

Adulte metachromatische Leukodystrophie unter dem Bild einer schizophrenen Psychose

P. Kothbauer¹, K. Jellinger¹, H. Gross², B. Molzer³ und H. Bernheimer³

¹Ludwig Boltzmann-Institut für klin. Neurobiologie, Krankenhaus Wien-Lainz,
Wolkersbergenstraße 1, A-1130 Wien, Österreich

²Psychiatrisches Krankenhaus der Stadt Wien, Baumgartner Höhe 1, A-1140 Wien, Österreich

³Neurochemische Abteilung des Neurologischen Instituts der Universität Wien,
Schwarzspanierstraße 17, A-1090 Wien, Österreich

Adult Metachromatic Leukodystrophy Manifested as Schizophrenic Psychosis

Summary. An autopsy case of adult metachromatic leukodystrophy (MLD) manifested clinically as schizophrenic psychosis is reported. A 50-year-old man developed progressive mental changes 10 years before his death, and later manifested a schizophrenic syndrome without neurologic deficits or EEG changes. After his death from uremia neuropathology disclosed MLD with demyelination accentuated in the frontal lobes and abundant metachromatic deposits in the preserved areas of cerebral white matter. Neurochemical examination of the demyelinated frontal area showed reduced concentration of cerebroside and sulfatides, decreased amounts of total lipids in the tissue, and an increase of sulfatides, and particularly of their cerebronic fractions in lipid extract. The problems of adult forms of MLD with prolonged course are discussed with special reference to cases showing mainly psychiatric syndromes.

Key words: Adult metachromatic leukodystrophy – Schizophrenic psychosis – Demyelination – Sulfatides.

Zusammenfassung. Bericht über eine autopsisch verifizierte Beobachtung von adulter *metachromatischer Leukodystrophie (MLD)* unter dem klinischen Bild einer schizophrenen Psychose. Der 50jährige Mann entwickelte rund 10 Jahre vor dem Tode progrediente psychische Wesensänderung sowie ein schizophrenes Syndrom ohne neurologische Ausfälle oder EEG-Anomalien und starb an Urämie. Neuropathologisch bestand eine MLD mit bifrontal akzentuierten Entmarkungen sowie reichlich metachromatischen Depositen in den übrigen, relativ intakten zerebralen Markabschnitten. Die neurochemische Untersuchung der entmarkten Frontalregion ergab erniedrigte Cerebroside- und Sulfatidkonzentrationen sowie erniedrigten Gesamtlipidgehalt im Gewebe bzw. einen erhöhten Sulfatid-, insbesondere Cerebronsulfatidgehalt im Lipidextrakt. Die Problematik der langlaufenden Erwachsenenform der

MLD mit besonderer Berücksichtigung der unter psychiatrischen Syndromen verlaufenden Fälle wird diskutiert.

Schlüsselwörter: Adulte metachromatische Leukodystrophie – Schizophrene Psychose – Demyelination – Sulfatide.

Einleitung

Die metachromatische Leukodystrophie (MLD) ist eine autosomal-rezessiv vererbare Lipidose, bei der es durch einen genetisch determinierten Defekt des Enzyms Cerebrosidsulfatase (Mehl und Jatzkewitz)/Arylsulfatase A (Austin et al., 1966) zu einer Speicherung von Cerebrosidschwefelsäureestern (Sulfatiden) insbesondere im Nervengewebe und damit zu progressiver Entmarkung im zentralen und peripheren Nervensystem kommt. Die intravitale Diagnose erfolgt durch den Nachweis der vermehrten Sulfatide bzw. des Enzymdefekts im Harn (Austin et al., 1966), in peripheren Leukocyten (Percy und Brady) oder in Fibroblastenkulturen (Kaback und Howell). Klinisch manifestiert sich die MLD in verschiedenen Altersstufen. Sie tritt meist im Kindes- und frühen Jugendalter auf und führt unter fortschreitenden neuro-psychiatrischen Ausfällen innerhalb weniger Jahre zum Tode (s. Peiffer, 1970); einzelne juvenile Formen zeigen einen protrahierten Verlauf (Brion et al.; Sourander und Svennerholm; Haberland et al.; Sluga et al.). Die seltene Erwachsenenform bietet davon abweichende und mannigfaltige Verläufe, die sich mitunter ausschließlich oder langfristig als psychiatrische Syndrome mit oder ohne Entwicklung neurologischer Ausfälle manifestieren. Die Mehrzahl der Patienten wurde klinisch als progressive Paralyse, Schizophrenie, präsenile Demenz, selten als multiple Sklerose oder spastische Spinalparalyse eingestuft (Alzheimer; Müller et al.; Betts et al.). Ein Teil der Patienten waren Dauerinsassen psychiatrischer Krankenhäuser, die erst im späteren Krankheitsverlauf, aber nicht obligat, neurologische Ausfälle entwickelten (Pilz et al.). Die folgende Beobachtung eines 50jährigen Mannes mit ausgeprägter schizophrener Symptomatik bei Fehlen neurologischer Zeichen demonstriert die diagnostische Problematik langlaufender sporadischer Fälle der adulten Form der MLD.

Fallbericht

Klinik. Der 50jährige, verwahrloste Mann (B. Walter, geb. 9. 1. 1926) wurde 4½ Monate vor dem Tode wegen eines Suicidversuches in ein Psychiatrisches Krankenhaus eingewiesen. Bei der Aufnahme war er verwirrt, desorientiert, paranoid-ratlos. Organneurologischer Befund und Fundi waren o. B. Die *Außenanamnese* mit der Gattin ergab keine Hinweise auf eine familiäre Belastung; ein Bruder des Patienten ist gesund. Der Patient hatte das Gymnasium und 2 Semester Universität absolviert, dann als Kaufmann, zuletzt in leitender Wertschöpfungsposition in der BRD, gearbeitet. Seit dem 34. Lebensjahr war ein Diabetes mellitus bekannt.

Im 40. Lebensjahr wurde der Patient durch Unruhe, leichte Erregbarkeit, Konzentrationsstörungen und aggressives Verhalten auffällig; er wechselte wiederholt den Arbeitsplatz und zeigte allmählichen beruflichen Abstieg. Seit dem 47. Lebensjahr war er ohne geregelte Beschäftigung und ohne ordentlichen Wohnsitz. Er verwahrloste und wurde mehrfach von der

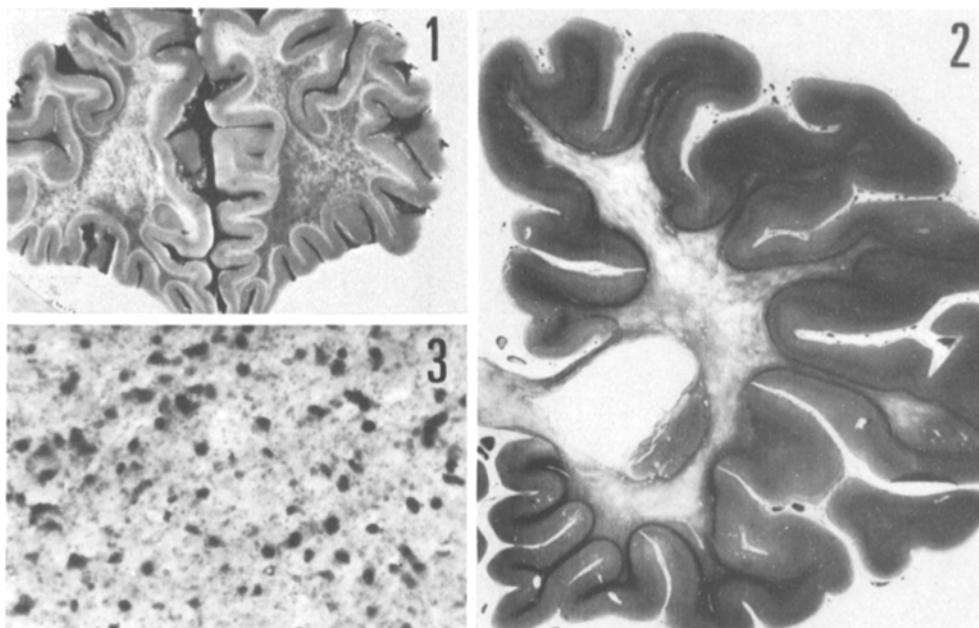


Abb. 1. Schwere bifrontale Entmarkung mit verschonten U-Fasern

Abb. 2. Diffus-fleckige Entmarkung des Frontalmarkes und des Balkens mit verschonten subkortikalen U-Fasern. Klüver-Barrera

Abb. 3. Reichlich verstreute metachromatische Deposite im Frontalmark. Essigsäures Kresylviolett $\times 90$

Polizei wegen Vagabondage aufgegriffen. 2 Jahre später ließ sich die Gattin scheiden; 2 Kinder aus dieser Ehe sind gesund. Im gleichen Jahr verbüßte der Patient eine Haftstrafe wegen Betrugs. Eine ambulante Durchuntersuchung an der Psychiatrischen Univ.-Klinik Wien 10 Monate vor dem Tod des Patienten ergab bei unauffälligem neurologischen Befund den Verdacht auf einen schizophrenen Defektzustand. Im *psychologischen Test* traten Affektstörungen, irreales Denken, eingengter Assoziationsbetrieb, ängstliche Aggressionsspannungen und ein leichtes organisches Psychosyndrom hervor.

Bei der Anstaltseinweisung im April 1976 ergab sich somatisch ein Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten zwischen 297 und 41 mg% sowie eine Zehengangsgrän rechts bei angiographisch gesichertem Verschuß der Art. femoralis bds. 5 Wochen später wurde eine Amputation der linken Großzehe und die Resektion eines histologisch gesicherten Schilddrüsenadenoms vorgenommen. Klinisch bestand ein ausgeprägtes schizophrenes Bild mit Affekt- und Denkstörungen, Realitätsverlust, zerfahrenem Gedankenduktus, ängstlicher Spannung, paranoiden Ideen sowie ein organisches Psychosyndrom, was durch mehrfache psychologische Testuntersuchungen bestätigt wurde. Neurologische Ausfälle waren nicht faßbar; die Fundi waren o. B. Das EEG 2 Monate vor dem Tod war im Rahmen der Norm. Ein Monat ante exitum traten zunehmende Desorientiertheit und ein trivialer Verwirrheitszustand mit Präurämie bei BUN-Werten von 70—140 mg% auf. Der Patient starb nach Verlegung an eine Stoffwechselabteilung am 5. 9. 1976 an Urämie und Pneumonie.

Körperobduktion. Eitrige Pyelonephritis der rechten Einzelniere und Pneumonie bds. Eine histologische Untersuchung der Körperorgane erfolgte nicht.

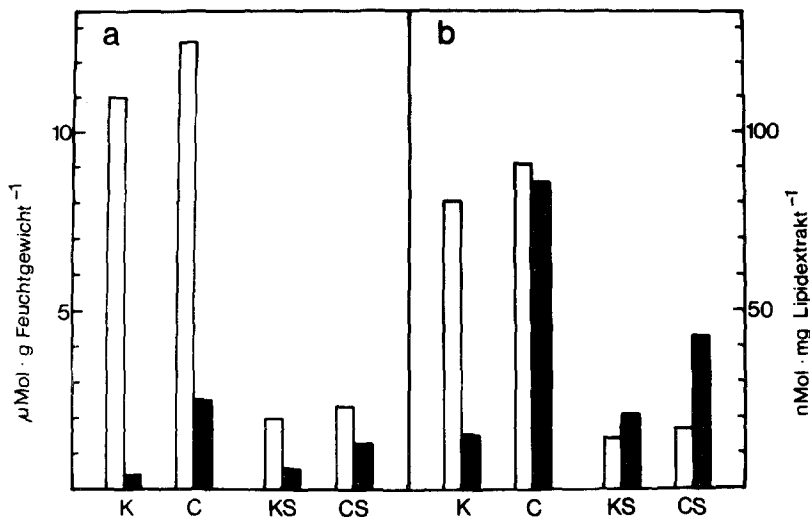


Abb. 4. Cerebroside und Sulfatide im Frontalmark des MLD-Falles (■) und des Vergleichsfalles (□). Cerebroside: K, Kerasin; C, Cerebron. Sulfatide: KS, Keratinsulfatid; CS, Cerebronsulfatid

Neuropathologie. Das relativ kleine Gehirn (Hirngewicht formolfixiert 1280 g) zeigte leichte bifrontale Windungsatrophien, mäßigen Hydrocephalus internus sowie symmetrische diffus-fleckige Grauverfärbung und Konsistenzhöhung der polnahen Frontalmarklager (Abb. 1). Sehnerven, übrige Großhirnhemisphären, Kleinhirn und Hirnstamm waren makroskopisch unauffällig. **Histologisch** fanden sich bifrontal akzentuierte Entmarkungen mit dichter isomorpher Faserглиose bei erhaltenen subkortikalen U-Fasern (Abb. 2) sowie eine geringe fleckige Markschädigung in anderen Hemisphärenabschnitten bei erhaltener innerer Kapsel. Chiasma und Tractus optici sowie Occipitallappen waren intakt. Die Entmarkungsareale boten keine Residuen sudanophilen Abbaues, doch fanden sich reichlich diffus verstreute globuläre Depoite eines mit essigsäurem Kresylviolett braun-metachromatischen Materials (Abb. 3) mit typischer Anisotropie (Doppelbrechung). Im rechten Gyrus cinguli bestand eine fleckige Entmarkung mit erhaltenen perivasalen Markinseln und metachromatischen Depositen. Solche fanden sich auch locker verstreut in intakten Markarealen. Neuronale Speichervorgänge sowie absteigende Bahndegenerationen waren nicht nachweisbar; Kleinhirn und Hirnstamm waren intakt. Rückenmark und periphere Nerven lagen zur Untersuchung nicht vor.

Neurochemie. Material. Zur Untersuchung gelangte das 8 Monate formolfixierte Frontalmark des Falles B.W. sowie neuropathologisch unauffälliges Frontalmark etwa gleicher Aufbewahrungszeit in Formalin eines altersentsprechenden Kontrollfalles.

Methoden. Die Extraktion der Lipide erfolgte nach Folch et al. Die Cerebroside und Sulfatide wurden durch Säulenchromatographie an Florisil isoliert (Radin et al.) und dünnschichtchromatographisch in ihre Kerasin- und Cerebronfraktionen aufgetrennt (Jatzkewitz; Harzer et al.). Diese Fraktionen wurden auf den Dünnschichtchromatogrammen mit Joddämpfen lokalisiert; die entsprechenden Kieselgelzonen wurden ausgekratzt, in kleine Glassäulen gefüllt und mit Chloroform:Methanol=2:1 eluiert. Die quantitative Bestimmung dieser Glycolipidfraktionen erfolgte fluorometrisch mittels Fluorescamin (Kisic u. Rapport) an einem Aminco-Bowman-Spectrofluorometer.

Ergebnisse (Abb. 4)

Die Konzentrationen der Cerebroside und Sulfatide in der weißen Substanz des MLD-Falles waren gegenüber der Kontrolle herabgesetzt, wobei jeweils die

Kerasinanteile stärker erniedrigt waren als die Cerebronanteile (Abb. 4a). Abbildung 4a zeigt weiterhin, daß die Sulfatidkonzentrationen im Markgewebe des MLD-Falles weniger stark herabgesetzt waren (31 bzw. 54% der Kontrolle) als die Cerebrosidkonzentrationen (4 bzw. 20% der Kontrolle). Dieser Befund weist auf eine Vermehrung des Sulfatidanteils in den Marklipiden des MLD-Falles hin. Abbildung 4b zeigt denn auch, daß der Sulfatidgehalt, vor allem der Cerebron-sulfatidgehalt, im Lipidextrakt des MLD-Falles deutlich höher lag als bei der Kontrolle. Der Cerebrosidgehalt im Lipidextrakt des MLD-Falles war hingegen beträchtlich (Kerasin) bzw. geringfügig (Cerebron) niedriger als bei der Kontrolle.

Diskussion

Die adulte Form der MLD wurde bereits vor den weit häufigeren infantilen und juvenilen Formen 1910 von Alzheimer und Nissl bei einem Erwachsenen mit dem klinischen Bild der progressiven Paralyse beschrieben. Ihre Abgrenzung von den gleichfalls seltenen spätjuvenilen Fällen der 2. Lebensdekade (Brion et al.; Sakai und Tano; Haberland et al.; Grahmann et al.; Tariska; Wicke; Quigley und Green) durch Erkrankungsbeginn nach dem 19./20. Lebensjahr (Austin et al.; Pilz et al.) erscheint arbiträr. Das Manifestationsalter der Spätform schwankt zwischen dem 19. und 47. Lebensjahr, die Krankheitsdauer von 8 Monaten bis zu 44 Jahren (Tabelle 1). Rund zwei Drittel der bisher dokumentierten 34 Beobachtungen sind Männer; über die Hälfte zeigt familiäres Auftreten, vermutlich bei autosomal-rezessivem Erbgang (Hirose und Bass). Während rund zwei Drittel der Patienten nach psychischen Auffälligkeiten progrediente neurologische Zeichen, wie Tonussteigerung, spastische Paresen oder extrapyramidale Syndrome, entwickelten, boten die übrigen psychische Auffälligkeiten, wie hypochondrische oder schizophrene Persönlichkeits- und Wesensänderung, progressiven dementiven Abbau oder Krampfanfälle ohne neurologische Ausfälle. Die bei kindlichen Formen häufigen Gallenblasenfunktionsstörungen sowie periphere Polyneuropathien sind selten (Pilz et al.); eine herabgesetzte Nervenleitgeschwindigkeit mag neben familiärem Auftreten diagnostische Hinweise geben (Pilz und Hopf; Czmok et al.; Thomas et al.), doch wurden drei Viertel der echten Erwachsenenfälle erst autoptisch aufgeklärt (s. Tabelle 1).

Der vorliegende Fall zeigte nach Einsetzen psychischer Wesensänderung ab dem 40. Lebensjahr eine schizophrene Symptomatik mit organischem Psychosyndrom ohne neurologische Ausfälle. Neuropathologisch bestand das Bild einer MLD mit bifrontal akzentuierten Entmarkungen. Die herabgesetzten Cerebrosid- und Sulfatidkonzentrationen wie auch der erniedrigte Gesamtlipidgehalt (2,9% des Feuchtgewichtes gegenüber 13,8% bei der Kontrolle) stellen das neurochemische Korrelat der histologisch nachgewiesenen Entmarkung dar. Die für eine MLD spezifische Sulfatidspeicherung zeigt sich einerseits histologisch in den zahlreichen metachromatischen Depositen, anderseits neurochemisch im vermehrten Sulfatidgehalt des Lipidextraktes. Unsere neurochemischen Befunde zeigen, auch hinsichtlich des Verhaltens der Kerasin- und Cerebronanteile der

Tabelle 1. Spätadulte und langlaufende adulte Fälle von MLD

Nr.	Autoren, Jahr	Ge- schlecht	Alter Beginn	Jahre Tod	Erst- sym- ptome	Spät- sym- ptome	Here- dität	Dia- gnose
1	Alzheimer, 1910	?	?	adult	?	?	?	A
2	Witte, 1921	m	?	42	P	P	?	A
3	Kaltenbach, 1932	m	25	26	P	N	?	A
4	Carillo, 1934	w	46	49	N	N	?	A
5	Einarson-Neel, 1938	m	36	42	?	N	?	A
6	Bogaert-Dewulf, 1939	m	21	38	P	P	?	A
7	Hallervorden, 1957	m	24	30	N	N	?	A
8	Peiffer, 1959	m	31	35	P	P + N	+	A
9	Stam, 1960	w	33	36	P	P + N	—	A
10	Born-Binder, 1962	w	39	41	P	P + N	+	A
11	Helmstaedt, 1963	m	21	32	P	P + N	+	A
12	Holländer-Pilz, 1964	w	28	32	P	P + N	—	A
13	Ettinger, 1965	m	30	55	P	P	+	A
14	Segarra et al., 1965	m	33	63	P	P + N	+	A
15	Roizin et al., 1968	m	19	63	P	P + N	—	A
16	Austin et al., 1968	m	26	36	P	P	+	K
17	Betts et al., 1968	m	28	35	P	P	—	A
18	Müller et al., 1969	w	32	37	P	P + N	+	A
19	Müller et al., 1969	w	19	48	P	P + N	—	A
20	Grahmann et al., 1969	m	21	30	P	P + N	+	K
21	Percy-Kaback, 1971	?	?	21	P	?	+	K
22	Percy-Kaback, 1971	?	?	21	P	?	+	K
23	Pilz et al., 1971	m	36	40	P	P + N	+	K + A
24	Pilz et al., 1971	m	41	43	P	P + N	+	K
25	Pilz u. Hopf, 1972	w	32	39	P(?)	—	+	K
26	Hirose-Bass, 1972	w	21	26	P	P + N	+	K
27	Gosztonyi et al., 1972	m	47	48	P	P + N	—	A
28	Kraus-Ruppert, 1972	m	39	45	P	P + N	—	A
29	Czmok et al., 1974	m	?	25	?	P + N	+	K
30	Cole-Proctor, 1974	m	24	28	P	P	—	A
31	Guseo, 1975	w	28	37	P	P	—	A
32	Joosten et al., 1975	m	27	30	P	P + N	+	K
33	Thomas et al., 1977	m	26	35	P	P + N	—	K
34	Eigene Beobachtung, 1977	m	40	50	P	P	—	A

P = Psych. Ausfälle, N = Neurolog. Ausfälle, A = Autopsie, K = klinisch

Cerebroside und Sulfatide, prinzipiell das gleiche Bild wie die Untersuchungen von Jatzkewitz et al. bei 2 Fällen von adulter MLD.

Die neurologische Symptomatik der MLD ist Folge der zentralen und peripheren Entmarkungen. Im ZNS adulter MLD-Fälle bestehen oft diffuse Markschäden, die jenen infantiler und juveniler Fälle entsprechen (Born und Binder; Betts et al.; Guseo). Mitunter sind die Markschäden jedoch trotz massiver Sulfatidspeicherung nur gering ausgeprägt oder können sogar Teile des ZNS verschonen (Helmstaedt; Müller et al.; eigene Beobachtung). Die Ursachen für die unterschiedliche Ausbreitung oder die topische Prädisposition der Entmarkungen in Einzelfällen von adulter MLD sind unklar, zumal die Spätformen gegenüber infantil-juvenilen Fällen keine ultrastrukturellen Abweichungen der Sulfatiddeposite im ZNS (Kraus-Ruppert et al.; Guseo) und im peripheren

Nerven zeigen (Thomas et al.). Ebenfalls ungeklärt sind die Probleme des unterschiedlichen Manifestationsalters und der verschiedenen Verlaufsdauer der MLD (s. Joosten et al.).

Im Vordergrund des klinischen Bildes unseres Spätfalles von MLD stand ein schizophrenes Syndrom, wie es gelegentlich bei adulter MLD (Betts et al.) und anderen Entmarkungsprozessen, wie diffusen Sklerosen (Ferraro; Roizin et al.; Peters) oder konzentrischer Sklerose (Zeman) mit Befall beider Großhirnmarklager unter Bevorzugung frontaler Abschnitte erhoben wurde. Da Psychosen schizophrenen Gepräges durch eine Vielzahl hirnorganischer Prozesse verschiedener Lokalisation vorgetäuscht werden können (s. Peters; Corsellis), lassen sich daraus keine funktionell-topischen Schlüsse ziehen. Immerhin führten systematische klinisch-biochemische Untersuchungen an Psychosefällen und Insassen psychiatrischer Krankenhäuser zur intravitalen Aufdeckung einzelner Erwachsenenfälle von MLD (Pilz et al.).

Danksagung. Für die Überlassung des Gehirns und Autopsiebefundes danken wir Herrn Prim. Dr. St. Wuketich, Vorstand des Path. Instituts des K. H. Wien-Lainz.

Die neurochemischen Untersuchungen erfolgten mit Unterstützung des Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, Österreich (Projekt 2779/S).

Literatur

- Alzheimer, A.: Beiträge zur Kenntnis der pathologischen Neuroglia und ihrer Beziehung zu den Abbauvorgängen im Nervengewebe. In: Histologische und histopathologische Arbeiten über die Großhirnrinde. F. Nissl, A. Alzheimer, hersg., Bd. 3, S. 401. Jena: Fischer 1910
- Austin, J. H., Armstrong, D., Fouch, S., Mitchell, C., Stumpf, D., Shearer, L., Briner, D.: Metachromatic leukodystrophy (MLD). VIII. MLD in adults: diagnosis and pathogenesis. Arch. Neurol. (Chic.) **18**, 225—240 (1968)
- Austin, J. H., Armstrong, D., Shearer, L., McAfee, D.: Metachromatic form of diffuse cerebral sclerosis. VI. A rapid test for the sulfatase A deficiency in metachromatic leukodystrophy (MLD) urine. Arch. Neurol. (Chic.) **14**, 259—269 (1966)
- Betts, T. A., Smith, W. T., Kelly, R. E.: Adult metachromatic leukodystrophy (sulphatide lipidosis) simulating acute schizophrenia. Neurology (Minneapolis) **18**, 1140—1142 (1968)
- Bogaert, L. van, Dewulf, A.: Diffuse progressive leukodystrophy in the adult with production of metachromatic degenerative products (Alzheimer-Baroncini). Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) **42**, 1083—1097 (1939)
- Born, E., Binder, H.: Über eine unter dem Bild des apallischen Syndroms verlaufende hereditäre degenerativ-erkrankung (alkoholstabile metachromatische Leukodystrophie). Psychiat. Neurol. (Basel) **144**, 295—317 (1962)
- Brion, S., Mikol, J., Graveleau, J.: Leucodystrophie métachromatique de l'adulte jeune. Etude clinique, biologique et ultrastructurale. Rev. neurol. **122**, 161—176 (1970)
- Carillo, R.: Encefalitis esclero-atrofiante (esclerosis diffusa). Sem. méd. (B. Aires) **41**, 1033—1044 (1114—1128) (1934)
- Cole, G., Proctor, N. S. F.: Adult metachromatic leukodystrophy. S. afr. med. J. **48**, 1371—1374 (1974)
- Corsellis, J. A. N.: Psychoses of obscure pathology. In: Blackwood, W., Corsellis, J. A. N. (eds.): Greenfield's Neuropathology, 3rd ed., pp. 903—915. London: Blackwell 1976
- Czmok, E., Regli, F., Harzer, K., Benz, H. U.: Metachromatische Leukodystrophie, Genetische Studie einer familiären adulten Form der metachromatischen Leukodystrophie (MLD). Arch. Psychiat. Nervenkr. **219**, 369—375 (1974)

- Einarson, L., Neel, A. V.: Beitrag zur Kenntnis sklerosierender Entmarkungsprozesse im Gehirn mit besonderer Berücksichtigung der diffusen Sklerose (Strümpell-Heubner). *Acta jutland.* **10/2**, 1—160 (1938)
- Ettinger, A.: Adult form of leukodystrophy of type Scholz-Bielschowsky-Henneberg, with metachromatic breakdown products, in a 55-year-old male (clinical-anatomical study). *Psychiat. Neurol. (Basel)* **149**, 225—239 (1965)
- Ferraro, A.: Histopathological findings in two cases clinically diagnosed dementia praecox. *Amer. J. Psychiat.* **13**, 883—892 (1934)
- Folch, J., Lees, M., Sloane Stanley, G. H.: A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J. biol. Chem.* **226**, 497—509 (1957)
- Gosztonyi, G., Halász, P., Marosi, S., Matuzsinka, F., Nagy, T.: Klinisch-elektroencephalographische, ultrastrukturelle und histochemische Untersuchungen an einem Fall von adulter metachromatischer Leukodystrophie (Abstr.). *Wien. klin. Wschr.* **84**, 432 (1972)
- Grahmann, H., Hauss, K., Lehmann, H. J.: Progrediente Blockierung corticaler Funktionen bei der adulten Form der metachromatischen Leukodystrophie. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **195**, 64—78 (1969)
- Guseo, A., Deák, G., Szirmai, I.: An adult case of metachromatic leukodystrophy. Light, polarization and electron microscopic study. *Acta neuropath. (Berl.)* **32**, 333—339 (1975)
- Haberland, C., Brunngraber, E., Witting, L., Daniela, A.: Juvenile metachromatic leukodystrophy. Case report with clinical, histopathological, ultrastructural and biochemical observations. *Acta neuropath. (Berl.)* **26**, 93—106 (1973)
- Hallervorden, J.: Die degenerative diffuse Sklerose (Pelizaeus-Merzbachersche Krankheit, Leukodystrophie Typus Scholz, diffuse Sklerose Typus Krabbe). In: O. Lubarsch, F. Henke u. R. Rössle, herg.: *Handb. spez. Path. Anat. Histol.*, Bd. 13, Teil 1A, S. 716—782. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957
- Harzer, K., Wässle, W., Sandhoff, K., Jatzkewitz, H.: Densitometrische Mikrobestimmung von Lipiden nach Dünnschicht-Chromatographie des Gesamtlipidextrakts. *Z. anal. Chem.* **243**, 527—536 (1968)
- Helmstaedt, E. R.: Über eine Beobachtung von metachromatischer Leukodystrophie. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **184**, 213—234 (1963)
- Hirose, G., Bass, N. H.: Metachromatic leukodystrophy in the adult. A biochemical study. *Neurology (Minneapolis)* **22**, 312—320 (1972)
- Holländer, H., Pilz, H.: Über metachromatische Leukodystrophie. I. Kasuistische Mitteilung. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **205**, 293—299 (1964)
- Jatzkewitz, H.: Eine neue Methode zur quantitativen Ultramikrobestimmung der Sphingolipide aus Gehirn. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **326**, 61—64 (1961)
- Jatzkewitz, H., Pilz, H., Holländer, H.: Biochemische und vergleichende histochemische Untersuchungen in umschriebenen Gebieten des Gehirns bei Fällen von adulter und infantiler metachromatischer Leukodystrophie. *Acta neuropath. (Berl.)* **4**, 75—89 (1964)
- Joosten, E., Hoes, M., Gabreels-Festen, A., Hommes, O., Schuurmans-Stekhoven, H., Slooff, J. I.: Electron microscopic investigation of inclusion material in a case of adult metachromatic leukodystrophy: observations on kidney biopsy, peripheral nerve and cerebral white matter. *Acta neuropath. (Berl.)* **33**, 165—171 (1975)
- Kaback, M. M., Howell, R. R.: Infantile metachromatic leukodystrophy. Heterozygote detection in skin fibroblasts and possible applications to intrauterine diagnosis. *New Engl. J. Med.* **282**, 1336—1340 (1970)
- Kaltenbach, H.: Über einen eigenartigen Markprozeß mit metachromatischen Abbauprodukten bei einem paralyseähnlichen Krankheitsbild. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **75**, 138—146 (1922)
- Kisic, A., Rapport, M. M.: Determination of long-chain base in glycosphingolipids with fluorescamine. *J. Lipid Res.* **15**, 179—180 (1974)
- Kraus-Ruppert, R., Wildboltz, A., Matthieu, J. M., Herschkowitz, N.: The late form of metachromatic leukodystrophy. I. A histochemical and neurochemical study. *J. neurol. Sci.* **17**, 373—381 (1972)
- Mehl, E., Jatzkewitz, H.: Evidence for the genetic block in metachromatic leukodystrophy (ML). *Biochem. biophys. Res. Comm.* **19**, 407—411 (1965)
- Müller, D., Pilz, H., Ter Meulen, V.: Studies on adult metachromatic leukodystrophy. I. Clinical,

- morphological and histochemical observations in two cases. *J. neurol. Sci.* **9**, 567—584 (1969)
- Nissl, F.: Nervensystem. In: Ehrlich, P., Krause, R., Mosse, M., Rosin, H., Weigert, K.: *Encyklopädie der mikroskopischen Technik*, Vol. II, S. 284—342. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1910
- Peiffer, J.: Über die metachromatischen Leukodystrophien (Typ Scholz). *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **199**, 386—416 (1959)
- Peiffer, J.: Metachromatic leucodystrophy. In: P. J. Vinken, G. W. Bruyn, eds.: *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 10, pp. 43—66. Amsterdam: North Holland Publ. Comp. 1970
- Percy, A. K., Brady, R. O.: Metachromatic leukodystrophy. Diagnosis with samples of venous blood. *Science* **161**, 594—595 (1968)
- Percy, A. K., Kaback, M. M.: Infantile and adult-onset metachromatic leucodystrophy. *New Engl. J. Med.* **285**, 785—787 (1971)
- Peters, G.: Neuropathologie und Psychiatrie. In: *Psychiatrie der Gegenwart*, Bd. I/1A, S. 186—324. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1967
- Pilz, H.: Late adult metachromatic leukodystrophy. Arylsulfatase A activity in leukocytes in two families. *Arch. Neurol. (Chic.)* **27**, 87—90 (1972)
- Pilz, H., Paul, H. A., Müller, D., Volles, E., Hopf, H. C., Prill, A., Krönke, R.: Metachromatische Leukodystrophie (Sulfatid-Lipidose) im Erwachsenenalter: Intravitale Diagnose zweier Fälle unter dem klinischen Bild eines präsenilen hirnatrophischen Prozesses. *Z. Neurol.* **199**, 234—255 (1971)
- Pilz, H., Hopf, H. C.: A preclinical case of late adult metachromatic leukodystrophy? *J. neurol. Neurosurg. Psychiat.* **35**, 360—364 (1972)
- Quigley, H. A., Green, W. R.: Clinical and ultrastructural ocular histopathologic studies of adult-onset metachromatic leukodystrophy. *Americ. J. Ophthalm.* **82**, 472—479 (1976)
- Radin, N. S., Brown, J. R., Levin, F. B.: The preparative isolation of cerebroside. *J. biol. Chem.* **219**, 977—983 (1956)
- Roizin, L., Moriarty, J. D., Weil, A. A.: Schizophrenic reaction in course of acute demyelination of the central nervous system. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* **54**, 202—211 (1945)
- Roizin, L., Scheinsson, G. P., Eros, G.: Comparative histological and histochemical studies of infantile and adult metachromatic leukodystrophy. *Path. europ.* **3**, 286—293 (1968)
- Sakai, M., Tano, T.: Biochemical analysis in the brains of metachromatic leucodystrophy. I. On the changes of glycolipid pattern in the white matter. *Yokohama Med. Bull.* **16**, 57—64 (1965)
- Segarra, J., Abramowicz, A., Malone, M.: Metachromatic leucodystrophy in the elderly. In: *Proc. 8th. Int. Congr. Neurol.*, Vol. 4, Part 2, pp. 183—194. Amsterdam: Excerpta Med. Found 1965
- Sluga, E., Molzer, B., Bernheimer, H., Mamoli, B., Spiel, W.: Juvenile Form der metachromatischen Leukodystrophie (MLD): Peripherer Typ. *Zbl. allg. Path.* **119**, 118 (1975)
- Sourander, P., Svennerholm, L.: Sulphatide lipidosis in the adult with the clinical picture of progressive organic dementia with epileptic seizures. *Acta neuropath. (Berl.)* **1**, 384—396 (1962)
- Stam, F. C.: New histochemical and colloidchemical aspects of leucodystrophy. *Psychiat. Neurol. Neurochir. (Amst.)* **63**, 237—245 (1960)
- Tariska, S.: Über die sogenannte metachromatische Leukodystrophie. *Psychiat. Neurol. (Basel)* **137**, 65—90 (1959)
- Thomas, P. K., King, R. H. M., Kocen, R. S., Brett, E. M.: Comparative ultrastructural observations on peripheral nerve abnormalities in the late infantile, juvenile and late onset forms of metachromatic leukodystrophy. *Acta neuropath. (Berl.)* **39**, 237—245 (1977)
- Wicke, R.: Ein Beitrag zur Frage der familiären diffusen Sklerosen, einschließlich der Pelizaeus-Merzbacherschen Krankheit und ihre Beziehung zur amaurotischen Idiotie. *Z. Neurol. Psychiat.* **162**, 741—766 (1938)
- Witte, F.: Über pathologische Abbauvorgänge im Zentralnervensystem. *Münch. med. Wschr.* **68**, 69—82 (1921)
- Zeman, W.: Konzentrische Sklerose. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **182**, 187—197 (1949)