.M.-Y., Trojanowski J. Q. (red.): *The Neuropathology of Dementia*. Cambridge University Press, Cambridge 2004: 402-426.

101. Budka H., Head M.W., Ironside J.W. i wsp.: Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. W: Dickson D. (red.): Neurodegeneration: The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders. ISN Neuropath Press, Basel 2003: 287-297.
102. Krebs B., Bader B., Klehmet J. i wsp.: A novel subtype of Creutzfeldt-Jakob disease characterized by a small 6 kDa PrP fragment. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 2007; 114: 195-199.
103. Puoti G., Giaccone G., Rossi G. i wsp.: Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: co-occurrence of different types of PrP(Sc) in the same brain. *Neurology* 1999; 53: 2173-2176.
104. Head M.W., Tissingh G., Uitdehaag B.M. i wsp.: Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a young Dutch valine homozygote: atypical molecular phenotype. *Ann. Neurol.* 2001; 50: 258-261.
105. Brown P., Cathala F., Castaigne P. i wsp.: Creutzfeldt-Jakob disease: clinical analysis of a consecutive series of 230 neuropathologically verified cases. *Ann. Neurol.* 1986; 20: 597-602.
106. Brown P., Rogers-Johnson P., Cathala F. i wsp.: Creutzfeldt-Jakob disease of long duration: clinicopathological characteristics, transmissibility, and differential diagnosis. *Ann. Neurol.* 1984; 16: 295-304.
107. Mizutani T.: Panencephalopathic type of Creutzfeldt-Jakob disease. W: Mizutani T., Shiraki H. (red.): Clinicopathological Aspects of Creutzfeldt-Jakob Disease. Elsevier, Nishimura, Amsterdam, Niigata 1985: 123-162.
108. Sasaki A., Hirato J., Nakazato Y.: Immunohistochemical study of microglia in the Creutzfeldt-Jakob diseased brain. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 1993; 86: 337-344.
109. Kawata A., Suga M., Oda M. i wsp.: Creutzfeldt-Jakob disease with congophilic Kuru plaques: CT and pathological findings of the cerebral white matter. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1992; 55: 849-851.
110. Pietrini V., Danieli D., Bevilacqua P. i wsp.: Panencephalopathic type of Creutzfeldt-Jakob disease with neuropathological features similar to Pick's disease. *Clin. Neuropathol.* 1993; 12: 1-6.
111. Meyer A.: Über eine der amyotrophischen Lateral-sclerose nahestehende Erkrankung mit psychischen Störungen. *Z. Ges. Neurol. Psychiatr.* 1929; 121: 107-138.
112. Salazar A.M., Masters C.L., Gajdusek D.C. i wsp.: Syndromes of amyotrophic lateral sclerosis and dementia: relation to transmissible Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann. Neurol.* 1983; 14: 17-26.
113. Liberski P.P., Budka H.: An overview of neuropathology of the slow unconventional virus infections. W: Liberski P.P. (red.): Light and Electron Microscopic Neuropathology of Slow Virus Disorders. CRC Press, Boca Raton 1993: 111-151.
114. Kirschbaum W.R.: Jakob-Creutzfeldt Disease (spastic pseudosclerosis, A. Jakob; Heidenhain syndrome; subacute spongiform encephalopathy). American Elsevier, New York 1968: 251.
115. Pastore M., Castellani R.J., Chin S. i wsp.: CJD-associated with the nove R148H prion protein gene mutation. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2002; 61: 491.
116. Finckh U., Muller-Thomsen T., Mann U. i wsp.: High prevalence of pathogenic mutations in patients with early-onset dementia detected by sequence analyses of four different genes. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 66: 110-117.
117. Friede R.I., DeJong R.N.: Neuronal enzymatic failure in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch. Neurol.* 1964; 10: 181-195.
118. Masters C.L., Gajdusek D.C., Gibbs C.J. Jr: The familial occurrence of Creutzfeldt-Jakob disease and Alzheimer's disease. *Brain* 1981; 104: 535-558.
119. Goldfarb L.G., Haltia M., Brown P. i wsp.: New mutation in scrapie amyloid precursor gene (at codon 178) in Finnish Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1991; 337: 425.
120. Haltia M., Kovanen J., Van Crevel H. i wsp.: Familial Creutzfeldt-Jakob disease. *J. Neurol. Sci.* 1979; 42: 381-389.
121. Haltia M., Kovanen J., Golfrab L.G. i wsp.: Familial Creutzfeldt-Jakob disease in Finland: epidemiological, clinical, pathological and molecular genetic studies. *Eur. J. Epidemiol.* 1991; 7: 494-500.
122. Kretzschmar H.A., Neumann M., Stavrou D.: Codon 178 mutation of the human prion protein gene in a German family (Backer family): sequencing data from 72-year-old celloidin-embedded brain tissue. *Acta Neuropathol.* 1995; 89: 96-98.
123. Brown P., Goldfarb L.G., McCombie W.R. i wsp.: Atypical Creutzfeldt-Jakob disease in an American family with an insert mutation in the PRNP amyloid precursor gene. *Neurology* 1992; 42: 422-427.
124. Kong Q., Surewicz W.K., Petersen R.B. i wsp.: Inherited prion diseases. W: Prusiner S.B. (red.): Prion Biology and Diseases. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York 2004: 673-775.
125. Hitoshi N., Nagura H., Yamanouchi H. i wsp.: Double mutations at codon 180 and 232 of the PRNP gene in an apparently sporadic case of Creutzfeldt-Jakob disease. *J. Neurol. Sci.* 1993; 120: 208-212.
126. Kopito R.R.: Aggregosomes, inclusion bodies and protein aggregation. *Trends Cell Biol.* 2000; 10: 524-530.
127. Nixon R., Camicioli R., Jamison K. i wsp.: The PRNP-V180I mutation is associated with abnormally glycosylated PrPC^{JD} and intracellular PrP accumulations. *Brain Pathol.* 2000; 10: 670.
128. Nitrini R., Rosemberg S., Passos-Bueno M.R. i wsp.: Familial spongiform encephalopathy associated with a novel prion protein gene mutation. *Ann. Neurol.* 1997; 42: 138-146.
129. Capellari S., Parchi P., Bennett D. i wsp.: First North American report of the T183A mutation in the prion protein gene: Clinical, pathological, and biochemical analysis of one case. *Neurology* 1999; 52 (supl. 2): A324.
130. Windl O., Giese A., Schulz-Schaeffer W. i wsp.: Molecular genetics of human prion diseases in Germany. *Hum. Genet.* 1999; 105: 244-252.
131. Cardozo J., Caruso G., Molina O. i wsp.: Familial transmissible spongiform encephalopathy with the T183A mutation on the prion protein gene (PRNP). *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2000; 56: 433.
132. Collins S., Boyd A., Fletcher A. i wsp.: Novel prion protein gene mutation in an octogenarian with Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch. Neurol.* 2000; 57: 1058-1063.
133. Kotta K., Paspaltsis I., Bostantjopoulou S. i wsp.: Novel mutation of the PRNP gene of a clinical CJD case. *BMC Infect. Dis.* 2006; 6: 169.
134. Peoc'h K., Manivet P., Beaudry P. i wsp.: Identification of three novel mutations (E196K, V203I, E211Q) in the prion protein gene (PRNP) in inherited prion diseases with Creutzfeldt-Jakob disease phenotype. *Hum. Mutat.* 2000; 15: 482.
135. Goldfarb L.G., Mitrova E., Brown P. i wsp.: Mutation in codon 200 of scrapie amyloid protein gene in two clusters of Creutzfeldt-Jakob disease in Slovakia. *Lancet* 1990; 336: 514.
136. Goldfarb L.G., Korczyn A.D., Brown P. i wsp.: Mutation on codon 200 of scrapie amyloid protein gene linked to Creutzfeldt-Jakob disease in Sephardic Jews of Libyan origin and non-Libyan origin. *Lancet* 1990; 336: 637.

137. Hsiao K., Meiner Z., Kahana E. i wsp.: Mutation of the prion protein in Libyan Jews with Creutzfeldt-Jakob disease. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 1091-1097.
138. Goldfarb L., Brown P., Mitrova E. i wsp.: Creutzfeldt-Jakob disease associated with the PRNP codon 200Lys mutation: an analysis of 45 families. *Eur. J. Epidemiol.* 1991; 7: 477-486.
139. Mitrova E., Belay G.: Creutzfeldt-Jakob disease with E200K mutation in Slovakia: characterization and development. *Acta Virol.* 2002; 46: 31-39.
140. Chapman J., Arlazoroff A., Goldfarb A. i wsp.: Fatal insomnia in a case of familial Creutzfeldt-Jakob disease with the codon 200Lys mutation. *Neurology* 1996; 46: 758-761.
141. Sadeh M., Chagnac Y., Goldhammer Y.: Creutzfeldt-Jakob disease associated with peripheral neuropathy. *Isr. J. Med. Sci.* 1990; 26: 220-222.
142. Neufeld M.Y., Josiphov J., Korczyn A.D.: Demyelinating peripheral neuropathy in Creutzfeldt-Jakob disease. *Muscle Nerve* 1992; 15: 1234-1239.
143. Chapman J., Brown P., Goldfarb L.G. i wsp.: Clinical heterogeneity and unusual presentations of Creutzfeldt-Jakob disease in Jewish patients with PRNP codon 200 mutation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1993; 56: 1109-1112.
144. Hainfellner J.A., Parchi P., Kitamoto T. i wsp.: A novel phenotype in familial Creutzfeldt-Jakob disease: prion protein gene E200K mutation coupled with valine at codon 129 and type 2 protease-resistant prion protein. *Ann. Neurol.* 1999; 45: 812-816.
145. Mastrianni J.A., Iannicola C., Myers R.M. i wsp.: Mutation of the prion protein gene at codon 208 in familial Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1996; 47: 1305-1312.
146. Capellari S., Ladogana A., Volpi G. i wsp.: First report of the R208H-129MM haplotype in the prion protein gene in an European subject with CJD. *Neurol. Sci.* 2001; 22: S109.
147. Ripoll L., Laplanche J.L., Salzmann M. i wsp.: A new point mutation in the prion protein gene at codon 210 in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1993; 43: 1934-1938.
148. Pocchiari M., Salvatore M., Cutruzzola F. i wsp.: A new point mutation of the prion protein gene in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann. Neurol.* 1993; 34: 802-807.
149. Furukawa H., Kitamoto T., Hashiguchi H. i wsp.: A Japanese case of Creutzfeldt-Jakob disease with a point mutation in the prion protein gene at codon 210. *J. Neurol. Sci.* 1996; 141: 120-122.
150. Mastrianni J.A., Capellari S., Telling G.C. i wsp.: Inherited prion disease caused by the V210I mutation: transmission to transgenic mice. *Neurology* 2001; 57: 2198-2205.
151. Ladogana A., Almonti S., Petraroli R. i wsp.: Mutation of the PRNP gene at codon 211 in familial Creutzfeldt-Jakob disease. *Am. J. Med. Genet.* 2001; 103: 133-137.
152. Hoque M.Z., Kitamoto T., Furukawa H. i wsp.: Mutation in the prion protein gene at codon 232 in Japanese patients with Creutzfeldt-Jakob disease: a clinicopathological, immunohistochemical and transmission study. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 1996; 92: 441-446.
153. Shiga T., Satoh K., Kitamoto T. i wsp.: Two different clinical phenotypes of Creutzfeldt-Jakob disease with a M232R substitution. *J. Neurol.* 2007; 254: 1509-1517.
154. Gerstmann J.: Über ein noch nicht beschriebenes Reflexphanomen bei einer Erkrankung des zerebellaren Systems. *Wien Medizin Wochenschr.* 1928; 78: 906-908.
155. Gerstmann J., Strüssler E., Scheinker I.: Über eine eigenartige hereditär-familiäre Erkrankung des Zentralnervensystems. Zugleich ein Beitrag zur Frage des vorzeitigen lokalen Alterns. *Z. Ges. Neurol. Psychiatr.* 1936; 154: 736-762.
156. Kulczycki J., Collinge J., Lojkowska W. i wsp.: Report on the first Polish case of the Gerstmann-Strüssler-Scheinker syndrome. *Folia Neuropathol.* 2001; 39: 27-31.
157. Dimitz L.: Bericht der Vereines für Psychiatrie und Neurologie in Wien (Vereinsjahr 1912/1913), Sitzung vom 11 Juni 1912. *Jahrb. Psychiatr. Neurol.* 1913; 34: 384.
158. Braunmühl von A.: Über eine eigenartige hereditär-familiäre Erkrankung des Zentralnervensystems. *Arch. Psychiatr. Z. Neurol.* 1954; 191: 419-449.
159. Seitelberger F.: Eigenartige familiar-hereditäre Krankheit des Zentralnervensystems in einer niederösterreichischen Sippe. *Wien Klin. Wochenschr.* 1962; 74: 687-691.
160. Seitelberger F.: Neuropathological conditions related to neuroaxonal dystrophy. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 1971; 5 (suppl. 5): 17-29.
161. Gajdusek D.C., Gibbs C.J., Alpers M.P.: Experimental transmission of a kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature* 1966; 209: 794-796.
162. Doh-Ura K., Tateishi J., Kitamoto T. i wsp.: Creutzfeldt-Jakob disease patients with congophilic kuru plaques have the missense variant prion protein common to Gerstmann-Strüssler syndrome. *Ann. Neurol.* 1990; 27: 121-126.
163. Irisawa M., Amanuma M., Kozawa. i wsp.: A case of Gerstmann-Strüssler-Scheinker syndrome. *Magn. Reson. Sci.* 2007; 6: 53-57.
164. Goldgaber D., Goldfarb L., Brown P. i wsp.: Mutations in familial Creutzfeldt-Jakob disease and Gerstmann-Strüssler-Scheinker syndrome. *Exp. Neurol.* 1989; 106: 204-206.
165. Brown P., Goldfarb L.G., Brown W.T. i wsp.: Clinical and molecular genetic study of a large German kindred with Gerstmann-Strüssler-Scheinker syndrome. *Neurology* 1991; 41: 375-379.
166. Boellaard J.W., Schlote W.: Subakute spongiforme Encephalopathie mit multiformer Plaquerbildung. Eigenartige familiar-hereditäre Krankheit des Zentralnervensystems [spino-cerebellare Atrophie mit Demenz, Plaques and plaqueähnlichen im Klein- and Grosshirn (Gerstmann, Strüssler, Scheinker)]. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 1980; 49: 205-212.
167. Schumm F., Boellaard J.W., Schlote W. i wsp.: Morbus Gerstmann-Strüssler-Scheinker. Familie Sch. – Ein Bericht über drei Kranke. *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* 1981; 230: 179-196.
168. Collinge J., Harding A.E., Owen F. i wsp.: Diagnosis of Gerstmann-Strüssler syndrome in familial dementia with prion protein gene analysis. *Lancet* 1989; 2: 15-17.
169. Kretzschmar H.A., Honold G., Seitelberger F. i wsp.: Prion protein mutation in family first reported by Gerstmann, Strüssler, and Scheinker. *Lancet* 1991; 337: 1160.
170. Liberski P.P., Budka H.: Ultrastructural pathology of Gerstmann-Strüssler-Scheinker disease. *Ultrastr. Pathol.* 1995; 19: 23-36.
171. Kitamoto T., Tateishi J.: Immunohistochemical confirmation of Creutzfeldt-Jakob disease with a long clinical course with amyloid plaque core antibodies. *Am. J. Pathol.* 1988; 131: 435-443.
172. Ghetti B., Bugiani O., Tagliavini F. i wsp.: Gerstmann-Strüssler-Scheinker disease. W: Dickson D. (red.): *Neurodegeneration: The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders.* ISN Neuropath Press, Basel 2003: 318-325.
173. Nakazato Y., Ohno R., Negishi T. i wsp.: An autopsy case of Gerstmann-Strüssler-Scheinker's disease with spastic paraplegia as its principal feature. *Clin. Neuropathol.* 1991; 31: 987-992.
174. Amano N., Yagishita S., Yokoi S.: Gerstmann-Strüssler-Scheinker syndrome – a variant type: amyloid plaques

- and Alzheimer's neurofibrillary tangles in cerebral cortex. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 1992; 84: 15-23.
175. Kitamoto M., Amano N., Terao Y. i wsp.: A new inherited prion disease (PrP P105L mutation) showing spastic paraparesis. *Ann. Neurol.* 1993; 34: 808-813.
 176. Kitamoto T., Ohta M., Doh-Ura K. i wsp.: Novel missense variants of prion protein in Creutzfeldt-Jakob disease or Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome. *Bioch. Biophys. Res. Comm.* 1993; 191: 709-714.
 177. Yamada M., Itoh Y., Fujigasaki H. i wsp.: A missense mutation at codon 105 with codon 129 polymorphism of the prion protein gene in a new variant of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. *Neurology* 1993; 43: 2723-2724.
 178. Doh-Ura K., Tateishi J., Sakaki Y. i wsp.: Pro→Leu change at position 102 of prion protein is the most common but not the sole mutation related to Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1989; 163: 974-979.
 179. Hsiao K., Dlouhy S.R., Farlow M.R. i wsp.: Mutant prion proteins in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with neurofibrillary tangles. *Nat. Gen.* 1992; 1: 168-71.
 180. Mastrianni J.A., Curtis M.T., Oberholtzer J.C. i wsp.: Prion disease (PrP-A117V) presenting with ataxia instead of dementia. *Neurology* 1996; 45: 2042-2050.
 181. Panegyres P.K., Toufexis K., Kakulas B.A. i wsp.: A new PRNP mutation (G131V) associated with Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. *Arch. Neurol.* 2001; 58: 1899-1902.
 182. Kitamoto T., Iizuka R., Tateishi J.: An amber mutation of prion protein in Gerstmann-Sträussler syndrome with mutant PrP plaques. *Bioch. Biophys. Res. Comm.* 1993; 192: 525-531.
 183. Butefisch C.M., Gambetti P., Cervenakova L. i wsp.: Inherited prion encephalopathy associated with the novel PRNP H187R mutation: a clinical study. *Neurology* 2000; 55: 517-522.
 184. Dlouhy S.R., Hsiao K., Farlow M.R. i wsp.: Linkage of the Indiana kindred of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease to the prion protein gene. *Nat. Gen.* 1992; 1: 64-67.
 185. Mirra S.S., Young K., Gearing M. i wsp.: Coexistence of prion protein (PrP) amyloid, neurofibrillary tangles and Lewy bodies in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with prion gene (PRNP) mutation F198S. *Brain Pathol.* 1997; 7: 1378.
 186. Piccardo P., Dlouhy S.R., Lievens P.M.J. i wsp.: Phenotypic variability of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease is associated with prion protein heterogeneity. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1998; 57: 979-988.
 187. Ghetti B., Piccardo P., Lievens P.M.J. i wsp.: Phenotypic and prion protein (PrP) heterogeneity in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (GSS) with a proline to a leucine mutation at PRNP residue 102. W: The 6th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders, Amsterdam, 18-23 July. *Neurobiol. Aging*, 1998; 19: 298.
 188. Young K., Piccardo P., Kish S.J. i wsp.: Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (GSS) with a mutation at prion protein (PrP) residue 212. W: The 74th Annual Meeting of the American Association of Neuropathologists Inc., Minneapolis, Minnesota, June 18-21. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1998; 57: 518.
 189. Gambetti P., Petersen R.B., Parchi P. i wsp.: Inherited prion diseases. W: Prusiner S.B. (red.): *Prion Biology and Diseases*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York 1999: 509-583.
 190. Ikeda S., Yanagisawa N., Glenner G.G. i wsp.: Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease showing β -protein amyloid deposits in the peripheral regions of PrP-immunoreactive amyloid plaques. *Neurodegeneration* 1992; 1: 281-288.
 191. Ghetti B., Tagliavini F., Giaccone G. i wsp.: Familial Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with neurofibrillary tangles. *Molec. Neurobiol.* 1994; 8: 41-48.
 192. Ghetti B., Dlouhy S.R., Giaccone G. i wsp.: Gerstmann-Sträussler-Scheinker diseases and the Indiana kindred. *Brain Pathol.* 1995; 5: 61-75.
 193. Bratosiewicz J., Barcikowska M., Cervenakova L. i wsp.: A new point mutation of the PRNP gene in Gerstmann-Sträussler-Scheinker case in Poland. *Folia Neuropathol.* 2000; 38: 164-166.
 194. Kretzschmar H.A., Stowring L.E., Westaway D. i wsp.: Molecular cloning of human prion protein cDNA. *DNA* 1986; 4: 315-324.
 195. Laplanche J.J., Delasnerie-Laupretre N., Brandel J.P. i wsp.: Two novel insertions in the prion protein gene in patients with late-onset dementia. *Hum. Mol. Genet.* 1995; 4: 1109-1111.
 196. Goldfarb L.G., Brown P., Little B.W. i wsp.: A new (two-repeat) octapeptide coding insert mutation in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1993; 43: 2392-2394.
 197. Kenney K., Brown P., Little B.: Insert mutation in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1995; 45: 1428.
 198. Campbell T.A., Palmer M.S., Will R.G. i wsp.: A prion disease with a novel 96-base pair insertional mutation in the prion protein gene. *Neurology* 1996; 46: 761-766.
 199. Goldfarb L., Brown P., McCombie W.R. i wsp.: Transmissible familial Creutzfeldt-Jakob disease associated with five, seven, and eight extra octapeptide coding repeats in the PRNP gene. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1991; 88: 10926-10930.
 200. Laplanche J.L., El Hachimi K.H., Durieux I. i wsp.: Prominent psychiatric features and early onset in an inherited prion disease with a new insertional mutation in the prion protein gene. *Brain* 1999; 122: 2375-2386.
 201. Isozaki E., Miyamoto K., Kagamihara Y. i wsp.: CJD presenting as frontal lobe dementia associated with a 96 base insertion in the prion protein gene. *Dementia* 1994; 8: 363-674.
 202. Yanagihara C., Yasuda M., Maeda K. i wsp.: Rapidly progressive dementia syndrome associated with a novel four extra repeats mutation in the prion protein gene. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2002; 72: 788-791.
 203. Roos R., Gajdusek D.C., Gibbs C.J. Jr.: The clinical characteristics of transmissible Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 1973; 96: 1-20.
 204. Cochran E.J., Bennett D.A., Cervenakova L. i wsp.: Familial Creutzfeldt-Jakob disease with a five-repeat octapeptide insert mutation. *Neurology* 1996; 47: 727-733.
 205. Cervenakova L., Goldfarb L.G., Brown P. i wsp.: Three new PRNP genotypes associated with familial Creutzfeldt-Jakob disease. *Am. J. Hum. Genet.* 1995; 57: A209.
 206. Owen F., Poulter M., Shah T. i wsp.: An in-frame insertion in the prion protein gene in familial Creutzfeldt-Jakob disease. *Molec. Brain Res.* 1990; 7: 273-276.
 207. Owen F., Poulter M., Collinge J. i wsp.: Insertions in the prion protein gene in atypical dementia. *Exp. Neurol.* 1991; 112: 240-242.
 208. Collinge J., Brown J., Hardy J. i wsp.: Inherited prion disease with 144 base pair gene insertion. *Brain* 1992; 15: 687-710.
 209. Poulter M., Baker H.F., Frith C.D. i wsp.: Inherited prion disease with 144 base pair gene insertion. 1. Genealogical and molecular studies. *Brain* 1992; 115: 675-685.
 210. Owen F., Poulter M., Collinge J. i wsp.: A dementing illness associated with a novel insertion in the prion protein gene. *Molec. Brain Res.* 1992; 13: 155-157.

211. Oda T., Kitamoto T., Tateishi J. i wsp.: Prion disease with 144 base pair insertion in a Japanese family line. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 1995; 90: 80-86.
212. Capellari S., Vital C., Parchi P. i wsp.: Familial prion disease with a novel 144 bp-insertion in the prion protein gene in a Basque family. *Neurology* 1997; 49: 133-141.
213. Parchi P., Gambetti P.: Prion diseases and dementia. W: Wasso W., Tanzi R.E. (red.): *Molecular Mechanisms of Dementia*. Humana Press, Totowa, New Jersey 1997: 293-306.
214. Dermaut B., Cruts M., Backhovens H. i wsp.: Familial Creutzfeldt-Jakob disease in a patient carrying both a presenilin 1 missense substitution and a prion protein gene insertion. *J. Neurol.* 2000; 247: 364-368.
215. Lewis V., Collins S., Hill A.F. i wsp.: Novel prion protein insert mutation associated with prolonged neurodegenerative illness. *Neurology* 2003; 60: 1620-1624.
216. Bounduelle M., Escourrolle R., Bouygues P. i wsp.: Maladie de Creutzfeldt-Jakob familiale. Observation anatomo-clinique. *Rev. Neurol.* 1971; 125: 197-209.
217. Baron H., Cathala F., Brown P. i wsp.: Familial Creutzfeldt-Jakob disease in France: an analysis of 38 familial cases. W: Court L.A. i wsp. (red.): *Unconventional Virus Diseases of the Central Nervous System*. Commissariat a l'Energie Atomique, Paris 1988: 70-73.
218. Genthon R., Gray F., Salama J. i wsp.: Maladie de Gerstmann-Sträussler-Scheinker. Etude pathologique et genealogique. *Rev. Neurol. (Paris)* 1992; 148: 335-342.
219. Van Gool W.A., Hensels G.W., Hoogerwaard E.M. i wsp.: Hypokinesia and presenile dementia in a Dutch family with a novel insertion in the prion protein gene. *Brain* 1995; 118: 1565-1571.
220. Jansen G.H., Wesseling P., Steenbergen H.: PrP deposition in substantia gelatinosa in a Gerstmann-Sträussler-Scheinker case – its relevance to CJD etiology. *Brain Pathol.* 1997; 7: 1268.
221. Jansen G.H., Wesseling P., VanGool W.A. i wsp.: Histopathology and immunohistochemistry of a Gerstmann-Sträussler-Scheinker family with a new octa repeat insertion. *Brain Pathol.* 1997; 7: 1380.
222. Stam F.C., Wigboldus J.M., Grosveld F.M.: A peculiar type of presenile dementia. *Psychiatr. Neurol. Neurochirur.* 1968; 71: 337-350.
223. Kraseman S., Zerr I., Weber T. i wsp.: Prion disease associated with a novel nine octapeptide repeat insertion in the PRNP gene. *J. Neurol. Sci.* 1995; 34: 173-176.
224. Beck J.A., Mead S., Cambell T.A. i wsp.: Two-octapeptide repeat of prion protein associated with rapidly progressive dementia. *Neurology* 2001; 57: 354-356.
225. Stern K.: Severe dementia associated with bilateral symmetrical degeneration of the thalamus. *Brain* 1939; 62: 157-171.
226. Martin J.J.: Thalamic degenerations. W: Vinken P.J., Bruyn G.W., Klawans H.L. (red.): *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 16 (60). Hereditary Neuropathies and Spinocerebellar Atrophies. Elsevier Sci. Publ., Amsterdam 1991: 701-715.
227. Jellinger K.: Rare neurodegenerative disorders. W: Calne D.B. (red.): *Neurodegenerative Diseases*. W.B. Saunders Comp., Philadelphia 1994: 909-931.
228. Sghirlanzoni A., Carella F.: The insomnia plaque: a Gabriel Garcia Márquez story. *J. Neurol. Sci.* 2000; 21: 251-253.
229. Parchi P., Castellani R., Cortelli P. i wsp.: Regional distribution of protease-resistant prion protein in fatal familial insomnia. *Ann. Neurol.* 1995; 38: 21-29.
230. Billette de Villemeur T., Beauvais P., Gourmelen M. i wsp.: Creutzfeldt-Jakob disease in children treated with growth hormone. *Lancet* 1991; 337: 864-865.
231. Goodbrand I.A., Ironside J.W., Nicolson D. i wsp.: Prion protein accumulations in the spinal cords of patients with sporadic and growth hormone-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurosci. Lett.* 1995; 183: 127-130.
232. Bernoulli C., Siegfried J., Baumgartner G. i wsp.: Danger of accidental person to person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery. *Lancet* 1977; 1: 478-479.
233. Duffy P., Wolf J., Collins G. i wsp.: Possible person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *N. Engl. J. Med.* 1974; 290: 692-693.
234. Brown P., Cervenakova L., Goldfarb L.G. i wsp.: Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease: an example of the interplay between ancient genes and modern medicine. *Neurology* 1994; 44: 291-293.
235. 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.
236. Will R.G., Zeidler M., Stewart G.E. i wsp.: Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann. Neurol.* 2000; 47: 575-582.
237. Brown P., Will R.G., Bradley R. i wsp.: Bovine spongiform encephalopathy and variant Creutzfeldt-Jakob disease: background, evolution, and current concerns. *Emerg. Infect. Dis.* 2001; 7: 16-16.
238. Allroggen H., Dennis G., Abbott R.J. i wsp.: New variant Creutzfeldt-Jakob disease: three case reports from Leicestershire. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2000; 68: 375-378.
239. Ironside J.W., Head M.W., Bell J.E. i wsp.: Laboratory diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Histopathology* 2000; 37: 1-9.
240. Streichenberger N., Jordan D., Verejan I.: The first cases of new variant Creutzfeldt-Jakob disease in France; clinical data and neuropathological findings. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 2000; 99: 704-708.
241. Zeidler M., Johnstone E.C., Bamber R.W. i wsp.: New variant Creutzfeldt-Jakob disease: psychiatric features. *Lancet* 1997; 350: 908-910.
242. Liberski P.P., Ironside J., McCardle L. i wsp.: Ultrastructural analysis of the florid plaque in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Folia Neuropathol.* 2000; 38: 167-170.
243. Zeidler M., Sellar R.J., Collie D.A. i wsp.: The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 2000; 355: 1412-1418.
244. Head M.W., Northcott V., Rennison K. i wsp.: Prion protein accumulation in eyes of patients with sporadic and variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003; 44: 342-346.
245. Ironside J.W., McCardle L., Horsburgh A. i wsp.: Pathological diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *APMIS* 2002; 11: 79-87.
246. Kozubski W., Wender M., Szczech J. i wsp.: Atypical case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) in a young adult. *Folia Neuropathol.* 1998; 36: 225-228.
247. Collinge J., Sidle K.C.L., Meads J. i wsp.: Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of "new variant" CJD. *Nature* 1996; 383: 685-670.
248. Hill A.F., Desbruslais M., Joiner S. i wsp.: The same prion strain causes vCJD and BSE. *Nature* 1997; 389: 448-450.
249. Collie D.A., Sellar R.J., Zeidler M. i wsp.: MRI of Creutzfeldt-Jakob disease: imaging features and recommended MRI protocol. *Clin. Radiol.* 2001; 6: 26-739.
250. Bruce M.E., Will R.G., Ironside J.W. i wsp.: Transmission of mice indicate that "new variant" CJD is caused by the BSE agent. *Nature* 1997; 389: 498-501.
251. Scott M.R., Will R., Ironside J. i wsp.: Compelling transgenic evidence for transmission of bovine spongiform encephalopathy prions to humans. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1999; 96: 15137-15142.