
Patología del sueño en las enfermedades priónicas

Sleep disorders in prion diseases

T. Ayuso¹, T. Tuñón², M.E. Erro¹

RESUMEN

Las enfermedades priónicas son un grupo de encefalopatías con cambios neurodegenerativos causados por una proteína alterada denominada prión cuyo dato característico es la transmisibilidad. Ocurren la mayoría de las veces de forma esporádica aunque un grupo de ellas son familiares asociadas a mutaciones en el gen de la proteína priónica. El polimorfismo genético parece determinar las diferentes variantes familiares.

Una de las más enigmáticas e inhabituales es el Insomnio Letal Familiar (ILF), trastorno hereditario caracterizado por pérdida del sueño fisiológico con estupor onírico, hiperactividad autonómica y motora, y anomalías motoras.

La polisomnografía de esta entidad refleja la incapacidad para producir un patrón fisiológico del sueño NREM y REM, así como de las fluctuaciones circadianas hormonales y vegetativas; la transición de vigilia a sueño está marcadamente alterada con desaparición precoz de los husos de sueño. La hipótesis del origen de estos trastornos es la pérdida neuronal talámica, especialmente en los núcleos anterior y dorsomedial, descrita en la neuropatología de estos pacientes; además la PET revela hipofunción de núcleos talámicos, centros responsables del control vigilia-sueño.

En la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob las alteraciones de sueño-vigilia no se han considerado características, no obstante, se han encontrado frecuentes alteraciones en los registros electroencefalográficos de sueño. Además de la neurodegeneración talámica puede haber mecanismos etiopatogénicos comunes en las enfermedades priónicas en relación con la función biológica de la proteína priónica.

Palabras clave. Enfermedades priónicas. Insomnio Letal Familiar. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Tálamo. Enfermedades del sueño.

ABSTRACT

Prion diseases are a group of encephalopathies with neurodegenerative changes caused by an altered protein named prion 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 the gene of the prion protein. Genetic polymorphism seems to determine the different family variants.

One of the most enigmatic and unusual is Fatal Familial Insomnia (FFI), a hereditary disorder characterised by loss of physiological sleep with oneiric stupor, autonomic and motor hyperactivity, and motor anomalies. The polysomnography of this entity reflects an inability to produce the physiological pattern of NREM and REM sleep, as well as hormonal and vegetative circadian fluctuations; the transition from wakefulness to sleep is markedly altered with the early disappearance sleep spindles. 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 wakefulness-sleep.

In Creutzfeldt-Jakob disease the wake-sleep disorders are 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 prion diseases in relation to the biological function of the prion protein.

Key words. Prion diseases. Fatal Familial Insomnia. Creutzfeldt-Jakob disease. Thalamus. Sleep diseases.

An. Sist. Sanit. Navar. 2007; 30 (Supl. 1): 135-141.

-
1. Servicio de Neurología. Hospital de Navarra. Pamplona.
 2. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Navarra. Pamplona.

Correspondencia:

Teresa Ayuso Blanco
Servicio de Neurología
Hospital de Navarra
C/ Irunlarrea, 3
31008 Pamplona
E-mail: tayusob@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

Los trastornos del sueño son una de las manifestaciones clínicas más frecuentes en las enfermedades priónicas debido a que las alteraciones que las originan asientan fundamentalmente en estructuras anatómicas como el tálamo que está implicado en la regulación del sueño. El Insomnio Letal Familiar (ILF) es la enfermedad priónica en la que más aparece, constituyendo el núcleo central de las manifestaciones clínicas.

Las enfermedades priónicas son desórdenes degenerativos del Sistema Nervioso causados por priones, partículas transmisibles que contienen una isoforma patogénica de la proteína priónica (PrP^c), una glicoproteína constituyente de las membranas celulares codificada por el gen PRNP. La proteína priónica anómala, PrP^{Sc}, es resistente a proteasas, no provoca respuesta inmune y su acumulación en el cerebro es característica de estas enfermedades.

La mayoría de enfermedades priónicas humanas, denominadas también encefalopatías espongiiformes, son esporádicas, pero hay un 10-15% de formas hereditarias y un pequeño grupo transmitido por procedimientos médicos o a través del consumo de material infectado¹.

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es la encefalopatía priónica humana más común que aparece de forma esporádica en el 85% de los casos, es familiar en el 10-15% y iatrogénica en el 1%. La variante de ECJ, nueva forma de encefalopatía espongiiforme aguda, ha surgido en el Reino Unido en 1994² y presenta datos clínicos y patológicos distintivos de la ECJ esporádica. El Kuru fue la primera enfermedad neurodegenerativa transmisible que se identificó y fue bien estudiada³; era transmitida por rituales de canibalismo y ha desaparecido casi por completo una vez que estas prácticas se suprimieron.

La enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) es una prionopatía humana infrecuente heredada con un patrón autonómico dominante y penetrancia completa; se caracteriza por un curso clínico más prolongado que la ECJ y placas amiloides en cerebelo y cerebro⁴.

El ILF es la más inhabitual y atípica de la enfermedades priónicas familiares originada por una mutación en el codón 178 del PRNP; se manifiesta clínicamente con alteraciones progresivas del sueño, hiperactividad autonómica y trastornos motores.

El objetivo del presente artículo es revisar los trastornos del sueño en enfermedades priónicas desde el punto de vista clínico, neurofisiológico, anatomopatológico y patogénico centrándonos sobre todo en el ILF con algunos comentarios sobre ECJ.

INSOMNIO LETAL FAMILIAR

Es una enfermedad priónica autosómica dominante, descrita en 1986 por Lugaresi y col⁵; sus peculiares datos clínicos, neuropatológicos y moleculares hacen de ésta una entidad patogénica definida, habiendo servido como un modelo experimental para estudios de infectividad priónica y de neurofisiología del sueño⁶.

Datos clínicos

El rango de edad de aparición de la enfermedad oscila entre los 36 y los 62 con una media de 51 aunque es posible el inicio juvenil; ambos sexos se afectan por igual. La evolución es letal llevando a la muerte entre 8-72 meses con una media de 18. Se aceptan 2 tipos de progresión, uno en el que la enfermedad es más corta (supervivencia media de 9 meses) y en la que dominan estados oníricos y disautonomía y otra más prolongada (30 meses) donde son frecuentes los trastornos motores^{7,8}.

Los primeros síntomas pueden ser de alteraciones de la vigilia o cambios de personalidad como apatía o desinterés. Suelen coincidir con fatiga visual, diplopia y activación simpática (febrícula vespertina no explicada, hipertensión arterial, sudoración y taquicardia/taquipnea). Durante la evolución los pacientes presentan insomnio con pérdida del sueño reparador nocturno, hiperactividad autonómica y parecen somnolientos durante el día. En fases de ensoñación presentan movimientos complejos tipo sacudidas, que semejan los contenidos de los sueños; estos episodios de "estupor onírico" pueden ocurrir

con ojos abiertos o cerrados y durar inicialmente sólo unos segundos. Con la progresión de la enfermedad el recuerdo del contenido mental llega a ser difícil o imposible y los pacientes están cada vez más confusos alternando entre la vigilia y los estados confusionales oníricos. En fases más avanzadas aparecen los trastornos motores aunque hay pacientes con evolución muy rápida que únicamente desarrollan las alteraciones del sueño y disautonomía sin discapacidad motora. Las capacidades intelectuales se conservan también en estos casos cuando se exploran durante la vigilia.

Los trastornos motores incluyen signos piramidales, mioclonias, dismetría, desequilibrio, disartria, disfagia y pérdida del control de esfínteres. Cuando el curso clínico es superior a 18 meses, las alteraciones del sueño y disautonómicas son menores, aunque evidentes en estudios de laboratorio, y pueden comenzar con síntomas motores. En estadios terminales, estas formas de larga evolución conducen al mutismo aquinético y emaciación.

Los tests neuropsicológicos muestran alteraciones progresivas de atención y vigilia, memoria de trabajo y ordenación temporal de los sucesos. Las funciones del lóbulo frontal están especialmente alteradas aunque la inteligencia global está preservada. Estos datos argumentan que muchos autores consideren al ILF como un estado confusional progresivo más que una enfermedad demenciante.

Los datos característicos de la PET son hipometabolismo talámico bilateral y en menor medida en corteza cingular siendo más marcados en enfermedad de larga duración. Los cambios metabólicos son más manifiestos que las alteraciones patológicas y se correlacionaron con la cantidad de proteína priónica anormal (PrPsc) depositada en diferentes áreas del cerebro. La PET, junto a estudios neurofisiológicos, puede detectar hipofunción talámica antes del inicio clínico de la enfermedad⁹.

No suelen encontrarse alteraciones relevantes en la tomografía axial y en la resonancia magnética, solo cambios ines-

pecíficos como atrofia y dilatación ventricular en pacientes con curso prolongado.

Polisomnografía

En los registros poligráficos repetidos de 24 horas se aprecia una reducción progresiva de la duración del sueño hasta quedarse reducido a escasamente unos minutos. El paso de vigilia a sueño lento acaba siendo instantáneo, sin transiciones, y se asocia a rápidas modificaciones cardiocirculatorias.

Al comienzo de la enfermedad, los pacientes muestran desinterés por el entorno y aunque responden a cualquier estímulo, pronto caen en un estado de inatención; si se les deja solos, tienden a permanecer en estado de aparente somnolencia y presentan episodios, sin transición, de desincronización y movimientos oculares rápidos que aparentan un sueño REM abortado: episodios de breve duración, atípicos, asociados a abundantes actividades motoras y gestos. El aumento del tono muscular sugiere un sueño REM sin atonía.

En esta etapa, los estudios polisomnográficos muestran una situación de ausencia completa o casi completa de patrones fisiológicos del sueño con mala definición de los estadios. Los husos de sueño (*spindles*) desaparecen precozmente y la actividad delta también lo hace posteriormente reemplazándose por un ritmo theta de escasa amplitud a 4 Hz. En definitiva, se produce una pérdida completa de sueño fisiológico generándose únicamente episodios de sueño REM de forma breve y esporádica o de sueño delta que surge de manera anómala desde la vigilia^{10,11}.

El sueño (o coma) inducido por barbitúricos y benzodiacepinas se asocia a aplanamiento de los trazados electroencefalográficos sin que se observen las actividades rápidas o lentas típicamente provocadas por estos fármacos.

En el ILF, el insomnio se refiere a una compleja y permanente situación de la alteración del ciclo vigilia-sueño caracterizada por la incapacidad para producir un patrón típico fisiológico de las actividades en el electroencefalograma (EEG) de sueño NREM y REM, así como de las fluctuaciones circadianas hormonales y vegetativas.

La transición de la vigilia al sueño parece alterarse de forma significativa, hecho demostrado por la desaparición precoz de los husos del sueño, los cuales desempeñan un papel primordial en la suave transición de la vigilia al sueño, entre el NREM y REM y viceversa¹⁰.

Genética molecular. Correlación genotipo-fenotipo

El ILF es una enfermedad hereditaria autosómica dominante aunque algunos casos parecen presentarse de forma esporádica¹². Se asocia con una mutación puntual *missense* en el codón 178 del gen de la proteína priónica ubicado en el cromosoma 20; la transición de guanina por adenina cambia la secuencia del codón 178 de GAC a AAC convirtiendo el ácido aspártico de la proteína priónica normal (D) en asparagina (N)¹³. Esta mutación se denomina ASP178ASN o D178N y se ha descrito en ECJ familiar. Se cree que el factor modificador en el ILF es la presencia de metionina (M) en el codón 129 del alelo mutado del gen mientras que la valina (V) está presente en el codón 129 de familias con 178ECJ. También se ha visto mayor prevalencia de ECJ iatrogénica en homocigotos MM en el codón 129, dicho codón ejercería influencia en la conversión intraalélica de PrP a PrPsc.

En relación con la evolución de la enfermedad y su correlación con el polimorfismo del codón 129 se ha aceptado la existencia de dos variantes principales: rápida progresión (D178N, 129M) y la de más larga evolución (D178N, V129M), fácil de confundir inicialmente con las formas atípicas de ECJ¹⁴.

Por tanto, mientras que la mutación en el codón 178 determina la enfermedad, la expresión del fenotipo ILF está relacionada con el codón 129. El ILF representa el primer ejemplo de una enfermedad genética en la que la expresión fenotípica está relacionada con un polimorfismo intragénico.

Zarranz et al¹⁵ encuentran, en una serie del registro de encefalopatías espongiiformes del Gobierno Vasco, que la correlación entre el genotipo y el fenotipo es limitada; aunque el fenotipo ILF se asocia a la mutación D178N y generalmente con

homocigosis MM en el codón 129, esto no siempre es así y 7 de los 23 casos estudiados con este mismo genotipo, tenían perfil clínico y neuropatológico compatible con ECJ familiar.

Se han descrito varias isoformas priónicas con diferentes propiedades fisicoquímicas en los distintos tipos de encefalopatías¹⁶; la identificación de diversas conformaciones de PrPsc en pacientes con la misma mutación amplía el espectro de correlaciones entre genotipo y fenotipo. No obstante, desconocemos todos los factores biológicos implicados en la variabilidad fenotípica.

Neuropatología

Los hallazgos histológicos del ILF incluyen anomalías en tálamo y oliva bulbar inferior. Las alteraciones talámicas más destacables son pérdida marcada o subtotal de neuronas, especialmente en los núcleos anterior y dorsomedial, asociada con astrogliosis. No hay espongiosis en tálamo aunque pueden encontrarse focos aislados en corteza cerebral y sustancia blanca subyacente especialmente en áreas límbicas, también puede haber espongiosis en la capa de células de Purkinje del cerebelo siendo más evidente en casos de larga duración¹⁷. Las olivas inferiores, en los núcleos principal y accesorio, muestran pérdida llamativa de neuronas y astrogliosis reactiva. Hay notable pérdida de células de Purkinje en cerebelo y menos marcada de células granulares; también puede haber cambios menores e inconsistentes como astrogliosis moderada de hipotálamo y sustancia gris periacueductal, en ganglios basales y mesencéfalo. Por tanto, a nivel neuropatológico, el ILF se puede considerar una degeneración tálamo-olivar con cambios corticales leves, especialmente límbicos, en relación con la duración de la enfermedad.

El depósito de la PrPsc es escaso, cinco veces menos que en ECJ esporádica, sobre todo en la corteza y en casos de corta duración de la enfermedad en que puede ser difícil detectarla¹⁸; cuando se encuentra, muestra un patrón de distribución más amplio que las lesiones histológicas que se perciben con la tinción de hematoxilina-

eosina estando presente en sustancia gris más que en sustancia blanca y sin relación con la pérdida neuronal del núcleo dorso-medial del tálamo que es la alteración neuropatológica más relevante¹⁹.

Fisiopatología. Los trastornos clínicos y neurofisiológicos del sueño en el ILF hacen de esta enfermedad un modelo para el conocimiento del papel del tálamo en la regulación del sueño y en el control autónomo^{6,20}.

Las correlaciones clínico-patológicas implican al tálamo y en concreto los núcleos anterior y dorsomedial en el sueño y en los disturbios autonómicos; numerosos estudios avalan que el tálamo regula el ciclo vigilia-sueño y es el generador del sueño de ondas lentas²¹.

Los estudios electroencefalográficos del ILF evidencian una desaparición precoz de husos de sueño y de complejos-K, ritmos regulados por el tálamo y núcleo reticular que se han visto afectados en otras patologías talámicas²² y por lesiones esterotácticas de estructuras talámicas en humanos y en animal de experimentación. La pérdida de *spindles* refleja una alteración en el paso de vigilia a sueño y de sueño NREM a REM.

Junto a estas alteraciones del sueño, hay hiperactivación motora y de las funciones autonómicas con hiperactividad simpática que no sólo se han encontrado en el ILF; se han denominado *agripnia excitata* que es un término aplicado a otros insomnias orgánicos. La Corea de Morvan y el Delirium Tremens comparten similitudes con ILF y hay evidencia, aunque limitada, de que en ambas condiciones está afectada la funcionalidad del tálamo^{23,24}.

Se ha sugerido que el tálamo paramedian actúa como una vía final común para el mantenimiento de la vigilia y promoción del sueño NREM. Estudios anatómicos demuestran que los núcleos dorsomedial y anterior talámicos están interpuestos en el circuito de unión de áreas límbicas a hipotálamo y prosencéfalo basal, zonas implicadas en el control autónomo central²⁵. El núcleo dorsomedial del tálamo representa una estación intermedia en el circuito que conecta los ganglios basales con el

sistema límbico, relacionando al estriado y pálido ventral con el córtex prefrontal.

Se pueden explicar todos los aspectos clínicos del ILF porque las lesiones talámicas introducen una diasquisis entre regiones límbicas (conducta instintiva) y córtico-subcorticales (prosencéfalo basal, hipotálamo y tronco) que promueven sueño generando un desequilibrio funcional en forma de activación simpática y pérdida de sueño lento¹⁹.

ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB

Hay controversia sobre si las anomalías sueño-vigilia son específicas del ILF o pueden encontrarse en otras prionopatías¹⁷. El insomnio y los cambios EEG observados en otras enfermedades priónicas parecen depender de la existencia de lesiones talámicas ya que las anomalías del sueño están ausentes en pacientes con GSS en los que el tálamo está indemne.

Las alteraciones de sueño-vigilia no han sido consideradas características de la ECJ familiar ni esporádica y las lesiones histopatológicas y depósito de la PrPSc son más difusas que en el ILF; estas diferencias clínicas y neuropatológicas constituían la base de la hipótesis del papel de la neurodegeneración talámica, síntomas sueño-vigilia, cambios EEG de sueño y mutación del gen PRNP en el ILF.

Sin embargo, se han comunicado cambios llamativos en el EEG de sueño tanto en casos aislados como en amplias series como la de Meissner²⁶ donde las alteraciones en el sueño están presentes por encima del 45% de ECJ esporádico.

Recientemente Landolt y col²⁷ han demostrado anomalías clínicas en el sueño de todos los casos de una serie de 7 pacientes con diagnóstico probado de ECJ (6 por autopsia y 1 por biopsia).

En la vídeo-polisomnografía se registró en todos ellos EEG con ondas agudas pseudoperiódicas junto con actividad rítmica theta/delta; breves episodios de sueño sin descargas agudas y reducción del tono muscular interrumpido con fases de vigilia a intervalos irregulares. Los *spindles* de sueño, complejos K y ondas agudas de vér-

tex estaban ausentes en todos los pacientes. Además, los estadios NREM y REM nunca se desarrollaron en periodos de tiempo consolidados y las ondas agudas pseudoperiódicas e incremento del tono bruscamente reaparecían después de 12-20 segundos.

Los hallazgos neuropatológicos fueron los habituales de ECJ, consistentes en degeneración esponjiforme severa, gliosis y depósitos de PrPsc en áreas frontales, parietales, temporales y occipitales. Hubo afectación neuropatológica en distintos núcleos talámicos en 2 casos con espongiosis, gliosis y depósito de PrPsc de moderada a severa en núcleos talámicos anteroventral, dorsomedial, ventrolateral y pulvinar. No se apreciaba pérdida neuronal notable en estos núcleos. En ninguno hubo afectación marcada o aislada de antero-ventral y dorso-medial. En todos, excepto uno, la oliva inferior estuvo normal o poco afectada.

Se estudió la distribución de la PrPsc en 4 y se vio que en 3 predominaba en la corteza occipital respecto al tálamo y en el otro sólo se encontró escasa cantidad en la corteza occipital. Ningún paciente tenía mutación en la región codificadora del PRNP.

Estos resultados apoyan la alta frecuencia de síntomas vigilia-sueño y cambios profundos en EEG de sueño a diferencia de lo habitualmente descrito. Clínica y neurofisiológicamente hay un notable solapamiento entre ILF y ECJ aunque en este último la correlación entre los síntomas y los hallazgos histopatológicos no se cumple.

Por tanto, puede haber mecanismos subyacentes comunes que no dependen de la pérdida neuronal selectiva de los núcleos talámicos ni de la mutación específica. Probablemente uno de estos factores sea la presencia de la proteína priónica anómala; aunque el significado fisiológico de la proteína priónica normal está aún por establecer podría intervenir en la regulación del sueño. Esta hipótesis ha sido probada por Tobler al demostrar que ratones *knock-out* sin PRPN presentan un mayor grado de fragmentación del sueño y periodo más largo de movimiento en la oscuridad que los ratones con PRPN natural²⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. JOHNSON RT. Prion diseases. *Lancet Neurol* 2005; 4: 635-642.
2. WILL RG, ZEIDLER M, STEWART GE, MACLEOD MA, IRONSIDE JW, COUSENS SN et al. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2000; 47: 575-582.
3. GAJDUSEK DC, 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. GUIROY DC, WAKAYAMA I, LIBERSKI PP, GAJDUSEK DC. Relationship of microglia and scrapie amyloid-immunoreactive plaques in kuru, Creutzfeldt-Jakob disease and Gerstmann-Straussler syndrome. *Acta Neuropathol (Berl)* 1994; 87: 526.
5. LUGARESI E, MEDORI R, BARUZZI A, CORTELLI P, LUGARESI A, TINUPER P, ZUCCONI M., GAMBETTI P. Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. *New Eng J Med* 1986; 315: 997-1003.
6. MOLERES F, VELAYOS J. Expression of PrPC in the rat brain and characterization of a subset of cortical neurons. *Brain Res* 2005; 1056: 10-21
7. MONTAGNA P. El insomnio familiar fatal: aspectos clínicos, de laboratorio y patológicos. *Rev Neurol* 1999; 29: 1006-1009.
8. MONTAGNA P, PIETRO C, AVONI P, TINUPER P, PLAZZI G, GALLASSI R et al. 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.
9. CORTELLI P, PERANI D, MONTAGNA P, GALLASI R, TINUPER P, FEDERICA P et al. Pre-symptomatic diagnosis in fatal familial insomnia: serial neurophysiological and FDG-PET studies. *Brain* 2006; 129: 668-675.
10. LUGARESI E, TOBLER I, GAMBETTI PIERLUIGI, MONTAGNA P. The pathophysiology of fatal familial insomnia. *Brain Pathol* 1998; 8: 521-526.
11. MERINO-RAMIREZ M A, M. ESCUDERO-TORRELLA M. El sueño en las enfermedades priónicas. *Rev Neurol* 2000; 31: 147-151.
12. MASTRIANNI JA, NIXON R, LAYZER R, TELLING GC, HAN D, DEARMOND SJ et al. Prion protein conformation in a patient with sporadic fatal insomnia. *N Engl J Med* 1999; 340: 1630-1638.
13. MEDORI R, TRITSCHLER HJ, LEBLANC A, VILLARE F, MANETTON V, CHEN HY et al. Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at

- codon 178 of the prion protein gene. *N Engl J Med* 1992; 326: 444-449.
14. MONTAGNA P, PIETRO C, AVONI P, TINUPER P, PLAZZI G, GALLASSI R et al. 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.
 15. ZARRANZ JJ, DIGÓN A, ATARÉS B, RODRIGUEZ MARTINEZ AB, ARCE A, CARRERA N et al. Phenotypic variability in familial prion diseases due to the D178N mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1491-1496.
 16. HILL A, JOINER S, BECK J, CAMPBELL T, DICKINSON A, POULTER M et al. Distinct glycoform ratios of protease resistant prion protein associated with PRNP point mutations. *Brain* 2006; 129: 676-685
 17. MONTAGNA P, GAMBETTI P, CORTELLI P, LUGARESI E. Familial and sporadic fatal insomnia. *Lancet Neurol* 2003; 2: 167-176.
 18. AYUSO T, URRIZA J, CABALLERO C, IRIARTE J, MUÑOZ R, GARCIA-BRAGADO F. Insomnio letal familiar: estudio clínico, neurofisiológico e histopatológico de dos casos. *Neurología* 2006; 21: 414-420.
 19. PARCHI P, CASTELLANI R, CORTELLI P, MONTAGNA P, CHEN SG, PETERSEN RB et al. Regional distribution of protease-resistant prion protein in fatal familial insomnia. *Ann Neurol* 1995; 38: 21-29.
 20. MONTAGNA P. Fatal familial insomnia: a model disease in sleep physiopathology. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 339-353.
 21. SFORZA E, MONTAGNA P, TINUPER P, CORTELLI P, AVONI P, FERRILLO F et al. Sleep-wake cycle abnormalities in fatal familial insomnia: evidence of the role of the thalamus in sleep regulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 94: 398-405.
 22. GUILLEMINAULT C, QUERA-SALVA MA, GOLDBERG MP. Pseudo-hypersomnia and pre-sleep behaviour with bilateral paramedian thalamic lesions. *Brain* 1993; 116: 935-939.
 23. MONTAGNA P, LUGARESI E. Agrypnia Excitata: a generalized overactivity syndrome and a useful concept in the neurophysiopathology of sleep. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 552-560.
 24. LEE EK, MASELLI RS, ELLIS WG AND AGIUS MA. Morvan's fibrillary chorea: a paraneoplastic manifestation of thymoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 857-862
 25. BENARROCH E, STOTZ-POTTER E. Dysautonomia in Fatal Familial Insomnia as an indicator of the potencial role of the thalamus in autonomic control. *Brain Pathol* 1998; 8: 527-530.
 26. MEISSNER B, KÖHLER K, KÖRTNER K, BARTL M, JASTROW U, MOLLENHAUER B et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Magnetic resonance imaging and clinical findings. *Neurology* 2004; 63: 450-456.
 27. LANDOLT H, GLATZEL M, BLÄTTLER T, ACHERMANN P, ROTH C, MATHIS J et al. Sleep-wake disturbances in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2006; 66: 1418-1424.
 28. TOBLER I, DEBOER T, FISCHER M. Sleep and sleep regulation in normal and prion-deficient mice. *J Neurosci* 1997; 17: 1869-1879.

