

(Aus der Universitäts-Kinderklinik Göttingen. — Direktor: Prof. Dr. *Beumer*.)

Zur Klinik der Glykogenspeicherungskrankheit (v. Gierkesche Krankheit).

Von
Dr. A. Loeschke.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 16. Juli 1932.)

Der pathologisch-anatomische Begriff „Glykogenspeicherungskrankheit“ wurde 1929 von *v. Gierke*¹ auf Grund zweier autoptisch erhobener Befunde aufgestellt. Als Hauptcharakteristikum zeigte sich eine abnorm reichliche Glykogeneinlagerung in Leber und Nieren, so daß diese um das Vielfache ihres normalen Volumens vergrößert waren. Als dritten anatomisch gesicherten Fall konnte vor kurzem aus unserer Klinik *Bischoff*² über einen 4 Monate alten Säugling berichten, bei dem die im hiesigen Pathologischen Institut von Herrn Dr. *Putschar*³ vorgenommene Autopsie als Grund für den während des Lebens beobachteten auffälligen Krankheitsverlauf außer einer mäßigen Glykogenanhäufung in Leber und Nieren eine mächtige „Glykogenose“ des Herzens aufdeckte. Weitere sichere Beobachtungen dieser Art existieren bisher nicht*. Vermutungen über die Zugehörigkeit einzelner seltener Krankheitsformen zu diesem Bild sind zwar geäußert worden, konnten aber nicht mit Sicherheit bewiesen werden. So beschreibt *van Creveld*⁴ als „chronische hepatogene Hypoglykämie“ eine Stoffwechselstörung, deren Identität mit den von *v. Gierke* mitgeteilten Fällen von ihm angenommen wird. Auch ein früher von *Parnas* und *Wagner*⁵ beschriebener Fall wird von ihm als verwandt herangezogen, aber deutlich von dem eigenen unterschieden. Alle klinischen Feststellungen konnten jedoch entweder überhaupt nicht oder doch nur mangelhaft zu den anatomischen Befunden in Beziehung gesetzt werden. Es soll deshalb in folgendem der Versuch gemacht werden, an Hand eines in vivo als Glykogenspeicherungskrankheit angesprochenen und später durch Probeexcision gesicherten Falles, über dessen hauptsächliche Untersuchungsergebnisse *Beumer* und *Loeschke*⁶ in einer kurzen wissenschaftlichen Mitteilung bereits berichtet haben, dieses seltene und interessante Krankheitsbild nach seiner pathognomonischen und stoff-

* Während der Drucklegung dieser Arbeit wurde uns ein vierter sicherer Fall von Glykogenspeicherungskrankheit bekannt, den *Unshelm* in der Sitzung vom 27. II. 1932 der Rheinisch-Westfälischen Gesellschaft für innere Medizin vorgetragen hat. (Nach persönlicher Mitteilung, erscheint ausführlich im Jahrbuch für Kinderheilkunde.)

wechselpfysiologischen Seite hin näher zu charakterisieren und gegen ähnlich geartete Erkrankungen abzugrenzen.

Anamnese: Es handelt sich um einen jetzt 3jährigen Knaben W. B., dessen Vater 1924 eine Lues akquiriert hat, die mehrfach behandelt worden ist. Die Mutter hatte nie luische Erscheinungen, hat aber vor und nach der Geburt des Kindes prophylaktisch je eine antiluische Kur durchgemacht. Ein 7jähriger Bruder ist gesund, ein zweiter Bruder im Alter von 8 Monaten an Krämpfen unbekannter Ätiologie gestorben.



Abb. 1.

Die Geburt selbst war normal und rechtzeitig, das Geburtsgewicht betrug angeblich 9 Pfund. Der Knabe entwickelte sich in regelrechter Weise bis zum 4. Monat, wo „stille Krämpfe“ auftraten. Er soll dabei erblaßt sein und die Augen verdreht haben. Derartige Anfälle haben sich später niemals wiederholt. Als der Knabe 8 Monate alt war, fiel es der Mutter auf, daß der Bauch des Kindes sichtlich an Umfang zunahm. Damals wurde vom Hausarzt eine Anschwellung von Leber und Milz konstatiert, die mit Rücksicht auf die Anamnese der Eltern für luisch bedingt gehalten und mit Bismogenol (im ganzen 15 ccm) und Spirocid (rund 30 g) behandelt wurde. Da jedoch keine Besserung eintrat, vielmehr der Leibesumfang ständig weiterwuchs, erfolgte im April 1932 die Einlieferung des Jungen in die hiesige Dermatologische Klinik. Während der dortigen Beobachtungszeit fand sich weder klinisch noch serologisch irgendein Anhalt für die Diagnose Lues. Das Kind wurde deshalb am 12. IV. der Kinderklinik überwiesen.

Status (Abb. 1). Für sein Alter etwas zu kleiner Knabe. Länge 89 cm (Solllänge 93 cm), Gewicht 14,8 kg (Sollgewicht 14,7 kg). Haut und sichtbare Schleimhäute ausreichend durchblutet, rein. Keine Ödeme. Fettpolster gut, aber nicht überreichlich entwickelt, etwas schlaff. Muskulatur ausreichend, Tonus normal.

Kopf: Schädelkapsel geschlossen, Behaarung regelrecht, keine Deformitäten. Gesicht: Schildwappenform.

Ohren: o. B.

Augen: Etwas haloniert; doppelseitige, leichte Blepharitis, Hordeolum links. Pupillen o. B.

Nase: Rücken breit, Nasenlöcher aufgeworfen.

Mundhöhle: Zunge weißlich belegt, Tonsillen mäßig vergrößert. Deutlicher Acetongeruch.

Hals: Doppelkinn, Kieferwinkelrüsen beiderseits tastbar, vereinzelte tiefe Nackendrüsen. Schilddrüse nicht palpabel.

Thorax: Symmetrisch, keine Zeichen von Rachitis, Rippenbogen nach unten aufgeworfen.

Lungen: Überall heller Klopfeschall, reines, pueriles Atmen.

Grenzen: Beiderseits 8. B.W.D., wenig verschieblich.

Herz: Spitze im 5. Intercostalraum, ein Querfinger außerhalb der Mammillarlinie. Rechte Grenze rechter Sternalrand. Töne rein, Aktion regelmäßig.

Abdomen: Im ganzen sehr stark aufgetrieben, ohne äußerlich erkennbare Asymmetrien. Andeutung eines Caput Medusae. Maximaler Umfang 60 cm. Die Auftreibung des Leibes ist bedingt durch einen großen, in sich segmentierten Tumor, der aus der Gegend der hinteren Axillarlinie beiderseits bogenförmig nach unten ziehend, auf jeder Seite nahezu die Beckenschaukeln erreicht. Zwischen Rippenbogen und unterem Tumorrand erreicht er folgende Ausmaße: In der rechten Mammillarlinie 18,5 cm, in der linken Mammillarlinie 17 cm, in der Medianlinie 21 cm. Im Bereich des Tumors lassen sich zwei, durch eine etwa zwei Querfinger parallel links der Medianlinie verlaufende Incisur abgegrenzte Lappen deutlich voneinander unterscheiden, von denen der rechte wiederum durch eine zur Körperachse quer verlaufende leichte Einschnürung an der Grenze zwischen mittlerem und unterem Drittel etwas unterteilt ist. Beide Lappen sind bis zu einem gewissen Grade gegeneinander verschieblich, die die beiden voneinander trennende Incisur verliert sich kranialwärts allmählich, so daß der Eindruck entsteht, als gingen beide Teile in Rippenbognenähe ineinander über. Die Form des Tumors entspricht im ganzen *einer riesig vergrößerten Leber*.

Milz: Nicht palpabel.

Da der Tumor fast die ganze Vorderseite des Bauches zudeckt, ist von den übrigen Abdominalorganen, insbesondere von den Nieren, nichts zu tasten.

Genitale: Hoden descendiert, nicht auffällig klein.

Reflexe: o. B.

Skelet: Geringe X-Beine, Röntgenaufnahme der Handwurzel: Fehlen des Radiusepiphysenkernes, sonst o. B. Keine Rachitis.

Atmung, Puls o. B.

Psyche: Freundlicher, sehr lieber Junge. Spricht gut Sätze und Worte, wenn auch die Wortbildung bisweilen noch unvollkommen ist. Intelligenz durchaus dem Alter entsprechend.

Statische Funktionen: Steht, läuft des dicken Bauches wegen etwas schwerfällig.

Besonderheiten boten Blutbild und Urin.

Blutbild: Hg. 75%, Erythrocyten 4,23 Millionen, Färbeindex 0,89. Im roten Blutbild nichts Besonderes: Leukocyten 24800, Basophile 1%, Stabkernige 2%, Segmentkernige 10%, Lymphocyten 86%, Monocyten 1%, Eosinophile —.

Es zeigte sich also eine beträchtliche Lymphocytose.

Urin: Im Urin fanden sich gleich am Anfang reichliche Mengen von Aceton, trotzdem der Knabe seine gewöhnlichen Mahlzeiten eingenommen hatte. Acetessigsäure war dagegen nicht nachzuweisen.

Eiweiß: —.

Zucker: —.

Keine Gallenfarbstoffe.

Sediment: o. B., insbesondere keine Zylinder.

Stuhl: o. B.

Nach Ablehnung der Annahme, daß es sich bei unserem Patienten vielleicht um eine atypisch verlaufende besondere Leukämieform

handele, wozu das Blutbild eine gewisse Handhabe bot, entschlossen wir uns zu der Wahrscheinlichkeitsdiagnose „Glykogenose der Leber“, eine Vermutung, die sich uns bei weiterer Beobachtung, besonders nach Ausfall einiger Stoffwechseluntersuchungen, zur Gewißheit erhob.

Verlauf: In den nächsten Tagen des Klinikaufenthaltes zeigte sich zunächst im Urin als konstanter pathologischer Befund eine teils mehr, teils weniger stark ausgesprochene Acetonausscheidung. Bei normalem Kinderessen schwand diese während der ersten 3 Wochen nie völlig. Acetessigsäure fehlte dagegen stets. Es wäre aber wohl lediglich eine Frage der Ernährungsregelung gewesen, auch diese im Urin zum Erscheinen zu bringen. Mit Rücksicht auf den Zustand des Patienten unterließen wir es aber, etwa durch ketogene Kost oder Hunger dies zu erzwingen, zumal sich im weiteren Verlauf herausstellte, daß der Junge zeitweise Anfälle von großer Atmung bekam. Diese Zustände, die ganz dem Kussmaulschen Atemtyp entsprachen, stellten sich besonders häufig nachts ein. Der Junge wachte dann auf, verlangte heftig zu trinken und beruhigte sich erst wieder, wenn er Zuckerlimonade genossen hatte. Späterhin gingen wir deshalb dazu über, ihm von vornherein Limonade ans Bett zu stellen. Zu diesen Erscheinungen, die offenbar einem Mangel an verfügbarem Kohlehydrat ihren Ursprung verdankten, paßte es sehr gut, wie der Knabe seine Ernährung spontan auswählte. Seine Lieblingsspeise waren Kartoffeln. Wie uns die Mutter auf unsere Frage in dieser Richtung mitteilte, war dies zu Hause auch schon aufgefallen. Subjektiv fühlte sich das Kind sonst sehr wohl, war stets vergnügt, ja sogar auffallend heiter gestimmt. Die Temperatur war zeitweise etwas erhöht, ohne daß dafür ein besonderer Grund ausfindig gemacht werden konnte. Weitere Besonderheiten zeigten sich nicht.

Um unsere Diagnose endgültig zu sichern, entschlossen wir uns, besonders auch in Hinsicht auf eine kausale Therapie, falls ein Irrtum unsererseits vorliegen sollte, den Eltern eine Probeexcision aus der Leber vorzuschlagen. Die Eltern gingen um so lieber darauf ein, als auch ihnen aus rein gefühlsmäßigen Gründen an einer restlosen Klärung der Erkrankung lag. Der Eingriff wurde am 2. V. 1932 von Herrn Prof. *Stich* vorgenommen. In Lokalanästhesie wurde in der Medianlinie eingegangen und nach Durchtrennung einer dünnen Peritonealschicht die Leber freigelegt. Sie nahm das ganze Operationsfeld ein, zeigte eine durchweg glatte Oberfläche und war von blaßroter Farbe. Die Milz war nicht sichtbar. Sodann wurde mit dem Thermokauter ein etwa 2 cm langes Stück aus der Leber excidiert und die Wunde geschlossen. Einen größeren Teil Leber zu excidieren, der eine genauere chemische Untersuchung gestattet hätte, erschien dem Chirurgen nicht ratsam. Wie richtig diese Überlegung war, zeigte sich darin, daß der Junge trotz der Geringfügigkeit des Eingriffes in den nächsten Tagen

doch einen leichten Ikterus bekam, der allerdings auf Leberschondiät innerhalb von 2 Tagen wieder verschwunden war. Während dieser kohlehydratreichen Periode verschwand zeitweise die Acetonurie.

11. V. 1932: Wunde p. p. geheilt, Fäden gezogen.

14. V. 1932: Nach Absetzen der Leberschondiät hat sich der vor der Operation erhobene Urinbefund wieder hergestellt. Ungestörtes Allgemeinbefinden, nach Hause entlassen. Auf eine irgendwie ein-greifende Therapie verzichteten wir. Wir verordneten häufigen Genuß von Traubenzucker in Gestalt von Dextropur und schrieben eine kohlehydratreiche Diät vor.

Die histologische Untersuchung des excidierten Leberstückchens, für deren Durchführung wir Herrn Dr. *Putschar* unseren besten Dank aussprechen, bestätigte die klinische Diagnose vollauf. Wir lassen in folgendem den Untersuchungsbericht im Original folgen:

„Das kleine Leberstückchen zeigt bei Hämatoxylin-Eosin-Färbung ein recht ungewöhnliches Bild. Die Zellen sind enorm aufgetrieben und vergrößert. Die Zellgrenzen treten außerordentlich deutlich hervor, so daß ein ausgesprochen pflanzenzellähnliches Bild entsteht. Ein großer Teil der Leberzellen ist zweikernig. Die Kerne sind rund, nicht vergrößert und chromatinreich. Das Protoplasma besteht aus sehr feinen Fäden und Netzen, in denen bei Hämatoxylin-Eosin-Färbung blasse Tropfen in großer Menge eingelagert sind. Das Glissonsche Gewebe ist nicht vermehrt, mit mäßigen Einstreuungen von Lymphocyten. Blutbildungsherde nirgends nachweisbar. Bei Bestscher Glykogenfärbung erweisen sich die Zelleinlagerungen als ganz enorme tropfig gespeicherte Glykogenmassen, die gleichmäßig in allen Leberzellen fast den ganzen Zelleib ausfüllen. Innerhalb der Zellkerne sind nur ganz vereinzelte größere Glykogentropfen nachweisbar. Diese einzelnen Kerne erscheinen auch gebläht. Die Mehrzahl der Kerne ist völlig glykogenfrei. Die Glykogentropfen im Plasma sind ziemlich gleich groß, etwa ein Zehntel der Kerngröße.

Es handelt sich um eine enorme pathologische, vermutlich kon-stitutionelle Glykogenspeicherung in der Leber, deren Ausmaß an die von *v. Gierke* beschriebenen Fälle heranreicht oder sie vielleicht sogar übertrifft, jedenfalls in der Leber viel hochgradiger ist als in dem von mir beobachteten Fall.“ (Abb. 2.)

Eine Fettfärbung von dem Leberstückchen konnte nicht gemacht werden, da zur Fixierung absoluter Alkohol benutzt werden mußte. Nach Mitteilung von Herrn Dr. *Putschar* kann aber der Fettgehalt der Schnitte sicher nicht erheblich gewesen sein.

Die bei dem Kinde vorgenommenen stoffwechselphysiologischen Untersuchungen beschränkten sich, da nur eine bestimmte Zeitspanne zu unserer Verfügung stand, auf das Gebiet der Kohlehydrate. Hier

konnten die Ergebnisse der anderen Untersucher bestätigt und in gewissen Richtungen ergänzt werden. Wir lassen unsere Befunde zusammenfassend folgen:

a) Untersuchung des Nüchtern-Blutzuckers nach *Hagedorn-Jensen*: Sie zeigten vorwiegend hypoglykämische Werte und wurden teils einzeln, teils als Ausgangswerte der unten angeführten Blutzuckerkurven gewonnen. 52 mg%, 77 mg%, 95 mg%, 77 mg%, 65 mg%.

b) Ca-Gehalt des Serums 9,1 mg%, P-Gehalt des Serums 4,0 mg%.

c) Glykogengehalt des Oxalatblutes: Bestimmung nach *Sahyun*⁷ in einer etwas für Blut modifizierten Weise. Es ergeben sich auf Glykose

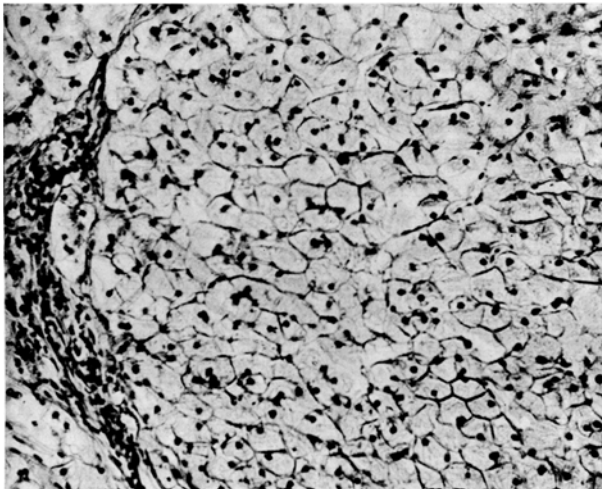


Abb. 2. „Pflanzenzellähnliches“ Bild der Leberzellen.

berechnet 17,4 mg%. Der Wert liegt in derselben Größenordnung wie die von *van Creveld* gefundenen Zahlen und muß also als auf das Doppelte gegenüber der Norm erhöht angesehen werden. Der höhere Gehalt erklärt sich jedoch vielleicht in unserm Fall durch die starke Vermehrung der Leukocyten.

d) Blutzuckerkurve nach peroraler Belastung mit 40 g Glykose (Abb. 3). Sehr steiler Anstieg, der um so auffallender ist, als der Ausgangswert niedriger ist. Ausgesprochene, langdauernde Hyperglykämie, diphasischer Gesamtverlauf. Maximum der Kurve nach 3 Stunden; nach 4 Stunden ist der Ausgangswert bei weitem noch nicht erreicht, geschweige denn eine reaktive Hypoglykämie eingetreten. Die Kurve erinnert an eine solche bei Diabetes mellitus. Im Urin kein Zucker, kein völliges Schwinden der Spontanacetonurie.

e) Blutzuckerkurve nach Injektion von $\frac{1}{2}$ mg Adrenalin s. c. (Abb. 4): minimaler Anstieg, sehr starke hypoglykämische Nachperiode (Insulinausschüttung?). Im Urin reichlich Aceton, kein Zucker. Patient fühlt sich subjektiv dabei wohl, insbesondere kein Erbrechen. Die Blutdruckwirkung des Adrenalins war bei diesem Versuch erhalten.

f) Diese auffällige Unempfindlichkeit gegenüber Adrenalin wurde noch bemerkenswerter, als wir eine Belastung mit 20 g Glukose mit der subcutanen Injektion von $\frac{1}{2}$ mg Adrenalin verbanden. Hierbei erfolgte keinerlei Zuckerausscheidung im Urin, wie das normalerweise der Fall zu sein pflegt. Der Acetongehalt stieg wiederum an.

g) Blutzuckerkurve nach Injektion von 2 Einheiten Insulin s. c. (Abb. 5): steiler Abfall bis auf 29 mg%. Spontaner langsamer Wiederanstieg. Während der größten Tiefe der Hypoglykämie Gesichtsröte, schweißige Hände, heftiger Kohlehydrathunger (ruft laut nach Kartoffeln). Sehr deutliche große Atmung. Keine Krämpfe. Vorübergehend Pulsbeschleunigung, schließlich Schlaf.

h) Bestimmung der Toleranzgrenze gegenüber Galaktose: Bei Belastung mit 30 g Galaktose in 200 ccm Wasser mit

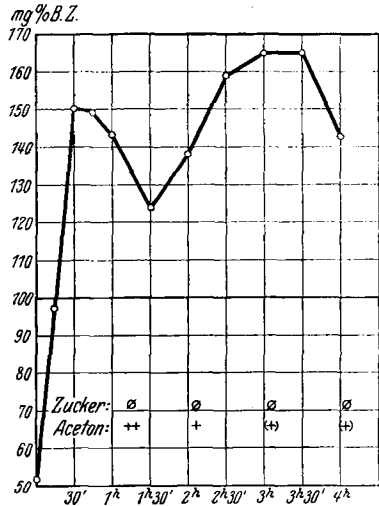


Abb. 3. Blutzuckerkurve nach 40 g Glukose per os.

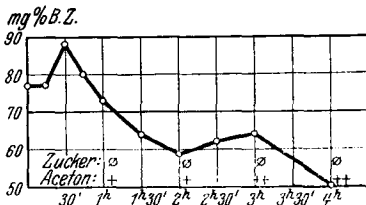


Abb. 4. Blutzuckerkurve nach $\frac{1}{2}$ mg Adrenalin s. c.

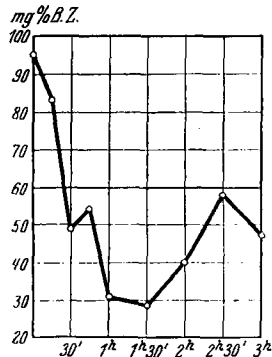


Abb. 5. Blutzuckerkurve nach 2 Einheiten Insulin s. c.

Citronensaft erfolgte gerade die Ausscheidung einer minimalen, nicht polarisierbaren Menge reduzierender Substanz. Die Toleranzgrenze kann also nicht als besonders hoch bezeichnet werden. Im Gegensatz zu der unter d angeführten Belastung mit Glukose schwand hierbei im Urin die Spontanacetonurie, trotzdem die absolute Menge des verwendeten

Kohlehydrates um 25% kleiner war. Wir möchten dies als einen Ausdruck der stärkeren antiketogenen Wirkung der Galaktose gegenüber der Glukose im Sinne von *Deuel* und Mitarbeiter⁸ auffassen.

i) Urin: Farbe dunkel-bernsteingelb, Tagesmenge stets gering — rund 350—500 ccm pro Tag. Spezifisches Gewicht sehr hoch, 1030 bis 1035. Polarisiert keine spezifische Drehung. Nach Kochen mit verdünnter Salzsäure kein Reduktionsvermögen; was evtl. auf die Anwesenheit von Polysacchariden hätte hinweisen können.

k) Einen sehr auffälligen Befund förderte eine Untersuchung des Urins auf seinen Diastasegehalt zutage. Der Urin erwies sich als *reich an stärke-spaltendem Ferment*. Die Bestimmung erfolgte nach *Adam*⁹. Es sei ausdrücklich bemerkt, daß dem hohen spezifischen Gewicht des Versuchsurines, dem *Nörby*¹⁰ eine starke Beeinflussung der Diastaseaktivität zuschreibt, nach *Adams* Vorschriften durch entsprechende Verdünnung Rechnung getragen worden ist. In zwei zu verschiedenen Zeiten unter Toluol aufgefangenen 24 Stunden-Urinen erfolgte eine komplette Spaltung sämtlicher angesetzten Stärkekonzentrationen, während der Kontrollurin eines gesunden gleichaltrigen Versuchskindes den normalen Grenzwert von $d \frac{3 \text{ Std.}}{37^\circ} = 6$ aufwies. Erst bei Verwendung 3proz. Stärkelösung fand sich ein Grenzwert von $d \frac{3 \text{ Std.}}{37^\circ} = 42$. Im Gegensatz dazu zeigte eine Bestimmung des Diastasegehaltes des Serums einen gegenüber der Norm verminderten Wert an. Das Serum des Versuchskindes löste lediglich das erste Röhrchen etwas an, das den geringsten Stärkezusatz enthielt. Das des Vergleichskindes ergab den Wert $d \frac{5 \text{ Std.}}{37^\circ} = 6$, der als normal bezeichnet werden kann. Wir möchten jedoch weniger der Erniedrigung der Serumdiastase als vielmehr der eindeutigen Erhöhung der Urindiastase den größeren Wert beilegen, da nach den Ergebnissen anderer Untersucher (*Adam l. c.*, *Kaczander*¹¹) die Bestimmung der Serumdiastase inkonstantere und schlechter auswertbare Resultate zu geben pflegt als die der Urindiastase.

Fassen wir das bisher Gesagte in seinen wichtigsten Punkten zusammen, so kämen wir bei unserm Jungen zu folgendem Bild:

Eine zunächst als kongenital-luisch aufgefaßte Vergrößerung von Leber und Milz bei einem 3jährigen Knaben enthüllt sich als eine riesig vergrößerte Leber, die ihren Umfang einer äußerst starken pathologischen Einlagerung von Glykogen verdankt. Es besteht dabei eine bei normalem Kinderessen nie verschwindende, mehr oder weniger ausgesprochene Ketonurie. Der Blutzucker zeigt vorwiegend hypoglykämische Werte. Der Mangel an verfügbarem Kohlehydrat macht sich bemerkbar durch zeitweise auftretende Anfälle von großer Atmung,

sonstige hypoglykämische Symptome fehlen. Das Kind erweist sich als ausgesprochen insulinempfindlich, die Reaktion des Blutzuckers auf Adrenalin fehlt so gut wie ganz. Die Toleranz gegenüber Glukose und Galaktose kann eher als erniedrigt, denn als erhöht bezeichnet werden. Im Urin werden große Mengen von Diastase ausgeschieden. Die stärkespaltende Kraft des Serums ist etwas vermindert.

Vergleichen wir mit diesem Befund das, was nach den bisherigen Untersuchungen über die Glykogenspeicherungskrankheit an Ergebnissen vorliegt, so sehen wir, daß es sich, um ein wohl definiertes Krankheitsbild handelt. Der eingehenden Arbeit von *van Crefeld* (l. c.) seien folgende Daten entnommen:

10jähriger Knabe, aus gesunder Familie. Seit der Geburt dicker Bauch, der durch eine starke Vergrößerung der Leber bedingt ist. In den ersten Lebensjahren wiederholt Anfälle von Erbrechen, sehr große, feste glatte Leber.

Urin: niemals Zucker, keine Gallenfarbstoffe, öfters Aceton. Im Nüchternzustande fast immer viel Aceton. Handskelet röntgenologisch unvollständig.

Blutbild: relative Lymphocytose, sonst o. B. Stoffwechsel: stark hypoglykämische Nüchternblutzuckerwerte (bis 36 mg%), biphasische Blutzuckerkurve nach Verabreichung von 30 g Glukose ohne Auftreten einer wahren Hyperglykämie. Fast totales Fehlen der Adrenalin-Hyperglykämie. Während der Adrenalinzufuhr massenhafte Ausscheidung von Ketonkörpern, dabei Erbrechen. Erhöhter Glykogengehalt des Oxalatblutes. Deutliche Empfindlichkeit gegenüber Insulin.

Sehen wir von dem abwegigen Verhalten der Glukosebelastungskurve ab, die wir im Anschluß an den nächsten von *Parnas* und *Wagner* (l. c.) mitgeteilten Fall besprechen werden, so decken sich unsere Befunde weitgehend mit denen *van Crevelde's*. Wir möchten mit Sicherheit annehmen, daß es sich in diesem Fall um eine Glykogenose gehandelt hat, wie es der Autor vermutet. Sehen wir jetzt den von *Parnas* und *Wagner* gegebenen Bericht auf die oben aufgezählten Symptome durch, so werden wir wiederum auf sehr weitgehende Übereinstimmungen stoßen:

10jähriges Mädchen. Im Alter von 3 Monaten „kolossal große Leber“ konstatiert, die trotz Fehlens klinischer und serologischer Anhaltspunkte vom behandelnden Arzt für kongenital-luisch angesprochen wird. Mehrfache antiluische Kuren. Bei der 1920 erfolgten Aufnahme in das Krankenhaus: im allgemeinen unterentwickelt, Tendenz zur Fettansammlung unter der Bauchhaut, besondere Freude an Süßspeisen. Starker Acetongeruch ex ore. Sehr große Leber mit glatter Oberfläche und plumpem Rand. Urin: massenhaft Aceton und Acetessigsäure, keine Gallenfarbstoffe, Nüchtern enthält der Urin keinen Zucker,

Bei gemischter Kost sowie nach Verabfolgung von Glukose und Stärke entsteht Glukosurie. Stoffwechsel: keine Empfindlichkeit gegenüber Adrenalin bei starker Blutdruckwirkung. Mit den damaligen Methoden ist im Blut überhaupt kein Zucker nachzuweisen. Der Blutzuckerspiegel muß also zumindest sehr niedrig gewesen sein. Bei Zuckerbelastung ausgesprochene Labilität des Zuckerhaushaltes: „Der Fall . . . verhält sich so, als wie wenn gar keine Einrichtungen vorhanden wären, um den eingebrachten Zucker zu speichern, bei Zuckermangel dagegen den Blutzucker aus Reservekohlehydraten oder aus den andern Muttersubstanzen der eigenen Gewebe zu erzeugen.“

Van Creveld hält nun gerade diese „Glycosuria ex amylo et saccharo“ für einen entscheidenden Gegensatz zu seinem eigenen Fall. Betrachtet man aber die anatomischen Grundlagen des Krankheitsbildes sowie die bei unserem Fall gewonnene Blutzuckerkurve, so kommt man zu dem näher liegenden Schluß, daß es sich bei dem Parnas-Wagnerschen Fall wahrscheinlich nur um eine besonders schwere Form von Glykogenose gehandelt hat.

Die protrahierte alimentäre Hyperglykämie, die unser Fall gezeigt hat, wird man sich wohl so vorstellen können, daß infolge Überfüllung der Glykogendepots die Absetzung und Polymerisierung enteral zugeführten Zuckers nur verzögert erfolgen kann. Bei extremer Verstopfung der Leberzellen mit Glykogen könnte nun dieser Prozeß derartige Schwierigkeiten bereiten, daß die Leber praktisch ihrer Aufgabe, das Blutzuckerniveau zu regeln, überhaupt nicht nachkommen kann. Es könnte dann sehr leicht zu einer Glukosurie kommen.

In gewissem Sinne gereicht diese Schwierigkeit dem glykogenotischen Organismus zum Vorteil, indem er über eine längere Spanne hinaus den zirkulierenden Zucker verwerten kann, der einmal als Glykogen abgesetzt, für ihn zu einem nicht mehr mobilisierbaren Ballast geworden ist. Der glykogenotische Organismus befindet sich in der tragischen Lage, auf einen viel häufigeren Nachschub von alimentärem Zucker angewiesen zu sein, von dem er jedesmal nur einen Bruchteil für seinen momentanen Bedarf rettet, während die übrige Menge nach Polymerisierung verlorenght. Die therapeutisch erwünschte erhöhte Zuckerzufuhr steigert damit gleichzeitig die pathologische Speicherung des Glykogens. *Van Crevelds* Befund erklärt sich wahrscheinlich durch den Umstand, daß seine Zuckerbelastung mit einer verhältnismäßig kleinen Menge (30 g bei 10 Jahren) vorgenommen wurde. Der absolute Anstieg der Blutzuckerkurve ist auch, wie er selbst schreibt, gar nicht so gering. Man kann nicht ausschließen, ob bei einer höheren Gabe der Kurvenablauf nicht anders ausgefallen sein würde. Einen zweiten Einwand *van Crevelds* gegen die Gleichsetzung seines Falles mit dem Parnas-Wagnerschen Fall stellt die

Tatsache dar, daß letzterer in einen Diabetes übergegangen ist. Da aber bis jetzt nur 3 lebende Glykogenosefälle bekannt sind, läßt es sich nicht sagen, ob dies nicht möglich, ja sogar vielleicht die Regel ist.

Die klinische Beschreibung der übrigen Fälle ist nicht sonderlich aufschlußreich, da sie während des Lebens nicht eingehend genug untersucht werden konnten. Es sei hingewiesen auf die fast seit der Geburt bestehende Vergrößerung des Leibes bei den von Gierkeschen Fällen, die *in vivo* auch als Milz- und Lebertumor angesprochen wurden. Der von *Bischoff* mitgeteilte Fall ist bemerkenswert durch seine absenceartigen Zustände, die vermutlich hypoglykämische Insulte dargestellt haben. Ob schließlich das von *v. Pfaundler*¹² als hepatischer Infantilismus beschriebene Bild als hierher gehörig betrachtet werden kann, ist nicht zu entscheiden (siehe auch *Göttche*¹³).

Wir kommen also unter der Berücksichtigung der konstant gefundenen Symptome etwa zu folgendem Bild über die Glykogenspeicherungskrankheit:

Eine seit der Geburt bestehende oder im Verlauf des ersten Lebensjahrs aufgetretene Anschwellung des Leibes hat ihre Ursache in einer auf pathologischer Glykogeneinlagerung beruhenden starken Vergrößerung der Leber. Auch andere Organe können hiervon befallen werden, z. B. Nieren und Herz. Trotz dieser enormen Kohlehydratvorräte bewegt sich der Organismus ständig am Rande des Kohlehydrathungers, da er seine Kohlehydratreserven nicht nutzbar machen kann, weil sie für ihn unmobilisierbar geworden sind. Die Lage, in der sich ein solcher Körper befindet, wird angezeigt durch Spontanacetonurie, Hypoglykämie, ausgesprochene Insulin- und mangelnde Adrenalinempfindlichkeit. Diese Symptome können sämtlich mehr oder minder stark ausgesprochen sein, fehlen aber nie. Spontane Anfälle von hypoglykämischen Insulten sind selten, kommen aber vor. Ob auch der in unserem Falle gefundenen Diastaseausscheidung im Urin sowie dem erhöhten Glykogenblutspiegel eine pathognomonische Bedeutung zukommt, müssen erst weitere Beobachtungen lehren. Der geradezu enorme Glykogengehalt des Blutes, den *Schönheimer*¹⁴ post mortem bei den v. Gierkeschen Fällen konstatierte (30—40 mg aus 15 ccm), könnte für eine Glykogenanreicherung im Blute sprechen. Bei Belastung mit Kohlehydraten kann es zu abnormer Hyperglykämie, eventuell sogar zur Glukosurie kommen.

Dem auf diese Art beschriebenen Krankheitsbild seine eigene Stellung zuzuordnen, ist nicht möglich, ohne auf die Pathogenese einzugehen. Der erniedrigte Nüchternblutzucker, die starke Insulinreaktion des erkrankten Organismus legen ja zunächst den Gedanken nahe, es handle sich um eine endogene Insulinüberproduktion. Sieht man jedoch das

Bild des Hyperinsulinismus genauer durch, so wird man gegenüber der Glykogenspeicherungskrankheit auf nicht unbedeutende Unterschiede klinischer und physiologischer Natur stoßen. Der Hyperinsulinismus ist zunächst eine Erkrankung der Erwachsenen, während die Glykogenose dem Kindesalter angehört. Er verdankt seine Entstehung pathologischer Wucherung des an der endogenen Insulinproduktion beteiligten Gewebes, des Pankreas. Von derartigen Entartungen ist bei der Glykogenspeicherungskrankheit nichts bekannt geworden. Er zeigt schließlich eine ausgesprochene Neigung zur Erzeugung hypoglykämischer Insulte, die an ihm erkrankten Personen zeigen niemals eine Spontanacetonurie, die Reaktion gegenüber Adrenalin ist bis auf den von *Wilders*¹⁵ beschriebenen Fall erhalten. Die Leber ist nicht oder nicht besonders stark vergrößert. Wir stellen in folgendem die bekannt gewordenen Fälle von Hyperinsulinismus in ihren wesentlichen Daten in Tabellenform zusammen:

Name	Ätiologie	Hypoglykämische Insulte	Acetonurie	Adrenalinreaktion
<i>Wilders</i> und Mitarbeiter	Ca. der Langerhansschen Inseln	+	fehlt	fehlt
<i>Thalhimer</i> ¹⁶	desgl.	+	nicht untersucht	nicht untersucht
<i>Howland</i> ¹⁷	Geschwulst der Langerhansschen Inseln	+	fehlt	+
<i>Krause</i> ¹⁸	?	+	fehlt	+

Soweit also die mitgeteilten Beobachtungen einen endgültigen Schluß zulassen und unsere bisherigen Kenntnisse reichen, sind Hyperinsulinismus und Glykogenose zwei verschiedene Krankheitsbilder. Als besonders markant sei auf das unterschiedliche Verhalten in der Produktion von Ketonkörpern hingewiesen. Diese Differenz findet auch in sonstigen experimentellen Untersuchungen eine Stütze. Wird doch die Hungeracetonurie, um die es sich ja bei der Glykogenose offenbar handelt, durch Insulin gebessert (*Thannhauser* und *Mezger*¹⁹).

Es kann zwar ein durch Insulinüberdosierung entstandener hypoglykämischer Shock mit einer gleichzeitig erfolgenden Ausscheidung von Acetonkörpern einhergehen. Einen jedoch auf dieser Grundlage entstandenen Dauerzustand als an der Acetonproduktion ursächlich beteiligten Faktor anzunehmen, erscheint nicht zwingend. Der endogene Hyperinsulinismus geht ja denn auch ohne Acetonurie einher. Auch *van Creveld* zieht aus seinen Acetonbestimmungen den Schluß, daß für seinen Fall ein Hyperinsulinismus nicht in Frage kommt. Die von uns konstatierte diabetesähnliche Blutzuckerkurve nach Zuckerbelastung dürfte schließlich am stärksten gegen eine bestehende Überproduktion von Insulin sprechen.

Weiter weisen der Morbus Addison und das Myxödem gewisse Ähnlichkeiten mit der Glykogenspeicherungskrankheit auf (Hypoglykämie und Adrenalinunempfindlichkeit u. a. *Wadi*²⁰). Sie scheiden jedoch von vornherein aus dem Betrachtungskreise aus, da ihnen das Hauptsymptom, die Glykogenanhäufung, fehlt, die beim Hyperinsulinismus doch immerhin höhere Grade annehmen kann. Auch zu den Bildern von hypophysären Hypoglykämien finden sich wohl keine Parallelen.

Erscheint es somit wenig wahrscheinlich, eine Überproduktion von Insulin oder eine Unterfunktion des adrenalen und thyreogenen Stoffwechselmechanismus für die Erzeugung der Glykogenose verantwortlich machen zu können, so kommen wir zu der Hauptfrage des ganzen Problems, der Ätiologie.

Daß es sich um kongenital bedingte Abwegigkeiten im Stoffwechselablauf handelt, wie *v. Gierke* annimmt, ist bei dem frühen Auftreten der ersten Krankheitszeichen sehr wahrscheinlich. Damit ist jedoch über die Natur dieser „Stoffwechselmißbildung“ noch keine Aussage getroffen. Trotz der mannigfachen Parallelen, die Hypothyreoidismus und Glykogenose gemeinsam haben, möchten wir die in diese Richtung weisende These von *Parnas* und *Wagner* rein nach dem klinischen Bild noch nicht für genügend gestützt halten. Es müßte sich dann schon um ganz besonders geartete, bisher unbekannte hypothyreoidische Erscheinungen handeln. Die meiste Bedeutung bei Betrachtung der ätiologischen Möglichkeiten verdient bis jetzt entschieden die Stellung des diastatischen Fermentes.

Schönheimer (l. c.), der die Leber der *v. Gierkeschen* Fälle chemisch-analytisch untersuchte, konnte nachweisen, daß bei der Autolyse die Organe nicht imstande waren, ihr eigenes Glykogen abzubauen. *Schönheimer* schloß daraus auf eine fermentative Störung des Glykogenabbaus. Um so merkwürdiger ist die bei unserem Kinde gefundene Diastaseausscheidung im Urin; ein komplettes Fehlen des diastatischen Fermentes liegt also nicht vor. Stellt man sich zunächst die Frage, woher die gefundenen beträchtlichen Diastasemengen stammen, so ist es das Naheliegendste, sie aus der Leber selbst abzuleiten. Einen Grund, ihren Ursprung im Pankreas anzunehmen, haben wir nicht, fehlten doch bei unserem Kinde Zeichen einer gestörten äußeren Sekretion des Pankreas, wie sie sonst zu einer Vermehrung der Urindiastase führen (Unterbindung des Pankreasausführungsganges z. B. *Johnson* und *Wies*²¹, Pankreatitis z. B. *Popper*²²).

Es wäre nun denkbar, daß allein die riesige Vergrößerung des diastasebildenden Organes, der Leber, die an und für sich von der einzelnen Leberzelle in nur geringem oder auch normalem Umfang produzierte Diastase in so großer Menge im Urin zum Erscheinen bringt. Dann

wäre aber eher auch eine Vermehrung der Serumdiastase zu erwarten. Auch zu der Annahme, daß der glykogenotische Organismus zwar imstande ist, diastatisches Ferment zu bilden, aber nicht zu fixieren und zweckentsprechend zu verwenden, daß sozusagen ein renaler Diastasediabetes vorliege, haben wir keinen Grund. Kennen wir doch z. B. in der Rachitis ein Krankheitsbild, bei dem es ebenfalls zu einer Diastasurie kommt, ohne daß damit eine Glykogenspeicherung in der Leber verknüpft wäre.

Nach den eingehenden Untersuchungen *Lessers*²³ sind in der Leberzelle Glykogen und diastatisches Ferment räumlich voneinander getrennt. Diese Trennung kann nun aufgehoben werden durch eine Änderung des kolloiden Zustandes der Leberzelle oder durch eine Verschiebung des H-Ionen-Milieus nach der für die Diastase optimalen Seite. Letztere Anschauung ist von *Elias*²⁴ vertreten worden. Beide Eigenschaften werden dem Adrenalin zugesprochen. Ohne also eine Erklärung der Frage geben zu können, warum bei der Glykogenspeicherungskrankheit Adrenalin mit Hilfe der zweifellos vorhandenen Diastase aus dem Überschuß an Glykogen keinen Zucker mobilisiert, so haben wir doch Grund zur Annahme, daß im glykogenotischen Organismus in dem System Sympathicus-Adrenalin-Diastase-Glykogen irgendein Mechanismus fehlerhaft ausgebildet sein muß. Wie dieser beschaffen sein könnte, ist nicht zu sagen, da das Wesen der normalen Adrenalinhyperglykämie noch ungeklärt ist.

Abschließend sei auf einen Punkt hingewiesen, der bevorzugte Beachtung verdient. Nach der allgemein geltenden Anschauung und nach allen bisherigen Beobachtungen schließen sich Glykogenreichtum der Leber und Acetonurie gegenseitig aus. Das gleichzeitige Vorkommen beider Faktoren steht in der Glykogenspeicherungskrankheit einzigartig da. Die Anschauungen über die Bildung der Acetonkörper, wie sie in den Theorien *Geelmuysdens* und *Rosenfelds* niedergelegt sind, könnten von dieser Seite aus neue Gesichtspunkte gewinnen.

Zusammenfassung.

Bei einem seit dem ersten Lebensjahre an einer Vergrößerung des Leibes leidenden Knaben wird erstmalig in vivo die Diagnose „Glykogenspeicherungskrankheit“ gestellt und durch Probeexcision aus der Leber erhärtet. An Hand der bei diesem Patienten gewonnenen Stoffwechselfdaten werden zwei früher beschriebene Fälle von *Parnas* und *Wagner* und *van Creveld* mit hoher Wahrscheinlichkeit als hierzugehörig gedeutet. Es wird versucht, das klinische und physiologische Verhalten der Erkrankung zu charakterisieren und abzugrenzen.

Literaturverzeichnis.

- ¹ Beitr. path. Anat. **82**, 497 (1929) — Med. Klin. **1931**, Nr 16/17. — ² Z. Kinderheilk. **52**, 722 (1932). — ³ Beitr. path. Anat. **90**, 222 (1932). — ⁴ Z. Kinderheilk. **52**, 299 (1932) — *Snapper* u. *Crevelde*, Erg. ges. Med. **15**, 21 (1931). — ⁵ Z. exper. Med. **25**, 361 (1921) — Biochem. Z. **127**, 55 (1922). — ⁶ Erscheint in der Klin. Wschr. — ⁷ J. of biol. Chem. **93**, 227 (1931). — ⁸ J. of biol. Chem. **92**, XXIII (1931). — ⁹ Klin. Wschr. **1923**, 1548. — ¹⁰ Zit. Kongreßzbl. inn. Med. **56**, 823; **57**, 408. — ¹¹ Dtsch. med. Wschr. **1931**, 1103. — ¹² Z. Kinderheilk. **41**, 78 (1926). — ¹³ Mschr. Kinderheilk. **35**, 505 (1927). — ¹⁴ Hoppe-Seylers Z. **182**, 148 (1929). — ¹⁵ J. amer. med. Assoc. **89**, 348 (1927). — ¹⁶ J. amer. med. Assoc. **91**, 89 (1928). — ¹⁷ J. amer. med. Assoc. **93**, 674 (1929). — ¹⁸ Klin. Wschr. **1930**, 2346. — ¹⁹ Klin. Wschr. **1924**, 1989. — ²⁰ Klin. Wschr. **1928**, 2107. — ²¹ Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **27**, 407 (1930). — ²² Dtsch. med. Wschr. **1929**, 1712. — ²³ Biochem. Z. **184**, 125 (1927). — ²⁴ Erg. inn. Med. **25** (1925).

Göttingen, Universitäts-Kinderklinik.