

Fokal Tutulum ve Lateralizasyon Gösteren Bir Sporadik Creutzfeldt-Jakob Hastalığı Olgusunda Kranial MRG ve EEG Özellikleri / *Cranial MRI and EEG Features in A Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Case With Focal Involvement and Lateralization*

Feray Güleç, İbrahim Aydoğdu, Önder Akyürekli
Ege Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı, İZMİR

ABSTRACT

Cranial MRI and EEG Features in A Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Case With Focal Involvement and Lateralization

Scientific background: Clinical picture of sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease (s CJD) is composed of pyramidal, extrapyramidal or cerebellar findings in addition to rapidly progressive dementia and myoclonus. Focal involvement and lateralization are not common. Radiologic and electrophysiologic detection of prolonged or resistant focal and lateralizing findings may cause the clinician search for a structural lesion and this might result as a delay of the diagnosis.

Objective: The importance of EEG recordings, FLAIR and diffusion MRI are emphasized in the medical literature in order to detect the atypical cases. Reminding the s CJD cases with focal involvement and lateralizing findings and emphasizing the importance of cranial MRI, serial EEG as non invasive and reliable diagnostic tools are aimed by this case presentation.

Keywords: Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease, focal involvement and lateralization, cranial MRI, serial EEG

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Asist. Dr. Feray Güleç
229/2 Sok. No: 4 Demirkent sitesi
B Blok K: 4 D: 17 Bornova/İZMİR
fferaygulec@yahoo.com

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 19.02.2007
Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 01.03.2007

Case: A 48 years old male patient referred to our hospital with upper right myoclonus, ataxia and forgetfulness. Cranial MRI, FLAIR and diffusion weighted images revealed cortical and subcortical hyperintensities in left hemisphere. Periodic sharp wave complexes (PSWC) localized to left hemisphere were detected by EEG. After generalizing of myoclonus and worsening of clinical course, lateralizing findings have vanished.

Conclusion: Autopsy is essential for the accurate diagnose of s CJD. The clinical spectrum of disease is comparatively extensive and some cases presented with focal or lateralized clinical findings which are conceived focal cerebral involvement. Serial EEG, FLAIR and diffusion weighted cranial MRI play an important role in the clinical setting of CJD, contributing to formulation of an early diagnosis, especially in cases with this unusual clinical presentation.

Anahtar kelimeler: Sporadik Creutzfeldt-Jakob Hastalığı, fokal tutulum ve lateralizasyon, kranial MRG, serial EEG

ÖZET

Bilimsel zemin: Sporadik Creutzfeldt-Jakob Hastalığı (s CJH)'nda klinik görünüm, hızlı ilerleyen demans ve yaygın myoklonilere ek olarak gelişen piramidal, ekstrapiramidal veya serebellar bulgular biçiminde şekillenir. Fokal tutulum ve lateralizasyon sık rastlanan bir klinik tablo değildir. Böyle olgularda fokal ve lateralizan bulguların radyolojik ve elektrofizyolojik olarak da saptanması ve sebat etmesi, klinisyenin yapısal bir lezyon araştırmasına ve tanıda gecikmeye neden olabilir.

Amaç: Bu yazıda bir olgudan yola çıkarak s CJH'nin sebep olabileceği değişik klinik tabloların ve bunlar arasında da fokal tutulum ve lateralizasyon gösteren olguların varlığına dikkat çekmek ve noninvaziv, güvenilir birer tanı aracı olarak kranial MRG ve serial EEG çekimlerinin önemine vurgu yapmak amaçlanmıştır.

Olgu: Bu olgu sunumunda sağ üst ekstremitede myoklonus, dengesizlik ve unutkanlık yakınmaları ile başvuran 48 yaşında bir erkek olgu bildirilmiştir. Kranial MRG ile FLAIR ve difüzyon ağırlıklı görüntülerde sol hemisfere lokalize kortikal ve subkortikal hiperintensiteler ve EEG'de sola lokalize periyodik keskin dalga deşarjları saptanmış, myoklonilerin yaygın hale gelmesi ve klinik tablonun kötüleşmesi ile beraber tekrarlanan tetkiklerde, bu lateralizan özelliğin ortadan kalktığı görülmüştür.

Yorum: Kesin s CJH tanısı otopsi ile konur. Hastalığın klinik görünüm yapısı geniştir ve bazı olgular fokal beyin hasarını işaret eden lateralizan özellikler gösterebilirler. Bu olgularda serial EEG kayıtları, FLAIR ve difüzyon MRG gibi görüntüleme tetkiklerinin kullanılması hastalığın tanısı açısından önem taşımaktadır.

GİRİŞ

Creutzfeldt-Jakob hastalığı (CJH) nadir görülen, hızlı ilerleyici ve ölümcül, nörodejeneratif bir hastalıktır. En sık görülen sporadik form CJH (s CJH)'dir ve olguların %84'ünü oluşturur.¹⁻³ Genellikle 5-7. dekatlarda görülür ve ortalama görülme yaşı 62'dir.^{1,2} Klinik tablo hızlı ilerleyen demans ve yaygın myoklonilere ek olarak piramidal, ekstrapiramidal, serebellar, psikiyatrik veya görsel bulgulardan oluşan bir spektrum içinde ortaya çıkabilir ve çeşitlilik gösterir.⁴⁻⁷ Bu heterojen klinik tablo, kesin tanısı otopsi ile konabilen bu ölümcül hastalığın özellikle erken evrede tanı almasını güçleştirir.

Literatürde fokal klinik bulgular ve lateralizan özellik gösteren olgular da bildirilmiştir.⁸⁻¹¹ Lateralizan veya fokal kortikal bulgular ile başvuran bu olgularda, radyolojik ve elektrofizyolojik olarak da lateralizan özelliklerin saptanması ve sebat etmesi, klinisyeni yapısal bir fokal lezyonu araştırmaya sevk edebilir ve tanıda gecikmelere neden olabilir.

Hastalığın kesin tanısı, beyin dokusunda immun histokimyasal olarak patolojik prion proteininin

birikiminin gösterilmesi ile konabildiğinden, bulaşıcılık potansiyelinin en aza indirgenmesi ve hastalığın erken tanınarak doğru biçimde yönetilmesi açısından EEG, kranial MRG, BOS incelemeleri gibi incelemeler önem gösterir.¹²⁻¹⁶ EEG'de zemin ritminde yavaşlamaya ek olarak, periyodik keskin dalga deşarjları (PKDD)'nın varlığı ve kranial MRG'de T2, FLAIR, difüzyon ağırlıklı görüntülerde bilateral simetrik bazal ganglionik hiperintensitelerin varlığı, hastalığın tanısında değerlidir.^{12,17}

Bu olgu sunumunda, CJH'nin yol açabileceği değişik klinik tablolar arasında özellikle fokal bulgular ve lateralizan özellikler gösteren olgulara dikkat çekmek, son zamanlardaki yayınlarda hastalığın tanısı açısından önemi vurgulanan serial EEG ve kranial MRG özelliklerini gözden geçirmek amaçlanmıştır.

OLGU

Hastanemize başvurusundan 4 ay kadar önce başlayan ve özellikle merdiven çıkarken belirginleşen dengesizlik ve bundan 1,5 ay kadar sonra başlayan unutkanlık yakınmaları olduğu tanımlanan 48 yaşında erkek olgu, unutkanlık yakınması ile eş zamanlı olarak başlayan sağ üst ekstremitede istemsiz sızramalar nedeni ile başvurdu.

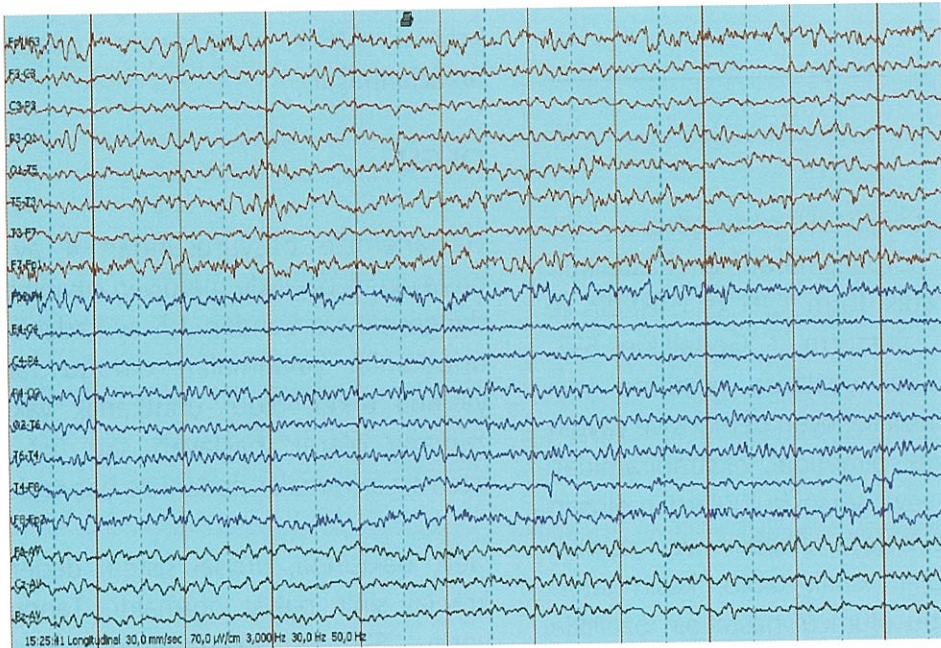
Geliş bakımında, duysal sistem değerlendirmesi ve kranial sinir bakışı normaldi. Tandem yürüyemiyordu. Sağ üst ekstremitede aksiyon ile artan myoklonik hareketleri, yürürken sağ bacakta da ortaya çıkıyordu ve sol tarafta hiç myoklonik hareket yoktu. Sağda Babinski pozitif saptandı.

Rutin biyokimya ve hemogram değerleri normal olarak saptanan olgunun hastanemizde yapılan ilk kranial MRG tetkiki normal olarak değerlendirildi. Yapılan BOS incelemesinde biyokimyasal, bakteriyolojik, serolojik, mikolojik, patolojik değerlendirmelerinin tümünün normal olduğu ortaya kondu. EEG tetkikinde, sol hemisferde zemin

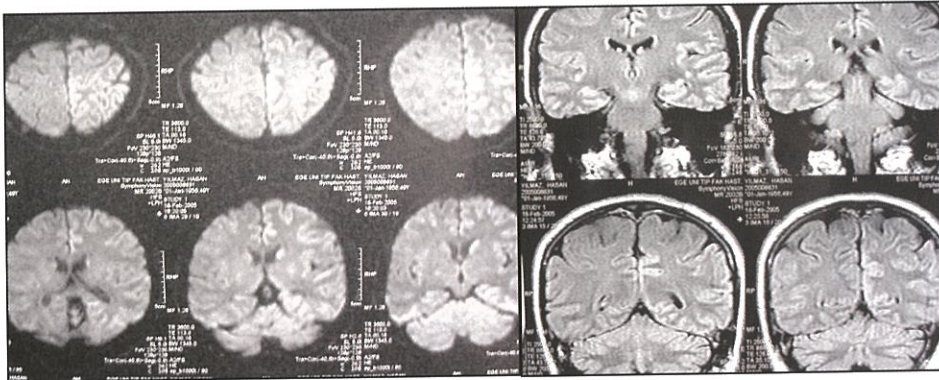
ritminde yavaşlama izlendi (Şekil 1, EEG 1). Akciğer grafisi, batin USG, protein elektroforezi, tümör belirteçleri, vaskülit belirteçleri, HIV, sifiliz, Brucella serolojisi, tiroid fonksiyon testleri ve otoantiklorları, bakır ve seruloplazmin değerleri gibi tetkiklerinde patolojik bulguya rastlanmadı.

İzlemi sırasında klinik tablosunda kötüleşme saptanan hastanın tekrarlanan kranial MRG'sinde T1 ve T2 kesitler normal olmasına karşın difüzyon ve FLAIR görüntülemelerde sol hemisferde lokalize kortikal hiperintens sahalar (Şekil 2, MRG 1) izlendi. Bu MRG ile eş zamanlı olarak yapılan EEG'de ise, bilateral zemin ritmi yavaşlamasına eşlik eden sol hemisferde periyodik keskin dalga deşajları (PKDD) saptandı (Şekil 3, EEG 2).

Hastanın daha sonra verbal çıkışının azaldığı ve basit motor emirlere kooperasyonunun bozulduğu izlendi. Ağrılı uyarı bilateral olarak lokalize ediyordu, sağda kas tonusu artmıştı. Myoklonik hareketler sağda daha belirgin olmak üzere bilateral hale geldi. Sesli uyarı ile irkilmeler ortaya çıkıyordu. Tekrarlanan kranial MRG tetkiki ile yine difüzyon ve FLAIR görüntülerde net olarak ortaya konabilen sol hemisferdeki kortikal sinyal artışına ek olarak ortaya çıkmış tipik bilateral simetrik bazal ganglionik hiperintensitelerin varlığı gözlemlendi (Şekil 4, MRG 2). Eş zamanlı tekrarlanan EEG tetkikinde de, bilateral zemin ritmindeki yavaşlamaya ek olarak sağ hemisfere de geçen, periyodik, trifazik diken dalga deşajlarının oluştuğu izlendi (Şekil 5, EEG). BOS'da protein 14-3-3 incelemesi yapıldı ve pozitif olduğu ortaya kondu.



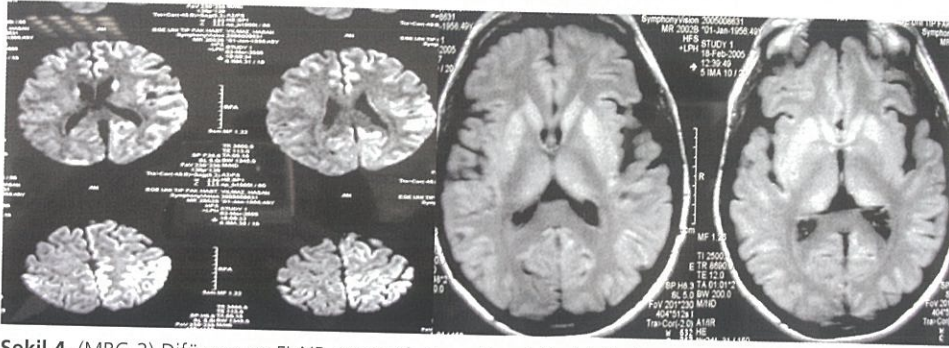
Şekil 1. (EEG 1) Sol hemisferik yavaşlama



Şekil 2. (MRG 1) T1, T2 kesitleri normal olan kranial MRG tetkikinde difüzyon ve FLAIR ağırlıklı görüntülerde izlenen sol hemisfer parietookspital bölgede belirgin sinyal artışı



Şekil 3. (EEG 2) Sol ve sağ hemisferlerde yavaşlama ve sol hemisferde belirgin PLED'ler



Şekil 4. (MRG 2) Difüzyon ve FLAIR görüntülerde sol hemisferdeki belirgin kortikal sinyal artışına ek olarak ortaya çıkan tipik bilateral simetrik bazal ganglionik hiperintensitelerin varlığı



Şekil 5. (EEG 3) Bilateral hemisferik yavaşlama ve bilateral PLED'ler

Olgu, yakınmalarının başlangıcının 7. ayında akinetik mutizm tablosunda idi. Sese ve ışığa irkilme ve bilateral yaygın myokloniler şeklinde yanıt veriyordu. Kas tonusu sağda daha belirgin olmak üzere dört yanlı olarak artmıştı ve sağ üstte fleksiyon postürü mevcuttu. Myoklonileri bilateral hale gelen olgunun palmomenta, Babinski ve Hoffman refleksleri de bilateral olumlu bulundu.

TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1998 yılında belirlenen, halen geçerli kabul edilen çok olası s CJH tanı kriterleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Sayılanlar arasında EEG ve BOS bulguları dışında kalan diğer maddelerin varlığı durumunda ise çok olası yerine olası s CJH söz konusudur.¹² Bizim olgumuz buna göre çok olası s CJH olarak tanımlanabilir.

Tablo 1. Çok olası s CJH tanı kriterleri

• 2 yıldan daha kısa süre içinde ilerleyen demans	
• EEG'de tipik trifazik PKDD'nin varlığı ve/veya BOS'da protein 14.3.3 varlığının gösterilmesi	
• Yandaki 4 klinik bulgudan en az 2'sinin varlığı	- Myokloni - Ataksi ve/veya görsel bulgular - Piramidal ve/veya ekstrapiramidal bulgular - Akinetik mutizm

Kesin s CJH tanısı otopsi ile konur. Literatürde yer alan çalışmalarda, hastalığın heterojen doğası nedeni ile özellikle bizim olgumuzda olduğu gibi atipik özellikler gösteren olguların tanınmasında serial EEG kayıtlarının ve FLAIR ve difüzyon MRG gibi görüntüleme tetkiklerinin önemine vurgu yapılmaktadır.¹²⁻¹⁴

Prion proteini insanlarda 20. kromozomda yer alan bir gen tarafından kodlanır. İnsan prion protein genindeki değişiklikler klinik tablonun çeşitli şekillerde karşımıza çıkmasına neden olur. Bu çeşitlilik erken tanı konmasını güçleştiren başlıca sebeptir. Prion proteininin 129. kodon polimorfizminin değişik varyantlarının şekillenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Örneğin, Heidenhein varyantının 129. kodondaki metionin

homozigotluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{16,20} Meisner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, histopatolojik olarak CJH tanısı doğrulanmış 571 olgudan 9'unda Valin homozigotluğu saptanmış ve bu olguların daha genç (ortalama 44 yaş), yaşam sürelerinin daha uzun (ortalama 21 ay) olduğu ve tipik EEG bulgularının yokluğu yanında difüzyon MRG ile daha çok kortikal bölgelere lokalize hiperintensitelerin varlığı gibi ortak özelliklerin olduğu gösterilmiştir.¹⁶

Demans, klinik tabloda önemli bir özellik olmasına rağmen, literatürde demansın en azından başlangıçta hiç bulunmadığı olgu bildirimleri yanı sıra kortikobazal dejenerasyon gibi parkinsonizme ek olarak belirgin kognitif bulguların olduğu olgular da yer almaktadır.^{4,7} Varyant CJH'de (v CJH) daha sık olmakla beraber, s CJH'de de psikiyatrik semptomlar ilk başvuru yakınması olabilir. Bunlar kişilik değişiklikleri, görsel ve daha nadiren işitsel halüsinasyonlar, değişik tip ve şiddette sanrılar şeklinde ortaya çıkabilir.⁵ Bu geniş klinik yelpaze içinde olgu bildirimleri şeklinde olan çok sayıda atipik tablo tanımlanmıştır.^{4-7,11} Bizim olgumuzda olduğu gibi, atipik şekilde tek taraflı olarak ortaya çıkan myoklonik istemsiz hareketler ve EEG, MRG gibi tetkikler ile fokal bulgular ve lateralizan özelliklerin varlığı, klinisyenin yapısal bir lezyon aramasına ve tanının gecikmesine neden olabilir.

Tanı koymadaki bu güçlükler nedeni ile Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirlenmiş kriterler arasında yer alan laboratuvar incelemelerinin önemi daha da artmaktadır. EEG, en önemli incelemelerdendir ve %95'e varan oranda tanısal değer taşıdığı bildirilmiştir.¹² Zemin ritmi yavaşlamasına ek olarak, yaygın ve morfolojik olarak trifazik olabilen periyodik keskin dalga deşarjlarının (PKDD) varlığı önemli bir bulgudur. Tipik kabul edilen PKDD'nin, hastalığın tanı aldığı evrede ortaya çıktığı, erken dönemde PKDD'nin fokal klinik bulgular ile korelasyon gösterebileceği bildirilmiştir.^{3,9,12} Olgumuzda serial EEG kayıtlamaları ile önce sol hemisfere lokalize zemin ritmi yavaşlaması (Şekil 1, EEG 1), ardından

yine sola lokalize trifazik periyodik lateralizan epileptiform deşarjların (PLED) varlığı saptanmış (Şekil 3, EEG 2), daha sonra başlangıçta belirgin olan lateralizan özelliğın giderek ortadan kalktığı ve trifazik PKDD'nin karşı hemisfere de yayıldığı ortaya konmuştur (Şekil 5, EEG 3). Hastamızda, s CJH için tipik kabul edilen EEG bulgularının ortaya çıkışındaki aşamalar serial çekimler sayesinde ortaya konabilmiştir.

BOS incelemesinde hafif bir pleositoz ve protein yüksekliğı gibi nonspesifik bulgular izlenebilir. Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterleri arasında yer alan BOS'da protein 14.3.3 sensitivitesinin %94-95, spesifitesinin %84-93 olduğu bildirilmiştir.^{12,15} Bizim olgumuzda BOS'da izlenen protein yüksekliğine ek olarak protein 14.3.3 de pozitif bulunmuştur. Protein 14.3.3 incelemesi pahalı ve güç ulaşılan bir tetkik olmasına karşın, Dünya Sağlık Örgütü kriterleri arasında yer almakta, oysa MRG çekimi yapan birçok merkezde uygulanabilen ve hastalığın tanısı için çok değerli bilgiler sunan difüzyon ve FLAIR incelemeleri bu kriterler arasında yer almamaktadır.¹⁷⁻¹⁹ Araştırmacılar son zamanlarda bu duruma vurgu yapmakta ve kranial MRG'nin önemine dikkat çekmektedirler.^{14,17-19} Bazı yazarlar tarafından yapılan çalışmalarda, bu bulgulardan yola çıkarak kranial MRG'nin tanı kriterleri arasına alınması önerilmektedir.^{13,14} Kranial MRG tetkikleri arasında ise difüzyon ağırlıklı görüntülerin sensitivite ve spesifitesinin %100'e varan oranda olduğu için özel bir öneme sahip olduğu belirtilmiştir.¹³ Difüzyon ağırlıklı görüntüleri, FLAIR ağırlıklı görüntülerin izlediğı ve bu iki tetkikin özellikle kortikal tutulumun ön planda olduğu hastalarda öneminin arttığı vurgulanmıştır.^{13,14,20} Kranial MRG'de T2 ağırlıklı görüntüleri ek olarak difüzyon ve FLAIR ağırlıklı çekimlerin yapılması, sporadik hastalığın yeni varyant CJH'den ayırımının yapılmasına da katkısı vardır. s CJH'de bilateral ve simetrik bazal ganglionik tutulum olmasına karşın, varyant CJH'de ise yine bilateral ve simetrik olarak pulvinar çekirdekte hiperintens sinyallerin izlenmesi tipiktir.^{3,4,17,20} (Tablo 2). Difüzyon ağırlıklı MRG ile elde edilen hiperintens

Tablo 2. Sporadik ve varyant CJH için MRG bulguları

Sporadik CJH	N.caudatus ve putamen	%63
	Talamus	%14
	Occipital korteks	%14
	Serebellum	%3
Varyant CJH	Posterior talamus	%78

sinyallerin akut nöronal ölüme ve spongiform değışikliğın oluşturduğu vakuolizasyonun su moleküllerinin mobilizasyonunu kısıtlamasına bağılı olarak oluştuğı düşünölmektedir. Vakuoler değışim ve su moleküllerindeki kompartmanlaşmanın ise prion proteini birikimiyle oluştuğı sanılmaktadır.^{13,14,18,20} Yapılan çalışmaları, hastalık sürecinin ilerlemesi ile beraber bu hiperintens sinyallerdeki şiddet ve yayınlılığın arttığını, ama histopatolojik bulgular ile radyopatolojik bulgular arasında tam bir kantitatif ilişki bulunmadığını ortaya koymuştur.^{13,14}

Olgumuzda 1.5 Tesla kranial MRG ile T2, FLAIR ve difüzyon ağırlıklı görüntülerin elde edildiğı protokol uygulanmış ve s CJH için tipik olarak kabul edilen bilateral ve simetrik bazal ganglionik hiperintensitelerin ortaya çıkmasından önce sol hemisfere lokalize ve kortikal tutulum gösteren hiperintens sinyallerin varlığı ortaya konmuştur (Şekil 2, MRG 1). Daha sonra yapılan serial tetkiklerde ise, bu bulguların solda daha belirgin olmakla beraber bilateral kortikal tutulum ve bilateral simetrik bazal ganglionik hiperintensitelere dönüştüğü gösterilmiştir (Şekil 4, MRG 2). Gerek tek taraflı myoklonik hareketlerin, gerekse elektrofizyolojik ve radyolojik olarak sol hemisfere lokalize bulguların varlığı, altta yatan enfeksiyöz veya vasküler nitelikte bir patolojiyi düşündürecek niteliktedir. Literatürde de CJH'nin seyirinde fokal bulguların ve lateralizan özelliklerin varlığını bildiren çalışmaları bulunmaktadır.^{3,8-11} Böyle olgularda FLAIR ve difüzyon ağırlıklı kranial MRG tetkikinde kortikal sinyal artışı varlığı öne çıkan bir bulgu olmaktadır.²⁰

Prion hastalıklarının klinik spektrumu oldukça geniştir. Olgular, fokal beyin hasarını işaret eden lateralizan özellikler gösterebilirler. Olgumuzda da, literatürde yer alan az sayıdaki olgu bildiriminde

olduğu gibi klinik, radyolojik ve elektrofizyolojik olarak unilateral bir tablo söz konusu olmuş, başlangıçta çok belirgin olan bu lateralizan özellik daha sonra ortadan kalkmıştır. CJH'nin atipik prezentasyonlarının bilinmesi erken tanı ve bulaşıcılık potansiyelinin azaltılmasında yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Glatzel M, Stoek K, Seeger H, Luhrs T, Aguzzi A. Human prion diseases molecular and clinical aspects. *Arch Neurol*. 2005;Vol 62:545-552.
2. 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(3):298-304.
3. Cambier DM, Kantarci K, Worrell GA, Westmoreland BF, Aksamit AJ. Lateralized and focal clinical, EEG, and FLAIR MRI abnormalities in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurophysiol*. 2003;114(9):1724-8.
4. Pauri F, Amabile G, Fattapposta F, Pierallini A, Bianco F. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease without dementia at onset: clinical features, laboratory tests and sequential diffusion MRI (in an autopsy-proven case). *Neurol Sci*. 2004;25(4):234-7.
5. Kurne A, Ertugrul A, Anil Yagcioglu AE, Demirci E, Yazici KM, Kansu T. Creutzfeldt-Jakob disease: a case that initiated with psychiatric symptoms. *Turk Psikiyatri Derg*. 2005;16(1):55-9.
6. Donmez B, Cakmur R, Men S, Oztura I, Kitis A. Coexistence of movement disorders and epilepsia partialis continua as the initial signs in probable Creutzfeldt-Jakob disease. *Mov Disord*. 2005;20(9):1220-3.
7. Kleiner-Fishman G, Bergeron C, Lang AE. Presentation of Creutzfeldt-Jakob disease as acute corticobasal degeneration syndrome. *Movement Disorders*. 2004;19(8):948-949.
8. Blasco Olcina R, Yaya Huaman R, Garces Sanchez M, Villanueva Haba VE, Bataller Alberola L, Baquero Toledo M. Creutzfeldt-Jakob disease with unilateral onset: clinical profile and neuroimaging *Neurologia*. 2001;16(8):381-4.
9. Eggertson DE, Pillay N. Creutzfeldt-Jakob disease: correlation of focal electroencephalographic abnormalities and clinical signs. *Can J Neurol Sci*. 1986;13(2):120-4.
10. Heye N, Cervos-Navarro J. Focal involvement and lateralization in Creutzfeldt-Jakob disease: correlation of clinical, electroencephalographic and neuropathological findings. *Eur Neurol*. 1992;32(5):289-92.
11. Yamanouchi H, Budka H, Vass K Sr. Unilateral Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 1986;36(11):1517-20.
12. Wieser HG, Schindler K, Zumsteg D. EEG in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurophysiol*. 2006;117:935-951.
13. Demaerel P, Sciot R, Robberecht W, Dom R, Vandermeulen D, Maes F, Wilms G. Accuracy of diff MRG imaging in the diagnosis of sporadic CJH. *J Neurol*. 2003;250:222-225.
14. Tschampa HJ, Kallenberg K, Urbach H, Meissner B, Nicolay C, Kretzschmar HA, Knauth M, Zerr I. MRG in the diagnosis of sporadic CJH. *Brain*. 2005;2026-2033.
15. Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ Jr, Lee KH, Harrington MG. The 14-3-3 protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *New Engl J Med*. 1996;335:924-30.
16. Meissner B, Westner IM, Kallenberg K, Krasnianski A, Bartl M, Varges D, Bosenberg C, Kretzschmar HA, Knauth M, Schulz-Schaeffer WJ, Zerr I. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: clinical and diagnostic characteristics of the rare VV1 type. *Neurology*. 2005;22;65(10):1520-1.
17. Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2004;63:443-449.
18. Lim CCT, Tan K, VermaKK, Yin H, Venketasubramanian N. Combined diffusion-weighted and spectroscopic MR imaging in Creutzfeldt-Jakob Disease. *Magnetic Resonance Imaging*. 2004;22: 625-29.
19. Collie DA, Sellar RJ, Zeidler M, et al. MRI of Creutzfeldt-Jakob disease: imaging features and recommended MRI protocol. *Clin Radiol*. 2001;56(9):726-39.
20. Bergui M, Bradac GB, Rossi G, Orsi L. Extensive cortical damage in a case of Creutzfeldt-Jakob disease: Clinicoradiological correlations. *Neuroradiology*. 2003;45:304-307