

Eigenartige Entmarkungskrankheit im Erwachsenenalter Spätstadium „progressiver multifokaler Leukoencephalopathie“?

K. JELLINGER und M. MINAUF

Neurologisches Institut der Universität Wien (Vorstand: Prof. Dr. F. Seitelberger)

Eingegangen am 20. August 1969

*Atypical Demyelinating Process in an Adult
Advanced Stage of "Multifocal Progressive Leukoencephalopathy"?*

Summary. The case is reported of a demyelinating process in a 39 year-old woman. The disease lasted for $2\frac{1}{2}$ years and had lead to multiple neurological symptoms and an organic mental syndrome. Neuropathological examination revealed multiple, patchy, confluent, poorly demarcated lesions of demyelination within both cerebral hemispheres. Brain stem and spinal cord were not affected. No essential myelin breakdown products could be found within the demyelinated areas, and the axons were relatively preserved. There was a reduction of oligodendroglia. No pathological cell-elements could be found except for few intranuclear structures suggestive of inclusion-bodies. The astrocytes showed only mild proliferation with but few large protoplasmic cells and without proliferation of glial fibres.

The authors consider the main findings of this case to be consistent with "multifocal progressive leukoencephalopathy". The less typical features could be explained by the unusually long duration of the disease.

Key-Words: Demyelinating Process — Progressive Multifocal Leukoencephalopathy — Oligodendroglia.

Zusammenfassung. Bericht über eine schwierig einzuordnende Entmarkungskrankheit bei einer 39jährigen Frau, die im Verlauf von $2\frac{1}{2}$ Jahren zu multiplen neurologischen Ausfällen und einem organischen Psycho-Syndrom führte. Die neuropathologische Untersuchung ergab multiple unscharfe, fleckförmig-konfluierende subtotalen Entmarkungen in beiden Großhirnhemisphären. Hirnstamm und Rückenmark waren nicht betroffen. Es fanden sich keine nennenswerten Abbauvorgänge; die Achsenzylinder waren im Verhältnis zur Schwere der Entmarkung relativ verschont. Die Oligodendroglia war in ihrem Bestand reduziert; pathologische Zellformen waren kaum vorhanden. Nur ganz vereinzelt konnten auf intranukleäre Einschlußkörperchen verdächtige Gebilde gefunden werden. Die Astroglia wies lediglich eine leichte Proliferation mit wenigen großen protoplasmatischen Zell-elementen ohne Faserbildung auf.

Die Autoren sind der Meinung, daß die mitgeteilte Beobachtung weitgehend dem Bild der „multifokalen progressiven Leukoencephalopathie“ entspricht. Die abweichenden Befunde könnten durch die für diese Krankheit ungewöhnlich lange Verlaufsdauer dieses Falles erklärt werden.

Schlüsselwörter: Entmarkungskrankheit — Progressive multifokale Leukoencephalopathie — Oligodendroglia.

Im folgenden wird über einen langsam progredienten cerebralen Krankheitsprozeß bei einer Erwachsenen berichtet, der morphologisch durch einen nosologisch schwierig einzuordnenden Entmarkungsprozeß gekennzeichnet ist.

Fallbericht

Krankengeschichte¹

39 jähr. Frau. Krankheitsdauer 2½ Jahre. Während eines stationären Aufenthaltes auf einer Frauenklinik wurden bei der 37jährigen Pat. unmittelbar postoperativ nur kurz anhaltende Apathie und Desorientiertheit wahrgenommen. Gynäkologisch war wegen eines übermannsfaustgroßen *Uterus myomatosus* und entzündlichen Adnexitumors eine Extirpation des Uterus und der li. Adnexe vorgenommen worden. Der weitere postoperative Verlauf zeigte nach Abklingen anfänglicher subfebriler Temperaturen keine sonstigen Auffälligkeiten, bis am 25. Tag neuerlich psychische Störungen mit Apathie und Desorientiertheit beobachtet wurden. Zur gleichen Zeit traten generalisierte Grand Mal-Anfälle auf, die im rechten Arm begannen. Vor dem Eingriff sei die Patientin immer gesund gewesen und habe nur durch einige Monate vor der Krankenhausaufnahme über Kopfschmerzen geklagt.

Erste stationäre Durchuntersuchung im April 1959. Einige Tage nach Auftreten der Anfälle war Pat. zeitlich desorientiert, hochgradig verlangsamt und wenig aufmerksam. Es bestanden Störungen des Sprachverständnisses, der Rechts-Linksorientierung, Lese- und Rechenstörungen sowie eine hochgradige Neigung zu stereotypen Wiederholungen einzelner Antworten. Besonders deutlich trat dies bei Prüfung der Rechenfähigkeit hervor, bei der immer wieder dieselben Resultate kritiklos wiederholt wurden. Reihen- und Nachsprechen war gut, aber verlangsamt. Ein genauer Aphasiestatus war wegen der raschen Ermüdbarkeit der Pat., ihrer hochgradigen Antriebslosigkeit und der rasch versandenden Aufmerksamkeit nicht durchführbar.

Neurologisch fand sich an den Hirnnerven kein sicher pathologischer Befund. Fundi und Gesichtsfeld waren normal. Es bestand eine leichte rechtsseitige Hemiparese (Arm stärker als Bein betroffen) mit Pronationstendenz des Armes, leichter Tonus- und Reflexsteigerung und angedeutetem Babinski. Störungen der Sensibilität und Koordination konnten — soweit bei dem psychischen Zustand prüfbar — nicht nachgewiesen werden.

Schädel-Röntgen o. B. Liquor. Ges. Eiweiß 43 mg-%, 15/3 Lympho. *Carotisangiographie* li.: kein Anhalt für raumfordernden Prozeß. Im PEG fanden sich Zeichen eines Hydrocephalus internus. Das EEG war abnorm mit stark verminderter Alpha-Rhythmus und unregelmäßiger Delta-Tätigkeit über der gesamten li. Hemisphäre, parieto-temporal betont.

Nach Einstellung auf antikonvulsive Therapie wurde Pat. in häusliche Pflege entlassen. Einige Monate später kam es zum Auftreten von Blasenstörungen und Schwäche des li. Beines.

Bei neuerlicher *stationärer Durchuntersuchung im Sommer 1959* fand sich neurologisch eine beidseitige Symptomatik, wobei leichte Halbseitenzeichen (Sinktentenz des Armes, Kraftabschwächung des Beines, Reflexsteigerung und Babinski) li.

¹ Für die Überlassung der klinischen Angaben danken wir Herrn Prof. Dr. H. Hoff †, Vorstand der Psychiat.-Neurolog. Univ.-Klinik Wien, Herrn Prof. Dr. W. Birkmayer, Vorstand der Neurol. Abtlg. des AH Wien-Lainz, und Herrn Prof. Dr. E. Gitsch, Vorstand der I. Univ.-Frauenklinik Wien.

etwas stärker ausgeprägt waren als re. Der psychische Status war gegenüber der Erstuntersuchung gebessert; Sprachstörungen waren diesmal nicht sicher nachweisbar. Während des folgenden Jahres trat keine wesentliche Änderung im Zustand der Pat. ein. Im weiteren Verlauf kam es zu rascher Verschlechterung der Lähmung beider Beine, und es traten langsam zunehmende Koordinationsstörungen auf.

Zur Zeit eines 3. stationären Aufenthaltes im Dezember 1960 hatte sich eine fast totale Paraplegie entwickelt. Es fanden sich erhebliche Koordinationsstörungen der oberen Extremitäten. Daneben bestanden leichte zentrale Facialisparese re., Abweichen der Zunge nach li. und beidseitige temporale Papillenabblässung. Die Pat. war zeitlich nicht, örtlich und zur Person nur mangelhaft orientiert, hochgradig verlangsamt und antriebsarm. Aphatische Störungen waren nicht sicher nachweisbar.

Die Liquoruntersuchung ergab 13/3 Lymphocyten, Ges-Eiweiß 33 mg-%, doch fand sich in Liquor und Serum eine Erhöhung des Gamma-Globulins auf 16,7 bzw. 21,17 rel-%.

Im weiteren Verlauf kam es neben Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit Auftreten von Decubitus zu einer Progredienz des organischen Psycho-Syndroms und Fortschreiten der neurologischen Symptomatik: Paraplegie mit Babinski bds., Inkontinenz, Tonus- und Reflexsteigerung auch der oberen Extremitäten. Einige Tage vor dem Tode traten Temperaturen bis 39°C, Bewußtseinsstörungen und intermittierende Klonismen der Arme auf. Die Pat. wurde komatos und erlag dem akuten fieberhaften Infekt am 2.6.1961.

Klinische Diagnose. Hirnatrophischer Prozeß bei Verdacht auf demyelinisierenden Prozeß.

Körpersektion. Eitrige Bronchitis, Herdpneumonie, eitrige Pyelonephritis; Decubitus; Zustand nach Uterusexstirpation.

Neuropathologischer Befund (N.I. 73—61)

Hirnsektion. Diffuse Großhirnatrophie mit erheblicher symmetrischer Erweiterung des Ventrikelsystems und starker Verschmälerung des Balkens. Hirngewicht (formolfixiert): 940 g. Im Marklager ausgedehnte konfluierende, unscharf begrenzte, grau verfärbte Läsionen, die im allgemeinen die U-Fasern verschonen. Besonders im Frontalpolgebiet bilden sie ausgedehnte symmetrische Herde mit verwischter Struktur und feincystischer Auflockerung im Zentrum. Das Kleinhirnmarklager weist gleichfalls diffuse Grauverfärbung bei erhaltenen U-Fasern auf. Stammganglien und Hirnstamm unauffällig.

Das Rückenmark erscheint im ganzen verschmäler; die Meningen sind verdickt. Auf dem Querschnitt besteht deutliche Gefäßzeichnung und bräunliche Verfärbung der grauen Substanz.

Histologische Untersuchung. Nach Formalinfixierung wurden zahlreiche Blöcke aus Frontal-, Parietal-, Temporal- und Occipitallappen beider Hemisphären, Stammganglien, Nervus opticus und Chiasma, Mittelhirn, Brücke, Medulla oblongata, Hals-, Brust- und Lendenmark untersucht. Peripherie Nerven lagen zur Untersuchung nicht vor. Angewandte Färbungen: Heidenhain, Klüver-Barrera, Spielmeyer, Sudan III, Sudanschwarz B, H.-E., Kreslyviolett, Bodian, PAS, Kanzler-Arendt, essigsaurer Kreslyviolett (v. Hirsch-Peiffer), Toluidinblau-Standard.

Die makroskopisch auffälligen Markläsionen finden sich in allen *Großhirnlappen* und sind besonders fronto-parietal bds. akzentuiert. Es besteht eine hochgradige diffuse Markschädigung mit Hervortreten fleckförmiger, häufig konfluierender, unscharf begrenzter Herde mit schwerer, aber meist inkompletter Entmarkung (Abb. 1 und 2). Die Veränderungen betreffen das Windungsmark und tiefe, ventrikelnähe Marklager bei oft relativer Erhaltung der subcorticalen U-Faserzone. Nur

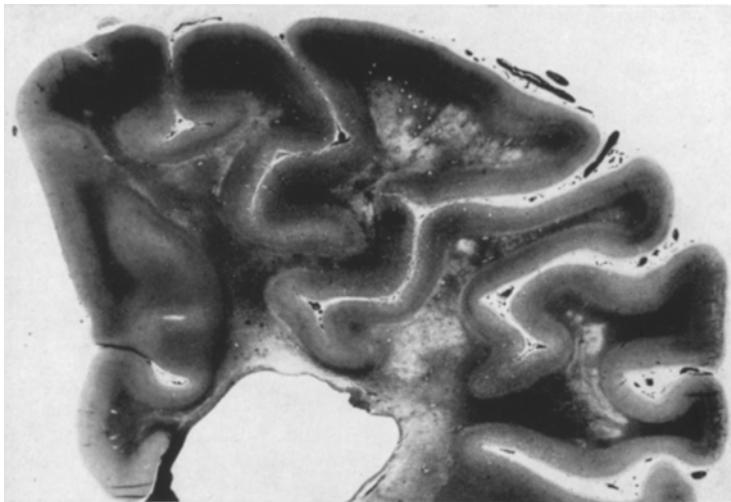


Abb.1. Frontalregion rechts, Höhe Balkenknie. Multiple fleckförmig-konfluierende, unscharf begrenzte Entmarkungsherde im Windungsmaß und ventrikelnahen Marklager. Erweiterung des Vorderhorns. Heidenhain

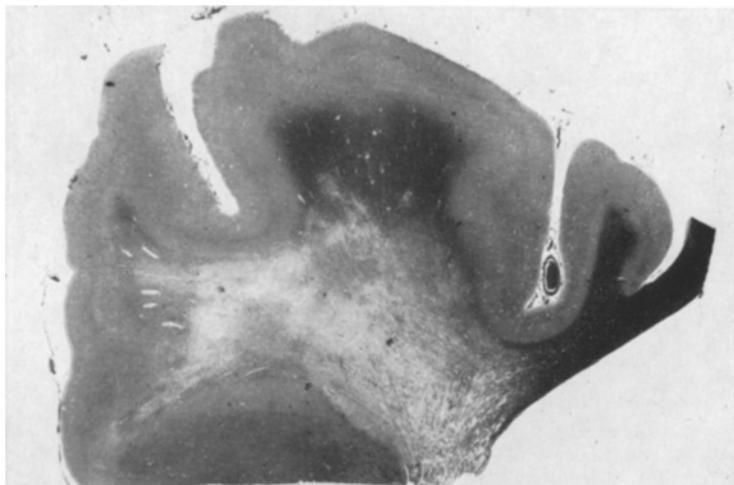


Abb.2. Frontalregion links. Großfleckiger, unscharf begrenzter Entmarkungsherd im Windungsmaß ohne Übergreifen auf die Rinde. Heidenhain, $\times 5$

selten greifen sie auf tiefe Rindenschichten über. Häufig besteht in Gebieten schweren Markscheidenunterganges mit Markkugeln und schwach imprägnierten, gequollenen, kolben-, perlenschnur- und zopfartig aufgetriebenen Myelinscheiden auch eine erhebliche spongiöse Gewebsauflockerung (Abb. 3 A u. B). In diesen hochgradig

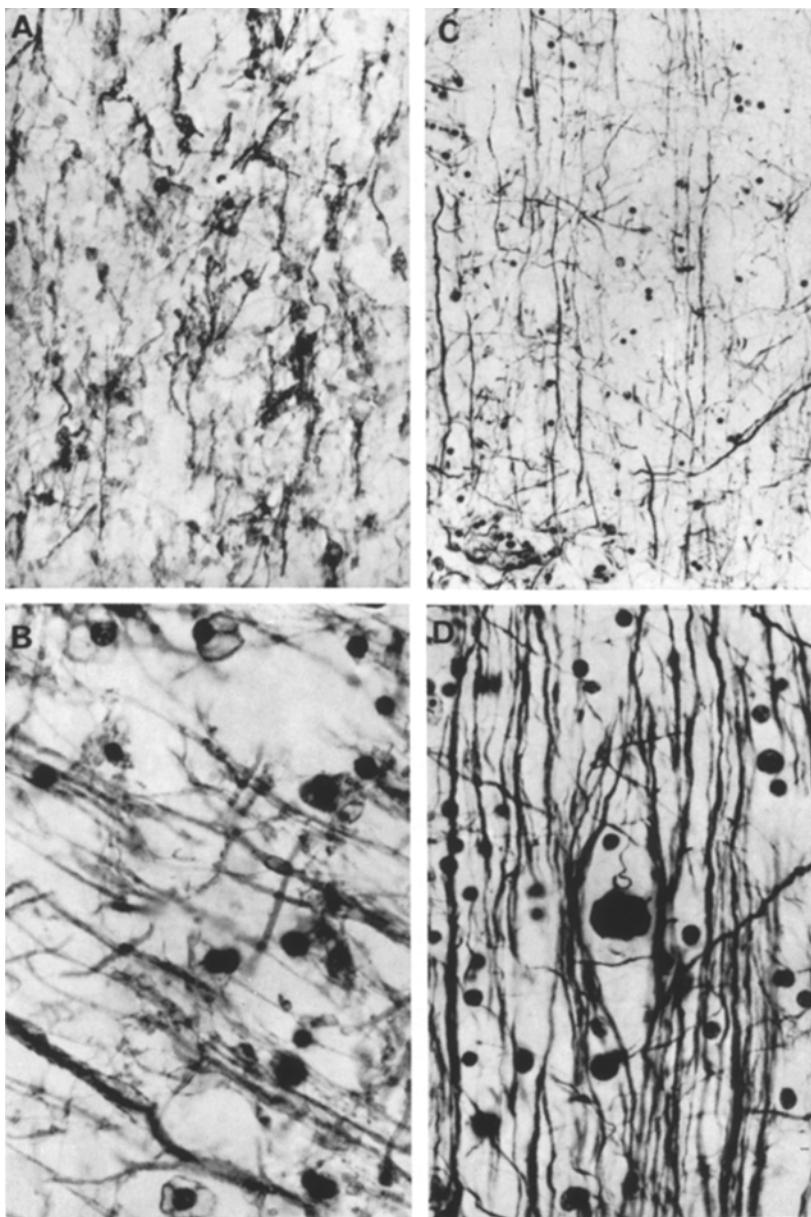


Abb.3. A Frontaler Entmarkungsherd. Subtotal-diskontinuierlicher Markscheidenausfall mit Erhaltung einzelner verdünnter, teils kolbig verdickter und abgeblätterter Markscheiden. Keine Abbauvorgänge. Spielmeyer, $\times 500$; B Herdzentrum linke Zentralregion. Aufgetriebene Axone und einzelne ösenförmige Myelinaufreibungen im spongiös aufgelockerten Gewebe. Einzelne Makrophagen. Fast kompletter Ausfall der Oligodendroglia. H.-E., $\times 560$; C Herdzentrum links frontal. Starke Reduktion und Schädigung der Axone, Reduktion der Oligodendroglia. Bodian, $\times 120$; D Herdrand links frontal. Weitgehend intakte Axone. Zentral eine Axonaufreibung. Oligodendroglia reduziert. Bodian, $\times 720$

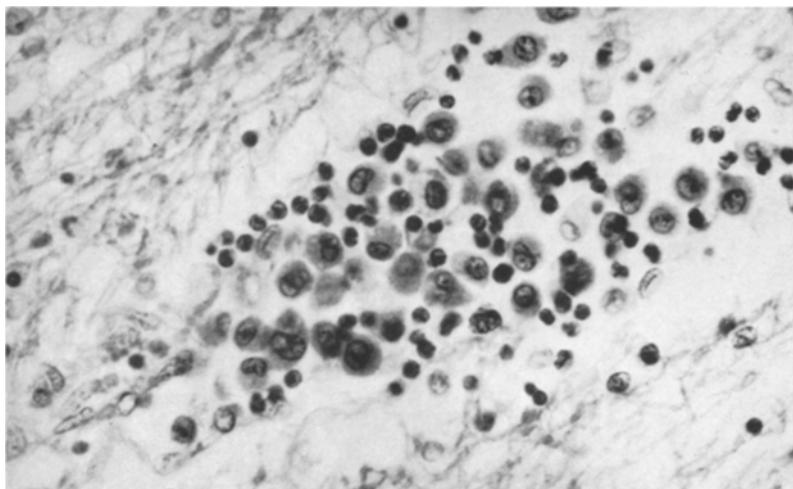


Abb.4. Anhäufung großer Histiocyten, mononukleärer Elemente, weniger Lymphozyten und Plasmazellen im Adventitialraum eines frontalen Markgefäßes., H.-E.
× 560

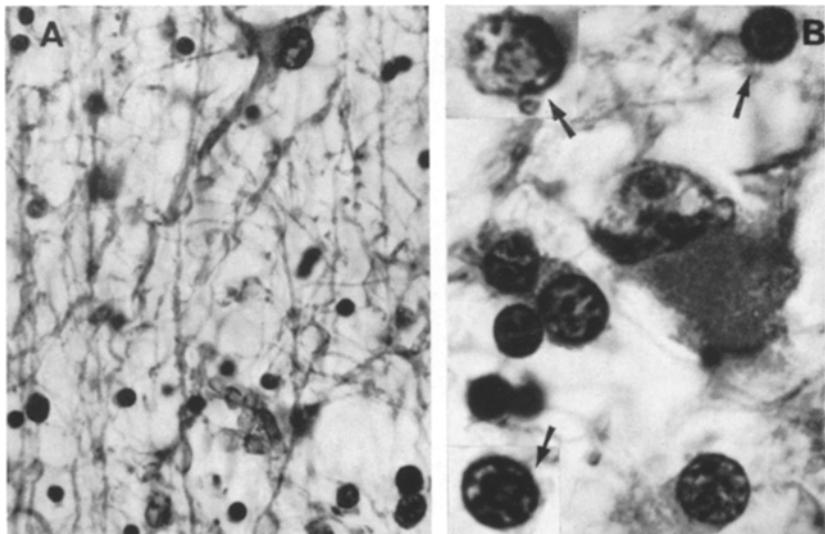


Abb.5. A Frontaler Entmarkungsherd. Protoplasmatischer Astrocyt (oberer Bildrand), Reduktion der Oligodendroglia und Myelinauftreibung (unterer Bildrand). H.-E., × 720; B Frontaler Entmarkungsherd. Hyperplastischer Astrocyt. Wechselnd große Oligodendrogliazellen mit Kernveränderungen und einschlußkörperähnlichen Gebilden (Pfeile). H.-E., × 1600

geschädigten Arealen sind auch die Axone teilweise zugrunde gegangen oder weisen verschieden stark ausgeprägte pathologische Veränderungen, wie Fragmentierung und Zerfall, auf (Abb. 3C). In den leichter alterierten Bezirken mit nur geringem oder mäßigem Markausfall sind sie relativ erhalten und meist unauffällig. Nur vereinzelt finden sich Axonaufreibungen (Abb. 3D).

Im Vergleich zur Schwere der Markschädigung liegen auffallend geringe Abbauvorgänge vor. Nur vereinzelt erkennt man Makrophagen (Abb. 3B), die meist mit schwerlöslichem, schwach sudanophilem, nicht-doppelbrechendem Material, teilweise von Pigmentcharakter, beladen sind. Metachromatische Substanzen sind nicht nachweisbar. Um die Gefäße des Marklagers und Windungsmarkes sieht man vereinzelt leichte periadventituelle Säume aus Plasmazellen, einzelnen Lymphocyten sowie Anhäufungen großer, heller Zellen mit homogenem, orthochromatischen Cytoplasma und randständigem, rundlichen oder bohnenförmigen Kern, die vermutlich histiocytären (mononukleären) Elementen entsprechen (Abb. 4). Floride Entzündungsvorgänge sind nirgends anzutreffen. In den geschädigten Markarealen besteht eine dem Markausfall etwa proportionale Reduktion der Oligodendroglia. Mitunter zeigen die Oligodendrocyten wechselnde Größe und vereinzelt sind solche mit dichtem basophilen Nucleus oder auf Einschlüßkörperchen verdächtige Gebilde im Kern anzutreffen (Abb. 5b). Die Astroglia weist in den betroffenen Gebieten leichte Proliferation mit Auftreten einzelner hyperplastischer Elemente auf (Abb. 5A und B), doch besteht praktisch keine Gliafaserwucherung.

Die in ihrer Struktur erhaltenen *Großhirnrinde* und die *Stammganglien* zeigen erhebliche diffuse Makrogliaproliferation ohne atypische Zellelemente. In den tiefen Rindenschichten oft vermehrte Satellitose. Starke generelle Lipopigmentbeladung der Nervenzellperikaryen. Keine entzündlichen Veränderungen.

Nervus opticus und Chiasma sind unauffällig.

Das *Kleinhirn* bietet diffuse Lichtung der Marklager mit Erhaltung der subcorticalen U-Fasern und des Dentatumvlieses, aber keine fleckförmigen oder fokalen Läsionen. Es besteht eine diffuse poröse Gewebsauflockerung mit diskontinuierlichem Markzerfall ohne nennenswerten Abbau oder Astrogliareaktion sowie ohne die beschriebenen Oligodendroglieveränderungen. Geringer Purkinjezellausfall in der Rinde.

Im *Hirnstamm* bestehen unauffällige Verhältnisse.

Das *Rückenmark* zeigt in allen untersuchten Höhen eine leichte diffuse Lichtung der Vorder- und Seitenstrangareale ohne scharf umschriebene Strangdegeneration oder fleckförmige Herde. Das spinale Grau ist unauffällig. Die intraduralen Wurzelabschnitte sind regelrecht.

Die *Leptomeningen* sind außer leichter Fibrose unauffällig.

Diskussion

Klinische Symptomatik und Krankheitsverlauf dieser Patientin weisen auf einen progradienten cerebralen Prozeß hin, der initial zu linkshirniger und später beidseitiger neurologischer Symptomatik sowie schweren psycho-organischen Veränderungen führte. Trotz des wenig typischen Bildes ergab sich klinisch aufgrund der angedeuteten Remissionstendenz und im Zusammenhang mit dem Liquorbefund der Verdacht auf einen demyelinisierenden Prozeß. Der neuropathologische Befund zeigt das Spätstadium eines multifokal-disseminierten Entmarkungsprozesses, der weder dem typischen Bild der primären Ent-

markungskrankheiten im engeren Sinne (Haller vorden, 1940) einschließlich der multiplen oder diffusen entzündlichen Sklerose, noch einer bekannten Form der Leukodystrophien oder ischämisch-vasaler bzw. toxischer Leukoencephalopathien entspricht. Die vorwiegend beide Großhirnhemisphären und geringer das Kleinhirnmark — ohne Beteiligung des optischen Systems, des Hirnstamms und Rückenmarks — betreffenden Veränderungen sind durch multiple konfluierende, unscharf begrenzte Herde gekennzeichnet. Diese zeigen inkompletten Markausfall und wechselnde Axonschädigung bis zur subtotalen spongiösen Gewebsnekrose mit äußerst diskreten Resten eines orthochromatischen Abbaues. Gliafaserproliferation bzw. Sklerosetendenz fehlen. Es besteht eine relativ geringe protoplasmatische Astrogliareaktion mit einzelnen hyperplastischen Elementen ohne Bildung von Riesenastrocyten. Die Oligodendroglia zeigt eine dem Markausfall etwa proportionale Reduktion bis fast völligen Ausfall in den schwer betroffenen Gebieten. Vereinzelt zeigt sie Größenzunahme mit Kernverdichtung und auf Einschlußkörperchen verdächtige Kernveränderungen. Frische Markzerfallsvorgänge, floride Entzündungserscheinungen sowie metachromatische Abbauvorgänge und sekundäre Strangdegenerationen sind nicht nachweisbar.

Die morphologische Prozeßstruktur dieses Falles zeigt Ähnlichkeiten mit dem Bild der „progressiven multifokalen Leukoencephalopathie“ (pmL). Diese erstmals von Aström et al. (1958) mit diesem Namen bezeichnete Entmarkungskrankheit ist durch eine große Zahl fleckiger, teils konfluierender, unscharf begrenzter Entmarkungsherde gekennzeichnet, die sich vor allem im Gehirn und selten im Rückenmark finden. Die Achsenzyylinder sind in den Läsionen eher erhalten. Außer der Markschädigung findet sich eine intensive Zellreaktion mit Hyperplasie der Astroglia, häufig mit bizarren oder mehrkernigen, an neoplastische Formen erinnernden Zellelementen. Die Oligodendroglia ist stark betroffen. Im Bereich der Herde ist sie in ihrem Bestand reduziert, in den Randgebieten geschwollen und enthält häufig Einschlußkörperchen. Vorwiegend im Bereich der Markläsionen oder in deren Umgebung sieht man atypische Zellelemente mit großem basophilen Kern, die häufig als Abkömmlinge der Oligodendroglia angesprochen wurden (Aström et al., 1958; Cavanagh et al., 1959; D'Agostino et al., 1963; Bethlem et al., 1964; Hedley-Whyte et al., 1966).

Die schon aufgrund des lichtoptischen Bildes mehrfach vertretene Ansicht, daß es sich bei der pmL ätiologisch um eine Virusinfektion — möglicherweise bei immunologisch geschwächter Abwehrlage — handle (Cavanagh et al., 1959; Richardson, 1961, 1964; Chandor et al., 1965, u.a.) fand durch elektronenoptische Befunde eine starke Stütze: In Gliazellen wurden mehrfach dem Polyoma-Virus der Papova-Gruppe

entsprechende Partikel nachgewiesen (Zu Rhein u. Chou, 1965, 1968; Howatson et al., 1965; Silverman u. Rubinstein, 1965; Vanderhaeghen u. Périer, 1965; Zu Rhein, 1967; Woodhouse et al., 1967; Muller u. Watanabe, 1967; Zu Rhein, 1969).

Im mitgeteilten Fall ist das Entmarkungsgeschehen den bei der pmL beschriebenen Veränderungen durchaus vergleichbar. Diese formale Ähnlichkeit wird unterstrichen durch das Auftreten weniger hyperplastischer Astrogliaelemente sowie vereinzelter, auf Kerneinschlüsse verdächtiger, Oligodendroglieveränderungen. Das Fehlen florider Markzerfalls- und Abbauvorgänge sowie der üblicherweise bei dieser Erkrankung vorhandenen intensiven progressiven Astrogliareaktion erscheint durch den langen Krankheitsverlauf erklärbar. Die Manifestationsdauer der neurologischen Störungen beträgt im allgemeinen wenige Wochen bis knapp 1 Jahr (s. Jellinger u. Seitelberger, 1965) und nur ausnahmsweise einige Jahre (Hedley-Whyte et al., 1966). Gerade bei dieser letztgenannten Beobachtung waren nur wenige hyperplastische Astrocyten beschrieben und ein negativer Einschlußkörperbefund in der Oligodendroglia erhoben worden. Wir möchten daher die Möglichkeit zur Diskussion stellen, daß es sich im eigenen Fall um das „ausgebrannte“ Spätstadium der pmL handeln könnte.

Nach den Literaturberichten tritt die pmL meist als „Komplikation“ anderer, vor allem konsumierender Krankheiten, etwa bei Erkrankungen des lympho-retikulären Systems, Sarkoidose, Carcinomatose oder Hämoblastosen auf (s. Jellinger u. Seitelberger, 1965; Vanderhaeghen u. Périer 1965; Slooff, 1966), doch war in einzelnen Fällen kein Grundleiden faßbar (Hallervorden, 1930, Fall II; Smith, 1959; Richardson, 1961; Silverman u. Rubinstein, 1965; Zu Rhein u. Chou, 1965, 1968). Auch bei der mitgeteilten Beobachtung lag außer dem zu einem operativen Eingriff führenden Uterus myomatosus und entzündlichen Adnextumor kein Anhalt für eine Allgemeinerkrankung vor. Für die Deutung des cerebralen Prozesses als Komplikation eines anderen — konsumierenden — Grundleidens ergeben sich somit keine Hinweise.

Die Pathogenese der Markschädigung bei der pmL ist unbekannt, doch wird allgemein ein sekundärer Entmarkungsvorgang infolge primärer, vermutlich virusbedingter Affektion der Oligodendroglia angenommen. Die hyperplastische Astrogliareaktion ohne nennenswerte Faserbildung erinnert an parablastomatöse Zelltransformationen in Zellkulturen unter der Einwirkung onkogener Viren, denen die Papova-Gruppe zugerechnet wird (vgl. Muller u. Watanabe, 1967; Zu Rhein u. Chou, 1968; Zu Rhein, 1969). Die Bedingungen für das Auftreten und die Entwicklung der Gewebsläsionen bei der als Folge einer Virusinfektion des ZNS gedeuteten Erkrankung sind unklar, doch wird eine immunologische Hyporeaktivität im Rahmen „plurikausaler“ Vorgänge diskutiert

(Løken et al., 1962; Richardson, 1961; Zu Rhein u. Chou, 1968). Wenn auch im allgemeinen klinischer Krankheitsverlauf und morphologischer Hirnbefund bei der pmL auf einen floriden, ziemlich rasch progredienten ZNS-Prozeß hinweisen, so erscheint nach der vorliegenden Beobachtung sowie dem Fall von Hedley-Whyte et al. (1966) auch ein langsam-progredienter Verlauf mit angedeuteter Remissionstendenz und ohne Vorliegen frischer Gewebsveränderungen möglich.

Literatur

- Aström, K.-E., Mancall, E. L., Richardson, E. P., Jr.: Progressive multifocal leukoencephalopathy. A hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain* **81**, 93–111 (1958).
- Bethlem, J., Gool, J. van, Den Hartog Jager, W. A.: Progressive multifocal leucoencephalopathy associated with multiple myeloma. *Acta neuropath. (Berl.)* **3**, 525–528 (1964).
- Cavanagh, J. B., Greenbaum, D., Marshal, A. H. E., Rubinstein, L.: Cerebral demyelination associated with disorders of the reticuloendothelial system. *Lancet* **1959 II**, 524–529.
- Chandor, S. B., Forno, L. S., Wivel, N. A.: Progressive multifocal leucoencephalopathy. A report of two cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **28**, 260–271 (1965).
- D'Agostino, A. N., Pease, G. L., Kernohan, J. W.: Cerebral demyelination associated with polycythemia vera. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **22**, 138–147 (1963).
- Hallervorden, J.: Eigenartige und nicht rubrizierbare Prozesse. In: *Hdb. d. Geisteskrankheiten*. Bd. 11, Teil 7, S. 1063–1107. Berlin: Springer 1930.
- Die zentralen Entmarkungskrankheiten. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **150**, 201–239 (1940).
- Hedley-Whyte, E. T., Smith, B. P., Tyler, H. R., Peterson, P.: Multifocal leukoencephalopathy with remission and five year survival. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **25**, 107–116 (1966).
- Howatson, A. F., Nagai, M., Zu Rhein, G. M.: Polyoma-like virions in human demyelinating brain disease. *Canad. med. Ass. J.* **93**, 379–386 (1965).
- Jellinger, K., Seitelberger, F.: Beitrag zur „progressiven multifokalen Leukoencephalopathie“. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **187**, 749–769 (1965).
- Løken, A. C., Refsum, S., Jacobson, W.: Progressive multifocal leucoencephalopathy in a case of sarcoidosis. *Livre Jubil. Dr. L. van Bogaert*, S. 494–500. Bruxelles: Acta med. belg. 1962.
- Muller, J., Watanabe, I.: Progressive multifocal leukoencephalopathy. A virus disease? *Amer. J. clin. Path.* **47**, 114–123 (1967).
- Richardson, E. P., Jr.: Progressive multifocal leukoencephalopathy. *New Engl. J. Med.* **265**, 815–823 (1961).
- Progressive multifocal leuco-encephalopathy. *Rev. méd. Suisse rom.* **84**, 126 to 136 (1964).
- Silverman, L., Rubinstein, L.: Electron microscopic observations on a case of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Acta neuropath. (Berl.)* **5**, 215–224 (1965).
- Slooff, J. L.: Two cases of progressive multifocal leukoencephalopathy with unusual aspects. *Psychiat. Neurol. Neurochir. (Amst.)* **69**, 461–474 (1966).
- Smith, J. L.: Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch. Ophthalm.* **62**, 828–832 (1959).

- Vanderhaeghen, J. J., Périer, O.: Leuco-encéphalite multifocale progressive. Mise en évidence de particules virales par la microscopie électronique. *Acta neurol. belg.* **65**, 816—837 (1965).
- Woodhouse, M. A., Dayan, A. D., Burston, J., Caldwell, I., Adams, J. H., Melcher, D., Urich, H.: Progressive multifocal leukoencephalopathy: Electron microscope study of four cases. *Brain* **90**, 863—870 (1967).
- Zu Rhein, G. M.: Polyoma-like virions in a human demyelinating disease. *Acta neuropath. (Berl.)* **8**, 57—68 (1967).
- Association of papova-virions with a human demyelinating disease (progressive multifocal leukoencephalopathy). *Progr. med. Virol.*, Vol. 11, pp. 185—247. Basel-New York: Karger 1969.
- Chou, S. M.: Particles resembling papova virus in human cerebral demyelinating disease. *Science* **148**, 1477—1479 (1965).
- — Papova virus in progressive multifocal leukoencephalopathy. In: *Infections of the nervous system. Res. Publ. Ass. nerv- ment. Dis.* **44**, 307—362 (1968).

Univ.-Doz. Dr. K. Jellinger
DDr. M. Minauf
Neurologisches Institut der Universität
A-1090 Wien, Schwarzspanierstraße 17