

Grundlage der charakteristischen Verteilung des Myoklonuskörperchens im Zentralnervensystem

Masuyuki NAMBA

*Psychiatrisch- u. neurologische
Klinik der Universität
Yamaguchi, Ube, Japan*

(Received December 3, 1966)

Einleitung

In Japan wurden bisher zwölf Fälle der autoptisch, bioptisch und electroencephalographisch gesicherten Lafora Typ Myoklonus-Epilepsie, bei denen im Zentralnervensystem sog. Myoklonuskörperchen nach Ostertag²¹⁾ gefunden wurden, festgestellt. Diese Fälle, welche der Öffentlichkeit bekanntgemacht wurden, stellen fast ein Drittel der ganzen Fälle dar, über welche bisher in der Welt geschrieben wurde.¹⁷⁾ Die häufige Entstehung dieser Krankheit in Japan mag auch ein geographisches- oder epidemiologisches Problem sein.

Bei dieser seltenen Krankheit werden klinisch frühzeitige Charakterveränderung vor der epileptischen Manifestation, Grand Mal, Petit Mal, Myoklonie, cerebellare Syndrome, Demenz im progressiven Verlauf bemerkt. Ausser den eben genannten Symptomen möchten wir noch als besondere klinische Erscheinung den frühen Tod, der meistens zwischen dem 17. und 24. Lebensjahr eintritt,¹⁴⁾ sowie die EEG-Veränderung vor der klinischen Manifestation,¹⁸⁾ hervorheben.

Seit Lafora¹¹⁾ führten einige Autoren^{25)·32)} die Veranlassung der Entstehung des Myoklonuskörperchens auf die Stoffwechselanomalie des Nervengewebes zurück. Dazu berichteten manche Autoren^{7)·8)·30)·33)} darüber, dass die Myoklonuskörperchen eine bestimmte topische charakteristische Verteilung im Zentralnervensystem aufweisen. Hier handelt es sich wahrscheinlich um den Unterschied des Stoffwechsels oder der Funktion der Nervenzellarten in der unterschiedlichen Subgrisea. Wenn man deshalb das Problem der Ortsspezifität im Gehirn über das Myoklonuskörperchen neuerdings untersuchen will, muss man es von der Seite des histochemischen und submikroskopischen Gesichtspunktes verfolgen.

Die intrazelluläre feinere Lokalisation des Myoklonuskörperchens wurde nach Namba et al.¹⁹⁾ schon beschrieben, z. B. entweder in den Perikarya oder den Dendriten, selten im Axon. Aber der Hauptort ist die Perikarya und die Dendriten der Nervenzellen. Die Gefässwand und das mesenchimale Bindegewebe spielen dafür keine Rolle. Wir können deshalb vermutlich die Ursache der Verteilungsdifferenz des Myoklonuskörperchens im Zentralnervensystem hauptsächlich auf den Unterschied der Nervenzellarten zurückführen. Aber die morphologische feinere Beziehung über die Entstehung und die Ursache der topischen Verteilung wurde noch nicht festgestellt.

Zur Aufklärung solcher Probleme möchten wir hierbei die elektronenmikroskopischen Strukturen und die submikroskopische Lokalisation im Nervengewebe des Myoklonuskörperchens erläutern.

Material

Die hier beschriebenen Fälle stammen aus einer Familie, in welcher schon 3 Personen an Myoklonus-Epilepsie starben.¹⁵⁾ Bei der ältesten Tochter (1. Fall) und dem ältesten Sohn (2. Fall) wurde die Diagnose autoptisch von uns bestätigt und von Namba et al.¹⁶⁾ mitgeteilt. Der jungste Knabe zeigt den pathologischen EEG-Befund (Spitzen und Wellen) ohne klinische Manifestation. Ein solcher EEG-Befund erscheint uns als ein wichtiges Merkmal für den Entstehungsbeginn der Lafora Typ Myoklonus-Epilepsie und für die familiäre bzw. erbilologische Untersuchung. Diese häufige Entstehung der Lafora Typ Myoklonus-Epilepsie in einer Familie wird nur selten an die Öffentlichkeit gebracht. Das 3. Kind (3. Fall), ein 17 jähriges Mädchen, welches uns die Materialien der Biopsie und Autopsie lieferte, zeigte im 7. Lebensjahr frühzeitige Charakterveränderung; im 9. Lebensjahr den ersten grossen Anfall und im 10. Lebensjahr die Myoklonie. Die epileptischen Anfälle kamen nicht häufig vor, und die cerebellaren Symptome waren nicht auffällig. Aber die Reizbarkeit, Explosivität und Demenz verstärkten sich im Verlauf der Zeit immer mehr. Etwa 4 Jahre nach dem Krankheitsausbruch und etwa 2 Jahre vor dem Tod verschlimmerte sich das allgemeine Befinden ziemlich akut. Im letzten Jahr lag das Mädchen im Bett, und die Anfälle waren sehr häufig. Die Patientin fiel in der dauernde Bewusstseinstörung. Im letzten Stadium erschien das intermittierende hohe Fieber zeitweise. Der Muskeltonus war schlaff, nicht spastisch, und es kam keine Rigidität zustande.

Die Biopsie wurde unter der Einleitungsnarkose mit löslichem Thiopental und Succinylcholin chlorid und der nachfolgenden allgemeinen Narkose mit Halothane und Lachgas durchgeführt. Ein kleines Gewebstückchens der Grosshirnrinde wurde von der Nähe der Area 9 aufgenommen und ein Teil des Stückchens sofort in eisgekühlte und gepufferte 1-prozentige Osmiumtetroxydlösung gebracht und etwa 30 Minuten fixiert. Die Entwässerung führten wir mit Aceton durch und sodann betteten wir es im Epon 812 ein. Die Pyridinextraktion nach Baker wurde wie folgend gemacht : das Einquadratmillimeter kleine Stückchen wurde in der eisgekühlten Bouinschen Lösung 20 Stunden, d. h. viermal je fünf Stunden mit der neuen Lösung fixiert. In 70-prozentigem Alkohol wurde es während 3 Stunden alle Stunden gewechselt, das gleiche geschah im 50-prozentigen Alkohol worin es während 30 Minuten alle 10 Minuten gewechselt und im Wasser während 30 Minuten gespült wurde. Einige Stückchen von dem mit der Bouinschen Lösung fixierten Materialien wurden

als Kontrolle in 60°C Wasser 24 Stunden erhalten und andere Stückchen in Pyridin 24 Stunden extrahiert und dann gewaschen. Jedes Stückchen der beiden Gruppen wurde mit der oben genannten gepufferten Osmiumtetroxydlösung refixiert und auch in Epon 812 eingebettet. Die Schnitte wurden mit dem Ultramikrotom (Porter Blum) angefertigt, und mit der Venableschen Methode präpariert. Für die Elektronenmikroskopie benutzen wir das Gerät Nippon-Denshi JEM SHS 560. Die histopathologische Untersuchung führten wir mit Paraffinschnitten durch, welche von den mit dem Formol oder Formol-Alkohol fixierten Materialien genommen wurden.

Lichtmikroskopische Untersuchung

Lichtmikroskopisch klassifizieren wir etwa zwei Typen, d. h. grosse und kleine Myoklonuskörperchen. Der grosse Typ des Myoklonuskörperchens erscheint im fixierten Material als ringartige Schicht- und Radiärstruktur, fast wie beim nicht fixierten biopsierten Material (Fig. 1). Der kleine Typ des Myoklonuskörperchens ist aber fast homogen. Fall 1., Fall 2. und 3. zeigen die gleichen Strukturen und Verteilungsdifferenz der Myoklonuskörperchen in jeder Lokalisation des Zentralnervensystems. Einerseits findet sich ein deutlicher Unterschied der Verteilung der Myoklonuskörperchen zwischen der grauen und weissen Substanz, d. h. die Myoklonuskörperchen in der ersteren sind zahlreicher, aber in der letzteren ganz spärlich. In den grauen Substanzen, besonders Nucl. dentatus und Substantia nigra ist die Zahl der grossen Myoklonuskörperchen besonders gross. Andererseits gibt es auch eine Verteilungsdifferenz in den verschiedenen Grisea. Zwischen Putamen und Pallidum liegt eine ganz scharfe Grenze betreffs der Zahl und Grösse der Myoklonuskörperchen. Im Putamen erscheinen wenig grosse Körperchen aber mehr kleine. Im Gegenteil, im Pallidum erscheinen viele grosse Körperchen und wenig kleine. Der Gleiche topische Unterschied der Verteilung besteht auch in den verschiedenen Subgrisea der einzelnen subkortikalen Nuklei. Z. B. besteht eine scharfe Grenze zwischen Pars externa und interna des Pallidum sowie zwischen dem lateralen und medialen Anteil des Pars interna. Der gleiche charakteristische und topische Unterschied der Myoklonuskörperchen erscheint in mehreren Nuclei im Thalamus: d. h. im Nucl. laminaris und Nucl. reticularis sowie in der Pars intermedia des Nucl. ventralis nach Niimi²⁰⁾ treten die grossen Körperchen massenhaft auf. Im Pars posterior medialis des Nucl. ventralis, Pars posterior des Nucl. dorsomedialis, Pars interna, Pars suprageniculata und Pars ventralis des Nucl. pulvinaris erscheinen die grossen Körperchen etwas weniger. Die kleinen Körperchen im Nucl. anterior ventralis, Pars posterior medialis des Nucl. ventralis, der dorsalen Subpartie des Pars lateralis und Pars ventralis des Nucl. pulvinaris erscheinen in grosser Zahl aber im Pars posterior lateralis des Nucl. ventralis, der ventralen Subpartie des Pars lateralis des Nucl.

- Fig. 1. Das grösse Myoklonuskörperchen in der nicht fixierten Gehirnrinde. Phasenkontrastmikroskopie. Die ringartige Schicht- u. Radiärstruktur wird bemerkt. 700 X.
- Fig. 2. Massenhafte grosse Myoklonuskörperchen im Nucl. laminaris (La). PAS. 280 X.
- Fig. 3. Nucl. reticularis (Rt) und Pars intermedia (Vi) des Nucl. ventralis nach Niimi. Die grossen Myoklonuskörperchen sind massenhaft. PAS. 280 X.



Fig. 1.

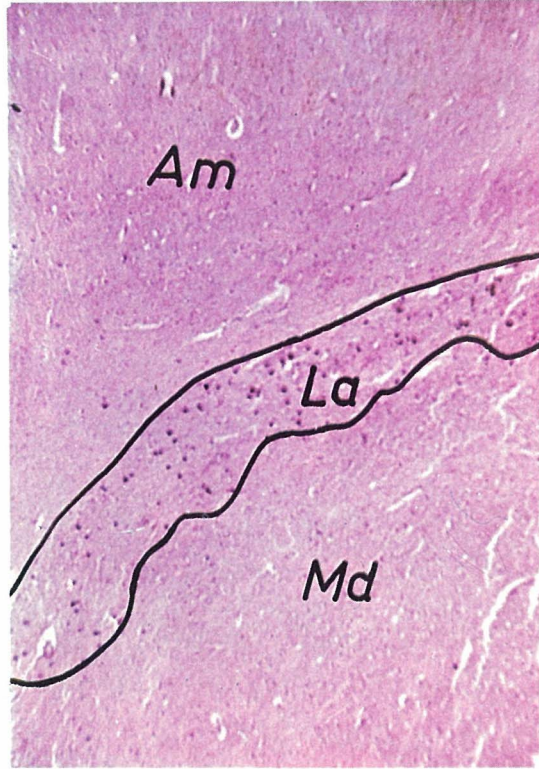


Fig. 2.

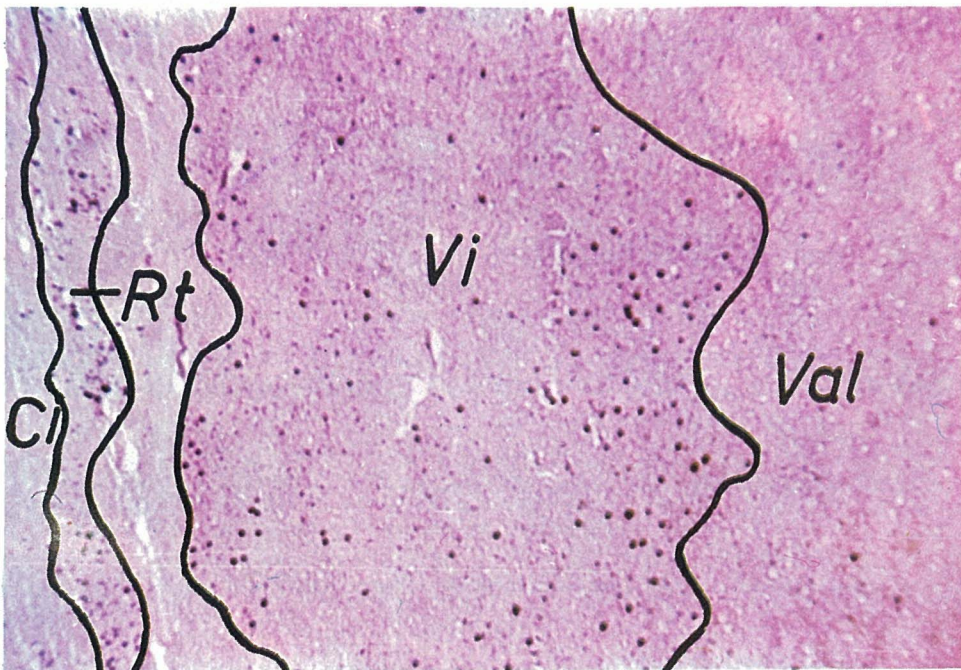


Fig. 3.

pulvinaris zeigen sie sich massenhaft. In der Fig. 2. und 3. zeigen wir das häufige Vorkommen der grossen Myoklonuskörperchen im Nucl. laminaris, Nucl. reticularis und Pars intermedia des Nucl. ventralis. In diesen Grisea sind die normalen Nervenzellen nicht mehr zu sehen. Im Gegenteil, erscheinen die grossen Myoklonuskörperchen im Nucl. mediodorsalis, ausser dem Pars posterior, nach Namba¹³⁾ und im Pars anterior lateralis, Pars posterior lateralis des Nucl. ventralis und in der ventralen Subpartie des Pars lateralis des Nucl. pulvinaris viel weniger als in den oben genannten Nuklei.

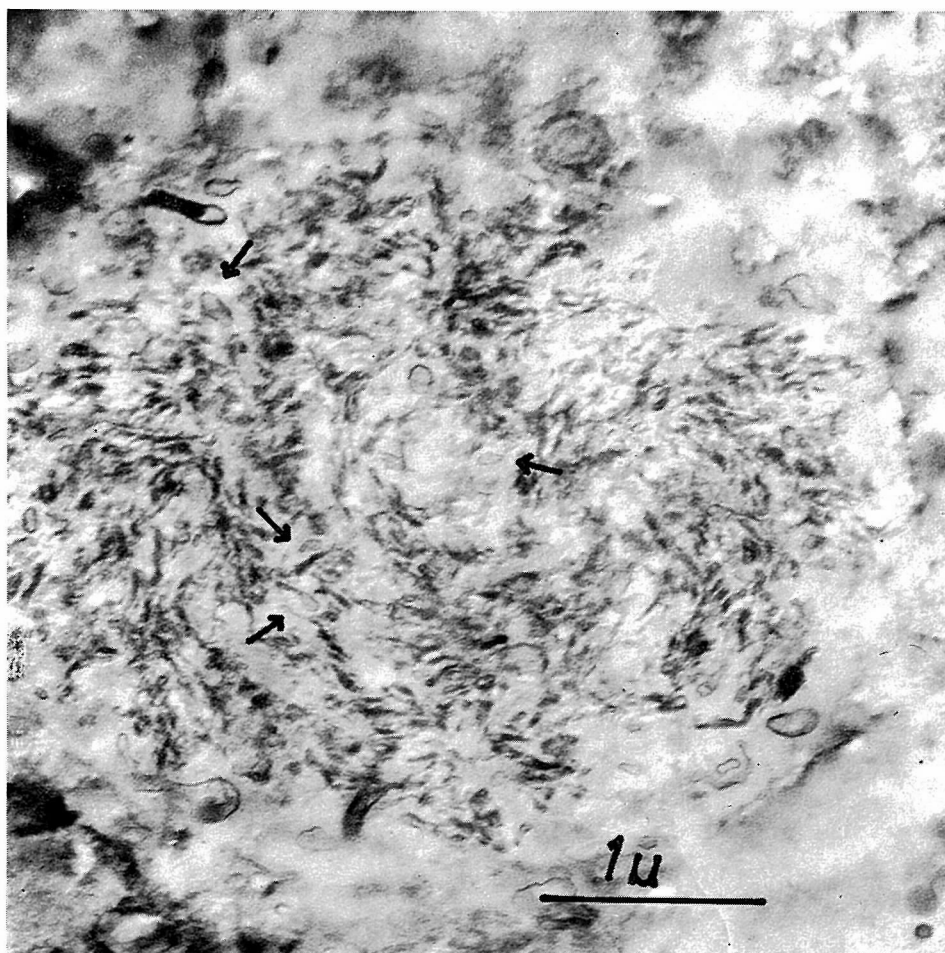


Fig. 4. Das Ende der Lamelle im Myoklonuskörperchen ist meistens bläschenartig geschlossen (↑).
Elektronenmikroskopie. Das mit Bouinscher Lösung fixierte Material. 40,000 X.

Elektronenmikroskopische Untersuchung

Bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung können wir auch zwei Typen, gerade wie beim lichtmikroskopischen Bild erkennen. Die fundamentale feinere submikroskopische Struktur der zwei Typen ist ganz identisch. Sie wird grundsätzlich vor der Ansammlung der eigenartigen Lamelle aufgebaut. Aber die Struktur des grossen Typs wird einerseits durch die Einmischung der normalen Zellorganellen, z. B. Mitochondria, Endoplasmatisches Retikulum, Ribosomen und Golgi-Apparat mehr kompliziert. Das entspricht der lichtmikroskopischen Radiärstruktur. Nach Namba unterscheidet sich die Lamelle in dem grossen Typ mehr oder weniger morphologisch und histochemisch von den originalen Eigenschaften. Andererseits ist die Struktur des kleinen Typs ziemlich einfach, und sie wird fast rein von der Lamelle ohne Zellorganelle aufgebaut. Aus diesem Grunde muss man es mit den kleinen Typ studieren, wenn man den Mechanismus der Entstehung des Myoklonuskörperchens verstehen will.

Der kleine Typ des Myoklonuskörperchens liegt hauptsächlich in den Ausläufern der Dendriten. Jede einzelne Lamelle im Myoklonuskörperchen wird von drei Schichten, vor allem von den zwei dunklen, etwa 100 Å breiten, äusseren Wänden und zwischen einer etwa 50 Å breiten hellen, inneren Zone organisiert. Die zwei äusseren Wände verschmelzen manchmal an einem Ende der Lamelle zusammen. Aus diesem Bild ersehen wir, dass wahrscheinlich der Ursprung der Lamelle ein verlängertes oder flach eingedrücktes Bläschen war und die lamellenartige Struktur eine Schnittfläche aufweist. Gleiche Strukturen werden noch klarer bei dem Schnitt, der mit der Bouinschen Lösung fixiert und nachfolgend dem Osmiumtetroxyd behandelt wurde (Fig. 4.). Die Lamelle innerhalb des Myoklonuskörperchens zeigt ab und zu granuläre, perlschnurartige oder röhrenförmige Strukturen auf, dagegen zeigt sich die Lamelle, welche am äusseren Rand des Myoklonuskörperchens liegt, mehr glatt und cystisch. Diese cystische Struktur ist fast immer grösser und länger als die synapsenbläschen und ihre Wand zeigt teilweise unregelmässige Auftreibungen. Ein Ende der gleichen Strukturen verbindet sich teilweise mit der Zellmembran, oder es erscheinen hier und da auf der Zellmembran einige verrucöse Ausbuchtungen (Fig. 5.) Es scheint uns, als ob die Wand einer solcher Cyste sich mit dem Zellmembran verbindet und ihr Inhalt in den interzellulären Raum übergeht.

Nun wollen wir die chemischen Eigenschaften der Lamelle betrachten. Wenn man das Material voraus durch die Bakersche Pyridinmethode extrahiert, ändern sich die positiven Reaktionen durch die Anwendung der Feyrterschen Methode, Nilblau- und Sudanschwarzfärbung, in negativ. Durch den gleichen Vorgang wird in dem elektronenmikroskopischen Befund eine strukturelle Veränderung der Lamelle hervorgerufen. und zwar, die dicke Lamelle wird in der Kontrolle (Fig. 6.) durch Anwendung der Pyridinmethode schmaler und löst einige Substanzen im Myoklonuskörperchen aus (Fig. 7.).

Fig. 5. Randgebiet um das Myoklonuskörperchen. Ein Ende der Bläschen verbindet sich mit der Plasmamembran. Einer Teil der gleichen Strukturen zeigt die lamellenartige Veränderung (↑). Einige verrucöse Ausbuchtungen zeigen die innige Beziehung mit den Bläschen, und ihrem Inhalt mit der interzellulären Substanz (↑↑).
Elektronenmikroskopie. 70,000 x.

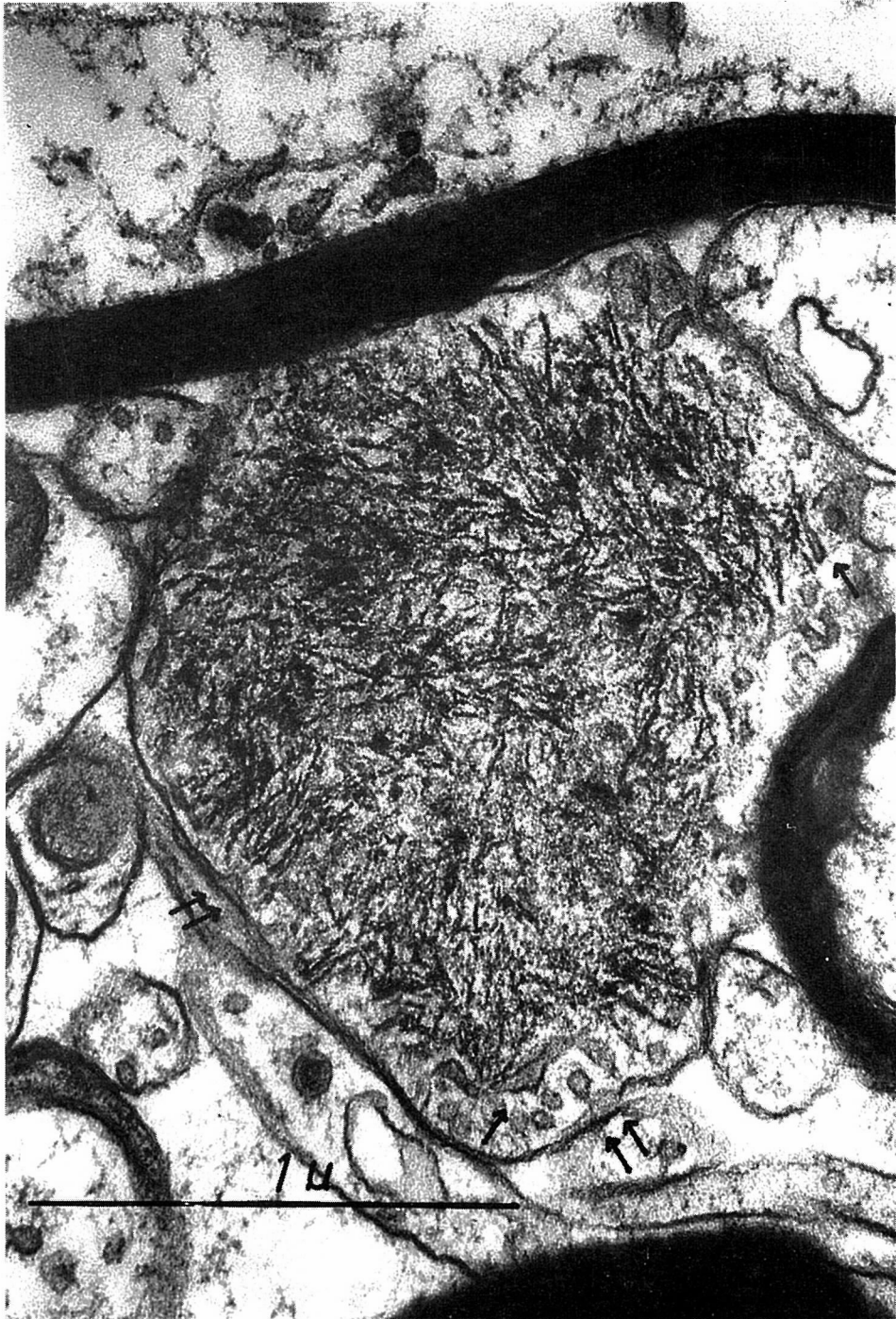


Fig. 5.

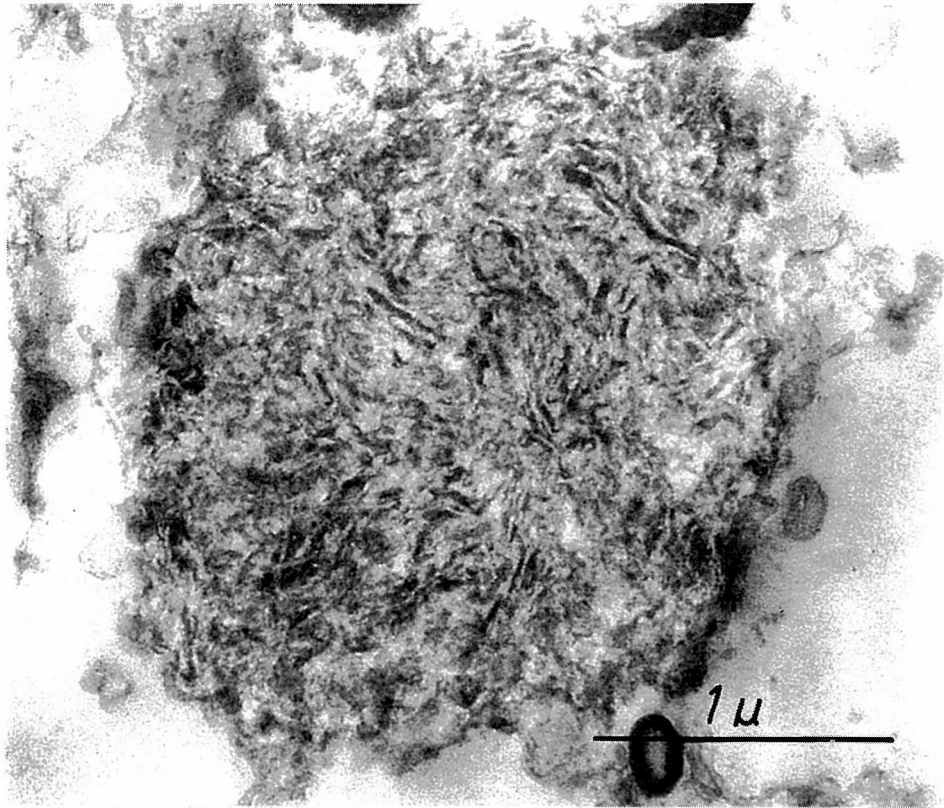


Fig. 6. Die dicke Lamelle des Myoklonuskörperchens in der Kontrolle der Pyridinextraktion. Elektronenmikroskopie. 39,000 X,

Besprechung

Die lichtmikroskopischen Befunde, die über die Verteilung des Myoklonuskörperchens im Zentralnervensystem nach Lafora et al., Westphal et al., Ostertag, Solé-Sagarra²⁹⁾, Davison et al.,²⁾ Buduls et al.,¹⁾ Schou,²⁶⁾ Wakui,³²⁾ Harriman et al.⁴⁾ und Marchand¹²⁾ berichtet wurden, wurden mit der charakteristisch topischen Verteilung bei unseren Fällen bestätigt. Namba⁷⁾ und Namba et al.¹⁹⁾ erwiesen elektronenmikroskopisch, dass die Myoklonuskörperchen hauptsächlich im Protoplasma und in der Dendriten der Nervenzelle vorhanden sind. D. h., die topische charakteristische Verteilung des Myoklonuskörperchens im Zentralnervensystem kann auf der topischen biologischen Differenz der Nervenzellen beruhen.

C. u. O. Vogt³¹⁾ machten uns auf ihre Pathoklisenlehre aufmerksam. Klatzo¹⁰⁾ findet neuerdings ein ähnliches Problem der charakteristischen Verteilung

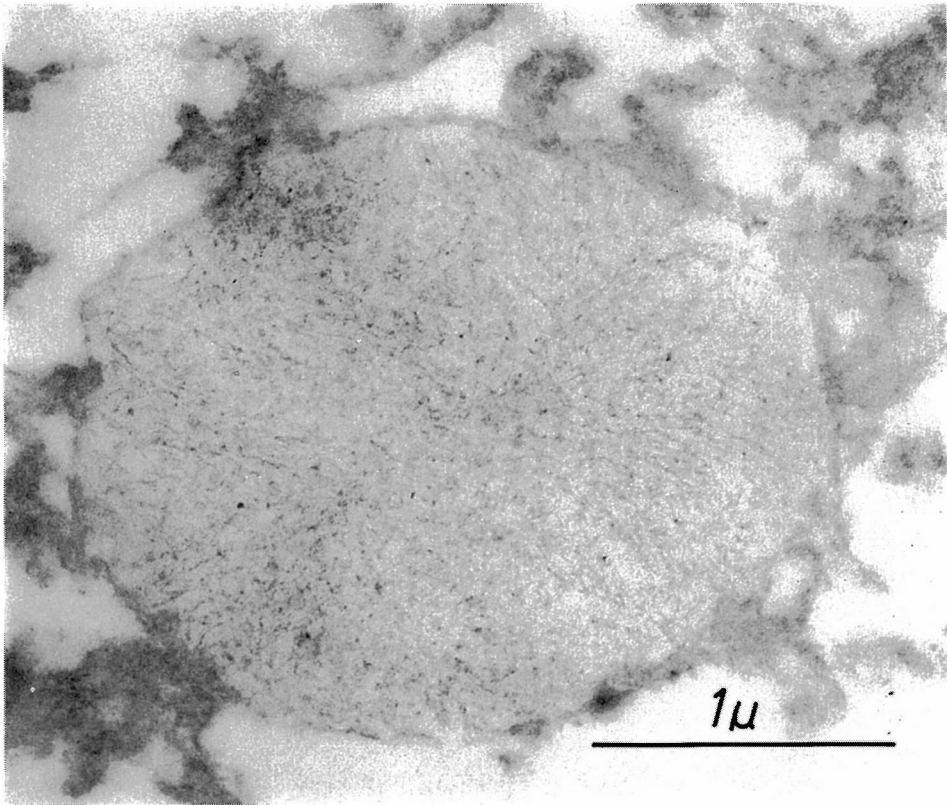


Fig. 7. Die lamellenartigen Strukturen im Myoklonuskörperchen nach der Pyridinextraktion sind sehr schmal
Elektronenmikroskopie. 30,000 x.

bei der experimentellen Neurofibrillenveränderung, und er legt auf diesem Gebiet grossen Wert auf die Vogtsche Pathoklisenlehre. Von mehreren Autoren wurde die ähnliche submikroskopische charakteristische Lokalisation der verschiedenen Strukturen im Nervengewebe festgestellt. Und zwar wird elektronenmikroskopisch die enge Beziehung zwischen den Zellstrukturen und den verschiedenen pathologischen Strukturen, die von Kidd⁹⁾ und Gonatas³⁾ veröffentlicht wurden, bekannt gemacht. Solche pathologische Befunde zeigen uns auch die Möglichkeit, die Vogtsche Pathoklisenlehre elektronenmikroskopisch weiter zu verfolgen.

Nach Namba und Ota¹⁹⁾ sind aber die submikroskopischen feineren Strukturen des Myoklonuskörperchens mit den pathologischen Strukturen, welche von den oben angeführten Autoren berichtet werden, und den normalen Zellorganellen nicht identisch. Die filamentöse Struktur der Corpora amylacea nach Ramsey²³⁾ ist der Lamelle des Myoklonuskörperchens sehr ähnlich. Aber die

Lokalisation beider Strukturen ist wiederum nicht identisch. Die Corpora amyloacea liegen nur in den Fortsätzen der Astrozyten. Dagegen scheint es uns, dass die eigenartige lamellenartige oder gedrückte, bläschenartige Struktur des Myoklonuskörperchens von der Zellmembran der Nervenzelle her stammt. Solche enge Beziehung zwischen Myoklonuskörperchen und Zellmembran erinnert uns an die Eigenschaften von «paired membrane structure and gap between such paired membrane» nach Robertson. Die Wände der Lamelle des Myoklonuskörperchens sind aber unregelmässig, und zeigen sich teils breiter, teils schmaler als Zellmembran oder Endoplasmatisches Retikulum. Es kann sein, dass sich solche morphologische Veränderung auf die pathologischen Prozesse der Entstehung des Myoklonuskörperchens beziehen. Der Inhalt der Lamelle oder das gedrückte, verlängerte Bläschen hat auch wahrscheinlich eine enge Beziehung mit der interzellulären Substanz. Die chemischen Eigenschaften der interzellulären Substanz werden als Lipoidcharakter nach Sjöstrand²⁸⁾, auf Polysaccharidcharakter nach Beobachtungen von Robertson²⁴⁾, als Mukopolysaccharid nach Porter²²⁾ und als neutrales Mucopolysaccharid nach Hess⁵⁾ beschrieben. Diese chemischen Eigenschaften ähneln sehr den histochemischen Befunden des Myoklonuskörperchens, die von Namba¹⁷⁾ und anderen Autoren^{6) · 25) · 27)} berichtet wurden.

Die cystische oder gedrückte bläschenartige Struktur, die den Ursprung des Myoklonuskörperchens vermuten lässt, mag von der Störung des Metabolismus in der Nervenzelle stammen. Durch die Störung des Metabolismus wird die Lamelle in der Nervenzelle abgesetzt. Für diesen abnormen Mechanismus mag wahrscheinlich der Defekt einiger Fermente eine grosse Rolle spielen, und er mag auch der Grund der Ortsspezifität der Nervenzelle sein.

Zusammenfassung

Die charakteristische topische Verteilung des Myoklonuskörperchens im Zentralnervensystem der Lafora Typ Myoklonus-Epilepsie wurde elektronenmikroskopisch untersucht. Es ist wahrscheinlich, dass die Plasmamembran und interzelluläre Substanz sowie die eigenartige cystische oder gedrückte bläschenartige Struktur eine grosse Rolle im Entstehungsmechanismus des Myoklonuskörperchens spielt.

Literatur

- 1) Budulus, H. und J. Vilde: Über einen zur Gruppe der Myoklonusepilepsie gehörenden Erkrankungsfall. *Zschr. f. ges. Neurol. und Psychiatr.*, **163**: 382-389, 1938.
- 2) Davison, C. and M. Keschnor: Myoclonus epilepsy. *Arch. Neurol. and Psychiatr.*, **43**: 524-545, 1940.
- 3) Gonatas, N. K., and E. S. Goldensohn: Unusual neocortical presynaptic terminals in a pa-

- tient with convulsions, mental retardation and cortical blindness: An electron microscopic study. *J. Neuropathol. & exp. Neurol.*, **24**: 539-562, 1965.
- 4) Harriman, D. F. and J. H. Millar: Progressive familiar myoclonic epilepsy in three families: its clinical features and pathological basis. *Brain*, **78**: 325-345, 1955.
 - 5) Hess, A.: The ground substance of the central nervous system revealed by histochemical staining. *J. Comp. Neurol.* **98**, 69-92, 1953.
 - 6) Heycop ten Ham, M. W. van, and H. De Jager: Progressive myoclonus epilepsy with Lafora bodies. Clinical-pathological features. *Epilepsia*, **4**: 95-119, 1963.
 - 7) Hirai, Y. and K. Kuyama: Histopathologischer Befund im Gehirn der Myoklonusepilepsie. *Kioto med. J.* **39**: 1163-1170, 1942.
 - 8) Imai, Y., S. Hakozaki, K., and H. Oyake: An autopsy case of myoclonic epilepsy associated with basophilic myocardial degeneration of highest degree. *Brain and Nerve*. **8**: 610-615, 1956.
 - 9) Kidd, M.: Alzheimers Disease-An Electron Microscopical Study. *Brain*. **87**: 307-320, 1964.
 - 10) Klatzo, I., H. Wisniewski and E. Streicher: Experimental production of neurofibrillary degeneration. *J. Neuropath. & exp. Neurol.* **24**: 187-199, 1965.
 - 11) Lafora, G. R. and B. Glueck: Beitrag zur Histopathologie der Myoklonischen Epilepsie. *Z. Neurol.*, **6**: 1-19, 1911.
 - 12) Marchand, L.: Les myoclonies épileptiques. *L'encéphale*. **29**: 217-246, 1934.
 - 13) Namba, M.: Über die feineren Strukturen des medio-dorsalen Supranucleus und der Lamella medialis des Thalamus beim Menschen. *J. f. Hirnforschung*. **4**: 1-42, 1958.
 - 14) Namba, M., M. Matutani und S. Kobayashi: Klinische Betrachtungen über die Myoklonus-Epilepsie (Lafora-Typ). *Acta Psychiatr. et Neurol. Japonica*, **63**: 929-941, 1961.
 - 15) Namba, M., S. Kobayashi and M. Yamada: Clinical and biochemical studies of a family with progressive familial myoclonic epilepsy (Lafora-type). *Acta Psychiatr. et Neurol. Japonica*, **63**: 1105-1117, 1961.
 - 16) Namba, M., M. Yamada, T. Ota, S. Fukunaga, S. Hosokawa und Y. Imamura: Histopathologische Untersuchung über die Myoklonusepilepsie. *Yamaguchi Med. J.*, **12**: 314-140, 1964.
 - 17) Namba, M.: The microscopic, submicroscopic structure and histochemistry of the inclusion body seen in Myoclonus epilepsy, *Bull. of the Yamaguchi med. School*, **11**: 103-140, 1965.
 - 18) Namba, M, T. Ota and S. Fukunaga: The investigation of electroencephalogram of patients suffering from myoclonus epilepsy (Lafora-type) and its family. *Brain and Nerve*. **18**: 1165-1176, 1966.
 - 19) Namba, M. and T. Ota: The ultrastructure of Lafora body. *Bull. of the Yamaguchi med. School*, **10**: 233-250, 1966.
 - 20) Niimi, K.: Zur Vergleichenden Cytoarchitektonik der Vorderen Medianus und Medialen Kerngruppe des Sehhügels des Menschen. *Acta Scholae Medicinalis Univers. in Kioto*. **27**: 116, 1949.
 - 21) Ostertag, B.: Zur Histopathologie der Myoklonusepilepsie. *Arch. f. Psychiatr. und Nervenkrankh.*, **73**: 632-656, 1925.
 - 22) Porter, K. R.: Observations on the fine structure of animal epidermis. *Proc. 3rd Internat. Conf. on Electron Microscopy*, p. 539, Royal Soc. London. 1956.
 - 23) Ramsey, H. J.: Ultrastructure of corpora amylacea *J. Neuropath. & exp. Neurol.*, **24**: 25-39, 1965.
 - 24) Robertson, J. D.: Structural alterations in nerve fibers produced by hypotonic and hypertonic solutions. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, **4**: 349-364, 1958.
 - 25) Seitelberger, F., H. Jacob, J. Peiffer und H. J. Colmant: Die Myoklonuskörperkrankheit. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.*, **32**: 305-344, 1964.
 - 26) Schou, H. I.: Myoklonus-Epilepsie mit eigentümlicher Gehirnveränderungen. *Ztschr. f. ges. Neurol. und Psychiatr.*, **95**: 12-20, 1925.
 - 27) Schwarz, G. A., and Yanoff: *Lafora's Disease*. *Arch. Neurol.*, **121**: 172-188, 1965.

- 28) Sjöstrand, F. S.: The ultrastructure of cells as revealed by the electronmicroscope. *Int. Rev. Cytol.* 5:456, 1956.
- 29) Solè-Sagarra, J.: Über die myoklonische Epilepsie bei Kindern. *Z. Kinderpsychiatr.*, 25: 122-131, 1958.
- 30) Tachibana, R. : Drei Fälle von Myoklonusepilepsie. *Neur. Japonica*, 32: 145-148, 1930.
- 31) Vogt, C. und O. : Gestaltung der topistischen Hirnforschung und ihre Förderung durch den Hirnbau und seine Anomalien. *J. f. Hirnforschung.* 1:1-46, 1954.
- 32) Wakui, R. : Befunde im Zentralnervensystem bei Myoklonusepilepsie. *Hokuetsu Med. J.*, 41:241-248, 1925.
- 33) Westphal, A. : Über eigenartige Einschlüsse in den Ganglienzellen (Corpora amylacea) bei einem Falle von Myoklonus-Epilepsie. *Arch. f. Psychiatr. und Nervenkrankh.*, 60:769-782, 1919.