

Клинический случай

© ЕРШОВА А.А., КОТОВ А.С., 2022

Ершова А.А., Котов А.С.

Болезнь Крейтцфельда–Якоба: описание трех клинических случаев

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129110, Москва, Россия

Болезнь Крейтцфельда–Якоба (БКЯ) — фатальное нейродегенеративное заболевание прионной природы, характеризующееся быстрой прогрессией неврологической симптоматики и приводящее к состоянию akineticheskogo mutizma в терминальной стадии процесса. Патогенез БКЯ остаётся загадкой, несмотря на то, что сейчас критерии постановки окончательного диагноза основываются на морфологическом или иммуногистохимическом подтверждении, а прижизненная диагностика формируется за счёт совокупности косвенных диагностических признаков. После проявления первых неврологических симптомов БКЯ неуклонно прогрессирует, летальный исход наступает, как правило, в течение года после дебюта заболевания. БКЯ может возникнуть в любом возрасте, однако её возникновение более характерно для седьмого десятилетия.

В данной работе представлены 3 клинических случая, дебютировавшие в возрасте 59, 70 и 69 лет. В первом и втором клинических случаях заболевание дебютировало с мнестических нарушений, в третьем — с нарушения речевой функции, когнитивные нарушения присоединились одними из последних. В 2 из 3 клинических случаев был зафиксирован летальный исход при течении болезни до 1 года, однако ни один не был включён в статистику по заболеваемости БКЯ в России в связи с недостаточной осведомленностью специалистов, а также отсутствием необходимых ресурсов и средств. В заключении представлен краткий обзор подходов к диагностике и лечению на основании данных современных научных исследований.

Ключевые слова: болезнь Крейтцфельда–Якоба; прионное заболевание; клинический случай

Для цитирования: Ершова А.А., Котов А.С. Болезнь Крейтцфельда–Якоба: описание трех клинических случаев. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2022; 3(1): 42–48.

<https://doi.org/10.46563/2686-8997-2022-3-1-42-48>

Для корреспонденции: Котов Алексей Сергеевич, доктор мед. наук, зав. неврологическим отделением ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по разделу «Наука», 129110, Москва. E-mail: alex-013@yandex.ru

Участие авторов:

Котов А.С. концепция; написание текста, редактирование текста.

Ершова А.А. написание текста.

Все соавторы утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Поступила 10.01.2022

Принята к печати 26.01.2022

Опубликована 30.03.2022

Anna A. Ershova, Alexey S. Kotov

Creutzfeldt–Jakob disease: literature review and description of three clinical cases

Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, 129110, Russian Federation

Creutzfeldt–Jakob disease (CJD) is a fatal neurodegenerative disease of prion nature, characterized by a rapid progression of neurological symptoms leads a state of akinetic mutism in the terminal stage of the process. CJD disease was used in scientific literature since 1922, but even today, a century later, its pathogenesis remains an unresolved puzzle. Although research prion abnormalities have advanced considerably, the criteria for making a definitive diagnosis are now based on morphological or immunohistochemical confirmation. A combination of indirect diagnostic signs forms the lifetime diagnosis. CJD progresses steadily once the first neurological symptoms are present, with death usually occurring within a year of onset. CJD can occur at any age, but its onset is more common in the seventh decade. This paper presents three clinical cases that debuted at the age of 59, 70 and 69 years. In the first and second cases, the disease began with a mnemonic disturbance, in the third with a speech impairment, and the cognitive impairment was one of the last to occur. Two of the three clinical cases had a lethal outcome with a disease course of up to one year, but none was included in the statistics on the incidence of CJD in Russia, due to a lack of awareness among specialists, as well as a lack of necessary resources and means. In conclusion, a brief overview of diagnostic and treatment approaches based on current scientific research is presented.

Keywords: Creutzfeldt–Jakob disease; CJD; prion disease

For citation: Ershova A.A., Kotov A.S. Creutzfeldt–Jakob disease: literature review and description of three clinical cases. *Zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2022; 3 (1): 42–48. (In Russ.). <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2022-3-1-42-48>

For correspondence: Alexey S. Kotov, MD, PhD, DSci., Head of the Neurological Department, under the section «Science», M.F. Vladimirovsky Regional Research Clinical Institute, Moscow, 129110, Russian Federation. E-mail: alex-013@yandex.ru

Information about authors:

Kotov A.S. <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>

Ershova A.A. <https://orcid.org/0000-0002-6846-7876>

Contribution:

Kotov A.S. concept, writing text, editing.

Ershova A.A. writing text.

All co-authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

Received: January 10, 2022

Accepted: January 26, 2022

Published: March 30, 2022

Введение

Болезнь Крейтцфельда–Якоба (БКЯ) — фатальное трансмиссивное нейродегенеративное заболевание, относящееся к группе трансмиссивных губчатых энцефалопатий, характеризующееся отложением аномального прионного белка (PrP^{Sc}) преимущественно, но не исключительно, в центральной нервной системе. Впервые губчатая энцефалопатия была патоморфологически описана в 1920 г. Альфонсом Якобом, в 1921 г. немецкий невролог Ганс Герхард Крейтцфельдт независимо от А. Якоба опубликовал схожее описание. Термин «болезнь Крейтцфельда–Якоба» вошёл в неврологическую практику с 1922 г.

Прионные заболевания, также известные как трансмиссивные губчатые энцефалопатии, характеризуются агрегацией и отложением в тканях неправильно свёрнутой формы прионного белка. В этом патологическом процессе физиологический клеточный PrP (PrP^C) превращается в аномальный PrP (PrP^{Sc}) посредством посттрансляционных событий, которые приводят к повышенной конформации β-слоя [1]. После образования PrP^{Sc} реплицируется с помощью механизма посевной конверсии, в котором PrP^{Sc} связывается с PrP^C и опосредует его превращение в PrP^{Sc} [2], затем PrP^{Sc} размножается и накапливается в центральной нервной системе, а в последующем — в других тканях и биологических жидкостях организма.

БКЯ подразделяется на спорадические, генетические, приобретённые и неклассифицируемые формы.

Спорадическая БКЯ занимает первое место по распространённости среди всех подтипов и имеет очень быстрое течение; средняя выживаемость составляет примерно 6 мес, более 90% пациентов умирают в течение года после появления симптомов. Пик заболеваемости приходится на 7-е десятилетие, менее распространены случаи моложе (20–40 лет) и старше (> 80 лет) [3].

Диагностика

Диагностика БКЯ основывается на результатах электроэнцефалографии (ЭЭГ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), а также определения содержания белка 14-3-3 и/или тау-протеина в спинномозговой жидкости [4]. В последнее время активно внедряется метод вибрационно-индуцированного конверсионного анализа ликвора (RT-QuIC), на стадии разработки

находятся исследования по определению PrP^{Sc} в моче пациентов, а именно анализ циклической амплификации неправильного сворачивания белка (PMCA), который имитирует *in vitro* процесс репликации прионных белков при БКЯ [5]. Секвенирование гена *PRNP* является основным методом диагностики наследственной формы БКЯ.

Для унификации дифференциально-диагностических подходов были предложены диагностические критерии БКЯ (таблица).

На МРТ головного мозга БКЯ обычно проявляется симптомом «хоккейной клюшки» и/или пульвинарным признаком поражения таламуса.

Наиболее информативной в постановке радиологического диагноза является диффузионно-взвешенная визуализация (например, b = 1000), которая демонстрирует более интенсивный сигнал, чем изменения T2/FLAIR.

Изначально изменения могут быть неспецифическими, но становятся более выраженными по мере прогрессирования болезни.

Дополнительные МР-признаки БКЯ:

- DWI — гиперинтенсивность (наиболее чувствительная) и более выраженная, чем изменения T2/FLAIR, из-за комбинации истинного ограничения диффузии и так называемого просвечивания T2;
- T2-FLAIR — гиперинтенсивность более тонкая, чем изменения DWI, и может отсутствовать на ранней стадии заболевания;
- T1 — может обнаруживаться повышенный сигнал в бледном шаре (редко).

Признак «хоккейной клюшки» относится к гиперинтенсивному сигналу, затрагивающему пульвинарное и дорсомедиальное таламические ядра с обеих сторон на FLAIR, имеющем форму хоккейной клюшки. Симметричная гиперинтенсивность в заднем таламусе относительно передней скорлупы на T2-взвешенной или FLAIR МРТ характерна для БКЯ и известна как пульвинарный признак [6]. Этот феномен очень редко встречается при других заболеваниях и имеет чувствительность 78–90% и специфичность 100% для БКЯ при условии правильного выполнения исследования [7].

Диагностическими паттернами на ЭЭГ при БКЯ являются периодические трехфазные острые волновые комплексы. Эти изменения при правильно выполненном исследовании имеют 90% специфичность для БКЯ [8], однако подобные электрические потенциалы

Диагностические критерии БКЯ

Diagnostic criteria for Creutzfeldt–Jakob disease (CJD)

БКЯ CJD	Критерии включения Inclusion criteria	Прогрессирующая деменция Progressive dementia	Неврологическая симптоматика (не менее 2 признаков из нижеперечисленных) Neurological symptomatology (not less 2 signs out of the listed below)
Определённая Definite	Морфологическое или иммуногистохимическое подтверждение Morphological or immunohistochemical confirmation	+	а) Миоклонус; б) нарушение зрения или мозжечковая симптоматика; в) пирамидные или экстрапирамидные симптомы;
Вероятная Probable	Типичные изменения при МРТ, или характерный ЭЭГ-паттерн, или позитивная цереброспинальная жидкость (белок 14-3-3 и/или тау-протеин) Typical MRI changes, a typical EEG pattern, or a positive cerebrospinal fluid test (protein 14-3-3 and / or tau-protein).	+	г) акинетический мутизм а) Myoclonus; b) visual deterioration or cerebellar symptomatology; c) pyramidal or extrapyramidal symptoms; d) akinetic mutism
Возможная Possible	Продолжительность заболевания — менее 2 лет Length of illness less than 2 years	+	

регистрируются и при других состояниях, таких как терминальная стадия болезни Альцгеймера, деменция с тельцами Леви и метаболические энцефалопатии [9].

В данной работе представлены 3 клинических случая БКЯ, дебютировавшей во взрослом возрасте.

Клинический случай 1

Пациентка Л., 59 лет. Анамнез заболевания собран на основе данных медицинской документации и слов родственников в связи с мнестическими нарушениями. В конце июня 2019 г. родственники пациентки стали отмечать нарушения памяти, эмоциональную лабильность. После обращения к неврологу по месту жительства была назначена нейропротективная терапия, которая не дала эффекта. С момента дебюта заболевания похудела на 20 кг в связи с потерей аппетита, со слов пациентки из-за того, что она «перестала чувствовать вкус еды». В начале сентября 2019 г. состояние значительно ухудшилось — нарушилась речь, появилась шаткость при ходьбе, изменился почерк, пациентка отмечала ощущение движения справа, однако при повороте головы понимала, что там никого не было. Была госпитализирована в Городскую клиническую больницу № 30 им. С.П. Боткина, где пациентке была выполнена МРТ головного мозга (рис. 1).

Была проведена люмбальная пункция (13.09.2019): ликвор бесцветный, прозрачный, белок 0,33 г/л, цитоз 13/3, глюкоза 4 мкг/л. В ходе дальнейшего обследования выполнены исследования с целью исключения инфекционной природы поражения головного мозга, данных за инфекционный процесс не получено. Был поставлен предполагаемый диагноз: прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия неуточнённого генеза» и назначено лечение преднизолоном в дозировке 1500 мг.

В связи с отсутствием клинического эффекта проводимой терапии и прогрессированием неврологической симптоматики пациентка Л. была консультирована специалистами Первого Санкт-Петербургского медицинского университета им. академика И.П. Павлова по данным медицинской документации. Был предложен следующий дифференциально-диагностический ряд: аутоиммунный энцефалит, энцефалопатия Хашимото, паранеопластический энцефалит, энцефалопатия при ревматологическом заболевании, БКЯ, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия. Рекомендовано дообследование, в связи с чем 23.09.2019 пациентка была переведена в ГБ № 26. На момент поступления у пациентки отмечались затруднение продуктивного контакта, эмоциональная лабильность, акустико-мнестическая афазия средней степени тяжести, диффузное снижение тонуса во всех мышечных группах, сухожильные рефлексы с верхних конечностей $D \geq S$ живые, с нижних конечностей — $D > S$ живые, положительные стопные знаки с двух сторон. Пяточно-коленная проба с интенцией с двух сторон. В позе Ромберга неустойчива (падает назад). Проведено исследование ДНК с целью поиска мутаций в гене *PRNP* от 30.09.2019, по данным которого мутации обнаружены не были, однако это не исключает диагноз БКЯ, т.к. генетическая природа заболевания встречается только в 15% случаев. Было выполнено ЭЭГ (рис. 2).

Проводилась терапия ацикловиром 250 мг внутривенно 3 раза в сутки, на протяжении 10 дней, клоназепамом 0,5 мг перорально 3 раза в сутки, ацетилсалициловой кислотой 125 мг перорально 1 раз в сутки. За время госпитализации и на фоне проводимого лечения отмечалось прогрессивное ухудшение состояния больной. В неврологическом статусе: прогрессирующая

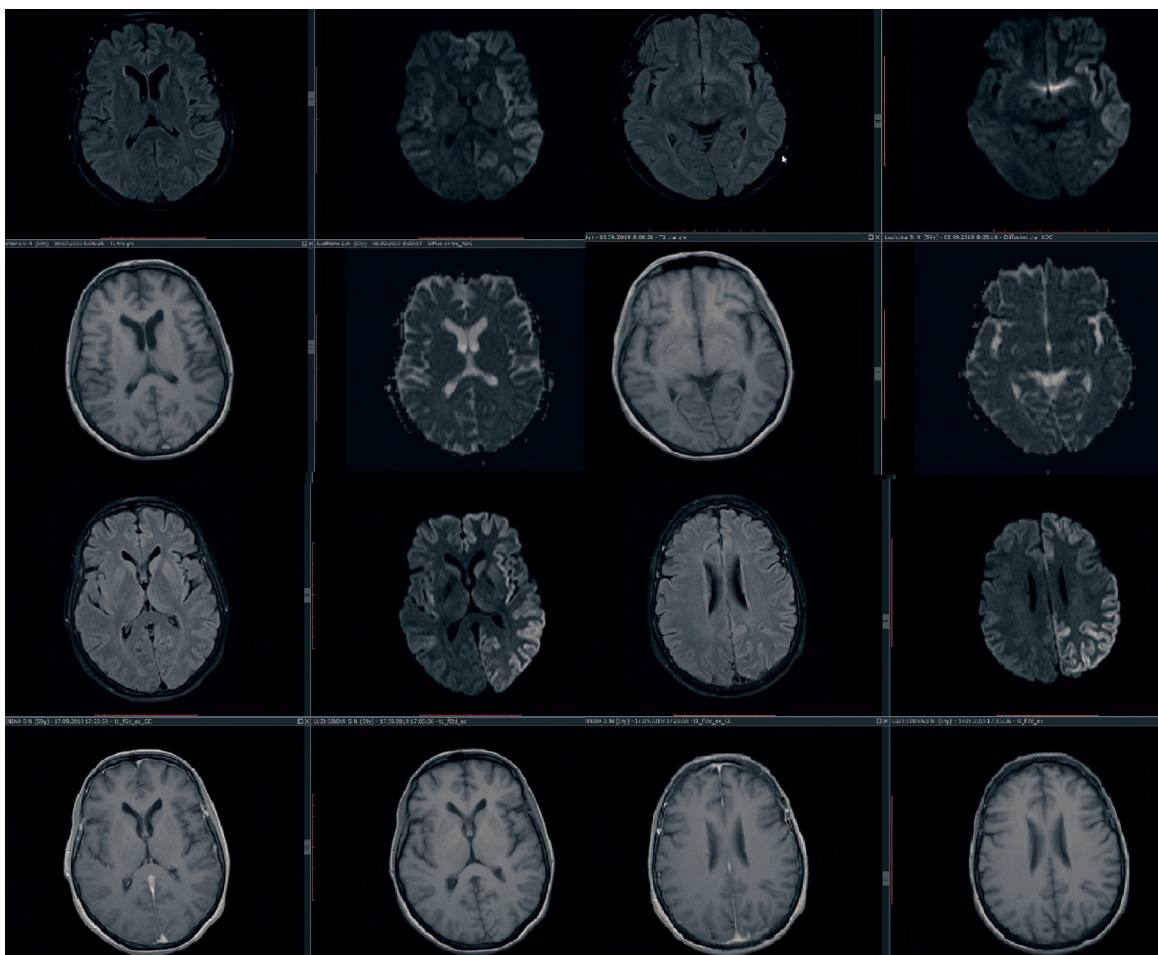


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки Л. от 08.09.2019.

МР-картина изменения сигнала по ходу борозд правой теменной доли и левой гемисферы головного мозга. Отмечается гиперинтенсивность на DWI от коркового вещества левого полушария.

Fig. 1. Brain MRI of patient L. dated September 08, 2019.

MR image of signal changes along the right parietal and left hemispheric sulcus of the brain. Hyperintensity on DWI from the cortical substance of the left hemisphere.

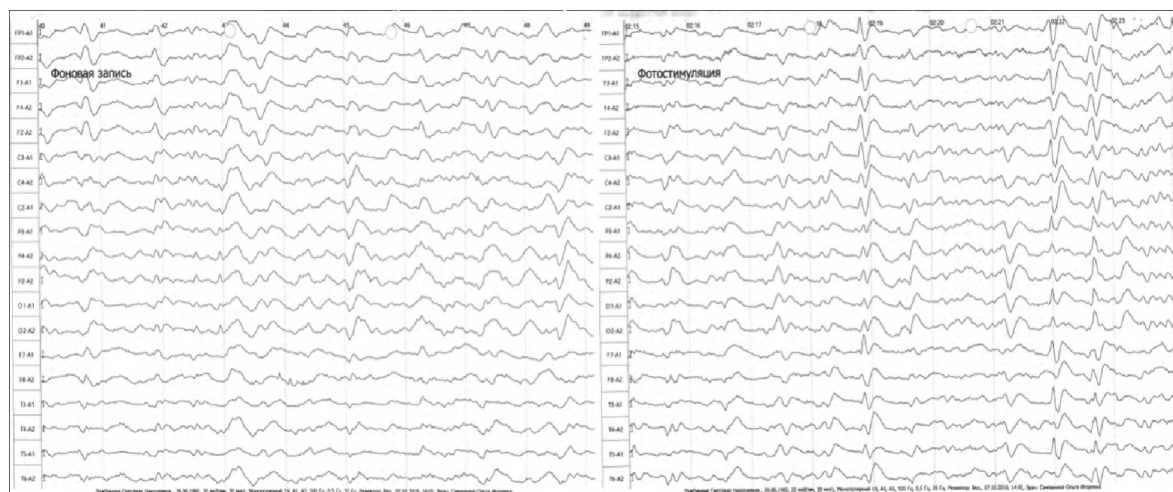


Рис. 2. ЭЭГ пациентки Л. от 07.10.2019.

На фоне грубого нарушения основной активности на ЭЭГ регистрируются остроконечные трёхфазные комплексы, характерные для БКЯ.

Fig. 2. Patient L EEG. Dated October 07, 2019.

Against the background of a gross violation of the main activity on the EEG, pointed three-phase complexes characteristic of CDJ are recorded.

ние речевых нарушений, появление миоклоний в разных мышечных группах на фоне приёма клоназепама, пирамидная симптоматика сохранялась с формированием сгибательных контрактур при сохранении достаточной мышечной силы.

Пациентка была выписана 17.10.2019 с диагнозом «вероятная БКЯ» даны рекомендации по симптоматической терапии. После выписки симптоматика прогрессировала, пока не достигла стадии акинетического мутизма. Пациентка Л. умерла 18.04.2020, данные патоморфологического исследования недоступны.

Клинический случай 2

Пациент Ч., 70 лет. Анамнез заболевания собран со слов родственников в связи с выраженными когнитивными нарушениями у больного. Заболевание дебютировало около 2 лет назад, когда супруга пациента стала отмечать его забывчивость и рассеянность, за последние 6 мес когнитивные функции начали неуклонно снижаться, «не мог найти вещи, налить чай, умыться».

Обратился в поликлинику по месту жительства 01.09.2021. Во время осмотра был зарегистрирован подъём артериального давления, пациент госпитализирован в стационар по месту жительства с диагнозом «дисциркуляторная энцефалопатия», находился на стационарном лечении с 01.09.2021 по 16.09.2021.

Выполнены МРТ головного мозга (рис. 3), анализ крови на ВИЧ, RW, HbsAg, a-HCV от 13.09.2021 — отрицательные, консультация психоневролога: мнестико-интеллектуальное снижение на фоне органического заболевания головного мозга. Получал неспецифическую нейрометаболическую терапию без эффекта.

Поступил в неврологическое отделение ГБУЗ МОНИКИ 28.09.2021 для уточнения диагноза. На момент осмотра отмечалось значительное тоническое напряжение мышц туловища и конечностей, нарастающее во время осмотра, сопровождающееся быстрыми размашистыми аритмичными движениями, усиливающимися при акцентуации внимания. При отсутствии внешнего раздражителя отмечались кратковременные эпизоды мышечной релаксации. Сухожильные и надкостничные рефлексы были симметрично снижены, патологических рефлексов не выявлено.

Учитывая клиническую картину, быстро прогрессирующий когнитивный дефицит, была заподозрена БКЯ, даны рекомендации по симптоматической терапии. Родственниками был переведен в стационар по месту жительства. Неврологическая симптоматика неуклонно прогрессировала, спустя 2 мес у пациента появились бульбарные нарушения, постепенно нарастала слабость во всех мышечных группах. На момент публикации пациент находится в состоянии акинетического мутизма, что соответствует терминальной стадии заболевания.

Клинический случай 3

Пациентка Д., 69 лет. Заболевание дебютировало за 2 мес до поступления в неврологическое отделение ГБУЗ МОНИКИ, когда после появления болей в горле пациентка отметила изменение голоса (замедление темпа, вязкость речи). Она обратилась к оториноларингологу и после исключения ЛОР-патологии была направлена к неврологу.

Пациентке была проведена МРТ головного мозга, по результатам которой был установлен предваритель-

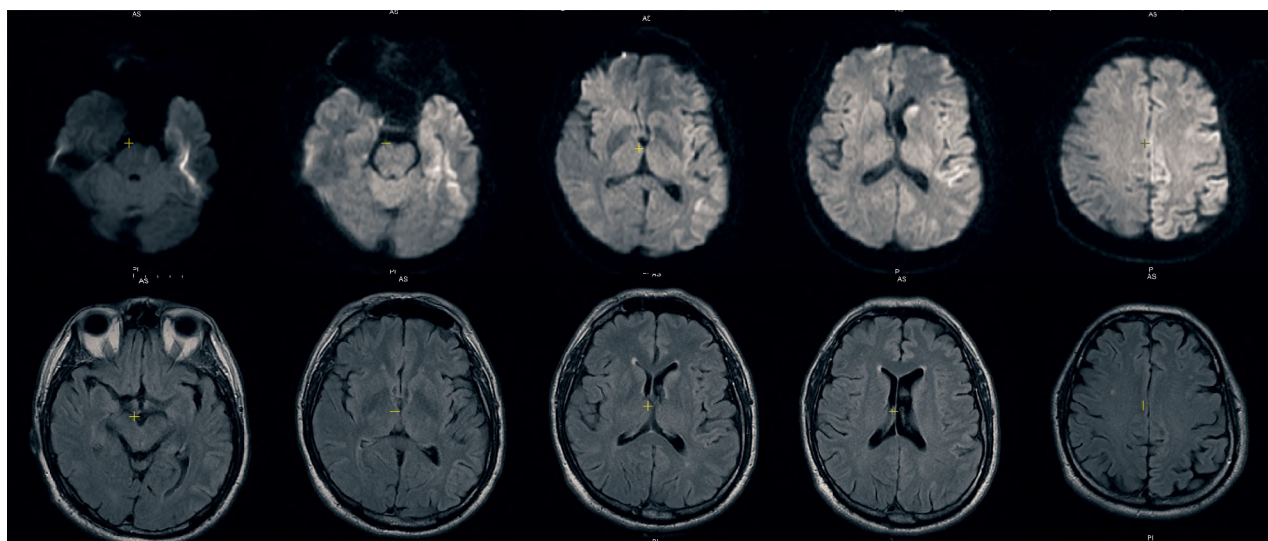


Рис. 3. МРТ головного мозга пациента Ч. от 03.09.2021.

Отмечается гиперинтенсивность на DWI от коркового вещества левого полушария.

Fig. 3. Patient Ch. Brain MRI dated September 03, 2021.

Hyperintensity on DWI from the cortical substance of the left hemisphere.

ный диагноз: острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне правой среднечерепной артерии, кортикальная ишемия поздней подострой стадии в лобной и теменной долях левого полушария (бассейн левой среднечерепной артерии). Пациентка была госпитализирована в сосудистый центр по месту жительства, где получала терапию соответственно установленному диагнозу без клинического эффекта.

В связи с отсутствием улучшения, а также прогрессированием неврологической симптоматики была выполнена повторная МРТ головного мозга. На основании сравнительного анализа был поставлен предварительный диагноз: нейродегенеративное заболевание. Для дообследования и дифференциальной диагностики пациентка была переведена в неврологическое отделение ГБУЗ МОНИКИ. На момент поступления пациентка предъявляла жалобы на нарушение речи, изменение голоса, шаткость походки, нарушение функции левой руки, непроизвольные движения в ней, диплопию. При исследовании неврологического статуса сила мышц рук D = S = 5 баллов, ног — D = S = 5 баллов. Тонус в конечностях физиологический. Атрофий, фасцикуляций, фибрилляций нет. Дистония и периодический гиперкинез в левой руке. Сухожильные и надкостничные рефлексы: с верхних конечностей D = S, живые. Коленные рефлексы — D = S, высокие, ахилловы рефлексы — D = S, живые. Патологические рефлексы отсутствуют. Координация

движений: пальценосовую пробу выполняет с интенцией справа, слева не выполняет. В позе Ромберга выраженная атаксия. Походка неустойчивая, передвигается с помощью двусторонней опоры, астазия-абазия.

За время пребывания в стационаре МРТ головного мозга пациентки (рис. 4) была описана специалистами центра второго мнения ГБУЗ МОНИКИ.

Пациентке была проведена диагностика когнитивной функции с помощью ряда тестов (Монреальская шкала оценки когнитивных функций - Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Краткая шкала оценки когнитивного статуса - Mini-Mental State Examination (MMSE), Батарея лобной дисфункции - Frontal Assessment Battery (FAB), тест с таблицами Шульце, тест на заучивание слов Лурия, тест «Кубики Коса»), в ходе которых было выявлено снижение когнитивных функций, быстрая истощаемость, снижение функции наглядно-образного мышления. На основании полученных данных был установлен диагноз: вероятная БКЯ, даны рекомендации по поддерживающей терапии.

После выписки из неврологического стационара находилась под наблюдением на дому. Со слов родственников когнитивный дефицит неуклонно прогрессировал, нарастали бульбарные нарушения. Было принято решение о постановке назогастрального зонда, на следующий день у пациентки открылось желудочно-кишечное кровотечение (на фоне приёма варфарина для терапии сопутствующей патологии). Непроизвольные движения, ранее отмечавшиеся

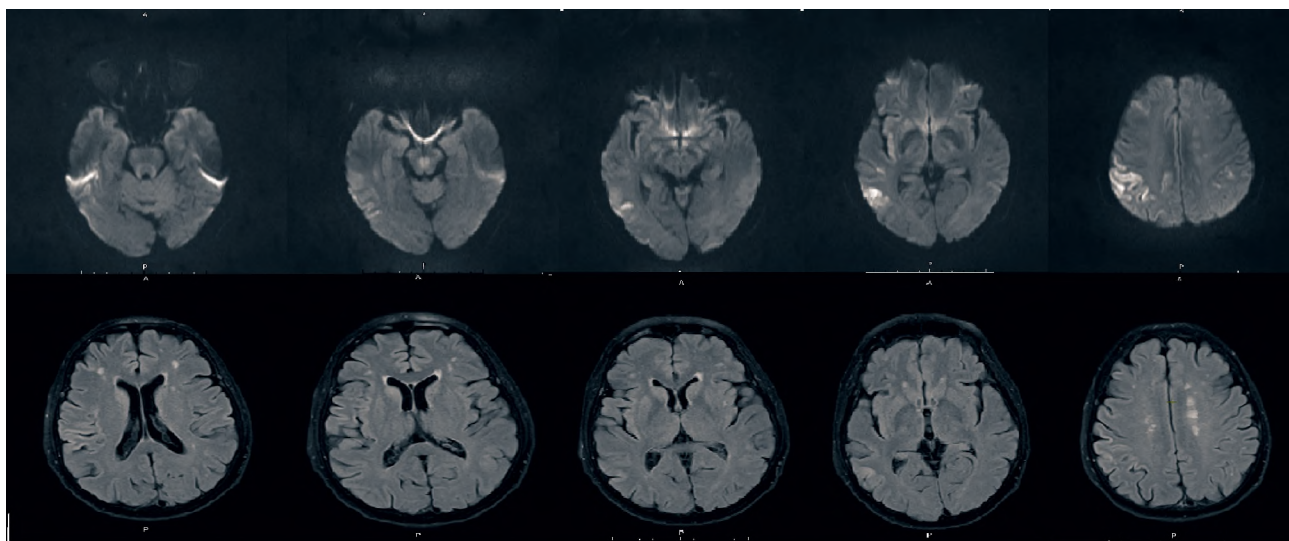


Рис. 4. МРТ головного мозга пациентки Д. от 05.11.2021.

С учётом персистирования без динамики биполушарного гирального ограничения диффузии, появления асимметричного слабоположительного повышения сигнала во FLAIR и DWI справа (слабоположительный симптом клюшки) следует думать о нейродегенеративном заболевании (в том числе прионной природы).

Fig. 4. Patient D brain MRI, dated November 05, 2021.

Considering the persistence without dynamics of the bi-hemispheric gyral diffusion restriction, the appearance of an asymmetric weakly positive signal increase in FLAIR and DWI on the right (a weakly positive symptom of the stick), one should think of neurodegenerative disease (including prion nature).

только в левой руке, начали отмечаться в правых руке и ноге. Была госпитализирована по месту жительства, кровотечение из желудочно-кишечного тракта было купировано. На момент выписки из стационара пациента уже была в состоянии akinetического мутизма. На следующий день больная скончалась, был установлен посмертный диагноз «гипостатическая пневмония», детальное патоморфологическое исследование головного мозга не проводилось в связи с перегруженностью патологоанатомической службы во время эпидемии коронавируса.

Заключение

Начальные симптомы прионных заболеваний обычно неспецифичны. Течение БКЯ является быстропрогрессирующим, а для уточнения диагноза требуются редкие и дорогостоящие исследования. Заболеваемость БКЯ составляет примерно 1–2 случая на миллион человек в год во всём мире [10].

В настоящее время окончательный диагноз БКЯ основан на обнаружении PrP^{Sc} и/или выявлении патомоничных гистологических особенностей в образцах ткани головного мозга, которые обычно получают посмертно или, в редких случаях, с помощью биопсии головного мозга (прижизненной). За последние два десятилетия было разработано несколько параклинических тестов для прижизненной диагностики БКЯ, чтобы исключить необходимость биопсии головного мозга. Некоторые из этих альтернативных методов прошли валидацию и могут предоставить вероятный диагноз в сочетании с клинической оценкой.

Для лечения БКЯ использовался ряд лекарственных препаратов, но эффективность ни одного из них не была доказана. Многообещающим было клиническое исследование интравентрикулярного введения полисульфата пентозана больным с БКЯ, однако, несмотря на увеличение выживаемости до 40 мес, лечение не уменьшило общих дегенеративных изменений в головном мозге по данным аутопсии [11]. На сегодняшний день

терапия БКЯ остается симптоматической и направленной на уменьшение страданий пациентов.

Для разработки эффективного лечения необходимо более глубокое понимание этиологии и патогенеза заболевания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ritchie D.L., Peden A.H., Barria M.A. Variant CJD: reflections a quarter of a century on. *Pathogens*. 2021; 10(11): 1413. <https://doi.org/10.3390/pathogens10111413>
2. Watson N., Brandel J.P., Green A., Hermann P., Ladogana A., Lindsay T., et al. The importance of ongoing international surveillance for Creutzfeldt–Jakob disease. *Nat. Rev. Neurol.* 2021; 17(6): 362–79. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00488-7>
3. Nishimura Y., Harada K., Koyama T., Hagiya H., Otsuka F. A nationwide trend analysis in the incidence and mortality of Creutzfeldt–Jakob disease in Japan between 2005 and 2014. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 15509. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72519-0>
4. Vallabh S.M., Minikel E.V., Schreiber S.L., Lander E.S. Towards a treatment for genetic prion disease: trials and biomarkers. *Lancet Neurol.* 2020; 19(4): 361–8. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(19\)30403-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(19)30403-x)
5. Iwasaki Y., Mori K., Ito M., Mimuro M., Kitamoto T., Yoshida M. An autopsied case of MM1 + MM2-cortical with thalamic-type sporadic Creutzfeldt–Jakob disease presenting with hyperintensities on diffusion-weighted MRI before clinical onset. *Neuropathology*. 2017; 37(1): 78–85. <https://doi.org/10.1111/neup.12327>
6. Figgie M.P. Jr., Appleby B.S. Clinical use of improved diagnostic testing for detection of prion disease. *Viruses*. 2021; 13(5): 789. <https://doi.org/10.3390/v13050789>
7. Hermann P., Appleby B., Brandel J.P., Caughey B., Collins S., Geschwind M.D., et al. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt–Jakob disease. *Lancet Neurol.* 2021; 20(3): 235–46. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(20\)30477-4](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30477-4)
8. Feng S., Zhao X., Zhou X., Ye X., Yu X., Jiang W., et al. Epidemiological and clinical characteristics of sporadic Creutzfeldt–Jakob Disease: a retrospective study in eastern China. *Front. Neurol.* 2021; 12: 700485. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.700485>
9. Ward A., Hollister J.R., McNally K., Ritchie D.L., Zanuso G., Priola S.A. Transmission characteristics of heterozygous cases of Creutzfeldt–Jakob disease with variable abnormal prion protein allotypes. *Acta Neuropathol. Commun.* 2020; 8(1): 83. <https://doi.org/10.1186/s40478-020-00958-x>
10. Groveman B.R., Ferreira N.C., Foliaki S.T., Walters R.O., Winkler C.W., Race B., et al. Human cerebral organoids as a therapeutic drug screening model for Creutzfeldt–Jakob disease. *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 5165. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84689-6>