

Mikos Eryk, Moqbil Sara, Dmochowska Joanna, Wasyluk Martyna, Góralczyk Wanesa. Non-invasive diagnostic methods for fatal familial insomnia. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(7):616-619. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.07.061>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/JEHS.2022.12.07.061>  
<https://zenodo.org/record/6892896>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences).

Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przepisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 10.07.2022. Revised: 17.07.2022. Accepted: 24.07.2022.

## **Non-invasive diagnostic methods for fatal familial insomnia**

### **Nieinwazyjne metody diagnostyczne śmiertelnej dziedzicznej bezsenności**

**Eryk Mikos, Sara Moqbil, Joanna Dmochowska, Martyna Wasyluk, Wanesa Góralczyk**

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Corresponding author: Eryk Mikos, [mikoseryk@gmail.com](mailto:mikoseryk@gmail.com)

ORCID ID and e-mail:

Eryk Mikos, <https://orcid.org/0000-0003-0507-2882>, [mikoseryk@gmail.com](mailto:mikoseryk@gmail.com)

Sara Moqbil, <https://orcid.org/0000-0003-1230-1444>, [saramoqbil1@gmail.com](mailto:saramoqbil1@gmail.com)

Joanna Dmochowska, <https://orcid.org/0000-0003-0396-2363>, [asia.dmo@gmail.com](mailto:asia.dmo@gmail.com)

Martyna Wasyluk, <https://orcid.org/0000-0001-5897-7568>, [martynaxwasyluk@gmail.com](mailto:martynaxwasyluk@gmail.com)

Wanesa Góralczyk, <https://orcid.org/0000-0001-5804-2869>, [wanesagoralczyk@gmail.com](mailto:wanesagoralczyk@gmail.com)

## **Abstract**

Fatal familial insomnia (FFI) is a dominant autosomal genetic prion disease characterised by progressive sleep impairment, autonomic nervous system disorders and motor symptoms associated with significant loss of nerve cells in the medial thalamic nuclei.

Making a diagnosis of FFI requires the presence of a certain or probable recognised first-degree relative of the patient, together with neuropsychiatric disorders present. In turn, the detection of the PrP mutation allows the diagnosis to be definitively established. In addition, three other tests - polysomnography, brain imaging and cerebrospinal fluid examination - can be helpful.

Fatal familial insomnia is not a fully understood disease. Diagnosis is based on the presence of symptoms of the disease. An important step in diagnosis will be the development of non-invasive diagnostic tests that are reliable in the early and presymptomatic stages of the disease. Polysomnography, imaging studies (PET, SPECT) and cerebrospinal fluid examination should be improved and widely accepted.

**Keywords:** fatal familial insomnia; diagnostic methods; polysomnography; imaging tests; cerebrospinal fluid biomarkers

## **Abstrakt**

Śmiertelna dziedziczna bezsenność (FFI) jest dominującą autosomalną genetyczną chorobą prionową charakteryzującą się postępującym upośledzeniem snu, zaburzeniami autonomicznego układu nerwowego i objawami ruchowymi związanymi ze znaczną utratą komórek nerwowych w jądrach przyśrodkowych wzgórza.

Postawienie diagnozy FFI wymaga obecności pewnego lub prawdopodobnego rozpoznanego krewnego pierwszego stopnia pacjenta wraz z obecnymi zaburzeniami neuropsychiatrycznymi. Z kolei wykrycie mutacji PrP pozwala na ostateczne ustalenie rozpoznania. Dodatkowo pomocne mogą być trzy inne badania – polisomnografia, obrazowanie mózgu i badanie płynu mózgowo-rdzeniowego.

Śmiertelna dziedziczna bezsenność nie jest w pełni poznaną chorobą. Diagnoza opiera się na obecności objawów choroby. Ważnym krokiem w diagnostyce będzie opracowanie nieinwazyjnych testów diagnostycznych, które są niezawodne we wczesnych i przedobjawowych stadiach choroby. Polisomnografia, badania obrazowe (PET, SPECT) i badanie płynu mózgowo-rdzeniowego powinny zostać ulepszone i powszechnie akceptowane.

**Słowa kluczowe:** śmiertelna dziedziczna bezsenność; metody diagnostyczne; polisomnografia; badania obrazowe; biomarkery płynu mózgowo-rdzeniowego

## **WPROWADZENIE**

Śmiertelna dziedziczna bezsenność (fatal familial insomnia FFI) jest dominującą autosomalną genetyczną chorobą prionową spowodowaną mutacją genu białka prionowego (PrP) w pozycji 178 (D178N). (1) Charakteryzuje się przede wszystkim postępującym upośledzeniem snu, zaburzeniami autonomicznego układu nerwowego oraz objawami motorycznymi związanymi ze znaczną utratą komórek nerwowych w jądrach przyśrodkowych wzgórza. (2)

Dotychczas opublikowano dane dotyczące co najmniej 70 rodzin dotkniętych chorobą FFI, liczących 198 członków i 18 niespokrewnionych nosicieli. (2)

Postawienie diagnozy o FFI wymaga obecności pewnego lub prawdopodobnego rozpoznanego krewnego pierwszego stopnia pacjenta, razem z obecnymi zaburzeniami neuropsychiatrycznymi.

(1) Z kolei wykrycie mutacji PrP pozwala na ostateczne ustalenie diagnozy. (2) Poza tym pomocne mogą być trzy inne badania - polisomnografia, obrazowanie mózgu oraz badanie płynu mózgowo-rdzeniowego.

## **STAN WIEDZY**

### **Polisomnografia**

Polisomnografia jest pomocnym badaniem na wczesnych etapach rozwoju FFI. Przy braku jawnych objawów choroby powinna służyć jako wstępne badanie, mimo braku bezsenności. (3) Fazy snu są zdezorganizowane i związane z nieprawidłowymi ruchami okresowymi i nieokresowymi. W późniejszym okresie całkowity czas snu ulega skróceniu, a fizjologiczne rytmy snu zanikają. (1) Polisomnografia pozwala na wykrycie postępującego pogorszenia się architektury snu, co związane jest ze zmniejszeniem się wrzecion snu, kompleksów K i całkowitego czasu snu. (10) Ponadto barbiturany i benzodiazepiny nie wywołują klasycznych wrzecion. (2)

Na początku choroby dochodzi do zmniejszenia snu wolnofalowego, a następnie skrócenia fazy REM. (5) Nie stwierdza się zmian w polisomnografii u bezobjawowych nosicieli mutacji. (2)

Zapis elektroencefalografii (EEG) może być prawidłowy we wczesnych stadiach klinicznych choroby, a aktywność podstawowa zwalnia w miarę postępu choroby do otępienia bez okresowych kompleksów fal ostrych. (2, 3)

### **Badania obrazowe**

Spośród technik neuroobrazowania do diagnostyki FFI przydatna jest pozytonowa tomografia emisyjna z fluorodeoksyglukozą (FDG-PET) i emisyjna tomografia komputerowa pojedynczego fotonu (SPECT). FDG-PET obrazuje hipometabolizm we wzgórzu i korze obręczy we wczesnych etapach FFI (niekiedy nawet rok przed wystąpieniem objawów) (6) i rozprzestrzenianie się obniżonej aktywności tkanki wraz z postępem choroby. (3) Z kolei SPECT ujawnia spadek transporterów dopaminy i serotoniny w regionie wzgórza i podwzgórza. (7) Opierając się o przeprowadzone badania można wnioskować, że FFI zaczyna się rozwijać we wzgórzu. (8) Sugerują one również, że FDG-PET i SPECT mogą służyć do przewidzenia wieku zachorowania na FFI u osób spokrewnionych z chorymi, a także do oceny potencjalnego leczenia.

Rezonans magnetyczny pozostaje niepomocnym badaniem we wczesnej diagnostyce FFI. Zmiany uwidocznione przez to badanie ograniczają się do wzgórza. MRI-dodatnie pacjenci pozostają pojedynczymi przypadkami. (1) W późniejszych stadiach choroby MRI i CT ujawniają niespecyficzne objawy choroby takie jak poszerzenie komór oraz korowe zaniki mózgu i mózdzku. (4)

## **Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego**

W celu wykrycia FFI w płynie mózgowo-rdzeniowym jest możliwość zbadania biomarkerów takich jak: 14-3-3, S100b, enolaza swoista dla neuronów i tau, które świadczą o uszkodzeniu neuronu. (1) Niestety mają one niską czułość, przez co są niediagnostyczne. Jednak badanie RT-QuIC, opierające się na bezpośrednim wykryciu białek prionu (PrPTSE) pozwala na wykrycie FFI z większym prawdopodobieństwem. (9)

## **PODSUMOWANIE**

Śmiertelna bezsenność rodzinna nie jest w pełni poznaną chorobą. Diagnoza opiera się na występowaniu objawów choroby. Ważnym krokiem w diagnostyce będzie opracowanie nieinwazyjnych testów diagnostycznych, wiarygodnych we wczesnych i presymptomatycznych stadiach choroby. Polisomnografia, badania obrazowe (PET, SPECT) oraz badanie płynu mózgowo-rdzeniowego powinny być udoskonalone i powszechnie akceptowane.

## **Bibliografia:**

1. Franc Llorens, Juan-José Zarranz, Andre Fischer, Inga Zerr, Isidro Ferrer; Fatal Familial Insomnia: Clinical Aspects and Molecular Alterations; *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017 Apr;17(4):30. doi: 10.1007/s11910-017-0743-0.
2. Laura Cracco, Brian S Appleby, Pierluigi Gambetti; Fatal familial insomnia and sporadic fatal insomnia; *Handb Clin Neurol.* 2018;153:271-299. doi: 10.1016/B978-0-444-63945-5.00015-5.
3. Pierluigi Gambetti, Qingzhong Kong, Wenquan Zou, Piero Parchi, Shu G Chen; Sporadic and familial CJD: classification and characterization; *Br Med Bull.* 2003; 66:213-39. doi: 10.1093/bmb/66.1.213.
4. Pasquale Montagna, Pierluigi Gambetti, Pietro Cortelli, Elio Lugaresi Familial and sporadic fatal insomnia;; *Lancet Neurol.* 2003 Mar;2(3):167-76. doi: 10.1016/s1474-4422(03)00323-5.
5. E Sforza, P Montagna, P Tinuper, P Cortelli, P Avoni, F Ferrillo, R Petersen, P Gambetti, E Lugaresi; Sleep-wake cycle abnormalities in fatal familial insomnia. Evidence of the role of the thalamus in sleep regulation; *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1995 Jun;94(6):398-405. doi: 10.1016/0013-4694(94)00318-f.
6. S Ortega-Cubero, M R Luquín, I Domínguez, J Arbizu, I Pagola, M M Carmona-Abellán, M Riverol; Structural and functional neuroimaging in human prion diseases; *Neurologia.* 2013 Jun;28(5):299-308. doi: 10.1016/j.nrl.2011.03.012. Epub 2011 May 31.
7. S Klöppel, W Pirker, T Brücke, G G Kovács, G Almer; Beta-CIT SPECT demonstrates reduced availability of serotonin transporters in patients with Fatal Familial Insomnia; *J Neural Transm (Vienna).* 2002 Jul;109(7-8):1105-10. doi: 10.1007/s007020200093.
8. Pietro Cortelli, Daniela Perani, Pasquale Montagna, Roberto Gallassi, Paolo Tinuper, Federica Provini, Patrizia Avoni, Franco Ferrillo, Davide Anchisi, Rosa Maria Moresco, Ferruccio Fazio, Piero Parchi, Agostino Baruzzi, Elio Lugaresi, Pierluigi Gambetti; Pre-symptomatic diagnosis in fatal familial insomnia: serial neurophysiological and 18FDG-PET studies; *Brain.* 2006 Mar;129(Pt 3):668-75. doi: 10.1093/brain/awl003. Epub 2006 Jan 6.
9. Maria Cramm, Matthias Schmitz, André Karch, Eva Mitrova, Franziska Kuhn, Bjoern Schroeder, Alex Raeber, Daniela Varges, Yong-Sun Kim, Katsuya Satoh, Steven Collins, Inga Zerr; Stability and Reproducibility Underscore Utility of RT-QuIC for Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob Disease; *Mol Neurobiol.* 2016 Apr;53(3):1896-1904. doi: 10.1007/s12035-015-9133-2. Epub 2015 Apr 1.