

## Hereditarias. Estudio neuropatológico de tres casos

Por los Dres.:

Prof. RAFAEL ESTRADA GONZALEZ<sup>26</sup>, LIONEL VALLES CALAÑA<sup>27</sup> y JOAQUIN GALARRAGA INZA<sup>28</sup>

Estrada González, R. y otros. *Hereditarias. Estudio neuropatológico de tres casos. Rev Cub Med 19: 2, 1980.*

Se estudian tres casos fallecidos, de nuestra larga serie, del norte de la provincia de Oriente. Se observó que, aún cuando las lesiones más avanzadas corresponden a la corteza cerebelosa, oliva bulbar y núcleos propios del puente, también son evidentes en la corteza cerebral, sustancia *nigra*, médula espinal y nervios periféricos. Se plantea la hipótesis de que en estos casos actúe un elemento agresor (?) no tan específico y que el factor genético determine una escala de susceptibilidad causante de la seudosisematización del proceso.

### INTRODUCCION

En un extenso estudio epidemiológico realizado por uno de nosotros<sup>1</sup> en la región norte de la provincia de Oriente y cuyo resumen se presenta en otra parte, se evidenció una particular concentración de casos con cuadros clínicos y genéticos agrupables dentro de la denominación común de hereditarias.

Las características clínicas y genéticas de estos casos, así como el criterio que se siguió para su clasificación en grupos, se describen con más detalle en otros dos trabajos<sup>23</sup>, también inscritos en este

congreso, por lo que aquí sólo haremos breves referencias a estas características.

Nuestros estudios comprenden un total de 526 pacientes examinados en varias ocasiones durante la primera etapa del estudio, que comprendió un período de 30 meses.

En el presente informe analizamos los hallazgos morbosos de tres pacientes autopsiados. Aunque el número es pequeño, el estudio cuantitativo realizado en diferentes niveles del SN es interesante.

Por otra parte, la presencia de alteraciones morbosas de importancia en otras estructuras, no directamente implicadas en la sistematización espino-olivo-ponto-cerebelosa, permiten abundar en la tesis sugerida por otros autores<sup>4</sup>, de que el fenómeno morbosos es más extenso que la expresión clínica y que, por lo tanto, las diversas

---

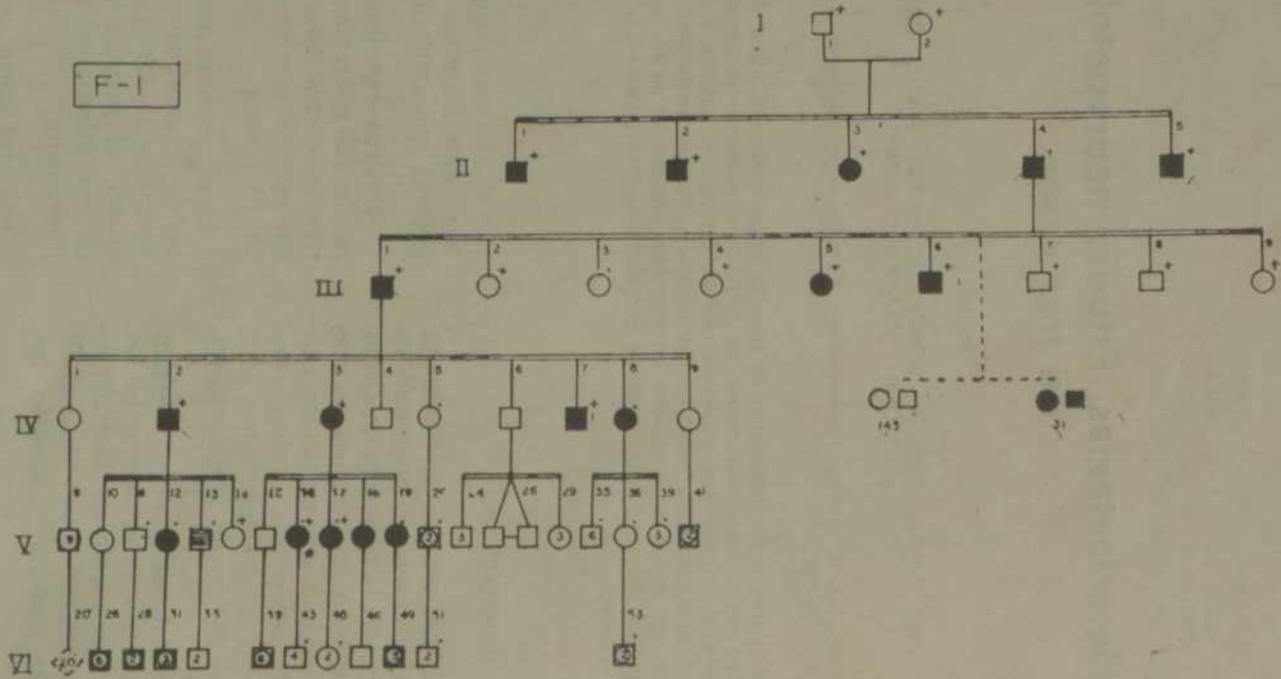
<sup>26</sup> Director del Instituto de Neurología y Neurocirugía de La Habana.

<sup>27</sup> Jefe del departamento de neurogenética del Instituto de Neurología y Neurocirugía de La Habana.

<sup>28</sup> Jefe del departamento de neuropatología del Instituto de Neurología y Neurocirugía de La Habana.

Gráfico 1

ARBOL GENEALOGICO DEL CASO 1



formas clínicas no poseen una base patogénica propia y dependen probablemente de otros factores y sus combinaciones fisiopatológicas.

#### MATERIAL Y METODO

Nuestro material está constituido por tres autopsias totales, cuyos resúmenes relatamos más adelante. Los tres son casos clasificados dentro del grupo de *Pierre-Marie*<sup>18</sup> *Dominante*, con mucho el más numeroso de nuestra casuística.

*Caso No. 1.* E.C.P.F., de 49 años de edad, del sexo femenino. Su cuadro neurológico comenzó a los 35 años y evolucionó lentamente durante 14 años. Se inició por temblor intencional de las extremidades y disartria, seguida de ataxia. El examen físico, pocos meses antes de morir, mostró ataxia extrema con imposibilidad para la marcha, temblores amplios generalizados en todo el cuerpo al tratar de realizar cualquier movimiento, una disartria que hacía ininteligible su lenguaje, hipotonía de las extremidades superiores y anquilosis en triple flexión de las extremidades inferiores, reflejos profundos ausentes y respuesta plantar extensora bilateral. Desde el punto de vista genealógico corresponde a la familia F-1, filial V-16 según puede verse en el gráfico 1.

Los hallazgos neuropatológicos se presentan en conjunto con los de los dos casos siguientes en el cuadro.

*Caso No. 2.* E.C.A., de 48 años de edad, del sexo femenino. Su cuadro neurológico comenzó a los 38 años y evolucionó durante 10 años. Se inició por trastornos para la marcha por falta de equilibrio, disartria y temblor en las extremidades. También le notaron posteriormente cierto grado de deterioro de sus facultades mentales.

En el último examen físico realizado varios meses antes del fallecimiento, se notó un marcado adelgazamiento, imposibilidad para deambular por sí sola y con la base muy amplia y grandes temblores cuando se le sostiene. Disartria muy grave, dismetría y asinergia. Los reflejos profundos ausentes, hipertonia con fenómeno de rueda dentada en las extremidades superiores y reflejo de presión forzada en las manos.

Oculoparesia a los movimientos conjugados laterales y verticales y marcada cifoescoliosis con pie cavo grado II. La respuesta plantar estaba ausente, aunque en un período anterior (año y medio) a este examen dicha respuesta era extensora bilateral.

Desde el punto de vista genealógico, pertenece a la familia F-37 y a la filial IV-2, según puede verse en el gráfico 2.

*Caso No. 3.* R.S.R., de 28 años de edad, del sexo masculino. Su cuadro neurológico comenzó a los 13 años de edad, evoluciona durante 15 años. Se inició por dificultad para la marcha por falta de equilibrio, disartria y temblores en las manos.

El examen físico dos meses antes de morir mostró imposibilidad para deambular sin ayuda, aunque sostenido podía caminar con la base de sustentación muy ancha y temblor generalizado. Dismetría muy marcada, asinergia y disartria grave. Oculoparesia a las miradas conjugadas laterales. Reflejos profundos ausentes con respuestas plantares en extensión. Tono muscular muy disminuido y escoliosis marcada con cifosis. Palidez temporal de ambas papilas.

Desde el punto de vista genealógico perteneció a la familia Fp-25, de la filial III-32, según puede verse en el gráfico 3.

Como puede observarse, los tres casos tienen un tiempo de evolución aproximadamente igual (14, 10 y 15 años, respectivamente); los dos primeros comenzaron en la cuarta década y el último en la tercera década de la vida. La forma de comienzo y la evolución clínica es muy semejante en los tres. Dos de ellos presentaron oculoparesias a los movimientos conjugados (2 y 3) y uno de ellos (caso No. 2) una hipertonia extrapiramidal de tipo parkinsoniano en las extremidades superiores.

El estudio genealógico de estos casos es el siguiente:

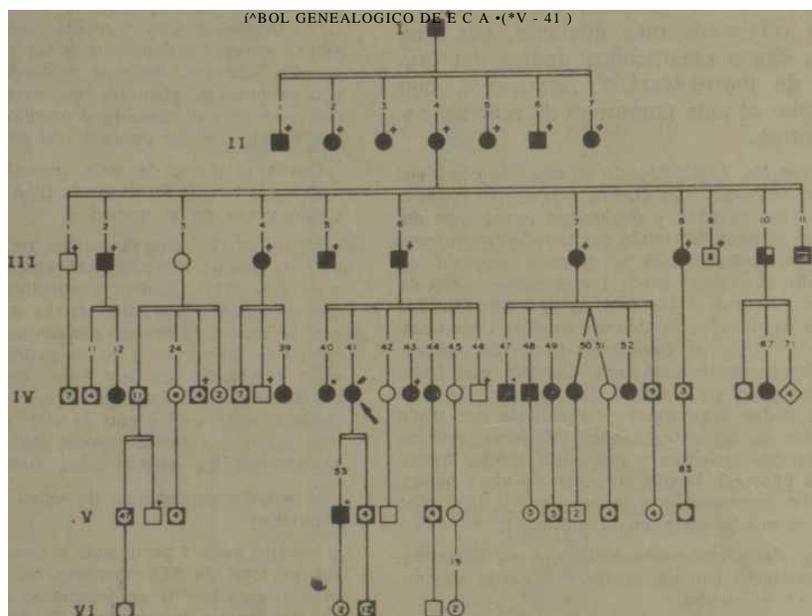
Nuestro caso 1 perteneció a una familia (F-1) con un total de 572 miembros en 7 generaciones. En esta familia se detectaron 53 enfermos, de los cuales examinamos 20, todos con un cuadro similar de heredoataxia tipo Pierre-Marie, autosómica dominante (cuadro).

*El caso 2* perteneció a una familia (F-37) con un total de 192 miembros en 6 generaciones. En esta familia se detectaron 27 enfermos de los cuales examinamos personalmente 4, todos con un cuadro similar de heredoataxia tipo Pierre-Marie autosómica dominante (cuadro).

*El caso 3* perteneció a una familia (Fp-25) con un total de 119 miembros, en 5 generaciones. En esta familia se detectaron 19 enfermos, de los cuales examinamos personalmente 5, todos con un cuadro neurológico similar de heredoataxia tipo Pierre-Marie, autosómica dominante (cuadro).

Gráfico 2

ARBOL GENEALOGICO DEL CASO 2



En todos los casos se pesó por separado el tronco cerebral, el cerebelo y el cerebro, para lo cual se hicieron las secciones en la porción más alta del mesocéfalo y los pedúnculos cerebelosos junto al cerebelo. En todos se estudiaron fragmentos de la corteza cerebral, núcleos basales, tronco cerebral a diferentes niveles, corteza cerebelosa y núcleos centrales del cerebelo. En el caso 1 se estudiaron además secciones de la médula espinal y sus raíces. del nervio ciático poplíteo externo y músculos de la pierna. En ninguno de los casos se estudiaron muestras de ganglios raquídeos.

Las inclusiones se hicieron en parafina y las coloraciones usadas, la HE, la tricrómica según Masson, el Luxol-Fast-Blue con Cresyl-violeta y la doble impregnación argéntica, según Glees- Masland.

El estudio cuantitativo, según puede verse en el cuadro, comprendió el peso de las estructuras fijadas durante una semana en formol al 10% y el conteo

celular, en diferentes niveles.

El peso control de 1 090 gramos para los hemisferios cerebrales fue tomado del promedio obtenido por Meynert para hombres y mujeres con un máximo de 1 186 g y un mínimo de 993 g (citado por *Blinkov*)<sup>10</sup>. El peso control para el cerebelo de 137 g fue tomado del promedio de la tabla de Ellis para hombres y mujeres con un máximo de 147 g y un mínimo de 127 g (citado por *Blinkov*)<sup>11</sup>. La tabla de Ellis comprende a más de 1 200 cerebros de pacientes de uno y otro sexos, en edades entre 20 y 90 años.

Los conteos celulares se realizaron en preparaciones de Cresyl-violeta de 4 mieras de grosor, con aumentos de 400 x diámetro. Para las células de Purkinje el conteo se realizó en 10 laminillas sucesivas; se obtuvieron promedios por laminilla; para el núcleo dentado se contaron todas las neuronas pequeñas y grandes en 10 campos sucesivos con igual amplificación, e igual procedimiento seguimos con los núcleos pontocerebelosos. Para la oliva bulbar principal, se contaron todas las células de una sección horizontal de una oliva identificables con citoplasma y núcleo.

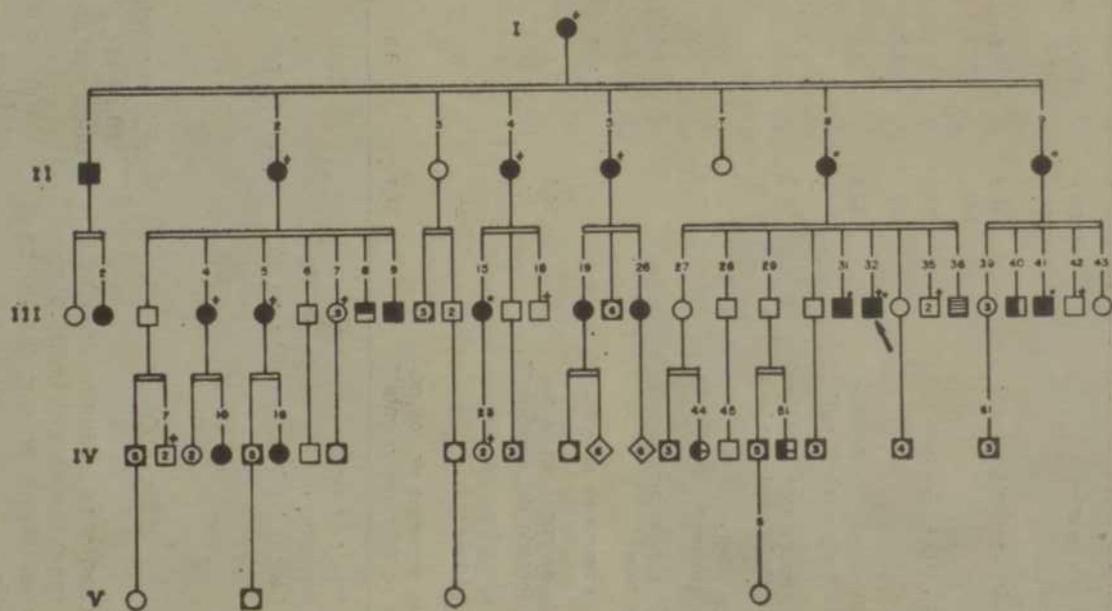
Se tomó como control normal a las secciones correspondientes a un sujeto joven (23 años) sin afección macro ni microscópica del encéfalo.

Gráfico 3

ARBOL GENEALOGICO DEL CASO 3

Fp-25  
B

ARBOL GENEALOGICO DE R. S. R. (III - 32)



**RESUMEN DE LOS HALLAZGOS MAS IMPORTANTES EN LAS NECROPSIAS DE LOS TRES  
PACIENTES FALLECIDOS CON PM-D Y SU COMPARACION CON CONTROLES  
NORMALES**

	Controles normales	Caso No. 1	Caso No. 2	Caso No. 3
Peso del cerebro	1 090 g	730 g	916 g	790 g
%	100	67	88	72
Peso del cerebelo	137 g	42 g	69 g	65 g
%	100	30,7	50	47
Peso del tallo cerebral	34 g	13g	15g	15g
%	100	38,2	44	44
No. de células de Purkinje en el lóbulo cuadrilátero*	22,7	3,6	10,9	5
No. de células de Purkinje en el lóbulo ansiforme*	22,3	1,6	6	5.8
No. de células de Purkinje en el culmen*		0,7	6,9	4,7
No de células de Purkinje en el tuber*		2,9	5	6,5
No. de neuronas del nodulo*		15,7	11	26
No. de neuronas en el núcleo dentado del cerebelo**	14,4	0	10,1	15,8
No. de neuronas en la oliva bulbar***	346	8	144	23
No. de neuronas de los núcleos propios del puente**	37,1	8,9	10,3	8

\* Promedio de 10 laminillas.

\*\* Promedio de 10 campos de 400 x.

\*\*\* Cuento total de una oliva en corte transversal, por su parte media.

### RESULTADOS

En el cuadro se resumen los hallazgos más importantes del estudio cuantitativo y se comparan con los controles normales.

Se hace bien evidente en los tres casos una reducción en el peso de los hemisferios cerebrales, que alcanza proporciones notables (33% y 28%) en los casos 1 y 3, respectivamente. En el caso 2 la reducción es del 12% solamente, y esto pudiera estar en relación con el período de evolución de la

enfermedad, que es menor en este caso (10 años), mientras que alcanza 14 y 15 años en aquéllos.

Aunque no se hicieron estudios cuantitativos de la corteza cerebral y núcleos basales, cualitativamente se observó moderado grado de atrofia en las circunvoluciones, con muy ligera dilatación de los ventrículos. Microscópicamente sólo fue evidente cierto grado de despoblación neuronal con macro- gliosis reactiva en el caso 2, mientras que en los otros los exámenes microscópicos sólo evidenciaron dudosas

## CUADRO

anormalidades. Esta aparente contradicción entre los hallazgos de bajo peso y el examen microscópico normal de las estructuras merece una ulterior consideración.

Volviendo al cuadro, encontramos que las reducciones en el peso del cerebelo son muy marcadas en los tres casos, con 69,3%, 50% y 53%, respectivamente, de reducción. Aquí también las variaciones guardan correlación con el tiempo de evolución en cierto modo e indiscutiblemente con los hallazgos microscópicos. En relación con las células de Purkinje, se hizo evidente en los tres casos que la reducción numérica es menos acentuada en el arquicerebelo en comparación con el paleo y neocerebelo (figuras 1, 2, 3 y 4). En

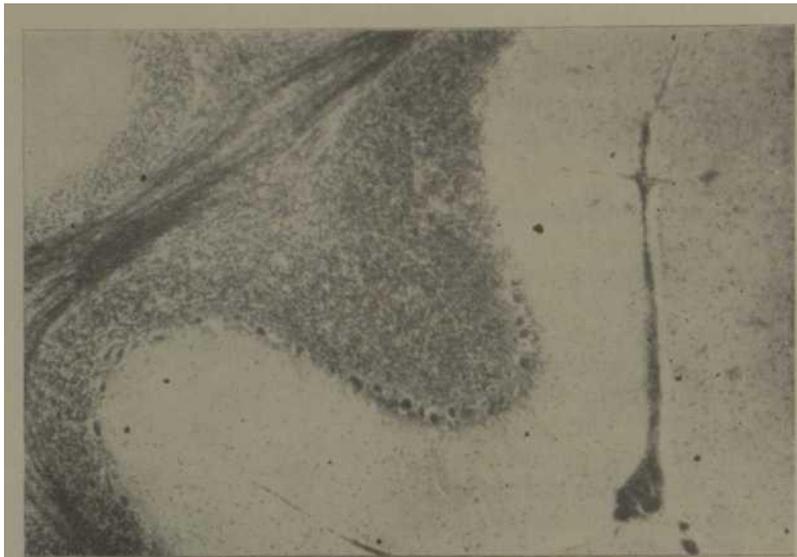
lo que respecta a los gránulos, células de Golgi y células en cesta y estrelladas, no parece haber una reducción significativa, aunque no hemos hecho estudios cuantitativos. Las células de los núcleos centrales del cerebelo tampoco parecen estar comprometidas (figura 5), aunque en el caso 1 no pudimos identificarlas en los cortes, pero



**Figura 1.** Caso No. 1 — Corteza cerebelosa (neocerebelo) que muestra ausencia de células de Purkinje con escasa disminución de los gránulos y desmielinización del eje blanco de la laminilla (coloración de Luxol — Cresyl-Violeta 4 X 10).



**Figura 2.** Caso No. 3. Corteza cerebelosa (paleocerebelo) que muestra ausencia casi total de las células de Purkinje, aumento de la glia de Bergman y relativa conservación de los gránulos.



**Figura 3.** Caso 1. Corteza del nodulo cerebeloso (arquicerebelo) que muestra conservación relativa de las células de Purkinje (LCV 4 x 10).



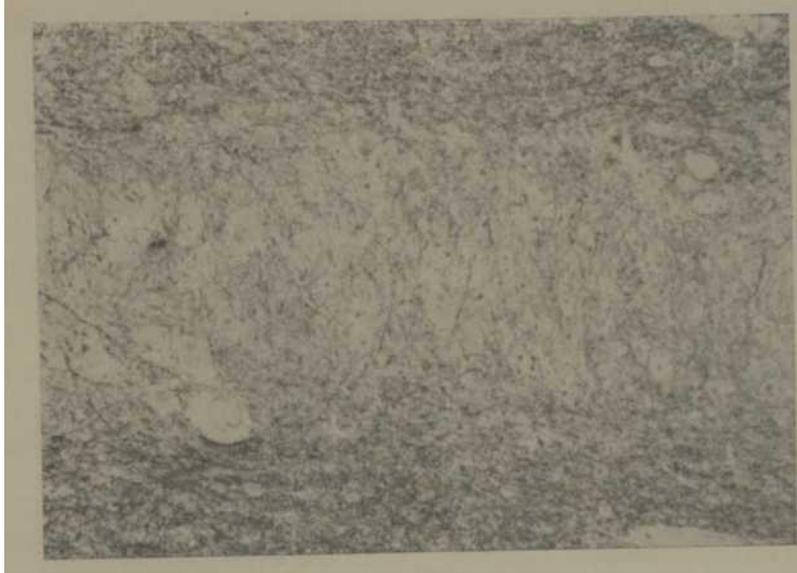
**Figura 4.** Caso 2. Corteza cerebelosa (paleo- cerebelo) que muestra una "cesta vacía" y degeneración de los axones de las células de Purkinje con formación de torpedos (Gless-Masland 20 x 10).

seguramente por una inadecuada orientación de los mismos. En este caso, como en los otros, el pedúnculo cerebeloso superior no mostró alteraciones importantes en los cortes con tinción de la mielina y en los de axones.

La reducción numérica de las células de Purkinje constituye en los tres casos el 75, 63 y 59%. Si estas cifras se comparan con las reducciones del peso total del cerebelo, 69, 50 y 53 g, respectivamente, parece confirmarse la impresión microscópica de que el proceso atrófico afecte esencialmente a las células de Purkinje y sus axones mielinizados.

La despoblación neuronal de las olivas bulbares (figuras 6 y 7) alcanzó niveles muy altos en los casos 1 y 3 (97 y 93% de pérdida), mientras que en el caso 2 sólo alcanza el 59%. La relación que esta diferencia pudiera tener con el tiempo de evolución de la enfermedad (14 y 15 años en los casos 1 y 3, y 10 años en el caso 2) pudiera ser una explicación.

En relación con los núcleos pontocerebelosos (figura 8) también fue muy



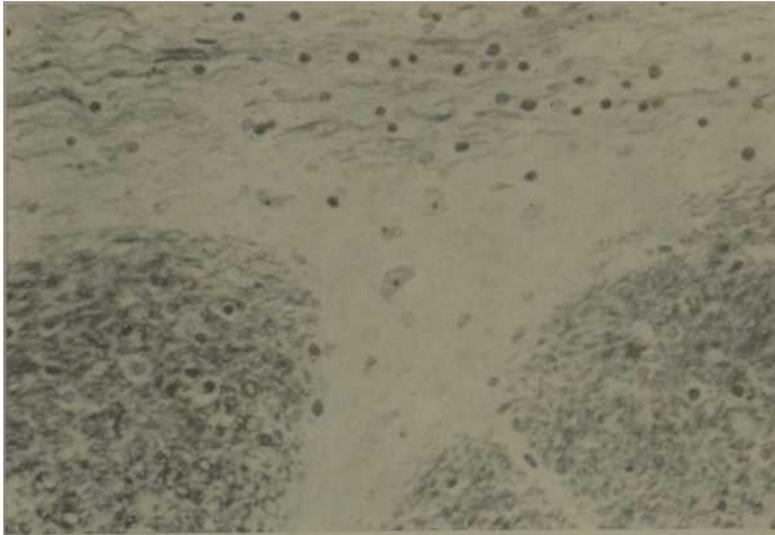
**Figura 5.** Caso 2. Núcleo dentado del cerebelo que muestra la conservación de sus neuronas (LCV 10 x 10).



**Figura 6.** Caso 3. Olíva bulbar que muestra la ausencia casi total de neuronas. Los pequeños puntos corresponden a los núcleos de las astroglias que están muy aumentadas en número. Obsérvese además la desmielinización de la sustancia blanca central de la olíva (LCV 4 x 10).



**Figura 7.** Caso 3. *Olivula bulbar.* Obsérvese la presencia de un resto de neurona en degeneración y la gran cantidad de núcleos de astrocitos (LCV 20 x 10).



**Figura 8.** Caso 1. *Núcleo pontocerebeloso.* Obsérvese la escasez de células y fibras mielínicas. Las dos zonas oscuras a ambos lados corresponden a los haces piramidales cortados transversalmente (LCV 20 x 10).

notable la pérdida de neuronas, que alcanzó en los tres casos valores de 76, 72 y 78%, respectivamente. La sustancia *nigra* fue otra de las estructuras que mostraron en los tres casos una reducción ostensible en la población neuronal y en la cantidad de pigmento melánico, aunque solamente en el caso 2 se encontraron manifestaciones clínicas de tipo parkinsonianas (hipertonía con rueda dentada).

Otros hallazgos anormales fueron:

— En la corteza cerebral, sólo en el caso 2, se evidenció una pérdida neuronal con abundantes astrocitos tipo Alzheimer II. En los otros casos, a pesar de la importante reducción de peso, la histología no mostró nada significativo.

— En el *estriatum-pallido* y el tálamo no se encontraron alteraciones.

— La médula espinal y sus raíces sólo se estudiaron en el caso 1 y mostró disminución moderada en el número de motoneuronas, y atrofia con desmielinización parcial de las raíces anteriores y posteriores, además de desmielinización parcial del cordón posterior.

— El haz piramidal en el tronco cerebral de los tres casos no mostró alteraciones, así como tampoco el nivel medular en el caso 1.

— En el caso 1 también se encontró desmielinización segmentaria, con proliferación de núcleos de Schwann y del tejido conjuntivo peri y endoneural en el nervio ciático poplíteo externo y una atrofia muscular de tipo neurógeno en el músculo gemelo.

Nuestros hallazgos morbosos confirman lo postulado por otros autores, entre ellos *Cobb* y *Baraday*<sup>4</sup>, de que el cuadro clínico en las heredoataxias está determinado por la intensidad que alcanza el proceso en algunos grupos neuronales, quizás genéticamente más susceptibles, pero que al mismo tiempo van desarrollándose otras lesiones degenerativas, características de otros cuadros clínicos, pero que no alcanzan categoría de expresión o quedan ocultas

ante la gravedad, o tal vez el antagonismo funcional de las principales.

Resulta bien demostrativo que nuestros tres casos clínica y genéticamente pertenecen a las formas espinocerebelosas de Greenfield, y sin embargo, en el caso 1 fueron evidentes las lesiones en cordones posteriores, astas anteriores, raíces y nervios periféricos. En los otros dos casos no se estudiaron estas estructuras, pero la similitud en el resto de las lesiones y en el cuadro clínico y genético permiten suponer que también estuvieran presentes.

En algunos trabajos<sup>11</sup> se ha señalado esporádicamente la asociación con lesiones de la sustancia *nigra*, *pallidum*, tálamo ventrolateral y formación reticular del tronco cerebral. Nosotros sólo hemos encontrado lesiones evidentes en la sustancia *nigra* de los tres casos y en uno de ellos en la corteza cerebral (caso 2). Es posible que un estudio más acucioso y sistemático permita hallar lesiones en otras agrupaciones celulares, pero hemos preferido sólo informar aquéllas que no ofrezcan ninguna duda por la intensidad de la alteración y sus cambios secundarios.

No encontramos una explicación satisfactoria para la oculoparesis observada en nuestros tres casos y en un gran número de los que actualmente están en evolución.

También resulta de interés destacar la intensidad lesional de los sistemas aferentes del neo y paleocerebelo (oliva bulbar y núcleos del puente) y que en nuestros casos apoya la sugerencia de *Greenfield*<sup>7</sup>, de que la lesión empieza por estas estructuras y el cerebelo le sigue después.

Debemos señalar que en nuestra casuística general<sup>1</sup>, que como dijimos, comprende 72 familias y 563 pacientes vivos, de un total de 11 505 personas, nosotros hemos examinado 257 casos con diferentes formas clínicas de heredoataxia, de los cuales 206 presentaron la forma espinocerebelosa (*Pierre-Marie*) con carácter genético autosómico dominante, 15 en una forma

autosómica recesiva de la anterior. 13 la forma espinal predominante de Freidreich, 13 la paraplejía espástica familiar recesiva, 2 con *nistagmus* hereditario con atrofia óptica recesiva, 3 con retinosis pigmentaria recesiva, 3 con ataxia no clasificada recesiva y 2 con ataxia no clasificada dominante.

Fuimos comprobado en muchas de estas familias la combinación de los cuadros clínicos y la falacia de hacer clasificaciones según la edad del paciente al comienzo del proceso, ya que en las mismas familias se presenta con

mucha frecuencia un fenómeno de anticipación.

La prevalencia tan elevada de familias afectadas y la elevada incidencia familiar en esa zona del país, nos ha sugerido la hipótesis de que algún factor exógeno (ecológico) pudiera estar actuando como desencadenante en un grupo de población genéticamente predispuesto.

En la actualidad estamos desarrollando un proyecto de análisis más profundo de este apasionante problema.

#### SUMMARY

Estrada González, R. et al. *Hereditary ataxias. Neuropathology in three cases.* Rev Cub Med 19: 2, 1980.

Three patients of our large series of the North Oriente province who died are studied. It was found that even when most advanced lesions are located in the cerebellar cortex, olivary and proper pons nuclei they are also evident in the cerebral cortex, substantia nigra, spinal cord and peripheral nerves. It is suggested the hypothesis that not a highly specific aggressive element may play a role and also that the genetic factor determines a susceptibility range involving a pseudosystematization of the process.

#### RÉSUMÉ

Estrada González, R. et al. *Héréditaires ataxies. Etude neuropathologique de trois cas.* Rev Cub Med 19: 2, 1980.

Nous étudions trois cas de décédés, de notre longue série, du nord de la province d'Oriente. Nous avons observé que bien que les lésions les plus avancées correspondent à l'écorce cérébelleuse, à l'olive bulbaire et aux noyaux propres du pont, elles sont également évidentes dans l'écorce cérébrale, la substance *nigra*, la moelle épinière et les nerfs périphériques. Nous posons l'hypothèse qu'il est probable que dans ces cas agisse un élément agresseur (?) pas tellement spécifique, et que le facteur génétique détermine une échelle de susceptibilité qui provoque la pseudo-systématisation du processus.

#### PE3KME

ScTpa^a ToHcájiec, P. z<sub>i</sub>ip. SpenoaTaKciwc HeEponaTOJiorir - yecKoe HccjieflOB.aHHe Tpëx cjiyqae. Rtv Cub Med 19s 2, 1980.

np0B0.miTCtf HccjiefOBaHHe Tpëx CMepTHHX Cüy^aeB, npon3ome,njiLKx b Hapeó jyiHTe.iBHOii npaKTmce b rocruTajie cepeBHOii bdbbhuiik— OpBeHTe. HaÓJuojiájioeL, hto, eme kopina Hajídojtee pa3BMTue nopa JKSHHH cooTEeTCTBOBajui uepedpo3Hoü Kope, dyjiLÓapHoñ ojyae S an;paM nocía, Tanme OÜJH0HeEH£Hti b Kope M03pa cyóTaHmw - , rojiOEHOË i/.03r h nepH\$epEaeCKHe nepEH. BucTaEJineTCH-ranoTe3a, ^to b stkx cjiynanx ÆeËCTB.yeT sjieMeHT-apeccop (?) ae HâCTOJitKo cneairrafreecKifË a ^to reneTiraecKHË (liaKTop onpejré JineT nucajiy qvECTBMTe^BHocTZ. EH3EaBu;e2 nceE^oonnTeMara3aun]o npouecca.

#### BIBLIOGRAFIA

1. *Vallés, L.* "Algunas formas de enfermedades heredo-degenerativas espino-cerebelosas vistas en el norte de Oriente: análisis de 72 familias con 11 505 miembros. Estudio epidemiológico, descriptivo y transversal de 1970". Tesis para el -Grado de Especialista en Neurología. Ministerio de Salud Pública. Habana, Cuba, 1974. Tutor: Prof. Rafael Estrada.
2. *Vallés, L. y colaboradores.* Estudio genealógico de 72 familias con ataxias hereditarias. (Para presentar en este mismo Congreso).
3. *Vallés, L. y colaboradores.* Algunas formas de heredo-ataxias en una región de Cuba. (Para presentar en este mismo Congreso).
4. *Cobb, S.; M. Bereday.* Familial system diseases of the neuraxis. The relation of the neural muscular atrophies to other heredo- degenerative diseases of the nervous system. *Trans Am Neurol Assoc* 78: 12, 1953.
5. *Wodsworth, J. A. et al.* A composite of hereditary ataxia. A familial disorder with features of olivopontocerebellar atrophy, Leber's optic atrophy and Friedreich's ataxia. *Arch Intern Med* 104: 594, 1958.
6. *Hoga, E. et al.* Studies of spinocerebellar degeneration with emphasis on neuromuscular changes. X International Congress of Neurology. Barcelona, Spain. Sept. 8-15, 1973. *Excerpta Medica* No. 296 (496): 160, 1973.
7. *Greenfield, J. C.* The spinocerebellar degeneration. Charles C. Thomas. Springfield, Ill. 1954.
8. *Holmes, G.* An attempt to classify cerebellar diseases with a note on Marie's hereditary cerebellar ataxia. *Brain* 30: 545, 1907.
9. *Marie, P.; Ch. Foix.* Lésions médullaires dans quatre cas d'héredo-ataxie cérébelleuse. *Rev Neurol* 27: 797, 1914.
10. *Blinkov, S. M.; I. I. Glezer.* The human brain in figures and tables. Basic Books Inc. Publishers Plenum Press. 1968. New York.
11. *Biamond, A.; J. L. M. Sinnege.* Tabes of Friedreich with degeneration of the substantia nigra, a special type of hereditary parkinsonism. *Confin Neuro (Basel)* 15: 129, 1955.
12. *Verhaart, W. J. C.* Degeneration of the brain stem reticular formation and other parts of the brain stem and the cerebellum. An example of heterogeneous systemic degeneration of C.N.S. *J Neuropath Exp Neurol* 17: 382. 1958.