

Ferment-chemische Untersuchungen über die Glykogenspeicherkrankheit

(v. Gierke)

 Springer

Ferment-chemische Untersuchungen über die Glykogenspeicherkrankheit
(V. Gierke) 1939

ISBN 978-3-662-31384-8 ISBN 978-3-662-31589-7 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-662-31589-7

1929 entdeckte *v. Gierke* die Glykogenspeicherkrankheit der Leber und Nieren und nannte sie *Hepato-Nephromegalia glykogenica*. Es handelte sich dabei um nichts mehr und nichts weniger als um die endliche Aufklärung aller jener Krankheitsfälle, die schon seit Jahrzehnten dem Kinderkliniker bekannt waren als „Hepatischer Infantilismus“ (*Lereboullet* 1901, *Göttsche* 1927), als „Wachstumsstörung bei Kindern mit großen Lebertumoren“ (*Pfaundler* 1926), als „idiopathische Herzhypertrophie mit Lebervergrößerung“ (*Putschar*), oder die als kindliche Lebercirrhosen unklarer Ätiologie bezeichnet worden waren. In den gegebenen Krankheitsbezeichnungen liegen bereits die wesentlichsten klinischen Symptome dieser Kinderkrankheit: vergrößerte Leber — oft unglaublich großer Lebertumor, der den ganzen Bauch ausfüllt und dem ganzen Habitus sein Gepräge aufdrückt — eine Wachstumsstörung im Sinne eines proportionierten Zwerchwuchses mit leichter Verzögerung in der Intellektentwicklung, oft Vergrößerung des Herzens ohne Zeichen einer Insuffizienz, ausgesprochene Muskelschwäche; hinzu kommt bei näherer Analyse eine deutliche Osteoporose mit Ossifikationsstörungen, gelegentlich innersekretorische Veränderungen im Sinne des Myxödems (*Hertz*) oder einer *Dystrophia adiposo-genitalis* (*Biedermann*).

Die von *v. Gierke* 1929 gefundene Ursache aller dieser Krankheitszeichen ist eine mehr oder weniger ausgesprochene Tendenz des Mesenchyms zur Glykogenspeicherung, die Leber, Niere, Herz, Muskulatur, aber auch das Gehirn befallen kann. 1933 definierte *v. Gierke* das Krankheitsbild folgendermaßen:

Die Glykogenose ist eine angeborene, manchmal familiäre, aber von bestimmten hereditären oder rassischen Einflüssen unabhängig auftretenden Stoffwechselanomalie, deren Eigentümlichkeit darin liegt, daß trotz gewaltiger Glykogenvorräte infolge einer in ihrem Wesen noch nicht sicher erkannten Störung des Glykogenabbaues der Stoffwechsel im Zeichen chronischen Zuckermangels steht und Glykogenreserven ihre Bedeutung als Garanten für den normalen Ablauf des intermediären Zucker- und Fettstoffwechsels verloren haben.

Diese über den Rahmen des Pathologisch-Morphologischen hinausgehende Definition des interessanten Krankheitsbildes war möglich, nachdem durch die anatomischen Untersuchungen von *v. Gierke* Kliniker und Physiologen auf das Krankheitsbild aufmerksam geworden waren und *Thoenes* 1930 erstmalig eine Glykogenspeicherkrankheit *in vivo* mit klinisch-chemischen Methoden analysierte, und *v. Gierke* und *Schönheimer* an *v. Gierkes* klassischem Sektionsmaterial chemische

Untersuchungen angestellt hatten. *Thoenes* fand bei einem derartigen Kind einen abnorm niedrigen Nüchternblutzucker von 0,060 g%. *Wagner* bestätigte diese Angaben und fand als Beweis für die dem Krankheitsbild zugrunde liegende schwere intermediäre Stoffwechselstörung eine Ketonurie (1928 war von *v. Creveld* und *Snapper* bereits ein Fall von Hypoglykämie und Acetonämie mit Lebertumor bei einem Kind beschrieben worden). Dieser niedrige Blutzuckerspiegel, der bei den Kindern einen ungeheuren Kohlehydrathunger auslöst, ist durch Zucker und Adrenalingaben nicht oder nur unwesentlich zu beeinflussen; auf Thyroxin dagegen findet man einen langsam ansteigenden Blutzuckerwert bei Fällen, die später in einen echten Diabetes mellitus übergehen (*Wagner*).

Alle diese Feststellungen von klinischer Seite haben zur Klärung des Krankheitsbildes wenig beigetragen; erst durch postmortale physiologisch-chemische Untersuchungen an den Organen, speziell der Leber, wurde die Forschung vorwärtsgetrieben. Wie schon oben erwähnt, hat schon *Schönheimer* den klassischen *v. Gierke*-Fall auf dessen Veranlassung fermentchemisch bearbeitet und dabei festgestellt, daß die Leber der glykogenotischen Kinder im Gegensatz zu den normalen Organen das Glykogen auch bei längerem Aufenthalt des unbeeinflussten Organs im Eisschrank nicht spaltet, so daß er ein völliges Fehlen der diastatischen Fermente als Ursache der Glykogenspeicherung annahm. Indes wurde diese Anschauung alsbald von *Unshelm* widerlegt, der große Mengen auf Stärke wirksamer Diastase in der Glykogenspeicherleber fand. *Beumer* und *Loeschke* konnten diesen Befund bestätigen und darüber hinaus im Harn dieser Kinder große Diastasemengen nachweisen.

Die weitere Forschungsgeschichte auf diesem Gebiet ist umfangreich und interessant, doch führten alle weiteren Untersuchungen zu keiner einheitlichen Auffassung vom Wesen der Krankheit. Vielmehr kam es zur Aufstellung einer Unzahl von Hypothesen über das Zustandekommen dieser Stoffwechsellage. Wir begnügen uns damit, die wesentlichsten Anschauungen über die Natur des Krankheitsbildes aufzuzählen und verweisen im übrigen auf die ausgezeichnete Bearbeitung des Problems von *Wagner* in den „Ergebnissen der Inneren Medizin und Kinderheilkunde“ 1937.

Danach wird als Ursache der Glykogenspeicherkrankheit folgendes angenommen:

1. Diastasemangel bzw. Fehlen des diastatischen Fermentes (*Schönheimer*).
2. Räumliche Trennung der Diastase vom Substrat durch Änderung des kolloidalen Zustandes der Leberzelle (*Lesser, Meythaler*).
3. Pathologische Glykogenzusammensetzung (*Kimmelstiel, Schönheimer*).
4. Vermehrter Schutz des Glykogens (*Unshelm*).
5. Fermentgift (*Kimmelstiel*).
6. Fehlen eines Faktors, der das Glykogen normalerweise aus einer hypothetischen Bindung löst, um es für Diastase angreifbar zu machen (*Beumer*).
7. Innersekretorische Entgleisung: a) Hyperinsulinismus (*Wagner, Parnas, Neuteboom*). b) Hypophysenfunktionsstörung (*Lucke, Hildebrand*). c) Schilddrüsenunterfunktion (*Hertz, Biedermann, Jeckeln*). d) Zurücktreten des sympathisch-adrenalen Apparates gegenüber seinen Gegenspielern (*Loeschke*, in neuester Zeit vor allem *Stegmund*, der Schilddrüse und Nebennieren in einem winterschlafähnlichen Zustand antraf).
8. Vitamin A-Mangel (zitiert nach *Wagner*).
9. Ontogenetische Entwicklungshemmung des Mesenchyms bezüglich der Glykogenmobilisierungsfähigkeit (*v. Creveld* und *Loeschke*).

Die nachfolgenden Untersuchungen sind fermentchemische Analysen an verschiedenen Organen eines typischen Falles von Glykogenspeicherkrankheit. Im Rahmen einer solchen Untersuchung kann es nicht in unserer Absicht liegen, kritisch Stellung zu den einzelnen Hypothesen

über das Wesen der Glykogenspeicherkrankheit zu nehmen. Wir begnügen uns deswegen damit, die wesentlichsten Versuche und ihre Ergebnisse aufzuzeigen, und in ihrer Bedeutung für das Krankheitsbild zu diskutieren.

Experimenteller Teil.

Wir hatten in jüngster Zeit die Gelegenheit durch die Freundlichkeit von Prof. *Siegmund* in den Besitz der Organe einer Glykogenspeicherkrankheit zu kommen und eine Bearbeitung derselben vom chemischen und fermentchemischen Standpunkt auszuführen.

Es handelt sich um Leber, Milz und Niere sowie Muskel eines $3\frac{1}{2}$ jährigen Knaben, bei dem die Diagnose Glykogenspeicherkrankheit klinisch und autoptisch gesichert ist. Nach den Anschauungen von *Unshelm* würde man den genannten Fall zu den frühkindlichen Typen von Glykogenosis rechnen.

Aus der uns von der Kinderklinik freundlicherweise zur Verfügung gestellten Krankengeschichte entnehmen wir folgendes:

Familienanamnese: o. Bes., insbesondere keine Stoffwechselkrankheiten in der Familie. Eine gesunde Schwester.

Eigenanamnese: Geburt normal, Geburtsgewicht $5\frac{1}{2}$ Pfund. Bis zum 6. Monat gute Entwicklung. Dann fiel den Eltern auf, daß der Leib immer dicker wurde, deswegen im Februar 1936 in Beobachtung der Kinderklinik gewesen. Keine Infektionskrankheiten.

Jetzt: Auffallend starker Bauchumfang (67 cm gegenüber 55 cm Brustumfang), Leber bis $2\frac{1}{2}$ Querfinger oberhalb der Symphyse palpabel, von derber Konsistenz; Leber reichte weit nach links herüber, so daß Milz nicht sicher palpabel. Keine Struma. Länge des Kindes lag ungefähr 25 cm unter Altersollgröße, Gewicht dem Alter entsprechend. Dünne, fast atrophische Extremitäten. Nüchternblutzucker 72 mg-%, Gesamtcholesterin im Serum mit 303 mg-% erhöht. Keine Glykosurie, keine Acetonurie. Urin: Eiweiß +, reichlich Leukocyten und Erythrocyten, Gallenfarbstoffe negativ.

Bei der Aufnahme bestand noch hohes Fieber und ein Drüsenabsceß im rechten Kieferwinkel. Die Atmung war erschwert, es trat Stauungsbronchitis auf und nach einigen Tagen trat der Exitus unter den klinischen Erscheinungen eines Lungenödems ein.

Wie wir dem Sektionsprotokoll (Obduzent Dr. *Zinck*) entnehmen können, bot sich folgender Befund: Glykogenspeicherkrankheit. Allgemeine Abzehrung. Subakute Dilatation des Herzens. Mäßiges chronisches Emphysem. Vereiterter taubeneigroßer Absceß der rechten Halslymphdrüsen bei akuter beiderseitiger Tonsillitis. Gehirnödem. Großes Pankreas (23 g) ohne makroskopische Adenome. Stauungsinduration der Milz (135 g) mit abgeheiltem Infarkt. Keine Herzvergrößerung. Geringer Ascites. Zwerchfellhochstand. Riesig große Leber (2050 g) von schwach rötlich bis lehmgelber Farbe, Oberfläche leicht gerunzelt ohne grobe Höckerung; Lobus caudatus und quadratus mächtig vergrößert. Beim Schneiden ist die Leber sehr fest, fast knirschend. Vollständiger Umbau mit kleinknotigen Hyperplasien, dazwischen graurötliches Gewebe, das manchmal noch Läppchen und Zentralvene aufweist. Beide Nieren recht groß (je 49 g), fühlen sich fest an. Fettkapsel mächtig entwickelt. Faserkapsel leicht abziehbar. Oberfläche hinten düster-rot, an den aufliegenden Stellen gelb-grau, trüb-grau-rote fleckige Rinde mit Stich ins Bräunliche, scharf abgesetzt gegen die im oberen Teil stark blutgefüllten Papillen, keine herdförmigen Einlagerungen.

Nach der pathologisch-anatomischen Analyse handelt es sich also um eine echte Glykogenspeicherkrankheit, bei der eine Glykogenspeicherung vor allem der Leber, aber auch der Niere, der Muskulatur, des Herzens und des Gehirns vorlag.

Der Aufarbeitungsplan für unsere Untersuchungen war folgender:

1. *Glykogenbestimmung* der Leber im Nativorgan und in der Trockensubstanz.
2. *Autolyseversuche* im Eisschrank: der Leber im fein zerriebenen Zustand; der Leber in Stückenform; des Leberbreies + Trypsin (*Grübler*).
3. *Fermentansätze* mit Trockenpulvern der Organe.
4. *Vergleichsanalyse* mit Normalleber.

1. *Glykogengehalt der Glykogenspeicherleber.*

Die Glykogenbestimmung wurde nach den Angaben von *Pflüger* durchgeführt und das Rohglykogen durch Umfällen gereinigt, wobei es sich herausstellte, daß das Reinglykogen 82% des Rohglykogens war.

Der Glykogengehalt der vorliegenden Leber an Reinglykogen betrug 11,37% des Frischorgans; umgerechnet auf Trockenorgan macht das 38,6% Glykogen im Organpulver aus.

Dieser hohe Glykogengehalt reiht sich in die in der Literatur angegebenen Werte zwanglos ein und ist noch höher als der von *v. Gierke* erstmalig veröffentlichte Wert (10,43% bzw. 33,72%).

2. *Eisschrank-Autolyseansätze.*

Entgegen dem in der Literatur vorwiegend geübten Verfahren, die Leber ohne jeden Zusatz im Eisschrank sich selbst zu überlassen, haben wir das Organ entweder klein zerschnitten oder mit Quarzsand zu einem Brei verrieben, mit einer genügend großen Menge eines 1/15 mol. Phosphatpuffers (p_H 6,9) versetzt, um die bei den Eisschrankversuchen mit Leber allein auftretenden autolytisch bedingten p_H -Verschiebungen zu vermeiden, die in das diastatische Geschehen unkontrollierbar hemmend eingreifen. Das war um so mehr notwendig, als sich in den letzten Jahren herausgestellt hat, daß die Diastasetätigkeit an ein bestimmtes p_H -Optimum gebunden ist, das für die Leber um 7,0 herumliegt.

Die einzelnen Ansätze wurden folgendermaßen bereitet:

Zu je 100 g bzw. 50 g Leber wurden 100 ccm des genannten Phosphatpuffers zugesetzt — dem zweiten Ansatz außerdem noch 3 g Trypsin — und in den Eisschrank gebracht (+5° C). Nach 24, 48 und 70 Stunden wurden in einer aliquoten Menge Flüssigkeit der Rest-Stickstoff- (Rest-N-) und Zuckergehalt bestimmt. Nach Entnahme der letzten Probe wurde in dem Gesamtansatz der Glykogenrest bestimmt.

Die Motivierung für die einzelnen Ansätze ist folgende:

Es sollte zwischen dem Stückenleberansatz und dem Leberbreiansatz vergleichend die Intensität des diastatischen Glykogenabbaues untersucht werden, um so Stellung zu der Frage nehmen zu können, ob die

grob-räumliche Trennung von Glykogen und Ferment etwa die Ursache des mangelhaften Glykogenabbaues in der Glykogenspeicherleber ist.

Der Ansatz mit Trypsin wurde unter der Vorstellung angesetzt, daß das tryptische Ferment bei dem diastatischen Glykogenabbau unter Umständen eine entscheidende Rolle spielt, sei es, daß das Glykogen aus einer Eiweißbindung befreit oder Hemmungskörper von Eiweißcharakter beseitigt werden. Technik und Ergebnisse der Ansätze fassen wir kurz in Tabelle 1 zusammen.

Tabelle 1.

	Versuchsordnung	Glykogen- ausgangs- werte in g-%	Glykogen- rest nach 70 Std. in g-%	Verdautes Glykogen in g-%
Ansatz I	100 g mit Quarzsand verriebene Leber + 100 ccm Phosphatpuffer (pH 6,9)	11,37	7,25	4,12
Ansatz II	50 g Leberbrei + 100 ccm Puffer + 3 g Trypsin	11,37	Spuren	etwa 11,37
Ansatz III	50 g Stückenleber + 100 ccm Puffer	11,37	6,63	4,74

Besprechung der Tabelle.

Im Gegensatz zu den Feststellungen anderer Autoren, die in Eis-schrankversuchen überhaupt keine diastatische Glykogenzersetzung in der Glykogenspeicherleber finden, stellen wir in allen Ansätzen *übereinstimmend einen sehr ins Gewicht fallenden Glykogenabbau* fest. Das liegt offenbar daran, daß wir mit Pufferzusatz gearbeitet haben und dadurch einmal ein günstigeres Reaktionsmilieu für das diastatische Geschehen schufen, ein andermal aber auch eine Verdünnung des Fermentansatzes herbeiführten, die für die Fermenthemmung durch andere Verbindungen (Eiweiß s. unten) von Bedeutung ist. Einwandfrei kann dann durch den Vergleich von Ansatz I und III gezeigt werden, daß eine räumliche Trennung von Ferment und Substrat mit großer Wahrscheinlichkeit keine Rolle für die diastatische Minderleistung in der Glykogenspeicherleber darstellt. Die deutliche Steigerung des Glykogenabbaues im Leberstückenansatz ist wohl nur durch stärkere Verdünnung des Ansatzes III zu erklären.

Überraschend ist der *große Glykogenumsatz* in dem Versuch *mit Trypsinzusatz*. Das kann wegen des deutlichen Gehaltes des Trypsins an Diastase durchaus in dem Sinne von *Unshelm* gewertet werden, daß diastatisches Ferment anderer Herkunft das Glykogen der Glykogenspeicherleber stärker angreift. Dieser Deutung möchten wir indes auf Grund aller unserer anderen Versuchsergebnisse und aus dem Vergleich zwischen der

Tabelle 2.

Zeit nach Stunden	Ansatz I (zerriebene Leber)		Ansatz II (Leber + Trypsin)		Ansatz III (Stückenleber)	
	Zucker in g-%	Rest-N in g-%	Zucker in g-%	Rest-N in g-%	Zucker in g-%	Rest-N in g-%
0	0,201	0,125	0,756	0,137	—	—
24	0,317	0,133	1,242	0,192	—	—
48	0,740	0,168	2,040	0,366	—	—
70	0,803	0,226	2,360	0,450	1,786	0,250

Eiweiß-Autolysekurve (Rest-N-Zuwachskurve) und der Zuckerzuwachskurve (s. unten) die Erklärung entgegenstellen, daß im Trypsinansatz die *tryptische Verdauung entscheidende Bedeutung für die Wirkung des diastatischen Fermentes hat.*

Wir haben nämlich außer den Glykogenrestbestimmungen fortlaufend während der Dauer des Eisschrankversuches, wie anfangs angedeutet, Zuckeranalysen (Reduktionswertbestimmungen nach *Hagedorn-Jensen*) und Rest-N-Bestimmungen nach 24, 48 und 70 Stunden durchgeführt. In Tabelle 2 sind die auf 100 g Leber berechneten Analysenwerte aufgezeichnet (Versuchsordnung s. Tabelle 1). Graphische Darstellung des Versuches s. Abb. 1.

Besprechung der Kurven.

Ansatz I ergibt in der Zeit von 24 Stunden im Gegensatz zu *Ansatz II* (mit Trypsin) keinen ins Gewicht fallenden Rest-N-Zuwachs, und auch der Glykogenumsatz zeigt in dem trypsinfreien Versuch, verglichen mit den späteren Glykogenumsätzen desselben Versuches, keinen merklichen Anstieg, während in dem Trypsinleberansatz eine gewaltige Glykogenzerstörung sich anbahnt. Innerhalb der nächsten 24 Stunden ändern sich in dem *Ansatz I* (ohne Trypsin) die Verhältnisse grundsätzlich, insofern als mit

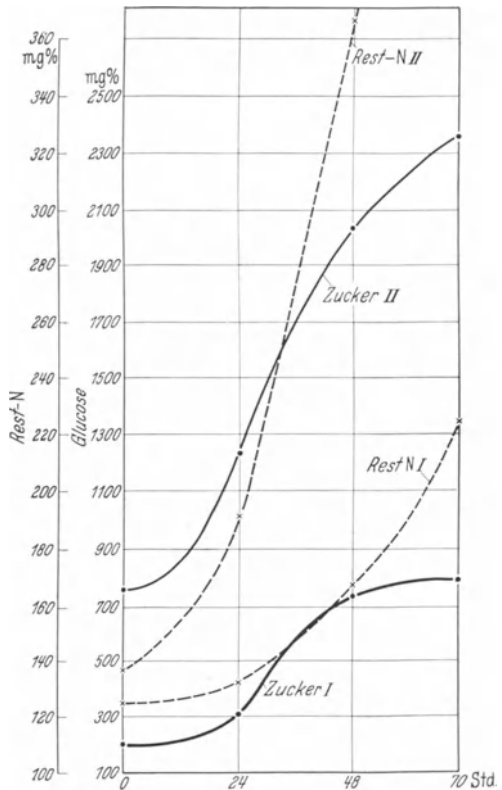


Abb. 1. Glykogenspeicherleber: Autolyseversuch im Eisschrank. Vergleich der diastatischen und tryptischen Wirkung. I. Leber allein, II. Leber + Trypsin.

raschem Rest-N-Anstieg ein mehr als 100%iger Zuckerzuwachs erfolgt. Diese gleichartige Hemmung von tryptischer Autolyse und Glykogenabbau sind wir geneigt als Ausdruck dafür zu werten, daß beide Prozesse irgendetwas miteinander zu tun haben, und zwar in der Weise, daß der tryptische Abbau möglicherweise Hemmungskörper von Eiweißcharakter wegschafft, die sich im Sinne einer Antidiastase so auswirken, wie wir das vom Antitrypsin bei der tryptischen Verdauung kennen. In letzterem Falle sind es nach den Feststellungen der Literatur und umfangreichen Untersuchungen von *Chrometzka* Eiweißkörper von Globulincharakter, die die Entfaltung des tryptischen Fermentgeschehens verhindern bzw. verzögern.

Ob diese Auffassung im einzelnen stimmt, ist zunächst nicht wichtig. Auf jeden Fall zeigt schon dieser Eisschrankansatz, daß der *diastatische Glykogenabbau auch in der Leber des Glykogenspeicherkrankten möglich ist und mit der Zeit zu erheblichen Glykogenumsätzen führt, also lediglich eine Anfangshemmung* aufweist, die wir späterhin in allen unseren Fermentansätzen wiedergefunden haben und die damit eine Gesetzmäßigkeit darstellt und für die Erklärung des abwegigen Chemismus in der Glykogenspeicherkrankheit entscheidende Bedeutung zu haben scheint. Sie ist in dieser Form erstmalig von uns beobachtet worden und soll im Folgenden Gegenstand ausgedehnter Untersuchungen sein.

3. Fermentansätze.

Um tiefer in das fermentchemische Geschehen bzw. die Fermentpathologie der Glykogenspeicherkrankheit einzudringen, haben wir die Organe des uns zur Verfügung stehenden Falles nach der Methode von *Waldschmidt-Leitz* mit Aceton, Acetonäther und Äther entwässert, pulverisiert und gesiebt. Auf diese Weise haben wir Leber, Milz, Muskel und Niere des Falles in einen konservierbaren Zustand gebracht, der es gestattet, auf lange Sicht hin reproduzierbare Fermentansätze durchzuführen. Außerdem bot dieses Verfahren noch den Vorteil, daß das Glykogen möglichst wenig denaturiert wurde, d. h. aus seiner hypothetischen chemischen Bindung oder physikalischen Adsorption an Eiweiß nicht herausgedrängt wurde. Alle so gewonnenen Organpräparate waren schneeweiß. Von diesen Organpulvern machten wir zunächst folgende Ansätze:

Je 100 mg (auf der analytischen Waage gewogen) von Leber-, Milz-, Muskel- und Nierenpulver wurden in dickwandigen, sterilisierten Reagenzgläsern mit 1 ccm 1/15 mol. sterilisiertem Phosphatpuffer (p_H 6,9) und 5 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung versetzt, gut umgeschüttelt und nach Entnahme von je 0,1 ccm Flüssigkeit zur Erlangung des Ausgangsreduktionswertes (Mikromethode nach *Hagedorn-Jensen*) in den Brutschrank gestellt (+ 37,0° C). Um auch bakterielle Einflüsse von außen auszuschalten, wurde jeder Ansatz mit Toluol überschichtet, das den Fermentprozeß absolut nicht störte. Nach 3, 6, 9, 12 usw. Stunden wurden jeweils 0,1 ccm Flüssigkeit zu Reduktionsanalyse entnommen, nachdem der Ansatz gleichmäßig aufgeschüttelt war. Die Reduktionswerte der einzelnen Ansätze in den angegebenen Zeiten sind in Tabelle 3 aufgeführt und bedeuten Grammprozent

Tabelle 3.

Zeit nach Stunden	Leber Zucker in g-%	Milz Zucker in g-%	Muskel Zucker in g-%	Niere Zucker in g-%	NaCl/Puffer Zucker in g-%
0	0,014	0,010	0,020	0,020	0,008
3	0,025	0,012	0,043	0,022	0,002
6	0,079	0,022	0,047	0,032	0,002
9	0,154	0,041	0,065	0,034	0,003
12	0,191	0,043	0,070	0,036	0,003
24	0,292	0,048	0,088	0,054	0,008
48	0,432	0,063	0,115	0,065	0,008
78	0,510	0,070	0,127	0,074	0,007
96	0,527	0,101	0,154	0,093	—
120	0,563	0,090	0,159	0,172	0,008

Glucose nach *Hagedorn-Jensen*. (Die in Spalte 6 aufgezeichneten Werte rühren von einem Leerversuch her und dienen uns zur Kontrolle sauberen Arbeitens. Es mag hier darauf hingewiesen werden, daß in allen folgenden Fermentansätzen zu demselben Zwecke, nämlich zur Eigenkontrolle, Leerversuche angestellt wurden. Sie lassen sich aus den angeführten Tabellen unschwer erkennen).

Ergebnisse.

Wenn man zunächst einen Blick auf die Höhe des Umsatzes wirft, so sieht man, daß der Glykogenvorrat in der Leber den in den anderen Organen um ein Mehrfaches übertrifft. Mengenmäßig bezüglich des Glykogengehaltes folgen dann die Niere, der Muskel und schließlich die Milz.

Bei Betrachtung des Reaktionsablaufes, den wir zweckmäßigerweise an Hand einer graphischen Darstellung (Abb. 2) erklären, ergibt sich für die einzelnen Organe folgendes:

a) *Leber*: Innerhalb der ersten 3 Stunden wird praktisch kein Glykogen umgesetzt. Erst zwischen der 3. und 6. Stunde kommt die diastatische Fermentreaktion in Gang.

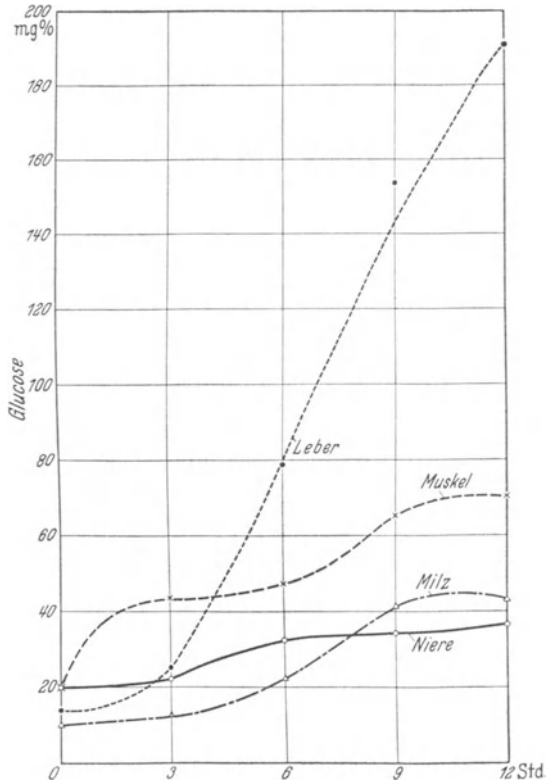


Abb. 2. Diastatischer Abbau des Organ-Glykogens beim Glykogen-Speicherkind. (Organpulver im Brutschrank unter optimalen Reaktionsbedingungen.)

b) *Milz*: Der Reaktionsablauf ist hier besonders zögernd, die Reduktionswerte nach Fertigstellung des Ansatzes und 3 Stunden nach Einwirkung der Diastase sind praktisch völlig gleich. Auch zwischen der 3. und 6. Stunde kommt eine nennenswerte Diastasewirkung nicht auf, erst von der 6. Stunde an kommt es zur Ausbildung einer für eine monomolekulare Reaktion charakteristischen Kurvenform.

c) *Niere*: Die Verhältnisse des Kurvenablaufes entsprechen den soeben erörterten Verhältnissen bei der Milz.

Zusammenfassend läßt sich für Leber, Milz und Niere eine primäre, eindrucksvolle, über Stunden sich erstreckende Hemmung des diastatischen Glykogenabbaues feststellen, die wir in diesem Ausmaße nur dem möglichst wenig denaturierten Eigenglykogen der Organe gegenüber feststellen können.

d) *Muskel*: Für den Muskel liegen die Verhältnisse erwartungsgemäß etwas komplizierter. Schon der abnorm unruhige Verlauf der Kurve weist mit Deutlichkeit darauf hin, daß ein großer Teil der primär auftretenden Reduktionsprodukte nicht aus dem Glykogen stammt, sondern daß es sich dabei um Zerfallsprodukte anderer Reaktionsabläufe (Nucleotidspaltung usw.) handelt. Die ausgesprochene Abflachung der Kurve zwischen der 3. und 6. Stunde scheint aber in demselben Sinne zu sprechen wie die eben erörterten Hemmungsreaktionen in den übrigen Organen dem Eigenglykogen gegenüber.

Mit der Beobachtung dieses Hemmungsphänomens des diastatischen Glykogenabbaues in den ersten 3—6 Stunden der Ansätze war die Fragestellung sofort in folgende Richtung gedrängt: *Ist die Hemmung Ausdruck eines besonderen Glykogenschutzes des Eigenglykogens gegen den Angriff des diastatischen Fermentes oder liegt die Diastase der Glykogenspeicherorgane in einer inaktiven Form vor?* Der einfachste Weg zur Klärung dieser Alternative war die Wiederholung der Fermentansätze mit Zusatz anderer Substrate. Als solche wählten wir: Stärke, käufliches Glykogen (Glykogen k) und das durch die Aufarbeitung nach Pflüger denaturierte, aus der Leber des kranken Kindes gewonnene Eigenglykogen (Glykogen e).

Die Ansätze wurden übereinstimmend folgendermaßen durchgeführt: 100 mg Organpulver + 1 ccm 1/15 mol. Phosphatpuffer + 5 ccm 1%iger Stärkelösung. Die Stärke (wie auch die später verwandten Glykogenarten) war in steriler physiologischer Kochsalzlösung gelöst, um so eine gleichbleibende NaCl-Konzentration zu erhalten, die für die diastatische Wirkung von Bedeutung ist. Die Ansätze wurden wieder mit Toluol überschichtet und in den Brutschrank gebracht. Ergebnisse in Tabelle 4.

Die *Tabelle 4* zeigt nunmehr ein ganz anderes Bild als die *Tabelle* beim vorangegangenen Versuch ohne Substratzusatz (graphische Darstellung s. *Abb. 3*): Am ausgiebigsten fermentiert das Nierenpulver die Stärkelösung; Milz, Muskel und Leber sind, gemessen an dem 24stündlichen Umsatzeffekt, gleich in ihrer diastatischen Kraft. Dagegen zeigt der

Tabelle 4.

Zeit nach Stunden	Leber Zucker in g-%	Milz Zucker in g-%	Muskel Zucker in g-%	Niere Zucker in g-%	Stärke/NaCl Zucker in g-%
0	0,066	0,066	0,066	0,066	0,036
3	0,122	0,173	0,209	0,310	—
6	0,197	0,259	0,290	0,415	0,036
9	0,234	0,302	0,354	0,517	—
12	0,316	0,408	0,422	0,543	—
24	0,508	0,526	0,500	0,638	0,047
32	0,572	0,600	0,554	0,757	—
50	0,667	0,674	0,745	0,924	—
72	0,835	0,771	0,603	0,805	0,056

Reaktionsablauf von 0—24 Stunden wiederum Besonderheiten bezüglich der Wirkung der Leberdiastase.

Während Niere-, Milz- und Muskelansätze von vornherein ihre volle diastatische Kraft entfalten und so parabelförmige Kurven erzeugen, läuft der diastatische Umsatz der Leber deutlich langsamer an. Es kommt scheinbar bei der Leber auch eine

Fermenthemmungskurve zustande, die aber weniger ausgesprochen ist als in den Ansätzen mit Glykogen. Auf jeden Fall ist eine sehr starke Verzuckerung nach Stärkezusatz feststellbar, und es will scheinen, als ob eine *nennenswerte Hemmung des Stärkeabbaues überhaupt nicht gegeben* ist und die Abweichung von der erwarteten Kurve nur dadurch zustande kommt, daß die Leber, wie wir schon beobachten konnten, jenseits der 9. Stunde ihre volle Spaltfähigkeit dem ihr anhaftenden Eigenglykogen gegenüber erlangt, so daß der zweite Teil der

Leberdiastasekurve von der 9. Stunde an eine Summationskurve für Glykogen- und Stärkeabbau ist. Zusammenfassend läßt sich zu diesem Versuch sagen, daß *alle Organe* des Glykogenspeicherkindes, soweit sie zur Untersuchung kamen, imstande sind, *reichlich und ungehemmt Stärke abzubauen*.

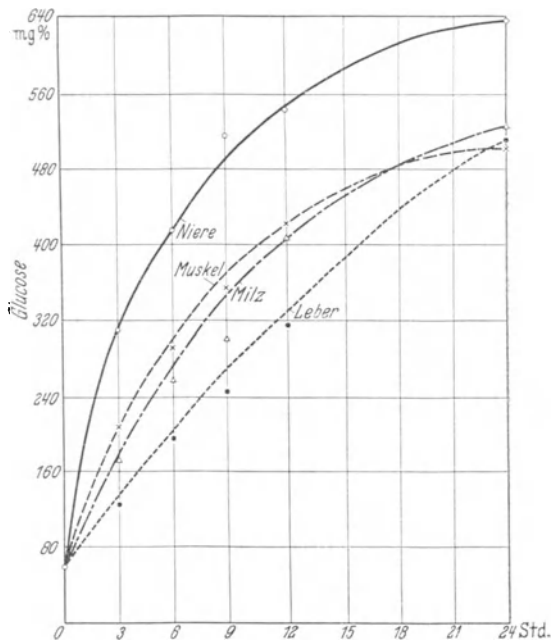


Abb. 3. Stärkediastatischer Effekt der Organpulver des Glykogen-Speicherkindes.

Tabelle 5.

Zeit nach Stunden	Leber Zucker in g-%	Milz Zucker in g-%	Muskel Zucker in g-%	Niere Zucker in g-%	Gl. k/NaCl Zucker in g-%
0	0,012	0,025	0,012	0,032	0,008
3	0,060	0,045	0,159	0,262	0,002
6	0,131	0,106	0,215	0,318	0,002
9	0,190	0,168	0,245	0,368	0,003
21	0,399	0,360	0,339	0,431	0,005
24	0,410	0,372	0,360	0,487	0,008
52	0,559	0,485	0,401	0,561	—
75	0,615	0,538	0,406	0,605	0,007
96	0,646	0,577	0,459	0,637	—

Nach diesen Ergebnissen war es notwendig, auch die Angreifbarkeit zugesetzten fremden Glykogens zu den Organpulvern des Glykogenspeicherkindes zu prüfen. Wir verwandten, wie schon früher kurz erwähnt,

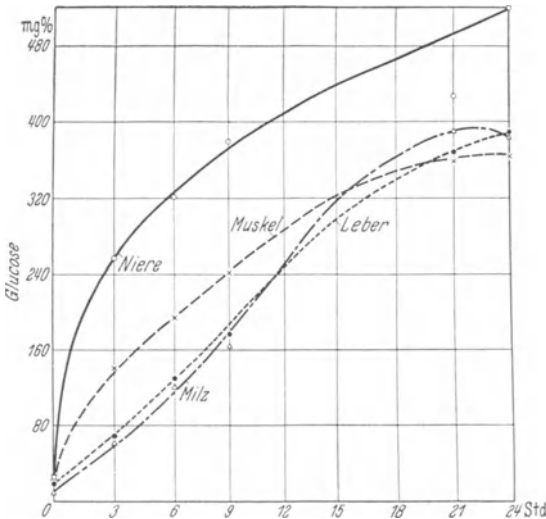


Abb. 4. Diastatischer Effekt der Organe (Trockenpulver) des Glykogenspeicherkindes auf käufliches Glykogen.

käufliches Glykogen (k) und eigenes aus der Glykogenspeicherleber isoliertes Glykogen (e). Die Technik des Ansatzes ist bekannt. Die mit Zusatz von käuflichem Glykogen gefundenen Werte haben wir in Tabelle 5 festgelegt.

Wie *Tabelle 5* (graphische Darstellung s. *Abb. 4*) zeigt, ist die Umsatzgröße mit Glykogen in allen Fermentansätzen niedriger als bei Stärke als Substrat; dagegen unterscheidet sich der Kurvencharakter von Niere und Muskel in nichts von dem bei den Stärkeansätzen. Etwas ausgeprägter aber als im Stärkeansatz erweist sich in dem Leber-Fremdglykogenansatz die schon oben erwähnte anfängliche Diastasehemmung, aber auch der Milzglykogenansatz zeigt jetzt ein dem Leberglykogenansatz analoges Verhalten.

Auch in diesem Versuch können wir den bei der Stärke besprochenen Summationseffekt als Erklärung für die scheinbare Hemmung anführen, da ja die Leber erst nach einer gewissen Zeit die volle Spaltbarkeit dem nichtisolierten Eigenglykogen gegenüber erhält.

Weiter führten wir noch den Versuch mit dem nach *Pflüger* extrahierten Eigenglykogen als Substrat durch, und zwar unter der Vorstellung,

daß dieses hinzugefügte Eigenglykogen bei etwa vorhandener *chemischer Verschiedenheit* im Aufbau auch andersartige Reaktionsabläufe zur Folge haben müßte (Tabelle 6).

Tabelle 6.

Zeit nach Stunden	Leber Zucker in g-%	Milz Zucker in g-%	Muskel Zucker in g-%	Niere Zucker in g-%	Gl. e/NaCl Zucker in g-%
0	0,019	0,017	0,019	0,025	0,003
3	0,070	0,065	0,141	0,259	0,002
6	0,132	0,124	0,197	0,321	0,002
9	0,179	0,168	0,243	0,382	0,005
21	0,372	0,392	0,363	0,430	—
24	0,396	0,394	0,368	0,522	—
52	0,531	0,471	0,378	0,578	—
75	0,592	0,524	0,384	0,580	0,010
96	0,621	0,526	0,422	0,620	—

Wie die Tabelle 6 eindeutig beweist, ist die Umsatzhöhe im Eigenglykogen-Fermentansatz völlig identisch mit den Umsätzen im Ansatz mit käuflichem Glykogen (Vergleich von Tabelle 5 und Tabelle 6).

Es erweist sich also durch die Fermentanalyse der beiden Glykogenarten als wahrscheinlich, daß das *Glykogen der Speicherleber nach der 2stündigen Behandlung mit heißer 60%iger Kalilauge identisch ist mit dem gewöhnlichen Glykogen*, das käuflich im Handel ist.

Was nun den Reaktionsablauf bei der Einwirkung der Organdiastasen nach Zusatz von „Eigen“glykogen angeht, so ist in diesem Ansatz analog dem mit käuflichem Glykogen *eine geringe Anfangshemmung zu sehen*. Das geht sowohl aus der kurvenmäßigen Darstellung des Leberansatzes hervor (in Abb. 6, s. unten) wie aus Berechnung der Reaktionskonstanten, die auf monomolekulare Reaktion berechnet (logarithmische Funktion), anfänglich größer werden, vom 6-Stundenwert an langsam aber stetig fallen (s. Tabelle 9).

Die oben beschriebene Gleichartigkeit des diastatischen Effektes bei Verwendung der verschiedenen Glykogenarten wurde auch bei Verwendung eines diastasehaltigen Trypsins und bei Benutzung einer Takadiastase gefunden (Tabelle 7). Es

Tabelle 7.

Zeit nach Stunden	1‰ Taka-diastase auf Gl. e ¹ Zucker in g-%	1‰ Taka-diastase auf Gl. k ² Zucker in g-%	1% Trypsin auf Gl. e ¹ Zucker in g-%	1% Trypsin auf Gl. k ² Zucker in g-%	1‰ Taka und 1% Trypsin = Kontrollen Zucker in g-%
0	0,015	0,010	0,022	0,024	0,006 und 0,007
1	0,027	0,034	0,0186	0,186	—
2	0,038	0,056	0,219	0,204	—
7	0,092	0,106	0,234	0,251	—
16	0,146	0,168	0,302	0,272	0,007 und 0,012
18	0,110	0,159	0,257	0,272	—
23	0,119	0,164	0,251	0,262	—
42	0,168	0,230	0,292	0,312	—
48	0,190	0,224	0,280	0,288	—
66	0,209	0,260	0,296	0,314	—
72	0,211	0,245	0,300	0,333	—
96	0,215	0,268	0,296	0,333	0,012 und 0,015
264	—	0,343	0,314	0,306	0,011 und 0,010

¹ „Eigen“-Glykogen. — ² Käufliches Glykogen.

erwies sich aus Vorversuchen als notwendig, eine 1 $\frac{1}{100}$ ige Takadiastaselösung und eine 1%ige Trypsinlösung zu nehmen, letztere nach Filtration.

4. Vergleichsuntersuchung des Glykogen- bzw. des Stärkeabbaues durch normale Leber und Leber des Glykogenspeicherkindes.

Bedeutungsvoll für die Erklärungsversuche der Glykogenabbau-Hemmungsreaktion der Leber des Glykogenspeicherkindes war natürlich die Durchführung analoger Versuche an „Normalleber“.

Durch die Freundlichkeit von Prof. *Siegmund* erhielten wir eine relative frische Leber eines 9jährigen Kindes, von der wir uns nach dem oben angegebenen Verfahren ein Organtrockenpräparat herstellten. Der Glykogengehalt der Leber war so gering, daß im Analysenansatz mit 50 g Lebersubstanz nur noch Spuren von Glykogen nachgewiesen werden konnten. Dementsprechend zeigte auch die Ver-zuckerungskurve des Leberpulvers (bei Verwendung von 100 mg Organpulver) ohne zusätzliches Substrat nur einen Zuckeranstieg von 5 mg-% auf 20 mg-% reduzierender Substanz (nach *Hagedorn-Jensen*) innerhalb 17 Stunden als Gipfelwert.

Mit dem so hergestellten Leberpulver wurden den obigen Ansätzen völlige analoge Fermentansätze mit dem nach *Pflüger* gewonnenen „Eigenglykogen“ der Glykogenspeicherleber und Stärke in 1%iger Lösung gemacht. Wir erhielten dabei Werte, die in Tabelle 8 aufgezeichnet sind.

Tabelle 8.

Zeit nach Stunden	Normale Leber			Glykogenspeicherleber	
	Leber + NaCl Zucker in g-%	Leber + Gl. e Zucker in g-%	Leber + Stärke Zucker in g-%	Eigenglykogen (nativ) Zucker in g-%	Stärke Zucker in g-%
0	0,005	0,017	0,039	0,014	0,066
3	0,007	0,059	0,115	0,025	0,122
6	0,010	0,101	0,148	0,079	0,197
9	0,017	0,119	0,199	0,154	0,234
17	0,020	0,154	0,308	—	—
21	0,014	0,184	0,360	—	—
24	0,014	0,213	0,387	0,292	0,508

Zum Vergleich haben wir in dieselbe Tabelle die Werte der analogen Ansätze mit der Glykogenspeicherleber eingefügt, so daß man die *Gleichartigkeit in der Wirkung auf Stärke* und den *Unterschied in der Wirkung auf Glykogen der Fermente der normalen und kranken Leber* erkennen kann.

Besprechung der Ergebnisse. Im Gegensatz zu dem Reaktionsablauf im Fermentansatz der Glykogenspeicherleber kommt der Glykogenabbau des Fermentansatzes mit normaler Leber rasch in Gang, bleibt aber später interessanterweise (jenseits der 9. Stunde) weit hinter dem Glykogenumsatz der Glykogenspeicherleber zurück. Der Stärkeabbau des normalen Leberpulvers ist fast *doppelt* so hoch wie im Glykogenansatz. Bei der kranken Leber liegen die Stärkeumsatzwerte in der Größenordnung der Stärkefermentation der normalen Leber; sinngemäß übertrifft

also der Stärkeabbau der kranken Leber in den ersten Stunden den des Glykogenansatzes um ein Mehrfaches.

Zum besseren Verständnis dieser Verhältnisse haben wir in der Abb. 5 die Zeitumsatzverhältnisse graphisch zur Darstellung gebracht.

In dem bisher Gesagten, d. h. aus allen Versuchen ging hervor, daß das Glykogen verschiedener Herkunft im Eisschrank- und im Brutschrankversuch von der Glykogenspeicherleber in einem Ausmaß angegriffen wird wie in der gesunden Leber. Auch auf Stärke als Substrat wirkt sich die Leberamylase der Glykogenspeicherleber un-

gehemmt aus. Die Glykogen- bzw. Stärkeumsätze sind sogar noch höher als in der gesunden Leber. Der einzige Unterschied in der Reaktionsweise der Glykogenspeicherleber ist, wie alle Kurven zeigen, die Verlaufsförmigkeit der Reaktion: Im Gegensatz zur normalen Leber und offenbar auch im Gegensatz zu dem Abbau der Stärke durch die Glykogenspeicherleber ist der Glykogenumsatz im Anfang der Glykogendiastase-

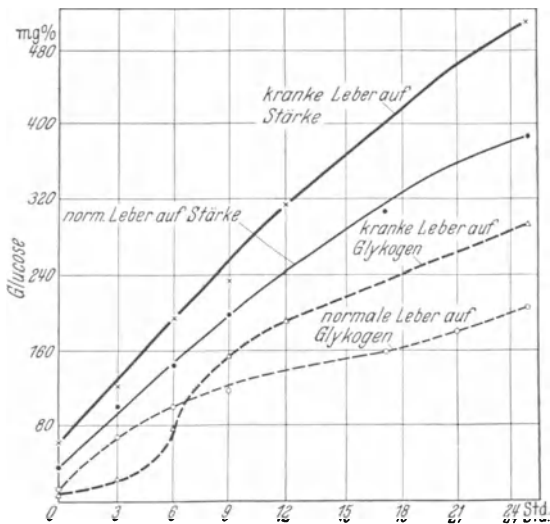


Abb. 5. Vergleich des diastatischen Effektes normaler und Glykogen-Speicherleber.

und zwar eindrucksvoll *nur gegenüber dem nativen Eigenglykogen*. Von vorneherein dürfte danach die Möglichkeit einer *besonderen Konfiguration* des in der Glykogenspeicherleber so massenhaft angeschoppten Glykogens („krankes“ Glykogen, *Schönheimer-Kimmelstiel*) in Wegfall kommen. Ebenso wenig kann aber von *Fermentmangel* die Rede sein. Auch p_H -Unterschiede scheiden als *Ursache des abwegigen Fermentchemismus* der Glykogenspeicherleber-Diastasen aus, da ja bei langdauernder Fortführung der Fermentanalysen die diastatische Fermentation erst richtig in Gang kommt, zu Zeiten also, wo die Gefahr der p_H -Änderungen durch autolytische Prozesse gegeben ist. Unsere, den Versuch abschließende p_H -Messungen nach 70 und mehr Stunden zeigten indes, daß eine nennenswerte p_H -Änderung in den Leberansätzen überhaupt nicht eingetreten war, daß also die Pufferungskapazität unseres Phosphatpuffers genügend groß war.

Diese immer wiederkehrende, charakteristische Anfangshemmung der Leberdiastase ließ es notwendig erscheinen, die *Reaktionskonstanten zu errechnen*, um die

Gesetzmäßigkeiten und die oben festgestellten Abweichungen vom Bekannten zahlenmäßig wiedergeben zu können. Für den vorliegenden Fall, wo es sich offenbar um monomolekulare Reaktionen handelt, errechnet sich die Reaktionskonstante aus der Formel $K_1 = \frac{1}{t} \cdot \log \left(\frac{a}{a-x} \right)$, wobei t die jeweilige Stundenzahl, a die Anfangskonzentration des Substrates und x die jeweils zu der Zeit t gehörende Umsatzmenge bedeutet. Im fermentkinetischen Geschehen zeigt bekanntlich eine „steigende“, d. h. stetig größer werdende Reaktionskonstante an, daß der Prozeß mit wachsender Zeit schneller verläuft, während „fallende“ Reaktionskonstanten das Gegenteil anzeigen. Eine steigende Reaktionskonstante (K_1) ist also der mathematische Ausdruck einer anfänglichen Hemmung. Besonders schön kommt das zum Ausdruck bei der Errechnung der K_1 -Werte für den Reaktionsablauf der in Abb. 2 (Tabelle 3) aufgezeichneten und schon besprochenen Kurven (K_1 -Werte s. Tabelle 9). Bei der Leber gilt das sogar bis zur 12. Stunde, erst von da ab fallen die K_1 -Werte; bei der Milz gilt das Gesagte bis zur 9. Stunde, während bei der Niere eigentümlicherweise die Verhältnisse zahlenmäßig nicht richtig erfaßbar sind, was wahrscheinlich an zu ungenauer Errechnung des a -Wertes der Niere liegt. (Die zur Errechnung der K_1 -Werte notwendige Substrat-Anfangskonzentration ließ sich durch Aufstellen von Proportionsverhältnissen gegenüber dem Leberansatz, der etwa 0,0385 g natives Eigenglykogen enthält, nur annähernd bestimmen).

Die K_1 -Werte des Muskelansatzes zeigen, daß hier nicht nur die Glykogenspaltung sondern auch andere, reduzierende Substanzen liefernde, Prozesse ablaufen (Nucleotidspaltung).

Ebenso finden wir bei der mathematischen Diskussion der Ansätze mit Eigen- bzw. käuflichem Glykogen einen anfangs einmal steigenden, später stetig fallenden K_1 -Wert, worauf wir schon bei der Besprechung der Tabelle 6 hinwiesen.

Tabelle 9.

Zeit in Stunden	Leber K_1	Milz K_1	Muskel K_1	Niere K_1	Leber + Gl. e K_1	Leber + Gl. k K_1
3	0,0046	0,0147	0,0130	0,0244	0,0058	0,0053
6	0,0077	0,0141	0,0144	0,0185	0,0060	0,0055
9	0,0107	0,0167	0,0106	0,0132	0,0054	0,0054
12	0,0102	0,0148	0,0130	0,0105	—	—
21	—	—	—	—	0,0050	0,0051
24	0,0083	0,0090	0,0086	0,0086	0,0041	0,0048

Tabelle 10.

Zeit nach Stunden	Normalleber/Glyk. e		Normalleber/Stärke	
	K_1	K_2	K_1	K_2
3	0,0086	0,41	0,0141	0,85
6	0,0076	0,37	0,0116	0,57
9	0,0052	0,25	0,0106	0,54
17	0,0043	0,21	0,0094	0,52
21	0,0042	0,21	0,0092	0,52
24	0,0041	0,22	0,0086	0,52

Durchaus im Sinne unserer Besprechung liegt die Tatsache, daß die K -Werte der Normalleber-Glykogen- bzw. Stärkeansätze schon von Anfang an fallen (Tabelle 10). Das will besagen, daß sich die Kurven einer parabolischen Form nähern, die bei dem Normalleber-Stärkeansatz geradezu ideal ist. Dies läßt

sich durch die Errechnung der Reaktionskonstante 2. Ordnung (K_2) — für die Normalleberansätze ist die Rechnung einmal durchgeführt — beweisen, die in diesem Falle eine wirkliche Konstante ist (s. Tabelle 10). $K_2 = \frac{1}{t} \cdot \frac{x}{a(a-x)}$.

Abb. 6 zeigt die Reaktionsabläufe *aller* Leberglykogenansätze und veranschaulicht die schon besprochene Verschiedenartigkeit des diastatischen Geschehens.

Zwangsläufig ergibt sich damit aus unseren Versuchsergebnissen eine andere *Erklärungsweise der Anfangshemmung der Glykogenspeicherleber-Diastase*:

Diese Diastase wird durch irgendwelche Stoffe, und zwar durch Eiweißbeimengungen — wie wir annehmen können — gehemmt. Daß

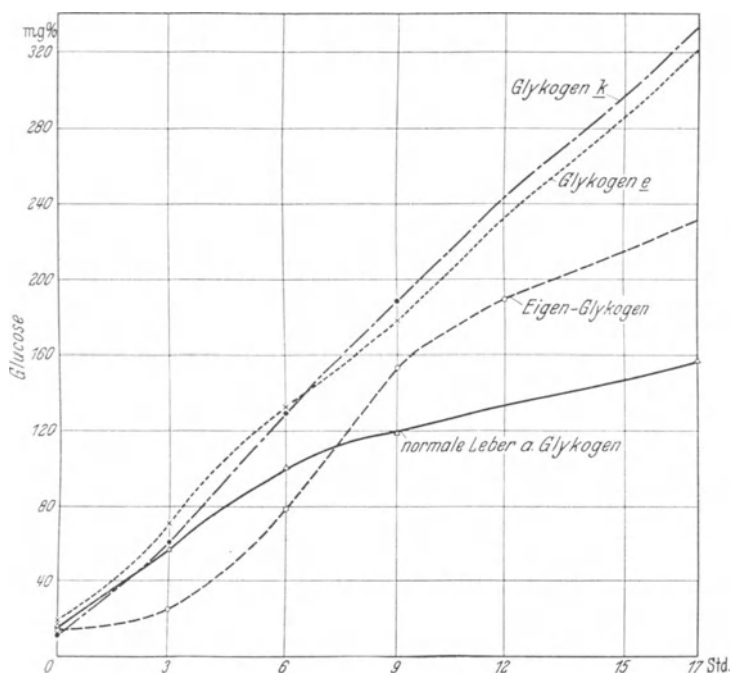


Abb. 6. Vergleich des diastatischen Reaktionsablaufes normaler Leber und der Glykogenspeicherleber auf käufliches Glykogen (*k*), denaturiertes (*e*) und natives Eigenglykogen (Eigenglykogen).

es sich dabei um eine Eiweißbindung des Glykogens der Glykogenspeicherleber handelt, deduzieren wir aus dem Trypsinversuch, bei dem in Übereinstimmung mit dem Autolyseversuch ohne Trypsin, Rest-N- und Zuckerzuwachs gleichsinnig verlaufen. Letztlich kommt bei Annahme einer besonderen Glykogenbindung auch keine andere Stoffgruppe als das Eiweiß in Frage, es sei denn, daß man eine andersartige Veresterung des Glykogens mit Phosphorsäure etwa annehmen wolle. Dagegen aber sprechen alle unsere Fermentreaktionskurven. Wir nähern uns damit der Auffassung von *Unshelm*, der als erster auf Grund seiner Versuche eine

pathologische Bindungsart des Glykogens und damit einen besonderen Schutz dieses Glykogens gegenüber der Diastase postulierte.

Wir sind der Meinung, daß wir durch unsere Versuche einen fermentchemischen Beweis dieser *Glykogenschutztheorie* erbracht haben. Damit stehen die fermentchemischen Befunde auch im besten Einklang mit den histologisch-anatomischen Untersuchungen von *Siegmund*, der eine besondere Lagerung und von der Norm abweichende Anordnung des Glykogens in der Zelle der Glykogenspeicherleber fand, so daß er aus seinen Bildern vom anatomischen Standpunkt aus den Schluß zog, daß dieses Glykogen der Glykogenspeicherleber etwas anderes als das normale Glykogen sein muß. Für die zahlreichen anderen Hypothesen zur Erklärung der Glykogenspeicherkrankheit sind unsere Versuchsergebnisse keine Stützen.

Was für ein Eiweiß, bzw. welche Eiweißverbindung hier vorliegen mag, müssen weitere Versuche zeigen. Sehr naheliegend wäre der Analogieschluß, daß diese Eiweißkörper ähnliche Struktur besitzen, wie die die tryptische Verdauung hemmenden Globuline. Auf jeden Fall scheint es uns nach den vorliegenden Ergebnissen der Literatur und eigenen Ergebnissen so zu sein, daß die Glykogenspeicherkrankheit keine Störung des Kohlehydratstoffwechsels im eigentlichen Sinne ist, sondern eine Entgleisung des Eiweißstoffwechsels.

Über die Ursache dieser Eiweißstoffwechselstörung können wir natürlich nichts aussagen. Jede Erörterung in dieser Richtung wäre spekulativ zu werten. In diesem Stadium der Erforschung der Glykogenspeicherkrankheit muß das Problem vom Kliniker in die Hand des Pathologen gegeben werden, und hier scheinen uns die Untersuchungen von *Siegmund* sehr bedeutungsvoll zu sein, der auf Grund seiner histologischen Analysen der innersekretorischen Organe zu der Erkenntnis kommt, daß das sympathische System: Hypophysenvorderlappen—Schilddrüse—Nebennieren, vielleicht infolge abwegiger Regulation des übergeordneten Hypophysenvorderlappens, gegenüber den parasymphathischen Inkretorganen Rückbildungserscheinungen aufweist, wie sie in der Natur physiologischerweise im Winterschlaf vorkommen. Auf diese Weise ist auch die Brücke geschlagen zu der Vorstellung, daß das Inselorgan im Sinne eines relativen oder absoluten Hyperinsulinismus eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der Glykogenspeicherkrankheit spielt.

Zusammenfassung.

Es wurden postmortale fermentchemische Untersuchungen an den Organen, insbesondere der Leber eines Falles von Glykogenspeicherkrankheit angestellt.

1. An Eisschrankanalysen konnte gezeigt werden, daß weder Mangel noch Fehlen diastatischen Fermentes vorliegt, sondern lediglich eine über Stunden währende Anfangshemmung der Fermentreaktion.

2. In Brutschrankversuchen, bei optimalen Reaktionsbedingungen wurde bewiesen, daß das im Organpulver enthaltene diastatische Ferment in der Lage ist, das noch gebundene native Eigenglykogen nach Überwindung der Anfangshemmung kräftig abzubauen. Hervorzuheben ist die bei der Leber besonders auffällige Anfangshemmung.

3. Bei Verwendung von Stärke als Substrat zeigen alle Organe einen fast ungehemmten Diastaseeffekt.

4. Gleiche Verhältnisse finden wir bei Verwendung des aus der kranken Leber dargestellten Eigenglykogens und bei Verwendung von käuflichem Glykogen als Substrat.

5. Das Eigenglykogen der Glykogenspeicherleber und das käufliche Glykogen sind nach dem Ausfall der Fermentanalysen offenbar chemisch identisch. Es konnte danach wahrscheinlich gemacht werden, daß die Hemmung des Glykogenabbaus durch Bindung des nativen Eigenglykogens an pathologische Eiweißkörper (Globuline?) bedingt ist.

Zum Schluß ist es uns eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. *Siegmund* für die freundliche Überlassung des Materials und des Sektionsprotokolls zu danken.

Literatur.

Chrometzka: Z. exper. Med. 69; 80 (1931). — *Gierke, v.*: Beitr. path. Anat. 99, H. 3 (1937). — *Neuteboom, J. J.*: Klin. Wschr. 1938 II, — *Wagner, R.*: Erg. inn. Med. 53 (1937).
