

Sporadik Creutzfeldt-Jacob Hastalığı: On Altı Hastanın Dökümü

Sporadic Creutzfeldt-Jacob Disease: Analysis of 16 Patients

Özlem AYKAÇ,¹ Büşra Sümeyye ARICA POLAT,² Seyda ERDOĞAN,³
Mine Hayriye SORGUN,³ Firuze DELEN,⁴ Elif TUNCAY,⁵ Aytaç YİĞİT⁶



Dr. Özlem Aykaç

¹Bursa Çekirge Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Bursa

²Ankara Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

⁴Yüksekova Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Hakkari

⁵Balıkesir Bandırma Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Balıkesir

⁶Medical Park Gaziosmanpaşa Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

Özet

Amaç: Creutzfeldt-Jacob Hastalığı (CJH), demans ve nöropsikiyatrik bulguların görüldüğü, hızlı seyirli nadir bir nörodejeneratif hastalıktır. Bu yazıda, sporadik CJH (sCJH) tanısının klinik bulgu ve tanı yöntemleri gözden geçirilerek, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi kliniğinde izlenmiş 16 olgu sunuldu.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Ocak 1990–Ocak 2015 yılları arasında tanı konarak izlenmiş olan 16 sCJH olgusu geriye dönük olarak incelendi. Tüm hastaların yaş ve cinsiyetleri, demans ve/veya miyoklonus varlığı, piramidal, ekstrapiramidal, serebellar, görsel, akinetik mutizm açısından klinik özellikleri, elektroensefalografide (EEG) periyodik keskin dalga kompleksleri (PKDK) varlığı, BOS'ta 14.3.3 proteini varlığı ve kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 16 sCJH (6 [%37.5] kadın, 10 [%62.5] erkek, ortalama yaş 64±9.5 yıl) alındı. Hastaların hepsinde bunama belirtileri ve miyoklonus, 14'ünde ekstrapiramidal veya piramidal belirtiler, 13'ünde serebellar (n=10) ve/veya görsel belirtiler (n=6), 10'unda ise akinetik mutizm bulundu. Hastaların 13'ünün EEG'sinde PKDK, 13'ünün MRG'sinde sinyal artışı gösteren anormallikler vardı. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi yapılan 7 hastanın 6'sında BOS'ta 14-3-3 proteini saptandı. Hastanede yatan 9 hasta, belirtilerin başlangıcından itibaren ortalama 3 ay (1–6 ay) içinde kaybedildi.

Sonuç: Hızlı ilerleyen demans olgularında CJH tanısının akla gelmesi ve buna yönelik incelemelerin yapılması tanının konmasında önemlidir.

Anahtar sözcükler: 14.3.3 proteini; Creutzfeldt-Jacob Hastalığı, periyodik keskin dalga kompleksleri.

Summary

Objectives: Creutzfeldt-Jacob Disease (CJD) is a rare neurodegenerative disorder. This study is a review of clinical findings and diagnostic procedures used for 16 patients diagnosed with sporadic CJD (sCJD) at Ankara University School of Medicine.

Methods: Medical records of 16 patients who were diagnosed with sCJD between January 1990 and January 2015 were analyzed. Clinical features, periodic sharp and slow wave complexes (PSSW) in electroencephalography (EEG), finding of 14-3-3 protein in cerebrospinal fluid (CSF) and brain magnetic resonance imaging (MRI) of all patients were assessed.

Results: Study included 16 patients with sCJD: 6 females (37.5%) and 10 males (62.5%), with mean age 64±9.5 years. All patients had dementia and myoclonus; 14 patients had extrapyramidal or pyramidal signs, 13 had cerebellar (n=10) and/or visual signs (n=6), and 10 patients had akinetic mutism. PSSW were present in EEG of 13 patients. Brain MRI of 13 patients showed abnormalities and 14-3-3 protein was detected in CSF of 6 of 7 patients. Within an average period of 3 months from the onset of signs, 9 hospitalized patients died.

Conclusion: It is important to consider diagnosis of sCJD in patients with rapidly progressive dementia.

Keywords: 14-3-3 protein; Creutzfeldt-Jacob disease; periodic sharp and slow wave complexes.

Geliş (Submitted): 02.11.2015

Kabul (Accepted): 28.02.2016

İletişim (Correspondence): Dr. Seyda ERDOĞAN

e-posta (e-mail): dr_seyda@yahoo.com



Giriş

Creutzfeldt–Jakob Hastalığı (CJH), demans ve nöropsikiyatrik bulguların görüldüğü, hızlı seyirli nadir bir nörodejeneratif hastalıktır. Sporadik, ailesel, varyant ve iyatrojenik olmak üzere dört formu mevcuttur. Sporadik CJH (sCJH) %85 oranında en sık görülen formudur.^[1,2] Yıllık görülme sıklığı 1/1.000.000'dir.^[3,4]

Prion proteini, insanlarda 20. kromozomda yer alan bir gen tarafından kodlanır. Hastalığın varyantlarının oluşmasında, 129. kodon polimorfizminin etkili olduğu düşünülmektedir.^[5]

Prion hastalıklarında, hücrel prion proteininin (PrP^c) post-translasyonel modifikasyonu sonucu ortaya çıkan PrP^{Sc} denilen patolojik bir izoform, beyinde birikir. Biriken bu izoformun hastalığa yol açtığı bilinmektedir.^[6]

Ortalama 60 yaşlarında başlayan ataksi, miyoklonus ve demans, sCJH'nin tipik klinik bulgularıdır. Psikiyatrik, görsel, serebellar, piramidal ve ekstrapiramidal belirti ve bulgular da görülebilir. Son evrede mutizm gelişir ve hasta kaybedilir.^[7] Hastaların %90'ının klinik belirtilerin başlangıcından itibaren bir yıl içinde kaybedildiği bildirilmiştir.^[8,9]

Tanısal incelemeler arasında manyetik rezonans görüntüleme (MRG), elektroensefalografi (EEG) ve beyin omurilik sıvısında (BOS) 14-3-3 proteini gibi biyobelirteçler yer alır.^[9,10] Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) ve difüzyon ağırlıklı MRG'de bazal gangliyonlarda, serebral kortekste ve serebellumda intensite artışı görülebilir. Elektroensefalog-

rafide periyodik keskin dalga kompleksleri (PKDK) özellikle hastalığın orta-geç evresinde karakteristiktir. Bazı olgularda BOS'deki 14-3-3 proteini tanıyı aydınlatılabilir. Bununla birlikte kesin tanı için biyopsi ya da otopsi gereklidir.^[3] Creutzfeldt–Jakob Hastalığı tanısı için belirlenen ölçütler Tablo 1'de özetlenmiştir.^[11]

Bu çalışmada, kliniğimizde sCJH tanısıyla izlenen 16 olgu ile ilgili klinik tecrübemizi paylaşmayı ve sCJH'nin klinik bulgu ve tanı yöntemlerini gözden geçirmeyi amaçladık. Bu hastalardan üçü daha önce sunulmuştur.^[12,13]

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, Ocak 1990–Ocak 2015 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi'nde tanı konarak izlenmiş olan 16 sCJH olgusu geriye dönük olarak incelendi. Sporadik CJH tanısı "MRG–CJD Consortium" Kriterlerine göre konmuştur.^[11] Tüm hastaların yaş ve cinsiyetleri, demans, miyoklonus, piramidal ve ekstrapiramidal, serebellar, görsel, akinetik mutizm açısından klinik özellikleri, EEG'de PKDK varlığı, BOS'de 14.3.3 proteini varlığı ve kraniyal MRG bulguları kaydedildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 16 CJH tanılı hastanın 6'sı (%37.5) kadın, 10'u (%62.5) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 64±9.5 (51–82) yıl idi (Tablo 2). İki hastanın CJH tanısı patolojik incelemeyle doğrulandı (kesin CJH), diğer 14 hastaya ise sCJH için "MRI–CJD Consortium" Kriterlerine göre olası CJH tanısı konuldu.

Tablo 1. MRI–CJD Consortium Kriterleri (2009)

Olası sCJH: A'nın en az ikisi + B'nin en az 1'i
Mümkün sCJH: A'nın en az ikisi + sürenin 2 yıldan kısa olması

A Klinik bulgular

1. Demans
2. Serebellar veya görsel
3. Piramidal ekstrapiramidal
4. Akinetik mutizm

B Laboratuvar testleri

1. Pozitif EEG: Periyodik keskin dalga kompleksleri
2. Pozitif BOS: 2 yıldan daha kısa süren hastalığı olan hastalarda 14.3.3 proteini
3. Pozitif MRG: Difüzyon MR veya FLAIR'de kaudat nükleus ve putamende veya en az iki kortikal alanda (temporal-parietal-okspital) yüksek sinyal anormallikleri

BOS: Beyin omurilik sıvısı; MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; EEG: Elektroensefalografi; FLAIR: Fluid attenuated inversion recovery.

Tablo 2. sCJD olgularının demografik, klinik ve laboratuvar bilgileri

| Hasta | Yaş/Cinsiyet | Demans | Nörolojik bulgu | EEG bulgusu | Kranial MRG | BOS'da 14-3-3 | Ölümüne kadar geçen süre (ay) |
|-------|--------------|--------|--|-------------|---|---------------|-------------------------------|
| 1 | 60 / K | + | Serebellar ataksi irkilme, rijidite, hiperrefleksi, Akinetik mutizm | + | - | Gönderilmemiş | 4 ay |
| 2 | 56 / E | + | Serebellar ataksi, irkilme, Akinetik mutizm | + | - | Gönderilmemiş | 1 ay |
| 3 | 57 / E | + | Yürüme güçlüğü, irkilme Akinetik mutizm | + | Sağ putamende lakün | Gönderilmemiş | Belirsiz |
| 4 | 65 / E | + | Dizartri Serebellar ataksi İrkilme, rijidite | - | Korpus kallosum spleniumunda difüzyon kısıtlanması | + | 3 ay |
| 5 | 72 / E | + | Dizartri İrkilme, rijidite Babinski Akinetik mutizm | - | Fronto-temporo- parietal bölgede, serebellar hemisferde, mezensefalonda difüzyon kısıtlanması | Gönderilmemiş | 2 ay |
| 6 | 65 / E | + | Dizartri, irkilme hipofoni, hipomimi, rijidite, bradikinezi, istirahat tremoru | + | Bazal ganglionlarda golf sopası görünümünde hiperintensite | Gönderilmemiş | 3 ay |
| 7 | 51 / K | + | İrkilme, rijidite | + | Kortikal atrofi, ribbot sign | Gönderilmemiş | Belirsiz |
| 8 | 55 / E | + | Görsel halusinyasyonlar İrkilme Akinetik mutizm | + | Kaudat çekirdekte ve putamende hiperintensite | - | Belirsiz |
| 9 | 57 / E | + | Görme keskinliğinde azalma, görsel halusinyasyonlar, ataksi, disdiadokokinezi, intansiyonel tremor, irkilme, Babinski işareti | - | - | + | 3 ay |
| 10 | 80 / E | + | Görsel halusinyasyonlar, irkilme, rijidite, arefleksi, Akinetik mutizm | + | İskemik gliotik odaklar | + | 6 ay |
| 11 | 68 / K | + | Görme keskinliğinde azalma, oküler apraksi, ataksi, irkilme, distoni, rijidite | + | Putamen ve kaudat çekirdekte intensite artışı, | + | 5 ay |
| 12 | 72 / K | + | Oküler apraksi, irkilme, rijidite, Akinetik mutizm | + | Kaudat çekirdek ve putamende, korpus kallosumda intensite artışı | + | 3 ay |
| 13 | 69 / E | + | Serebellar ataksi | + | Kortikal dantel görünümü ile bazal ganglionlarda hiperintensite | Gönderilmemiş | Belirsiz |
| 14 | 73 / K | + | Solda istemsiz hareketler, Akinetik mutizm | + | Kortikal dantel görünümü ile bazal ganglionlarda hiperintensite | Gönderilmemiş | Belirsiz |
| 15 | 51 / K | + | Myoklonus, Akinetik mutizm | + | Nodüler ve lineer tarzda periventrikuler, korpus kallosum ve subkortikal ve kortikal bölgelerde yaygın sinyal artışı | Gönderilmemiş | Belirsiz |
| 16 | 63 / E | + | Serebellar ataksi Dizartri Diplopi Akinetik mutizm | + | İki taraflı kaudat nükleuslarda difüzyon görüntülerde hafif intensite artışı | + | Belirsiz |

E: Erkek; K: Kadın; BOS: Beyin omurilik sıvısı; MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; EEG: Elektroensefalografi; FLAIR: Fluid attenuated inversion recovery.

Hastaların hepsinde demans belirtileri, 14'ünde ekstrapiramidal veya piramidal belirtiler, 13'ünde serebellar (n=10) ve/veya görsel belirtiler (n=6), 10'unda ise akinetik mutizm bulundu. Hastalarımızın 14'ünde miyoklonus mevcuttu. On iki hastada dış uyaranlarla tetiklenen irkilme cevabı varken, 1 hastada tek taraflı, 1 hastada ise yaygın miyoklonik kasılmalar mevcuttu. Hastaların 13'ünün EEG'sinde PKDK görüldü. Üç hastanın kraniyal MR bulguları normaldi. İki hastada iskemik lezyonlar mevcuttu. Difüzyon MR incelemesinde 4 hastada difüzyon kısıtlanması vardı. Diğer hastalarda putamende ve kaudat nükleusta hiperintensite izlendi. Beyin omurilik sıvısı incelemesi yapılan 7 hastanın 6'ında BOS'ta 14-3-3 proteini saptandı.

Hastanede yatan 9 hasta, belirtilerin başlangıcından itibaren ortalama üç ay (1-6 ay) içinde kaybedildi. Taburcu edilen 6 hastanın akıbeti bilinmemektedir; yeni tanı konan 1 hasta ise yaşamaktaydı.

Tartışma

Prion hastalıkları, yanlış katlanmış prion proteinleri nedeni ile ortaya çıkan fatal seyirli nörodejeneratif bir hastalık grubudur.^[6]

Hastalığın klinik özelliklerinin farklılık göstermesi tanı koyma aşamasında güçlüğe neden olmaktadır. Hastalığın prodrom döneminde davranış problemleri, korku, baş ağrısı, kilo kaybı, psikotik semptomlar görülebilir. Hastalar bu nedenle psikiyatri kliniklerinde depresyon veya psikoz tanısı alabilirler. Demans, ataksi, miyoklonus, piramidal ve ekstrapiramidal bulgularla birlikte ilerleyen dönemlerde ise akinetik mutizm görülebilir.^[11] Hastalarımızın hepsinde demans belirtileri mevcuttu. Hırçınlık, korkular, uykusuzluk, huzursuzluk, depresif duygudurum, psikotik semptomlar gibi psikiyatrik bulgular hastalarımızda görüldü. On dört hastamızda piramidal ve ekstrapiramidal belirtiler saptandı. On iki hastamızda dış uyaranlarla tetiklenen irkilme cevabı varken, 1 hastada tek taraflı, 1 hastada ise yaygın miyoklonik kasılmalar mevcuttu. İki hastada miyoklonus gözlenmedi. Yedi hastada parkinsonizm, 13 hastada serebellar belirtiler ve 9 hastada ataksi gözlemlendi. Üç hastada görsel halüsinasyonlar ve 2 hastada oküler apraksi saptandı. Hastaların 10'u akinetik mutizm tablosundaydı.

Creutzfeldt-Jacob hastalığı ayırıcı tanısında nörodejeneratif, otoimmün, infeksiyöz, toksik, metabolik, etiyolojiler yer alır. Viral ensefalitler, paraneoplastik bozukluklar, depres-

yon, periferik vertigo, Alzheimer hastalığı, inme, demansın diğer nedenleri, santral sinir sistemi vaskülit, periferik nöropati, Hashimoto ensefaliti gibi hastalıklar ayırıcı tanıda gözden geçirilmelidir.^[14] Olgularımız öykü, fizik-nörolojik muayene, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile ayırıcı tanı açısından gözden geçirildi.

Creutzfeldt-Jacob Hastalığı tanısında kraniyal MRG'de etkilenen serebral kortekste, talamusta veya bazal ganglionlarda artmış sinyal görülmektedir. Özellikle nukleus kaudatus ve putamende belirgin olan simetrik iki taraflı sinyal artışı tanıyı güçlendirmektedir. Posterior talamusta (pulvinar) görülen sinyal artışı da (pulvinar işareti) özgüllüğü yüksek bir bulgudur. CJH tanısında difüzyon ağırlıklı MRG'nin özgüllük ve duyarlılığı en yüksek teknik olduğu düşünülmektedir. Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) inceleme ve T2 ağırlıklı görüntüleme de sırasıyla özgüllüğü yüksek olan diğer MRG teknikleridir. Özellikle serebral korteksteki kurdele benzeri hiperintensite alanlarının (kortikal kurdele belirtisi) bu teknik ile daha iyi saptandığı belirtilmektedir. Difüzyon ağırlıklı MRG'nin hızlı seyreden demans bulguları ile başvuran hastalarda rutin olması gerektiği vurgulanmaktadır.^[15-18] Hastaların 13'ünde MRG bulgularında bozukluk saptandı. Dört hastada difüzyon kısıtlanması mevcuttu. Diğer hastalarda putamende ve kaudat nükleusta hiperintensite izlendi.

Creutzfeldt-Jacob Hastalığı tanısında EEG rutin laboratuvar incelemelerinden biridir. Özgüllüğü %74-94, duyarlılığı %64-67 oranında bildirilmiştir.^[19] Elektroensefalografide erken dönemde zemin ritminde yavaşlama gibi özgül olmayan bulgular görülebilir; buna karşılık hastalığın orta ve ileri dönemlerinde, tipik olan, 0.5-2 saniyede bir ortaya çıkan bifazik veya trifazik periyodik keskin dalga deşarjları belirir. Periyodik keskin dalga kompleksleri, sCJH olgularının %70'inde görülür.^[20,21] İlk EEG incelemesinde patoloji bulunmayabilir. Klinik şüphenin varlığında haftalık EEG çekimleri önemlidir. Hastaların 13'ünde EEG'de PKDK görülmüştür.

Creutzfeldt-Jacob Hastalığı olgularının BOS incelemelerinde 14.3.3 proteini, S-100 proteini, nöron spesifik enolaz bakılmasının hastalığın tanısının konmasında önemli yeri vardır. Bu testlerin duyarlılığı yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşüktür. Çünkü beyin hasarı olan diğer nörolojik hastalıklarda da yüksekliği bildirilmiştir.^[22] Hastaların 7'sinden BOS'de 14.3.3 proteini incelemesi istenmiş ve 6 hastada pozitif sonuç bulunmuştur. Daha önce kliniğimizden sunulan

ilk 3 olguda BOS'de 14.3.3 proteini istenmemiştir.

Hastalık hızla ilerleyerek ortalama 1 yılda ölümlü sonuçlanır. Kesin tanısı biyopsi veya otopsi ile konur.^[23] İki hastada beyin biyopsisi ile nöropatoloji gösterilmiştir. Hastaların 9'u ortalama 3 ayda yaşamını yitirmiştir. Bir hasta yaşamını sürdürürken, diğer hastalar takipten çıkmıştır.

Hızlı ilerleyen demans olgularında CJH tanısının akla gelmesi ve buna yönelik incelemelerin yapılması tanının konmasında önemlidir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Kaynaklar

1. Brandel JP, Delasnerie-Lauprêtre N, Laplanche JL, Hauw JJ, Alperovitch A. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease: effect of clinical criteria on incidence estimates. *Neurology* 2000;54(5):1095–9. [Crossref](#)
2. Gambetti P, Kong Q, Zou W, Parchi P, Chen SG. Sporadic and familial CJD: classification and characterisation. *Br Med Bull* 2003;66:213–39. [Crossref](#)
3. Jubelt B, Miller JR. Viral infections in Rowland LP: Merrit's Textbook of Neurology. Williams and Wilkins 1995;142–79.
4. Johnson RT. Prion diseases. *Lancet Neurol* 2005;4(10):635–42.
5. Bosque P. Molecular types of Creutzfeldt-Jakob disease: the strange diversity of prions. *Neurology* 2005;65(10):1520–1.
6. Collins SJ, Lawson VA, Masters CL. Transmissible spongiform encephalopathies. *Lancet* 2004;363(9402):51–61. [Crossref](#)
7. Van Everbroeck B, Pals P, Dziedzic T, Dom R, Godfraind C, Scot R, et al. Retrospective study of Creutzfeldt-Jakob disease in Belgium: neuropathological findings. *Acta Neuropathol* 2000;99(4):358–64. [Crossref](#)
8. Glatzel M, Stoek K, Seeger H, Lührs T, Aguzzi A. Human prion diseases: molecular and clinical aspects. *Arch Neurol* 2005;62(4):545–52. [Crossref](#)
9. Collinge J. Prion diseases of humans and animals: their causes and molecular basis. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:519–50.
10. Steinhoff BJ, Racker S, Herrendorf G, Poser S, Grosche S, Zerr I, et al. Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 1996;53(2):162–6.
11. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heineemann U, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2009;132(Pt 10):2659–68.
12. Yiğit A, Şener Ö, Avunduk M, Çağlar İ, Bacacı K. Creutzfeldt-Jakob hastalığı: Vaka takdimi. *Nöroloji* 1992;19:101–4.
13. Yiğit A, Demirci S, Mutluer N. Creutzfeldt-Jakob hastalığı: İki vaka takdimi ve Türkçe literatürün gözden geçirilmesi. *Türk Nörol Derg* 1995;1:91–4.
14. Paterson RW, Torres-Chae CC, Kuo AL, Ando T, Nguyen EA, Wong K, et al. Differential diagnosis of Jakob-Creutzfeldt disease. *Arch Neurol* 2012;69(12):1578–82. [Crossref](#)
15. Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, Fukushima R, Shibuya S, Sato Y, et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2004;63(3):443–9. [Crossref](#)
16. Young GS, Geschwind MD, Fischbein NJ, Martindale JL, Henry RG, Liu S, et al. Diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery imaging in Creutzfeldt-Jakob disease: high sensitivity and specificity for diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26(6):1551–62.
17. Ukişu R, Kushihashi T, Kitanosono T, Fujisawa H, Takenaka H, Ohgiya Y, et al. Serial diffusion-weighted MRI of Creutzfeldt-Jakob disease. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184(2):560–6. [Crossref](#)
18. Wile D, Dhaliwal H, Sarna JR, Molnar CP, Scott JN, Costello F, et al. Diaschisis as the presenting feature in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *JAMA Neurol* 2013;70(3):408–9. [Crossref](#)
19. Zerr I, Pocchiari M, Collins S, Brandel JP, de Pedro Cuesta J, Knight RS, et al. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000;55(6):811–5. [Crossref](#)
20. Wieser HG, Schindler K, Zumsteg D. EEG in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurophysiol* 2006;117(5):935–51.
21. Verma R, Junewar V, Sahu R. Creutzfeldt-Jakob disease presenting with visual symptoms: a case of the 'Heidenhain variant'. *BMJ Case Rep* 2013. [Crossref](#)
22. Poser S, Zerr I, Schroeter A, Otto M, Giese A, Steinhoff BJ, Kretschmar HA. Clinical and differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Virol Suppl* 2000;(16):153–9.
23. 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(5):597–602.