

Creutzfeldt-Jakob sjúkdómur og riða í sauðfé

Ágrip

Guðmundur Georgsson¹

sérfræðingur í líffærameinafræði,

Elías Ólafsson²

sérfræðingur í taugasjúkdómfræði

† Gunnar Guðmundsson²

sérfræðingur í taugasjúkdómfræði

Lykilorð: prion, sauðfjárriða, Creutzfeldt-Jakob sjúkdómur, faraldsfræði.

Tilgangur: Sauðfjárriða og Creutzfeldt-Jakob sjúkdómur (CJD) hjá mönnum teljast til prion-sjúkdóma og smitefni þeirra eru náskyld. Leitað var svara við spurningunni hvort sauðfjárriða gæti borist í menn og valdið CJD.

Efniviður og aðferðir: Skimað var fyrir CJD á 40 ára tímabili, 1960-2000. Afturskyggn rannsókn hófst 1980. Sjúkraskrár taugasjúkdómadeildar Landspítalans frá árunum 1960-1980 voru kannaðar. Rannsakaðir voru vefjabitar (vaxkubbar) úr safni rannsóknarstofu HÍ við Barónsstíg af tilfellum, sem höfðu verið greind sem CJD eða rökstuddur grunur var um þá greiningu. Við framskyggnu rannsóknina 1980-2000 gafst einnig færi á að kanna tákna 129 í erfðaefni prions og auðkenna stofn smitefnis. Teknar voru saman upplýsingar um faraldsfræði riðu og neysluvenjur landans kannaðar.

Niðurstöður: 4 tilfelli af CJD voru greind á þessum 40 árum, tvö á hvoru tímabili. Árleg dánartíðni var 0,44 á milljón íbúa.

Ályktun: Þar eð tíðnin hérlendis er ríflega helmingi lægri en meðaltalstíðni í 18 öðrum Evrópulöndum á tímabilinu 1997-2004, sem var 1,11 á milljón íbúa, teljum við næsta víst að sauðfjárriða berist ekki í fólk, enda hefði má búast við hærri tíðni CJD hér-

lendis og hugsanlega afbrigðilegum tilfellum ef svo væri því Íslendingar hafa verið útsettir fyrir riðu í 130 ár.

Inngangur

Riða er frumgerð prion sjúkdóma, sem einnig eru nefndir smitandi svampkennd heilamein (transmissible spongiform encephalopathy, TSE's) sem dregur dóm af einkennandi vefjaskemmdum í heila. Sjúkdómarnir eru banvænir hrönnunarsjúkdómar í miðtaugakerfi manna (neurodegenerative) og dýra. Helstir þeirra eru, auk riðu í sauðfé og geitum, kúariða (bovine spongiform encephalopathy, BSE), langvinnur rýrnunarsjúkdómur í hjartardýrum (Chronic Wasting disease, CWD). Í mönnum eru helstu sjúkdómarnir: Creutzfeldt-Jakob (CJD), Kuru og banvænt ættlægt svefnleysi (Fatal Familial Insomnia, FFI). Dýrasjúkdómarnir eru að því leyti frábrugðnir mannasjúkdómum að þeir eru að jafnaði smitandi, en hins vegar geta mannasjúkdómarnir auk þess að vera smitandi, verið ættlægir eða stakir (sporadic). Greind eru fjögur mismunandi form af CJD (sjá aðferðir) og er staka formið sCJD langalgengast eða milli 80-90% (1,2,3) Megineinkenni þess eru hratt vaxandi vitglöp (dementia) (4). Orsök er ókunn en þekktur

ENGLISH SUMMARY

Georgsson G, Ólafsson E, Guðmundsson G

Scrapie of sheep and Creutzfeldt-Jakob disease in Iceland

Objective: Scrapie of sheep and Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) are both classified as prion diseases. The infectious agents of both diseases are closely related. The objectives of the study was to explore, whether sheep scrapie could be transmitted to humans and cause CJD.

Material and methods: The occurrence of CJD was studied in a period of 40 years, 1960 to 2000. The first part of the study, which was started in 1980, was retrospective. Hospital records from the Department of Neurology of the National Hospital from the years 1960-1980 were scrutinised and paraffin blocks from the collection of the Department of Pathology from cases with the diagnosis CJD and some suspect cases were obtained and analysed. The latter part of the study was prospective, which gave the possibility to study codon 129 of PRNP gene and characterise the strain of the infectious agent.

Information on the epidemiology of scrapie in Iceland and of the diet of Icelanders was collected.

Results: Four cases of CJD were detected in the 40 years studied, which corresponds to an incidence of 0.44 per million inhabitants, which is less than half the average incidence in 18 other European countries in the years 1997-2004.

Conclusion: The low incidence of CJD in Iceland does not indicate that sheep scrapie can be transmitted to humans and cause CJD. If this were the case, we would have expected an higher incidence of CJD and possibly atypical cases, as the Icelandic population has been exposed to scrapie for 130 years.

Keywords: prions, sheep scrapie, Creutzfeldt-Jakob disease, epidemiology.

Correspondence: Guðmundur Georgsson, ggeorgs@hi.is

¹Tilraunastöð Háskóla Íslands í meinafræði að Keldum,
²taugalækningadeild Landspítala.

Fyrirspurnir og bréfaskipti: Guðmundur Georgsson, Tilraunastöð Háskóla Íslands í meinafræði að Keldum v/Vesturlandsveg, 112 Reykjavík.

ggeorgs@hi.is

áhættuþáttur er methionine/ methionine (M/M) í tákna 129 príon-gensins (5).

Príon (*proteinaceous infectious particles*) er heitið sem Prusiner gaf smitefniinu þegar hann setti fram þá kenningu að smitefnið væri einvörðungu gert úr prótíni og hefði ekkert erfðaefni (6). Nokkru síðar var sýnt fram á gen sem skráir fyrir eðlilegu príon-prótíni PrP^C, (c=cellular). Þetta er himnutengt prótín sem er tjáð í flestum vefjum en sýnu mest í miðtaugakerfi (7). Enda þótt PrP^C sé mjög vel varðveitt milli tegunda, til dæmis er 90% samsvörun með manni og mús og 97% með kind og manni, er þekking á starfi þess brota- og mót-sagnakennd. Mýs með óvirku PrP^Cgeni (knock-out mice) sem fylgst var með í tvö ár þroskuðust eðlilega (8). En hins vegar hefur ýmist verið lýst eituráhrifum PrP^C í umfrymi taugafrumu eða verndandi (9,10). Rannsóknir á tvíblendingskerfi gersveppa (yeast two-hybrid) hafa leitt í ljós að PrP^C binst prótíni (*neurotrophin receptor interacting MAGE homolog*) í umfrymi, og að samtjáning þeirra í taugafrumum geti valdið lækkaðri himnuspennu í hvatberum sem getur verið forboði stýrðs frumudauða (apoptosis) eða raskað flutningi taugaboða með GABA-taugafrumum (11). Smitefnið PrP^{Sc} myndast við víxlverkun við PrP^C og virkar bæði sem mót fyrir PrP^C og örvar tjáningu þess. Við þessi samskipti breytist þrívíddarform PrP^C, í stað α -spírala myndast β -flákar (*β -pleated sheets*), sem gerir smitefnið mjög þolið, m.a. gegn venjulegum sótthreinsunaraðferðum. Amínósýruröðin er hins vegar hin sama og í PrP^C og því greinir líkaminn smitefnið ekki sem framandi og ónæmiskerfið bregst ekki við því með mótefnamyndun (12,13). Tilvist PrP^C er skilyrði fyrir því að smit eigi sér stað. Mýs, sem PrP geni hefur verið eytt (knock-out mice), voru ónæmar fyrir sýkingu með riðu (14).

Þrátt fyrir að mikil þekking hafi unnist síðan príon-kenningin var sett fram, sem hefur stutt þá kenningu (12,13,15), var það ekki fyrr en nýlega að ætla má að hún hafi verið sönnuð, þegar tókst að sýna fram á að smitefni myndað *in vitro* væri smitandi *in vivo* með tilraunasýkingu í músum (16) og hömstrum (17).

Íslendingar hafa búið við riðu í sauðfé í um það bil 130 ár. Hún kom fyrst upp í Skagafirði og breiddist fljótt út um Mið-Norðurland og var bundin við það svæði í 75 ár, en tók þá að breiðast út til annarra landsvæða (18, 19) og náði til 2/3 hluta landsins þegar hún náði hámarki um miðjan níunda áratuginn (20).

Hvatinn að þessari rannsókn á CJD hérlendis sem hófst 1980 voru greinar um háa tíðni CJD í líbýskum Gyðingum í Ísrael sem var um þrítugfalt hærri en í fólki af öðrum kynþáttum í landinu (21).

Í kjölfar þess var sett fram sú tilgáta að hugsanlega mætti rekja þessa háu tíðni til neyslu augna úr sauðfé, sem telst til lostætis hjá Líbýumönnum. Það að augu eru sérstaklega tilgreind má rekja til þess að um svipað leyti var skýrt frá því að CJD hafi sennilega borist með ígræðslu hornhimnu (22). Líklegra virtist þó að smitið hafi orðið vegna neyslu þeirra á léttsteiktum heila og mænu en það þykir einnig mikið lostæti ekki einungis hjá líbýskum Gyðingum heldur einnig Aröbum af ýmsu þjóðerni í Norður-Afríku (23).

Efniviður og aðferðir

Fyrri hluti rannsóknar á tíðni CJD, sem hófst 1980, var afturskyggn og náði yfir tímabilið 1960 til 1980. Farið var yfir sjúkraskýrslur taugalækningadeildar Landspítala og leituð upp tilfelli sem höfðu ýmist verið greind sem CJD eða þar sem rökstuddur grunur var um að sjúklingur hefði látist af CJD. Jafnframt voru fengnir vefjabitar úr safni rannsóknarstofu Háskólans við Barónsstíg. Alls fundust 5-10 paraffín-kubbar úr heila úr hverju tilfelli. Nýjar sneiðar voru skornar og litaðar með haematoxylin eosin (HE), anti-GFAP (*glial fibrillary acidic protein*) fyrir stjarnfrumum og með mótefni gegn PrP^{Sc}. Síðari hluti rannsóknarinnar, það er frá 1980 til 2000, var framskyggn. Við krufningu voru áður en þeir voru hertir í formalíni, teknir bitar og snöggfrystir í fljóttandi köfnunarefni sem gerði kleift að beita öðrum rannsóknaraðferðum en vefjameinafræðilegum. Sýni fyrir smásjárskoðun voru tekin úr: *frontal, parietal, temporal og occipital cortex, basal ganglia, thalamus með substantia nigra, mesencephalon, hippocampus, cerebellum og medulla oblongata*.

Við klíniska greiningu á CJD var stuðst við eftirfarandi skilmerki sem notuð voru af samstarfshópi Evrópusambandsins (NEUROCID) sem fékkst við skimun og rannsókn á CJD í Evrópu undir forystu Roberts G. Will í Edinborg og við tókum þátt í.

Meinvefjafræði

Skornar voru 5µm þykkar sneiðar og þær litaðar með HE litun til að meta einkennandi vefjaskemmdir, en jafnframt ónæmislitaðar til að sýna fram á smitefnið PrP^{Sc} og viðbrögð stjarnfrumna. Sams konar athugun var gerð á vefjasneiðum úr riðu til samanburðar.

Við ónæmislitun notuðum við peroxidase-antiperoxidase (PAP) aðferð með diaminobenzidine (DAB) sem hvarfefni. Við litun fyrir PrP^{Sc} beittum við formeðhöndlun samkvæmt (25), og 3F4 einstofna músamótefni gegn PrP^{Sc}(Covance, Leeds,

UK) eða 3F10(Cayman Chemical, Ann Arbor, Michigan, USA) í þynningunni 1:2000. En til að sýna fram á smitefnið í sauðfé beittum við einstofna mótefninu F89/160.1.5 í þynningunni 1:3000 (26). Við litun fyrir stjarnfrumum notuðum við viðurkenndar aðferðir (27). Þar beittum við fjölstofna kanínumótefni gegn *Glial Fibrillary Acidic Protein* (anti-GFAP, Dakocytomation, Glostrup, Danmörk) í þynningunni 1:250. GFAP er einkennandi fyrir þráðlaga stjarnfrumur (fibrillary astrocytes) í hvítu. Í gráma, það er heilberki og kjörnum, eru hins vegar *gemistocytic* stjarnfrumur sem litast ekki með mótefni gegn GFAP, en bregðast við áreiti með aukinni myndun af *glial fibrillary acidic* prótíni og taka á sig form þráðlaga stjarnfrumna.

Paraffinkubbar úr þessum tilfellum voru sendir til Herberts Budka í Vín vegna ESB- verkefnis, Prionet, sem hann stýrir og við tókum þátt í.

Niðurstöður

Í afturskyggnu rannsókninni sem náði yfir 20 ár (1960-1980) fundust tvö tilfelli af stökum Creutzfeldt-Jakob sjúkdómi (sCJD).

Fyrsta tilfellið: 56 ára verkamaður. Utan þunglyndis um hríð hafði hann verið hraustur. Um það bil 4½ fyrir andlátíð fór að bera á minnisleysi og nokkru síðar kom fram stirðleiki, magnleysi og ofskynjanir. Hann varð óvinnufær og var lagður inn á sjúkrahús á landsbyggðinni 1½ mánuði eftir að fyrstu einkennin komu fram. Einkennin fóru sífellt versnandi og var hann fluttur á Kleppsspítalann eftir 1½ mánuð með sjúkdómsgreininguna geðklofi. Gunnar Guðmundsson rannsakaði hann þar og taldi samkvæmt klínískri skoðun að um CJD væri að ræða. Auk stigvaxandi vitglapa komu fram sjóntruflanir, vöðvakippir (myoclonus), skortur á samhæfingu (coordination) og pyramidal og extrapyramidal einkenni, að lokum lá hann hreyfingarlaus og gat ekki tjáð sig. Heilarit var dæmigert fyrir sCJD. Engin ættarsaga um geðsjúkdóma.

Endanleg klínísk greining: líklegur CJD

Gerð var krufning og við vefjaskoðun sáust einkennandi svampkenndar (spongiform) breytingar í sneiðum úr heilaberki, fjölgun og stækkun stjarnfrumna og með ónæmislitun fundust útfellingar af PrP^{Sc} ýmist sem taugamóta (synaptic) eða perivakuólar. Ekki sáust flákar (plaques).

Endanleg greining: ótvíræður sCJD

Annað tilfellið: 73 ára bóndi. Fæddur og uppalinn og bjó á svæði sem riða hefur aldrei fundist. Hafði verið heilsugóður, en 5½ mánuðum fyrir andlátíð fór hann að verða undarlegur í háttum, sljór og

Skilmerki greiningar á Creutzfeldt-Jakob sjúkdómi

1. Stök tilfelli af CJD (sporadic CJD (sCJD))

1.1. Ótvíræður

Staðfest með taugameinafræði og/eða ónæmisvefjalitun

1.2. Líklegur (probable)

1.2.1 I + 2 af II + III

1.2.2 Hugsanlegur + jákvætt 14-3-3*

1.3. Hugsanlegur (possible)

I + 2 af II + lengd < 2 ár

* Prótín í mænuökva, sem kemur fram í sCJD og raunar fleiri sjúkdómum í miótaugakerfi (24) og farió er að nota sem viðbótar rannsóknaraferð eftir að okkar rannsókn lauk.

2. Accidental, iatrogenic (iCJD)

Smit vegna lækisverka

2.1 Ótvíræður

Ótvíræður CJD sem tengist þekktum iatrogen áhættuþætti.

2.2 Líklegur

2.2.1 Vaxandi og ríkjandi heilkenni frá litla heila í þega hormóns úr heiladingli manna.

3. Ættlægur (genetic) CJD (gCJD)

3.1 Ótvíræður

3.1.1 Ótvíræður CJD + ótvíræður eða líklegur CJD í 1. stigs ættingja.

3.1.2 Ótvíræður CJD + meinvirk PRNP stökkbreyting

3.2 Líklegur

3.2.1 Vaxandi geðtruflanir + ótvíræður eða líklegur CJD í 1. stigs ættingja.

3.2.2 Vaxandi geðtruflanir + meinvirk PRNP stökkbreyting

4. variant CJD (vCJD)

4.1 Ótvíræður 1A og taugmeinafræðileg staðfesting á vCJD

4.2 Líklegur

4.2.1 I og 4/5 af II og IIIA og IIIB

4.2.2 IV A

4.3 Hugsanlegur

I og 4/5 af II og III A

I Hratt vaxandi vitglöp
II A Vöðvakippir
B Sjóntruflanir eða einkenni frá litla heila
C Pyramidal og/eða extrapyramidal einkenni
D Hreyfingarleysi og bögn (akinetisk mutism)
III Dæmigert heilarit

4. vCJD

I A Vaxandi geðtruflanir
B Lengd sjúkdóms >6 mánuðir
C Rannsóknir benda ekki til annarrar greiningar
D Ekki saga um hugsanlega iatrogen útsetningu
E Engar visbendingar um ættlægt form af CJD
II A Geðtruflanir snemma í ferlinu
B Viðvarandi sársaukafull einkenni
C Slíngur (ataxia)
D Vöðvakippir, eða chorea eða dystonia
E Vitglöp
III A Heilarit er ekki dæmigert fyrir CJD á fyrri stigum sjúkdóms
B Bilateral pulvinar high sign í MRI scan
IV A Jákvætt sýni úr hálskirtli

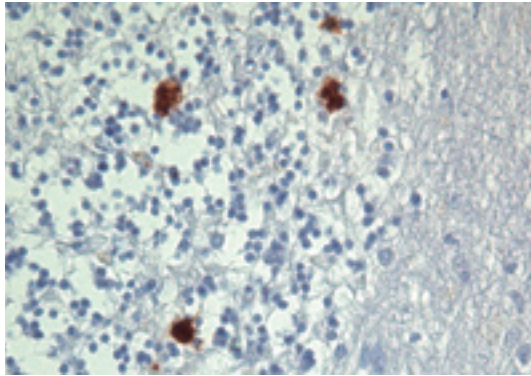
gleyminn og átti erfitt með að tjá sig. Gunnar Guðmundsson skoðaði sjúklinginn fyrir innlögn á Landspítalann og þar lést hann eftir ríflega fjögurra mánaða legu. Hann var ruglaður við innlögn og gat ekki svarað spurningum og fóru einkennin síversnandi. Megineinkenni voru vaxandi vitglöp og kippir í útlimum. Auk þess var hann með sjóntruflanir, einkenni frá litla heila og pyramidal og extrapyramidal einkenni. Að lokum var hann rúmliggjandi og tjáði sig ekki. Heilarit sýndi dæmigerðar breytingar fyrir CJD. Klíníska greiningin var vitglöp, sennilega vegna CJD. Sjúklingur andaðist 5½ mánuði eftir upphaf einkenna.

Endanleg klínísk greining: líklegur sCJD

Hann var krufinn og reyndist dánarorsök lungnabólga. Lýst var heilaryrnun með víkkun á heilahólfum.

Smásjárskoðun á sneiðum úr heila leiddi í ljós dæmigerðar svampkenndar vefjaskemmdir og jafnframt tókst með ónæmislitun að sýna fram á smitefnið PrP^{Sc} og voru útfellingar af svonefndu sy-

Mynd 1. Cerebellum með nokkrum mýtildisflákum í granule frumulagi, þar sem nokkur rýrnun sést. Mótefnalitun með 3F4 gegn PrP^{Sc} og haematoxylin mótlitun.



naptic formi í heilaberki og berki litla heila, en ekki sáust flákar. Fjölgun og stækkun stjarnfrumna.

Endanleg greining: ótvíræður sCJD

Árleg dánartíðni á þessu 20 ára tímabili sem afturskyggna rannsóknin náði til reyndist vera 0,49 á milljón íbúa.

Framsýggn rannsókn frá 1980 til 2000

Þriðja tilfellið: 72 ára húsmóðir, borin og barnfædd í Reykjavík og bjó þar alla ævi. Þegar hún var fimmtug var græddur í hana hjartagangráður. Einnig hafði verið greind hjá henni vanstarfsemi skjaldkirtils og hafði hún fengið lyfjameðferð vegna hennar.

Að öðru leyti hafði hún verið hraust þar til einkenni þess sjúkdóms komu í ljós sem leiddi til innlagnar á sjúkrahús. Fyrstu einkennin voru minnsleysi og breyting á hegðun. Hún svaraði spurningum úti hött. Síðar fór að bera á óstöðugleika og dettni. Síðan komu fram einkenni vaxandi vitglapa, sjóntruflanir, einkenni frá litla heila og pyramidal einkenni og loks var hún alveg rúmliggjandi og ófær um að tjá sig. Heilarit sýndi breytingar dæmigerðar fyrir CJD. Sjúklingur lést um það bil þremur mánuðum eftir að fyrstu einkenni komu fram. Við krufningu var heilinn næsta eðlilegur við stórsæja skoðun. Sýni voru tekin í formalín fyrir smásjárskoðun úr heilaberki, *frontalt*, *parietalt*, *temporalt* og *occipitalt*, *basalganglia*, *corpora mamillaria*, *thalamus*, *substantia nigra*, *pons* með *locus coeruleus*, *pes hippocampi* og *cerebellum*. Auk þess var tekinn biti og snöggfrystur í fljótandi köfnunarefni fyrir aðrar rannsóknir. Engin ættarsaga um geðsjúkdóma.

Klínísk greining: líklegur sCJD

Við smásjárskoðun á sneiðum úr heila sáust mjög vægar svampkenndar breytingar í heilaberki *frontalt* og *parietalt*, en mjög áberandi og útbreiddar í *temporal*, *occipital* og *parahippocampal* berki. Mjög vægar breytingar í *substantia nigra* og *molecular* lagi litla heila. Með ónæmislitun fundust útfellingar af PrP^{Sc} *synaptic* og *perivacuólar*, ríkulegt í heilaberki en minna áberandi í berki litla heila. Ekki sáust

flákar. Fjölgun og stækkun stjarnfrumna var ótvíræð.

Endanleg greining: ótvíræður sCJD

Aðrar rannsóknir: Ekki fundust stökkbreytingar í PrP geni; Tákni 129 í PrP geni reyndist arfhreinn methionine/methionine (M/M). Við athugun með prótínþrykki á PrP^{Sc} reyndist smitefnið vera af flokki 1, sem er einkennandi fyrir sCJD.

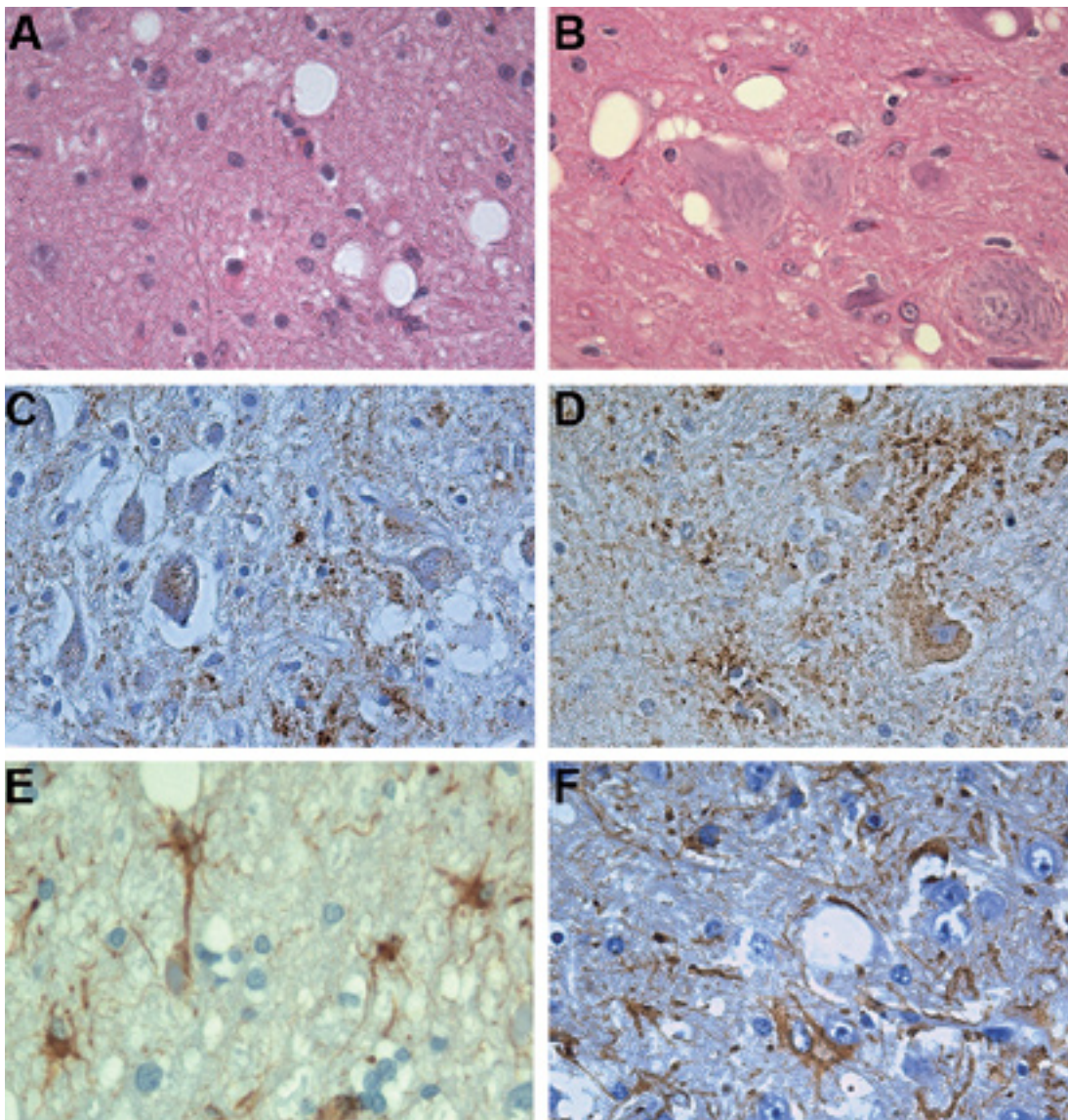
Fjórdi tilfellið: 70 ára húsmóðir borin og barnfædd í Reykjavík og bjó þar alla tíð. Hún hafði verið heilsuhraust og ekki legið á sjúkrahúsi nema við barnsburð. Ári áður en hún lést fór að bera á ööryggi í stöðu og við göngu, það er slingri. Þau einkenni ágerðust og jafnframt dró úr þoli. Hún varð að hætta störfum fjórum mánuðum eftir að einkennin komu fram og var lögð inn á sjúkrahús tveimur mánuðum síðar. Við komu var hún mjög stíf og talsvert bar á handskjálfta. Segulómmynd (MRI) tekin ríflega mánuði eftir innlögn sýndi lítinn blett í *frontal cortex* vinstra megin, sem ekki hafði sést fjórum mánuðum áður. Endurtekin heilarit voru ekki dæmigerð fyrir CJD. Um svipað leyti voru greind vitglöp með áberandi *frontal* einkennum. Þessi einkenni fóru síversandi og síðasta mánuðinn sem hún lifði lá hún að mestu hreyfingarlaus og gat ekki tjáð sig. Engin ættarsaga. Einkenni voru talin benda til *corticostriatonigral degenerationar*, en einnig var hugleidd greiningin CJD.

Við krufningu á heila sást lítils háttar rýrnun á *frontal cortex* með vægri víkkun á *frontal* hluta hliðarhólfa. *Caput nuclei caudati* virtust lítið eitt útflettir, sennilega vegna útvíkkunar á heilahólfum frekar en rýrnun.

Klínísk greining: hugsanlegur sCJD

Smásjárskoðun á heila leiddi í ljós útbreiddar svampkenndar breytingar í heilaberki einkum *frontalt*, *parietalt* og *temporalt* en mjög vægar *occipitalt*. Að auki voru mjög áberandi svampkenndar breytingar í *corpus striatum* og *thalamus*, en heldur vægari í *mesencephalon* og *medulla oblongata* og þar einkum í *nucleus olivarius*. Væg *depigmentatio* í *substantia nigra*. Í litla heila sáust svampkenndar breytingar einkum í *nucleus dentatus* og *granule* frumulagi. Við ónæmislitun fyrir PrP^{Sc} sáust einstaka flákar í heilaberki en allmargir í litla heila einkum í *granule* frumulagi (mynd 1). Að auki sáust kornóttar perivakuólar útfellingar svo og í umfrymi einstakra taugafurumna og í taugamótum. Einnig sást fjölgun og stækkun stjarnfrumna. Aðrar rannsóknir leiddu í ljós að tákni 129 í PrP geni var arfblendinn methionine/valine (M/V). Með prótínþrykki var sýnt fram á að PrP^{Sc} var af flokki 1.

Endanleg greining: ótvíræður sCJD



Mynd 2. A og B: Einkennandi svampkenndar (spongiform) breytingar í heilaberki í CJD (A) og í nucleus facialis í mænukylfu í riðu (B) HE; C og D: Útfellingar af PrP^{Sc} í nucleus dentatus í CJD (C) og í nucleus facialis í mænukylfu í riðu (D), sem eru sambærilegar, það er á taugamótum (synaptic) í neuropil og einnig í frymi taugafrumna. Ónæmislitun fyrir PrP^{Sc} og mótlitun með haematoxylin. E og F: Viðbrögð stjarnfrumna í heilaberki í CJD (E) og í nucleus facialis í mænukylfu í riðu (F). Ónæmislitun fyrir GFAP og mótlitun með haematoxylin.

Þessi tvö tilfelli frá 20 ára tímabili framskyggnu rannsóknarinnar svara til nýgengis 0,40 tilfelli á milljón íbúa á ári. Ef tíðnin er tekin saman fyrir allt tímabilið, það er fjögur tilfelli á 40 árum, reiknast tíðnin vera 0,44 á milljón íbúa. Við staðtölulega útreikninga var forritið SAS/STAT útgáfa 8.1 notað.

Megindrættir í vefjaskemmdum í riðu voru sambærilegir við það sem einkennir vefjaskemmdir í CJD, það er svampkenndar breytingar í gráma og jafnframt áberandi fjölgun stjarnfrumna bæði í gráma og hvítu. Kornóttar útfellingar af PrP^{Sc} í neuropil og frymi taugafrumna var áberandi (mynd 2). Mýlildisflákar (amyloid plaques) voru mjög sjaldséðir.

Umræða

Öll tilfelli, sem við greindum voru sCJD, sem er algengasti prionsjúkdómur manna. Rannsóknir á CJD innan ramma Evrópusambandsverkefnis NEUROCID sem náði til 10 Evrópuríkja og Ísraels

á árunum 1997-2004 leiddi í ljós að af 1320 dauðsföllum voru 78,6% vegna sCJD, 9% vegna gCJD, 2,1% vegna iCJD og 10,3% vegna vCJD (1). Í fyrri rannsókn á CJD í sex Evrópulöndum reyndist hlutfall sCJD nokkru hærra, 87% (2) og sama gildir um umfangsmikla samantekt á dauðsföllum vegna CJD í Evrópu, Ástralíu og Kanada, eða 83,7% (3).

Fyrstu einkennin í þremur af okkar tilfellum voru hratt vaxandi vitglöp, en í einu tilviki voru upphafseinkennin frá litla heila. Þetta kemur vel heim við niðurstöður úr NEUROCID rannsókninni, þar sem fyrstu einkenni voru hratt vaxandi vitglöp (74%) og slingur (9%) (1). Og er það í samræmi við fleiri rannsóknir (4, 5).

Eins og fyrr getur er sjúkdómurinn ætíð banvænn og leiðir til dauða að jafnaði á 8 (4) eða 5 mánuðum (5) að meðaltali, en með talsverðum breytileika allt frá einum mánuði til 130 mánaða. Í okkar rannsókn lifðu sjúklingarnir að meðaltali í 6,25 mánuði.

CJD sem hefst með slingri, eins og fjórða tilfelli okkar, er kennt við Brownwell og Oppenheimer, sem fyrstir lýstu þeirri sýnd (28). En það gildir einungis ef vitglöp koma ekki fram fyrr en að minnsta kosti mánuði síðar (29). Í okkar tilfelli liðu um það bil sex mánuðir þar til vitglöp komu fram. Við afturskyggna rannsókn á 618 sCJD tilfellum sem höfðu verið staðfest með krufningu í Bretlandi fundust 29 slík tilfelli á 15 ára tímabili, það er 5% (29). Klínísk greining vaðist mjög fyrir mönnum og voru helstu mismunagreiningar, efnaskipta-sjúkdómar, *paraneoplastic* heilkenni og afmýlandi sjúkdómar. Helstu byrjunareinkenni voru slingur (69%), svimi (21%), léleg samhæfing (7%) og þvoglumæli (3%), sem kemur nokkuð vel heim við okkar tilfelli. Sjúkdómurinn varaði frá 2 upp í 36 mánuði, að meðaltali 9 mánuði, sem er nokkuð skemmri tími en í okkar tilfelli, en lengri en meðaltal af öðrum tilfellum af sCJD. Einkennandi heilarit var aðeins í 10% tilfellanna.

Breytileiki (polymorphism) í tákna 129 PrP gensins, sem hefur áhrif á svipfar (phenotype) sCJD hefur verið kannaður og reyndist algengasti breytileikinn í tákna 129 vera M/V, sem tengist lengra sjúkdómsferli (30). Útfellingar af PrP^{Sc} í formi mýlildisfláka koma einkum fram í sCJD sjúklingum sem eru með samsætuna valine (allele) í tákna 129 annaðhvort sem V/V eða M/V (31).

Dánaraldur okkar tilfella var að meðaltali 68 ár. Dánartíðni er mest á aldrinum 60-80 ára samkvæmt ýmsum rannsóknum og lækkar mjög fyrir fimmtugt og yfir áttrætt (1-4). Að vísu hefur verið sýnt fram á tilhneigingu til hækkunar á dánartíðni vegna sCJD í fólki eldra 75 ára við samanburð í Englandi og Wales frá 1970 til 2000, sem sennilega má rekja til betri skimunar (32). sCJD greinist sárasjaldan í fólki yngra en 45 ára. En einstaka sinnum finnast tilfelli af sCJD sem leggja ungt fólk að velli. Þannig hafa fundist tvö tilfelli í Bretlandi í skimun sem nær aftur til 1970, annað var 16 ára og hitt tvítugt. Í tilfellum af sCJD sem koma fram hjá svo ungu fólki er aðalmismunagreiningin vCJD sem kemur einkum fram hjá ungu fólki (33).

Dæmigerðar breytingar þriggja fasa reglubundinn útsláttur sjást oft í heilariti við sCJD. Þrjú af okkar tilfellum voru með dæmigert heilarit, en fjórða tilfellið ekki. Í NEUROCID rannsókninni reyndust aðeins 44,6% heilarita dæmigerð í sCJD, en það skiptir máli í hvaða sjúkdómsfasa heilaritið er tekið og oft þarf að endurtaka það nokkrum sinnum (1). Önnur rannsóknaraðferð sem hefur sannað gildi sitt og ekki var beitt í okkar tilfellum er leit að 14-3-3 próteini í mænuvökva og hefur næmi þessar aðferðar reynst 96% í tilfellum af sCJD, sem staðfest hafa verið með smásjárskoðun á heila (24). Þessi aðferð hefur því verið tekin upp

sem skilmerki fyrir klíníska greiningu. Að lokum skal getið að enn ein rannsóknaraðferð kann að koma að notum við greiningu á sCJD en það er segulómun á heila, þó að næmi hennar sé minni en greining 14-3-3 próteins í mænuvökva og hún hafi enn ekki verið tekin upp sem skilmerki fyrir klínískri greiningu (24).

Við smásjárskoðun fundum við dæmigerðar svampkenndar breytingar í heilaberki og berki litla heila, og kjörnum í heila og í litla heila. Þessar breytingar voru misjafnlega útbreiddar, mest áberandi í fjórða tilfellinu. Einnig sást fjölgun og/eða stækkun stjarnfrumna og einhver eyðing taugafrumna, sem var raunar erfitt að meta nema helst í *granule* frumulagi litla heila, þar sem snið úr honum lágu fyrir eins og í þriðja og fjórða tilfellinu. Þessar breytingar, það er svampkenndar breytingar í gráma, astrocytosis og eyðing taugafrumna, eru taldar einkennandi fyrir sCJD. Að auki skiptir máli fyrir greininguna form útfellinga PrP^{Sc} sem er að jafnaði dreifð *synaptic* og/eða í blettum umhverfis safabólur. Mýlildisflákar (amyloid plaques) eru hins vegar fremur sjaldgæfir í sCJD en mjög áberandi í gCJD (4, 34).

Í framskyggju rannsókninni voru fryst heila-sýni rannsökuð frekar í Edinborg (NEUROCID) með próteinþrykki (*Western Blot*), sem nýtist til að greina að mismunandi stofna smitefnis, og greining á breytileika í tákna 129 PrP gensins, sem getur skýrt breytileika í svipfari sjúkdómsins (5). Við próteinþrykk kom í ljós að smitefnið var af flokki 1, sem staðfestir enn betur greininguna á þriðja og fjórða tilfelli okkar sem sCJD, því að 70% sCJD hafa þennan stofn smitefnis (5).

Nýgengi sCJD í afturskyggju rannsókninni 1960-1980 (0,5 sjúklingar á milljón íbúa á ári; 95% öryggisbil 0,1-2,0) var lítið eitt hærra en í framskyggju rannsókninni, 1980-2000 (meðaltal 0,4 per milljón íbúa per ár; 95% öryggisbil 0,1-1,6). Fyrir allt 40 ára tímabilið var meðal árlegt nýgengi 0,44 tilfelli á milljón íbúa á ári; 95 % öryggisbil 0,2-1,7). Ekki reyndist marktækur munur á fyrra 20 ára tímabilinu og seinna 20 ár tímabilinu, $p=0,8247$. Reiknað var með Poisson dreifingu í þessum útreikningum. Þessi tíðni er mun lægri en sú tíðni sem hefur fundist í öllum umfangsmiklum rannsóknum sem hafa verið gerðar. Í NEUROCID rannsókninni reyndist tíðnin vera að meðaltali 1,0 á milljón íbúa. Það var nokkur breytileiki milli landa en þó innan tiltölulega þröngra marka, það er frá 0,7 í Grikklandi og Ísrael til 1,5 í Belgíu þannig að tíðnin hérlandis sker sig nokkuð úr (1). Við fengum tvö tilfelli til krufningar á síðara tímabilinu, þar sem grunur lék á að um CJD væri að ræða, þar sem krufning leiddi í ljós að í öðru tilfellinu var um Alzheimer að ræða en í hinu

Parkinson sjúkdómur með byrjandi elligliöp (klínískt). Þessir sjúkdómar koma helst til greina sem mismunagreining, en CJD sker sig úr vegna hratt vaxandi vitglapa og skamms sjúkdómsgangs.

Þótt orsök sCJD sé óþekkt hefur verið sýnt fram á að M/M í tákna 129 er áhættuþáttur fyrir sCJD (1, 3, 5) og hefðum við mátt búast við sambærilegri tíðni og í öðrum Evrópulöndum, þaræð rannsóknir á heilbrigðu þýði hérlendis leiddi í ljós að tíðni M/M í tákna er 46,6%, sem er með einni undantekningu ekki marktækt frábrugðinn því sem gerist í Vestur- og Suður-Evrópu (35). Við höfum ekki viðhlítandi skýringu á því hve lág tíðni sCJD er hérlendis, en hugsanlega gæti verið að verndandi breytileika sé að finna í öðrum táknum PrP gensins í Íslendingum. Í Asíu er tíðni M/M mun hærri, sem dæmi má nefna að í Japan er tíðni M/M í heilbrigðu þýði 93,2% en tíðni sCJD aðeins 0,82 í milljón íbúa og þar virðist samsætan *lysine* í tákna 219 vernda gegn sCJD (36).

sCJD og aðrir prionsjúkdómar eru banvænir og ekki er þekkt nein meðferð sem gagnast. Með nýlegum rannsóknum á sauðfjárríðu hafa fundist fjölmörg efni sem virðast lækna prionsýkingu *in vitro* en hafa ekki dugað *in vivo* og það gildir einnig um ónæmismedferð. Undirstrikað er að þörf sé mun meiri grunnþekkingar, ekki hvað síst á PrP^C (37).

Eins og að ofan getur hafa Íslendingar búið við riðu í sauðfé í um það bil 130 ár. Það er ljóst að þeir hafa verið útsettir fyrir riðu í verulegum mæli bæði vegna neyslu sauðfjárafurða og við hirðingu sauðfjár.

A) Neysla sauðfjárafurða á nýliðinni öld hefur verið áætluð út frá framboði annars vegar frá 1900-1940 (38) og hins vegar frá 1956-1995 (39). Þar kemur fram að neysla sauðfjárafurða, bæði kjöts og innmatar, var allnokkru meiri á fyrra skeiðinu en því síðara, sem var þó einnig veruleg og fór ekki að minnka að marki fyrr en 1986. Enda þótt rannsókn okkar á CJD hefjist ekki fyrr en 1960 er mikilsvert að hafa upplýsingar um neyslu frá fyrri hluta síðustu aldar því að sýnt hefur verið fram á að í prionsjúkdómnum Kuru sem smitast munnleiðis getur meðgöngutími sjúkdóms verið allt að hálf öld (40). Smitefnið er í mestu magni í heila riðuveiks fjár. Það kann að vera að fólk hafi lagt sér riðukindur til munns á öndverðri 20. öld þegar svarf að. En einkennalaust fé ber einnig smit. Lömb smitast að jafnaði við burð og bera það í ýmsum vefjum og blóði áður en það hefur borist í nægilegu magni til að valda riðueinkennum, en það tekur að jafnaði 2-4 ár. Það getur fundist í einhverju magni í heila áður en einkenni koma fram (41) og í eitilvef í eða tengdum meltingarvegi þar sem það finnst tiltölulega snemma (42). Það er

athyglisvert að CJD fannst ekki í fólk búsettu á Mið-Norðurlandi, en þar hefur riða verið landlæg í riflega öld og þéttleiki riðubæja verið mestur og þar tíðkaðist að neyta heila (43).

B) Bændur og búalið hafa auk þess að vera útsettir fyrir riðu vegna neyslu sauðfjárafurða verið útsettir fyrir riðusmiti við að handfjatla riðusýkt fé og við slátrun. Einnig við jarðvinnslu og heyskap því smitefnið getur haldist virkt í umhverfinu mjög lengi (44). Músatilraunir sýna að smitefni riðu getur borist frá rispum í húð til heila og valdið riðu (45) og því má ætla að smitefnið geti borist um sár á húð hjá mönnum.

Niðurstaða okkar er að riðusmit í sauðfé berist ekki í fólk og byggjum við það á lágri tíðni sCJD hérlendis þó riða hafi verið landlæg hér í nær 130 ár. Faraldsfræðileg rannsókn á riðu og CJD í Frakklandi sýndi heldur ekki fylgni milli neyslu sauðfjárafurða og CJD (46). Niðurstöður tveggja ítarlegra samanburðarrannsókna sýndu ekki fram á marktæk tengsl CJD við neyslu innmatar, þar með talinn heila (47), og neysla lambakjöts eða skepnuhirðingu (48). Tilgátan, sem var hvatinn að rannsókn okkar á CJD, það er að hin háa tíðni CJD í lýbískum Gyðingum í Ísrael væri vegna neyslu þeirra á augum, heila og mænu, reyndist ekki á rökum reist því að árið 1991 var sýnt fram á að um ættlægan sjúkdóm (gCJD) væri að ræða sem rekja mátti til stökkbreytingar í tákna 200 í priongeni (49). Orsök sCJD er eftir sem áður ókunn, en helstu tilgátur eru að rekja megi hana til stökkbreytingar í líkamsfrumu eða sjálfkrafa umbreytingar PrP^C í PrP^{Sc} (12).

Þakkir

Við stöndum í þakkarskuld við marga, meðal annars Steinunni Árnadóttur lífeindafræðing fyrir aðstoð við vefjameinafræði, Birki Þór Birkisson sameindalíffræðing fyrir hjálp við vinnslu mynda, Thor Aspelund tölfræðing fyrir staðtölulega útreikninga, Hólmfríði Þorgeirsdóttur matvælafræðing og Guðmund Jónsson sagnfræðing fyrir upplýsingar um neysluvenjur, Matthew Bishop sameindalíffræðing í Edinborg fyrir athugun á tákna 129 og flokkun smitefnis. Verkefnið var styrkt af Evrópusambandsverkefnunum NEURO-CJD (styrkur nr. QLK2 CT2001 02248) og PRIONET (styrkur nr. QLK2-CT-2000-00837). Rannsóknin var gerð með samþykki siðanefndar Landspítalans. Við tileinkum þessa grein minningu Gunnars heitis Guðmundssonar taugasjúkdómalæknis, en hann átti frumkvæðið að rannsókninni á CJD en lést áður en verkinu lauk.

Heimildir

- Sánchez-Juan PJ. Etiologic and diagnostic facets of Creutzfeldt-Jakob disease. The effect of genes and environment. Chapter 2.1 The "NEUROCID" collaboration: CJD surveillance systems and results in 10 countries. (dissertation). Rotterdam, 2007.
- Will RG, Alperovitch A, Poser S, et al. Descriptive epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in six European countries, 1993-1995. *Ann Neurol* 1998; 43: 763-7.
- Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, et al. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia and Canada. *Neurology* 2005; 64: 1586-91.
- Brown P, Gibbs CJ, Rodgers-Johnson P, et al. Human spongiform encephalopathy: The National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol* 1994; 35: 513-529.
- Parchi P, Giese A, Capellari S, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 1999; 46: 224-33.
- Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982; 216: 136-44.
- Oesch B, Westaway D, Wälchli M, et al. A cellular gene encodes scrapie 27-30 protein. *Cell* 1985; 40: 735-46.
- Büeler H, Fischer M, Lang Y, et al. Normal development and behaviour of mice lacking the neuronal cell-surface PrP protein. *Nature* 1992; 356: 577-82.
- Ma J, Wollmann R, Lindquist S. Neurotoxicity and neurodegeneration when PrP accumulates in the cytosol. *Science* 2002; 298: 1781-5.
- Roucou X, Guo Qi, Zhang Y, Goodyer CG, LeBlanc AC. Cytosolic prion protein is not toxic and protects against Bax-mediated cell death in human primary neurons. *J Biol Chem* 2003; 278: 40877-81.
- Bragason BT, Pálsdóttir A. Interaction of PrP with NRAGE, a protein involved in neuronal apoptosis. *Mol Cell Neurosci* 2005; 29: 232-44.
- Prusiner SB. Prions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 13363-83.
- Weissmann C. The state of the prion. *Nature Rev Microbiol* 2004; 2: 861-71.
- Büeler HR, Aguzzi A, Sailer A, et al. Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. *Cell* 1993; 73: 1339-47.
- Kirby L, Birkett CR, Rudyk H, Gilbert IH, Hope J. In vitro cell-free conversion of bacterial recombinant PrP to PrP^{Sc} as a model for conversion. *J Gen Virol* 2003; 84: 1013-1020.
- Legname G, Baskakov IV, Nguyen H-OB, et al. Synthetic mammalian prions. *Science* 2004; 305: 673-6.
- Castilla J, Saá P, Hetz C, Soto C. In vitro generation of infectious scrapie prions. *Cell* 2005; 121: 195-206.
- Pálsson PA. Rida (Scrapie) in Iceland and its epidemiology. In: Prusiner SB and Hadlow WJ, eds *Slow Transmissible Diseases of the Nervous System*. Vol 1 Academic Press, New York, 1979: 357-66.
- Hlíðar S. Riða – Polyencephalitis. Í: Hlíðar S. *Sauðfé og Sauðfjársjúkdómar*. Akureyri, Þorsteinn M. Jónsson, 1937: 92-102.
- Sigurðarson S. Scrapie eller rida í Island. *Norsk Vet Tidsskr* 2000; 112: 408-13.
- Kahana E, Alter M, Braham J, Sofer D. Creutzfeldt-Jakob disease: Focus among Libyan Jews in Israel. *Science* 1974; 183: 90-1.
- Herzberg L, Herzberg BN, Gibbs Jr. CJ, Sullivan W, Amyx H, Gajdusek DC. Creutzfeldt-Jakob disease: Hypothesis for high incidence in Libyan Jews in Israel. *Science* 1974; 186: 848.
- Alter M. Athugasemd við grein 22. *Science* 1974; 186: 848.
- Collins S, Boyd A, Fletcher A, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: diagnostic utility of 14-3-3 protein immunodetection in cerebrospinal fluid. *J Clin Neurosci* 2000; 7: 203-8.
- Kovács GG, Gelpi E, Ströbel T, et al. Involvement of the endosomal-lysosomal system correlates with regional pathology in Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007; 66: 628-36.
- O'Rourke KI, Baszler TV, Miller JM, Spraker TR, Sadler-Riggelman J, Knowles DP. Monoclonal antibody F89/160.1.5 defines a conserved epitope on the ruminant prion protein. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1750-5.
- Georgsson G, Gísladóttir E, Árnadóttir S. Quantitative assessment of the astrocytic response in natural scrapie of sheep. *J Comp Path* 1993; 108: 229-40.
- Brownwell B, Oppenheimer DR. An ataxic form of subacute presenile poliоencephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1965; 28: 350-61.
- Cooper SA, Murray KL, Heath CA, Will RG, Knight RSG. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with cerebellar ataxia at onset in the UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1273-5.
- Laplanche J-L, Delasnerie-Laupretre N, Brandel JP, et al. Molecular genetics of prion diseases in France. *Neurol* 1994; 44: 2347-51.
- Schulz-Schaeffer WJ, Giese A, Windl O, Kretzschmar HA. Polymorphism at codon 129 of the prion protein gene determines cerebellar pathology in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neuropathol* 1996; 15: 353-7.
- Henry C, Lowman A, Will RG. Creutzfeldt-Jakob disease in elderly people. *Age Ageing* 2002; 31: 7-10.
- Murray K, Ritchie DL, Bruce M, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in two adolescents. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 14-8.
- Budka H, Aguzzi A, Brown P, et al. Neuropathological diagnostic criteria for Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and other human spongiform encephalopathies (prion diseases). *Brain Pathol* 1995; 5: 459-66.
- Georgsson G, Tryggvason T, Jónasdóttir AD, Guðmundsson S, Þorgeirsdóttir S. Polymorphism of PRNP codons in the normal Icelandic population. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 419-25.
- Shibuya S, Higuchi J, Shin R-W, Tateishi J, Kitamoto T. Codon 219 lys allele of PRNP is not found in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1998; 43: 826-8.
- Aguzzi A, Heikenwalder M, Miele G. Progress and problems in the biology, diagnostics, and therapeutics of prion diseases. *J Clin Invest* 2004; 114: 153-160.
- Jónsson G. Changes in food consumption in Iceland, 1770-1940. *Scand Econ Hist Rev* 1998; 46: 24-41.
- Þorgeirsdóttir H. Per Capita Supply of Food in Iceland 1956-1995. Master thesis (1999) Human Nutrition Department of Food Science, Faculty of Science, University of Iceland.
- Collinge J, Whitfield J, McKintosh E, et al. Kuru in the 21st century—an acquired human prion disease with very long incubation periods. *Lancet* 2006; 367: 2068-74.
- Þorgeirsdóttir S, Georgsson G, Reynisson E, Sigurðarson S, Pálsdóttir A. Search for healthy carriers of scrapie: an assessment of subclinical infection of sheep in an Icelandic scrapie flock by three diagnostic methods and correlation with PrP genotypes. *Arch Virol* 2002; 147: 709-22.
- Georgsson G, Adolfsdóttir JA, Pálsdóttir A, Jörundsson E, Sigurðarson S, Þorgeirsdóttir S. High incidence of subclinical infection of lymphoid tissues in Scrapie affected sheep flocks. *Arch Virol* 2008; 153: 637-44.
- Gísladóttir H. Íslensk matarhefð. Mál og menning, Reykjavík 1999.
- Georgsson G, Sigurðarson S, Brown P. Infectious agent of sheep scrapie may persist in the environment for at least 16 years. *J Gen Virol* 2006; 87: 3737-40.
- Mohan J, Brown KL, Farquhar CF, Bruce ME, Mabbott NA. Scrapie transmission following exposure through the skin is dependent on follicular dendritic cells in lymphoid tissues. *J Dermatol Sci* 2004; 35: 101-11.
- Chatelain J, Cathala F, Brown P, Raharison S, Court L, Gajdusek DC. Epidemiologic comparisons between Creutzfeldt-Jakob disease and scrapie in France during the 12-year period 1968-1979. *J Neurol Sci* 1981; 51: 329-37.
- Wientjens DPWM, Davanipour Z, Hofman A, et al. Risk factors for Creutzfeldt-Jakob disease: A reanalysis of case-control studies. *Neurol* 1996; 46: 1287-91.
- Van Duijn CM, Delasnerie-Laupretre N, Masullo C, et al. Case-control study of risk factors of Creutzfeldt-Jakob Disease in Europe during 1993-95. *Lancet*; 352: 1081-5.
- Korczyn AD, Chapman J, Goldfarb LG, Brown P, Gajdusek DC. A mutation in the prion protein gene in Creutzfeldt-Jakob disease in Jewish patients of Libyan, Greek, and Tunisian origin. *Ann NY Acad Sci* 1991; 640: 171-6. 1) Kvennasviði, 2) myndgreiningarsviði Landspítala.

Grein móttéken 25.1.2008, samþykkt til birtingar 19.6.2008