

Aus der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie, Max Planck-Institut,
Neuropathologische Abteilung, München (Direktor: Prof. Dr. GERD PETERS)

Über metachromatische Leukodystrophie

II. Relation zwischen Erkrankungsalter und Verlaufsdauer

Von

HORSTMAR HOLLÄNDER

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 1. März 1964)

Da die metachromatische Leukodystrophie auf einer Gen-abhängigen Enzymstörung beruht, liegt der Schluß nahe, daß der Verlauf der Erkrankung nach langer Latenz protrahierter ist, als wenn der Defekt schon im kindlichen Alter zur Dekompensation des Sulfatidstoffwechsels führt. Es soll daher an Hand der bisher veröffentlichten Fälle untersucht werden, ob die Dauer der Krankheit mit höherem Erkrankungsalter zunimmt. Bei der Zusammenstellung wurden nur *neuropathologisch gesicherte Fälle* berücksichtigt. Als Kriterium galt dabei die ausdrückliche Erwähnung der metachromatischen Reaktion der Abbauprodukte durch den Beschreiber selbst oder durch einen Nachuntersucher. Folgende Arbeiten, bei welchen dieses Kriterium nicht erfüllt war, wurden ausgeschlossen: BIELSCHOWSKY u. HENNEBERG 1928; PFISTER 1936; MEYER u. TENNENT 1936; ŚLACZKA 1937; DE LANGE 1946 und 1947; MORSIER u. FELDMAN 1953; POSER, DEWULF u. VAN BOGAERT 1957; SCHEIDEGGER 1959. Ebenso die Fälle von FERRARO 1927, 1927a und b; AUSTREGESILLO, GALLOTI u. BORGES 1930 und VAN BOGAERT 1936, die von DIEZEL 1957 nachuntersucht, sich als nicht metachromatisch herausgestellt haben. Auch der nicht sicher zu beurteilende Fall von FEIGIN 1954 blieb unberücksichtigt. Nach dieser Auswahl bleiben die im Literaturverzeichnis nummerierten 65 *gesicherten Fälle*.

Betrachtet man zunächst die Zahl der seit 1920 veröffentlichten Beobachtungen (Abb. 1), so fällt auf, daß Zweidrittel davon in den letzten 15 Jahren veröffentlicht worden sind und über die Hälfte aller Fälle in den letzten 6 Jahren. Dies beruht wohl weniger auf einer echten Zunahme der Erkrankungen als vielmehr einerseits auf der wachsenden Beachtung, die man dieser Krankheit in den letzten Jahrzehnten schenkte und andererseits aber auch auf besseren differentialdiagnostischen Möglichkeiten.

Im Jahre 1955 zeigten v. HIRSCH u. PEIFFER, daß sich die Ablagerungen bei der metachromatischen Leukodystrophie mit essigsauerm Kresylviolett braun metachromatisch darstellen. Diese einfache Methode

leistet, obwohl sie keine Elektivdarstellung erlaubt, gute Dienste bei der neuropathologischen Diagnostik. In neuester Zeit gelingt es auch, Sulfatidablagerungen in Spuren histochemisch nachzuweisen (HOLLÄNDER 1963 und 1964). Die Verwendung von Celloidin- oder Paraffinschnitten kann zu Fehlresultaten führen, da durch Alkohol- und Chloroformbehandlung Sulfatide verlorengehen.

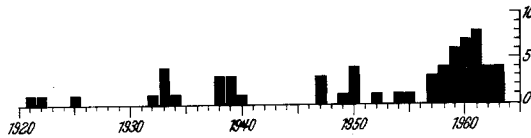


Abb. 1. Häufigkeit der veröffentlichten Fälle metachromatischer Leukodystrophie seit 1920

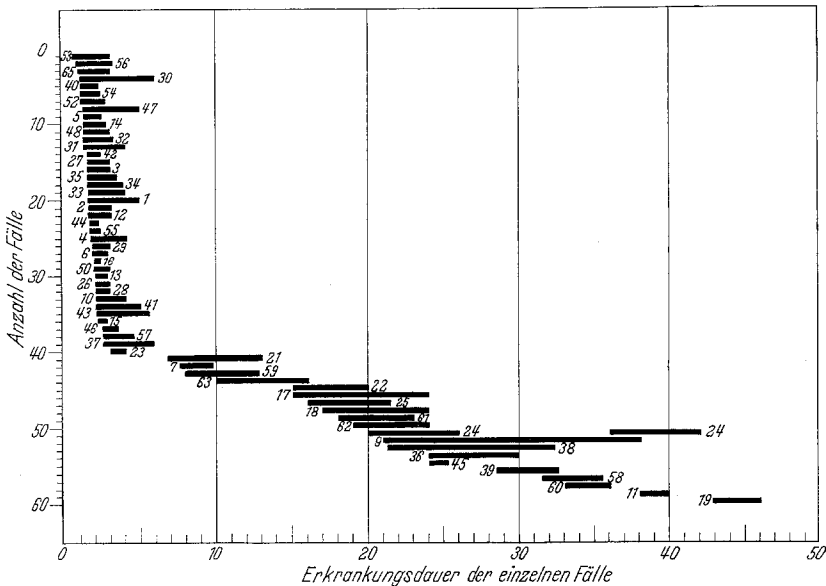


Abb. 2. Anordnung der Fälle von metachromatischer Leukodystrophie nach steigendem Erkrankungsalter. Die schwarzen Balken entsprechen jeweils der Erkrankungsdauer eines Falles

Wenn auch sicher nicht alle Fälle erfaßt werden und wahrscheinlich auch nicht jeder beobachtete Fall veröffentlicht worden ist, so zeigt doch die relativ geringe Anzahl der hier zusammengestellten Fälle, daß die metachromatische Leukodystrophie eine seltene Erkrankung ist.

Eine Geschlechtsbevorzugung läßt sich nicht nachweisen, da unter den 52 Fällen, in denen das Geschlecht angegeben ist, 26 weibliche und 26 männliche Individuen sind.

Ordnet man die Fälle nach dem Erkrankungsalter und stellt die jeweilige Krankheitsdauer als waagerechten schwarzen Balken dar (Abb. 2), so erkennt man deutlich, daß 40 der 60 Beobachtungen bis zum

3. Lebensjahr erkrankten. Es folgen 11 Fälle, bei welchen die Krankheit bis zum 20. und 9 Fälle, bei welchen sie nach dem 20. Lebensjahr manifest wurde.

(Die Beobachtung, bei welcher das Leiden mit 20 Jahren begonnen hatte²⁴, ist eine Ausnahme, da in diesem einzigen Fall eine Remission beobachtet worden ist. Es erscheint fraglich, ob der „erste Schub“ auf die metachromatische Leukodystrophie zu beziehen ist.)

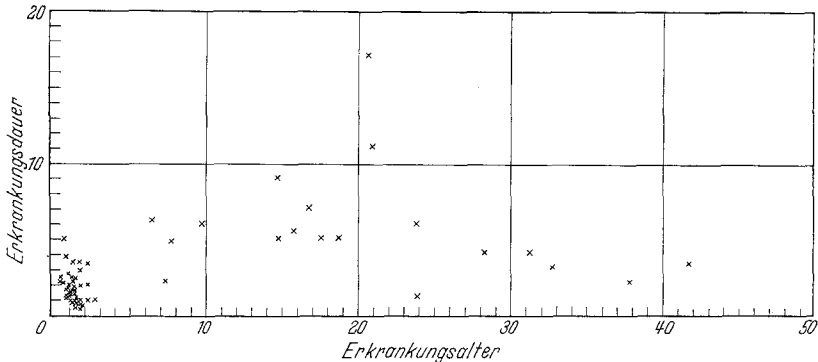


Abb. 3. Abhängigkeit der Erkrankungsdauer vom Erkrankungsalter in Jahren

Die Erkrankungswahrscheinlichkeit nach dem 3. Lebensjahr ist demnach auffallend gering. Um eine Abhängigkeit der Verlaufsdauer vom Erkrankungsalter darzustellen, wurde die Verlaufsdauer gegen das Erkrankungsalter aufgetragen. Damit ist jedem der Fälle (abgesehen von dem hier nicht berücksichtigten Fall 24) ein Punkt im Koordinatensystem zugeordnet (Abb. 3). Läge nun eine klare Abhängigkeit im Sinne einer Zunahme mit wachsendem Erkrankungsalter vor, so müßten die Ordinaten der Punkte mit wachsender Abszisse zunehmen. Das kommt aber nicht deutlich zum Ausdruck. Zwar beobachtet man in Fällen, die nach dem 3. Lebensjahr erkranken, keine Verlaufszeiten mehr, die kürzer als 2 Jahre sind und bei Fällen, die vor dem 3. Jahr erkranken, keine Verläufe von mehr als 6 Jahren. Auf der anderen Seite haben jedoch viele Erwachsenenfälle einen kürzeren Verlauf als die lang verlaufenden infantilen Fälle. Extrem lange Verläufe, wie in den Fällen 36 und 38, sind als Ausnahmen zu betrachten.

Zusammenfassung

Es wurden 65 Fälle von gesicherter metachromatischer Leukodystrophie aus der Weltliteratur zusammengestellt. Erkrankungsalter und Verlaufsdauer wurden zueinander in Beziehung gesetzt und graphisch dargestellt. Längere Krankheitsverläufe von vier und mehr Jahren finden sich vorwiegend im Lebensalter zwischen 10 und 40. Die frühkindlichen Fälle haben dagegen eine kurze Krankheitsdauer von $1\frac{1}{2}$ —4 Jahren.

Fall

Literatur

Nr. Bez.

- 1—3 1.—3. ABRAHAM, K., and P. LAMPERT: Intraneuronal lipid deposits in metachromatic leukodystrophy. *Neurology* (Minneap.) **13**, 686—692 (1963).
- 4 D. C. ALLEN, R. J., J. J. McCUSKER, and W. W. TOURTELLOTTE: Metachromatic leukodystrophy: Clinical, histochemical, and cerebrospinal fluid abnormalities. *Pediatrics* **30**, 629—638 (1962).
- AUSTREGESILLO, A., O. GALLOTTI et A. BORGES: Leucoencéphalopathie diffuse (Maladie de Schilder). *Rev. neurol.* **1**, 1—25 (1930).
- 5 Jacky BERTRAND, I., S. THIEFFRY et M. BARGETON: Leukodystrophie familiale et détermination spléno-hépatique caractérisant un trouble général du métabolisme. *Rev. neurol.* **91**, 161—174 (1954).
- BIELSCHWOSKY, M., u. R. HENNEBERG: Über familiäre diffuse Sklerose (Leukodystrophia cerebri progressiva hereditaria). *J. Psychol. Neurol.* (Lpz.) **36**, 131—181 (1928).
- 6 BLACK, J. W., and J. N. CUMMINGS: Infantile metachromatic leukodystrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **24**, 233 (1961).
- 7 Paul. S. BOGAERT, L. VAN, et J. BERTRAND: Les leukodystrophies progressives
- 8 de Rand. familiales. *Rev. neurol.* **2**, 249—286 (1933).
- 9 F. W. —, and A. DEWULF: Diffuse progressive leukodystrophy in the adult with production of metachromatical degenerative products. *Arch. Neurol.* (Chic.) **42**, 1083—1097 (1939).
- , et R. NYSEN: Le type tardif de la leukodystrophie progressive familiale. *Rev. neurol.* **65**, 21—45 (1936).
- 10 Nat. —, u. W. SCHOLZ: Klinischer, genealogischer und pathologisch-anatomischer Beitrag zur Kenntnis der familiären diffusen Sklerose. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **141**, 510—541 (1932).
- 11 BORN, E., u. H. BINDER: Über eine unter dem Bild des apallischen Syndroms verlaufende heredo-degenerative Erkrankung (alkoholstabile metachromatische Leukodystrophie). *Psychiat. et Neurol.* (Basel) **144**, 295—317 (1962).
- 12 1.—4. BRAIN, W. R., and J. G. GREENFIELD: Late infantile metachromatic
- bis leukoencephalopathy with primary degeneration of the interfascicular
- 15 oligodendroglia. *Brain* **73**, 291—317 (1950).
- 16 BRANDBERG, O., u. E. SJÖVALL: Zur Kenntnis der diffusen Hirnsklerose (ein Fall vom familiären, spätinfantilen Typus). *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **170**, 131 (1940).
- 17 1. CARDONA, F.: Istopatologia della malattia di Schilder familiare. *Riv. Pat. nerv. ment.* **54**, 1—73 (1939); ref.: *Zbl. ges. Neurol. Psychiat.* **96**, 548 (1940).
- 18 2.
- 19 CARILLO, R.: Encefalitis esclero-atrofiante (Esclerosis difusa). *La sem. Medica* Nr. 39, 40, 41 (1934); ref.: EINARSON u. NEEL (1938).
- 20 CUMINGS, J. N.: Lipid chemistry of the brain in demyelinating diseases. *Brain* **78**, 554—563 (1955).
- 21 555/55 DIEZEL, P. B.: Die Stoffwechselstörungen der Sphingolipoide. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957.
- 22 Marg. Sch.
- 23 P. Da. DUBOIS, R., et R. A. LEY: Sur la sclérose diffuse du type dégénératif. *Acta neurol. belg.* **49**, 13—24 (1949).
- 24 1. EINARSON, L., u. A. V. NEEL: Beitrag zur Kenntnis sklerosierender Entmarkungsprozesse im Gehirn mit besonderer Berücksichtigung der diffusen Sklerose. *Acta Jutlandica* **10**, 160 (1938).
- 25 XI. —, u. E. STRÖMGREN: Diffuse progressive leukoencephalopathy (diffuse cerebral sclerosis) and its relationship to amaurotic idiocy. *Acta*

Fall

Nr. Bez.

- Jutlandica. Aarsskrift for Aarhus universitet XXXIII, 1; Medicinsk Serie 10. Kobenhavn: Munksgaard 1961.
- FEIGIN, I.: Diffuse cerebral sclerosis (Metachromatic Leukoencephalopathy). Amer. J. Path. **30**, 715—737 (1954).
- FERRARO, A.: A familiar form of encephalitis periaxialis diffusa. J. nerv. ment. Dis. **66**, 329—354 (1927); **66**, 479—498 (1927a); **66**, 616—620 (1927b).
- 26 Wö. FRANK, I.: Diffuse Erkrankungen der Hemisphärenmarklager und Allgemeinerkrankung der myelinhaltigen Strukturen des Zentralnervensystems. Arch. Psychiat. Nervenkr. **179**, 146—157 (1947).
- 27 GREENFIELD, J. G.: A form of progressive cerebral sclerosis in infants
- 28 associated with primary degeneration of interfascicular glia. Proc. roy. Soc. Med. **26**, 690—697 (1933).
- 29 I. J. HAGBERG, B.: Clinical symptoms, signs and tests in metachromatic
- 30 I. M. leucodystrophy. Neurochemistry Symposium VIIth Internat. Congress of Neurology. Rome 1961.
- 31 R. A. — P. SOURANDER, and L. SVENNERHOLM: Sulfatide lipidosis in childhood. Report of a case investigated during life and at autopsy. Amer. J. Dis. Child. **104**, 644 (1962).
- 32 1. R.O. — — —, and H. VOSS: Late infantile metachromatic leucodystrophy of
- 33 2. K.E. the genetic type. Acta paediat. (Uppsala) **49**, 135—153 (1960).
- 34 A. L. — — —, and L. THOREN: Peripheral Nerve changes in the diagnosis of metachromatic leukodystrophy. Acta paediat. (Uppsala) Suppl. **135**, 63 (1962).
- 35 HAIN, R. F., and G. D. LA VECK: Metachromatic leuko-encephalopathy. Review with illustrative case report. Pediatrics **22**, 1064 (1958).
- 36 M. H. HALLERVORDEN, J.: Die degenerative diffuse Sklerose. (Pelizäus-Merzbachersche Krankheit, Leukodystrophie Typus Scholz, diffuse Sklerose Typus Krabbe.) In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Lubarsch, Henke, Rößle. Band 13 I A, p. 716—782. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957.
- 37 Jan HANSEN, E., S. T. OLSEN, and C. M. PLUM: Hereditary progressive cerebral
- V. L. leukodystrophy. Acta neurol. scand. **37**, 208—230 (1961).
- 38 Walter HELMSTAEDT, E. R.: Über eine Beobachtung von metachromatischer
- R. Leukodystrophie. Dtsch. Z. Nervenheilk. **184**, 213—234 (1963).
- 39 Maria HOLLÄNDER, H., u. H. PILZ: Über metachromatische Leukodystrophie.
- E. I. Kasuistische Mitteilung. (Im Druck.)
- 40 Manfr. JACOBI, M.: Über Leukodystrophie und Pelizäus-Merzbachersche Krank-
- Sch. heit. Virchows Arch. path. Anat. **314**, 460—480 (1947).
- 41 1. JERVIS, G. A.: Metachromatic Leukodystrophy in Children. J. Neuropath.
- 42 2. exp. Neurol. **17**, 522—525 (1958).
- 43 1. — Infantile metachromatic leukodystrophy (Greenfield's disease). J.
- 44 2. Neuropath. exp. Neurol. **19**, 323—341 (1960).
- 45 KALTENBACH, H.: Über einen eigenartigen Markprozeß mit metachromatischen Abbauprodukten bei einem paralysenähnlichen Krankheitsbild. Z. ges. Neurol. Psychiat. **75**, 138—146 (1922).
- LANGE, C. DE: Über die subakute juvenile Form der familiären diffusen Hirnsklerose (Typus Scholz). Ann. paediat. (Basel) **167**, 169—187 (1946).
- Weiteres zur Kenntnis der juvenilen Form der hereditären diffusen Hirnsklerose (Typus Scholz). Ann. paediat. (Basel) **168**, 138—147 (1947).

Fall

Nr. Bez.

- 46 LESLIE, D. A.: Diffuse progressive metachromatic leukoencephalopathy. *J. Path. Bact.* **64**, 841—855 (1952).
- MEYER, A., and T. TENNENT: Familial Schilder's disease. *Brain* **59**, 100—112 (1936).
- MORSIER, G., et H. FELDMANN: Sclérose diffuse et multiple. Un cas anatomo-clinique. *Acta neurol. belg.* **53**, 279—297 (1953).
- 47 2. MOSSAKOWSKI, M., G. MATHIESON, and J. N. CUMMINGS: On the relation-
48 3. ship of metachromatic leukodystrophy and amaurotic idiocy. *Brain* **84**, 585—604 (1961).
- 49 Treiber NISSL, F.: Enzyklopädie der mikroskopischen Technik. Ehrlich, Krause, Mosse, Rosin, Weigert. Bd. II, S. 284—342. Berlin 1910.
- 50 E. M. NORMAN, R. M.: Diffuse progressive metachromatic leukoencephalopathy. (A form of Schilder's disease related to the lipoidoses.) *Brain* **70**, 234—256 (1947).
- 51 1. L. C. — H. URICH, and A. H. TINGEY: Metachromatic leukoencephalopathy:
52 2. M. C. A form of lipidosis. *Brain* **83**, 369—380 (1960).
- 53 OGAWA, K.: Late infantile metachromatic leukodystrophy. *Arch. Neurol.* (Chic.) **4**, 418 (1961).
- 54 Me., Vo., PEIFFER, J.: Über die metachromatischen Leukodystrophien. *Z. ges. bis Moos., Neurol. Psychiat.* **199**, 386—416 (1959).
- 58 Ki., Seif. PFISTER, R.: Beitrag zur Kenntnis der diffusen Hirnsklerose. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **105**, 1—16 (1936).
- POSER, CH. M., A. DEWULF, and L. VAN BOGAERT: Atypical cerebellar degeneration associated with leukodystrophy. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **16**, 209—237 (1957).
- SCHNEIDEGGER, S.: Diffuse Encephalopathie. (Beitrag zur Frage der diffusen Sklerosen und Speicherungskrankheiten.) *Ann. paediat. (Basel)* **193**, 1—13 (1959).
- 59 2. Eugen SCHOLZ, W.: Klinische, pathologisch-anatomische und erbbiologische
Gern. Untersuchungen bei familiärer, diffuser Hirnsklerose im Kindesalter. (Ein Beitrag zur Lehre von den Heredodegenerationen.) *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **99**, 651—717 (1925).
- SLACZKA, A.: (Sogenannte „juvenile“ Form der familiären Entartung der weißen Hirnsubstanz) polnisch. *Neurol. pol.* **20**, 371—394 (1937); ref.: *Zbl. ges. Neurol. Psychiat.* **88**, 179 (1938).
- 60 STAM, F. C.: New histochemical and colloid-chemical aspects of leuko-
dystrophy. *Psychiat. Neurol. Neurochir. (Amst.)* **63**, 237—245 (1960).
- 61 TARISKA, ST.: Über die sogenannte metachromatische Leukodystrophie. *Psychiat. et Neurol. (Basel)* **137**, 65—90 (1959).
- 62 2. Elise WICKE, R.: Ein Beitrag zur Frage der familiären diffusen Sklerosen, ein-
Schm. schließlich der Pelizaeus-Merzbacherschen Krankheit und ihrer Be-
63 3. Maria ziehung zur amaurotischen Idiotie. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **162**,
Hä. 741—766 (1938).
- 64 WITTE, F.: Über pathologische Abbauvorgänge im Zentralnervensystem. *Münch. med. Wschr.* **68**, 69 (1921).
- 65 2. WOHLWILL, F. J., and R. S. PATNE: Progressive demylinating Leuko-
encephalopathy. *Neurology (Minneap.)* **8**, 185—195 (1958).

Dr. H. HOLLÄNDER,

Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie, Max Planck-Institut, München 23,
Kraepelinstr. 2