

A síndrome neuropsiquiátrica, sempre presente, e as peculiaridades neuropatológicas justificam amplamente o estudo da doença de Creutzfeldt-Jakob (C-J) como um processo degenerativo singular, distinto das atrofia pré-senil e das encefalopatas vasculares.

Julgamos de interesse o registro do presente caso pelos seus aspectos clínicos, eletrencefalográficos e anátomo-patológicos.

O B S E R V A Ç Ã O

H.B., 52 anos de idade, sexo masculino, cor branca, registro 211725, admitido em 28-11-1968, ocasião em que foram obtidas as seguintes informações de seus familiares: início da moléstia há 30 dias com dor intensa nas regiões laterais do pescoço, que se irradiava para toda a cabeça; a dor era acompanhada de tontura e marcha cambaleante. Nestas condições, foi internado na Santa Casa de Araraquara onde fizeram o diagnóstico e tratamento de uremia (sic). Por ocasião da alta hospitalar, 10 dias depois, o paciente não conseguia se manter de pé e não mais falava. Ao exame neurológico em 28-11-1968, chamava a atenção a presença de coma vigil (o paciente permanecia com os olhos abertos, porém, não contactava com o meio). A atitude se caracterizava pela postura dos antebraços em semiflexão com as mãos semicerradas e o pé direito em rotação externa. Era notável a presença de hiperinesias, caracterizadas por movimentos mioclônicos espontâneos, intermitentes e, freqüentemente, desencadeados por estímulos dolorosos, sonoros e luminosos (mioclonias provocadas). Nos membros superiores os fenômenos mioclônicos predominavam nos grupos musculares flexores e eram reforçados pelas manobras de oposição, de modo a configurar um espasmo de oposição; ocasionalmente as manifestações mioclônicas predominavam nos grupos musculares extensores. Nos membros inferiores havia nítido predomínio das mioclonias nos grupos musculares extensores, enquanto que na extremidade cefálica as mioclonias localizavam-se de preferência na musculatura perioral, nas pálpebras e na língua; ocasionalmente as mioclonias provocavam hiperextensão ou rotação da cabeça, ora para a esquerda ora para a direita. Na vigência das manifestações mioclônicas o paciente, às vezes, assumia uma atitude que lembrava a rigidez de decorticação. Os reflexos profundos estavam presentes e simétricos nos membros superiores, enquanto que, nos inferiores, o patelar direito estava apenas esboçado e o esquerdo abolido. Os reflexos aquileus também estavam abolidos. Os reflexos cutâneo-plantares e cutâneo-abdominais estavam presentes e simétricos. Era evidente uma hipotrofia muscular no membro inferior esquerdo. O restante do exame clínico-neurológico nesta oportunidade era normal, sendo a pressão arterial sistêmica de 400/900 mm de Hg em ambos os membros superiores. Durante a evolução na enfermaria houve piora progressiva do quadro, com infecção respiratória, sendo necessário traqueostomizar o paciente no 8.º dia de internação. No que respeita aos aspectos neurológicos o paciente veio a apresentar, a partir do 20.º dia de internação, crises convulsivas, com contrações tônico-clônicas predominando no hemicorpo direito. Os reflexos axiais da face tornaram-se exaltados enquanto que os cutâneo-plantares e os cutâneo-abdominais ficaram abolidos. Houve declínio progressivo do estado geral com formação de múltiplas escaras e agravamento da infecção respiratória. No estágio terminal da moléstia (aproximadamente 10 dias antes do óbito) houve decréscimo acentuado das mioclonias, que praticamente desapareceram nas últimas 48 horas. O paciente veio a falecer em 23-4-1969, após aproximadamente 5 meses do início da doença.

Exames complementares — *Hemograma*: 14,6 g de hemoglobina; hematócrito 46%; 15.500 leucócitos por mm³, 88% de neutrófilos segmentados, 6% de linfócitos, 6% de monócitos). *Hemossedimentação*: 48 mm na primeira hora. No sangue: *uréia* 68 mg%; *glicemia* 96 mg%; *colesterol* 226 mg%; *fosfatase alcalina* 9,9 unidades King-Armstrong por 100 ml de soro; *fosfatase ácida* 2,4 unidades King-Armstrong por 100 ml de soro; *cálcio* 8,1 mg por 100 ml de soro; *sódio* 129 mEq; *potássio* 4,6 mEq. No soro sanguíneo: *Transaminase glutâmico-oxalacética* 37 unidades Reitman-

Frankel por ml. *Pesquisa de células LE no sangue* negativa. *Mucoproteínas séricas* 11,1 mg de tirosina por 100 ml de soro. *Provas de labilidade protéica*: turvação do timol 3,1 unidades MacLagan; floculação do timol negativa; reação de Hanger +++; reação do lugol negativa. *Eletroforese das proteínas séricas*: diminuição da albumina com elevação das frações alfa 1 e alfa 2. *Lipidograma eletroforético* normal. *Exame de urina tipo I*: densidade 1020; proteínas 0,05 g por litro; glicose ausente; células por ml 1.000; hemácias por ml 128.000; leucócitos 12.000; cilindros e cristais ausentes. *Exame do líquido cefalorraqueano* — Foram realizados três exames (duas colheitas suboccipitais e uma colheita lombar) que não evidenciaram anormalidades; a eletroforese das proteínas do líquido também foi normal. *Eletrocardiograma*: taquicardia sinusal. *Ecoencefalograma*: não evidenciou desvio do eixo mediano. *Eletrencefalograma* — Foram realizados quatro traçados, cujas conclusões resumimos a seguir: em 28-2-1969, surtos periódicos de ondas agudas, de projeção bilateral e síncrona, com discreto predomínio nas projeções do hemisfério direito, sendo o ritmo de base desorganizado e lento difusamente; traçados subsequentes evidenciaram piora do ritmo de base, com linhas quase iselétricas, com persistência das alterações paroxísticas já descritas (Fig. 1). *Exame eletromiográfico* realizado em 24-3-1969 pelo Dr. J. L. Alonso Nieto (conclusão): o exame dos músculos deltóide direito, extensores da mão direita, bíceps branquial esquerdo, tibial anterior esquerdo e quadríceps esquerdo, evidenciou a presença de numerosos potenciais espontâneos, com aspecto de fibrilação, além de potenciais monofásicos positivos e prováveis fasciculações; os achados são compatíveis com denervação grave dos músculos examinados. *Angiografia cerebral pela carótida direita* normal. *Pneumoencefalograma*: sinais de atrofia cerebral difusa. *Estudo histopatológico de material colhido por biópsia cerebral*: cortex cerebral com intensa pigmentação lipofuscínica em células nervosas.

Necrópsia (A69-121) — Ao exame macroscópico observa-se grau moderado de atrofia cerebral difusa (Fig. 2, A), pesando o encéfalo 1.200 gramas. Os cortes histológicos de cortex cerebral mostram preservação da citoarquitetonia. Há diminuição difusa do número das células nervosas que é mais evidente nas camadas profundas. As células nervosas estão, em geral, diminuídas de volume, apresentando citoplasma homogêneo, de cor eosinófila, porém de aspecto microgranuloso. Nas células mais acometidas as bordas são nítidas e tornam-se arredondadas, sendo o colorido do citoplasma fortemente eosinófilo; variada quantidade de material granuloso, de cor amarelo-acastanhada, faz-se presente sem ocupar posição definida. Nestas células o núcleo está bastante diminuído de volume, ocupando, porém, sua posição habitual. A cromatina é grosseira, hiperromática, por vezes homogênea, não se distinguindo nucléolo. Estes aspectos são disseminados, sendo mais evidentes na IV e V camadas. Células da astroglia são exuberantes e conspícuas, apresentando citoplasma eosinófilo, hialino, sendo seus prolongamentos visíveis mesmo pelas colorações habituais. Os núcleos estão aumentados de volume, com cromatina sob a forma de grumos grosseiros que ocupam a periferia nuclear, deixando áreas claras no meio do núcleo. A posição ocupada pelo núcleo é sempre um dos polos celulares. A astroglia fibrilar está, com estas características, aumentada em número na substância cinzenta, nas camadas III, IV e V, sendo mais evidente nas duas últimas. Células da oligodendroglia estão aumentadas de volume e com citoplasma claro, vacuolar. Áreas focais do cortex cerebral junto às camadas mais superficiais, têm rarefação de células (Fig. 2, B, C e D) e aspecto esponjoso do neurópilo. Todos estes aspectos fazem-se presentes com mais intensidade ao nível do cortex do lobo frontal, bilateralmente. A substância branca subcortical tem raros astrocitos fibrilares com citoplasma hialinizado; no restante suas características histológicas estão preservadas. Vasos de diferentes calibres destas várias localizações apresentam luz patente e não mostram alterações em suas paredes. O lobo occipital, bilateralmente, apresenta as mesmas lesões descritas para as células nervosas. O neurópilo tem múltiplas áreas claras, em meio às células arredondadas, sem material em seu interior. Distribuem-se estas áreas disseminadamente no cortex, não se estendendo à substância branca. Os pequenos vasos, nesta localização, mostram luz e espaço peri-vascular patentes. Os cortes em diferentes nú-

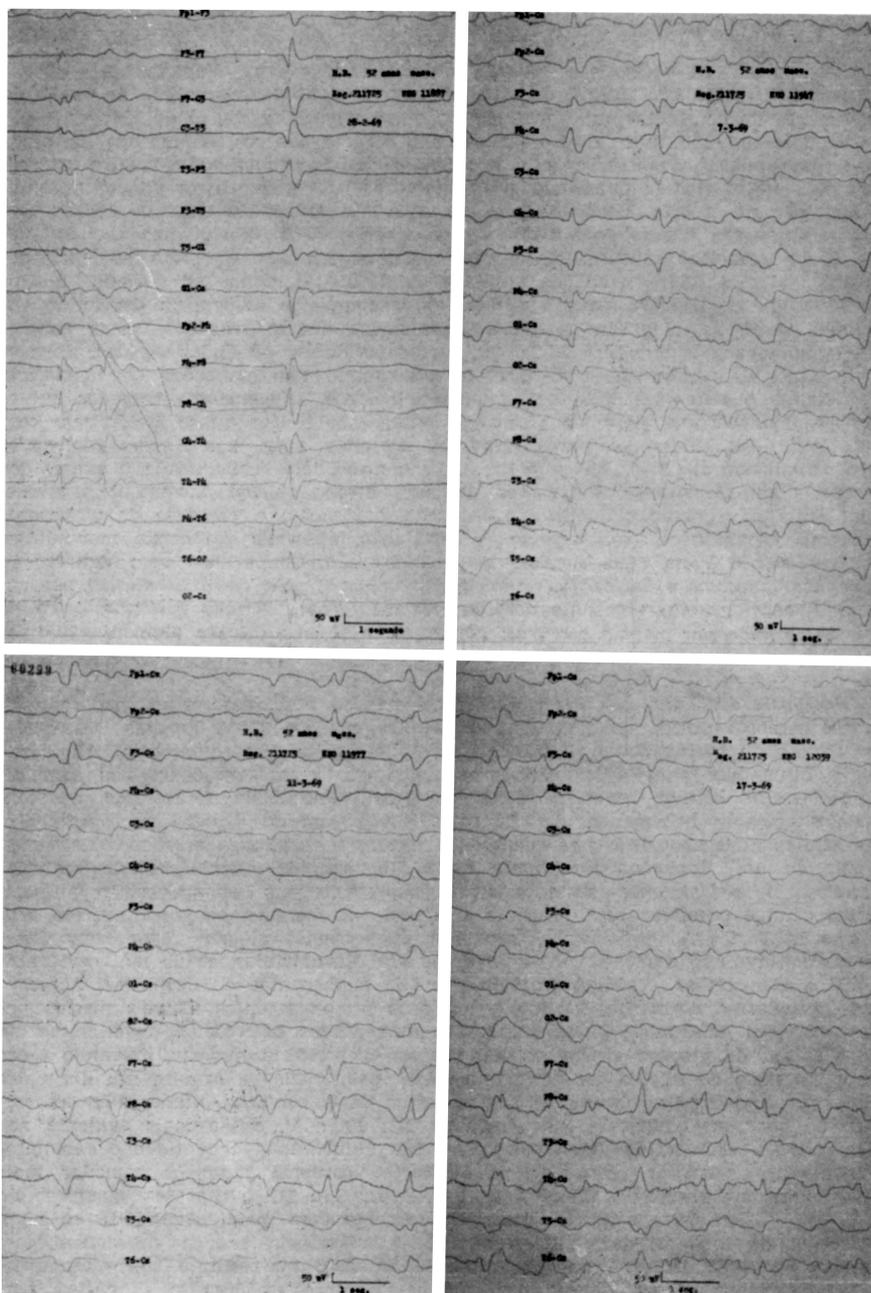


Fig. 1 — EEG realizado em 28-2-69, com o paciente sedado, evidência depressão acentuada da atividade de fundo com surtos periódicos de ondas agudas, de projeção bilateral e sincrons; nos registros subseqüentes (realizados em 7-3-69, 11-3-69 e 17-3-69) aparecem surtos periódicos e frequentes de ondas agudas e de pontas, persistindo o ritmo de base desorganizado e lento.

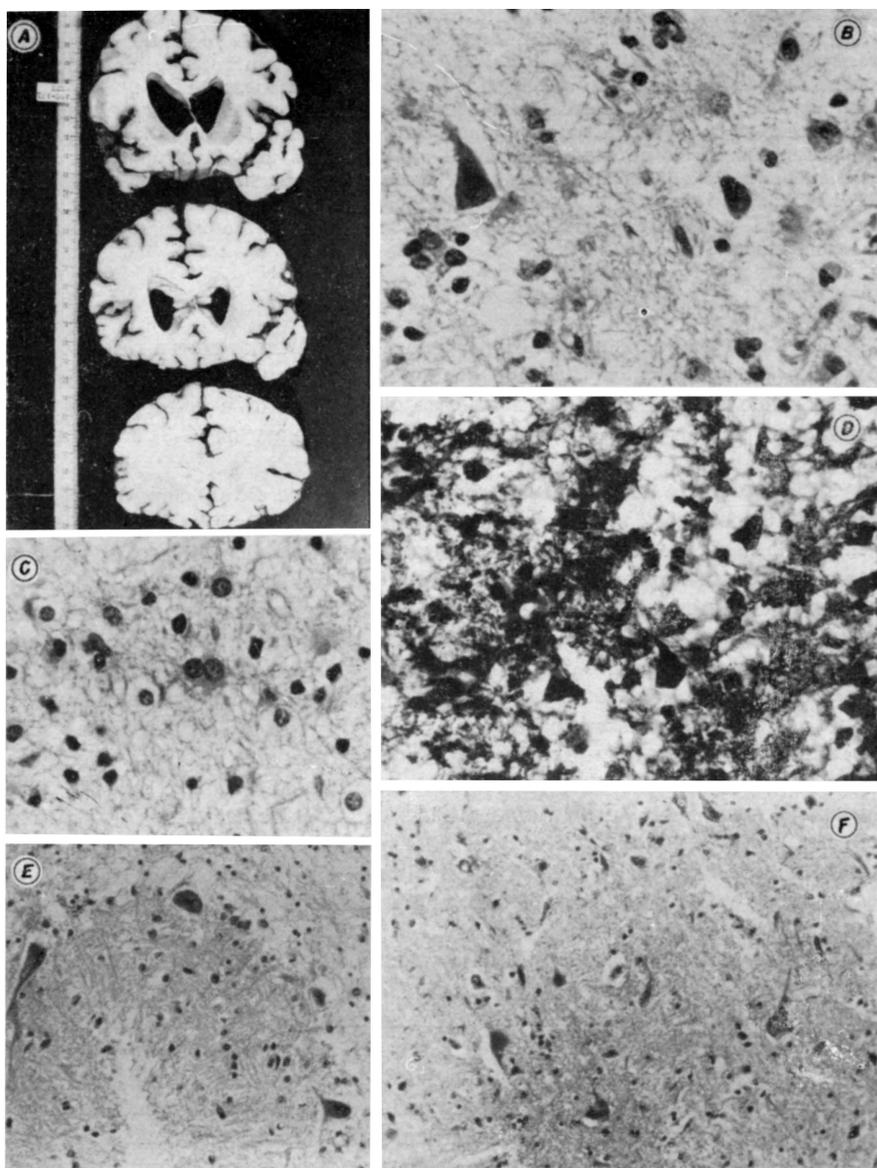


Fig. 2 — Caso H.B. Em A, atrofia cortical e dilatação ventricular “ex-vácuo”; em B, (coloração H.E.; aumento 400 ×) degeneração neuronal em corteza de lobo frontal direito; em C, (H.E.; 400 ×) gliose anisomorfa em corteza do lobo parietal esquerdo; em D, (terceira variante do método do carbonato de prata de Hortega; 22 ×) degeneração neuronal cortical; em E, (H.E.; 160 ×) degeneração de células de Purkinje e atrofia dos grânulos em corteza cerebelar; em F, (H.E.; 160 ×) degeneração celular em corno anterior de medula sacral.

cleos da base, em mesencéfalo e ponte mostram neurônios com os aspectos já descritos, porém em pequena quantidade e esparsos. Cortes do cerebelo demonstram preservação de sua estrutura. A camada dos grânulos tem intensa diminuição do número destas células, sem alteração de suas características (Fig. 2, E). Tanto nesta camada como na molecular há múltiplas áreas claras, ópticamente vazias, semelhantes às descritas já anteriormente. Os vasos desta localização não mostram alterações. Os cortes da medula espinhal em diferentes alturas demonstram aspectos semelhantes aos já descritos no cortex cerebral, principalmente nos cordões anteriores e laterais (Fig. 2, F). Além das alterações no sistema nervoso central, merecem registro a atrofia muscular acentuada no membro inferior esquerdo e a broncopneumonia.

C O M E N T Á R I O S

Em que pese os conhecimentos adquiridos neste últimos anos a respeito deste complexo sintomatológico chamado doença de C-J, muitas dúvidas ainda persistem, sendo sua classificação nosológica ainda incerta e sua etiologia indeterminada. Alguns tratados ainda estudam a doença de C-J entre as demências pré-senis.

Clínicamente, é uma doença progressiva, sempre fatal, com duração variando de 6 meses a 2 anos. A doença pode ocorrer no adolescente, no adulto e na idade senil, porém incide com maior freqüência dos 40 aos 60 anos de idade. No que se refere aos aspectos clínicos, particular ênfase é dada ao quadro de desagregação mental ao lado de distúrbios pirâmido-extrapiramidais, porém o polimorfismo das manifestações tem suscitado a descrição de várias formas clínicas. Alemá e Bignami, citados por Rossum¹², baseados na diversidade de manifestações clínicas distinguem 5 formas fundamentais da doença: mioclônica, amaurótica, intermediária, discinética e amiotrófica. Kirschbaum⁹, numa tentativa de ordenar a matéria, distingue três formas clínicas: forma fronto-piramidal, tipo pseudoesclerose espástica; forma occipito-parietal com agnosia visual e síndrome discinética, tipo Heidenhain; forma difusa com comprometimento do cortex cerebral, dos gânglios da base, do tálamo, tronco, cerebelo e com participação da medula espinhal. O paciente do presente registro pode ser enquadrado numa forma mioclônica-amiotrófica do ponto de vista clínico, com comprometimento difuso do sistema nervoso central (cortex cerebral, gânglios da base, tronco do encéfalo, cerebelo e medula espinhal) do ponto de vista histopatológico.

Segundo Kirschbaum a evolução do complexo sintomatológico da doença de C-J pode ser desdobrada em três fases. Numa primeira fase observa-se: mal-estar, sensações dolorosas, fadiga, dificuldade para se concentrar e diminuição da memória. Ainda nesta fase podem aparecer determinados sinais e sintomas neurológicos como vertigens, nistagmo, incoordenação dos movimentos, distúrbios da marcha e da fala, configurando o início de uma síndrome neuropsiquiátrica. Após algumas semanas do início do quadro, ao lado dos distúrbios mentais, que se agravam, exterioriza-se um quadro neurológico traduzido por sinais e sintomas corticais, piramidais, extrapiramidais e espinhais. Nesta segunda fase podem ocorrer mono ou hemiparesia (transitória ou permanente), distúrbios do tono muscular, mioclonias, movimentos corêicos ou atetóticos, ataxia, atrofia muscular progressiva, crises convulsivas. Em determinadas formas clínicas predominam alterações sensoriais, gnósicas e prá-

xicas. A sintomatologia mental é progressiva e geralmente termina em profunda demência. A terceira fase é caracterizada por uma existência meramente vegetativa, que pode ocorrer após algumas semanas ou meses do início da moléstia. Nesta última fase da doença é comum o aparecimento de alterações posturais, do tipo rigidez de decorticação ou de descerebração, e de coma vigil.

O paciente do presente estudo apresentou evolução singular no que respeita à rapidez da instalação do coma vigil. Apesar da impraticabilidade de refinamentos anamnésicos, pelo baixo nível intelectual dos informantes, concluímos que o paciente apresentou inicialmente distúrbios do equilíbrio, traduzidos por "tontura e marcha cambaleante", apresentando logo a seguir mutismo. Ao exame do paciente era evidente a presença de mioclonias, que apresentavam certas características: eram difusas, porém predominavam nos membros superiores, eram desencadeadas por estímulos externos (startle reaction) ou ocorriam espontaneamente. Não foi investigado, em nosso paciente, se havia sincronismo entre as descargas paroxísticas de ondas agudas no traçado eletrencefalográfico e os movimentos mioclônicos. A amiotrofia encontrada no membro inferior esquerdo se traduziu, no traçado eletromiográfico, por elementos sugestivos de comprometimento de ponta anterior de medula, que se confirmou ao exame histopatológico. São dignas de apreciação, neste caso, as alterações da motricidade reflexa, pois enquanto os reflexos axiais da face tornaram-se exaltados sugerindo lesão cerebral difusa, os reflexos de integração medular ficaram abolidos por interrupção dos arcos reflexos pelas lesões difusas disseminados pela medula espinhal.

O estudo de eletrencefalogramas seriados apresenta grande interesse na doença de C-J. Foram realizados quatro eletrencefalogramas em nosso paciente entre 29-11-1968 e 11-3-1969, o que nos permitiu acompanhar a evolução do caso pela piora progressiva dos traçados. Enquanto que no início da doença existia um ritmo de base mais ou menos conservado, com discreto sofrimento cerebral difuso, surpreendeu-se, durante a evolução, um empobrecimento progressivo desse ritmo, com o aparecimento de surtos periódicos de ondas agudas separados por "silêncios" relativos (Fig. 1).

O eletrencefalograma na doença de C-J tem valor diagnóstico e varia com as fases da doença. Em 50% dos casos revela um padrão contínuo de atividade delta ou beta, de distribuição difusa ou focal e uma atividade elétrica de fundo constituída por um ritmo alfa deprimido^{1, 8}. Com a evolução da doença aparecem surtos periódicos e freqüentes de ondas agudas e de pontas de elevada amplitude, geralmente coincidentes com contrações mioclônicas^{1, 2, 9}. Na fase final da doença o traçado evidencia surtos periódicos de ondas agudas e de pontas separados por um ritmo de base traduzido por linhas quase iselétricas. Os paroxismos periódicos de ondas agudas e de pontas persistem durante o sono, enquanto que as mioclonias desaparecem. Entretanto, estas alterações eletrencefalográficas não são específicas da doença de C-J; elas indicam distúrbios combinados de estruturas corticais, do tronco do encéfalo e do cerebelo⁹. Alterações eletrencefalográficas similares são evidenciadas na panencefalite esclerosante subaguda⁷.

Os aspectos anátomo-patológicos da doença de C-J se caracterizam pela presença de uma tríade fundamental ao estudo microscópico: degeneração neuronal, hipertrofia da astrogliã e estado esponjoso. Alguns autores, citados por Rossum¹², acreditam numa degeneração primária das células nervosas com reação secundária das células gliais, porém este aspecto ainda é controvertido. Embora seja admitido pela maioria que na doença de C-J o comprometimento tenha início nas estruturas cinzentas do sistema nervoso central, alguns poucos acreditam que a substância branca seja comprometida em primeiro lugar. Os aspectos neuropatológicos são caracterizados por contração neuronal, podendo chegar até o completo desaparecimento da célula. É comum este tipo de degeneração neuronal, particularmente no cortex cerebral, nos gânglios da base, no tronco do encéfalo e nos cõrnos anteriores da medula. Na neuroglia, o fenômeno mais freqüentemente observado é uma proliferação dos astrocitos, principalmente a custa dos astrocitos fibrilares; a proliferação dos astrocitos protoplasmáticos e da olidendrogliã é excepcional¹². O estado esponjoso é caracterizado pela presença de numerosas pequenas lacunas microscópicas na substância cinzenta, especialmente do cortex cerebral e, ocasionalmente, dos gânglios da base. Essas lacunas aparecem à microscopia óptica como espaços vazios redondos ou ovais, localizados entre as células¹². A esponjose no sistema nervoso central não é processo específico de uma determinada doença. Com efeito, o fenômeno parece traduzir um modo de reação a distúrbios circulatórios, a alguns processos inflamatórios, a alguns processos degenerativos e a determinadas intoxicações. No cortex cerebral a esponjose apresenta certa predileção pela II e V camadas¹². O estado esponjoso, se bem seja manifestação freqüente na doença de C-J, não é elemento patognomônico para sua caracterização neuropatológica. Dos 150 casos analisados por Kirschbaum⁹ em sua monografia, 91 apresentavam o estado esponjoso.

Apesar de certas peculiaridades clínicas, eletrencefalográficas e neuropatológicas a caracterização da doença de C-J ainda não é matéria pacífica. Nevin e col.¹¹ descreveram a encefalopatia subaguda esponjiforme — entidade semelhante à doença de C-J —, cuja etiologia atribuíram a distúrbios vasculares. Estudos recentes, inclusive com microscopia eletrônica, não têm evidenciado alterações vasculares na doença de C-J a ponto de explicar sua etiopatogenia^{3, 4, 5, 9}. No momento, existe uma tendência a aceitar a unidade histopatológica da doença de C-J, da encefalopatia de Jones e Nevin e da síndrome de Heidenhain¹⁰.

Os aspectos neuropatológicos de nosso caso evidenciavam degeneração neuronal e hipertrofia da astrogliã, principalmente à custa dos astrocitos fibrilares. Estes aspectos predominavam nos lobos frontais, occipitais, nos gânglios da base, mesencéfalo, ponte e cõrnos anteriores da medula espinhal. O estado esponjoso se fazia presente no cortex cerebral. Nas áreas mais intensamente lesadas não havia evidência de alterações nas paredes dos vasos. Também não havia evidência de infiltrados inflamatórios, de placas de Alzheimer, de corpúsculos de inclusão ou de qualquer processo de natureza tóxica ou carencial.

Na doença de C-J as hipóteses de demência pré-senil ou de lesões vasculares parecem definitivamente afastadas. Alguns autores, citados por Kirschbaum⁹, advogam a hipótese de processo degenerativo especial. Sabe-se hoje, que diferentes causas (pelagra, intoxicação pelo CO, condições pós-encefalíticas) podem provocar manifestações clínicas e alterações neuropatológicas semelhantes à doença de C-J; êste fato tem suscitado dúvidas se o C-J seria uma doença ou uma síndrome. Rossum¹² defende a primeira hipótese e advoga a natureza endógena da doença, que seria a tradução de uma anormalidade genética. Êste autor justifica sua hipótese estribado na ausência de fator exógeno (tóxico ou infeccioso) e pela simetria das manifestações clínicas e dos achados anatómicos. Gibbs e col.⁶ conseguiram, em 1968, transmitir experimentalmente do homem ao chipamzé e também, de chipamzé a chipamzé, a doença de C-J. É conhecido também o fato de que o Kuru — encefalopatia degenerativa progressiva, endêmica entre os nativos da Nova Guiné — pode ser transmitido de homem a chipamzé. Segundo Gajdusek e al., citados por Kirschbaum⁹, o processo degenerativo do Kuru é provocado pela ação de um vírus lento. A hipótese de que a doença de C-J seja causada por um agente transmissível (vírus lento) não pode ser afastada.

RESUMO

Ê relatado um caso da doença de Creutzfeldt-Jakob cujo diagnóstico foi comprovado mediante estudo anátomo-patológico. São analisadas as diversas formas clínicas da doença e particular ênfase é dada aos aspectos eletrencefalográficos. No que respeita aos aspectos neuropatológicos é ressaltada a importância, para o diagnóstico, da presença de degeneração neuronal ao lado de hipertrofia da astrogliã; o estado esponjoso pode ocorrer em elevado número de casos. O paciente do presente registro, do sexo masculino, apresentou aos 52 anos de idade um quadro rapidamente evolutivo, caracterizado por instabilidade à marcha, mutismo, mioclonias generalizadas e coma vigil, vindo a falecer 5 meses após o início da doença. O estudo anátomo-patológico evidenciou lesões difusas nas regiões corticais, sub-corticais, no tronco do encéfalo e na medula espinhal, caracterizadas por degeneração neuronal, hipertrofia da astrogliã e presença do estado esponjoso.

SUMMARY

Creutzfeldt-Jakob disease. A case report with clinical, electroencephalographic and neuropathological aspects

A case of peculiar form of Creutzfeldt-Jakob disease — the subacute disseminated encephalo-myelopathy one — is reported. The diagnosis was ascertained by necroscopic study. The clinical and electroencephalographic aspects are analysed. The patient here concerned, a man aged fifty two, during the clinical course of the disease showed stupor, decorticate posture, myoclonic jerks, epileptic seizures, muscular wasting in the left leg, exaggerated tendon

reflexes in the face, tendon reflexes not elicitable in the legs. The electroencephalographic findings, during the downhill course of the disease, showed a pattern of irregularly depressed background rhythm with the periodic synchronous high voltage wave. The post-mortem findings revealed mild atrophy of the brain and the histological study revealed neuronal degeneration, astroglial hypertrophies and status spongiosus. The microscopic examination showed that the areas most affected were the frontal and occipital lobes, the basal nuclei, the mesencephalon, the pons and the anterior horns. In the cerebellum the granular cells were reduced. Pathogenetic and etiological considerations remained inconclusive, but the slow-virus concept applicable to other neurological diseases (Kuru, subacute sclerosing leuco-encephalitis) should not be dismissed from etiopathogenetic considerations of Creutzfeldt-Jakob disease.

R E F E R Ê N C I A S

1. ABBOT, A. — The EEG in Jakob-Creutzfeldt Disease. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 2:184, 1959.
2. AMYOT, R. & GAUTHIER, C. — Sur la maladie de Creutzfeldt-Jakob. *Rev. Neurol. (Paris)* 110:473, 1964.
3. BRION, S.; MIKOL, J.; RAVERDY, P. & ISIDOR, P. — Étude anatomo-clinique d'un cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob. Aspects ultra-structuraux. *Rev. Neurol. (Paris)* 121:165, 1969.
4. FONCIN, J. F.; GACHES, J. & LE BEAU, J. — Encephalopathie spongiforme (Apparentée à la maladie de Creutzfeldt-Jakob): biopsie étudiée au microscope électronique, confirmation autopsique. *Rev. Neurol. (Paris)* 112:71, 1965.
5. GARCIN, R.; BRION, S. & KHOCHNEVIN, A. — Le syndrome de Creutzfeldt-Jakob e les syndromes cortico-striés du presenium. *Rev. Neurol. (Paris)* 109: 419, 1963.
6. GIBBS, C. J.; GAJDUSEK, D. C.; ASHER, D. M.; ALPERS, M. P.; BECK, E.; DANIEL, P. M. & MATTEWS, W. B. — Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): Transmission to the chimpanzee. *Science* 161:388, 1968.
7. GLOOR, P.; KALABAY, O. & GIARD, N. — The electroencephalogram in diffuse encephalopathies: electroencephalographic correlates of grey and white matter lesions. *Brain* 91:779, 1968.
8. HAUSER-DUMUR, F. & RADVANYI, M. F. — Évolution électroencéphalographique de deux cas de syndrome de Creutzfeld-Jakob tardifs. *Rev. Neurol. (Paris)* 121:241, 1969.
9. KIRSCHBAUM, W. R. — Jakob-Creutzfeldt Disease. Elsevier, New York, 1968.
10. LAFON, R.; LABAUGE, R.; VAN BOGAERT, L. & CASTAN, Ph. — Sur l'unité histopathologique des encephalopathies subaiguës (types Creutzfeldt-Jakob, Heidenhain et Nevin). *Rev. Neurol. (Paris)* 112:201, 1965.
11. NEVIN, S.; McMENEMEY, W. H.; BEHRMAN, S. & JONES, D. T. — Subacute spongiform encephalopathy — a subacute form of encephalopathy attributable to vascular disfunction (spongiform cerebral atrophy). *Brain* 83:519, 1960.
12. VAN ROSSUM, A. — Spastic Pseudosclerosis (Creutzfeldt-Jakob Disease). In Vinken, P. G. and Bruyn, G. W. — Handbook of Clinical Neurology — Diseases of the Basal Ganglia. Vol. 6 North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1968, pp. 726-760.
13. WILKINSON, M. — Subacute spongiform encephalopathy. In Brain, R. — Recent Advances in Neurology and Neuropsychiatry. J. & A. Churchill LTD, London, 1969, pp. 133-134.