

Humane spongiforme encefalopathieën in Nederland

Maaïke Schuur, Casper Jansen, Annemieke J.M. Rozemuller, Willem A. van Gool en Cornelia M. van Duijn

Gerelateerd artikel: Ned Tijdschr Geneesk. 2009;153:A172

- De registratie van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJD) is centraal gecoördineerd in Nederland sinds 1997. Per jaar worden circa 35 meldingen gedaan.
- Alle patiënten met een mogelijke, waarschijnlijke of definitieve diagnose worden geregistreerd in een Europese database.
- Recent zijn er in het Verenigd Koninkrijk patiënten gediagnosticeerd met een transfusiegerelateerde vorm van CJD. In Nederland is dit tot op heden nog niet voorgekomen.
- Het blijft belangrijk patiënten met CJD te herkennen en centraal te registreren.

Sinds 10 jaar bestaat er een landelijke registratie van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJD). Alle patiënten bij wie de diagnose mogelijk, waarschijnlijk of zeker is, worden hier centraal geregistreerd en gevolgd. In verband met de ontdekking van het verband tussen boviene spongiforme encefalopathie (BSE) en de nieuwe variant van CJD bij de mens (vCJD) zijn vanaf 1 september 2002 de klassieke vorm van de ziekte en de variant opgenomen in groep B van de Infectieziektewet (www.ggd.nl/ggdnl/20116). Dat betekent dat er een meldingsplicht voor deze ziekten bestaat.

In dit artikel geven wij een overzicht van humane spongiforme encefalopathieën in Nederland. Recent heeft men in Engeland patiënten beschreven met CJD die hoogstwaarschijnlijk door bloedtransfusie is ontstaan,¹ en is in Nederland opnieuw een patiënt met vCJD gediagnosticeerd (www.cjd.ed.ac.uk). Dit zijn redenen om de bestaande richtlijnen en diagnostiek van CJD onder de loep te nemen.

PRIONZIEKTEN

Prionziekten of spongiforme encefalopathieën zijn zeldzame, fatale, neurodegeneratieve aandoeningen die zowel bij mensen als bij dieren voorkomen. Bij mensen worden prionziekten traditioneel onderverdeeld in CJD, de ziekte van Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), fatale familiale insomnia (FFI) en kuru.

Prionziekten onderscheiden zich van andere neurodegeneratieve aandoeningen doordat ze overdraagbaar zijn en zeer variabele klinische en pathologische kenmerken hebben. Het infectieuze agens bij prionziekten bestaat uit een abnormaal gevouwen vorm van het lichaamseigen prioneiwit (PrP^c), waarvoor de genetische code ligt op het prioneiwitgen *PRNP* op chromosoom 20. Het *PRNP* kent ter plaatse van codon 129 een normale variatie bij de codering voor methionine (M) dan wel valine (V). Dit

Erasmus MC, Landelijk Registratie Prionziekten,
Rotterdam.

Afd. Epidemiologie: drs. M. Schuur,
arts-onderzoeker (tevens: afd. Neurologie);

prof.dr. C.M. van Duijn, genetisch epidemioloog.

Universitair Medisch Centrum Utrecht,

Nederlands Surveillance Centrum voor

Prionziekten, afd. Pathologie, Utrecht.

Drs. C. Jansen, arts in opleiding tot patholoog;

prof.dr. A.J.M. Rozemuller, neuropatholoog.

Academisch Medisch Centrum/Universiteit van

Amsterdam, Landelijke Registratie Prionziekten,

afd. Neurologie, Amsterdam.

Prof.dr. W.A. van Gool, neuroloog.

Contactpersoon: prof.dr. C.M. van Duijn

(c.vanduijn@erasmusmc.nl).

genotype bepaalt voor een groot deel het klinisch beloop, maar ook het neuropathologisch beeld van CJD.^{2,3} De conversie van normaal PrP^c naar het pathologische proteaseresistente prioneiwit (PrP^{res} of PrP^{sc}) veroorzaakt ophoping van fibrillaire eiwitten en dat leidt uiteindelijk tot de dood van neuronen.

OORZAKEN: GENETISCH EN INFECTIEUS

Bij het indelen naar oorzaak kan men prionziekten onderscheiden in de sporadische of klassieke, de genetische of familiale, de iatrogene vorm, en de variantvorm die wordt veroorzaakt door BSE.

Sporadische variant. De sporadische vorm komt het frequentst voor, in 85% van de gevallen.² De pathogenese van deze aandoening is niet opgehelderd, maar vermoedelijk ligt een spontane conversie van PrP^c naar PrP^{res} hieraan ten grondslag.⁴ Het klinische beloop van sporadische CJD wordt gekenmerkt door snel progressieve cognitieve achteruitgang met geheugenstoornissen, cerebellaire ataxie en myoklonieën. De klachten ontstaan gemiddeld op middelbare leeftijd (65 jaar) en het beloop is snel progressief, waarbij de patiënt in 60% van de gevallen binnen 6 maanden overlijdt. Er kunnen echter ook specifieke kenmerken optreden, zoals door Jansen et al. beschreven is elders in dit tijdschrift.⁵ Patiënten met de sporadische vorm van de ziekte zijn vaker dan verwacht homozygoot voor de M-variant van *PRNP*.

Genetische vorm. Bij de familiair-genetische vorm, die wordt gezien bij 10-15% van de patiënten, is er meestal een autosomaal dominante overerving, waarbij een mutatie of insertie in *PRNP* de vormverandering van het prioneiwit induceert.

Iatrogene vorm. De iatrogene vormen worden veroorzaakt door toediening van met pathologisch prioneiwit besmette menselijke materialen.

Variantvorm van CJD gerelateerd aan BSE. vCJD onderscheidt zich wat betreft symptomen en neuropathologische bevindingen van sporadische CJD. vCJD is voor het eerst beschreven in 1996 en wordt hoogstwaarschijnlijk veroorzaakt door het eten van koeienvlees dat besmet is met BSE. De incidentie volgt het vóórkomen van BSE bij koeien en de distributie van Brits rundvlees en runderen over Europa in de jaren tachtig van de vorige eeuw.⁶ Op basis hiervan en omdat het aantal patiënten de laatste jaren afneemt, valt een grootschalige epidemie in Nederland niet te verwachten, hoewel de ziekte zich in de toekomst mogelijk nog bij enkele patiënten zal openbaren.

EPIDEMIOLOGIE

Wereldwijd zijn 208 patiënten overleden aan vCJD, van wie 167 in het Verenigd Koninkrijk (www.cjd.ed.ac.uk). In Nederland zijn tot op heden 3 patiënten met neuro-

pathologisch bevestigde vCJD gediagnosticeerd (www.rivm.nl/persberichten/2009/variant_creutzfeldt_jakob_2009.jsp). In vergelijking met de sporadische vorm treedt vCJD bij jongere patiënten op, namelijk op 26 jaar (mediaan; uitersten: 14-74), waarbij patiënten die besmet werden na transfusie zijn meegeteld. De ziekte kenmerkt zich door een begin met snel progressieve, ernstige psychiatrische symptomen, en neurologische verschijnselen die in een later stadium optreden, namelijk gemiddeld na 6 maanden. Met uitzondering van een door bloedtransfusie besmette patiënt uit het Verenigd Koninkrijk zijn alle vCJD-patiënten homozygoot voor de M-variant van *PRNP*. Vaak wordt vCJD pas na het ontstaan van neurologische symptomen en in een laat stadium van de ziekte herkend. De definitieve diagnose kan, net als bij sporadische CJD, alleen worden gesteld door middel van neuropathologisch onderzoek.

De diagnose 'CJD' heeft belangrijke consequenties voor de volksgezondheid: de ziekte kan worden overgedragen via weefsel- en orgaandonatie, voornamelijk cornea en dura mater, via chirurgische instrumenten en via lymforeticulair weefsel. Daarbij zijn er aanwijzingen dat transmissie van vCJD via bloedproducten waarschijnlijk is.^{1,7} In het Verenigd Koninkrijk zijn tot nu toe 3 patiënten met een transmissiegeïnduceerde vorm van CJD gediagnosticeerd.¹ Twee van deze patiënten, met een MM-genotype, kregen symptomen 17-40 maanden na het ontvangen van rode bloedcellen van donoren bij wie later neuropathologisch vCJD werd vastgesteld. De derde patiënt, met een MV-genotype, kreeg geen klinische symptomen, maar overleed ten gevolge van een niet-neurologische oorzaak na het ontvangen van een bloedtransfusie. Bij obductie werden prioneiwitten gevonden in de milt en lymfeklieren. In tegenstelling tot wat gebruikelijk is bij voedsel-

LEERPUNTEN

- De ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJD) is een zeldzame ziekte.
- Naar hun oorzaak kunnen 4 vormen worden onderscheiden: (a) sporadische CJD; (b) genetische CJD; (c) iatrogene CJD; en (d) variant-CJD gerelateerd aan boviene spongiforme encefalopathie (BSE).
- Vanwege de mogelijke consequenties voor de volksgezondheid is er een meldingsplicht voor deze ziekte.
- In Nederland bestaat sinds 1997 een Landelijke Registratie, bij het Erasmus MC in Rotterdam.
- Er zijn aanwijzingen dat variant-CJD kan worden overgedragen via bloedproducten.
- In Nederland zijn tot op heden geen gevallen bekend van variant-CJD die werden veroorzaakt nadat patiënten bloedproducten ontvangen hadden.

TABEL 1 Mortaliteit van humane spongiforme encefalopathieën in Nederland*

| | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 |
|---|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| totale aantal verwijzingen tot 1 januari 2009 | 30 | 40 | 46 | 41 | 32 | 36 | 32 | 37 | 38 | 46 | 37 | 37 |
| totale aantal patiënten met HSE† | 18 | 18 | 20 | 10 | 17 | 18 | 13 | 22 | 23 | 25 | 17 | 19 |
| totale aantal patiënten met CJD† | 18 | 18 | 20 | 10 | 16 | 18 | 13 | 21 | 22 | 25 | 17 | 19 |
| diagnose zeker | 17 | 15 | 19 | 5 | 11 | 13 | 7 | 15 | 19 | 21 | 14 | 13 |
| diagnose waarschijnlijk | 1 | 3 | 1 | 5 | 5 | 5 | 6 | 6 | 3 | 4 | 3 | 6 |
| vorm van CJD; n | | | | | | | | | | | | |
| sporadische | 18 | 17 | 19 | 10 | 14 | 18 | 12 | 20 | 21 | 22 | 15 | 17 |
| familiaire | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 1 |
| iatrogene | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| nieuwe variant | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| totale aantal patiënten met GSS | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| totale aantal patiënten met FFI | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| mortaliteit‡ | | | | | | | | | | | | |
| HSE | 1,20 | 1,20 | 1,30 | 0,63 | 1,07 | 1,13 | 0,81 | 1,34 | 1,41 | 1,53 | 1,04 | 1,16 |
| sporadische vorm van CJD | 1,20 | 1,13 | 1,24 | 0,63 | 0,88 | 1,13 | 0,75 | 1,22 | 1,28 | 1,34 | 0,92 | 1,04 |

HSE = humane spongiforme encefalopathie; CJD = ziekte van Creutzfeldt-Jakob; GSS = syndroom van Gerstmann-Sträussler-Scheinker; FFI = fatale familiale insomnie.

*Het aantal patiënten kan worden aangepast na aanmelding van historische gevallen.

†Alleen 'zekere' en 'waarschijnlijke' diagnose.

‡Per miljoen inwoners per jaar.

gerelateerde gevallen van vCJD, waren al deze transfusie-gerelateerde patiënten ouder dan 60 jaar.¹

Tot op heden is niet vastgesteld dat ook andere vormen van CJD via bloed overgedragen kunnen worden. De Gezondheidsraad heeft naar aanleiding van de nieuwe transmissieroute via bloed een signalement gepubliceerd met daarin de voor- en nadelen van een eventuele verplichte vCJD-test voor bloeddonoren, mocht die in de toekomst beschikbaar zijn.⁸ Te denken valt aan het routinematig testen van tonsilmateriaal op afwijkende prioneiwitten of het aantonen van PrP^{res} in gedoneerd bloed. Tot op heden zijn er echter geen sensitiviteits- en specificiteitsbepalingen van deze tests en is de praktische en technische toepasbaarheid niet haalbaar. Bovendien kleven er ethische bezwaren aan het testen van donoren voor een ziekte waarvoor geen behandeling is.

TRANSMISSIE TEGENGAAN

In Nederland is een aantal maatregelen genomen om de kans op transmissie van CJD via bloed te verkleinen. Zo worden alle personen met een verhoogde kans op CJD uitgesloten van bloeddonatie. Het gaat om mensen van wie bekend is dat ze in het verleden behandeld zijn met humaan groeihormoon en mensen met eerstegraadsfamilieleden bij wie CJD is gediagnosticeerd. Ook mensen die sinds 1980 6 maanden of langer in het Verenigd Koninkrijk hebben gewoond of sindsdien zelf bloed heb-

TABEL 2 Verloop van de melding bij de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJD)

voldoet patiënt aan de diagnostische criteria voor CJD?

neurologische symptomen (zie tabel 3)
eeg (zie tabel 3)

liquoronderzoek

14-3-3-eiwit (Academisch Medisch Centrum (AMC), Amsterdam; Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen)

cytologisch onderzoek (Universitair Medisch Centrum Utrecht)

MRI, eventueel laten beoordelen op de afdeling Neurologie van het AMC te Amsterdam

aanvullende diagnostiek

genotypering van codon 129 (afdeling Genetische Epidemiologie, Erasmus MC, Rotterdam)

mutatiescreening bij vermoeden van familiale CJD (AMC, Amsterdam)

bij vermoeden van de variante vorm van CJD: ambulante patiënten verwijzen naar de afdeling Neurologie, AMC, Amsterdam

indien patiënt voldoet aan de criteria voor 'waarschijnlijke' of 'zekere' CJD

patiënt melden bij de Landelijk Registratie Prionziekten, afdeling Genetische Epidemiologie, Erasmus MC, Rotterdam

indien de familie instemt met post-mortemonderzoek, patiënt aanmelden bij het Surveillancecentrum voor Prionziekten, afdeling Pathologie, van het UMC Utrecht

ben ontvangen zijn uitgesloten van donatie. Verder worden bloedproducten bedoeld voor transfusie gezuiverd van leukocyten.⁹

TABEL 3 Diagnostische criteria voor de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJD) (www.cjd.ed.ac.uk/criteria.htm)

sporadische vorm

- I progressieve dementie
 - II
 - a. myoclonus
 - b. visuele of cerebellaire stoornissen
 - c. piramidale of extrapiramidale kenmerken
 - d. akinetisch mutisme
 - III typische eeg-afwijkingen*
 - IV liquor: positieve uitslag van de test op 14-3-3-eiwit
- 1.1 **diagnose 'zeker'**: neuropathologische bevestiging
 - 1.2 **diagnose 'waarschijnlijk'**: I + 2 criteria uit II + III of diagnose 'mogelijk' + IV
 - 1.3 **diagnose 'mogelijk'**: I + 2 criteria uit II + duur < 2 jaar

iatrogene vorm

- 2.1 **diagnose 'zeker'**: zekere CJD met een bekende risicofactor
- 2.2 **diagnose 'waarschijnlijk'**:
 - 2.2.1: progressief cerebellaair syndroom bij patiënten die in het verleden humaan groeihormoon ontvangen hebben
 - 2.2.2: waarschijnlijk CJD met een bekende risicofactor

genetische vorm

- 3.1 **diagnose 'zeker'**: zeker prionziekte met daarbij zeker of waarschijnlijk prionziekte bij een eerstegraadsfamilielid
- 3.2 **diagnose 'waarschijnlijk'**:
 - 3.2.1: waarschijnlijk prionziekte met daarbij zeker of waarschijnlijk prionziekte bij een eerstegraadsfamilielid
 - 3.2.2: progressieve neuropsychiatrische aandoening met specifieke mutatie in het *PRNP*-gen

variantvorm

- I
 - a. progressieve neuropsychiatrische stoornis
 - b. ziekte duur > 6 maanden
 - c. routineonderzoek geeft geen aanwijzing voor een alternatieve diagnose
 - d. in voorgeschiedenis geen iatrogene blootstelling
 - II
 - a. vroege psychiatrische symptomen†
 - b. aanhoudende pijnlijke sensibele symptomen‡
 - c. ataxie
 - d. myoclonus of chorea of dystonie
 - e. dementie
 - III
 - a. eeg afwijkend, maar niet typisch zoals bij sporadische CJD
 - b. MRI: bilaterale hyperintensiteiten in de thalamus
- 4.1 **diagnose 'zeker'**: Ia + neuropathologische bevestiging
 - 4.2 **diagnose 'waarschijnlijk'**: I + 4 criteria uit II + IIIa + IIIb
 - 4.3 **diagnose 'mogelijk'**: I + 4 criteria uit II + IIIa

*Generaliseerde bilaterale periodieke complexen met scherpe golven, met een frequentie van ongeveer 1 Hz.

†Depressie, angst, apathie, teruggetrokken gedrag, wanen.

‡Pijn en/of dysesthesie.

MELDINGSPROCEDURE

Het aantal meldingen van CJD per jaar in Nederland is ongeveer 35. De mortaliteit van CJD is gemiddeld 1,1 per miljoen inwoners per jaar, gemeten over de periode 1997-2008. In tabel 1 wordt de mortaliteit in Nederland ten gevolge van spongiforme encefalopathieën samengevat voor die periode.

Bij ongeveer de helft van de meldingen die jaarlijks worden gedaan, gaat het uiteindelijk niet om CJD. Enerzijds gaat het om patiënten die bij melding niet voldoen aan de klinische criteria voor CJD, anderzijds om patiënten bij wie na aanvullend klinisch of pathologisch onderzoek een andere diagnose wordt gesteld. De meest voorkomende differentiaaldiagnoses worden door Jansen et al. elders in dit tijdschrift besproken.⁵

De huidige organisatie van de landelijke registratie is zoals men in 1997 van de vorige eeuw heeft afgesproken. De meldingsprocedure voor CJD betreft alle vormen van CJD en wijkt af van die van andere meldingsplichtige aandoeningen (tabel 2). De behandelend arts meldt het eerst bij het Landelijk Registratiecentrum van het Erasmus Universitair Medisch Centrum te Rotterdam (www.rivm.nl/cib/binaries/vCJD%20draaiboek%20maart%202006%20def_tcm92-33370.pdf), dat niet alleen de wettelijk verplichte registratie uitvoert, maar ook een adviseerende rol heeft als expertisecentrum. Na melding wordt op basis van de verzamelde klinische gegevens bepaald om welk type CJD het gaat. Patiënten worden hiervoor geclassificeerd volgens standaard diagnostische criteria, weergegeven in tabel 3.^{10,11}

Elke casus wordt in een Europese database opgenomen. Patiënten die gemeld moeten worden zijn patiënten met een waarschijnlijke of zekere CJD. De melding dient binnen 2 werkdagen na het vermoeden dan wel vaststelling van de diagnose te worden gedaan. Het Landelijk Registratiecentrum zal vervolgens binnen 2 werkdagen de melding anoniem, en in het geval van vCJD op naam, doorgeven aan het bureau Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI). Het LCI zal de arts Infectieziekten van de GGD op de hoogte stellen.

Een medewerker van het Landelijk Registratiecentrum zal vervolgens, als de familie toestemt met nader onderzoek, op zo kort mogelijke termijn de patiënt bezoeken. Hierbij zal voorlichting worden gegeven over CJD en zal de noodzaak van obductie worden benadrukt. Verder zal er een vragenlijst worden doorgenomen en bloed worden afgenomen voor genetisch onderzoek. Dit genetisch onderzoek houdt onder andere de bepaling van het codon 129-genotype in, omdat dit gen een cruciale rol speelt voor het subtyperen van de ziekte. Uitslagen van overige genetische bepalingen kunnen niet direct aan de behandelend arts of familieleden worden medegedeeld; hiervoor

is verwijzing naar een klinisch-genetisch centrum nodig. Indien er toestemming is gegeven voor obductie, zal die plaatsvinden in het surveillancecentrum voor prionziekten, onderdeel van de afdeling Pathologie van het Universitair Medisch Centrum in Utrecht. Bij een vermoeden van vCJD kan in het belang van de volksgezondheid om obductie worden verzocht door de hoofdinspecteur Volksgezondheid.

Met het doel de diagnostiek te standaardiseren is het raadzaam om patiënten bij wie klinisch vCJD vermoed wordt te verwijzen naar de afdeling Neurologie van het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam, als de toestand van de patiënt dit toelaat. Zo kan dan in samenwerking met het Landelijk Registratiecentrum het ziektebeloop vastgesteld en gevolgd worden. Bovendien is alleen op deze manier een optimale evaluatie van de expositie aan risicofactoren mogelijk alsook een risico-evaluatie van de besmetting van andere personen via dezelfde bron of via de patiënt.

CONCLUSIE

De ziekte van Creutzfeldt-Jakob is een zeer zeldzame aandoening, maar voortzetting van de intensieve monitoring van vCJD in Nederland blijft noodzakelijk vanwege de overdraagbaarheid, recente aanwijzingen dat transmissie via bloedproducten plaats kan vinden en de diagnose van nieuwe patiënten met vCJD in Europa. Ook patiënten met de sporadische, klassieke vorm van CJD moeten om bovengenoemde redenen nauwgezet gevolgd worden. Daarbij is onze indruk dat op deze wijze wellicht nieuwe varianten of atypische vormen kunnen worden vastgesteld.

Het is van groot belang om bij een vermoeden van CJD deze op zo kort mogelijke termijn te melden aan het Landelijk Registratiecentrum. Tevens dient men zo snel mogelijk na te gaan of er bloedproducten gedoneerd of ontvangen zijn. Hoewel de melding verplicht is, werken vrijwel alle ziekenhuizen en betrokken instituten vrijwillig mee door aanvullende gegevens ter beschikking te stellen. Vrijwilligheid van deelname is het uitgangspunt van het Landelijk Registratiecentrum. Het LCI kan in uiterste gevallen worden ingeschakeld om de gegevens ter beschikking te krijgen via dwang. In de praktijk komt dit vrijwel nooit voor.

Meer informatie: www.epib.nl/geneticepi/cjd, www.rivm.nl/cib/infectieziekten en www.umcutrecht.nl/subsite/pathology/Diagnostics/CJD--Creutzfeldt-Jakobs-Disease.htm.

Verder:

Landelijke Registratie Prionziekten, afdeling Epidemiologie, Erasmus MC, Rotterdam, telefoon: 010-7043391/010-7043365.

Surveillance Centrum voor Prionziekten, afdeling Pathologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, telefoon: 088-7557659.

Academisch Medisch Centrum, afdeling Neurologie, Amsterdam.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: het Landelijk Registratiecentrum Prionziekten wordt financieel mogelijk gemaakt door het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

Aanvaard op 26 maart 2009

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2009;153:A173

 [Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

LITERATUUR

- Hewitt PE, Llewelyn CA, Mackenzie J, Will RG. Creutzfeldt-jakob disease and blood transfusion: results of the UK transfusion medicine epidemiological review study. *Vox Sang.* 2006;91:221-30.
- Knight R. Creutzfeldt-Jakob disease: a rare cause of dementia in elderly persons. *Clin Infect Dis.* 2006;43:340-6.
- Collins SJ, Sanchez-Juan P, Masters CL, Klug GM, van Duijn C, Poleggi A, et al. Determinants of diagnostic investigation sensitivities across the clinical spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain.* 2006;129:2278-87.
- Prusiner SB. Prions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:13363-83.
- Jansen C, Schuur M, Spliet WGM, van Gool WA, van Duijn CM, Rozemuller AJM. Elf jaar obducties wegens de ziekte van Creutzfeldt-Jakob in Nederland. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2009;153:A172.
- Sanchez-Juan P, Cousens SN, Will RG, van Duijn CM. Source of variant Creutzfeldt-Jakob disease outside united kingdom. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:1166-9.
- Ludlam CA, Turner ML. Managing the risk of transmission of variant Creutzfeldt Jakob disease by blood products. *Br J Haematol.* 2006;132:13-24.
- Testen van bloeddonors op variant creutzfeldt-jakob? Signalering ethiek en gezondheid. *Gezondheidsraad* 2006/2.
- Variant van de ziekte van creutzfeldt-jakob en bloedtransfusie. *Gezondheidsraad*, 2001.
- 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;55:811-5.
- Zerr I, Poser S. Clinical diagnosis and differential diagnosis of cjd and vcjd. With special emphasis on laboratory tests. *APMIS.* 2002;110:88-98.