

Die Entmarkungsenzephalitis beim Menschen

Autor(en): **Bischoff, A.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **24 (1968)**

PDF erstellt am: **15.08.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307720>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Aus der Forschungsabteilung der Neurologischen Universitätsklinik Zürich

Die Entmarkungencephalitis beim Menschen

A. BISCHOFF

Zu den Entmarkungencephalitiden im engern Sinn zählen die multiple Sklerose, die diffuse Sklerose SCHILDERS, die konzentrische Sklerose (BALÒ) und die Neuromyelitis optica (DEVIC). Das ihnen gemeinsame pathologisch-anatomische Substrat besteht in dem Befall der weißen Substanz von Sehnerv, Gehirn und Rückenmark mit der primären und elektiven Erkrankung der Markscheiden bei weitgehender Bewahrung der Achsenzylinder. Es gehören dazu eine zeitliche und örtlich damit zusammenfallende entzündliche Reaktion mit hervorstechender Microgliaproliferation und zweitrangiger mesenchymaler Gefäßbeteiligung und als drittes eine reparatorische Proliferation der faserbildenden Astroglia. Was den Markscheidenabbau anbetrifft, überwiegt als Endprodukt einheitlich eine als Neutralfett bezeichnete Substanz, die histochemisch durch ihre Anfärbbarkeit mit Sudanfarbstoffen in die Augen sticht und sich damit nicht von dem hauptsächlich Markscheidenzerfallsprodukt bei der Wallerschen Degeneration unterscheidet.

Die Unterscheidung der klassischen Entmarkungskrankheiten beruht auf topographischen und prozeßdynamischen Besonderheiten. Sie sind, isoliert betrachtet, nicht spezifisch. Ebenso wenig sind es die feingeweblichen Veränderungen an Markscheiden, Glia und Gefäßbindegewebe. Stellt man vor allem auf die letzten ab, ergeben sich im histologischen Bild gewisse Brücken zu der perivenösen, sogenannten allergischen Encephalomyelitis, wie sie nach Serumgabe, Vaccination und Infektionen auftritt. Befaßt man sich mit den Entmarkungsvorgängen, drängen sich andererseits Vergleiche mit den sudanophilen Leukodystrophien auf, d. h. endogenen Erkrankungen der Markscheiden und des sie erhaltenden Zellapparates, d. h. der Oligodendroglia. Erst aus der Gesamtheit der Einzelmerkmale ergeben sich krankheitstypische graduelle Abstufungen, wobei am einen Pol die perivenöse Infiltration für die Gruppe der neuroallergischen Manifestationen das Achsensyndrom bildet, der Markscheidenuntergang nur symptomatisch und unvollständig erfolgt und die Astrocytenreaktion entsprechend gering ist, während bei den endogenen Leukodystrophien umgekehrt der das histologische Bild prägende Markscheidendefekt mit höchstens geringfügiger perivascularer Infiltration beeindruckt. Zwischen diesen das Gebiet begrenzenden Erkrankungstypen befindet sich das morphologische Substrat der Ent-

markungskrankheiten im engeren Sinne mit durch das beschränkte Reaktionsvermögen des Nervenparenchyms bedingter mäßiger Streubreite, wobei die multiple Sklerose durch die unsystematisch disseminiert ausgebreiteten Entmarkungsherde mit den bekannten Prädilektionsstellen in der Nähe der inneren und äußeren Oberflächen und die diffuse Sklerose, wie der Name sagt, durch die mehr diffuse und meist symmetrische Anordnung der Entmarkung näher bestimmt sind. Am einzelnen Entmarkungsherd brauchen sich Verschiedenheiten der formalen Genese jedoch nicht darzustellen. So können der gliöse Randwall und die scharfe Demarkationslinie des Entmarkungsherdes, die sonst typisch für die Multiple-Sklerose-Plaques sind, auch bei dieser Krankheit fehlen (Abb. 1). Die fleckförmig disseminierte Entmarkung mit verschont gebliebenen Axonen begegnet uns andererseits in klassischer Weise auch bei der Pelizaeus-Merzbacherschen Krankheit, einer angeborenen, im frühen Kindesalter einsetzenden und den Markscheidenaufbau betreffenden Stoffwechselkrankheit (Abb. 2), und perivaskuläre Infiltrate können als Zeichen der reaktiven Entzündung auch bei den Leukodystrophien in die Augen stechen (Abb. 3). Mit andern Worten: Wir brauchen es dem Entmarkungsherd nicht anzusehen, wodurch er bedingt ist.

Wie problematisch es ist, aus dergestalt variablen prozeßdynamischen Akzenten Unterschiede der Noxe postulieren zu wollen, haben die Fälle von UCHIMURA und SHIRAKI und von SEITELBERGER eindringlich gelehrt. Nach Lyssaimpfung im ersten Bericht und nach wiederholter Frischzelleninjektion im zweiten Fall machten sich hier encephalitische Syndrome bemerkbar, bei denen anders, als es für eine neuroallergische Manifestation zu erwarten gewesen wäre, histologisch in allen Teilen die Kriterien für die Annahme einer multiplen Sklerose erfüllt waren. Man wird in diesem Zusammenhang außerdem die Visna und die Scrapie der Schafe zu bedenken haben, nach heutiger Auffassung neurotrope Viruskrankheiten, die unter anderem durch Entmarkungsvorgänge bei gleichzeitig nur diskreten oder gar fehlenden Entzündungsmerkmalen gekennzeichnet sind (JOHNSON R. T., PARTISON, SIGURDSSON und PALSSON).

Die Erkenntnis läßt es richtig scheinen, bei den sogenannten Entmarkungsencephaliden den *Entmarkungsvorgang* in das Zentrum der Aufmerksamkeit zu rücken. Die Pathogenese der Markscheidenerkrankung war jedoch bis heute der lichtmikroskopischen Forschung nur schlecht zugänglich. Als initiale feingewebliche Veränderungen an den Markscheiden gelten ihre Blässe, Kaliberunregelmäßigkeiten und Fragmentierung, wozu später noch das Auftreten von Myelinballen kommt (SEITELBERGER). Die Anomalien treten vielfach zuerst perivaskulär in Erscheinung, sind aber topographisch nicht an Gefäße gebunden. Sie werden gefolgt von den eigentlichen Abbauvorgängen, die sich weder histochemisch noch in bezug auf den Ablauf der chemischen Degradation von denjenigen bei der Wallerschen sekundären Degeneration unterscheiden (JOHNSON u. Mitarb.; NOBACK u. Mitarb.; ROSSITER). Für das initiale Stadium der Markscheidendegeneration bei noch normaler chemischer Zusammensetzung, das bei der Waller-

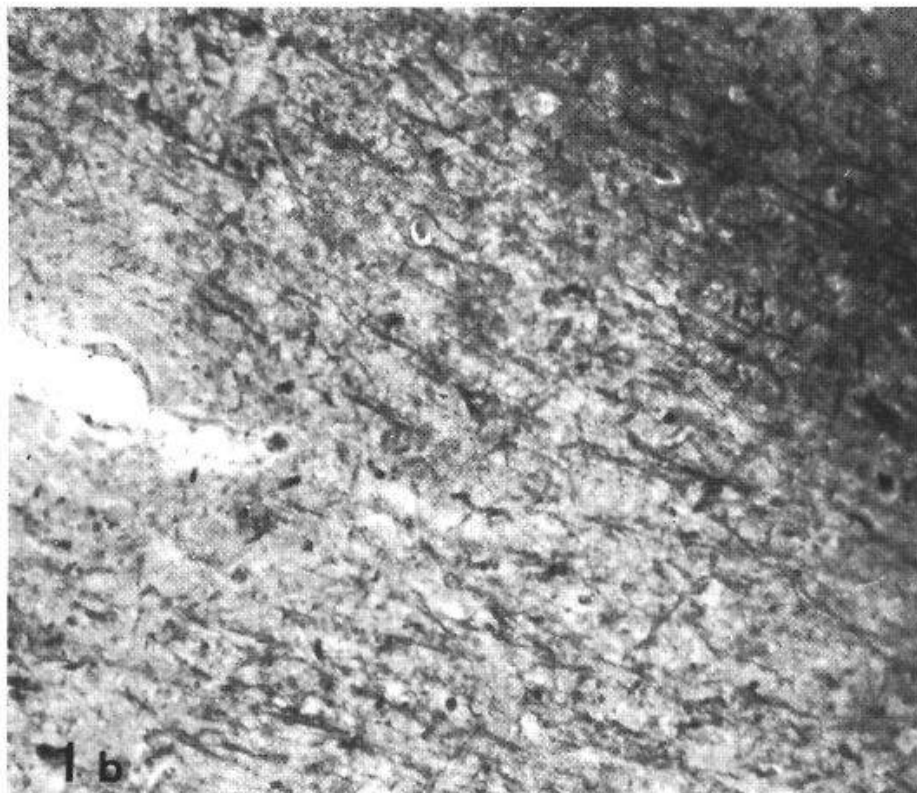
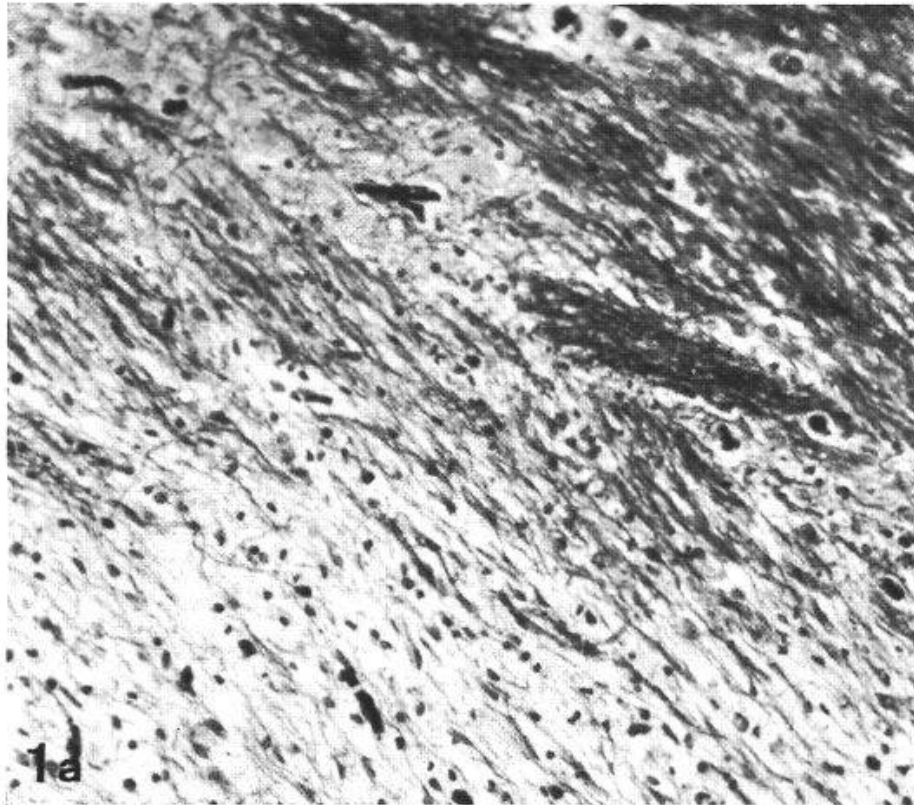


Abb. 1. – a) J. Nr. 2686. Multiple Sklerose: Rand eines Entmarkungsherdes in der Brücke mit fehlendem gliösem Randwall. – Loyez 75fach. – b) J. Nr. N 2813. Zum Vergleich zu a: Rand eines Entmarkungsherdes bei postvaccinaler Encephalomyelitis mit minimaler cellulärer Infiltration. – Spielmeyer 75fach.

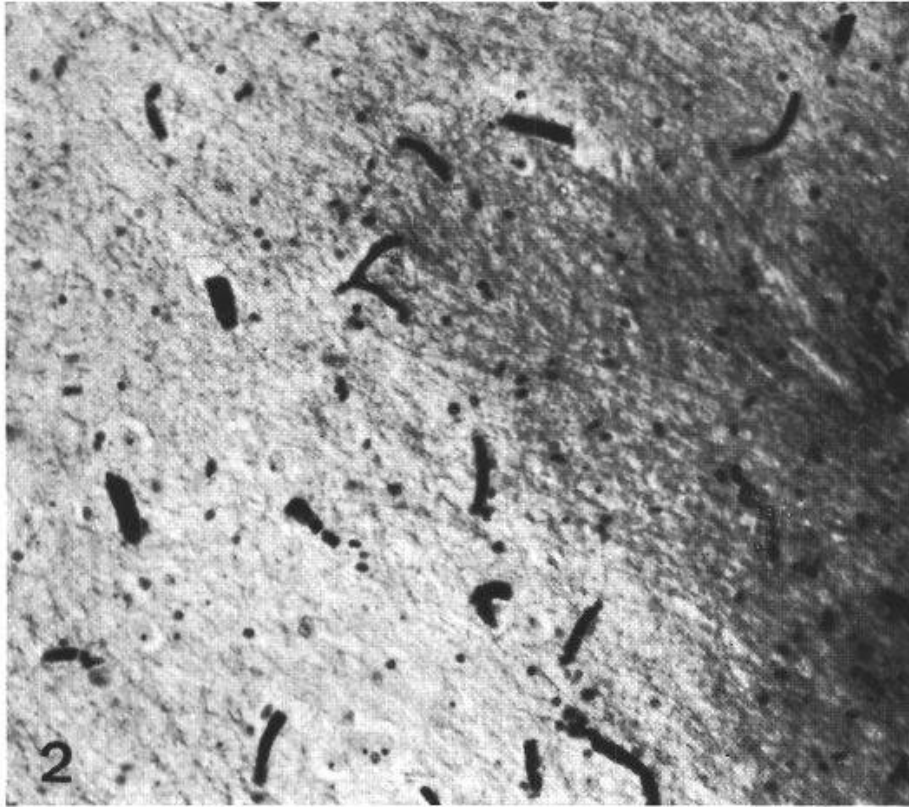


Abb. 2. J. Nr. 2279. Temporallappen. Rand eines entmarkten Flecks bei Pelizaeus-Merzbacherscher Krankheit. – Woelcke 75fach.

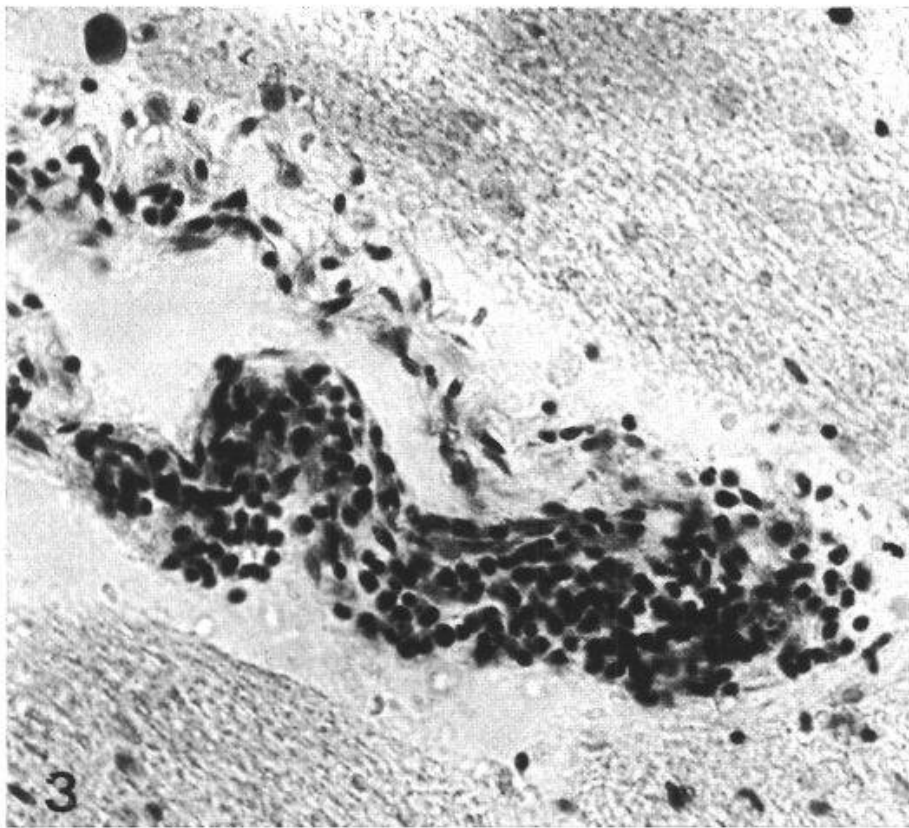


Abb. 3. J. Nr. 2726. Metachromatische Leukodystrophie. Perivaskuläres Infiltrat einer entmarkten Zone. – H.E. 350fach.

schen Degeneration etwa 6 Tage in Anspruch nimmt, prägte SEITELBERGER (1957) den Begriff der «formalen Desintegration», entsprechend der «Myelolysis» nach ROZIN. Er schätzte sie als den Ausdruck und zum Teil die Folge einer vorausgegangenen biophysikalischen Strukturveränderung, die der lichtmikroskopischen Untersuchung schlecht zugänglich ist und sich lediglich in diskreten Unregelmäßigkeiten der Anfärbbarkeit und der Form auszudrücken braucht (SEITELBERGER, 1960). Es ist damit gesagt, daß unabhängig von der hypothetischen Noxe als Voraussetzung für den nachfolgenden elektiven Markscheidenzerfall eine ultrastrukturelle oder physikochemische Änderung derselben eingetreten sein muß. Als Objekt dahinzielender Untersuchungen kamen die Oligodendrogliazellen, die, wie wir heute wissen, den Aufbau und Erhalt der Markscheiden leisten, und andererseits die Markscheiden selbst in Betracht. Als Mittel dazu bot sich die Elektronenmikroskopie an. Es war zu erhoffen, daß sie das pathogenetische Prinzip des Entmarkungsvorganges aufzeigen würde. Diese Hoffnung hat sich bis heute indessen nicht erfüllt.

FIELD und RAINE, die Hirnbiopsiestücke von Patienten mit multipler Sklerose untersuchten, fanden in der Nachbarschaft alter Entmarkungsherde zwar die Oligodendrogliazellen verändert mit blasiger Erweiterung der perinucleären Spalte. Sie vermochten den Befund aber nicht als krankheitsbezeugend zu bezeichnen. PÉRIER und GRÉGOIRE erkannten in den Entmarkungsherden von postmortal entnommenen Hirngewebsstücken zwar sehr schön den segmentalen Markscheidenzerfall mit der bunten Ultrastruktur des floriden Abbaus, über die initialen Veränderungen an den Markscheiden sagten sie indessen nichts aus. Auch NELSON u. Mitarb., die Hirnbiopsiematerial von einem Patienten mit einer sudanophilen Leukodystrophie studierten, erhoben daran lediglich die Befunde der fortgeschrittenen Markscheidendegeneration, aus der sie ebenfalls die auslösende biophysikalische Abnormität nicht zu ersehen vermochten.

Die im Tierexperiment erzeugte allergische Encephalomyelitis versprach hierüber bessere Aufschlüsse. Ihre Ultrastruktur wurde von BUBIS und LUSE, FIELD und RAINE, LUSE und McDUGAL und vor allem von LAMPERT eingehend untersucht. Neben Anhaltspunkten für eine Schädigung der Oligodendrogliazellen ergaben sich dabei an neuen Tatsachen Zeichen einer sichtbaren Alteration der normalen Lamellenstruktur der Markscheiden im Sinne ihrer Auflockerung mit Umwandlung zu vesiculären und desorganisierten Membrankomplexen (LAMPERT 1965, 1967). Die Ursache dieser Zerstörung des normalerweise regelmäßigen Markscheidenlamellengefüges wurde von LAMPERT in einer abnormen Wassereinlagerung in die Zelle als Folge einer durch eine Antigen-Antikörper-Reaktion bewirkten Permeabilitätssteigerung vermutet. Im gleichen Sinne wurden die damit übereinstimmenden Markscheidenveränderungen im Zuge des experimentellen Hirnödems (HIRANO u. Mitarb.; TANI) beurteilt.

Ein bei oberflächlicher Betrachtung ähnlicher Befund, auf den schon WEBSTER aufmerksam gemacht hatte, wurde indessen kürzlich von BISCHOFF

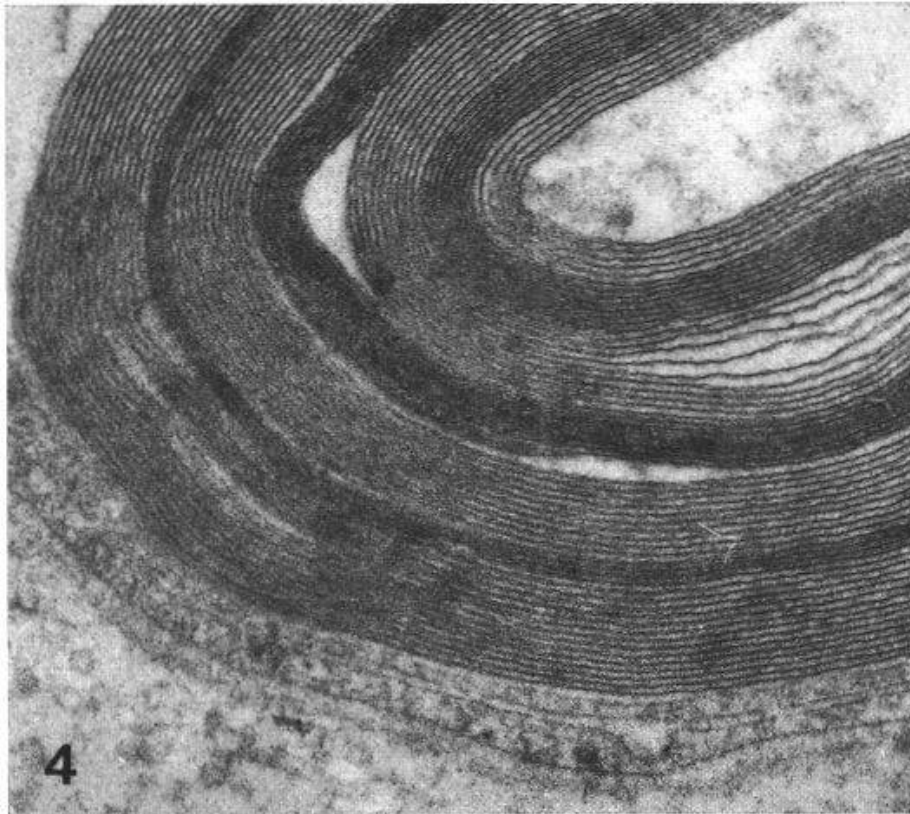


Abb. 4. Metachromatische Leukodystrophie. Suralisbiopsie. Elektronenmikroskopische Aufnahme einer Markscheide von einer Einzelnervenfaser mit bandartig verschmälertter Lamellenstruktur des Myelins. – 60 000fach.

und ULRICH auch bei der metachromatischen Leukodystrophie erkannt. In Übereinstimmung mit der Beobachtung von WEBSTER und im Gegensatz zu den Markscheidenveränderungen bei den oben genannten exogenen Krankheiten ergaben sich dabei Anhaltspunkte für eine teilweise Verschmälerung der normalen Markscheidenlamelle bei noch weitgehend erhaltenem Markscheidenaufbau (Abb. 4). Die Interpretation dieser Strukturanomalie hat die heutigen Kenntnisse der Molekularstruktur der Markscheiden und der sie konstituierenden Markscheidenlamelle zu berücksichtigen (FINEAN). Wir wissen seit den ontogenetischen und mit Hochauflösung betriebenen Studien von GEREN und ROBERTSON, daß die einzelne Lamelle aus der paarig aneinandergelegten Oberflächenmembran der Schwannschen Zelle besteht, wobei durch die spirale Umwicklung des Axons schließlich die aus regelmäßigen Schichten aufgebaute Markscheide entsteht. Bestimmend für die Dicke eines Membranpaares und des in der einzelnen Membran enthaltenen Lipoproteinkomplexes ist nach SJÖSTRAND die Länge der als bimolekulare Schicht darin radiär angeordneten Lipoidmoleküle. Die Ausdehnung derselben wiederum ist bei den markscheiden-typischen Lipoiden, insbesondere dem Sphingomyelin und Cerebrosid, durch die Länge ihrer Fettsäureanteile bestimmt, wobei diese bei gesättigten oder einfach ungesättigten Fettsäuren von der Zahl der in einer Kette angeordneten C-Atome abhängt.

Endogene Markscheidenerkrankungen, wie die metachromatische Leukodystrophie, zeichnen sich dabei, wie auf Grund biochemischer Analysen der weißen Substanz feststeht (SVENNERHOLM), durch ein pathologisches Fettsäuremuster aus. Dieses entspricht weitgehend demjenigen, wie es beim unreifen Myelin vorliegt und weist einen hohen Anteil kurzkettiger Fettsäuren auf Kosten der langkettigen auf, ein Verhältnis, das sich im Laufe der Myelinreifung im umgekehrten Sinn verändert (PORGES u. Mitarb.; NORTON u. Mitarb.). Eine analoge Anomalie wie bei den Leukodystrophien entdeckten GERSTL u. Mitarb. ebenfalls bei der multiplen Sklerose, und zwar in der morphologisch intakt wirkenden weißen Hirnsubstanz. Daneben wurde von BAKER u. Mitarb. sowie von THOMPSON bei Multiple-Sklerose-Patienten im Serum noch ein Mangel an Linolensäure aufgedeckt, einer mehrfach ungesättigten Fettsäure, die vom unreifen Myelin, wenn ihm unter experimentellen Bedingungen diätetisch eine ungenügende Menge essentieller Fettsäuren angeboten wird, nur mangelhaft hergestellt werden kann (RATHBONE).

Für die Pathogenese der endogenen Markscheidenerkrankung und der denkbaren Veränderungen ihrer biophysikalischen Struktur ist mit diesen Feststellungen gegeben, daß zufolge einer Abnormität des Fettsäuremusters in den Markscheidenlipoiden, vor allem im Sinne der Verkürzung der langkettigen Fettsäuren, eine geringere Stabilität der Molekularstruktur der Markscheiden besteht, am wahrscheinlichsten zufolge einer Reduktion der van der Waal'schen Kräfte zwischen benachbarten Lipoidmolekülen (O'BRIEN; VANDENHEUVEL).

Am Anfang des Entmarkungsvorganges steht bei solcher Betrachtungsweise demnach eine biophysikalische Abnormität, die sich im wesentlichen als eine Unstabilität des molekularen Aufbaues der Markscheiden darbietet. Ihre Ursache kann sowohl in einer enzymatisch angeborenen Stoffwechselmißbildung der für den Markscheidenaufbau zuständigen Zellelemente, wie in einer exogenen und vor allem nutritiv bedingten Stoffwechselstörung dieses Zellapparates liegen. – Der Gedanke der Stoffwechselanomalie als Ursache der multiplen Sklerose ist nicht neu. Er wurde bereits zu Beginn des Jahrhunderts von O. MARBURG gehegt. Er hat durch die neuen Erkenntnisse auf dem Gebiet der Biochemie und Ultramorphologie neue Aspekte gewonnen, die als Arbeitshypothese fruchtbar scheinen.

Zusammenfassung

Von den Entmarkungsencephalitiden im engern Sinn, unter denen wir vor allem die multiple Sklerose und die Schildersche diffuse Sklerose verstehen, bestehen im histologischen Bild Brücken einmal zu den allergischen Encephalomyelitiden und zum andern zu den sudanophilen Leukodystrophien. Die Abgrenzungen lassen sich histologisch auf Grund der sichtbaren Prozeßdynamik des Untergangs der die weiße Substanz ausmachenden Nervenfasern und insbesondere ihrer Markscheiden, der glösen Reaktion und der gefäßabhängigen Entzündungsmerkmale ziehen. Diese letzte, bei den

Entmarkungskrankheiten als sekundär zu wertende glöse und mesenchymal-entzündliche Reaktion läuft indessen als solche einheitlich ab und gestattet keine Rückschlüsse auf die Ätiologie des Prozesses und die initiale Veränderung der Markscheide. So finden sich entzündliche Infiltrate auch bei rein degenerativen Entmarkungsprozessen, wie z. B. der metachromatischen Leukodystrophie. Andererseits haben die neuropathologischen Befunde bei den «slow virus»-Erkrankungen gelehrt, daß durch lebende Erreger bedingte Leucoencephalopathien mit nur minimaler oder fehlender Entzündungsreaktion einhergehen können.

Für die Entmarkungsencephaliden im engeren Sinn stellt sich damit die Frage nach den physikochemischen Veränderungen der Myelinstruktur, die vorgängig des Markscheidenzerfalls bestehen und bei verschiedenen äußeren oder endogenen Bedingungen zu einer Instabilität der Markscheidenstruktur führen können. Neuere biochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen lassen eine solche Annahme berechtigt erscheinen. Es wird daraus eine Konzeption der submikroskopischen initialen Markscheidenerkrankung abgeleitet.

Résumé

Parmi les encéphalites démyélinisantes au sens propre, parmi lesquelles on range surtout la sclérose en plaques et la sclérose diffuse de Schilder, on voit dans l'image histologique des ressemblances avec les encéphalomyélites d'origine allergique d'une part, et les leucodystrophies sudanophiles d'autre part. Les différences histologiques deviennent apparentes dans l'évolution du processus de dégénérescence de la substance des fibres nerveuses et surtout de leur gaine myélinique, de la réaction gliale et des signes inflammatoires autour des vaisseaux sanguins. Cependant cette réaction inflammatoire mésoenchymateuse et gliale, qui est secondaire dans les maladies démyélinisantes, a une évolution uniforme, et ne permet pas de conclure quant à l'étiologie du processus et aux modifications initiales de la gaine myélinique. On trouve également des infiltrats inflammatoires dans les processus de démyélinisation purement dégénératifs, tels que la leucodystrophie méta-chromatique. D'autre part, les manifestations neuropathologiques des maladies dites à «slow virus» nous montrent que les leucoencéphalopathies, provoquées par des virus vivants, peuvent se développer avec des réactions inflammatoires minimales, ou même manquent tout à fait.

C'est ainsi que dans les encéphalites à démyélinisation au sens propre, l'on doit se demander si des modifications physico-chimiques se produisent dans la structure de la myéline avant qu'elle ne dégénère, et quelles conditions endogènes ou exogènes sont nécessaires pour aboutir à une altération structurale de la myéline. Les nouvelles recherches biochimiques, et à l'aide du microscope électronique, semblent confirmer une pareille hypothèse, qui donne une conception nouvelle sur les altérations initiales submicroscopiques dans les affections de la myéline.

Riassunto

Le encefaliti demielizzanti in senso stretto, in modo speciale la sclerosi multipla e la sclerosi diffusa di Schilder, mostrano nel loro quadro istologico dei paralleli con le encefalomieliti allergiche come pure con le leucodistrofie sudanofili. La differenziazione istologica si può fare grazie alla dinamica visibile del processo di distruzione delle fibre nervose che compongono la sostanza bianca, specie della loro guaina mielinica, della reazione della neuroglia e delle caratteristiche dell'infiammazione a dipendenza vascolare. Questa reazione gliosa e mesenchimale-infiammatoria, che nelle malattie demielizzanti deve essere interpretata quale secondaria, si svolge come tale in maniera uniforme e non permette alcuna deduzione sull'eziologia del processo e le modificazioni iniziali della guaina mielinica. Così si trovano delle infiltrazioni di natura infiammatoria anche nel caso di una pura degenerazione midollare, come per esempio nel caso della leucodistrofia metacromatica. D'altra parte i reperti neuropatologici osservati nelle malattie «slow virus» ci hanno insegnato che le leucoencefaliti provocate da microorganismi viventi possono presentare solamente dei sintomi flogistici minimi o anche nessuna infiammazione. Nel caso delle encefaliti demielizzanti in senso stretto si pone perciò il problema di cambiamenti fisico-chimici della struttura mielinica che si osservano prima della distruzione della guaina e che nel caso di diverse situazioni esterne o endogene, possono produrre un'instabilità della struttura di detta guaina. Nuove ricerche biochimiche e con il microscopio elettronico lasciano presumere che una tale ipotesi possa essere fondata. Ne deriva in tal modo il concetto di un'affezione iniziale submicroscopica della guaina mielinica.

Summary

From the demyelinating encephalitis in the strictest sense, by which we mean multiple sclerosis and Schilder's diffuse sclerosis, there are connections in the histological picture on the one side to the allergic encephalomyelitis and on the other side to the sudanophil leucodystrophies. The limits can be drawn histologically on the grounds of the visible process of the deterioration of the nerve fibres making up the white substance, particularly the myelin sheaths, the glial reaction and the inflammatory signs dependent on the vessels. However, this glial and mesenchymal-inflammatory reaction, which is to be judged as secondary in the demyelinating diseases, proceeds in all conditions alike and therefore allows no conclusions as to the etiology of the process and the initial changes in the myelin sheath. Inflammatory infiltration is also found in purely degenerative demyelinating processes, as for instance in metachromatic leucodystrophia. On the other hand, neuropathological findings in «slow virus» diseases have shown that leucoencephalopathies caused by infectious agents may proceed with only minimal or no inflammatory reaction.

For the demyelinating encephalitis in the strictest sense, the question

arises whether physico-chemical changes of the myelin structure precede the breakdown of the myelin sheath and, in various external and endogenic conditions, may lead to an instability of the myelin sheath structure. The newer biochemical and electron-microscopic investigations appear to justify such an assumption. From this, the conception of a submicroscopic initial myelin sheath disease is deduced.

- BAKER R. W. R., THOMPSON R. H. S. und ZILKHA K. J.: Changes in the amounts of linoleic acid in the serum of patients with multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 29, 95-98 (1966).
- BISCHOFF A. und ULRICH J.: Amaurotische Idiotie in Verbindung mit metachromatischer Leukodystrophie; Übergangsform oder Kombination? *Acta neuropath. (Basel)* 8, 292-308 (1967).
- BUBIS J. J. und LUSE S. A.: An electron microscopic study of experimental allergic encephalomyelitis in the rat. *Amer. J. Path.* 44, 299-317 (1964).
- GEREN B.: The formation from the Schwann cell surface of myelin in the peripheral nerves of chick embryos. *Exp. Cell Res.* 7, 558-562 (1954.)
- FIELD E. J. und RAINE C. S.: 3rd europ. region. Conf. Electron Microscopy. Prague 1964. Vol. B, p. 289-290.
- FIELD E. J. und RAINE C. S.: Experimental allergic encephalomyelitis. An electron microscopic study. *Amer. J. Path.* 49, 537-553 (1966).
- FINEAN J. B.: The molecular structure of myelin. *Wld Neurol.* 2, 466-478 (1961).
- GERSTL B. und SMITH J. K.: Alterations in myelin fatty acids and (plasmalogens) in multiple sclerosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 122, 405-416 (1965).
- HIRANO A., ZIMMERMAN H. M. und LEVINE S.: The fine structure of cerebral fluid accumulation. IX: Edema following silver nitrate implantation. *Amer. J. Path.* 47, 537-548 (1965).
- JOHNSON A. C., McNABB A. R. und ROSSITER R. J.: Chemistry of Wallerian degeneration. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* 64, 105-121 (1950).
- JOHNSON R. T.: Chronic infections neuropathic agents: Possible mechanisms of pathogenesis. In: *Ergebn. Mikrobiol.* 40, 3-8 (1957).
- LAMPERT P. und CARPENTER S.: Electron microscopic studies on the vascular permeability and the mechanism of demyelination in allergic experimental encephalomyelitis. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 24, 11-24 (1965).
- LAMPERT P.: Electron microscopic studies on ordinary and hyperacute experimental allergic encephalomyelitis. *Acta neuropath. (Basel)* 9, 99-126 (1967).
- LUSE S. A. und McDUGAL D. B.: Electron microscopic observations on allergic encephalomyelitis in the rabbit. *J. exp. Med.* 112, 735-742 (1960).
- MARBURG O.: Die sogenannte akute multiple Sklerose (Encephalomyelitis periaxialis scleroticans). *Jb. Psychiat.* 27, 213-312 (1906).
- NELSON E., OSTERBERG K., BLAW M., STORY J. und KOZAK P.: Electron microscopic and histochemical studies in diffuse sclerosis (sudanophilic type). *Neurology (Minneapolis)* 12, 896-909 (1962).
- NOBACK CH. R. und REILLY J. A.: Myelin sheath during degeneration and regeneration. *J. comp. Neurol.* 105, 333-353 (1956).
- NORTON W. T. und PODULSO S.: Metachromatic leucodystrophy: Chemically abnormal myelin and cerebral biopsy studies of three siblings. In: *Variation in chemical composition of the nervous system as determined by developmental and genetic factors* (G. B. ANSELL, ed.), Pergamon Press, London 1966.
- O'BRIEN J. S.: Stability of the myelin membrane. *Science* 147, 1099-1107 (1965).
- PATTISON I. H.: Scrapie: An experimentally transmissible degenerative disease of the central nervous system in sheep. *J. roy. Coll. Physcns Lond.* 1, 93-98 (1966).

- PÉRIER O. und GRÉGOIRE A.: Electron microscopic features of multiple sclerosis lesions. *Brain* 88, 937-952 (1965).
- PORGES E. und SOJAK L.: Sphingomyeline, Cerebroside und Sulphatide im Neugeborenenhirn. *J. Neurochem.* 13, 169-172 (1966).
- RATHBONE I.: The effect of diet on the fatty acid composition of serum, brain, brain mitochondria and myelin in the rat. *Biochem. J.* 97, 620-628 (1965).
- ROBERTSON J. D.: The unit membrane of cells and mechanisms of myelin formation. *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.* 40, 94-155 (1962).
- ROIZIN L.: Histopathologic and histometabolic correlations in some demyelinating diseases. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 8, 381-399 (1949).
- ROSSITER R. J.: The myelin sheath, metabolism of myelin and experimental demyelination. In: *Neurochemistry* (K.A.C. ELLIOTT, I. H. PAGE, I. H. QUASTEL eds.), S. 870-896. Ch. C. Thomas, Springfield 1962.
- SEITELBERGER F.: Histochemie und Klassifikation der Pelizaeus-Merzbacherschen Krankheit. *Wien. Z. Nervenheilk.* 11, 74-83 (1957).
- SEITELBERGER F.: Histochemistry of demyelinating diseases. In: *Modern scientific aspects of neurology* (J. CUMINGS ed.), S. 146. E. Arnold, London 1966.
- SEITELBERGER F., JELLINGER K. und TSCHABITSCHER H.: Zur Genese der akuten Entmarkungsenzephalitis. *Wien. klin. Wschr.* 70, 453-459 (1958).
- SJÖSTRAND F. S.: Electron microscopy of myelin and of nerve cells and tissues. In: *Modern scientific aspects of neurology* (J. N. CUMINGS, ed.), S. 188-231. E. Arnold, London 1960.
- SIGURDSSON B. und PALSSON P. A.: Visna of sheep; a slow demyelinating infection. *Brit. J. exp. Path.* 39, 519-528 (1958).
- SVENNERHOLM L.: Some Aspects of the Biochemical Changes in Leucodystrophy. In: *Brain lipids and lipoproteins, and the leucodystrophies* (J. FOLCH-PI, H. J. BAUER, eds.), S. 104-119. Elsevier, Amsterdam 1963.
- TANI E. und EVANS J. P.: Electron microscope studies of cerebral swelling. II: Alterations of myelinated nerve fibres. *Acta neuropath. (Berl.)* 4, 604-623 (1965).
- THOMPSON R. H. S.: A biochemical approach to the problem of multiple sclerosis. *Proc. roy. Soc. Med.* 59, 269-276 (1966).
- UCHIMURA I. und SHIRAKI H.: A contribution to the classification and pathogenesis of demyelinating encephalomyelitis; with special reference to the central nervous system lesions caused by preventive inoculation against rabies. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 16, 139-203 (1957).
- VANDENHEUVEL F. A.: Structural studies of biological membranes. The structure of myelin. In: *Sympos. on demyelinating diseases*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 122, 57-76 (1965).
- WEBSTER H. DE F.: Schwann cell alterations in metachromatic leucodystrophy: preliminary phase and electron microscopic observations. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 21, 534-554 (1962).