

Hayat GÜVEN  
Selçuk ÇOMOĞLU  
Sevgi YAMAN



## OLGU SUNUMU

### OLASI CREUTZFELDT-JAKOB HASTALIĞI

#### Öz

Bu makalede haftalar içerisinde gelişen davranış değişiklikleri, unutkanlık yakınmaları olan ve yaygın myoklonilerin eşlik ettiği akinetik mutizm tablosu ile başvuran, elektroensefalografisinde periyodik keskin dalga deşarjları saptanması sonucunda olası Creutzfeldt-Jakob hastalığı tanısı konulan olgu sunulmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Creutzfeldt-Jakob hastalığı, Demans, Tanı kriterleri.



## CASE REPORT

### PROBABLE CREUTZFELDT-JAKOB DISEASE

#### ABSTRACT

A patient who was complaining of behavioral changes and forgetfulness, developed over weeks, and diagnosed as probable Creutzfeldt-Jakob disease based on akinetic mutism accompanied by generalized myoclonus observed during her examinations and periodic sharp wave discharges in her EEG, is presented in this paper.

**Key words:** Creutzfeldt-Jakob disease, Dementia, Diagnostic criteria.

#### İletişim (Correspondance)

Dr. Hayat GÜVEN  
Sağlık Bakanlığı Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt  
Araştırma ve Eğitim Hastanesi 2. Nöroloji Kliniği  
Tlf: 0312 317 05 05/1747  
e-mail: hayatguven@gmail.com

**Geliş Tarihi:** 14/04/2006  
(Received)

**Kabul Tarihi:** 21/07/2006  
(Accepted)

<sup>1</sup> Sağlık Bakanlığı Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt  
Araştırma ve Eğitim Hastanesi 2. Nöroloji Kliniği  
ANKARA



## GİRİŞ

Creutzfeldt-Jakob hastalığı (CJH); ilerleyici demans, myoklonus başta olmak üzere, serebellar, piramidal, ekstrapiramidal ve vizüel bulgular ile karakterize, insidansı yaklaşık milyonda 11,5 olan, nadir görülen bir hastalıktır. Kadın ve erkekler eşit olarak etkilenir (1). Olguların %85'i spontan olarak ortaya çıkar (1,2). Ortalama başlangıç yaşı 60 olup, ortalama sağ kalım süresi 5 aydır (1). Beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda protein 143-3'ün saptanması; elektroensefalografi (EEG)'de periyodik keskin dalga deşarjlarının; T2 ağırlıklı, FLAIR ve diffüzyon ağırlıklı magnetik rezonans görüntüleme (MRG)'de bazal ganglia sinyal değişikliklerinin belirlenmesi tanıyı destekler (3-15).

Kesin tanı histopatolojik inceleme ile konulmakla birlikte, çeşitli nedenlerle beyin biyopsisi her zaman mümkün olmamakta, buna bağlı olarak da tanısal yaklaşımda olası CJH alt başlığı ile sınıflandırılan ayrı bir bölüm bulunmaktadır (16). Bu makalede; hastalığın klinik bulguları ve tanı yöntemlerinin gözden geçirilmesi amacıyla, kliniğimizde olası CJH tanısı konulan bir hasta sunuldu.

## OLGU

65 yaşında bayan hasta, akinetik mutizm tablosuyla yakınları tarafından hastaneye getirildi. Sıklıkla işitsel ve taktıl uyarılarla, bazen spontan olarak ortaya çıkan yaygın myoklonileri vardı. Hastanın ilk yakınmaları bir ay önce halsizlik, iştahsızlık, dengesiz yürüme, ellerde titremeye başlamış, izleyen günlerde mevcut tabloya davranış değişiklikleri, unutkanlık eklenmişti. Kognitif yıkımı giderek artarken myoklonik sıçramaları ortaya çıkmış, çevresiyle kooperasyonu kesilmiş ve kliniğimize yatmadan önce yatağa bağımlı hale gelmişti. Hastanın özgeçmişinde geçirilmiş herhangi bir cerrahi operasyon, ilaç kullanımı yoktu. Ailesinde benzer bir hastalık tanımlanmadı. Hastanın hematolojik, biyokimyasal incelemelerinde patolojik bulgu saptanmadı. Kranial MRG'sinde; az sayıda periventriküler iskemik gliotik sinyal değişiklikleri, sağ frontal lob anteriorunda 1x2 cm boyutlarında araknoid kist ve T2 ağırlıklı incelemede her iki putamen ve kaudat nukleusta hafif sinyal artışı belirlendi. BOS incelemesi protein yüksekliği (486 mg/dl) dışında normaldi. Semptomların başlamasından yaklaşık bir ay sonra çekilen EEG'sinde 0,7 sn'lik interallerle bilateral olarak ortaya çıkan periyodik trifazik keskin dalga deşarjları saptandı (Şekil 1). Histopatolojik inceleme planlandı. Ancak hasta yakınlarının biyopsiyi kabul etmemeleri üzerine yapılamadı. Myoklonus tedavisine yönelik valproik asit 1000 mg/gün başlandı. Tedaviye yanıt verdi, myoklonileri tama yakın düzeldi. Hastanın ilk yakınmalarının başlamasından yaklaşık üç ay sonra kaybedildiği yakınlarıyla yapılan görüşmede öğrenildi.

**Tablo 1—** Spontan Creutzfeldt-Jakob Hastalığı için Tanı Kriterleri (Dünya Sağlık Örgütü)

### Mümkün spontan CJH

1. Hızlı ilerleyici demans
2. Aşağıdakilerden en az ikisi
  - A. Myoklonus
  - B. Vizüel veya serebellar belirtiler
  - C. Piramidal veya ekstrapiramidal bulgular
  - D. Akinetik mutizm
3. İki yıldan kısa hastalık süresi

### Olası spontan CJH

1. Hızlı ilerleyici demans
2. Aşağıdakilerden en az ikisi
  - A. Myoklonus
  - B. Vizüel veya serebellar belirtiler
  - C. Piramidal veya ekstrapiramidal bulgular
  - D. Akinetik mutizm
3. Aşağıdakilerden en az biri
  - A. Tipik EEG bulguları
  - B. BOS da pozitif 14-3-3 proteini ve mümkün CJH kriterleri

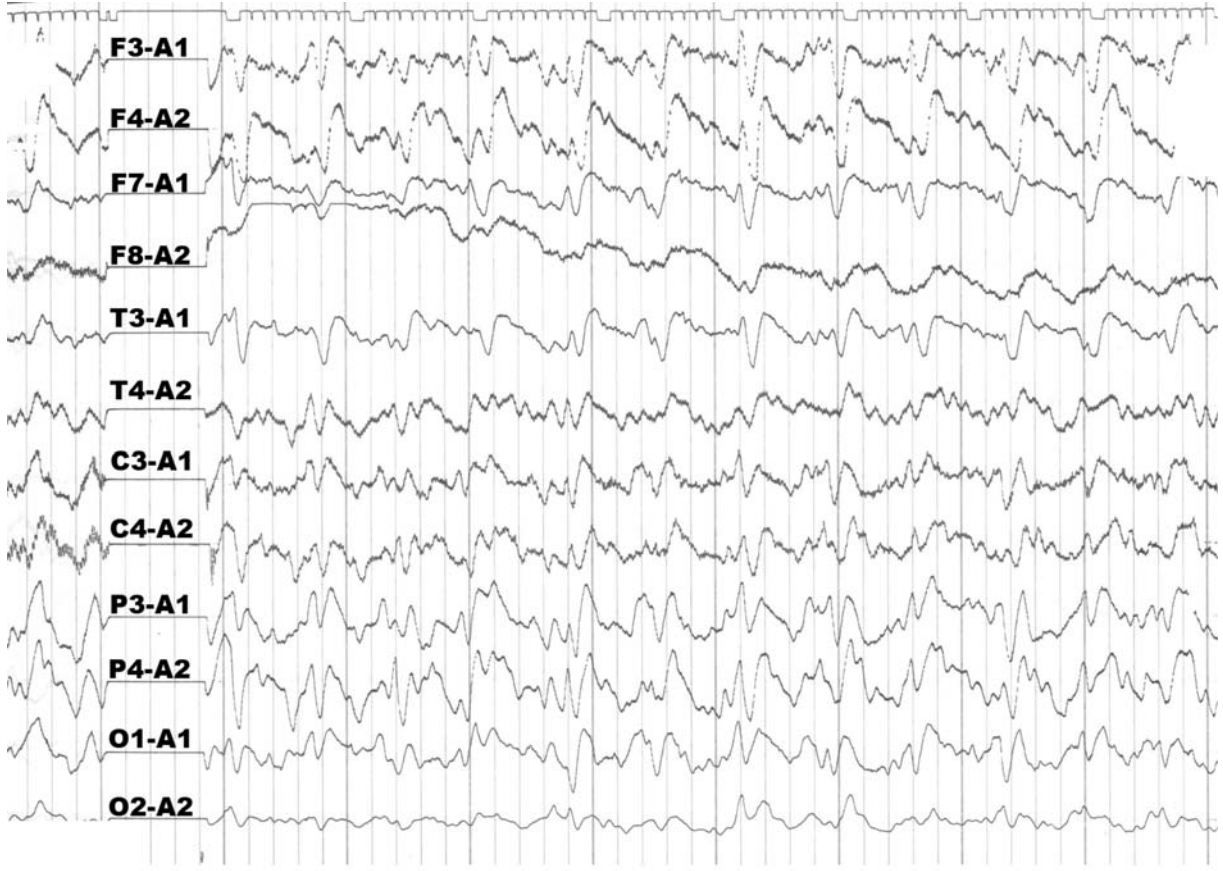
### Kesin spontan CJH

Nöropatolojik olarak kanıtlanmış olgular

Kısa sürede gelişen ilerleyici demans ve akinetik mutizm tablosu yanısıra, serebellar semptomları, myoklonusu ve tipik EEG bulguları olan hastaya, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) klinik tanı kriterlerine uygun olarak olası CJH tanısı konuldu (Tablo 1) (16).

## TARTIŞMA

Prion hastalıkları veya bulaşılabilir spongiform ensefalopatiler, insan ve hayvanları etkileyen, fatal seyirli nörodegeneratif bir hastalık grubudur (2). İnsan prion hastalıkları familial, sporadik veya enfeksiyon yoluyla edinsel olarak ortaya çıkabilirler (1,2,17). Familial prion hastalıkları, 20. kromozomda kodlanan PrP geninde (PRNP) otozomal dominant geçişli patojenik mutasyonlara bağlı olarak gelişir ve insan prion hastalıklarının yaklaşık %10-15'ini oluştururlar (1,17). İyatrojenik olarak ortaya çıkan edinsel form nadir olarak görülür (%12). Duramater greft implantasyonu, korneal transplantasyon, kontamine EEG elektrot implantasyonu, kontamine aletlerle yapılan cerrahi operasyonlar, hipofiz bezi kaynaklı büyüme hormonu tedavileri iyatrojenik nedenlerden bazılarıdır (1,17). Kuru ve varyant CJH (vCJH) diyetel kaynaklı geçişin olduğu edinsel prion hastalıklarıdır (17). İnsan prion hastalıklarının yaklaşık %85'i sporadik olarak ortaya çıkar (1,2,17). Bu gruptaki sporadik fatal insomni çok nadir olarak görüldü-



**Şekil 1—** EEG kaydında 0.7 sn intervallerle ortaya çıkan yüksek amplitüdüli periyodik keskin dalga deşarjları.

ğü için pratikte sporadik prion hastalıkları, sporadik CJH ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır.

Klasik sporadik CJH; genellikle myoklonusun eşlik ettiği hızlı progressif multifokal demans tablosuyla karakterizedir (2,17). Sıklıkla 45–75 yaşları arasında başlar, ortalama başlangıç yaşı 60'dır (1,2,17). Klinik bulgular haftalar içinde ilerler ve akinetik mutizm gelişir (2,17). Yaşam süresi ortalama 5 aydır (1). Olguların %70'i 6 aydan önce kaybedilir (2,17). Hastaların 1/3'ünde yorgunluk, halsizlik, başağrısı, insomni, depresyon, kilo kaybı, iyi tanımlanamayan ağrı duyularını içeren prodromal belirtiler bulunur. Mental deteriorasyon ve myoklonusla birlikte piramidal, ekstrapiramidal bulgular, serebellar ataksi, kortikal körlük, nöbetler ortaya çıkabilir (1,17).

Hastalığın genellikle orta evrelerinde gelişen stimulus sensitif myoklonus hastalık için karakteristiktir. Myoklonik jerkler fokal veya jeneralize olabilir. Hastalığın seyri sırasında olguların %82-100'ünde myoklonusun ortaya çıktığı bildirilmiştir (18). Bir çalışmada başlangıçta en sık görülen bulgu nun men-

tal deteriorasyon (%69) olduğu ve bunun %48'ini bellek kaybının oluşturduğu, serebellar bulguların %33, vizüel, okulomotor belirtilerin %19 sıklığında başlangıçta buldukları; hastalığın ileri evrelerinde ise, mental deteriorasyonun tüm hastalarda geliştiği (%100), bunu izleyen bulguların istemsiz hareketler (%91, %78'i myoklonus), serebellar bulgular (%71), piramidal bulgular (%62) olduğu bildirilmiştir (19). Yeni bir çalışmada sık görülen ilk semptomlar araştırılmış ve kognitif yıkıma ilişkin semptomların en sık (%40) görülen ilk bulgu olduğu, en çok etkilenen kognitif fonksiyonun bellek kaybı (kognitif semptomların %45'i) olarak bulunduğu belirtilmiştir. Ardından serebellar (%22), konstitusyonel (%21), davranışsal (%20) belirtilerin geldiği saptanmıştır. Serebellar semptomların %84'ünün dengesiz yürüme, konstitusyonel semptomların %41'inin baş dönmesi ve halsizlik, davranışsal semptomların %36'sının ajitasyon, iritabilite olduğu bildirilmiştir (20). Sporadik CJH atipik formlarda da ortaya çıkabilir. Hastaların %10'unda klinik seyir uzayabilir, hastalık süre-



si 2 yıl veya üzerine erişebilir. Yine olguların %10'unda kognitif yıkımdan çok serebellar ataksi belirgindir ve ataksik CJH olarak adlandırılır. Heidenhain varyantı, kortikal körlüğün belirgin olduğu ve oksipital loblarda baskın tutulumunun saptandığı olguları içerir. Daha çok Japonlarda bildirilen panensefalopatik tipte, gri maddede spongiform vakuolizasyonun yanı sıra serebral beyaz cevherde dejenerasyon saptanır. CJH'nin amiotrofik varyantında erken kas güçsüzlüğü belirgindir. Ancak amiotrofi ile birlikte demansın olduğu çoğu vakada deneysel olarak bulaştırılabilirlik gösterilmemiştir ve CJH ile bağlantıları kesin değildir (2,17). Bu çalışmada tanımlanan hastamızın başlangıç yaşı; halsizlik, işsizlikle ortaya çıkan prodromal belirtilerinin olması; davranış değişiklikleri, kognitif gerileme ve serebellar semptomların bir aylık süreç içerisinde giderek ilerleyerek akinetik mutizm tablosunun gelişmesi, özellikle de yaygın myoklonusunun olması bizi CJH tanısına yöneltti.

CJH'nda BOS protein içeriği nadiren yükselebilir (21). BOS'da 14-3-3 proteininin saptanması tanıyı destekler (3). Zerr ve arkadaşları 14-3-3 proteininin hastalık için duyarlılığını %94, özgüllüğünü %84 olarak bulmuşlardır (4). Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada testin duyarlılığı %91 olarak saptanırken özgüllüğü diğer çalışmalara göre daha düşük (%44) olarak belirlenmiştir (5). Çeşitli çalışmaların sonucunda 14-3-3 proteininin hastalık için ortalama duyarlılık ve özgüllüğü %92 olarak hesaplanmıştır (6). BOS 14-3-3 proteini viral ensefalitler, metabolik ensefalopatiler akut infarktlar, paraneoplastik hastalıklar, Hashimoto ensefaliti, amiotrofik lateral skleroz ve diğer tip demanslarda da pozitif olarak saptanabilir (6). 14-3-3 proteini dışında BOS'da nöron spesifik enolaz (NSE), astrositik protein S100, amiloidbeta (A<sub>142</sub>) ve Tau proteini de üzerinde çalışılan ve tanısal değeri olan diğer biyolojik belirleyicilerdir (6). Hastamızın BOS proteini yüksek bulundu, ancak 14-3-3 proteini incelemesi yaptırma olanağımız olmadı.

EEG'de hastalığın evresine göre değişiklik gösteren bulgular saptanır. Erken dönemde EEG'de yaygın yavaşlama ve frontal ritmik delta aktivitesi gibi nonspesifik bulgular; hastalığın orta ve geç evresinde tipik periyodik keskin dalga kompleksleri; preterminal dönemde areaktif koma ve alfa koma traseleri elde edilir (7). EEG'de periyodik keskin dalga komplekslerinin varlığı spontan CJH için karakteristiktir ve hastaların 2/3'ünde görülür (7). Morfolojik olarak tipik periyodik keskin dalga kompleksleri; bifazik veya trifazik basit keskin dalgalar şeklinde veya dikenler, multipl dikenler ve yavaş dalgalarla kompleks oluşturmuş halde olabilirler (7). 0,52 sn aralıklarla ortaya çıkan, 0,10,6 sn süreli periyodik keskin dalga kompleksleri jeneralize veya lateralize olabilirler (8). Deşarjları arasında genellikle düşük voltajlı yavaş zemin aktivitesi iz-

lenir (7). Çeşitli çalışmaların sonucunda EEG'nin hastalık için özgüllüğü duyarlılığına göre daha yüksek bulunmuş, özgüllüğü %74-94, duyarlılığı ise %64-67 olarak bildirilmiştir (4,8,9). Ancak yeni yapılmış bir çalışmada duyarlılığı diğer çalışmalara göre oldukça düşük (%32) olarak saptanmıştır (5). Periyodik keskin dalga kompleksleri nadiren Alzheimer hastalığı, Lewy cisimcikli demans, vasküler demans gibi diğer etyolojilere bağlı hızlı ilerleyici demanslı hastalarda da görülebilir (7,8). Ayrıca metabolik (genellikle hepatik), anoksik ve toksik (özellikle baklofen, lityum, mianserine bağlı) ensefalopatilerde de periyodik keskin dalga komplekslerine benzeyen trifazik dalgalar saptanabilir. Lateralize veya unilateral periyodik keskin dalga kompleksleri; infarktlar, ensefalitler, (özellikle herpes simpleks ensefaliti) ve unilateral yer kaplayıcı serebral lezyonlarda görülebilir (7). Hastamızın EEG'sinde bilateral olarak 0,7 sn aralıklarla ortaya çıkan, periyodik trifazik keskin dalga deşarjları saptandı. Hastalık öyküsü, laboratuvar incelemeleri ve görüntüleme yöntemleri ile EEG'de benzer anormalliğe neden olabilecek hastalıklar dışlandı.

Serebral atrofi, putamen, kaudat nukleus ve serebral kortekste sinyal yoğunluğunda artış spontan CJH'nda saptanabilen MRG bulgularıdır (5,9-14). T2 ağırlıklı ve proton dansitesinde MRG incelemelerinin duyarlılığı daha düşükken (%67-79) (11,12), FLAIR ve diffüzyon ağırlıklı incelemelerin yüksek duyarlılığa sahip oldukları bildirilmiştir (5,10,13,14). FLAIR incelemenin T2'den, diffüzyon ağırlıklı incelemenin de FLAIR'den daha duyarlı olduğu belirtilmiştir (5,10). Shiga ve arkadaşlarının çalışmasında diffüzyon ağırlıklı MRG'nin duyarlılığı %92,3, özgüllüğü %93 (13); Young ve arkadaşlarının çalışmasında ise diffüzyon ağırlıklı ve FLAIR MRG'nin duyarlılığı %91, özgüllüğü %95 olarak bulunmuştur (14). Yapılan son çalışmalarda hastalığın çok erken dönemlerinde bile diffüzyon ağırlıklı MRG ile patolojik bulguların saptanabildiği ve erken tanı için önem taşıdığı bildirilmiştir (10,15). Spontan CJH'da saptanabilen MRG değişiklikleri ensefalitler, hipoksik ensefalopatiler, karbonmonoksit entoksikasyonu, hipoglisemi, Wilson hastalığı, Leigh hastalığı, Huntington hastalığı gibi hastalıklarda da görülebilir (5). Fakat bu hastalıklardan klinik olarak kolayca ayırım yapılabilir. Hastamızda kraniyal MRG'de T2 ağırlıklı incelemede putamen ve kaudat nukleusda simetrik hafif sinyal artışı saptandı, ancak tanısal değeri netleşmedi.

Diffüzyon ağırlıklı MRG'nin %92'lere varan duyarlılığıyla biyopsiden daha üstün olduğu ileri sürülmekle birlikte tanımda kuşkuda kaldığında beyin biyopsisi yapılabilir. Nöropatolojik olarak spongiform değişiklikler, astrositozis ve nöronal kayıp saptanır (1,17). İmmunohistokimyasal boyama ile PrP reaktivitesi ve Western blot ile proteaza dirençli PrPSc'nin gösterilmesi tanı koydurucudur (1). Son yıllarda spontan CJH'nda





PrPSc'nin olfaktor mukoza ve iskelet kasında saptanabileceği bildirilmiştir (22,23).

CJH'nın klinik bulguları heterojendir ve hastalığın erken dönemlerinde baskın olan semptom ve bulgulara göre ayırıcı tanıya gidilir. Hastalığın klasik triadı olan ilerleyici demans, myoklonus ve EEG değişikliklerinin hastaların %25'inde görülmemesi tanısal güçlüğü neden olabilir (24). Hastalığın ayırıcı tanısında Alzheimer hastalığı, Lewy cisimcikli demans, vasküler demans, Pick hastalığı, Huntington hastalığı, familial myoklonik demans, multisistem atrofi, normal basınçlı hidrosefali gibi demansla seyreden diğer hastalıklar düşünülebilir. Yapılan bir çalışmada; kognitif, piramidal bulgular, myoklonus varlığı ve pozitif EEG veya BOS bulgularıyla olası CJH tanısı düşünülen hastaların %10'unda nöropatolojik inceleme bulguları CJH'nı desteklememiş, bu hastalara Alzheimer hastalığı, Lewy cisimcikli demans ve vasküler demans tanıları konulmuştur (25). Bu çalışmada EEG değişiklikleri olsun veya olmasın, demans, myoklonus, piramidal bulgular bir yıldan fazla süreli ise Alzheimer hastalığı; ekstrapiramidal bulgular varsa ve kognitif fonksiyonlarda dalgalanmalar oluyorsa Lewy cisimcikli demans; fokal başlangıçlıysa ve beyin görüntüleme uygun vasküler değişiklikler saptanıyorsa vasküler demans tanısının öncelikle düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır (25). Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer hastalıklar arasında; merkezi sinir sisteminin viral enfeksiyonları, metabolik, hipoksik ve toksik (özellikle lityum) ensefalopatiler, HIV ve Hashimoto ensefalopatisi, yer kaplayıcı lezyonlar, karsinomatöz menenjit, subakut sklerozan panensefalit (SSPE) yer alır (7). Hastamızda başlangıç yaşı, demansın hızla ilerlemesi, aile öyküsünün olmaması, entoksikasyon anamnezinin, enfeksiyon bulgularının ve metabolik bozukluğunun bulunmaması, BOS, EEG ve MRG bulgularıyla diğer olası tanıları dışlanmıştır. Ayrıca diğer familial prion hastalıklarından aile öyküsünün olmayışı, başlangıç yaşı ve hastalığın seyrinin hızlı olması ile ayrılmıştır. Hastalığın ileri yaşta başlaması, daha hızlı seyri ve varyant CJH'nda görülmeyen karakteristik EEG bulgularının saptanmasıyla varyant CJH düşünülmemiştir.

Son yıllarda prion hastalıklarının patogenezinde rol oynayan moleküler mekanizmaların anlaşılmasına başlanmasıyla, CJH'nın yeniden sınıflandırılmasına gidilmiştir. Öte yandan daha kolay kesin tanı yöntemleri geliştirilmesine ve halen fatal olma özelliğini koruyan hastalığın tedavisine yönelik çalışmalar sürmektedir.

## KAYNAKLAR

- Johnson RT. Prion diseases. *Lancet Neurol* 2005; 4: 635-642.
- Hill AF, Joiner S, Wadsworth JDF, Sidle KCL, Bell JE, Budka H, Ironside JW, Collinge J. Molecular classification of sporadic Creutzfeldt Jakob disease. *Brain* 2003; 126: 1333-1346.
- Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ, Lee KH, Harrington MG. The 1433 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1996; 335: 924-930.
- Zerr I, Pocchiari M, Collins S, et al. Analysis of EEG and CSF 1433 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000; 55: 811-815.
- Tschampa HJ, Kallenberg K, Urbach H, Meissner B, Nicolay C, Kretzschmar HA, Knauth M, Zerr I. MRI in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a study on interobserver agreement. *Brain* 2005; 128: 2026-2033.
- Van Everbroeck B, Boons J, Cras P. Cerebrospinal fluid biomarkers in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2005; 107:355-360.
- Wieser HG, Schindler K, Zumsteg D. EEG in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurophysiol* 2006; xx: 117.
- Steinhoff BJ, Zerr I, Glatting M, SchulzSchaeffer W, Poser S, Kretzschmar HA. Diagnostic value of periodic complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2004; 56: 702-708.
- Zerr I, SchulzSchaeffer WJ, Giese A, Bodemer M, Schroter A, Henkel K, Tschampa HJ, Windl O, Pfahlberg A, Steinhoff BJ, Gefeller O, Kretzschmar HA, Poser S. Current clinical diagnosis in Creutzfeldt-Jakob disease: Identification of uncommon variants. *Ann Neurol* 2000; 48: 323-329.
- Damaerel P, Heiner L, Robberecht W, Sciot R, Wilms G. Diffusionweighted MRI in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1999; 52: 205-208.
- Finkenstaedt M, Szudra A, Zerr I, Poser S, Hise JH, Stoebner JM, Weber T. MR imaging of Creutzfeldt-Jakob disease. *Radiology* 1996; 199: 793-798.
- Schröter A, Zerr I, Henkel K, Tschampa HJ, Finkenstadt M, Poser S. Magnetic resonance imaging in the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2000; 57: 1751-1757.
- Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, et al. Diffusionweighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*; 2004; 63: 443-449
- Young GS, Geschwind MD, Fischbein NJ, et al. Diffusionweighted and fluidattenuated inversion recovery imaging in Creutzfeldt-Jakob disease: High sensitivity and specificity for diagnosis. *Am J Neuroradiol* 2005; 26: 1551-1562.
- Ukisu R, Kushihashi T, Kitanosono T, et al. Serial diffusionweighted MRI of Creutzfeldt-Jakob disease. *AJR* 2005; 184: 560-566.
- World Health Organisation. Consensus on criteria for diagnosis of sporadic CJD. *Wkly Epidemiol Rec* 1998; 73: 361-365.
- Wadsworth JDF, Hill AF, Beck JA, Collinge J. Molecular and clinical classification of human prion disease. *Br Med Bull* 2003; 66: 241-254.
- Maltete D, GuyantMarechal L, Mihout B, Hannequin D. Movement disorders and Creutzfeldt-Jakob disease: A review. *Parkinsonism and Related Disorders* 2006; 12: 65-71.



19. Brown P, Gibbs CJJ, RodgersJohnson P, Asher DM, Sulima MP, Bacote A. Human spongiform encephalopathy: The National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol* 1994; 35: 513-529.
20. Rabinovici GD, Wang PN, Levin J, Cook L, Pravdin M, Davis J, DeArmond SJ, Barbaro NM, Martindale J, Miller BL, Geschwind MD. First symptom in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2006; 66: 286-287.
21. Olsson JE, Brain and CSF proteins in Creutzfeldt-Jakob disease. *Eur Neurol* 1980; 19: 85-90.
22. Zanusso G, Ferrari S, Cardone F, et al. Detection of pathologic prion protein in the olfactory epithelium in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 711-719.
23. Glatzel M, Abela E, Maissen M, Aguzzi A. Extraneural pathologic prion protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 1812-1820.
24. Brown P, Cathala F, Castaigne P, Gajdusek DC. Creutzfeldt-Jakob disease: clinical analysis of a consecutive series of 230 neuropathologically verified cases. *Ann Neurol* 1986; 20: 597-602.
25. Van Everbroeck B, Dobbeleir I, De Waele M, De Deyn P, Martin JJ, Cras P. Differential diagnosis of 201 possible Creutzfeldt-Jakob disease patients. *J Neurol* 2004; 251: 298-304.