

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob por RMI: alteración cortical como signo temprano de la enfermedad

María Fernanda Markarian, Adriana Ojeda, Ana María Uriarte

Resumen

Se estudió por RMI un paciente de 59 años con diagnóstico probable de Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob desde el inicio de sus síntomas. El paciente comienza con un cuadro de leve deterioro cognitivo. En una primera resonancia en secuencias FLAIR se visualiza hiperintensidad cortical a predominio de hemisferio izquierdo, no observándose en FSE T 2. Se hace más significativa en nueva resonancia en FLAIR y Difusión, con aparición de hiperintensidad en cabeza de ambos caudados y rápido deterioro cognitivo, alteraciones visuales, aparición de signos piramidales y extrapiramidales, convulsiones y mioclonias y mutismo. Con la acen tuación de las alteraciones corticales -y en los ganglios de la base en una tercera resonancia-, el paciente transforma su ECG de ritmo lento a un ritmo de punta-onda bifásico y trifásico. A 3 meses de la primera resonancia, nuevas imágenes muestran atrofia e importante hiperintensidad cortical y en ganglios de la base. En conclusión, las secuencias FLAIR y Difusión serían más sensibles que las secuencias T2 en la detección del aumento de intensidad de señal en la corteza cerebral, siendo un indicio diagnóstico temprano de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Palabras claves: Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Hiperintensidad cortical. RMI Difusión.

Abstract

Creutzfeldt-Jakob disease by MRI: Cortical alteration as early sign disease

A 59-year-old man with probable Creutzfeldt-Jakob disease was studied from early symptoms. The patient manifested mild cognitive impairment. The first magnetic resonance showed hyperintense signal cortical abnormalities in FLAIR sequence predominantly in left hemisphere, FSE T2 no showed abnormalities. In other resonance those abnormalities were more significant and appeared head of the caudate nucleus abnormalities in FLAIR and Diffusion-weighted, the patient began with rapidly progressing impairment, visual disturbance, pyramidal and extrapyramidal signs, seizures, myoclonus and mutism. The third resonance revealed cortical and basal ganglia high signal intensity abnormalities and the patient transformed slowing EEG to biphasic and triphasic sharp-waves. Three months later news images showed atrophy and very high signal intensity in cortical and basal ganglia. In conclusion: FLAIR and Diffusion-weighted sequences may be more sensitivity than T2 sequence, may be an early diagnostic clue of Creutzfeldt-Jakob.

Key words: Creutzfeldt-Jakob disease. Cortical hyperintensity. MRI Diffusion.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es una encefalopatía humana subaguda y progresiva asociada con una degeneración espongiiforme del sistema nervioso central. La ECJ pertenece al grupo de encefalopatías espongiiformes transmisibles con un metabolismo aberrante de las proteínas priones⁽¹⁻³⁾. Su mecanismo fisiopatológico no se conoce claramente, pero se piensa que esta neurodegeneración está relacionada con la acumulación de proteínas priónicas alteradas^(4,5).

Puede presentarse en forma esporádica, pero también existen formas iatrogénicas, familiares y la denominada variante de ECJ, relacionada con la encefalopatía espongiiforme bovina. Se presenta con una incidencia aproximada de un caso por millón de habitantes y año⁽⁶⁾. Afecta a adultos mayores. La enfermedad se caracteriza por demencia progresiva, ataxia, mioclonus y otros déficits neurológicos, como trastornos

visuales^(7,8). Su pronóstico es letal, habitualmente en pocos meses^(4,9,10).

El diagnóstico se basa en el cuadro clínico, el hallazgo de complejos punta-onda bifásicos o trifásicos en el electroencefalograma (EEG)⁽¹¹⁾ y en la detección de la proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo (LCR)^(12,13). Sin embargo, estos hallazgos no siempre se encuentran en pacientes con ECJ, especialmente en el curso temprano de la enfermedad⁽¹⁴⁾.

El diagnóstico definitivo solo se puede establecer basándose en los hallazgos neuropatológicos, que muestran pérdida neuronal, gliosis y cambio espongiiforme, junto con la detección de la proteína priónica patológica utilizando técnicas inmunohistoquímicas⁽⁶⁾.

Los hallazgos en resonancia magnética (RM) de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que han sido descritos previamente son: áreas de señal de intensidad anormal en la corteza cerebral y en los ganglios de la base y atrofia cerebral rápidamente progresiva en

secuencia potenciada en T2 ⁽¹⁵⁾. Muchos trabajos sugieren que la hiperintensidad difusa en los ganglios de la base en secuencia potenciada en T2, bilateral y simétrica podría ser un signo específico de ECJ ^(16, 17). Comparando las imágenes en T2 y en FLAIR, estas últimas muestran más claramente las lesiones en la corteza cerebral y en los ganglios de la base ⁽¹⁸⁾. Sin embargo, el diagnóstico temprano con secuencias de RM convencionales en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es extremadamente difícil ⁽¹⁵⁾.

Las imágenes de secuencia de Difusión también presentan anomalías ⁽¹⁹⁾, con un marcado aumento de la intensidad de la señal en los ganglios de la base y áreas corticales, con mayor sensibilidad que las secuencias T2 y FLAIR, y podrían ser de utilidad en el diagnóstico temprano de ECJ ⁽⁸⁾.

En el presente caso, mostramos los cambios cronológicos por RM de un paciente con diagnóstico probable (clínica y alteraciones en EEG) de Creutzfeldt-Jakob desde el inicio de los síntomas, con manifestación temprana de alteración de la señal de intensidad en la corteza cerebral.

PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente masculino de 59 años, con antecedentes de accidente cerebro-vascular (ACV) de 10 años atrás, que consultó por cuadro de deterioro cognitivo. Se le realizó resonancia en equipo abierto (Philips Outlook 0,23T), con secuencias FSE T2 Y FLAIR, observándose en ambas pequeñas áreas hiperintensas subcorticales bifrontales, córtico- subcortical izquierda y cortical frontal derecha, que se interpretaron como lesiones de aspecto vascular. En la secuencia FLAIR se logró identificar hiperintensidad cortical en lóbulo temporal (Fig. 1) y en giro pre y post central, giro parietal superior, corteza occipital izquierda y giro temporal inferior derecho, amígdala e hipocampo izquierdo, no observándose

dichas alteraciones en secuencias FSE T2 (Fig. 2).

A los 15 días, el paciente comenzó con alteraciones visuales y un cuadro de deterioro cognitivo rápidamente progresivo; 5 días después se decidió su internación. El paciente agregó signos piramidales y extrapiramidales, convulsiones, mioclonias, trastornos en el habla, llegando a un cuadro de afasia, y comenzando también con incontinencia de esfínteres. El electroencefalograma mostró ritmo lento.

Se planteó un posible diagnóstico de Creutzfeldt-Jacob.

Se realizó una nueva resonancia en equipo de alto campo (GE Horizon LX Signa 1,5 T), agregándose a las secuencias convencionales, imágenes de Difusión. Se observaron en las secuencias FSE T2 y FLAIR las mismas lesiones visualizadas en el examen previo. La secuencia FLAIR mostró hiperintensidad cortical con mayor compromiso de hemisferio izquierdo, corteza temporal e hipocampo, corteza occipital, ínsula paracentral izquierda, hiperintensidad en corteza frontal, cingular anterior y parietal bilateral mayor a izquierda y en corteza de giro inferior temporal derecho (Fig. 3). La secuencia FSE T2 mostró leve hiperintensidad en forma poco definida (Fig. 4).

En la secuencia de Difusión se identificaron con mayor claridad las lesiones corticales bilaterales (Fig. 5).

En FLAIR se observó leve hiperintensidad en cabeza de ambos núcleos caudados (Fig. 6), más evidente en secuencia de Difusión (Fig. 7), siendo menos significativo en FSE T2 (Fig. 8).

En el transcurso de 20 días el paciente transformó su electroencefalograma a un patrón de punta-onda bifásico y trifásico, no revirtiendo su estado clínico. El análisis del líquido cefalorraquídeo fue negativo para proteínas 14-3-3. El paciente es considerado con diagnóstico probable de enfermedad de Creutzfeldt-Jakobs [demencia progresiva y al menos 2 de 4 características clínicas (mioclonus, signos visuales o cerebelosos, signos piramidales o extrapiramidales, mutis-

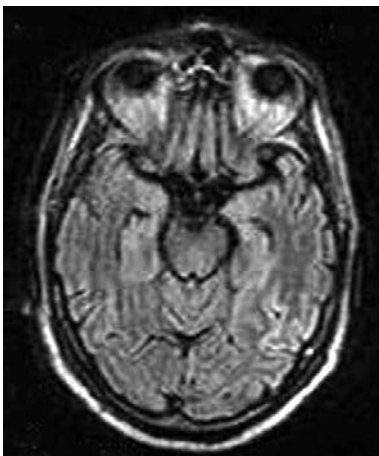


Fig. 1. Axial FLAIR. Hiperintensidad cortical en lóbulo temporal e hipocampo izquierdo. Hiperintensidad en giro inferior temporal derecho.

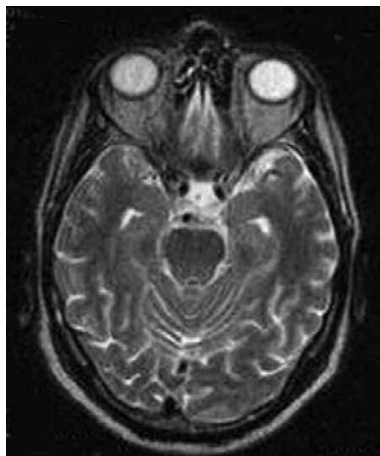


Fig. 2. Axial FSE T2. No se observan alteraciones.

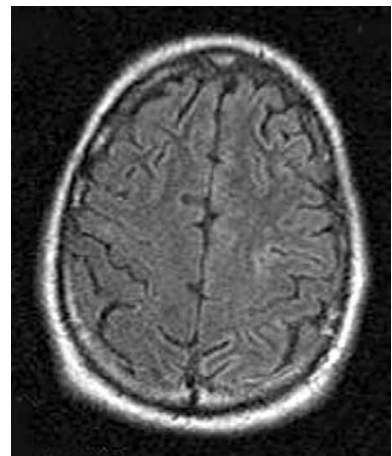


Fig. 3. Axial FLAIR. Hiperintensidad cortical en giro pre y post central izquierdo, parietal superior y frontal bilateral y paracentral izquierdo.

mo akinético) y alteraciones en el EEG].

Se realizó otra resonancia, observándose en forma más significativa las lesiones corticales bilaterales, tanto en secuencias FLAIR, Difusión, como en secuencia FSE T2, agregándose mayor hiperintensidad en la cabeza y cuerpo del núcleo caudado en forma bilateral, y ambos putámenes (Fig. 9, 10, 11).

Un mes más tarde, se le practicó al paciente una cuarta resonancia, observándose mayor aumento de la hiperintensidad cortical bilateral en ambos caudados y ambos putámenes en secuencias FSE T2, FLAIR y Difusión (Fig. 12,13 14). La secuencia T1 mostró hiperintensidad en ambos putámenes.

Se observó una importante atrofia cortical, aumento de las cavidades ventriculares en forma global e importante atrofia de ambos hemisferios cerebelosos y en vermis.

El paciente falleció 20 días después del último estudio de resonancia.

DISCUSIÓN

La clásica tríada de síntomas incluye la demencia rápidamente progresiva, descargas sincrónicas periódicas en el EEG y mioclonias. No todos los componentes de esta tríada pueden estar presentes, especialmente en un curso temprano de la enfermedad de ECJ, lo que dificulta el diagnóstico precoz. Datos de laboratorio, tales como elevados niveles de proteína 14-3-3⁽²⁰⁾ o enolasa neurona-específica⁽²¹⁾ en el LCR, son conocidos por ser útiles en el diagnóstico de ECJ⁽¹⁴⁾.

El cuadro clínico de la enfermedad no es específico y los hallazgos electroencefalográficos y la proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo (LCR) no siempre están presentes, por lo que el diagnóstico *ante mortem* en muchas ocasiones constituye un problema. Tradicionalmente, las técnicas de neuroimagen, como la tomografía computada (TC) o la resonancia magnética craneal, se han utilizado para descartar la existen-

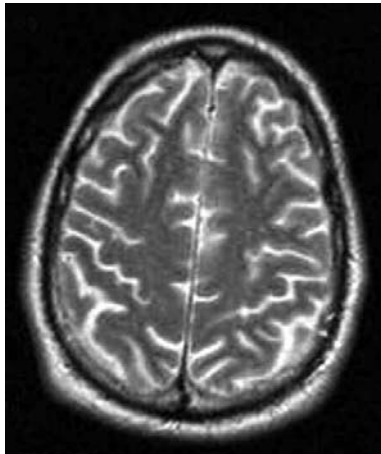


Fig. 4. Axial FSE T2. Leve hiperintensidad cortical en giro pre y post central izquierdo, parietal superior y frontal bilateral y paracentral izquierdo.

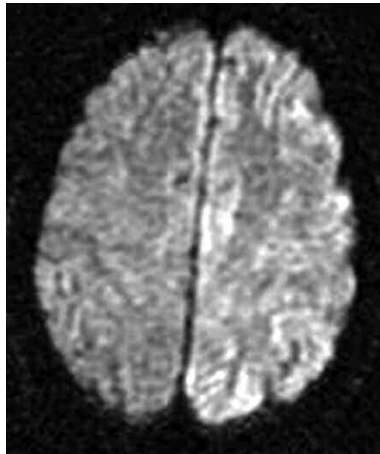


Fig. 5. Difusión. Marcada hiperintensidad cortical en giro pre y postcentral izquierdo, parietal superior y frontal bilateral y paracentral izquierdo.

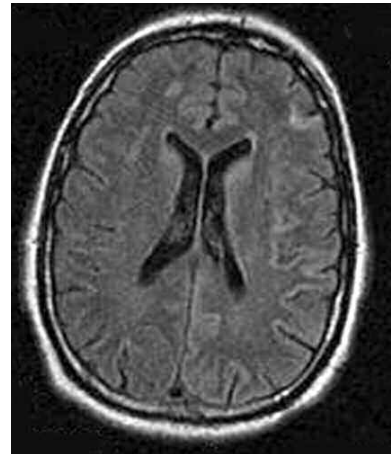


Fig. 6. Axial FLAIR. Hiperintensidad cortical y en cabeza de ambos núcleos caudados.

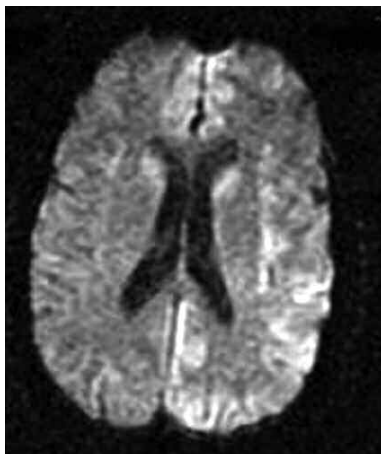


Fig. 7. Difusión. Marcada hiperintensidad cortical y en cabeza de ambos núcleos caudados.

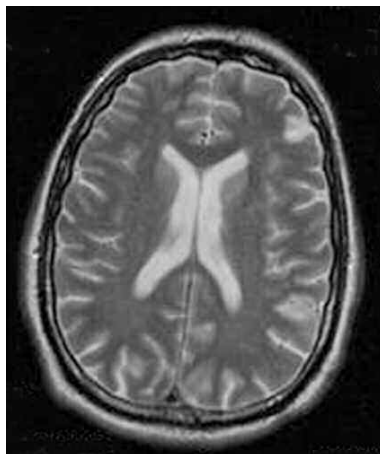


Fig. 8. Axial FSE T2. Leve hiperintensidad cortical y en cabeza de ambos núcleos caudados.



Fig. 9. Axial FLAIR. hiperintensidad cortical difusa en cabeza de ambos núcleos caudados y ambos putámenes.

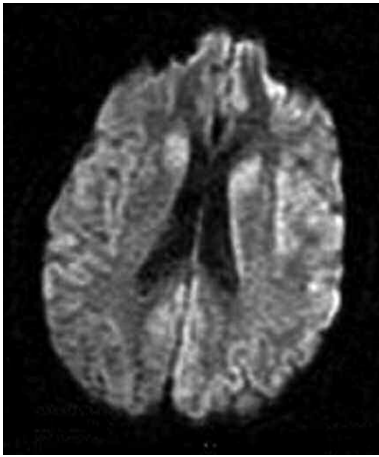


Fig. 10. Difusión. Marcada hiperintensidad cortical difusa y en cabeza de ambos núcleos caudados y ambos putámenes.

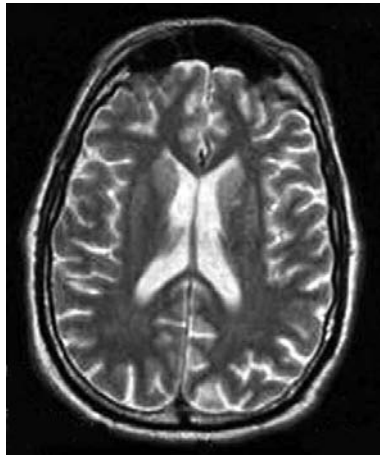


Fig. 11. Axial FSE T2. Hiperintensidad en cabeza de núcleos caudados y putámenes y leve hiperintensidad cortical difusa.



Fig. 12. Axial FSE T2. Hiperintensidad en cabeza de núcleos caudados y putámenes y moderada hiperintensidad cortical difusa.

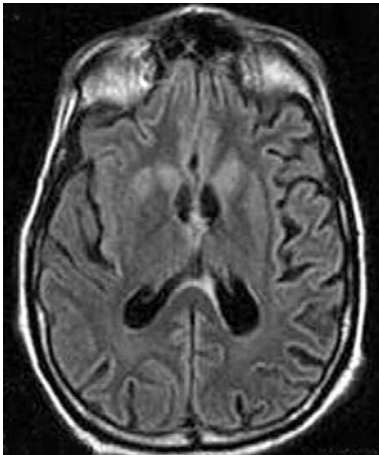


Fig. 13. Axial FLAIR. Marcada hiperintensidad cortical en núcleos caudados y putámenes.

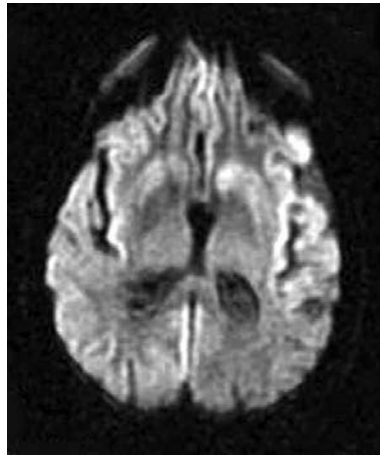


Fig. 14. Difusión. Marcada hiperintensidad cortical difusa bilateral en núcleos caudados y putámenes. Tercer ventrículo aumentado de tamaño.

cia de otros procesos. Sin embargo, en los últimos años, esta postura está cambiando hacia la obtención de "hallazgos positivos" en la neuroimagen de estos pacientes⁽⁶⁾.

Anteriormente fueron descriptas alteraciones en la resonancia magnética cerebral en secuencias convencionales de pacientes con ECJ, las que incluían fundamentalmente atrofia cerebral e hiperintensidad en los ganglios basales y/o a nivel cortical en secuencias T2 y FLAIR^(22, 23).

El grado de atrofia de la corteza y los ganglios de la base estaría correlacionado con el tiempo de manifestación de la enfermedad. En pacientes sin atrofia, la duración de la enfermedad podría ser probablemente muy corta para que se desarrolle atrofia de la sustancia gris y degeneración walleriana. En pacientes con un curso largo de la enfermedad habría atrofia progresiva de los ganglios de la base y de la corteza cerebral.

Los cambios de la señal de intensidad en la corteza cerebral son más difíciles de apreciar que en los

ganglios de la base, los que están rodeados de sustancia blanca no afectada y representan un mayor volumen de sustancia gris. Esta diferencia podría hacer que la alteración de la señal de intensidad en imágenes de RM sea más obvia en los ganglios de la base⁽²⁴⁾.

Las imágenes en FLAIR tienden a revelar anomalías corticales que podrían ayudar a detectar lesiones que no se visualizan en imágenes potenciadas en T2^(15, 25). Desde finales de los años 80, la literatura en imágenes RM de ECJ puede dividirse en aquella con registros previos a la secuencia FLAIR, los que mostraban baja sensibilidad en las imágenes de rutina para la Enfermedad de Creutzfeldt- Jakob; en aquella con un aumento significativo de la sensibilidad con la introducción de la secuencia FLAIR; finalmente, la que registra una sensibilidad aún mayor con el uso de la secuencia Difusión.

Una extensa hiperintensidad anormal en la sustancia gris cortical en secuencias FLAIR y Difusión, particularmente acompañada de alteraciones estriales con

o sin anomalías talámicas, es fuertemente sugestivas de ECJ. Anomalías visualizadas solamente en imágenes FLAIR y no en Difusión son atípicas para ECJ y podrían sugerir un diagnóstico alternativo⁽²⁵⁾.

Takaki et al. mostraron que las imágenes de Difusión fueron superiores o al menos iguales a las imágenes FLAIR en determinadas lesiones, especialmente en la corteza. Sin las imágenes de Difusión, algunas de las lesiones podrían no haberse visualizado, sugiriendo que una de las razones de su superioridad, en comparación con las imágenes FLAIR, podría ser el alto ratio señal /ruido. Otra ventaja de la Difusión es su corto tiempo de adquisición, siendo más efectiva en la eliminación de artefactos de movimiento. Las imágenes de Difusión tienen un valor considerable en exámenes de pacientes que presentan descargas mioclónicas -como ocurre en ECJ-, las que pueden ser causa de artefactos de movimiento⁽¹⁴⁾.

Las anomalías en imágenes potenciadas en Difusión registradas en la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob incluyen regiones de alta intensidad de señal anormales en la corteza, núcleo caudado, putamen y tálamo, con una patente de distribución que no se correlaciona con la distribución vascular. En un estadio temprano de la enfermedad, las alteraciones de la señal de intensidad son observadas con mayor frecuencia en la corteza^(14, 26), pueden ser unilaterales o bilaterales, difusas o focales y simétricas o asimétricas. En los ganglios de la base, las anomalías pueden ser unilaterales o bilaterales y el núcleo caudado está más frecuentemente afectado. Algunos autores han sugerido que los hallazgos en las imágenes de Difusión podrían ser característicos de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, pudiendo proveer un indicio diagnóstico antes de manifestarse la atrofia cerebral y observarse anomalías en la señal de intensidad en secuencia T2 de RM^(27, 28).

La mayoría de las descripciones de pacientes con ECJ que han mostrado alteraciones corticales en la secuencia de Difusión han presentado habitualmente alteraciones en la señal de los ganglios de la base, sobre todo en las RM realizadas en fases avanzadas de la enfermedad^(27, 29-34). Es raro, por otra parte, encontrar estudios en los que la hiperintensidad se limite exclusivamente a las zonas corticales, sin afectación de los ganglios de la base hasta fases avanzadas. Esta cuestión es importante, porque es probable que la mayor ventaja de las secuencias de Difusión frente a las secuencias T2 o FLAIR sea su mayor sensibilidad para la detección de alteraciones corticales⁽⁶⁾.

La secuencia de Difusión es la única técnica de RM que provee imágenes en las cuales el contraste depende del movimiento de las moléculas de agua, que podría ser sustancialmente alterado en patologías que causan cambios en la viscosidad de los fluidos intra y extracelulares o cambios en los constituyentes de la membrana⁽¹⁵⁾. Pareciera que la alteración de la señal en Difusión observada en los pacientes con ECJ puede corresponder histopatológicamente a la pérdida de la

citoarquitectura, la pérdida neuronal y a los cambios espongiiformes^(29, 30, 33, 34). La Difusión de las moléculas de agua podría estar reducida por la compartimentación en vacuolas que se observa en el denominado cambio espongiiforme⁽⁶⁾.

Los hallazgos en las RM de nuestro paciente se correlacionaron con la evolución de su cuadro clínico, mostrando un predominio de afectación cortical desde un estadio temprano, siendo observada más claramente en secuencias FLAIR y aún más con Difusión, hasta un marcado compromiso de ganglios de la base, cortical y la presencia de atrofia supra-infratentorial en su estadio terminal. No se observó correlación con la aparición de los signos y síntomas y con la alteración del electroencefalograma, registrándose alteraciones difusas corticales antes de sus manifestaciones clínico- diagnósticas.

CONCLUSIÓN

Las secuencias de Difusión y FLAIR serían más sensibles que las secuencias T2 en detectar el aumento de la intensidad de la señal en la corteza cerebral, siendo un indicio temprano de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob.

Bibliografía

- Collinge J. Human prion diseases: etiology and clinical features. In: Growdon JH, Rossor MN, eds. The dementias. Boston: Butterworth Heineman, 1998. p.113-49.
- Johnson RT, Gibbs CJ. Medical progress: ECJ and related transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1998;339:994-2004.
- Prusiner SB, Hsiao KK. Human prion disease. *Ann Neurol* 1994; 35:385-95.
- Zivkovic S, Boada M, Lopez O. Revisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob y otras enfermedades priónicas. *Rev Neurol* 2000;31:1171-9.
- Horwich AL, Weissman JS. Deadly conformations: protein misfolding in prion disease. *Cell* 1997;89:499-510.
- Moreno-Izco F, Martínez-Gil A. Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob: Alteración de la señal cortical aislada en resonancia magnética de Difusión. *Rev Neurol* 2005;40:38-42.
- Zerr I, Schulz-Schaeffer WJ, Giese A, et al. Current clinical diagnosis in CJD: identification of uncumon variants. *Ann Neurol* 2000;48:323-329.
- Lou X, Ma L, An NY, Cai YQ, Liang Y, Guo XG. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in diagnosis of Creutzfeldt-Jacob disease. *Chin Med J* 2006;119(15):1242-1247.
- Johnson RT, Gibbs CJ. Creutzfeldt-Jacob disease and related transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1998; 339:1994-2004.
- Moreno MJ, Romero J. La enfermedad de Creutzfeldt-Jacob esporádica: variabilidad fenotípica. *Neurología* 2002;17:366-77.
- Ortega. Albas JJ. Electroencefalograma en la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob. *Rev. Neurol* 2000;31:152-5.
- Saiz A, Marín C, Tolosa E, Gaus F. Utilidad diagnóstica de la determinación de la proteína 14-3-3 en el LCR en la enfermedad de Creutzfeldt- Jacob. *Neurología* 1998;13:324-8.
- Sánchez-Valle Díaz R, Graus Ribas F, Saiz Tinajeros A.

- Utilización y validez de la prueba de la proteína 14-3-3 en el diagnóstico de enfermedades por priones: estudio prospectivo de 4 años. *Med Clin (Barc)* 2003;120:761-4.
14. Murata T, Shiga Y, Higano S, Takahashi S, Mugikura S. Conspicuity and evolution of lesions in Creutzfeldt-Jakob disease at diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23(7):1164-1172.
 15. Ukisu R, Kushihashi T, Tanaka E, et al. Diffusion-weighted MR imaging of early-stage Creutzfeldt-Jakob disease: typical and atypical manifestation. *RadioGraphics* 2006; 26S 191-S204.
 16. Barboriak DP, Provenzale JM, Boyko OB. MR diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease: significance of high signal intensity of the basal ganglia. *AJR Am J Roentgenol* 1994;162:137-140.
 17. Finkenstaedt M, Szudra A, Zerr I, et al. MR imaging of Creutzfeldt-Jakob disease. *Radiology* 1996;199:793-798.
 18. Schwaninger M, Winter R, Hacke W, et al. Magnetic resonance imaging in Creutzfeldt-Jakob disease. Evidence of focal involvement of the cortex. *J Neurol Neurosurg Psychiatric* 1997;63:408-409.
 19. Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jacob disease. *Neurology* 2004;63:443-449.
 20. Hsich G, Kenney K, Gibbs Lee KH, Harrington MG. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1996;335:924-930.
 21. Wakayama Y, Shibuya S, Kawase J, Sagawa F, Hashizume Y. High neuron-specific enolase level of cerebrospinal fluid in the early stage of Creutzfeldt-Jakob disease. *Klin Wochenschr* 1987;65:798-801.
 22. Gertz H-J, Henkes H, Cervos-Navarro J. Creutzfeldt-Jacob disease: correlation of MRI and neuropathological finding. *Neurology* 1988;38:1481-2.
 23. García Santos JM, López Corbalán JA, Martínez-Lage JF, Sicilia Guillén J. CT and MRI iatrogenic and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: as far as imaging perceives. *Neuroradiology* 1996;38:226-31.
 24. Finkenstaedt M, Szudra A, Zerr I, et al. MR Imaging of Creutzfeldt-Jakob disease. *Radiology* 1996;199:793-798.
 25. Young GS, Geschwind MD, Fischbein NJ, 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;26:1551-1562.
 26. Ukisu R, Kushihashi T, Kitanosono T, et al. Serial diffusion-weighted MRI of Creutzfeldt-Jakob disease. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184(2):560-566.
 27. Demaerel P, Baert AI, Vanopdenbosch L, Robberecht W, Dom R. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1997;349(9055):847-848.
 28. Demaerel P, Sciot R, Robberecht W, et al. Accuracy of diffusion-weighted MR imaging in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 2003;250(2):222-225.
 29. Bahn MM, Kido DK, Lin W, Pearlman AL. Brain magnetic resonance diffusion abnormalities in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 1997;53:1411-5.
 30. Bahn MM, Parchi P. Abnormal diffusion-weighted magnetic resonance images in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 1999;56:577-83.
 31. Demaerel P, Heiner L, Robberecht W, Sciot R, Wilms G. Diffusion-weighted MRI in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1999;52:205-8.
 32. Na DL, Suh CK, Choi SH, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in probable Creutzfeldt-Jakob disease: a clinical-anatomic correlation. *Arch Neurol* 1999;56(8):951-7.
 33. Matoba M, Tonami H, Miyaji H, Yokota H, Yamamoto I. Creutzfeldt-Jakob disease: serial changes on diffusion-weighted MRI. *J Comput Assist Tomogr* 2001;25(2):274-7.
 34. Mittal S, Farmer P, Kalina P, Kingsley P, Halperin J. Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance imaging with neuropathology in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2002;59(1):128-34.