

De nieuwe variant van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob

T R E F W O O R D E N

PRIONZIEKTEN; NIEUWE VARIANT CREUTZFELDT-JAKOB; KLINISCHE SYMPTOMEN; DIAGNOSTIEK.

door A.W. Lemstra en W.A. van Gool

Samenvatting

De ziekte van Creutzfeldt-Jakob behoort tot de spongiforme encefalopathieën of prionziekten. Recent werd een nieuwe variant beschreven die door de relatie met de boviene spongiforme encefalopathie nogal wat commotie teweegbracht. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de pathogenese, de symptomatologie en de recente ontwikkelingen ten aanzien van diagnostiek en therapie bij deze nieuwe variant van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob.

(Ned Tijdschr Neurol 2002;6:449-454)

Inleiding

Ongeveer 250 jaar geleden ontdekte men een ziekte bij schapen die zich presenteerde met verhoogde prikkelbaarheid, jeuk, ataxie en uiteindelijk volledige paralyse en de dood. Deze ziekte kennen wij nu als scrapie van het Engelse 'to scrape', genoemd naar het opvallende schuren van de schapen tegen bomen en hekken. Scrapie werd uitvoerig bestudeerd als prototype van een groep ziekten die niet alleen bij dieren, maar ook bij mensen voorkomt, de zogenaamde spongiforme encefalopathieën of prionziekten. Uit dierproeven bleek dat de ziekte overdraagbaar was. Het overdraagbare agens had uitzonderlijke eigenschappen zoals een ongebruikelijk lange incubatieperiode, van maanden tot jaren, en een hoge resistentie tegen hoge temperaturen, formaldehyde en ultraviolet stralen. Het werd snel duidelijk dat het agens, dat scrapie veroorzaakte, geen gewoon virus of bacterie was. Conform eerdere resultaten van andere onderzoekers constateerde Stanley Prusiner dat het scrapie-agens geen nucleïnezuren, maar uitsluitend eiwitbestanddelen bevatte. In 1982 introduceerde Prusiner het revolutionaire concept 'proteinaceous infectious particle', of kortweg prion. De stelling dat een infectieus agens, zoals het prion, geen nucleïnezuren bevat was in strijd met de heersende

dogma's en heeft aanvankelijk weinig aanhang gevonden. Inmiddels heeft verder onderzoek van Prusiner en Weissmann vrijwel alle sceptici weten te overtuigen van het bestaan van prionen.^{1,2} In 1997 ontving Prusiner voor zijn werk de Nobelprijs. Naast scrapie werden een aantal humane ziekten beschreven, waarvan men later ontdekte dat deze de menselijk tegenhanger waren van scrapie. Dit waren de sporadische vorm van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (sCJD): de erfelijke vormen als familiale Creutzfeldt-Jakob, Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS, een autosomaal dominant overervende ziekte met ernstige ataxie en spastische paraparese) en fatale familiale insomnia (FFI, met progressieve slapeloosheid, dysautonomie en dementie); en de verworven vormen zoals kuru (*Tabel 1*, op pagina 450). Hoewel de sporadische en de erfelijke vormen zeer zeldzame aandoeningen zijn met een incidentie van 10⁶ tot 10⁷ per jaar, nam kuru op Papoea-Nieuw-Guinea epidemische vormen aan in het begin van de vorige eeuw. Na het verbod op ritueel kannibalisme per decreet van de Indonesische regering, nam het aantal kuru gevallen drastisch af.

In maart 1996 maakte de Britse overheid bekend, dat de al jaren slepende epidemie van boviene spongiforme encefalopathie (BSE) had geleid tot tien relatief jonge patiënten met een nieuwe variant van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (vCJD). Hoewel er in eerste instantie gerede twijfel bestond, maakte onderzoek aannemelijk dat er een oorzakelijk verband bestaat tussen BSE en vCJD. Bij alle patiënten werd eenzelfde type prion-eiwit aangetroffen, dat qua moleculaire structuur verschilt van sCJD maar overeenkomt met het prion-eiwit dat verantwoordelijk is voor BSE.³ Het aantal patiënten is in de afgelopen 5 jaar gestegen tot 132 in mei 2002. Van deze patiënten zijn 124 gediagnosticeerd in Groot-Brittannië, 6 in Frankrijk, 1 in Ierland en 1 in Italië.^{4,5} In Nederland is tot nu toe geen patiënt met vCJD gediagnosticeerd. De gedachte dat het hier een nieuwe variant van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob betreft zoals die sinds het begin van de vorige eeuw bekend is, is gestoeld op het verschil in klinisch beeld, afwijkende bevindingen bij histopathologisch onderzoek en de overeenkomsten op moleculair niveau en de relatie in tijd met BSE.

Overdraagbare spongiforme encefalopathieën of prionziekten behoren tot de groep zeldzame neurodegeneratieve aandoeningen, welke lange tijd weinig

Tabel 1. Overzicht van overdraagbare spongiforme encefalopathieën bij de mens.

Vorm	Percentage	Oorzaak
sporadisch	(~85%)	sporadische vorm van Creutzfeldt-Jakob (sCJD)
erfelijk	(10-15%)	familiaire vorm van Creutzfeldt-Jakob Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) fatale familiale insomnie (FFI)
verworven	(<1%)	kuru nieuwe variant van Creutzfeldt-Jakob (vCJD) iatrogene vorm van Creutzfeldt-Jakob (overdracht tijdens neurochirurgische ingrepen, corneatransplantatie, groeihormoon, bloedtransfusie, et cetera)

aandacht genoten. Het revolutionaire prionconcept in de jaren tachtig, de overvloedige aandacht in de media ten aanzien van de 'gekke koeienziekte' en de waarschijnlijke overdracht op mensen, hebben prionziekten in maatschappelijk, economisch en politiek opzicht belangrijk gemaakt.²

Pathogenese

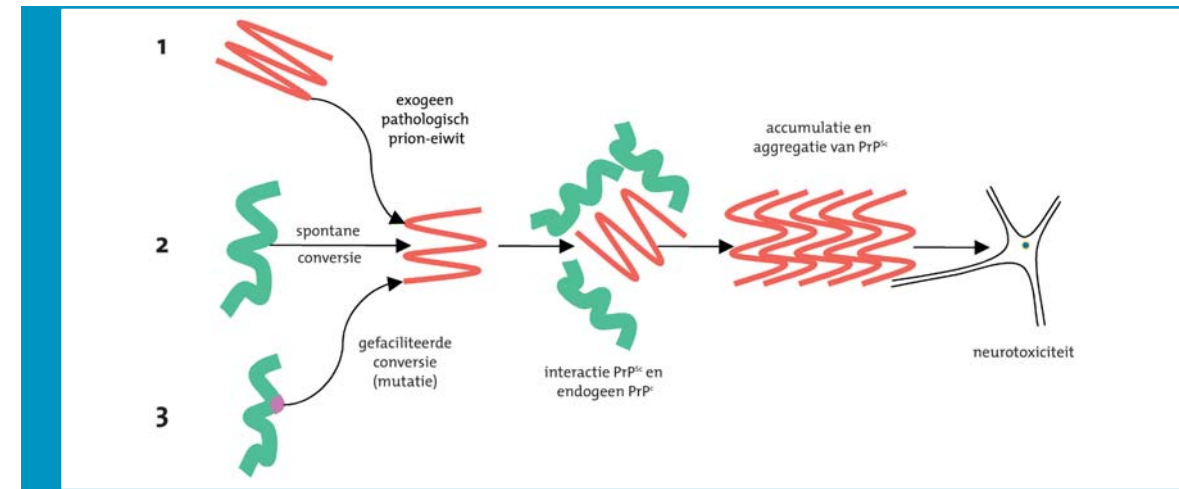
Het prion-eiwit (PrP^c; c=cellulair) is een normaal lichaamseigen cellulair eiwit dat met name in neuroonaal weefsel tot expressie komt. Het PrP^c ondergaat in het ziekteproces een conformatieverandering en wordt geconverteerd tot de pathologische isoform, het PrP^{sc} (Sc=scrapie, genoemd naar de spongiforme encefalopathie die bij schapen voorkomt en welke als prototype diende voor onderzoek naar deze groep ziekten). Het afwijkende en ziekteverwekkende prion-eiwit fungeert als ruimtelijke mal en dringt eenzelfde conformatieverandering op aan normaal prion-eiwit waarna een soort domino-effect optreedt. Het pathologische eiwit is resistent voor eiwitafbrekende enzymen van de cel. De cel kan dit abnormaal gevormde eiwit niet verwerken, waardoor er aggregaten ontstaan die een neurotoxisch effect hebben.¹ Er worden drie etiologische typen onderscheiden (Figuur 1), bij sCJD wordt aangenomen dat in zeldzame omstandigheden, bovengenoemde conversie spontaan kan optreden. Naast spontane conversie kan de aanwezigheid van exogeen pathologisch prion-eiwit de conformatieverandering in de 'gastheer' faciliteren. Vermoedelijk speelt ruimtelijke interactie tussen het normale en het pathologische prion-eiwit hierbij een rol. Dit is het geval na ingestie van geïnfecteerd weefsel zoals wordt gezien bij kuru en vCJD. Deze neergeslagen eiwitaggregaten hebben een neurotoxisch effect en ver-

oorzaken de sponsachtige veranderingen in hersenweefsel.

Ten slotte worden erfelijke vormen van prionziekten veroorzaakt door mutaties in het prion-gen op chromosoom 20. Aangenomen wordt dat de bij deze families veranderde aminozuursamenstelling van het prion-eiwit, conversie in de pathologische vorm faciliteert.²

Ziekten zoals CJD en BSE die veroorzaakt worden door prionen, gaan slechts moeizaam van de ene op de andere diersoort over. Men neemt aan dat deze speciesbarrière de mens altijd heeft beschermd tegen bijvoorbeeld scrapie, de 'schapen-CJD'. Diverse dierexperimenten hebben echter aangetoond dat de speciesbarrière niet absoluut is. Onder speciale omstandigheden kunnen prionen deze drempel blijkbaar overwinnen. BSE-prionen is dat gelukt bij de infectie van Engelse huispoezen, van antilopen en elanden in Engelse dierentuinen en later ook mensen.

In normale populaties is er een kleine variatie in de samenstelling van het prion-eiwit.⁶ Op positie 129 wordt ofwel het aminozuur methionine (M) ofwel valine (V) aangetroffen. In de normale bevolking wordt M/M bij 37% gevonden, V/V bij 12% en ongeveer 50% is heterozygoot. In de populatie van CJD patiënten is er slechts 13% heterozygoot. Dit codon 129 polymorfisme heeft geen ziekteverwekkende invloed, maar homozygotie lijkt de gevoeligheid voor prionziekten te vergroten. Het feit dat alle patiënten met vCJD tot nu toe homozygoot zijn voor methionine op codon 129 en dat ook bij de iatrogene vorm van CJD homozygotie duidelijk oververtegenwoordigd is, is in overeenstemming met deze veronderstelling.⁷ Het codon 129 polymorfisme is tot op zekere hoogte bruikbaar voor de diagnostiek. Bij verdenking op CJD (variant of sporadisch) is



Figuur 1. Etiologie van prionziekten.

deze diagnose wat minder waarschijnlijk als de patiënt heterozygoot blijkt te zijn.

Kliniek

De nieuwe variant van CJD komt voor bij een populatie die met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 26 jaar, veel jonger is dan patiënten met sporadische CJD (gemiddeld 65 jaar). De gemiddelde ziekteduur is met 13 maanden ongeveer 3 keer zolang.^{8,9} Tezamen met het karakteristieke neuropathologisch beeld zijn dit de opvallendste kenmerken van vCJD. In Tabel 2, op pagina 452, staan de verschillen tussen vCJD en sCJD weergegeven. Het is nog steeds niet duidelijk of ook de rest van het klinische beeld zo specifiek is. Patiënten met vCJD worden in het begin van de ziekte frequenter naar een psychiater verwezen met depressieve of psychotische verschijnselen, die echter ook bij sCJD niet zeldzaam zijn. Vaak wordt een depressie gezien met slapeloosheid en gewichtsverlies. Paranoïde wanen, angststoornissen en visuele en auditieve hallucinaties worden in de loop van de tijd duidelijker. Vrijwel alle patiënten consulterden een psychiater tijdens het ziekteverloop. Daarnaast treden in het begin van de ziekte bij tweederde van de patiënten aanhoudende sensorische stoornissen op (pijn, dysesthesie, paresthesie, hyperesthesie). Duidelijke neurologische verschijnselen beginnen gemiddeld pas 6,5 maand na het begin van de psychiatrische symptomen. In de meerderheid van de patiënten wordt als eerste neurologische verschijnsel cerebellaire ataxie beschreven, soms in combinatie met onwillekeurige bewegingen, piramidale stoornissen of primitieve reflexen. Wanneer neurologische verschijnselen eenmaal zijn opgetreden, ontwikkelt

de ziekte zich in hoog tempo. Het verloop is dan analoog aan de sporadische, klassieke vorm van CJD met globale cognitieve achteruitgang, onwillekeurige bewegingen, urine incontinentie, toenemende immobiliteit en mutisme.¹⁰ Een goede vergelijking tussen simultaan bestudeerde series patiënten met vCJD en sCJD is tot op heden nooit gemaakt.

Diagnostiek

Er is helaas geen betrouwbare test waarmee de diagnose sCJD en vCJD ante mortem met zekerheid gesteld kan worden.

Bloed. Routine hematologisch onderzoek levert bij patiënten met vCJD geen afwijkingen op. Een betrouwbare test waarmee de pathologische isovorm van het prion-eiwit in bloed is aan te tonen, zou natuurlijk zeer bruikbaar zijn. Dit is helaas (nog) niet het geval. Sinds enkele jaren zijn er voor neuropathologisch onderzoek antilichamen beschikbaar, die niet reageren met het normale prion-eiwit maar wel met de pathologisch veranderde vorm zoals die bij CJD in de hersenen voorkomt. In verschillende onderzoekscentra wordt onderzocht of dergelijke antilichamen ook bruikbaar zijn voor diagnostiek op biopsiemateriaal van andere weefsels of op bloed en liquor. Inmiddels zijn er experimentele methodes beschreven waarmee in bloed van schapen met een prionziekte zeer geringe hoeveelheden, in de orde van grootte van picogrammen, prion-eiwit gedetecteerd kunnen worden. In de toekomst zal deze capillaire elektroforese mogelijk ook een rol gaan spelen bij de diagnostiek van CJD.¹¹

In een experimentele setting blijkt het plasminogeen in hersenhomogenaat van patiënten met sporadische CJD, maar ook van schapen met scrapie en koeien

Tabel 2. Eigenschappen van de nieuwe variant CJD versus de sporadische CJD.

	vCJD	sCJD
mediane leeftijd (jaren)	26 (12-74)	65 (15-94)
mediane duur (maanden)	13 (6-39)	4 (1-74)
debuut	prodromale fase, psychiatrische stoornissen met/zonder sensorische symptomen	progressieve dementie, ataxie (soms andere neurologische verschijnselen)
EEG	normaal, later aspecifiek abnormaal	typische periodieke golfcomplexen
CSF	14-3-3 positief bij circa 50%	14-3-3 positief bij >90%
MRI	'pulvinar sign'	hyperintensiteit basale ganglia
codon 129	100% M/M	75% M/M

met BSE, selectief PrP^{Sc} te binden. Mogelijk is deze methode in de toekomst bruikbaar voor diagnostiek.^{12,13} *Liquor*. Routine onderzoek van de liquor cerebrospinalis (CSF) toont, behoudens soms een geringe eiwit verhoging (< 1 gram/liter), geen afwijkingen en wordt gebruikt voor het uitsluiten van diverse (behandelbare) neurodegeneratieve aandoeningen. Bij sporadische CJD is het 14-3-3 eiwit een bruikbare marker gebleken.¹⁴ Dit eiwit, dat een rol lijkt te spelen in signaaltransductie en fosforyleringsmechanismen, is een normaal cellulair eiwit dat met name in hersencellen tot expressie komt.¹⁵ Bij massale celdestructie komt het 14-3-3 eiwit vrij in de liquor. Er is geen directe, functionele relatie bekend met het prion-eiwit. Het 14-3-3 eiwit is al vroeg in de ziekte aantoonbaar in de liquor. Bij de juiste indicatiestelling (patiënten met een snel progressief beeld en zonder recente cerebrale infarcering of aanwijzingen voor encefalitis) kunnen sensitiviteit en specificiteit oplopen tot ruim boven de 90%.¹⁶ De sensitiviteit van de 14-3-3 eiwit test is bij vCJD en ook bij de erfelijke vormen van prionziekten beduidend lager. Dit hangt waarschijnlijk samen met een trager ziektebeloop als uiting van een minder snel voortschrijdend neuronenvlies, wat leidt tot niet meetbare concentraties van het 14-3-3 eiwit in de liquor. Andere hersenspecifieke eiwitten zoals het neuron specifieke enolase (NSE), S-100 en tau eiwit zijn onderzocht. De concentraties van deze eiwitten in liquor is in vCJD significant verhoogd ten opzichte van controle patiënten maar de sensitiviteit en met name de specificiteit vallen tegen en maken deze eiwitten ongeschikt als marker voor vCJD.¹⁷ *EEG*. Het EEG neemt van oudsher een belangrijke

plaats in bij de diagnostiek van sporadische CJD. De precieze diagnostische waarde van de periodieke, trifasische complexen bij een vertraagd achtergrondpatroon op het EEG, is echter nooit goed onderzocht. Op basis van cohortstudies blijkt dat de sensitiviteit beperkt blijft tot ongeveer 60%. Een groot voordeel van het EEG onderzoek is dat het weinig belastend is. Bij vCJD is het EEG wel vaak vertraagd maar ontbreken de trifasische complexen. De kans op het vinden van EEG afwijkingen die de diagnose CJD steunen, neemt toe met het voortschrijden van de ziekte. Het verdient daarom aanbeveling om bij blijvende diagnostische twijfel het EEG periodiek te herhalen. *Beeldvormend onderzoek*. Computertomografie (CT) van de hersenen is bij verdenking op CJD zinvol om eventuele andere oorzaken uit te sluiten. CT-scans leveren echter geen afwijkingen op die specifiek zijn voor vCJD. Vaak wordt er diffuus atrofie gezien. Bij patiënten met vCJD lijkt in de juiste klinische context, de identificatie van een bilateraal verhoogd signaal in de pulvinar op T2-gewogen MRI-opnames een bruikbare diagnostische test. In een recente analyse door Zeidler *et al.*, had deze bevinding een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 78 en 100%. Waarom dit juist bij vCJD gevonden wordt en niet bij andere typen van CJD, is nog onopgehelderd.¹⁸ *Overig*. Lymforeticulairweefsel is uitgebreid betrokken bij de perifere pathogenese van vCJD. De concentratie van PrP^{Sc} is niet uniform verdeeld door het systeem, maar komt met name in de tonsillen in hogere concentraties voor. Alleen bij patiënten met vCJD werd in tonsillen immunoreactiviteit gevonden met antilichamen gericht tegen het prion-eiwit. Bij

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Prionziekten worden veroorzaakt door het prion-eiwit dat een pathologische conformatieverandering ondergaat, accumuleert en aggregeert. In de meeste gevallen treedt dit fenomeen spontaan op (sCJD), maar het kan ook worden gefaciliteerd door genetische mutaties of exogeen pathologisch prion-eiwit (vCJD, kuru).
- 2 Patiënten met vCJD debuten meestal met psychiatrische verschijnselen, presenteren zich op jongere leeftijd en hebben een langere ziekteduur dan patiënten met sporadische CJD.
- 3 Voor het stellen van de diagnose vCJD staat het klinische beeld voorop. MRI-scans kunnen specifieke afwijkingen tonen. Echter, EEG- en liquordiagnostiek welke behulpzaam zijn bij het stellen van de diagnose sCJD, leveren geen bijdrage.

sporadische CJD is dit niet het geval en zijn dergelijke biopten niet zinvol.^{3,19} Pathologisch prion-eiwit kan, bij voldoende hoge concentraties, al in de preklinische fase worden aangetoond in een tonsilbiopt. Door Shaked *et al.* is recent een methode ontwikkeld om pathologisch prion-eiwit aan te tonen in urine. Mogelijk ligt hier de toekomst voor een valide, praktische screeningmethode.²⁰ *Post mortem onderzoek*. Histologisch onderzoek en immunohistochemisch onderzoek van de hersenen zijn nog steeds de gouden standaard voor de diagnose vCJD. Zoals bij alle spongiforme encefalopathieën is de klassieke trias: spongiforme degeneratie, neuronenvlies en astrocytaire gliose. Bij vCJD zijn de talrijke en wijdverspreide floride plaques karakteristiek. Deze werden ook aangetroffen in het hersenweefsel van kurupatiënten, maar niet bij de sporadische CJD gevallen. Bij immunohistochemisch onderzoek is altijd het pathologische prion-eiwit aantoonbaar. Spongiforme degeneratie wordt voornamelijk in de basale ganglia gevonden. Er is een opvallende gliose in de thalamus en een uitgebreide depositie van prionen, met name in het cerebellum.²¹

Therapie

Prionziekten zijn helaas nog niet te behandelen. Experimenteel zijn er echter al enige serieuze ontwikkelingen op dit gebied. Recent toonden Prusiner *et al.* aan dat in *in vitro* gekweekte muisellen, het antimalaria middel quina-crine en het antipsychoticum chloorpromazine de conversie van het normale (PrP^C) naar het pathologische (PrP^{Sc}) prion-eiwit kunnen voorkomen.²² Aangezien er al jarenlange ervaring bestaat met deze medicijnen, zijn het farmacokinetisch profiel, toxiciteit en veiligheid bekend. Met name het *in vitro* krachtig

werkende quina-crine, kan in hoge doses dagelijks oraal worden toegediend. Een goed opgezette studie bij patiënten die deze medicijnen gaan gebruiken, zal mogelijk op korte termijn volgen. Tegelijkertijd werd door een andere onderzoeksgroep, ook onder leiding van Prusiner, melding gemaakt van antilichamen die mogelijk een rol kunnen spelen bij ziektepreventie en therapie. Een muizenneuroblastoomcellijn, geïnfecteerd met PrP^{Sc}, werd een week blootgesteld aan zeven verschillende antilichamen. Het meest krachtig werkende antilichaam voorkwam conversie van PrP^C naar PrP^{Sc} en klaarde het reeds aanwezig PrP^{Sc} op een dosisafhankelijke manier.²³ Dit lijkt *in vitro* veelbelovend, moeilijkheden die echter nog overwonnen moeten worden zijn de korte halfwaardetijd en de problemen met het passeren van de bloedhersenbarrière.

Conclusie

Hoewel in de meeste gevallen de pathologische conformatieverandering van het prion-eiwit spontaan optreedt, kan deze conversie worden 'getriggerd' door exogeen pathologisch prion-eiwit. Bij vCJD is tevens gebleken dat transmissie tussen verschillende species mogelijk is. De infectieuze prionziekten maken nog geen 1% van alle prionziekten uit, maar hebben een grote impact gehad op de regelgeving ten aanzien van de veiligheidsmaatregelen bij bepaalde medische procedures en de verwerking van voedsel. Over de omvang van de epidemie van vCJD wordt veel gespeculeerd. Echter, voor een gefundeerde risicoschatting ontbreken belangrijke gegevens. Hoe vindt de daadwerkelijke besmetting plaats, wat is de minimale infectieuze dosis en wat is de incubatietijd? Mogelijk bestaat er een (genetisch) risicoprofiel voor het ontwikkelen van vCJD, hetgeen momenteel onderwerp is van intensieve studie.

Naast epidemiologisch en moleculair biologisch onderzoek is het van belang om goede, praktische diagnostische methoden te ontwikkelen, die in staat zijn besmette patiënten (en dieren) in een vroeg stadium van de ziekte te herkennen.

Prionziekten zijn het gevolg van een pathologische conformatieverandering van het prioneiwit. Het afgelopen decennium is er veel kennis vergaard over het basismechanisme van conformatieveranderingen van eiwitten en de ziekteprocessen die worden veroorzaakt door stoornissen in dit proces. Deze toenemende kennis zal leiden tot een betere standpuntbepaling voor therapie en preventie.

Referenties

1. Weissmann C. *The Ninth Datta Lecture. Molecular biology of transmissible spongiform encephalopathies.* FEBS Lett 1996; 389:3-11.
2. Prusiner SB. *Shattuck lecture-neurodegenerative disease and prions.* N Engl J Med 2001;344:1516-26.
3. Collinge J. *Variant Creutzfeldt-Jakob disease.* Lancet 1999; 345:317-23.
4. Centers for Disease Control and Prevention. *New variant CJD: Fact sheet.* <http://www.cdc.gov/>
5. The UK Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit. <http://www.cjd.ed.ac.uk/>
6. Prusiner SB. *Genetic and infectious prion diseases.* Arch Neurol 1993;50:1129-53.
7. Johnson RT, Gibbs CJ Jr. *Creutzfeldt-Jakob disease and related transmissible spongiform encephalopathies.* N Engl J Med 1998; 339:1994-2004.
8. Zeidler M, Stewart GE, Barraclough CR, Bateman DE, Bates D, Burn DJ et al. *New variant Creutzfeldt-Jakob disease: neurological features and diagnostic tests.* Lancet 1997;350:903-7.
9. Henry C, Knight R. *Clinical features of variant Creutzfeldt-Jakob disease.* Rev Med Virol 2002;12:143-50.
10. Will RG, Zeidler M, Stewart GE, Macleod MA, Ironside JW, Cousens S et al. *Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease.* Ann Neurol 2000;47:575-82.
11. Schmerr MJ, Jenny AL, Bulgin MS, Miller JM Hamir AN, Cutlip RC et al. *Use of capillary electrophoresis and fluorescent labeled peptides to detect the abnormal prion protein in the blood of animals that are infected with a transmissible spongiform encephalopathy.* J Chromatogr A 1999;853:207-14.
12. Fischer MB, Roeckl C, Parizek P, Schwarz HP, Aguzzi A. *Binding of disease-associated prion protein to plasminogen.* Nature 2000;408:479-83.
13. Maissen M, Roeckl C, Glatzel M, Goldmann W, Aguzzi A. *Plasminogen binds to disease-associated prion protein of multiple species.* Lancet 2001;357:2026-8.
14. Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ, Lee KH, Harrington MG. *The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies.* N Eng J Med 1996; 335:924-30.
15. Aitken A, Collinge DB, Heusden BP van, Isobe T, Roseboom PH, Rosenfeld G et al. *14-3-3 proteins: a highly conserved, widespread family of eukaryotic proteins.* Trends Biochem Sci 1992;17:498-501.
16. Lemstra AW, Meegen MT van, Vreyling JP, Meijerink PH, Jansen GH, Bulk S et al. *14-3-3 testing in diagnosing Creutzfeldt-Jakob disease: a prospective study in 112 patients.* Neurology 2000;55:514-6.
17. Green AJ, Thompson EJ, Stewart GE, Zeidler M, McKenzie JM, MacLeod MA et al. *Use of 14-3-3 and other brain-specific proteins in CSF in the diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;70:744-8.
18. Zeidler M, Sellar RJ, Collie DA, Knight R, Stewart G, MacLeod MA. *The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jakob disease.* Lancet 2000;355:1412-8.
19. Wadsworth JD, Joiner S, Hill AF, Campbell TA, Debruslais M, Luthert PJ et al. *Tissue distribution of protease resistant prion protein in variant Creutzfeldt-Jakob disease using a highly sensitive immunoblotting assay.* Lancet 2001;358:171-80.
20. Shaked GM, Shaked Y, Kariv-Inbal Z, Halimi M, Avraham I, Gabizon R. *A protease-resistant prion protein isoform is present in urine of animals and humans affected with prion disease.* J Biol Chem 2001;276:31479-82.
21. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A et al. *A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK.* Lancet 1996;347:921-5.
22. Korth C, May BC, Cohen FE, Prusiner SB. *Acridine and phenothiazine derivatives as pharmacotherapeutics for prion disease.* Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:9836-41.
23. Peretz D, Williamson RA, Kaneko K, Vergara J, Leclerc E, Schmitt-Ulms G et al. *Antibodies inhibit prion propagation and clear cell cultures of prion infectivity.* Nature 2001;412:739-42.

Correspondentie-adres auteurs:

Mw. Drs. A.W. Lemstra, neuroloog in opleiding
Prof. Dr. W.A. van Gool, neuroloog

Academisch Medisch Centrum
Afdeling Neurologie, H2
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
Tel: 020-5663842
Fax: 020-6971438
E-mail: a.w.lemstra@amc.uva.nl

Correspondentie gaarne richten aan de eerste auteur.