

Prion 病与睡眠障碍

詹淑琴 郭彩凤 王玉平 贾建平

【摘要】 Prion 病是由传染性朊蛋白侵袭中枢神经系统引起的致死性神经变性脑病,睡眠障碍在 Prion 病中十分常见,也是其诊断特征之一。其中致死性家族性失眠症表现为严重的生理睡眠缺失及特殊梦幻状态、自主神经功能失调和过度运动;多导睡眠图早期睡眠纺锤波和 K 复合波消失,无法产生快速眼动和非快速眼动睡眠生理循环。除 PET 扫描呈现丘脑低代谢,神经病理学观察可见丘脑神经元大量缺失,尤其是丘脑前核和背内侧核。尽管睡眠障碍亦常见于 Creutzfeldt-Jakob 病患者,但并非该疾病特征,仅是丘脑受累标志;多导睡眠图所见频繁觉醒,除与丘脑神经元退行性改变有关外,可能还与朊蛋白生物学功能障碍即朊蛋白病发病的共同机制有关。

【关键词】 朊病毒病; 睡眠障碍; 综述

Prion diseases and sleep disorders

ZHAN Shu-qin¹, GUO Cai-feng², WANG Yu-ping¹, JIA Jian-ping¹

¹Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

²Department of Neurology, Guangzhou Brain Hospital, Guangzhou 510370, Guangdong, China

Corresponding author: ZHAN Shu-qin (Email: shqzhan@hotmail.com)

【Abstract】 Prion diseases (PrD) are a group of encephalopathies with neurodegenerative changes caused by prion protein (PrP) whose characteristic datum is transmissibility. In most cases they occur in a sporadic form although a group of them are familial associated with mutations in *PrP* gene. Phenotypic variability of fatal familial insomnia (FFI) versus familial Creutzfeldt-Jakob disease¹⁷⁸ (fCJD¹⁷⁸) seems to determine the different methionine-valine polymorphism at codon 129 of the *PrP* gene. Sleep disorders is one of the important clinical features for the diagnosis and definition of PrD. FFI, a hereditary disorder characterized by loss of physiological sleep with oneiric stupor, autonomic and motor hyperactivity. The polysomnography (PSG) shows disappearance of the physiological pattern of non-rapid eye movement (NREM) and rapid eye movement (REM) sleep, as well as sleep spindles and K-complexes were absent. The hypothesis of the origin of these disorders is thalamic neuronal loss, especially in the anterior and dorsomedial nuclei, described in the neuropathology of these patients; besides, PET reveals hypofunction of thalamic nuclei, centres responsible for controlling wake-sleep. In CJD the wake-sleep disorders is not considered characteristic; nonetheless, frequent alterations have been found in the electroencephalographic registers of sleep. Besides thalamic neurodegeneration, there could be common etiopathogenic mechanisms in PrD in relation to the biological function of PrP.

【Key words】 Prions diseases; Sleep disorders; Review

Prion 病即朊蛋白病(PrD)亦称传染性海绵状脑病(TSE),是一组由传染性朊蛋白(PrP)侵袭人类及多种动物中枢神经系统引起的致死性退行性脑病,以病变区域广泛神经元缺失和神经胶质增生伴明显空泡形成海绵状为特征。Prion 病包括疯牛病

(mad cow disease)或牛海绵状脑病(BSE)、羊瘙痒病(scrapie)、传染性水貂脑病、鹿慢性消耗性疾病(CWD)等^[1]。至今报道的人类传染性海绵状脑病有 4 种类型:Creutzfeldt-Jakob 病(CJD),包括散发性(sCJD)^[2]、家族性(fCJD)、医源性(iCJD)和变异型(vCJD);库鲁病(Kuru disease)和 Gerstmann - Straussler-Scheinker 综合征(GSS);以及致死性家族性失眠症(FFI)^[3]。人类 Creutzfeldt-Jakob 病发病率约为 1/100 万,大多数为原因不明的散发病例,无确认的传播方式,其中约 10%为家族性,与 *PrP* 基因的

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2013.06.002

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院神经内科(詹淑琴,王玉平,贾建平);510370 广州市脑科医院神经内科(郭彩凤)

通讯作者:詹淑琴(Email:shqzhan@hotmail.com)

致病性突变有关;1%为医源性。朊蛋白为缺乏核酸的疏水性糖蛋白,由位于第 20 号染色体短臂的 *PrP* 基因(*PRNP*)编码,分为正常型、疾病型两种类型。正常型朊蛋白即正常细胞朊蛋白(PrP^c),其分子构型以 α 螺旋为主,呈水溶性,可被蛋白酶水解,分布于神经元表面,具有一定的生理功能,无致病性;疾病型朊蛋白亦称病理性异常羊瘙痒病朊蛋白(PrP^{Sc}),是 PrP^c 之异构体,以 β 折叠为主,不溶于水,不能被蛋白酶水解且高度稳定,紫外线、离子辐射、羟胺等均不能使其丧失侵袭力,可在哺乳类动物之间传播,也可由遗传及基因突变产生,具有致病性和传染性。 PrP^{Sc} 是一种不同于传统意义上的全新病原体,其致病因子为无 DNA 和 RNA 的蛋白质粒子,大量蓄积于中枢神经系统导致神经元死亡和海绵状变性,此为 Prion 病发病的主要病因^[4-5]。睡眠障碍常在一些 Prion 病的病例报道中被描述^[6-8],为散发性 Creutzfeldt-Jakob 病的初始症状,且被作为丘脑病变的显著标志。对致死性家族性失眠症患者的睡眠改变进行研究,家族性 Prion 病睡眠异常更为突出。笔者拟根据 Prion 病不同临床表型(致死性家族性失眠症、Creutzfeldt-Jakob 病、GSS 综合征)分别概述其睡眠异常之临床特点。

一、致死性家族性失眠症睡眠障碍

为 Prion 病睡眠障碍的典型临床表型,由 Lugaresi 等^[9]首次报告,见于一个意大利家系的常染色体显性遗传性神经退行性疾病。其最初的临床特征为睡眠障碍、行为改变和自主神经功能紊乱,患者于数月或数年后迅速死亡。经研究发现,其密码子 178*PRNP* 基因发生错义突变,即天冬酰胺(Asn) \rightarrow 天冬氨酸(Asp),而来自其他家系携带与致死性家族性失眠症相同密码子 178*PRNP* 基因突变的病例却显示出完全不同的临床症状,更似家族性 Creutzfeldt-Jakob 病,故亦称为家族性 Creutzfeldt-Jakob 病¹⁷⁸。致死性家族性失眠症与家族性 Creutzfeldt-Jakob 病¹⁷⁸临床表型变异和已发生突变的 *PRNP* 等位基因密码子 129 编码的甲硫氨酸(Met)/缬氨酸(Val)不同组合多态性有关,即致死性家族性失眠症表达甲硫氨酸,而家族性 Creutzfeldt-Jakob 病¹⁷⁸表达缬氨酸。密码子 129 编码的 *PRNP* 基因不同可表达不同类型的 PrP^{Sc} ,并在脑组织中蓄积,其中 II 型致病性朊蛋白(相对分子质量 19×10^3)在致死性家族性失眠症患者脑组织中蓄积,而 I 型患者(相对分子质量 21×10^3)则主要沉积于家族性

Creutzfeldt-Jakob 病¹⁷⁸患者的脑组织中^[9-10]。

1. 临床表现 致死性家族性失眠症患者的典型临床特点为睡眠节律紊乱、自主神经功能紊乱、认知损害和过度运动等。一般于中年发病,平均发病年龄 51 岁,病程 7~72 个月,平均 18 个月。对长病程者(11~72 个月,平均 30 个月)和短病程者(8~11 个月,平均 9 个月)的研究显示,短病程者以睡眠障碍和自主神经功能紊乱症状更突出,长病程者则表现为过度运动、癫痫发作和脑电图(EEG)周期性尖慢复合波(PSWC)等典型的 Creutzfeldt-Jakob 病症状;因此认为临床病程长短也与 *PRNP* 基因 129 密码子多态性有关, Met/Met 纯合子型病程较短、Met/Val 杂合子型病程较长^[11]。病程短者,早期临床表现为进行性睡眠缺失,不能维持较长的睡眠或觉醒后无恢复感,但这些症状常被忽略或被认为是压力或疲乏反应。由于夜间睡眠剥夺(SD)而导致白天困倦,给人嗜睡假象。发病初期可有微妙的行为异常,如情感淡漠或兴趣下降,但仍保持相对正常的社会功能。自主神经功能紊乱症状为交感神经兴奋,包括高血压、呼吸及心率加快、出汗、体温轻度升高,类似急性应激反应。随着病情的进展,患者可在数月内完全丧失夜间睡眠,出现特殊“梦幻状态(oneiric stupors)”^[10-12],患者可从清醒状态突然进入梦活动并伴随与梦境相关的肢体动作,当被唤醒时能够回忆梦境内容。这种状态与快速眼动睡眠期行为障碍(RBD)十分相似,但致死性家族性失眠症患者极少出现暴力行为且持续时间较短。由于患者在“梦幻状态”下可呈现与梦境相关的运动姿势,尤其以独处时更为明显,易被误认为精神症状。随着病程进展,这种“梦幻状态”可持续时间更长,并逐渐发展为“意识混乱-梦幻状态”,无法区别梦境是否真实。继之,可出现各种神经系统症状如姿势步态异常、辨距不良、自发或诱发肌阵挛、锥体束征等。至病程晚期,患者常出现十分明显的夜间昏睡,难被唤醒,同时伴随持续性肌阵挛、共济失调、构音障碍、吞咽困难或括约肌功能失调,部分患者甚至可突然死亡或呈植物状态生存,最终可因呼吸道或系统性感染而死亡。对致死性家族性失眠症家系中患者的神经心理评价显示,存在注意力、警觉性和记忆力损害,但未出现全面性认知损害,意识仍然保留,智力水平下降但尚未达到痴呆的诊断标准,更似进行性意识混乱。

2. 脑电图改变 脑电图和多导睡眠图(PSG)监

测, Creutzfeldt-Jakob 病患者典型的周期性尖慢复合波在致死性家族性失眠症患者中并不十分常见,但是病程长者至疾病晚期可呈现短暂性周期性脑电活动^[12-13]。24 小时脑电图监测,初始阶段即可见睡眠纺锤波和 K 复合波进行性减少,且睡眠纺锤波不能被巴比妥类和苯二氮䓬类药物所诱导,总睡眠时间(TST)明显减少、睡眠周期连续性被打破。病程短者则显示严重的睡眠片段化(SF)和睡眠时间减少,处于持续“非睡非醒”的亚觉醒状态,脑电图表现为明显的 θ 活动;这种状态常被不定期突然插入的不典型快速眼动睡眠所中断,可持续数秒或数分钟,伴或不伴生理性肌张力减退,这种现象可反复出现,并可记录到梦境表演性动作。病程长者总睡眠时间和慢波睡眠(SWS)减少呈渐进性进展,此与觉醒状态中频繁发作的非快速眼动睡眠和快速眼动睡眠有关。睡眠减少反映在长程体动记录仪上表现为活动过多和 24 小时运动周期消失,内置间接能量测试仪则显示能量消耗高于正常对照组达 60%,伴严重代谢耗竭和恶液质。

3. 自主神经功能紊乱 致死性家族性失眠症的另一临床特征是自主神经功能不平衡,表现为相对完整的副交感神经系统功能,以及基础水平和激发水平相对较高的交感神经兴奋状态,导致血浆皮质醇水平升高和高血压。在安静清醒状态下,中心体温、血压和心率均显著高于正常人群,对刺激如姿势改变、Valsalva 运动等的反应十分敏感,血浆去甲肾上腺素、肾上腺素和皮质醇水平升高。24 小时动态监测可以发现,血压、心率,以及血浆皮质醇、促肾上腺皮质激素及儿茶酚胺分泌的周期性变化呈进行性下降,夜间生理性血压下降消失,生长激素、催乳素和褪黑素分泌的昼夜节律变化逐渐减少,甚至完全消失。

4. 影像学及组织病理学改变 致死性家族性失眠症患者的严重睡眠紊乱和自主神经功能失调与丘脑损害密切相关。PET 扫描显示,丘脑呈明显低代谢,病程长者可扩展至基底节区、背外侧前额叶皮质(DLPFC)、尾状核和中下颞叶皮质^[10,12,14-15]。丘脑和下橄榄核严重萎缩为其典型的神经病理学改变,尤其是丘脑腹侧和背内侧核^[6],病程长者大脑皮质、纹状体和小脑受累,但海绵样变性较少见。而家族性 Creutzfeldt-Jakob 病¹⁷⁸患者以大脑皮质海绵样变性为主,并与致死性家族性失眠症有着不同的 PrP^{Sc} 蓄积模式:PrP^{Sc} 弥漫分布于全脑,尤以大脑皮

质密集存在,而致死性家族性失眠症患者呈非弥漫性分布,主要蓄积于丘脑和边缘叶皮质^[12]。

散发性致死性失眠症(SFI)患者的临床表现和组织病理学改变与致死性家族性失眠症十分相似,但不存在 PRNP178 密码子突变。致死性家族性失眠症不仅可以作为 Prion 病传播的生物学机制研究,由于其累及丘脑腹前核、背内侧核及边缘叶皮质导致独特的睡眠障碍和脑代谢变化,目前已经被提议作为睡眠病理生理学研究的疾病模型^[10,12,16]。动物实验结果业已证实,丘脑及边缘叶皮质在睡眠中参与调节睡眠纺锤波、K 复合波活动,从浅睡眠到深睡眠的转换及深睡眠的慢波活动。通过对家族性和散发性致死性失眠症的临床研究,进一步证实丘脑及其相关边缘叶皮质对睡眠昼夜节律具有中枢调节作用。

二、Creutzfeldt-Jakob 病睡眠障碍

1. 散发性 Creutzfeldt-Jakob 病睡眠障碍 主要表现为失眠,对散发性 Creutzfeldt-Jakob 病患者的神经病理学研究显示丘脑受累显著,皮质和小脑改变较轻。然而,睡眠-觉醒障碍并不被认为是散发性 Creutzfeldt-Jakob 病之特征,仅可作为丘脑损害的标志^[10]。对散发性 Creutzfeldt-Jakob 病睡眠障碍患者的临床分析发现,约有 39% 的散发性患者在疾病前驱阶段即可出现睡眠节律紊乱、嗜睡和失眠,以失眠更为常见^[10]。近期对 153 例散发病例的研究显示,睡眠障碍发生率高达 45%^[17]。Wall 等^[8]开展的一项为期 25 年的回顾性研究显示,126 例散发性 Creutzfeldt-Jakob 病患者精神症状的出现早于神经症状,以睡眠障碍最早出现,80% 患者于病程 100 天内达峰值水平,此后逐渐下降,至病程 200 天后降至 13%。并由此提出,散发病例可表现为与致死性家族性失眠症相似的睡眠障碍和脑电图改变。散发性和变异性病例的睡眠-觉醒症状可表现为失眠、嗜睡或白天清醒时频繁睡眠发作,亦可伴睡眠-觉醒混乱或梦境中出现恐惧性幻觉^[17-18],部分患者睡眠需求显著增加,甚至超过 24 小时,夜间睡眠不安时可出现睡眠维持障碍或睡眠中肢体过度活动。多导睡眠图监测显示,散发性 Creutzfeldt-Jakob 病患者于病程早期即出现睡眠结构紊乱,例如从一个睡眠期突然跳至另一个睡眠期,非快速眼动睡眠期 III 期睡眠明显减少,快速眼动睡眠几乎消失^[10,17-18]。随着病程进展,睡眠周期严重破坏,非快速眼动睡眠期 II 期睡眠中的纺锤波、K 复合波几乎完全消失,也

无法看到各期睡眠之间的转化,甚至无法用常规睡眠分期对各期睡眠进行分期,仅能通过不同觉醒状态、睁闭眼动作、鼾声、呼吸事件及肌张力变化等进行识别。至疾病中后期,脑电图除了标志性的睡眠波(睡眠纺锤波、K复合波和快速眼动睡眠)消失外,还可出现典型的周期性尖慢复合波释放与背景节律减慢。一项针对已确诊的(definite)散发性Creutzfeldt-Jakob病病例的研究显示,所有患者均存在睡眠障碍,多导睡眠图监测大多数时间处于清醒期,脑电图可见频发假性周期性1~2 Hz的尖波,同时伴弥漫性 δ 和(或) θ 节律背景活动,清醒期夹杂大量周期性尖慢复合波,被不定期插入的可持续10秒或数分钟快速眼动和非快速眼动睡眠中断,但无尖波发放和肌电活动减少现象;而作为正常睡眠标志的睡眠纺锤波、K复合波、顶尖波均不出现,不能形成完整的睡眠周期^[17]。对于散发性病例睡眠过程难以分辨时,可借助多模式联合对睡眠-觉醒进行评价,例如视频多导睡眠图监测、体动记录仪及行为方式,综合判断其睡眠和觉醒。

2. 家族性Creutzfeldt-Jakob病睡眠障碍 对携带PRNP E200K基因突变的犹太裔利比亚家族性病例的研究结果显示,其临床表现和病理改变与散发性病例相似,但失眠和嗜睡少见;而200 PRNP基因突变患者则存在明显的睡眠异常^[10, 17]。根据Chapman等^[19]的描述,PRNP基因200位点发生致病性突变的Met/Val杂合子型和129位点突变的Met/Met纯合子型家族性Creutzfeldt-Jakob病患者可出现严重失眠,伴有“梦幻状态”,且对苯二氮草类药物治疗无效,应用镇静催眠药物不能诱发睡眠脑电波。Creutzfeldt-Jakob病睡眠-觉醒评价方法与致死性家族性失眠症有所不同,前者睡眠脑电图存在典型的周期性尖慢复合波及各期睡眠的转化,睡眠时周期性尖慢复合波消失,予以镇静催眠药物和出现外界刺激时症状亦减轻^[20]。多导睡眠图监测除可见周期性脑电活动和觉醒水平变化外,中枢性睡眠呼吸异常亦十分常见,睡眠呼吸暂停时周期性尖慢复合波可突然消失并被7~9 Hz波代替。

三、Gerstmann-Straussler-Scheinker综合征睡眠障碍

PRNP 错义突变(P102L、P105L、A117V、Y145STOP、F198S、D202N、Q212P和Q217R)及8-八肽插入可解释GSS综合征之表型。尽管GSS综合征临床表现存在一定差异性,但根据最新的文献报

道,典型的GSS综合征并不存在睡眠紊乱和昼夜节律异常^[21-23]。在一些GSS综合征患者的亲属中,如美国印第安纳州一个瑞典GSS综合征家系亲属即很少观察到GSS综合征的典型临床特征,包括不典型帕金森综合征或认知功能减退(端脑变异型GSS综合征),也无任何睡眠障碍表现^[21]。在Arata等^[22]报告的11例P102L基因突变的GSS综合征患者的早期临床及影像学特点中也未提及睡眠障碍表现。GSS综合征患者脑电图亦正常,特别是P102L基因突变的GSS综合征病例,除较多的攻击行为、病程持续时间更短外,即使在病程晚期亦极少出现典型的周期性尖慢复合波^[21]。目前尚未系统地开展对GSS综合征的多导睡眠图研究,目前仅有1例31岁患者自25岁开始出现进行性共济失调、构音障碍和抑郁症状,同时伴有严重痴呆、皮质脊髓征、辨距障碍等的报道,基因检测显示携带P102L PRNP基因的突变位点129PRNP编码的Met/Val呈多态性^[23]。该患者夜间多导睡眠图监测所记录的睡眠脑电图和睡眠结构完全正常,可清晰地分辨出4个睡眠周期,包括深睡眠和快速眼动睡眠的肌弛缓;睡眠时生理性血压和体温节律中值升高(调整后24小时节律均值),即在疾病进展阶段褪黑素水平仍保持正常的生理节律变化,未发现睡眠紊乱和昼夜节律失调的临床表现和多导睡眠图证据。上述观察结果表明,GSS综合征的主要病变位于小脑和大脑皮质,不累及丘脑,因此临床无睡眠障碍表现,但是该例患者并未进行神经病理学检查。Pasquale和Federica^[10]对同时罹患GSS综合征的一对姊妹(32和36岁)进行多导睡眠图和中心体温(BcT)监测,发现二者均存在P102L PRNP基因突变,病程分别为8和5年,患者无睡眠障碍主诉,48小时多导睡眠图和中心体温监测显示睡眠模式、慢波活动、快速眼动睡眠正常,并伴中心体温生理节律变化,所出现的一些夜间觉醒和睡眠效率(SE)降低无特异性。提示GSS综合征不引起睡眠障碍,其睡眠调节脑区即丘脑及边缘叶皮质结构完整。由此可见,GSS综合征的组织病理学特点主要表现为大脑、小脑皮质及基底节存在淀粉样蛋白沉积^[24],但这一结论尚有待进一步研究加以证实。

四、总结及展望

睡眠障碍为Prion病具有临床诊断价值的重要特征之一,其与传染性蛋白质粒子或蛋白质遗传相关的致病机制目前还不清楚。大多数学者认为与

丘脑选择性易感有关,但也有学者持不同观点。通过对 Prion 病睡眠与睡眠昼夜节律调节机制进行研究或许可以打开新的视角。Prion 病临床表型变异较大,不能完全用 *PRNP129* 基因编码多态性解释,至于朊蛋白本身是否也具有睡眠调节作用,尚待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Qiao SS, Li JM. The research progress of prion diseases. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2011, 11: 513-517.[乔杉杉, 李继梅. 朊蛋白病研究进展. 中国现代神经疾病杂志, 2011, 11:513-517.]
- [2] Johnson RT. Prion diseases. *Lancet Neurol*, 2005, 4:635-642.
- [3] Li XH. Human transmissible spongiform encephalopathies. *Xin Yi Xue*, 2009, 40:421-423.[李洵桦. 人类传染性海绵状脑病. 新医学, 2009, 40:421-423.]
- [4] Peng L, Yang JF, Gao H. Bovine spongiform encephalopathy/Prion diseases. *Zhongguo Ren Shou Gong Huan Bing Za Zhi*, 2004, 20:353-355.[彭勃, 杨建发, 高洪. 牛海绵状脑病/Prion 病. 中国人兽共患病杂志, 2004, 20:353-355.]
- [5] Li XM, Li X, Ma C. Research progress of prion protein. *Chuan Ran Bing Xin Xi*, 2007, 20:76-78.[李雪梅, 李霄, 马臣. Prion 蛋白研究进展. 传染病信息, 2007, 20:76-78.]
- [6] Liu Z, Ye J, Li CJ, Jia JP. Follow-up of a pedigree of familial Creutzfeldt-Jakob disease. *Nao Yu Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2011, 19:421-424.[刘峥, 叶静, 李存江, 贾建平. 遗传性CJD一家系随访分析. 脑与神经疾病杂志, 2011, 19:421-424.]
- [7] Gao C, Shi Q, Zhou W, Tian C, Jiang HY, Han BY, Dong XP. The first Chinese case of Creutzfeldt-Jakob disease with mutation of E200K in PRNP. *Biomed Environ Sci*, 2010, 23:158-160.
- [8] Wall CA, Rummans TA, Aksamit AJ, Krahn LE, Pankratz VS. Psychiatric manifestations of Creutzfeldt-Jakob disease: a 25-year analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2005, 17:489-495.
- [9] Lugaresi E, Medori R, Montagna P, Baruzzi A, Cortelli P, Lugaresi A, Tinuper P, Zucconi M, Gambetti P. Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. *N Engl J Med*, 1986, 315:997-1003.
- [10] Pasquale M, Federica P. Prion disorders and sleep. *Sleep Med Clin*, 2008, 3:411-426.
- [11] Montagna P, Cortelli P, Avoni P, Tinuper P, Plazzi G, Gallassi R, Portaluppi F, Julien J, Vital C, Delisle MB, Gambetti P, Lugaresi E. Clinical features of fatal familial insomnia: phenotypic variability in relation to a polymorphism at codon 129 of the prion protein gene. *Brain Pathol*, 1998, 8:515-520.
- [12] Montagna P, Gambetti P, Cortelli P, Lugaresi E. Familial and sporadic fatal insomnia. *Lancet Neurol*, 2003, 2:167-176.
- [13] Guaraldi P, Calandra - Buonauro G, Terlizzi R, Montagna P, Lugaresi E, Tinuper P, Cortelli P, Provini F. Oneiric stupor: the peculiar behaviour of agrypnia excitata. *Sleep Med*, 2011, 12 (Suppl 2):64-67.
- [14] Gemignani A, Laurino M, Provini F, Piarulli A, Barletta G, d'Ascanio P, Bedini R, Lodi R, Manners DN, Allegrini P, Menicucci D, Cortelli P. Thalamic contribution to Sleep Slow Oscillation features in humans: a single case cross sectional EEG study in Fatal Familial Insomnia. *Sleep Med*, 2012, 13:946-952.
- [15] Cortelli P, Perani D, Montagna P, Gallassi R, Tinuper P, Provini F, Avoni P, Ferrillo F, Anchisi D, Moresco RM, Fazio F, Parchi P, Baruzzi A, Lugaresi E, Gambetti P. Pre-symptomatic diagnosis in fatal familial insomnia: serial neurophysiological and ¹⁸FDG-PET studies. *Brain*, 2006, 129:668-675.
- [16] Montagna P. Fatal familial insomnia: a model disease in sleep pathophysiology. *Sleep Med Rev*, 2005, 9:339-353.
- [17] Landolt HP, Glatzel M, Blättler T, Achermann P, Roth C, Mathis J, Weis J, Tobler I, Aguzzi A, Bassetti CL. Sleep-wake disturbances in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*, 2006, 66:1418-1424.
- [18] Limousin N, Corcia P, Guenoc AM, Lucas B, Sazdovitch V, Haik S, De Toffol B, Praline J. Sleep disturbances in variant of Creutzfeldt-Jakob disease. *Sleep Med*, 2009, 10:690.
- [19] Chapman J, Arlazoroff A, Goldfarb LG, Cervenakova L, Neufeld MY, Werber E, Herbert M, Brown P, Gajdusek DC, Korczyn AD. Fatal insomnia in a case of familial Creutzfeldt - Jakob disease with the codon 200 (Lys) mutation. *Neurology*, 1996, 46: 758-761.
- [20] Wieser HG, Schindler K, Zumsteg D. EEG in Creutzfeldt-Jacob disease. *Clin Neurophysiol*, 2006, 117:935-951.
- [21] Collins S, McLean CA, Masters CL. Gerstmann - Sträussler - Scheinker syndrome, fatal familial insomnia, and Kurur: a review of these less common human transmissible spongiform encephalopathies. *J Clin Neurosci*, 2001, 8:387-397.
- [22] Arata H, Takashima H, Hirano R, Tomimitsu H, Machigashira K, Izumi K, Kikuno M, Ng AR, Umehara F, Arisato T, Ohkubo R, Nakabeppu Y, Nakajo M, Osame M, Arimura K. Early clinical signs and imaging findings in Gerstmann - Sträussler - Scheinker syndrome (Pro102Leu). *Neurology*, 2006, 66:1672 - 1678.
- [23] Pierangeli G, Bono F, Aguglia U, Maltoni P, Montagna P, Lugaresi E, Quattrone A, Cortelli P. Normal sleep - wake and circadian rhythms in a case of Gerstmann - Sträussler - Scheinker (GSS) disease. *Clin Auton Res*, 2004, 14:39-41.
- [24] Bugiani O, Giaccone G, Piccardo P, Morbin M, Tagliavini F, Ghetti B. Neuropathology of Gerstmann - Sträussler - Scheinker disease. *Microsc Res Tech*, 2000, 50:10-15.

(收稿日期:2013-05-09)

· 小 词 典 ·

中英文对照名词词汇(二)

脊髓小脑共济失调 spinocerebellar ataxia(SCA)
 甲状腺过氧化物酶 thyroid peroxidase(TPO)
 甲状腺球蛋白 thyroid globulin(TG)
 简易智能状态检查量表
 Mini-Mental State Examination(MMSE)

胶质纤维酸性蛋白 glial fibrillary acidic protein(GFAP)
 经鼻持续气道正压通气
 nasal continuous positive airway pressure(nCPAP)
 静脉注射免疫球蛋白 intravenous immunoglobulin(IVIG)
 巨细胞病毒 cytomegalovirus(CMV)