

CREUTZFELDTOVA-JAKOBOVA NEMOC, KAZUISTIKA FAMILIÁRNÍ FORMY ONEMOCNĚNÍ

MUDr. Vanda Franková¹, MUDr. Iveta Serbinová¹, MUDr. Radoslav Matěj^{2,3},
MUDr. František Koukolík, DrSc.², MUDr. Jakub Sikora³, MUDr. Tomáš Belšan⁴

¹Psychiatrická léčebna Dobřany, ²Národní referenční laboratoř pro diagnostiku lidských TSE/CJD (NRL TSE/CJD) při Oddělení patologie Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

³Ústav dědičných metabolických poruch 1. LF UK a VFN, Praha, ⁴Radiodiagnostické oddělení FN Motol, Praha

Článek prezentuje kazuistiku 46letého zemřelého pana S. V klinickém obraze dominovala rychle progredující demence a neurologické příznaky. V rámci diferenciální diagnostiky se zvažovala i Creutzfeldtova-Jakobova nemoc (CJN). Vzhledem k nepřítomnosti typických změn na EEG se však klinici přiklonili k diagnóze frontotemporální demence. Zjištěný podobný průběh postižení u otce pana S. vedl k úvahám o dědičnosti nemoci. Vzhledem k ne zcela jasné diagnóze byla neuropatologická diagnostika provedena na specializovaném pracovišti Fakultní Thomayerovy nemocnice. Neuropatolog diagnostikoval CJN. Molekulárně patologickým vyšetřením genu pro lidský prionový protein se podařilo potvrdit genetickou formu onemocnění.

Úvod

Na Creutzfeldtovu-Jakobovu nemoc (CJN) se myslí v rámci diferenciální diagnostiky demencí s časným začátkem. Ne vždy se však vyskytnou všechny příznaky uváděné jako typické a diagnóza CJN se chybně vyloučí. To se stalo i v případě 46letého pana S. Vzhledem k nepřítomnosti typických změn na EEG se lékaři přiklonili nejprve k diagnóze Alzheimerovy demence s časným začátkem, později k diagnóze frontotemporální demence.

Definice

CJN je vzácné, obvykle rychle progredující neurodegenerativní onemocnění s infaustní prognózou. U různých nemocných v různé míře postihuje mozkovou kůru a oblasti podkorové šedi. Projevuje se rychle progredující demencí a řadou neurologických příznaků. Je nejčastější formou lidských prionových onemocnění (přenosné spongiformní encefalopatie) (3).

Historie

V r. 1920 popsal Creutzfeldt „podivné nodulární onemocnění nervového systému“ u 23leté ženy. Toto postižení odlišil od roztroušené sklerózy a použil označení „pseudoskleróza“. O několik měsíců později publikoval Jakob několik případů „spastické pseudosklerózy“. Pojem CJN byl představen poprvé v r. 1922 Spielmeyerem, který odhalil shodu v publikovaných případech a nazval jednotku CJN (18). Později se ukázalo, že zřejmě jen v jednom z uvedených případů (publikovaném Jakobem) šlo zcela bezpečně o CJN (neuropatologicky prokázaná spongiformní encefalopatie) (14, 10).

Epidemiologie

Celosvětová incidence CJN se udává 1 případ/milion obyvatel/rok (3). Pravděpodobně ale bude vyšší vzhledem k nedokonalé diagnostice onemocnění (8). Nejvíce případů je sporadických. Asi 10–15% je dědičných (autosomálně dominantní typ dědičnosti). Vzácně (v méně než 5%) byl popsán iatrogenní přenos (např. v souvislosti s transplantací rohovky nebo některými neurochirurgickými výkony) (17). V posledních letech je v centru zájmu hlavně tzv. nová varianta CJN (vCJN), ke které dochází nejspíše přenosem z masa krav s bovinní spongiformní encefalopatií (2). V ČR dosud žádný případ vCJN popsán nebyl.

Etiopatogeneza

CJN je vyvolána priony, malými proteiny, které způsobují spongiformní změny mozkové tkáně. Změna normálního prionového proteinu na patologickou formu může být spontánní (sporadický typ) nebo je důsledkem mutace prionového proteinového genu PRNP (krátké raménko 20. chromozomu) (genetická forma) (5, 12). Může k ní dojít

též expozicí normálního proteinu abnormální isoformou (přenosný typ) (6).

Klinický obraz

CJN vede obvykle k rychle progredující demenci s časným začátkem a heterogenním klinickým obrazem. Průměrné přežití je uváděno v rozmezí 8–12 měsíců od začátku příznaků (21).

Rozlišujeme 3 stadia nemoci: prodromální s neuropsychiatrickými příznaky (únava, nespavost, deprese, úbytek hmotnosti, bolest hlavy či bolest jiné lokalizace), stadium rychlé klinické deteriorace (progredující demence a neurologické příznaky) a stadium těžkého postižení s mutizmem a imobilitou (21). Jako typická triáda příznaků se uvádí: rychle progredující kortikální demence, myoklonus a periodické změny EEG. Někteří autoři hovoří o tetradě, jako další typický příznak řadí ataxii (14). Onemocnění je však poměrně variabilní a v klinické praxi má typickou triádu pouze 1/2 pacientů (6). Klinické příznaky CJN na začátku a v průběhu onemocnění jsou uvedeny v tabulce 1 (3, 6).

Tabulka 1. Klinické příznaky CJN na začátku onemocnění a v jeho průběhu

Klinický příznak	Na začátku onemocnění (%)	V průběhu onemocnění (%)
Kognitivní postižení	69	100
Ztráta paměti	48	100
Behaviorální poruchy	29	57
Mozečkové příznaky	33	71
Poruchy visu	19	42
Pyramidové příznaky	2	62
Extrapramidové příznaky	0,5	56
Akinetický mutismus	0	75
Epileptické záchvaty	0	70
Myoklonus	1	78
Periodické změny EEG	0	60

Diagnostika

Výsledky běžných hematologických a biochemických vyšetření jsou v normě, pouze v ojedinělých případech bylo popsáno zvýšení sérových transamináz nebo alkalické fosfatázy (2).

I běžné vyšetření mozkomíšního moku je v normě. Mohou být zvýšeny neuronální specifické enolázy a S-100. Nejde ale o specifický nálezn pro CJN, nýbrž o známku mozkového poškození (2). Slibným se jeví stanovení 14-3-3 proteinu, který může být významný v kontextu s klinickým obrazem (2, 16, 21). Někteří autoři jsou ale k hodnocení tohoto vyšetření skeptičtí (špatná dostupnost, nedostatečná standardizace vyšetření, zvýšené hodnoty proteinu i u jiných mozkových postižení) (1).

Zobrazovací metody (CT, MR) jsou významné hlavně z důvodu vyloučení jiných příčin onemocnění. Nevykazují specifický nálezn pro CJN. Může být přítomna mozková či mozečková atrofie. Významný je nálezn bilaterálního zvýšení intenzity signálu v sekvencích T2 a zejména FLAIR (sekvence na magnetické rezonanci s potlačením signálu vody), především v oblastech bazálních ganglií, který byl zachycen u 70% pacientů s CJN (19, 13, 21). MR tedy může pomoci v diferenciální diagnostice nemoci (14). Na SPECT a PET jsou nepravidelná ložiska hypoperfúze či hypometabolizmu kortikálně i subkortikálně (3).

Charakteristická je progresivní EEG abnormalita s difúzním zpomalením základního rytmu a periodickým vzorcem ostrých vln, většinou trifázických s rychlou repeticí (20). Tento nálezn se vyskytuje asi u 60–70% případů onemocnění (3). Jeho nepřítomnost tedy CJN nevylučuje. EEG nálezn bývá měnlivý, doporučuje se záznamy opakovat 1× za 1–2 týdny (14). Periodický vzorec je reaktivní, může být potlačen senzitivní či senzorickou stimulací, některými léky (např. benzodiazepiny) (7). Při hledání periodického vzorce je vhodné zvážit i delší EEG monitorování, zejména v časných a pozdních stádiích nemoci, kdy může být jen přechodný, kratšího trvání. Obdobný nálezn provází ale i závažné difúzní encefalopatie jiné etiologie, zejména subakutní a akutní. Typický

nálezn na EEG spolu s typickým klinickým obrazem může však diagnózu CJN jednoznačně podpořit (17).

Diagnostika sporadické CJN je uvedena v tabulce 2 (9).

Definitivní diagnózu stanovuje neuropatolog. Klasickými neuropatologickými znaky CJN jsou spongiformní degenerace všech vrstev mozkové kůry a oblastí podkorové šedi, numerická atrofie neuronů a reaktivní astrocytární glióza. Klíčovými je imunohistochemický průkaz patologické formy prionového proteinu. Pouze v 10% případů jsou přítomny plaky pozitivní v příslušné imunohistochemické reakci. Makroskopický obraz mozku bývá často normální (11, 4, 3).

Pitva zemřelých s podezřením na CJN má svoje úskalí a na běžných patologických pracovištích by se neměla provádět. Důvodem jsou specifická hygienická opatření, která mají zabránit další nákaze (priony jsou odolné vůči ultrafialovému záření, běžným dezinfekčním prostředkům i vůči vysokým teplotám), i nedostatečná zkušenost s diagnostikou.

Diferenciální diagnostika

V diferenciální diagnostice prionových onemocnění myslíme většinou na Alzheimerovu nemoc, frontotemporální demenci, Huntingtonovu choreu, spinocerebelární ataxii, amyotrofickou laterální sklerózu, roztroušenou sklerózu, vaskulitidu CNS, otravu těžkými kovy a další vzácná neuropsychiatrická onemocnění (1).

Léčba

Kauzální léčba není známa. Jsme odkázáni pouze na ošetrovatelskou péči a podpůrnou psychoterapii rodinných příslušníků.

Prognóza

Prognóza je infaustní.

Kazuistika familiární formy CJN

46letý pan S. byl přeložen do Psychiatrické léčebny v Dobřanech na konci srpna 2003 z lůžkového neurologického oddělení s diagnózou suspektní frontotemporální demence.

Rodinná anamnéza dle dostupné dokumentace (chorobopis pana S. a chorobopis otce pana S.): dědeček pana S. zemřel ve 4. decénii, „míval záchvaty s křečemi“, babička zemřela po arteficiálním abortu ve 43 letech.

Otec pana S. zemřel ve 34 letech po dvouměsíční hospitalizaci v PL Dobřany v prosinci 1959. Od jara 1958 se změnilo jeho chování, selhával v práci, měl poruchy paměti, orientace, byl plačtivý, nemluvný. Manuální zručnost nebyla porušena. V říjnu 1958 byl hospitalizován na neurologii pro přechodné bolesti horní končetiny s poruchou citlivosti a bolesti hlavy. Na EEG byl zjištěn abnormní záznam s pomalou aktivitou v předních oblastech obou hemisfér. Pneumoencefalografie byla bez patologického nálezu. Klinicky byla zaznamenána rychlá progresie demence. V popředí byla senzorická afázie, agrafie, perseverace, těžká porucha spontánní výbavnosti. Po několika měsících byl stav intelektu a paměti hodnocen jako neměřitelný. Pacient zemřel na katarální bronchopneumonii. Patologem byla zjištěna progresivní atrofie bazálních ganglií bilaterálně, glióza, hodnoceno jako suspektní „paralysis juvenilis Hunti“.

Matce pana S. je 78 let, má těžkou artrózu, kvůli níž je upoutána na lůžko. Bratr je o 10 let starší, je v částečném invalidním důchodu pro pouřazovou osteomyelitidu.

Osobní anamnéza: Raný psychomotorický vývoj pana S. byl v normě, vážněji nestonal. Vyučil se instalatérem, pracoval v oboru. Absolvoval dvouletou vojenskou službu bez omezení. V r. 1987 měl pracovní úraz s otevřením mozku. Od r. 1998 soukromě podnikal ve vodoinstalačních pracích. Byl ženatý, manželství harmonické. Dvaadvacetiletá dcera je zdravá. Rád rybařil, houbařil, chodil na pěší túry, věnoval se rodině (dcera, vnučka). Pil asi 5 piv denně, do května 2003 kouřil asi 30 cigaret denně. Pak už nekouřil. Léky neužíval. S ostatními vycházel dobře.

Začátek onemocnění: Od listopadu 2002 pozorovala manželka u pacienta mírnou poruchu paměti („druhý den si nepamatoval, co jsme si říkali večer před tím“). Změnu stavu pozorovali i spolupracovníci („všechno mu trvalo mnohem déle než dřív, nepamatoval si, co už udělal“ apod.). Ztráta paměti se zhoršovala. Uzavřel se do sebe, stal se nemluvným, plačtivým, málo jedl, přestalo ho zajímat okolní dění. Teprve v lednu 2003 po apelaci spolupracovníků vyhledal lékaře.

Vyšetření na neurologii s následujícím nálezem:

- CT mozku (1/03): normální nálezn
- EEG: nespecifický nálezn, lehce abnormní, frekvenčně labilní záznam s intermitentní příměsí dysrytmického pomalého alfa rytmu T-C-P bilaterálně, více vpravo, známky kolísání vigility. Nespecifický nálezn, který

Tabulka 2. Diagnostika sporadické CJN

Definitivní dg

- Neurohistologické vyšetření včetně imunohistochemických metod
- Western blot s užitím protilátek proti prionovému proteinu

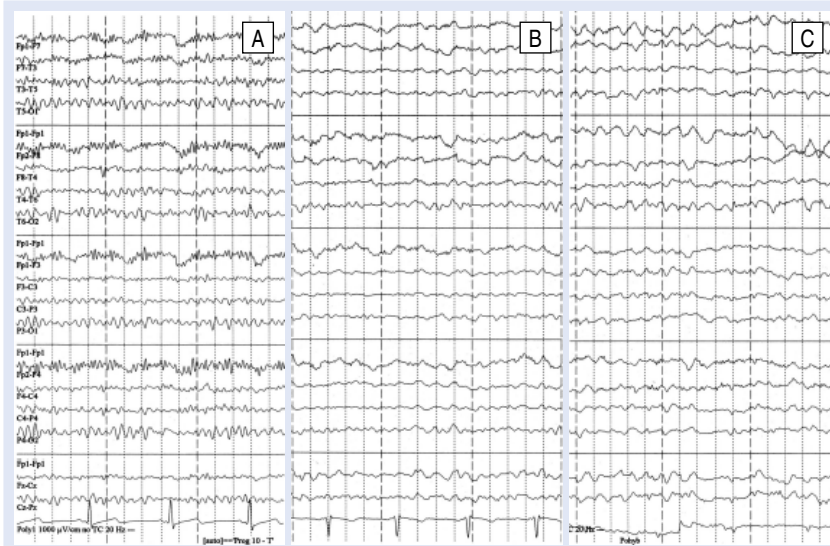
Pravděpodobná dg

- Progresivní demence trvající méně než 2 roky
- Typický nálezn EEG
- Nejméně 2 z následujících klinických příznaků:
 - myoklonus
 - zrakové nebo mozečkové poruchy
 - pyramidové nebo extrapyramidové příznaky
 - akinetický mutismus

Možná dg

- Klinické příznaky jako u pravděpodobné CJN, není však typický EEG nálezn

Obrázek 1. Části EEG záznamu pana S. (nemocnice Hořovice): a) 23. 1. 2003; b) 7. 8. 2003; c) 18. 8. 2003



připouští diskretní, víceložiskovou cerebrální hypofunkci T-C-P. Nález nesvědčí pro výraznější cerebrální deterioraci (obrázek 1a)

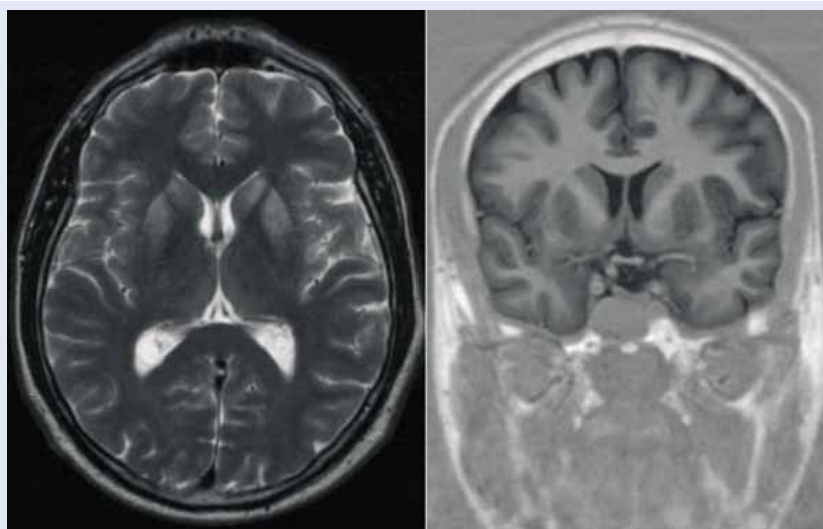
- mikrobiologické vyšetření likvoru, krve, moči a sérologická vyšetření proti boreliím a lues byla negativní; biochemická vyšetření v normě; neprokázána dysfunkce štítné žlázy; vyšetření mědi v moči, ceruloplasmin, oční vyšetření na Kayser-Fleischerův prstenec negativní
- magnetická rezonance mozku (2/03): změny v bazálních gangliích a v kortexu levého frontálního laloku odpovídající hypoxické encefalopatii, ojedinělá drobná ložiska gliózy subkortikálně v levém frontálním laloku (obrázek 2)
- psychiatrické vyšetření (3/03): demence při Alzheimerově chorobě s časným začátkem s familiárním výskytem; MMSE 19 bodů

Další průběh nemoci: V srpnu 2003 byl pan S. znovu hospitalizován na neurologii pro výraznou progresi stavu, těžkou demenci s poklesem MMSE na 1 bod. Byly přítomny primitivní reflexy, extrapyramidové příznaky, frustní pravostranná pyramidová symptomatika. Během hospitalizace došlo k dalšímu zhoršení stavu. Pacient přestal být schopen spolupracovat, vyhověl jen zcela jednoduchým pokynům, stal se mutistickým. Objevily se generalizované myoklony, poruchy chůze, při pohybovém startu hyperkineze celého těla, semiflekční držení. Somatický stav byl komplikován uroinfekcí a bronchopneumonií s febrilií. Přechodně se objevil pseudobulbární syndrom s dechovou tísní.

Kontrolní vyšetření:

- CT mozku (8/03): normální nález
- EEG: difúzně pomalý záznam s disperzní příměsí theta až delta aktivity. Pomalé

Obrázek 2. Axiální T2/TSE vážený obraz (a) a koronární T1/IR-TSE vážený obraz (b) v oblasti bazálních ganglií. Patrné je zvýšení signálu bazálních ganglií v T2 vážených obrazech a zcela nevýrazné snížení signálu bazálních ganglií v T1 vážených obrazech (FN Motol).



aktivity nejvíce vyjádřeny ve F-T oblasti, Rademakerovy komplexy opakovaně nezjištěny. Nález svědčí pro disperzní těžkou cerebrální dysfunkci maximálně vyjádřenou v předních kvadrantech. Oproti předchozímu nálezu progresse pomalé aktivity, rozpad pozadí (obrázky 1b, 1c).

Na základě všech provedených vyšetření byla stanovena pravděpodobná **diagnóza** familiární rychle progredujícího degenerativního onemocnění CNS – pravděpodobně frontotemporální demence.

Léčba: Pacient byl zprvu léčen galantaminem (předpokládaná diagnóza Alzheimerovy demence), vzhledem k rychlé progresi byl galantamin vysazen. V dalším průběhu užíval z psychofarmak piracetam, memantin a nepravidelně tiaprid. Interkurentní onemocnění byla léčena antibiotiky při intenzivní ošetrovatelské péči.

Koncem srpna 2003 byl pacient v **terminálním stadiu** onemocnění přeložen do psychiatrické léčebny. Byl zcela imobilní, afatický, tupě euforický, prakticky neschopen kontaktu. Byla přítomna rigidita, spastická kvadrusymptomatologie, myoklonické záškuby. V dalším průběhu docházelo k celkovému chátrání, opakovaným febrilním stavům. Zemřel v říjnu 2003 na bronchopneumonii.

Z pitvevního protokolu:

Bezprostřední příčina smrti: bronchopneumonie (PL Dobřany). Mozek byl fixován ve formaldehydu a po dohodě s prim. MUDr. Koukolíkem, DrSc. odeslán k patologickému vyšetření na specializované pracoviště patologie do Fakultní Thomayerovy nemocnice. **Makroskopický nález:** hmotnost mozku 1310 g, bez ložiskového nálezu, zřetelně širší postranní komory, povšechná mírná atrofie. **Mikroskopický nález:** masivní spongiformní dystrofie, numerická atrofie neuronů, zřejmá glióza (obrázek 3). **Imunohistochemické vyšetření:** synaptická hustá pozitivita ve všech vyšetřených korových a podkorových oblastech, místy se objevují drobné plaky. Nebyly zjištěny známky nemoci Alzheimerovy, Binswangerovy, korové Lewyho choroby, Wernickeova syndromu, MSA, Parkinsonovy choroby, frontotemporální demence ani znaky dalších „organických“ demencí. **Závěr patologického vyšetření:** Creutzfeldtova-Jakobova nemoc. Vzhledem k rodinné zátěži pomýšleno na genetickou formu onemocnění.

Molekulárně patologické vyšetření genu pro lidský prionový protein (PRNP): Z parařinových bloků sleziny byla obvyklým způsobem izolována genomická DNA. Sekvenční analýza kódující oblasti PRNP genu prokázala známou patogenní mutaci a tím potvrdila genetickou formu onemocnění u zemřelého.

Souhrn kazuistiky

Koncem roku 2002 se u 46letého pana S. objevily poruchy paměti, povahové změny a depresivní rozlady. Začal selhávat v práci. Poprvé byl vyšetřen v lednu 2003, kdy byla zjištěna deteriorace paměti, intelektu a proměnlivé neurologické příznaky. Stav byl hodnocen psychiatrem jako Alzheimerova demence s časným začátkem. V průběhu následujících měsíců došlo k rychlé progresi potíží. Generalizoval se kognitivní deficit do obrazu těžké demence, prohloubily se neurologické příznaky, objevily se myoklony. Provedená vyšetření neobjasnila příčinu poruchy, neobjevily se typické změny na EEG. Pacient se postupně stával mutistickým, imobilním. Prodělával opakované infekce s febriliemi. Vzhledem ke klinickému průběhu a nepotvrzení žádné diagnózy specifického degenerativního onemocnění mozku byl stav hodnocen jako frontotemporální demence. Pan S. zemřel v říjnu roku 2003, necelý rok po objevení se prvních příznaků. Pitva prokázala Creutzfeldtovu-Jakobovu nemoc. Dle genetického vyšetření šlo o familiární formu onemocnění. Otec pana S. zemřel ve 34 letech na onemocnění s podobným klinickým průběhem. Parafinové bloky jeho tkání se nepodařilo získat, přímé porovnání tedy není možné. Dcera pana S. nebyla geneticky vyšetřena.

Závěr

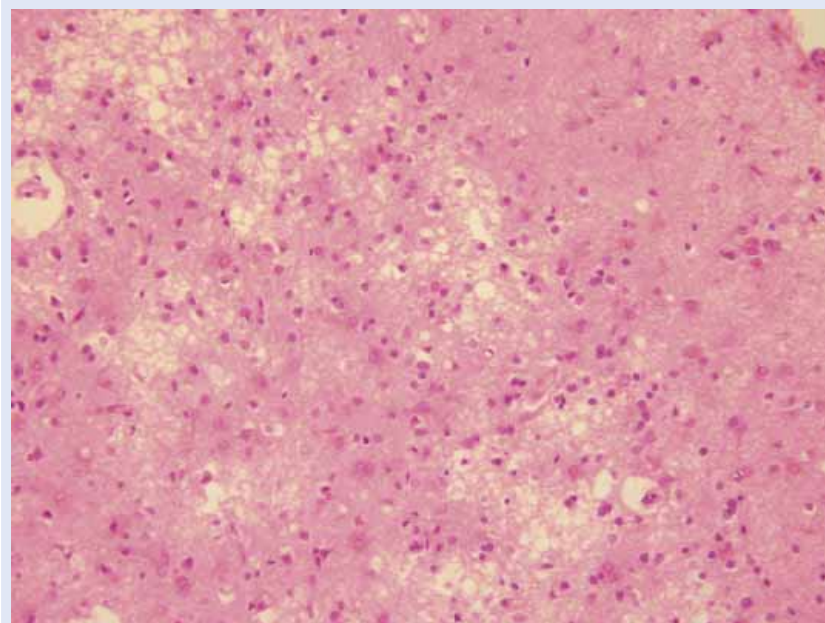
CJN je vzácné onemocnění, přesto nelze opomíjet zvláště v případech rychle progredující demence s neurologickými příznaky. U genetické formy CJN je pro příbuzné v prvním stupni příbuzenství až 50% riziko vzniku onemocnění (míra penetrance není dosud stanovena). Protokolární prediktivní testování v postižených rodinách nebylo v České republice definitivně dořešeno a stále zůstává otevřeným klinicko-etickým problémem.

Neuropatologické vyšetření zemřelých s klinicky nejasnou demencí může po domluvě zajistit specializované pracoviště Oddělení patologie Fakultní Thomayerovy nemocnice, Vídeňská 800, 140 59 Praha 4, tel. 261082340, e-mail: frantisek.koukolik@ftn.cz nebo rado-slav.matej@ftn.cz.

Děkujeme lékařům nemocnice v Hořovicích a lékařům Psychiatrické léčebny v Dobrušce, kteří se podíleli na péči o pana S. a tím přispěli k této kazuistice.

*Převzato z časopisu
Psychiatrie pro praxi 2004; 6: 317–321.*

Obrázek 2. Spongiformní dystrofie kůry čelního laloku při familiární formě CJN (Oddělení patologie Fakultní Thomayerovy nemocnice)



Literatura:

1. Aksamit AJ. Cerebrospinal fluid 14-3-3 protein: Variability of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, laboratory standards, and quantitation. Archives of Neurology. Chicago: Jun 2003; Vol. 60, Iss. 6; pg. 803.
2. Collinge J. Creutzfeldt-Jakob disease and other prion diseases. In: O'Brien J, Ames D, Burns A, eds. Dementia. 2nd ed. London: Arnold, 2000; 863–875.
3. Cummings JL. Creutzfeldt-Jakob disease and other prion disorders. In: Cummings JL. The neuropsychiatry of Alzheimer's disease and related dementias. London: Martin Dunitz Ltd, 2003; 243–253.
4. Esiri M, Nagy Z. Neuropathology. In: Jacoby R, Oppenheimer C, eds. Psychiatry in the elderly. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2002; 102–124.
5. Goldman JS, Miller BL, Safar J, De Turrell S, et al. When Sporadic Disease Is Not Sporadic: The Potential for Genetic Etiology. Archives of Neurology 2004; 61 (2): 213–216.
6. Harvey R. Neurological dementias. In: Jacoby R, Oppenheimer C, eds. Psychiatry in the elderly. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2002; 562–569.
7. Hovorka J, Nežádal T, Herman E, Praško J. Klinická elektroencefalografie. Základy klasifikace a interpretace. Maxdorf 2003.
8. Jiráček R. Organické duševní poruchy. In: Höschl C, Libiger J, Švestka J, eds. Psychiatrie. Třetí 2002; 455–480.
9. Jiráček R, Koukolík F. Demence. Neurobiologie, klinický obraz, terapie. Galén 2004; 255–257.
10. Katscher F. It's Jakob's disease, not Creutzfeldt's. Nature, London, 1998, 393: 11.
11. Koukolík F, Jiráček R. Alzheimerova nemoc a další demence. Grada 1998; 176–183.
12. Lovestone S. Molecular genetics and molecular biology of dementia. In: Jacoby R, Oppenheimer C, eds. Psychiatry in the elderly. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2002; 150–176.
13. Martindale JL, Geschwind MD, Miller BL. Psychiatric and neuroimaging findings in Creutzfeldt-Jakob disease. Curr Psychiatry Rep 2003 May; 5 (1): 43.
14. Mastrianni JA, Roos RP. The prion diseases. Semin Neurol 2000; 20 (3): 337–352.
15. Nekula J, Velísková J, Buřval S, Bučil J. MR nálezy u m. Creutzfeldt-Jakob. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie 2002; 2: 119–122.
16. Poser S, Mollenhauer B, Kraubeta A, et al. How to improve the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Brain 1999; 122: 2345–2351.
17. Rinne JO. Other important dementias. In: Qizilbash N, Schneider LS, Chui H, Tariot P, Brodaty H, Kaye J, Erkinjuntti T, eds. Evidence-based dementia practice. Oxford UK: Blackwell Science Ltd, 2003; 312–329.
18. Román GC. Historical evolution of the concept of dementia: a systematic review from 2000 BC to AD 2000. In: Qizilbash N, Schneider LS, Chui H, Tariot P, Brodaty H, Kaye J, Erkinjuntti T, eds. Evidence-based dementia practice. Oxford UK: Blackwell Science Ltd, 2003; 199–227.
19. Schroter A, Zerr I, Henkel K, et al. Magnetic resonance imaging in the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Arch Neurol 2000; 57: 1751–1757.
20. Soininen H, Partanen J. EEG as a diagnostic tool in dementia. In: Qizilbash N, Schneider LS, Chui H, Tariot P, Brodaty H, Kaye J, Erkinjuntti T, eds. Evidence-based dementia practice. Oxford UK: Blackwell Science Ltd, 2003; 170–175.
21. Tanwani LK, Furman CD, Ritchie CS. Diagnostic challenges in Creutzfeldt-Jakob disease: Case report. South Med J 2003; 96 (8): 832–835.