

Aus der Universitäts-Kinderklinik Königsberg (Pr)
Stellvertr. Direktor: Dr. med. habil. Ph. Bamberger

**Einblicke in den
Kohlehydratstoffwechsel durch das
Studium der Glykogenose.**

Von
Dr. Fridtjof Erben.

Als Habilitationsschrift
bei der hohen medizinischen Fakultät der Albertus-
Universität in Königsberg eingereicht und angenommen.

ISBN 978-3-662-27353-1 ISBN 978-3-662-28840-5 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-662-28840-5

Die zentrale Stellung, die dem Kohlehydratstoffwechsel bei allen energetischen Umsetzungen der lebenden Zellen zukommt, bedingt bei jeder krankhaften Störung des Kohlehydratstoffwechsels tiefgreifende Rückwirkungen auf den gesamten Organismus und verleiht dieser Gruppe von Leiden ein besonderes physiologisches und klinisches Interesse. Während sich dieses bis vor kurzem in der menschlichen Pathologie allein dem Diabetes mellitus zuwenden konnte, kennen wir seit etwa einem Jahrzehnt bei Kindern in der von *Gierkeschen* Krankheit eine zweite tiefgreifende Stoffwechselstörung der Kohlehydrate. Zwar hat sich die Literatur der letzten Jahre in erster Linie noch mit der Pathogenese dieses Leidens befaßt, doch haben unter anderem schon die ersten Beobachter eines glykogenkranken Kindes, *Parnas* und *Wagner* erkannt, daß sich hier eine Gelegenheit bot, Einblicke in die glykogenetische Wirkung verschiedener Nahrungsstoffe zu erhalten, wie sie bis dahin weder in der menschlichen Pathologie noch im Tierexperiment gegeben war. Wenn auch einige Besonderheiten, vor allem der spätere Ausgang in einen Diabetes mellitus, die nachträgliche Einordnung des von *Parnas* und *Wagner* beobachteten Falles in das Krankheitsbild der Glykogenose erschweren, so kann die Feststellung, daß dem Stoffwechsel ihrer Patientin keine verwertbaren Kohlehydratreserven zur Verfügung ständen und daß er hierin dem schweren Diabetes mellitus gleiche, auch heute noch für die Glykogenspeicherkrankheit als zutreffend gelten. Denn die enormen Glykogenablagerungen, die bei diesem Leiden vorkommen, zeichnen sich eben dadurch aus, daß sie für den Stoffwechsel der Patienten nicht verwertbar sind. Im Gegensatz zum Diabetes mellitus jedoch, so meinten *Parnas* und *Wagner*, und auch diese Feststellung kann für alle Glykogenosefälle gelten, war ihre Patientin nicht fähig, die fehlenden Kohlehydrate durch Neubildung aus den Eiweißbeständen des Körpers zu ersetzen. Für die Mobilisierung der Eiweißbestände des Körpers setze beim Diabetes mellitus eine kompensatorische Überfunktion der Schilddrüse ein, die bei dieser Patientin fehlte. Hieraus erklärten die Autoren die führenden Stoffwechselsymptome ihres neuen Krankheitsbildes, die in einem regelmäßigen Wechsel zwischen morgendlicher Nüchtern-

Hypoglykämie mit Ketonurie einerseits und alimentärer Hyperglykämie mit Schwinden der Ketosis am Tage andererseits bestanden. Da nun der Blutzucker aus körpereigenen Beständen in keiner Weise aufgefüllt werden konnte, war seine Höhe offenbar nur von der Zufuhr von außen einerseits und der Intensität der Verbrennungsvorgänge andererseits abhängig. Wurde er nicht durch Nahrungszufuhr ergänzt, so sank er sehr schnell auf damals nicht mehr feststellbare Werte ab. Diese Gelegenheit, die zuckerbildende Fähigkeit verschiedener Nahrungsstoffe bzw. Nahrungsbausteine durch Beobachtung ihres Einflusses auf die Höhe des Blutzuckers zu prüfen, haben *Parnas* und *Wagner* in systematischen Versuchen wahrgenommen. Hierbei konnten sie zeigen, daß bei ihrer Patientin Zufuhr von reinem Eiweiß in Form von Kalbfleisch, Erepton oder Gelatine, sowie von aliphatischen Aminosäuren ein erhebliches Ansteigen des Blutzuckers bewirken konnte, während eine reine Ölemulsion keine Wirkung auf den Blutzucker ausübte.

Diese Ergebnisse entsprechen durchaus den Erkenntnissen, die man am diabetischen Organismus gewonnen hatte. Nach allen klinischen und experimentellen Erfahrungen kann Zuckerbildung aus Fett höchstens stattfinden, wenn gleichzeitig Kohlehydrate zur Verbrennung bereitstehen. Dieser Umstand hat ja alle Versuche des direkten Nachweises einer Kohlehydratbildung aus Fett bis heute scheitern lassen.

Demgegenüber darf jedoch der indirekte Nachweis im diabetischen Organismus nach *Geelmuysen* als gelungen betrachtet werden. Seine Ausführungen, die sich in erster Linie auf die langfristigen Stoffwechselstudien *Petréns* und ähnliche experimentelle Untersuchungen am pankreasdiabetischen Hunde stützen, haben gezeigt, daß unter gewissen Umständen vom diabetischen Organismus weit mehr Zucker ausgeschieden wird, als durch Bestand und Zufuhr an Kohlehydraten und Eiweiß hätte gedeckt werden können. Da es sich jedoch hierbei nur um langfristige Versuche handelte, war ein Einblick in den zeitlichen Ablauf dieser Reaktionen bisher nicht möglich. Es mußte daher lohnend sein, die Thesen von *Geelmuysen* am glykogenkranken Organismus in kurzfristigen Versuchen nachzuprüfen, indem man in Anlehnung an das Vorgehen von *Wagner* und *Parnas* die Wirkung gleichzeitiger Zufuhr von Fett und Kohlehydrat auf den Blutzucker verfolgte.

Aber nicht nur die Zuckerbildung muß sich im glykogenkranken Organismus in besonders günstiger Weise studieren lassen, sondern auch der Verbrauch von Kohlehydraten. Als Aktivator der Glykolyse kommt vor allem das Adrenalin in Betracht, außerdem aber ist der stärkste Verbraucher von Kohlehydrat im Körper der arbeitende Muskel.

Wenn auch die Lehre von der Muskelphysiologie über die viel zu einfachen Vorstellungen eines unmittelbaren Zusammenhanges der Muskelkontraktion mit dem Zerfall von Laktazidogen, wie sie noch vor 10 Jahren auf Grund der klassischen Arbeiten von *Hill*, *Meyerhof* sowie *Emden*

und seiner Schule Geltung hatten, weit hinausgewachsen ist, so bleibt doch die Tatsache bestehen, daß im gesunden Organismus die Energie für die Leistung von Muskularbeit in erster Linie aus der Umsetzung von Kohlehydraten gewonnen wird und daß hierbei stets Milchsäure gebildet wird. Nur am isolierten Muskelpräparat konnte durch Vergiftung mit Jodessigsäure nachgewiesen werden, daß der Skelettmuskel auch ohne Milchsäurebildung noch eine Zeitlang fähig ist, Kontraktionen auszuführen. Ob jedoch die zum Wiederaufbau des Muskelglykogens aus der entstandenen Milchsäure erforderliche Energie nur durch Verbrennung eines aliquoten Teiles der Milchsäure oder auch durch direkte Fettverbrennung gewonnen werden kann, ist eine immer noch nicht entschiedene Frage. Sie hängt bekanntlich aufs engste mit der Frage zusammen, ob es eine Kohlehydratneubildung aus Fett gäbe. Denn es ist eine alltägliche Erfahrung, daß der Körper die durch Muskularbeit abgegebene Energie zum großen Teil durch Aufnahme von Nahrungsfett ersetzen kann.

Bei einem Leiden, bei dem die Kohlehydratreserven des Körpers der unmittelbaren Verwertung im Stoffwechsel entzogen sind, wie es bereits für die Glykogenspeicherkrankheit ausgeführt worden ist, mußten sich auch hier besondere Verhältnisse ergeben.

Bei der Seltenheit des Leidens, an dem die skizzierten Untersuchungen vorgenommen werden sollten, war es natürlich nicht möglich, diese an einer größeren Zahl von Patienten auszuführen. Es stand zuerst nur ein Fall von Glykogenose zur Verfügung. Ein günstiger Zufall hat uns Gelegenheit gegeben, die wichtigsten Befunde an einer zweiten Glykogenkranken über die im Anhang berichtet wird, nachzuprüfen und im wesentlichen zu bestätigen. Zunächst wird es nötig sein, durch einen kurzen Rückblick auf das, was wir bis heute von der Pathogenese der Glykogenose wissen, uns ein Bild darüber zu machen, wie weit wir bei den vorzunehmenden Untersuchungen ein typisches Verhalten erwarten dürfen und worin wir mit individuellen Unterschieden zu rechnen haben.

Zur Pathogenese der Glykogenose.

Anatomisch stützt sich die Diagnose Glykogenose der Bedeutung des Namens entsprechend auf die pathologischen Anhäufungen von Glykogen in bestimmten Organen. Die klinische Diagnose wird im wesentlichen durch die Feststellung des endogenen Kohlehydrathungers mit allen seinen Folgen, sowie der Vergrößerung derjenigen Organe, die besonders für Glykogenspeicherung in Frage kommen, also vor allem der Leber, bestimmt. Als Folgen des endogenen Kohlehydrathungers sind neben verhältnismäßig sehr selten auftretenden hypoglykämischen Anfällen die fast regelmäßig auftretende Wachstums- und Entwicklungshemmung, sowie die verschiedensten Zeichen inkretorischer Störungen und sekundäre Veränderungen in anderen Sektoren des Stoffwechsels, etwa des Fettstoffwechsels (*Beumer*) oder des Mineralstoffwechsels zu nennen.

Das Bindeglied zwischen der anatomischen und klinischen Diagnose bilden die experimentellen Studien über den Glykogenabbau (*v. Gierke, Schönheimer, Unshelm, Hertz*) in glykogenotischen Organen. Für die Aufgaben, die in der vorliegenden Arbeit gestellt sind, ist jedoch die Beantwortung der Frage nach den lokalen, ob cellulär-strukturellen oder fermentativen Ursachen für die Abbauehemmung des Glykogens von untergeordneter Bedeutung. Uns genügt zunächst die Feststellung der Abbauehemmung und des hierdurch entstehenden endogenen Kohlehydrathungers, auf dessen Vorhandensein sich die folgenden Untersuchungen stützen. Für die Beurteilung der Folgen des Kohlehydrathungers ist es jedoch entscheidend, welche Rolle die Drüsen mit innerer Sekretion hierbei spielen.

Es ist von verschiedener Seite versucht worden, die Glykogenabbauehemmung auf die Wirkung irgendeiner Drüse mit innerer Sekretion zurückzuführen. Während *Parnas* und *Wagner* bei ihrer Patientin, wie schon eingangs erwähnt, eine Unterfunktion des Inselorgans bei gleichzeitigem Ausbleiben einer kompensatorisch vermehrten Tätigkeit der Schilddrüse annahmen, glaubte *Junkersdorf*, gestützt auf Beobachtungen bei Glykogenmast durch lang dauernde Insulinbehandlung, eine Insulinüberproduktion für die Entstehung der Glykogenose verantwortlich machen zu können. Dieser Meinung hat sich neuerdings *Linneweh* angeschlossen. *Hertz* dagegen hat bei seinem Patienten unter Hinweis auf einen tierexperimentellen Befund von *Cushing* und *Tompson* die Vermutung ausgesprochen, daß die Hypophyse bzw. das Zwischenhirn einen maßgebenden Einfluß auf die Entstehung des Leidens haben könnte.

Da der Kohlehydratstoffwechsel auf alle Fälle sowohl vom Pankreas als auch von der Hypophyse beeinflußt werden kann, muß zu diesen Fragen vor Eingehen auf den experimentellen Teil unserer Arbeit Stellung genommen werden.

Überblickt man die verschiedenen Mitteilungen (s. a. Literaturverzeichnis B) über glykogenkranke Kinder, so findet man zunächst eine größere Anzahl von Fällen, zu denen auch unser Patient Ernst H. gehört, die ohne Zeichen irgendeiner einseitigen hormonalen Störung gleichmäßig im Wachstum zurückgeblieben sind und deren Körperformen frühkindliche Proportionen aufweisen. Ihr Charakter ist ausgeglichen, gutmütig und liebenswert. Ihr altersgemäß entwickelter Intellekt kontrastiert zu dem viel jüngeren Aussehen. Durch den regelmäßigen morgendlichen Kohlehydrathunger scheint ihr gesamter Stoffwechsel einer aufgezwungenen Hemmung zu unterliegen, die sich erst löst, wenn Kohlehydrate zur Verfügung stehen.

Diese Hemmung überträgt sich auch in großen Zügen auf den ganzen Konzern der Drüsen mit innerer Sekretion. Für die meisten derselben kann man bei diesen Kindern eher eine Unterfunktion wahrscheinlich machen. Der Zwergwuchs im Verein mit Hypoglykämie und Neigung zu alimentärer Hyperglykämie und Lipämie (*Beumer*) zeigt deutlich Parallelen zum hypophysären Zwergwuchs, wenn auch *Lucke* mit Recht die hypophysäre Genese der Kardinalsymptome der Glykogenose

ablehnt, da diese bei hypophysärem Zwergwuchs nicht vorkommen. Von einer Hemmung der Schilddrüsentätigkeit haben *Parnas* und *Wagner* gesprochen. Jedenfalls besteht kein Anhaltspunkt für eine Steigerung des Grundumsatzes; die in 3 Fällen gefundene vermehrte Sauerstoffzehrung dürfte anders zu klären sein, wie wir später sehen werden. Die hochgradige Empfindlichkeit gegen kleinste Dosen von Insulin spricht eher dafür, daß das Stoffwechsellgleichgewicht auf eine geringe eigene Insulinproduktion eingestellt ist; bei einer bestehenden Überproduktion von Insulin im Körper könnte ein kleiner Zuschuß von außen nicht so stark einwirken, da dann doch auch mit stärkeren Gegenregulationen im Körper gerechnet werden müßte.

Den Fällen ohne Anzeichen einseitiger inkretorischer Störungen, die *Unshelm* als hepatischen Infantilismus beschrieben hat, stehen aber nun zahlreiche Fälle mit Anhaltspunkten für Gleichgewichtsstörungen der verschiedensten Drüsen mit innerer Sekretion gegenüber.

So wurden anatomische Veränderungen am Pankreas in 2 Fällen beobachtet (*Unshelm, Faber*); der eine kleine Patient von *Unshelm* hat ähnlich wie der Fall *Siegl*, von *Parnas* und *Wagner*, der später in einen echten Diabetes mellitus überging, auf der Höhe der alimentären Hyperglykämie Zucker im Urin ausgeschieden.

Atrophie der Nebennieren wurde ebenfalls in 2 Fällen beschrieben (*v. Gierke, Kimmelstiel*).

Myxödem bestand in einem von *Hertz* und *Jeckeln* beschriebenen Falle, Sklerödem bei dem von *Bischoff* und *Putschar* beschriebenen Säugling, dagegen wurde in 3 anderen Fällen (*Hertz, Erben*) eine starke Steigerung des Grundumsatzes gefunden, die allerdings, wie wir später sehen werden, keineswegs ohne weiteres als Zeichen erhöhter Schilddrüsentätigkeit gedeutet werden kann.

Das Bild einer *Dystrophia adiposo genitalis* bestand in 2 weiteren Fällen (*v. Creveld, Schall*) und schließlich wäre noch das mehrfache Auftreten von Osteoporose und Rachitis zu nennen, die in Kombination mit besonders hochgradigem Zwergwuchs und angesichts der Resistenz gegen antirachitische Behandlung auch endokrinen Ursprungs sein dürften.

Können alle diese vielgestaltigen dyshormonalen Zustandsbilder der Funktionsstörung einer Hormondrüse untergeordnet sein? Da vereinzelt bei Glykogenose auch andere Symptome von Erbminderwertigkeit, wie z. B. Epilepsie beobachtet worden ist, könnte man vielleicht versucht sein, ein Zusammentreffen polyvalenter Erbschäden anzunehmen.

Die Vielgestaltigkeit hormonaler Gleichgewichtsstörungen läßt sich jedoch viel leichter verstehen, wenn man annimmt, daß von einem außerhalb des Konzerns der miteinander im Gleichgewicht stehenden inkretorischen Drüsen ein dämpfender Impuls kommt, der sich vielleicht zunächst über die Hypophyse auf alle Drüsen gleichmäßig ausbreitet. Es ist ohne weiteres verständlich, daß solche hemmenden Impulse von der Leber, bzw. vom gesamten Stoffwechsel ausgehen, wenn die Kohlehydrate „der Betriebsstoff des Lebens“, nicht in jedem Augenblick zur Verfügung stehen, sondern, sei es durch Fehlen eines Glykogendepots in der Leber (Lebercirrhose, Fettleber), sei es durch Unangreifbarkeit

der Glykogendepots (Glykogenose) bei jeder längeren Nahrungskarenz ein allgemeiner Gewebshunger eintritt. Daß in solch einem Falle das gesamte hormonale Drüsensystem regulierend mit eintritt, kann nur als selbstverständlich angesehen werden. Es wird hierbei zunächst in seinem inneren Gleichgewicht nicht gestört sein. Dies trifft für alle Fälle des einfachen, mehr oder weniger ausgeprägten Minderwuchses zu, für die somit die Bezeichnung „hepatischer Zwergwuchs“ (*Unshelm*), oder wegen der frühinfantilen Formen „hepatischer Infantilismus“ eine gewisse Berechtigung hätte. — Es ist aber ebenso verständlich, daß unter diesen besonderen Verhältnissen, unter denen das gesamte inkretorische System arbeitet, Gleichgewichtsstörungen innerhalb desselben häufiger auftreten können, als unter normalen Bedingungen.

So entwickelte sich das eine Mal im Falle Siegel (*Parnas* und *Wager*) aus einer mehr einseitigen Kompensation (einseitige Unterfunktion des Inselapparates) mit Nachlassen der ursächlichen fermentativen Störung ein Pankreas-Diabetes, wobei nicht ganz auszuschließen wäre, daß diese Entwicklung durch die Behandlung mit großen Schilddrüsendosen unterstützt worden ist; denn es ist bekannt, daß gelegentlich durch energische Thyroxinbehandlung ein Diabetes ausgelöst werden kann (*Tannhauser*, S. 291). Die übermäßige Hyperglykämie, die im Falle Siegel schon von Anfang bestand, dürfte aber auf eine schon vorgebildete einseitige Regulation hindeuten. Vielleicht hätte sich der kleine Patient R 2 von *Unshelm* in ähnlicher Weise entwickelt, wenn er am Leben geblieben wäre. In einem anderen Falle führt eine einseitigere Hemmung der Hypophyse zu dem eigenartigen Bilde der *Dystrophia adiposogenitalis*, oder zu dem mehr kachektischen osteoporotischen Typ des Falles H. (*Hertz* und *Biedermann*) oder gar zur extremen Ausbildung eines Myxödems bei einem Neugeborenen (*Hertz* und *Jeckeln*), bei dem es sich offenbar nicht um eine primäre Schilddrüsenstörung handelte.

Das so entwickelte Bild von der Pathogenese der Glykogenose stellt sich somit noch einmal zusammengefaßt so dar:

Die primäre Störung wird in Übereinstimmung mit der Mehrzahl der Autoren in einer verspäteten Entwicklung¹ der diastatischen Funktion in den Zellen der speichernden Organe, wahrscheinlich mit einer Verminderung der Konzentration der Diastase selbst gesehen. Der hierdurch bedingte periodische Kohlehydrathunger erzwingt eine kompensatorische, Wachstum und Stoffwechsel hemmende Unterfunktion des gesamten, von der Hypophyse her geleiteten endokrinen Apparates. Dieser befindet sich in der Mehrzahl der Fälle noch im inneren Gleichgewicht, kann es jedoch leichter als sonst, von individuellen Veranlagungen bestimmt, nach ein oder der anderen Seite verlieren, wodurch die Vielgestaltigkeit dyshormonaler Einschlüge in dem Gesamtbild der Glykogenose ihre zwanglose Erklärung findet. Es erscheint nicht erforderlich, die Wirkung einer besonderen hormonalen Dysfunktion der Leber für die Entstehung des „hepatischen Infantilismus“ anzunehmen. Anderer-

¹ Über Beziehungen der glykogenotischen Stoffwechselstörung zu dem Kohlehydratstoffwechsel bei Frühgeburten vergleiche v. *Gierke*, v. *Creveld*, *Hertz*, ferner auch *Bott*, sowie *Schretter* und *Nevinny*.

seits aber erscheint es schwer, die Vielgestaltigkeit der hormonalen Bilder zu erklären, wenn man die gestörte Funktion der Hypophyse oder einer anderen Hormondrüse an den Anfang der Pathogenese stellt.

Der heuristische Wert der geschilderten Anschauungsweise wäre darin zu suchen, daß die Aufmerksamkeit nicht nur auf die primäre Störung des Kohlehydratstoffwechsels als dem verbindenden Symptomenkomplex, sondern auch auf die Unterschiede zwischen den einzelnen Erscheinungsbildern der Glykogenose und den Reaktionsweisen Glykogenkranker gelenkt würde. Sieht man nämlich in diesen individuellen Unterschieden Auswirkungen sekundärer hormonaler Regulationen, so könnte das Studium derselben unter den besonderen Bedingungen der primären Kohlehydratstoffwechselstörung der Glykogenose wertvolle Einblicke in die Stoffwechselwirkung der einzelnen Drüsen mit innerer Sekretion zeitigen.

Krankengeschichte. 1. Ernst H.¹(Abb. 1), geb. am 9. 7. 32, stammt aus kinderreicher gesunder Familie. Er hatte sich im ersten Lebenshalbjahr normal entwickelt. Vom 6. Lebensmonat an begann der Knabe im Wachstum zurückzubleiben und sein Leib wurde zusehend dicker. Er lernte erst mit 3½ Jahren frei gehen. Periodenweise traten morgens Anfälle von Erbrechen, Kopfschmerzen und Krämpfen, offenbar hypoglykämischer Natur, auf, die sich zu Hause bis heute von Zeit zu Zeit wiederholen, während sie in der Klinik nie beobachtet worden sind. Am 23. 3. 36 wurde er erstmals in die Universitäts-Kinderklinik Königsberg eingewiesen und stand seither in unserer ständigen, teils stationären, teils ambulanten Beobachtung.



Abb. 1. Ernst H., 3 Jahre 8 Monate alt.

Aus dem Aufnahmebefund von März 1936 sei hier nur hervorgehoben, daß der Knabe um 8 cm kleiner war, als seinem Alter entspricht, bei entsprechendem Körpergewicht. Seine Proportionen waren frühkindliche, etwa einem 1—1½jährigen Kinde entsprechend. Pralle Wangenfettpolster mit Venektasien, ein kurzer Hals, ein rundlicher Rumpf mit stark aufgetriebenem Abdomen und verhältnismäßig grazilen Gliedmaßen gaben ihm sein besonderes Gepräge. Die Leber reichte bis zum Nabel, war glatt und fest. An den inneren Organen war sonst kein krankhafter Befund festzustellen, auch bestand kein Anhaltspunkt für eine besondere endokrine Störung, bis auf eine etwas auffallende Konfiguration der Sella turcica, die sich jedoch im Laufe eines Jahres nicht wesentlich änderte und nicht sicher als pathologisch angesprochen werden konnte.

¹ Ausführliche Mitteilung: *Erben und Küster*.

Im Morgenurin war bei Ernst stets Aceton und meist Spuren von Acetessigsäure nachweisbar, auch roch er fast immer morgens nach Aceton, während am Tage Urin und Atemgeruch frei waren. Der Nüchternblutzuckerwert bewegte sich bei 16 Bestimmungen zwischen 38 und 73 mg-%, ohne eine zeitliche Änderung in einem bestimmten Sinne aufzuweisen. Auch in der Reaktion des Blutzuckers auf Adrenalin bzw. auf Zuckergaben war während der ganzen Beobachtungszeit keine wesentliche Veränderung festzustellen. Es folgen hier einige Stoffwechselbefunde, die in der ersten Mitteilung noch nicht enthalten waren: Glykogengehalt

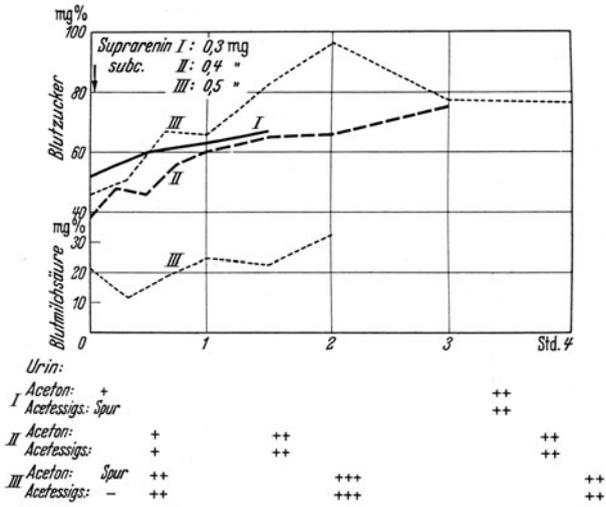


Abb. 2. Ernst H. Blutzucker und Acetonkörperausscheidung. I — nach 0,3 mg Suprarenin, 31. 3. 36; II — — — nach 0,4 mg Suprarenin, 31. 8. 36; III ····· Blutzucker, Blutmilchsäure und Acetonkörperausscheidung nach 0,5 mg Suprarenin, 15. 1. 37.

vom Gesamtblut, nüchtern bestimmt nach *Pflüger* aus 4 ccm Blut 23,9 mg-% (Vergleichswerte bei Gesunden sämtliche unter 20 mg-%, ein Diabetes 21 mg-%).

Glykogenausscheidung im Harn:

- 4. 2. 37 im 24 Stunden-Urin 1,62 mg-% = 8,1 mg
- 5. 2. 37 im 12 Stunden-Nacht-Urin . . . 2,40 mg-% = 4,3 mg
- im 12 Stunden-Tages-Urin . . . 3,91 mg-% = 5,3 mg
- in 24 Stunden 9,6 mg

Blutdiastase nach *Loeschke* 112 d bzw. 158 d (nüchtern). 3 Adrenalincurven mit verschiedenen Dosen zeigen verzögerten Blutzuckeranstieg (Abb. 2).

Diagnose: Glykogenose mit Infantilismus ohne inkretorische Gleichgewichtsstörung.

Ernst wurde durch längere Zeit von uns mit Präphyson¹ behandelt, das einen deutlichen Einfluß auf seine körperliche Entwicklung ausübte, nicht jedoch auf die Stoffwechselsymptome; allerdings war auch eine Einwirkung auf die Größe des Leibumfanges, sowie der Leber zu erkennen, wie aus Tabelle 1 hervorgeht. Dagegen war sein Allgemeinbefinden während der Präphysonbehandlung eher schlechter als vorher, er litt in dieser Zeit an wiederholten leichten Infekten der oberen Luft-

¹ Das Präparat wurde uns von der Firma Promonta freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

wege und des Mittelohres. Auch eine im März 1937 durchgeführte Röntgentiefenbestrahlung der Leber brachte keine wesentliche Änderung des Krankheitsbildes.

Tabelle 1.

Ernst H. Wachstum, Leibumfang und Lebergröße unter Präphysonbehandlung.

Aufenthaltort	Dauer in Wochen	Präphysonbehandlung täglich	Körperlänge cm	Größter Leibumfang cm	Stand des unteren Leberrandes
Klinik	4	—	89	64	am Nabel
Zu Hause	13	1 Tablette	89	65	1 cm unterhalb
Klinik	8	—	90,5	61	3 cm oberhalb
Zu Hause	13	1 Tablette	90,5	65	4 cm unterhalb
Zu Hause	4	—	94	61	1 cm oberhalb
Klinik	6	1 cem s.c.	94	66	2 cm unterhalb
			96	64	am Nabel
			Röntgentiefenbestrahlung der Leber		
Zu Hause	6	—	96	63	am Nabel
Zu Hause	28	—	98	64	2 cm oberhalb

Wirkung eingeführter Nahrungsstoffe. Zufuhr von Traubenzucker nach einer 14—15stündigen Hungerperiode bewirkt bei Glykogenkranken in der Regel eine typische Blutzuckerkurve:

Sie steigt steil an zu einem 1. Gipfel, der 30—60 Min. nach Verabreichung des Zuckers erreicht wird und etwa 100—200% über dem meist sehr niedrigen Nüchternniveau liegt. Nach einer leichten Senkung in der 2. Stunde pflegt dann in der 3. Stunde ein noch höherer 2. Gipfel erreicht zu werden und stark verzögert, oft erst jenseits der 5. Stunde sinkt der Blutzucker wieder zu normalem oder hypoglykämischen Niveau ab. Zu dieser Zeit ist, wenn die Zuckerdosis genügend hoch war, die Acetonkörperausscheidung im Urin, die im Nüchternzustand vorhanden war, beendet.

Um nun den Zusammenhang zwischen Hyperglykämie und Schwinden der Ketosis nach Zuckerzufuhr näher zu studieren, mußten zunächst möglichst konstante Versuchsbedingungen geschaffen werden. Die kleinen Patienten erhielten am Vorabend jeder Untersuchung um 18 Uhr ihre letzte Mahlzeit von konstanter, verhältnismäßig kohlehydratarmer Zusammensetzung. Am Morgen des Versuchstages und während der Blutzuckerbestimmungen mußte strenge Bettruhe eingehalten werden, da körperliche Bewegung, wie wir im folgenden Kapitel noch sehen werden, nicht ohne Einfluß auf die Höhe des Blutzuckers ist. Ferner wurden die Versuche nur ausgeführt, wenn die Patienten mindestens seit 2 Tagen fieberfrei waren. Da sie häufiger zu kleinen Temperaturerhebungen neigten, ist diese Feststellung nicht ohne Bedeutung. Da regelmäßige

Venenpunktionen für Serienbestimmungen bei den kleinen Patienten nicht in Betracht kamen, waren wir für alle Bestimmungen im Blute auf Mikromethoden aus Capillarblut angewiesen. Es wurden folgende Methoden angewandt:

1. Blutzuckerbestimmungen erfolgten nach *Hagedom-Jensen*.

2. Die Acetonbestimmungen wurden unter Anlehnung an die Methode von *Engfeld (Pincussen, K. Hinsberg)* mit folgenden Modifikationen ausgeführt: 1 ccm Capillarblut wurde direkt in 7 ccm Aqua dest. in ein Zentrifugenglas eingebracht. mit 1 ccm 10%igen Natrium-Wolframat und 1 ccm $\frac{2}{3}$ normal Schwefelsäure enteiweißt, nach Zusatz von 10 ccm Aqua dest. zentrifugiert und 16 ccm von der klaren eiweiß- und zuckerfreien überstehenden Flüssigkeit, entsprechend 0,8 ccm Blut, wurden weiter verarbeitet. Aus technischen Gründen wurde nur das Gesamtaceton bestimmt. Nach Zusatz von 2 ccm 20 vol.-%iger Schwefelsäure und etwa 80 ccm dest. Wasser wurde 25 Min. lang in eine mit Eis gekühlte Vorlage mit dest. Wasser überdestilliert und die Vorlage nach Abschluß der Destillation sofort mit je 4 ccm n/100 Jodlösung und 15%iger Natronlauge beschickt, $\frac{1}{4}$ Stunde gut verschlossen stehen gelassen, sodann nach Ansäuern mit Natriumthiosulfat titriert.

Nachdem in einer größeren Zahl von Doppelbestimmungen bei gesunden und diabetischen Kindern sehr gut übereinstimmende Werte gefunden worden waren, konnten wir uns für die Serienuntersuchungen auf einfache Bestimmungen beschränken.

3. Milchsäurebestimmungen: Es wurde das kolorimetrische Verfahren von *Mendel-Goldscheider (Pincussen)* in folgender Weise modifiziert, um mit kleineren Blutmengen auszukommen. 0,3 ccm Capillarblut werden in ein Zentrifugenglas mit 1,8 ccm Aqua dest. direkt eingebracht und gut durchgemischt. Es wird mit 0,3 ccm 10%iger Metaphosphorsäurelösung enteiweißt und scharf zentrifugiert. 1,6 ccm des klaren Filtrates werden in einem 2. Zentrifugenglas mit 0,4 ccm Cuprum sulfuricum (kalt gesättigt) und 0,2 ccm Calcium hydroxydatum pro Analyse versetzt, gut durchgemischt und 30 Min. stehen gelassen, sodann wieder scharf abzentrifugiert und 0,5 ccm des Filtrates nach der Originalmethode (*Pincussen*) weiter verarbeitet mit der einzigen Abänderung, daß, einer Empfehlung von *Brentano* folgend, die Proben zur Umwandlung in Aldehyd nicht 4, sondern $6\frac{1}{2}$ Min. in ein siedendes Wasserbad eingebracht wurden. Die resultierende Verdünnung des Blutes ist wie in der Originalmethode eine 10%ige, so daß dieselbe Vergleichslösung wie dort Verwendung finden kann und die Fehlerquellen mithin nicht größer werden als dort. Es wurde ein Leifo-Colorimeter (Leitz) benutzt und zunächst in mehreren Arbeitsgängen eine Eichungskurve angelegt. Zur Kontrolle wurde dann für jeden Versuch ein Leerwert mitbestimmt. Nach mehreren gut übereinstimmenden Doppelbestimmungen wurde die Milchsäurekonzentration mittels einfacher Bestimmungen ermittelt.

4. Die Grundumsatzbestimmungen wurden nach der Methode von *Douglas* und *Eppinger* ausgeführt. Die Beatmung der *Douglas*-Säcke erfolgte in der Kinderklinik in der dem kleinen Patienten gewohnten Umgebung; es bedurfte einiger Vorübungen, bis er sich an das Mundstückatmen gewöhnt hatte, es gelang aber schließlich doch, ihn an einigermaßen ruhiges Atmen zu gewöhnen. Die gute Übereinstimmung der beiden über 4 Monate auseinanderliegenden Bestimmungen in ihren wesentlichen Ergebnissen gibt wohl auch einige Gewähr dafür, daß die Befunde ein zutreffendes Bild geben, ebenso die gleichsinnig ausgefallenen Nachuntersuchungen bei Charlotte P. Die Analysen wurden im Laboratorium der Med. Universitäts-Poliklinik ausgeführt, wofür ich hier meinen besonderen Dank aussprechen möchte.

5. Parallel wurden im Harn (nach Möglichkeit alle 2 Stunden gesammelt) die *Legalsche* und Eisenchloridprobe auf Aceton bzw. Acetessigsäure ermittelt. Da die Reaktionen stets von der gleichen technischen Assistentin ausgeführt wurden,

können die Angaben über die Stärke der Reaktion auch bis zu einem gewissen Grade quantitativ gewertet werden.

Um die geeignete Zuckergabe zu ermitteln, wurde zunächst eine Blutzuckerkurve nach der sehr kleinen Gabe von 5 g (etwa 0,3 g pro kg Körpergewicht) Traubenzucker aufgenommen (Abb. 3, Kurve 5). Sie zeigte in 45 Min. ein Ansteigen um 35 mg-%, nach 60 Min. ist jedoch bereits der Nüchternwert wieder erreicht und wird bis zur Mitte der 3. Stunde nahezu unverändert beibehalten. Im Urin nahm die Aceton- und Acetessigsäure bis zur 3. Stunde noch deutlich zu und schwand erst schnell nach Einnahme des Mittagessens. Die Gabe von 5 g Zucker war hiernach nicht imstande, einen merklichen Einfluß auf die vorhandene Ketosis auszuüben. Sie bewirkte auch keine zweigipfelige oder verlängerte hyperglykämische Kurve.

Der folgende Versuch wurde deshalb mit 20 g Glykose ausgeführt (Abb. 3, Kurve 1). Nach 20 g Traubenzucker zeigte sich in der Blutzuckerkurve bereits der charakteristische zweigipfelige Kurvenverlauf.

Um dem Patienten nicht allzuviel Blutentnahmen zuzumuten, wurden für eine Kurve nur 4 Acetonbestimmungen ausgeführt, und zwar den charakteristischen Punkten der Blutzuckerkurve entsprechend: 1. nüchtern, 2. $\frac{1}{2}$ Stunde nach Beginn der Zuckeraufnahme, dem frühesten Termin des 1. Gipfels, 3. nach $1\frac{1}{2}$ Stunden, zur Zeit des Kurventales und 4. nach $2\frac{1}{2}$ Stunden auf der Höhe des 2. Blutzuckergipfels.

Wir sehen, daß der mäßig erhöhte Gesamtacetongehalt des Blutes in den ersten $1\frac{1}{2}$ Stunden eher noch etwas anstieg, um erst nach $2\frac{1}{2}$ Stunden auf einen fast normalen Wert abzusinken. Zugleich verschwindet die Ketonkörperausscheidung im Urin. Wir können also feststellen, daß die Überwindung der Ketosis nach Zuckergabe zeitlich mit dem für Glykogenkranke typischen sekundären Ansteigen des Blutzuckers in der 2. Stunde zusammenfällt.

Im folgenden Versuch (Kurve 2) wurde unter sonst gleichbleibenden Bedingungen zugleich mit den 20 g Glucose 5 g chemisch reines buttersaures Natrium verabfolgt. Daß die Buttersäure in diesem Versuch zunächst ketogen wirkt, ist an dem Ansteigen des Gesamtacetons in der ersten $\frac{1}{2}$ Stunde deutlich zu erkennen (von 18 auf 26 mg-%). In der folgenden Stunde bleibt der Wert konstant, um in der 3. Stunde ebenfalls wieder stark abzusinken. Während die Differenz zwischen dem 3. und 4. Acetonwert im vorigen Versuch 16,0 mg-% betrug, ist jetzt ein Abfall um fast 18 mg-% zu verzeichnen, mit 7,9 mg-% ist jedoch der Acetongehalt immer noch fast doppelt so hoch wie bei dem vorigen Versuch zur gleichen Zeit und die Grenze des Normalen noch lange nicht erreicht.

Wie verhält sich nun die Blutzuckerkurve? Sie bleibt zunächst etwas hinter der des ersten Versuches zurück, übersteigt dagegen am Ende der ersten Stunde die andere und bleibt von da an auf höherem Niveau als jene. Die sonst immer nach Zuckergaben bei unseren Patienten

beobachtete Einsenkung zwischen einem 1. und 2. Gipfel fehlt hier ganz und ist höchstens in einer leichten Abflachung des Kurvenanstieges vom 60 zum 90 Min.-Wert angedeutet.

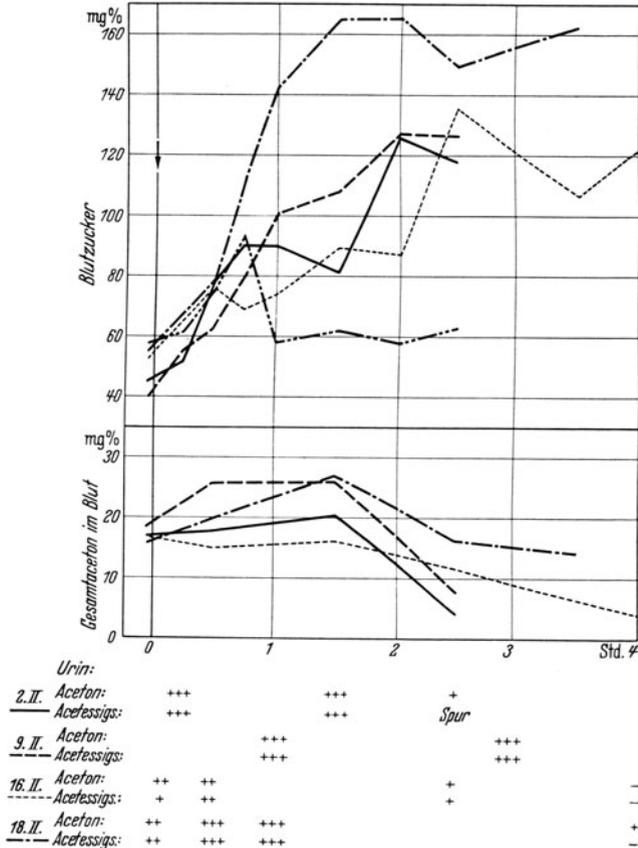


Abb. 3. Ernst H. Blutzucker und Gesamtaceton im Blut, sowie Acetonkörperausscheidung. 1. — nach 20 g Traubenzucker in 100 ccm dünnem Fencheltee; 2. — — — nach 20 g Traubenzucker + 5 g buttersaurem Natrium in 100 ccm Tee; 3. ······ nach 20 g Traubenzucker + 10 g Olivenöl in 100 ccm Fencheltee; 4. — — — — nach 20 g Traubenzucker, $\frac{1}{2}$ Stunde nach 0,5 mg Suprarenin s. c.; 5. — · — · — — Blutzuckerkurve nach 5 g Traubenzucker in 100 ccm Fencheltee.

Der Vergleich dieses Versuches mit dem vorher besprochenen gestattet folgende Feststellungen:

1. Die zugeführte Buttersäure wirkt innerhalb einer $\frac{1}{2}$ Stunde deutlich ketogen.

2. Die Überwindung der verstärkten Ketosis beginnt etwa zu gleicher Zeit nach der Zuckergabe wie im ersten Versuch, wird jedoch trotz stärkeren Gefälles erst verspätet beendet.

3. Schon von der 2. Stunde an ist eine vermehrte Blutzuckersteigerung zu erkennen und der Blutzucker bleibt bis zum Ende des Versuches höher als im Vorversuch.

Die Wiederholung dieses Versuches mit einer größeren Gabe von buttersaurem Natrium (15 g) scheiterte leider daran, daß der Patient

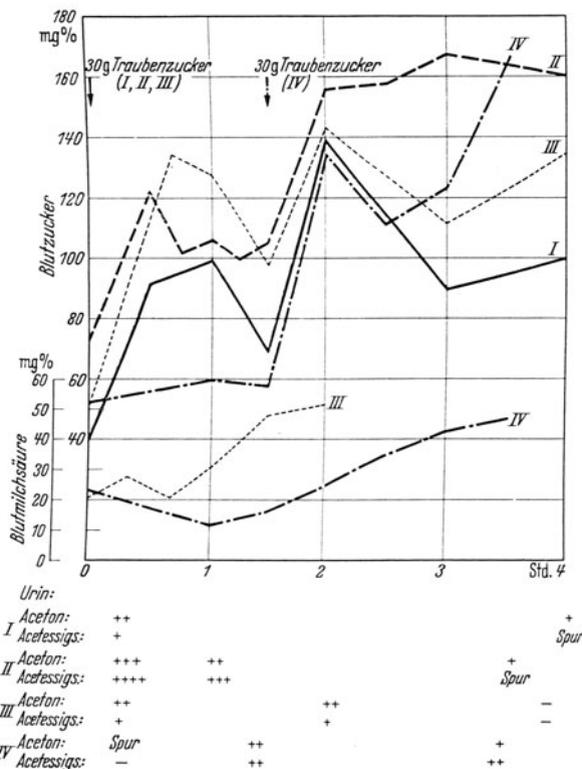


Abb. 4. Ernst H. Blutzucker und Acetonkörperausscheidung nach je 30 g Traubenzucker 1. — am 25. 3. 36; 2. — — — am 31. 7. 36; 3. ······ Blutzucker, Blutmilchsäure und Acetonkörperausscheidung nach 30 g Traubenzucker am 14. 1. 37; 4. — · — · Blutzucker, Blutmilchsäure und Acetonkörperausscheidung unter dem Einfluß körperlicher Bewegung in den ersten 1½ Stunden und nach anschließender Gabe von 30 g Traubenzucker in 100 ccm Fencheltee am 20. 1. 37 (vgl. die gleichzeitigen Gaswechselbestimmungen in Tabelle 2).

nach wenigen Minuten fast alles erbrach. Da nun eine betonte Abneigung gegen das ranzig riechende Mittel bestand, war auch eine Wiederholung mit kleinen Dosen nicht mehr möglich. Ein Vergleich von 3 zu früheren Zeitpunkten ausgeführten Zuckerbelastungskurven nach je 30 g Glykose untereinander erscheint jedoch bei gleichzeitiger Beachtung der Ketonkörperausscheidung geeignet, die Beobachtungen bei dem eben referierten Versuche zu bestätigen (Abb. 4, Kurve 1—3). Von diesen 3 Kurven zeigt die Kurve 2, bei der eine viel stärkere Ketonkörperausscheidung

bestand als bei den anderen Kurven, eine flachere Einsenkung zwischen den beiden Kurvengipfeln, vor allem aber ein wesentlich höheres Niveau des Blutzuckers in der ganzen 2. Phase der Kurve.

Auch hier trifft also die stärkere Ketosis mit der verstärkten sekundären Erhebung des Blutzuckers zusammen. Das zeitliche Zusammentreffen der Ketonkörperbeseitigung und der sekundären Blutzuckererhebung scheint somit kein zufälliger Befund zu sein, sondern auf einen inneren Zusammenhang hinzudeuten.

Die gleichzeitige Verabfolgung von 10 g reinstem Speiseöl und 20 g Traubenzucker bewirkte ein etwas anderes Reaktionsbild als zunächst erwartet war (Abb. 3, Kurve 3). Der erste Resorptionsgipfel des Blutzuckers fiel wesentlich niedriger aus als sonst und verschwand fast in der unmittelbar anschließend weiter ansteigenden Tendenz der Blutzuckerkurve, die erst nach $2\frac{1}{2}$ Stunden mit einem plötzlichen steilen Sprung einen höheren Wert erreichte als in allen anderen Kurven nach 20 g Glykose. Entsprechend dieser verspäteten sekundären Blutzuckererhebung nehmen aber auch die Ketonkörper im Blute und im Urin langsamer ab als in den anderen Versuchen. Der Grund für diesen verzögerten Ablauf dürfte darin zu suchen sein, daß das Öl und mit ihm der Traubenzucker langsamer resorbiert worden sind.

Trotzdem somit dieser Fettbelastungsversuch nicht ganz nach Erwartung ausgefallen ist, wird doch gerade auch durch ihn ein zeitlicher und quantitativer Zusammenhang zwischen der sekundären Blutzuckererhebung und dem Schwinden der Ketonkörper aus dem Blute deutlich.

Eine weitere Möglichkeit, die Ketosis im Blute bei Glykogenkranken zu vermehren, ist durch Injektion von Adrenalin gegeben. Wir injizierten unserem Patienten 30 Min. vor Versuchsbeginn 0,5 ccm einer 1‰ Suprareninlösung subcutan und gaben dann nach der ersten Blutentnahme 20 g Traubenzucker in dünnem Tee, wie in den anderen Versuchen (Abb. 3, Kurve 4). Die starke ketogene Wirkung des Adrenalins zeigt sich sowohl in der Ketonkörperausscheidung im Urin als auch in dem Gesamtacetonwert des Blutes $1\frac{1}{2}$ Stunden nach Versuchsbeginn. Gleichzeitig aber hat die Steigerung des Blutzuckers die Summe des durch Adrenalin allein (vgl. Abb. 2, Kurve 3) und 20 g Traubenzucker allein in den entsprechenden Zeiten bewirkten Steigerungen weit übertraffen und eine Hyperglykämie von 165 mg-% erreicht. Diese sinkt in den 2 folgenden Stunden kaum ab, auch der Gesamtacetongehalt des Blutes verringert sich viel langsamer als in den anderen Versuchen. Wir werden auf die Wirkung des Adrenalins im Stoffwechsel der Glykogenotiker in späterem Zusammenhange noch eingehender zu sprechen kommen.

In ähnlicher Weise wie das Adrenalin bewirkt auch körperliche Bewegung vor der Zuckergabe eine anfängliche Verstärkung der Ketosis und ein schnelleres und höheres Ansteigen des primären Gipfels der Blutzuckerkurve (Abb. 4, Kurve 4).

Einen weiteren Einblick in den Stoffwechsel unseres Patienten gewährten *Gasstoffwechselversuche* vor und nach Kohlehydratzufuhr. Es bestand eine erhöhte Nüchtern- und Sauerstoffzehrung bei abnorm niedrigem respiratorischen Quotienten. Die „Grundumsatzsteigerung“ belief sich bei Ernst im September 1936 auf + 48,7% und ein halbes Jahr später auf + 51,4% ; die entsprechenden respiratorischen Quotienten waren 0,66 bzw. 0,68. Es soll nicht bestritten werden, daß diese mit der *Douglasschen* Methode bei Kindern gewonnenen Werte nur mit großer Vorsicht verwertet werden dürfen. Der Patient hat sich jedoch bei allen hier mitgeteilten Bestimmungen so gleichmäßig ruhig verhalten, daß zum mindesten ein Vergleich der Werte untereinander schon statthaft erscheint, zumal beide Versuche ein völlig gleichsinniges Verhalten ergaben. Auf die absoluten Werte der sogenannten „Grundumsatzsteigerung“ kommt es uns nicht so sehr an, denn es ist doch keinesfalls möglich, sie als Zeichen einer gesteigerten Schilddrüsentätigkeit zu werten.

Es müssen gegen die Verwendung der *Benediktschen* Tabellen zur Berechnung des Sollwertes für die Sauerstoffzehrung der Glykogenkranken ähnliche Bedenken erhoben werden, wie sie bei Berechnung des Umsatzes schwer Zuckerkranker aufgetaucht sind (*Thannhauser*). Zunächst handelt es sich um Kinder, die meist im Wachstum recht erheblich zurückgeblieben sind.

Wichtiger jedoch als die hierdurch bedingte Erschwerung der richtigen Einordnung erscheint folgendes Bedenken, das bei Glykogenspeicherkrankheit mindestens in dem gleichen Maße ins Gewicht fällt, wenn nicht noch schwerer, als bei Diabetes mellitus. Die starke Ketonkörperbildung, sowie die Kohlehydratneubildung aus Eiweiß können beim nicht kompensierten Diabetes mellitus eine stark erhöhte Sauerstoffzehrung bedingen, denn beide Prozesse sind als Umwandlung sauerstoffarmer in sauerstoffreiche Verbindungen zu verstehen. Für die Glykogenspeicherkrankheit kommt die Ketonkörperbildung, die hier nur im Nüchternzustande stattfindet und aus diesem Grunde keineswegs für den Zustand des ganzen Tages charakteristisch ist, in Betracht. Sowie Kohlehydrate zugeführt werden, schlägt sie sogar in das Gegenteil um, indem die entstandenen Ketonkörper sehr schnell wieder beseitigt werden. Man muß sich daher wirklich fragen, ob die Nüchtern-Sauerstoffzehrung bei diesen Patienten ein brauchbares Maß für die Größe der Oxydationsvorgänge im Körper abgeben kann.

Der Zweifel an dem Wert dieses sog. Grundumsatzes für die Beurteilung der gesamten Stoffwechsellaage wird durch die folgenden Beobachtungen noch erheblich verstärkt. Die erhöhte Nüchternsauerstoffzehrung unseres 4jährigen Patienten, die einer Grundumsatzsteigerung von + 48,7% entsprach (Tabelle 6), vermindert sich 1 Stunde nach Einnahme einer kohlehydratreichen Mahlzeit (etwa 80 g Zuckerwert) auf den Wert von + 11%! Der Versuch wurde 4 Monate später noch

einmal wiederholt. Diesmal ergab sich ein „Grundumsatz“ von + 51,4% und 1 Stunde nach 30 g Traubenzucker per os betrug er nur mehr + 38,3% (Tabelle 2). Die Verminderung war nach der kleineren Kohlehydratgabe entsprechend geringer, das Ergebnis ist jedoch prinzipiell das gleiche.

Tabelle 2.

Ernst H. Gasstoffwechsel. 1. Am 8. 9. 36 in Ruhe nüchtern, nach 1stündigem Spazierengehen, im Sitzen bestimmt, und 1 Stunde nach kohlehydratreichem Mittagessen (etwa 80 g Zuckerwert) und Bettruhe. — 2. Am 20. 1. 37 mit Blutzucker, Blutmilchsäure und Ketonkörperausscheidung in Ruhe nüchtern, nach 1stündiger Bewegung (15 Min. Treppensteigen, 30 Min. Aufundabgehen im Stockwerk, 15 Min. Treppensteigen) und 1 Stunde nach 30 g Traubenzucker in 100 ccm Fencheltee und gemäßigter Bewegung (15 Min. Gehen im Stockwerk, 30 Min. Spielen im Sitzen, 15 Min. Gehen im Stockwerk).

Zeit	Umsatz					Blut		Urin	
	O ₂ Liter	CO ₂ Liter	Umsatz Kal./24 Std.	Steige- rung %	Respira- torischer Quotient	Zucker mg-%	Milch- säure mg-%	Acet- ton	Acet- essig- säure
8. 9. 36.									
bis 10 ⁰⁰	Strenge Bettruhe								
10 ¹⁰ —10 ²⁰	1,42	0,95	970	+ 48,7	0,66				
10 ²⁰ —11 ²⁰	Spazierengehen								
11 ²⁰ —11 ³⁰	1,44	0,90	977	+ 49,9	0,62				
11 ⁴⁰	Mittagessen (etwa 80 g Zuckerwert)								
11 ⁵⁰ —12 ⁴⁰	Strenge Bettruhe								
12 ⁴⁰ —12 ⁵⁰	1,02	0,89	725	+ 11,1	0,87				
20. 1. 37.									
8 ²⁰ —8 ³⁰	1,64	1,10	1026	+ 51,4	0,68	52	24	Spur	0
8 ³⁰ —8 ⁴⁵	Treppensteigen								
8 ⁴⁵ —9 ¹⁵	Gehen im Stockwerk								
9 ¹⁵ —9 ³⁰	Treppensteigen								
9 ³⁰ —9 ⁴⁰	1,65	0,96	1032	+ 52,2	0,63	60	12		
9 ⁴⁰	30 g Traubenzucker in 100 ccm Tee per os								
9 ⁴⁵ —10 ⁰⁰	Gehen im Stockwerk								
10 ⁰⁰ —10 ³⁰	Sitzen								
10 ¹⁵						135	24,5		
10 ³⁰ —10 ⁴⁵	Gehen im Stockwerk								
10 ⁴⁵						112	35		
10 ⁵⁰ —11 ⁰⁰	1,36	0,92	938	+ 38,3	0,67	124	43		
11 ¹⁵						167	47	+	++
11 ⁴⁵									

Betrachten wir hierzu die respiratorischen Quotienten, so liegen diese im Nüchternzustand in der Höhe der Werte für reine Fettverbrennung. Sie werden durch körperliche Bewegung noch unter den Wert für Fettverbrennung gesenkt, dagegen wird durch 30 g Traubenzucker nur ein

geringes Ansteigen des respiratorischen Quotienten ausgelöst. Nur die wesentlich kohlehydratreichere Mittagsmahlzeit bewirkte eine Steigerung des respiratorischen Quotienten auf 0,87.

Einem Einwand gegen die Bewertung des Respirationsquotienten muß hier noch begegnet werden. *Campbell* und *Maldby* haben gezeigt, daß durch manche Kohlehydrate, besonders durch Lävulose, beim Gesunden eine starke Vermehrung der Milchsäure im Blute ausgelöst werden könnte und diese durch Verringerung der Alkalireserve des Blutes und Austreibung der CO_2 eine scheinbare Erhöhung des Respirationsquotienten bewirken müßte.

Der Milchsäurespiegel im Blute unseres Patienten war morgens nüchtern bei wiederholten Bestimmungen erhöht (0,020—0,024%). Während Muskelarbeit, auf dessen Einfluß an späterer Stelle eingegangen werden soll, nur verhältnismäßig geringe Reaktion auslöste, trat nach Traubenzuckerzufuhr in 2 Versuchen eine starke Zunahme des Milchsäuregehaltes im Blute ein (Abb. 4, Kurve 3 und 4). Sie erfolgte wesentlich langsamer als die des Blutzuckers und erreichte in 2 Stunden eine Konzentration von etwa 0,05%! Der Zunahme der Milchsäurekonzentration im Blute steht jedoch das Verschwinden der Ketonensäuren aus dem Blute gegenüber, das ihr zum mindesten in der ersten Stunde nach der Glucosezufuhr die Waage halten dürfte. Es läßt sich daher lediglich abschätzen, welche Änderungen des Kohlensäurebindungsvermögens im Gefolge der Zuckerzufuhr tatsächlich auftreten mögen, es ist aber nicht anzunehmen, daß das Ergebnis unserer Respirationsversuche hierdurch wesentlich gefälscht worden wäre, zumal der wichtige große Ausschlag die O_2 -Zehrung betrifft, während die CO_2 -Ausscheidung ohnedies fast konstant blieb.

Durch eine Zunahme der Milchsäurekonzentration um 0,012% in 1 Stunde würden aus 1 l Blut etwa 36 ccm CO_2 in der gleichen Zeit verdrängt werden, in 10 Min. somit nur 0,006 l, ein Fehler, der nicht ins Gewicht fällt. (Nach *Geelmuyden* sind 20 ccm CO_2 etwa 82 mg-% Milchsäure äquivalent.)

Eine wesentlich stärkere Steigerung des Grundumsatzes als bei unseren Patienten hat *Hertz* bei einem glykogenkranken Knaben festgestellt (+ 79% bzw. + 120%). Die Umsatzsteigerung war bei diesem Patienten vor allem auch deshalb auffallend, weil *Hertz* bei ihm keinen erhöhten Stickstoff- und Aminosäurestoffwechsel feststellen konnte.

Gasstoffwechseluntersuchungen vor und nach Kohlehydratzufuhr sind bei glykogenkranken Kindern mehrfach ausgeführt worden. Wie bei unseren Patienten lag der respiratorische Quotient bei dem Kinde *Siegl* (*Helmreich* und *Wagner*) im Nüchternzustand sehr niedrig, 0,68, während *v. Creveld* und *Linneweh* mittlere Werte zwischen 0,72 und 0,75 fanden.

Bei dem Falle *Siegl* stieg der Blutzucker nach 50 g Traubenzucker über 200 mg-% an und war noch nach 5 Stunden stark erhöht, der O_2 -Verbrauch blieb ungefähr konstant, der respiratorische Quotient war noch 2 Stunden nach der Zuckerzufuhr kaum angestiegen und erreichte erst in der 4. Stunde einen Wert von 1,04. *v. Creveld*

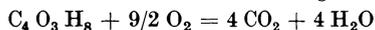
fand sowohl nach Glucose, wie nach Fructose und nach Dioxyaceton ein verzögertes Ansteigen des respiratorischen Quotienten und *Linneweh* endlich hat nach 20 g Dioxyaceton nur eine geringe, gegen ein gesundes Vergleichskind wesentlich zurückbleibende Steigerung des respiratorischen Quotienten gefunden.

Alle diese Befunde stimmen gut mit unseren Beobachtungen überein. Wenn jedoch *Helmreich* und *Wagner* sowie *Crevel* und neuerdings *Linneweh* wegen der lang anhaltenden Hyperglykämie und dem Tiefbleiben des respiratorischen Quotienten nach Zuckerzufuhr eine Hemmung der Zuckerverbrennung bei Glykogenose für erwiesen halten, so ist dem entgegenzuhalten, daß ein derartiger Schluß nur dann berechtigt wäre, wenn eine gleichzeitige Zuckerneubildung aus sauerstoffärmeren Verbindungen, vor allem also aus Fett ausgeschlossen werden könnte. Dies ist jedoch nicht der Fall. Die Tatsache, daß die Beseitigung der Acetonkörper aus dem Blute mit der für Glykogenkranke so charakteristischen 2. Phase der alimentären Hyperglykämie zeitlich zusammenfällt, und daß diese um so höher ausfällt, je stärker jene war, spricht mit der größten Wahrscheinlichkeit dafür, daß die Beseitigung der Ketonkörper nach Zuckerzufuhr im Sinne *Geelmuysdens* auf dem Wege der Umwandlung in Zucker und weiterer Verbrennung des Zuckers vor sich geht.

Sowohl die Konstanz des Blutzuckers auf erhöhtem Niveau als auch der niedrige respiratorische Quotient zeigen daher nur an, daß sich Zuckerneubildung und Zuckerverbrennung etwa die Waage halten, denn die Resorption des zugeführten Zuckers dürfte mit der 1. Phase der Blutzuckerkurve, d. h. also nach längstens $1\frac{1}{2}$ —2 Stunden abgeschlossen sein.

Besteht die Vermutung zu Recht, daß die erhöhte Sauerstoffzehrung und die hierdurch bedingte auffallend starke Erniedrigung des Respirationsquotienten im Hungerzustand durch die vermehrte Ketonkörperbildung erklärt werden könne, so könnte umgekehrt ein Ansteigen des Respirationsquotienten und die Abnahme der O_2 -Zehrung nach Kohlehydratzufuhr in erster Linie auf Beseitigung der Ketonkörper zurückzuführen sein. Der Respirationsquotient beträgt für Acetessigsäure 1,0, für Oxybuttersäure 0,88; ihre Verbrennung könnte sich daher im Gasstoffwechsel in ähnlicher Weise auswirken wie die der Kohlehydrate.

Um hierfür eine quantitative Vorstellung zu gewinnen, sei folgende Rechnung eingeschaltet: Nach der Formel für die Verbrennung von Oxybuttersäure.



gilt, daß für 104 g Oxybuttersäure 144 g Sauerstoff verbraucht werden und 176 g Kohlendioxyd entstehen. 1 g Oxybuttersäure entsprechen daher

$$1,38 \text{ g} = 0,968 \text{ l } O_2\text{-Verbrauch}$$

$$\text{und } 1,69 \text{ g} = 0,855 \text{ l } CO_2\text{-Bildung.}$$

Für Acetessigsäure, die 2 H-Atome weniger enthält, gilt der Wert von 0,855 l für CO_2 -Bildung und O_2 -Verbrauch. Bei Ernst H. hatte nach Zufuhr von 20 g Traubenzucker der Gesamtacetongehalt vom $1\frac{1}{2}$ zum $2\frac{1}{2}$ Stundenwert um etwa 16 mg-% abgenommen; rechnet man etwa mit dem 3fachen Betrag β -oxy-Buttersäure, so entspräche das in etwa 1 l Blut einem Verschwinden von etwa 0,5 g Ketonkörpern insgesamt, somit noch nicht $\frac{1}{2}$ l CO_2 -Bildung. Die CO_2 -Abgabe war aber bei unserem

Patienten $5\frac{1}{2}$ — $6\frac{1}{2}$ l in der Stunde (1,1—0,9 in 10 Min.). Selbst wenn die gesamten Ketonkörper verbrannt wären und keine Ausscheidung mehr stattgefunden hätte, hätte ihre Verbrennung noch weniger als $\frac{1}{10}$ der gesamten CO_2 -Abgabe bewirkt. Der Rest CO_2 muß, dem Respirationsquotienten von 0,67 entsprechend, im wesentlichen aus Fettverbrennung stammen.

Es ist kein Grund vorhanden, der gegen die Annahme spräche, daß die Fettverbrennung stets auf dem Wege über die Ketonkörper und deren Umwandlung in Zucker vor sich gehe. Nach *Geelmuyden* läßt sich dieser Weg in 3 Abschnitte einteilen: 1. die Bildung der Ketonkörper, 2. die Zuckerbildung aus diesen und endlich 3. die Verbrennung des Zuckers. Die Geschwindigkeiten dieser 3 Umsetzungen $\left(\frac{dK}{dt}, \frac{dZ}{dt} \text{ und } \frac{dU}{dt}\right)$ sind voneinander bis zu einem gewissen Grade unabhängig. Während für das Stoffwechselgleichgewicht des Gesunden die Gleichung $\frac{dK}{dt} = \frac{dZ}{dt} = \frac{dU}{dt}$ gilt, kann diese bei krankhaften Zuständen in verschiedenster Weise gestört sein (*Geelmuyden*). Doch sind $\frac{dZ}{dt}$ und $\frac{dU}{dt}$ in der Weise miteinander gekoppelt, daß $\frac{dZ}{dt}$ nie größer als $\frac{dU}{dt}$ sein kann. Wird daher die Zuckerverbrennung $\left(\frac{dU}{dt}\right)$ durch Abnahme des verfügbaren Zuckers auf ein Minimum reduziert, wie es im Hungerzustand bei Glykogenose zutrifft, so muß auch die Zuckerneubildung $\frac{dZ}{dt}$ ebenso eingeschränkt werden. Die Ketonkörperbildung gewinnt nun das Übergewicht über die beiden anderen Reaktionen. Da sie nicht eingeschränkt wird, darf wohl vermutet werden, daß es sich hier um einen Versuch des Körpers handelt, die in der weiteren Reaktionsreihe eintretende Hemmung zu kompensieren.

Für diese Annahme spricht auch das Auftreten von Hungerlipämie bei Glykogenose.

Parnas und *Wagner* sahen starke Lipämie und Lipurie nach Schilddrüsenfütterung, sowie bei Fettbelastung auftreten. *Beumer* und *Loeschke* fanden selbst nach längerer fettfreier Ernährung noch 0,62% Fett und 0,438% Cholesterin im Serum und nach Belastung mit 150 ccm Sahne nach 8 Stunden 2,84% Fett im Serum. Die beiden *Zwillinge*, die *Exchaquet* untersuchte, hatten ebenfalls einen Serum-Fettgehalt über 3,0% und 380 bzw. 360 mg.% Cholesterin. Ähnliche Werte fanden *Harnapp*, *Rauh* und *Zelson*, *Hogg* und *Sidbury*. Wie *Beumer* feststellte, kann das Auftreten von Lipämie bei Glykogenose nicht überraschen, da Lipämie bei allen Zuständen von Kohlehydrathunger aufzutreten pflegt. Vergleiche auch die Arbeiten von *Remesow* und Mitarbeitern.

Trotzdem der Nachweis, daß der tierische und menschliche Organismus Fett in Zucker umzubilden vermag, längst erbracht ist, wird im klinischen Denken dieser Tatsache noch meistens viel zu wenig Rechnung getragen. Die eigenen geschilderten Versuche, die keinen Anspruch erheben können, einen lückenlosen Beweis darzustellen, sollen vor allem der Meinung begegnen helfen, daß, wenn eine Kohlehydratneubildung aus Fett wirklich vorkäme, diese doch viel zu langsam vor sich gehe, um für akute

Stoffwechselstörungen Bedeutung gewinnen zu können. Auf den zeitlichen Ablauf wird daher besonders Wert gelegt.

Es wird nun auch begreiflich, daß das erhöhte Gefälle zwischen Ketonämie und Hypoglykämie, sobald durch Zufuhr von Zucker die Schleuse geöffnet wird, zu einer besonders intensiven Zuckerneubildung und Verbrennung führen muß. Die Zuckerverbrennung ist bei Glykogenose also nur bei Zuckermangel gehemmt und setzt sofort beschleunigt ein, sobald Zucker zur Verfügung steht.

Hiermit findet auch die Beobachtung von *Linneweh*, daß Dioxyaceton vom glykogenkranken Organismus beschleunigt verarbeitet wird, ihre zwanglose Erklärung.

Wir haben die Verarbeitung von 20 g Dioxyaceton nach dem Vorgehen von *Linneweh* geprüft und bei Ernst H. ebenfalls keine Spur von

Tabelle 3.

Gesamtzucker und Dioxyaceton im Blut vor und nach je 20 g Dioxyaceton in 100 ccm Fencheltee I. bei Ernst H. (4. 3. 37), 2. bei Charlotte P. (28. 12. 38).

Zeit	Ernst H.		Charlotte P.	
	Blutzucker mg-%	Dioxyaceton im Blut mg-%	Blutzucker mg-%	Dioxyaceton im Blut mg-%
8 ²⁵	59	0	35	
8 ³⁰	20 g Dioxyaceton in 100 ccm Tee		20 g Dioxyaceton in 100 ccm Tee	
8 ⁴⁰	74	0	70	24,5
8 ⁵⁰	75	0	37	1,0
9 ⁰⁰	93	0	37	2,7
9 ¹⁵	87	0	35	2,7
9 ³⁰	80	0	46	2,7
10 ⁰⁰	100	0	41	1,8
10 ³⁰	104	0	39	
11 ⁰⁰	98	0	37	
11 ³⁰			33	

Dioxyaceton im Blute nachweisen können, während die Gesamtzuckerkurve den entsprechenden zweigipfiligen Verlauf hatte (Tabelle 3).

Die Fettmobilisierung kann von verschiedenen Drüsen mit innerer Sekretion beeinflusst werden. *Parnas* und *Wagner* sahen, wie wir schon erwähnten, nach großen Schilddrüsenangaben eine schwere Lipämie, Lipurie und Steatorrhoe

auftreten. *v. Creveld* beobachtete nach Adrenalin eine starke Zunahme der Ketosis und Steigerung der O₂-Zehrung mit Sinken des Respirationsquotienten unter 0,67. Wir konnten bei Ernst zeigen, daß durch Adrenalininjektion und nachfolgende Zuckerzufuhr der ganze Ablauf der Fettverbrennung in ihren 3 Phasen erheblich intensiviert wird.

Vergleicht man die Ketonkörperausscheidung an verschiedenen Tagen, an denen Ernst bei strenger Bettruhe bis zu einem kohlehydratreichen Mittagessen gefastet hat, so erkennt man als Wirkung einer frühmorgens verabfolgten Adrenalininjektion (0,4 mg), daß die Ketonkörperausscheidung vorübergehend zunimmt, nach dem Mittagessen dagegen viel schneller überwunden wird als ohne die vorangegangene Adrenalininjektion. Es sei schon hier angemerkt, daß eine ähnliche Wirkung durch körperliche Bewegung während des Fastens erzielt wird (Tabelle 4).

Tabelle 4.

Ernst H. Diagramm der Aceton- und Acetessigsäure-Ausscheidung 1. an 3 Tagen mit gewöhnlicher Nahrungszufuhr und Bewegung (21., 26. und 28. 8. 36).
 2. Bei Fasten und Bettruhe bis zum Mittagessen (27. 8. 36).
 3. Bei Fasten bis zum Mittagessen und durch Treppensteigen und Gehen im Stockwerk, intensivierter körperlicher Bewegung am Vormittag (29. 8. 36).
 4. Bei Fasten und Bettruhe bis zum Mittagessen nach 0,4 mg Suprarenin s. c. um 8 Uhr früh.

	Zeit (Uhr)																				
	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21				
21. 8. 36	erste Mahlzeit ↓																				
Fasten . . .	—————																				
Bettruhe . . .	—————																				
Urin:																					
Aceton . . .		++						—			—		—				—				
Acetessigsäure		—						—			—		—				—				
27. 8. 36	erste Mahlzeit ↓																				
Fasten . . .	—————																				
Bettruhe . . .	—————																				
Urin:																					
Aceton . . .	+			++		++		++			++		Sp.	—			—				
Acetessigsäure	+			+		++		++			++		++	+			—				
26. 8. 36	erste Mahlzeit ↓																				
Fasten . . .	—————																				
Bettruhe . . .	—————																				
Urin:																					
Aceton . . .	Sp.					++		—			—		—				—				
Acetessigsäure	—					Sp.		—			—		—				—				
28. 8. 36	erste Mahlzeit ↓																				
Fasten . . .	—————																				
Bettruhe . . .	—————																				
Urin:																					
Aceton . . .	+			++		—				—		—		—			—				
Acetessigsäure	—			+		—				—		—		—			—				
29. 8. 36	erste Mahlzeit ↓																				
Fasten . . .	—————																				
Bettruhe . . .	—————																				
Urin:																					
Aceton . . .	+			++		+++		++		—		—		—			—				
Acetessigsäure	+			++		+++		++		Sp.		—		—			—				
31. 8. 36	0,5 mg Suprarenin subcutan ↓ erste Mahlzeit ↓																				
Fasten . . .	—————																				
Bettruhe . . .	—————																				
Urin:																					
Aceton . . .			Sp.		+	++		++			—		—				—				
Acetessigsäure			—		+	++		++			—		—				—				

4*

Diese letzte Beobachtung, aus der hervorzugehen scheint, daß durch Adrenalin die endgültige Beseitigung der Ketonkörper nach Kohlehydratzufuhr beschleunigt wird, steht in einem gewissen Widerspruch zu der Annahme von *C. Brentano*, daß Adrenalin den Ketonkörperabbau hemme.

Ohne die wichtigen Ergebnisse der Untersuchungen *Brentanos* über den Ort des Glykogenabbaues und seine Abhängigkeit vom Muskelglykogen in Frage stellen zu wollen, müssen wir jedoch darauf hinweisen, daß nicht nur die berichteten Beobachtungen bei Glykogenkranken, vor allem die Gaswechselveränderungen nach Adrenalin (*v. Creveld*) für eine direkte Wirkung des Adrenalins auf die Beschleunigung der Ketonkörperbildung sprechen. Die zahlreichen Versuche über die Wirkung des Adrenalins auf pankreaslose Hunde, in denen nicht nur die starke Vermehrung der Ketonkörperbildung, sondern auch die Neubildung von Zucker aus Fett in großem Ausmaße nachgewiesen werden konnte, zeigen deutlich, daß dem Adrenalin keine hemmende, sondern eine den Stoffwechsel beschleunigende Wirkung zukommt (*Chaikoff* und *Weber*, weitere Literatur bei *Geelmuyden*). *Brentano* beruft sich unter anderem auf die Versuche von *Cori* und *Cori* sowie *Colwell*, *Colwell* und *Bright*, denen zufolge die Zuckerverbrennung durch eine Dauerinfusion von Adrenalin bei gleichzeitiger Zufuhr einer konstanten Zuckermenge im Tierversuch stark, bis auf 0 eingeschränkt werden könne. Diese Hemmung der Zuckerverbrennung bringt *Brentano* in Parallele zu der von ihm angenommenen Hemmung der Ketonkörperbeseitigung. Eine Hemmung der Zuckerverbrennung geht jedoch aus diesen Versuchen nur dann zwingend hervor, wenn man die Möglichkeit einer Zuckerneubildung aus Fett nicht in Betracht zieht. Die Kritik, die *Geelmuyden* an der Minderverbrennungstheorie von *Minkowski* für den Diabetes übt, kann auch auf diese Versuche angewandt werden. Wenn die Zuckerbildung aus Fett im Tierkörper für möglich gehalten wird, kann jede scheinbare Hemmung der Zuckerverbrennung auch durch ein relatives Überwiegen der Zuckerbildung aus Fett erklärt werden. Ebenso wie dem Insulin dann keine beschleunigende Wirkung auf die Zuckerverbrennung, sondern vielleicht in erster Linie eine hemmende auf die Zuckerneubildung zugeschrieben werden könnte, wäre sein Antagonist, das Adrenalin in erster Linie Aktivator der Zuckerneubildung.

In diesem Sinne scheinen mir die oben skizzierten Beobachtungen über die Adrenalinwirkung bei Glykogenkranken zu sprechen, die ich noch einmal zusammenfassen will.

Adrenalinzufuhr bewirkt beim nüchternen Glykogenkranken Zunahme der Sauerstoffzehrung, Sinken des Respirationsquotienten unter 0,67 (*v. Creveld*) und starke Zunahme der Ketonkörperbildung, jedoch kein Ansteigen des Blutzuckers. Folgt der Adrenalininjektion Zuckerezufuhr, so bewirkt diese eine vermehrte hyperglykämische Reaktion mit mehrstündig erhöhtem Blutzucker, zunächst vermehrte Ketosis, die erst

nur langsam absinkt, bei reichlicher Kohlehydratzufuhr jedoch schneller überwunden wird als unter sonst gleichen Umständen ohne die Adrenalininjektion.

Wir schließen hieraus wenigstens für den glykogenkranken Organismus, daß das Adrenalin den Fettumsatz beschleunige, im Kohlehydrathunger nur bis zur Ketonkörperbildung, wenn jedoch Zucker zur Verbrennung zur Verfügung steht, weiter bis zur Zuckerneubildung und schließlich Verbrennung. Es muß allerdings mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß die schließliche Überwindung der Ketosis durch eine reaktive Insulinausschüttung des glykogenkranken Körpers bewirkt werde, die vielleicht um so heftiger einsetzt, je stärker der gegenteilige Impuls war. Steht zu wenig Zucker für die Umwandlung der Ketonkörper zur Verfügung, dann kommt es zu einer Störung, die wie bei dem Patienten *v. Crevelde* zu einem Anfall von Erbrechen führen kann, das ganz dem des periodischen Erbrechens der Kinder gleicht.

Die Frage liegt nahe, ob es sich beim periodischen Erbrechen der Kinder nicht um einen wesensverwandten Vorgang handelt. *Salomonsen* hat durch Adrenalininjektionen bei einer Anzahl gesunder, fastender Kinder um so stärkere Vermehrung des Blut-Acetongehaltes bewirken können, je niedriger der Blutzucker war. *Fanconi* hat bei acetonämischem Erbrechen anfangs erniedrigte Blutzuckerwerte, unter der Behandlung mit Kohlehydratzufuhr jedoch stark erhöhte und lang anhaltende Hyperglykämie beobachtet und hierauf seine Empfehlung der Insulinbehandlung des periodischen Erbrechens gegründet. *Gabriel* hat über ähnliche Beobachtungen bei Zwillingen berichtet.

Die begünstigende Wirkung kohlehydratarmer, fettreicher Kost für die Entstehung der Anfälle sowie die besondere Prädisposition nervös-vegetativ labiler Kinder für die Erkrankung an acetonämischem Erbrechen können kaum eine so einfache Erklärung finden wie durch die Annahme, daß eine plötzliche endogene Adrenalinausschüttung bei Mangel an unmittelbar verwertbarem Kohlehydrat zu einer Fehlreaktion führt, wie sie von *v. Creveld* bei dem glykogenkranken Knaben durch Adrenalin ausgelöst wurde.

Die Betrachtung über die Wirkung des Adrenalins auf den Kohlehydratstoffwechsel bei Glykogenose wäre nicht vollständig, wenn nicht auch die Wirkung auf den Blutmilchsäurespiegel beachtet würde. *Brentano* hat gezeigt, daß das Ausmaß der Milchsäureausschüttung in das Blut nach Adrenalininjektion vom Glykogengehalt der Muskulatur abhängt und nicht parallel der Reaktion des Blutzuckers geht. Die Kenntnis der Wirkung des Adrenalins auf die Blutmilchsäure könnte uns daher einen gewissen Einblick in das biologische Verhalten des Muskelglykogens bei Glykogenose vermitteln. Bis jetzt liegen jedoch nur ganz wenig Mitteilungen über den Milchsäuregehalt des Blutes bei Glykogenkranken vor (*v. Creveld, Lindsay, Ross und Wigglesworth*).

Eine Kurve der Blutmilchsäure nach 0,5 mg Suprarenin zeigte bei Ernst H. 20 Min. nach der Adrenalininjektion eine stärkere Senkung, die dann von einer mäßigen Steigerung über den Nüchternwert gefolgt wird (Abb. 2).

Die vorliegenden spärlichen Befunde über die Adrenalinreaktion des Milchsäureblutspiegels bei Glykogenose scheinen im Sinne *Brentanos* jedenfalls nicht für das Vorhandensein größerer Glykogenreserven der Muskulatur zu sprechen. Das dürfte bei dem regelmäßig wiederkehrenden Kohlehydrathunger, an dem diese Patienten leiden, nicht überraschen; es wäre aber auch möglich, daß die verringerte Bereitschaft des Muskels, Milchsäure abzugeben, als eine Teilerscheinung der primären Abbau-störung des Glykogens aufgefaßt werden müßte. Der erhöhte Nüchternwert der Milchsäure kann sehr verschiedene Ursachen haben, am ehesten wäre vielleicht an eine Störung der Glykogenresynthese in der Leber zu denken. Wir kommen auf die Frage der Blutmilchsäure im folgenden Kapitel noch einmal zurück.

b) *Die Wirkung der Muskelarbeit.* Den Anlaß, die Wirkung der körperlichen Bewegung auf den Stoffwechsel unseres Knaben systematischer zu untersuchen, bot eine Entdeckung, die bei dem Bestreben, konstante Blutzuckernüchternwerte für Stoffwechselbelastungsprüfungen an unserem Patienten zu erhalten, gemacht wurde: Es zeigte sich, daß bei konstanter Kost am Vorabend der Versuchstage der Nüchternblutzucker die tiefsten Werte zeigte, wenn bis zur Blutentnahme strenge Bettruhe eingehalten wurde. Eine Zusammenstellung der Nüchternwerte im September 1936 ergab folgendes Bild:

Werte ohne Beachtung der körperlichen Bewegung gewonnen: 38, 42, 46, 50, 52, 54, 60, 73 mg-%. Bei strenger Bettruhe: 1mal 36, 4mal 39 und 1mal 46 mg-%; hierbei stellte sich heraus, daß der Knabe 1 Stunde vor Gewinnung des letzten Wertes von 46 mg-% durch ein Versehen der Schwester zur morgendlichen Waschung aus dem Bett geholt worden war. Die im Januar 1937 gewonnenen Nüchternwerte lagen im ganzen etwas höher. Doch war die maximale Differenz, wenn man einen etwas stärker nach unten abweichenden Wert ausnimmt, auch nur 10 mg-%.

Ehe wir jedoch die Wirkung der körperlichen Bewegung auf den Stoffwechsel von Ernst H. näher betrachten, soll ein Blick auf die bis heute bekannten anatomischen Befunde in der Muskulatur sowie die klinischen Feststellungen über Leistungsfähigkeit, Entwicklung und Funktion der Muskulatur bei Glykogenkranken geworfen werden.

Von den gegen 50 Fällen, die in der ganzen Weltliteratur seit der Mitteilung von *Gierkes* als Glykogenspeicherkrankheit veröffentlicht worden sind, sind nur 20 durch die Sektion und 4 weitere durch Probeexcision aus der Leber erhärtet. Mit *Faber* müssen wir unter den seziierten Fällen zwei verschiedene Gruppen unterscheiden, und zwar einerseits die Fälle, bei denen neben einem mächtigen Lebertumor hochgradige Schwellung und Glykogeninfiltration der Nieren bestand und die andere größere Gruppe, bei der die Infiltration und Hypertrophie des Herzens im Vordergrund steht. Mit Ausnahme eines Falles, der im Alter von 19 Monaten zur Sektion kam (*Unshelm-Kimmelstiel*), handelte es sich in dieser zweiten Gruppe ausschließlich um Säuglinge vorwiegend des ersten Lebenshalbjahres. Angesichts

der hochgradigen Veränderungen der Herzmuskulatur kann es nicht wundernehmen, daß diese Kinder alle so früh verstorben sind.

Auf die von *Faber* hervorgehobenen Unterschiede ist bis heute von klinischer Seite nicht weiter geachtet worden. Es erscheint mir jedoch von prinzipieller Bedeutung, daß in allen Fällen, in denen neben dem glykogeninfiltrierten Herzen noch andere Muskulatur untersucht wurde, auch diese hochgradig mit Glykogen beladen war (*Kimmelstiel, Humphray und Cato, Antopol, Heilbrunn und Tuchmann, Hertz und Jeckeln*), während in den 3 Fällen der ersten Gruppe in der Skelettmuskulatur kein Glykogen nachzuweisen war (*v. Gierke, Faber*). Vermutlich dürfte dieser letzteren Gruppe auch die größere Zahl der klinisch genauer durchuntersuchten, älter gewordenen Kinder angehören. Etwas Sicheres läßt sich jedoch darüber kaum sagen, da zwar mehrfach die Leber durch Probeexcision untersucht worden war, auf die Muskulatur hierbei jedoch noch nicht geachtet worden ist. Trotzdem erscheint es mir von Bedeutung, darauf hinzuweisen, das hier in der Glykogenverteilung ein Gegensatz zwischen Leber und Muskulatur erkennbar ist, der auch sonst für den Kreislauf der Kohlehydrate eine Bedeutung hat, auf die erst neuerdings *Riesser* wieder aufmerksam gemacht hat.

Die Untersuchungen von *Hertz* haben ergeben, daß die Abbaustörung im Herzen dieselbe ist wie in den von *Schönheimer* und *Unshelm* untersuchten Lebern. Man wird wohl kaum fehlgehen, wenn man in der Mitbeteiligung der Muskulatur an den krankhaften Speicherungen den Ausdruck eines schwereren Grades der gleichen Erkrankung vermutet. Daß dann vor allem im Herzmuskel so enorme Glykogenablagerungen zustande kommen, wäre zwanglos durch die Annahme zu erklären, daß im arbeitenden Muskel der Speicherungsprozeß beschleunigt werde. Ist es doch bekannt, daß Muskeltraining zu vermehrter Glykogeneinlagerung führt.

Daß so schwer mit Glykogen überladene Herzen wie das des Falles von *Bischoff* und *Putzchar* oder des myxödematösen Säuglings von *Hertz* und *Jeckeln* funktionsuntüchtig waren und bereits klinisch Insuffizienzerscheinungen machten, ist wohl selbstverständlich. Aber uns interessiert hier mehr noch die Leistungsfähigkeit der Skelettmuskulatur bei älteren Kindern. *Unshelms* kleiner Patient konnte mit $1\frac{1}{2}$ Jahren noch nicht frei sitzen und lag am liebsten auf dem Bauch.

Über die Leistungsfähigkeit der Muskulatur der älter gewordenen Glykogenkranken sind die Angaben der meisten Autoren nicht sehr eingehend. Fast alle Kinder haben verspätet, im 3., einige erst im 4. Lebensjahr (*Parnas* und *Wagner, Erben* und *Küster*) frei laufen gelernt. *Loeschke* gab an, daß sein Patient mit 3 Jahren noch etwas schwerfällig läuft, *Parnas* und *Wagner* schrieben, daß ihre Patientin im Stehen und Gehen schnell ermüdete. Auch von *Crevelde's* Patient ermüdete in den ersten Jahren der Beobachtung etwa im Alter von 6—8 Jahren schnell, dies besserte sich jedoch in den späteren Jahren. *Harnapp* beschreibt den Gang bei dem etwa 4jährigen K. naben als schiebend, wie bei einer Schwangeren; beim Laufen litt er schnell unter Lufthunger. Die meisten Autoren schienen jedoch geneigt, ebenso wie die Eltern der kleinen Patienten, die späte Entwicklung der statischen Funktionen sowie das Schwerfällige des Ganges ihrer Patienten mit der allgemeinen körperlichen Unterentwicklung sowie der Schwere des durch die vergrößerte Leber stark aufgetriebenen Leibes (Vergleich mit Schwangeren) zu entschuldigen. So auch wir zunächst; sobald dem 4jährigen Knaben (*Ernst H.*) dosierte Muskelarbeit zugemutet werden sollte, zeigte sich jedoch, wie sehr vermindert seine Leistungsfähigkeit war. Auf Arbeit im Ergostaten mußte natürlich schon wegen des Alters

und der mangelhaften Einsicht des Knaben verzichtet werden. Auf ebenem Boden konnte er ganz leidlich marschieren, sobald es jedoch ans Treppensteigen ging, fing er schon im ersten, spätestens im zweiten Halbstock an zu klagen. Nur dreimal gelang es, ihn mit gutem Zureden und geschickter Ablenkung bei Hilfe an beiden Händen in $\frac{1}{4}$ Stunde durch drei Stockwerke (im ganzen 11 m Höhenunterschied) hinauf und herunter zu führen. Mehrfach war seine Leistungsfähigkeit schon nach Überwindung eines Stockwerkes völlig erschöpft; es wurde dann öfter Gehen auf ebenem Boden innerhalb eines Stockwerkes oder im Garten angeschlossen, was ihm wesentlich leichter fiel. Diese geringe Leistungsfähigkeit war besonders im Nüchternzustand ausgeprägt. Der Tonus der Muskulatur war im Nüchternzustand,

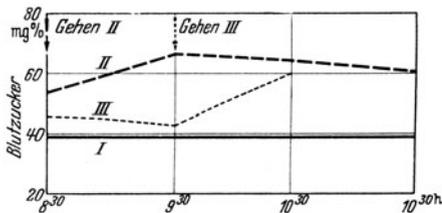


Abb. 5. Ernst H. Blutzucker, nüchtern
 1. ————— in strenger Bettruhe;
 2. - - - - 2 Stunden vor Versuchsbeginn aufgestanden und bis zum Ende des Versuches außer Bett, von der ersten bis zur zweiten Blutzuckerbestimmung 1 Stunde Spazierengehen; 3. ······ Bettruhe bis zur 2. Blutzuckerbestimmung (9 Uhr 30 Min.), Spazierengehen von der 2. bis zur 3. Blutzuckerbestimmung (10 Uhr 30 Min.).

besonders nach Muskelarbeit, deutlich herabgesetzt, am Tage nach genügender Nahrungsaufnahme nicht ganz so schlaff.

Es liegt nahe, die Muskelschlaffheit der glykogenkranken Kinder mit dem Kohlehydrathunger ihrer Gewebe in Zusammenhang zu bringen. Im Gegensatz zu anderen Hungerzuständen, bei denen das Blutzuckerniveau im allgemeinen zunächst gehalten wird, durch erschöpfende Muskelarbeit aber gesenkt werden kann, führt hier Muskelarbeit zu einer Blutzuckersteigerung, die trotz der geringen Ausschläge so konstant

beobachtet wird, daß sie als etwas Charakteristisches betrachtet werden muß. Die folgenden Kurven sollen das veranschaulichen (Abb. 5).

Kurve I. Bei strenger Bettruhe bleibt an einem Vormittage im Nüchternzustande der Blutzucker durch 3 Stunden absolut konstant in 4 Doppelbestimmungen in stündlichem Intervall jedesmal 39 mg-%.

Kurve II. Wenige Tage später: Der Patient ist schon 2 Stunden vor Versuchsbeginn zur Morgenwäsche aufgestanden, ist dann zum Teil gegessen, während der Blutzuckerbestimmungen aber in den ersten 2 Stunden einen Teil der Zeit auf ebenem Boden spazierengegangen. Die in stündlichen Intervallen abgenommenen Werte betragen: 55, 66, 64, 60 mg-%. Das ganze Niveau liegt wesentlich höher als in Kurve I, außerdem aber liegen die beiden unmittelbar nach dem Spazierengehen abgenommenen Werte noch deutlich höher als der erste und letzte.

Kurve III. Wieder wenige Tage später: Frühmorgens kurzes Aufstehen zur Morgenwäsche, dann aber strenge Betttruhe bis zur 2. Blutentnahme; in der folgenden Stunde bis zur letzten Blutentnahme steht der Patient auf und geht im Garten spazieren, vor und nach dem Spaziergang wird die Höhendifferenz eines Stockwerkes überwunden, unmittelbar vor der letzten Blutentnahme von unten nach oben. Die Werte: 46, 43, 60 mg-% sprechen im Zusammenhang mit den beiden anderen Kurven für sich selbst. Es folgen 2 kurzfristige Versuche (Abb. 6). Sie

wurden beide vor den ersten 3 Kurven gewonnen. Es war nicht auf vollkommene Bettruhe vor Versuchsbeginn geachtet worden, daher beginnen die Kurven schon bei einem höheren Niveau und sind die Ausschläge wahrscheinlich auch noch nicht maximal.

Abb. 6, Kurve I. Der Patient stieg in $\frac{1}{4}$ Stunde zweimal durch 3 Stockwerke auf und ab und lief außerdem einmal um einen Flügel des Hauses etwa 75 Meter eben. Während des Laufens ein geringes Absinken des Blutzuckers von 54 auf 50 mg-%, in der nächsten halben Stunde ein Anstieg bis 76 mg-%, nach 1 Stunde wieder 50 mg-% und in der 2. Stunde sinkt bei körperlicher Ruhe und fortgesetztem Hunger der Blutzucker weiter auf 43 mg-%.

Abb. 6, Kurve II. Es wurde der gleiche Weg wie im 4. Versuch nur einmal bewältigt. Der Blutzuckerwert vor Versuchsbeginn ist verunglückt. Der maximale Anstieg ist in der 1. Viertelstunde nach Beendigung erreicht, es folgt ein langsames Absinken bis zum Ende der 1. Stunde.

Die Ausschläge bleiben weit hinter denen der anderen Versuche zurück, verlaufen aber im gleichen Sinn. Dasselbe gilt von einer Wiederholung des Versuches im Januar 1937 (Abb. 6, Kurve III); ich erwähnte schon, daß die Nüchternwerte auch bei Einhaltung strenger Bettruhe diesmal fast alle höher lagen als im Sommer.

Ein Grund hierfür ist nicht sicher anzugeben, ob Außentemperatur, Barometerstand, eine jahreszeitlich bedingte Schwankung der Reaktionslage des Patienten, oder andere im Patienten begründete Momente maßgebend waren, ist nicht zu entscheiden. Die muskuläre Leistungsfähigkeit war jetzt eher noch schlechter; die drei Stockwerke konnten mit knapper Not zuletzt unter gelinder Nachhilfe überwunden werden, der Spaziergang um das Haus fiel wegen der Witterung aus.

Nach dem Treppensteigen wurde in diesem Falle im Gegensatz zu den vorigen Versuchen sofort wieder strenge Bettruhe eingehalten. Der Blutzucker zeigt vom Versuchsbeginn in 40 Min. den geringen Anstieg von 56 auf 66 mg-%, am Ende der 1. Stunde sind wieder 60 mg-% erreicht und diese werden durch $2\frac{1}{2}$ Stunden fast unverändert (ein Wert 62 mg-%) beibehalten.

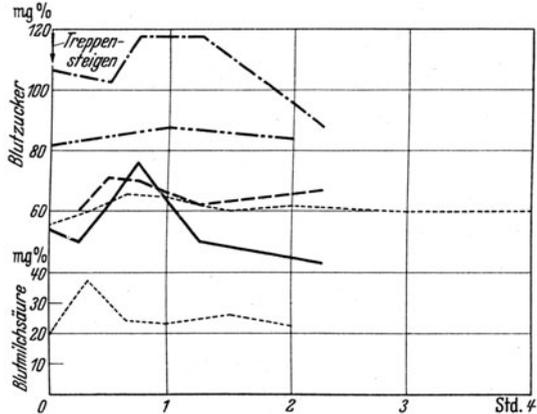


Abb. 6. Ernst H. Blutzucker nüchtern nach je 15 Min. Treppensteigen 1. ———, 2. - - - - -. Blutzucker und Blutmilchsäure nüchtern nach 15 Min. Treppensteigen bei sonst streng eingehaltener Bettruhe: 3. ······ Kontrollkinder Blutzucker nüchtern nach je 15 Min. Treppensteigen: 4. - · - · - ·, 5. - - - - -.

Die Blutzucker steigernde Wirkung der Muskelarbeit bei den Glykogenkranken ist nicht ohne weiteres verständlich. Zwar wurden Schwankungen des Blutzuckers bei Muskelarbeit Erwachsener von dem gleichen Ausmaß wiederholt beobachtet. Nicht selten findet man nach *Lichtwitz, Bürger, Lillie* (zit. nach *Lichtwitz*) während der Muskelarbeit eine anfängliche Steigerung, der später eine Erniedrigung folgt. Bei erschöpfender Arbeit wird jedoch meist eine erhebliche Erniedrigung des Blutzuckers gefunden (*Weiland* zit. nach *Lichtwitz, Bøje*).

Um Vergleichswerte im Kindesalter zu haben, wurden 2 etwa gleichaltrige Kinder einer entsprechenden körperlichen Belastung ausgesetzt wie jener (Abb. 6). Die Ausschläge sind bei dem einen Kinde etwa von gleichem Ausmaß wie bei Ernst H., bei dem anderen blieb der Blutzucker dagegen fast ganz konstant. Sie konnten jedoch den von Ernst H. in $\frac{1}{4}$ Stunde zurückgelegten Weg (3 Stockwerke und um den Flügel des Hauses) in der gleichen Zeit 3mal zurücklegen.

Beim Stoffwechselgesunden liegen jedoch ganz andere Möglichkeiten vor als beim Glykogenkranken. Während jenem zur Deckung des in der arbeitenden Muskulatur benötigten Kohlehydrates das freie Spiel aller Regulationsmechanismen zur Verfügung steht, ist der Glykogenkranke in der Regulation seines Blutzuckers einseitig beschränkt. Er kann, wie wir gesehen haben, seinen Blutzucker aus körpereigenen Beständen nicht oder nur sehr unvollkommen ersetzen. Weiteres Absinken des Blutzuckers infolge erhöhten Zuckerbedarfs wäre daher als Folge der Muskelarbeit eher zu erwarten gewesen. Das Gegenteil ist der Fall.

Der Blutzucker steigt bei unserem Patienten unter dem Einfluß körperlicher Bewegung morgens nüchtern mit erstaunlicher Regelmäßigkeit um etwa 10 mg-%, das sind 20% des Nüchternwertes, an. Diese Erhebung bedeutet absolut genommen keine überwältigende Menge Zucker, könnte jedoch als Potentialzuwachs für alle von der Zuckerkonzentration abhängigen Umsetzungen (Zuckerverbrennung und Zuckerneubildung) von erheblicher Bedeutung sein.

Um einen besseren Einblick in diese Fragen zu gewinnen, mußte erstens der Einfluß der Muskelarbeit auf den Gasstoffwechsel und die Ketonkörperbildung, zweitens aber die Milchsäureproduktion bei Muskelarbeit und ihr Einfluß auf den Zuckerhaushalt untersucht werden.

Der Einfluß der Muskelarbeit auf den Gasstoffwechsel ist erstaunlich gering (Tabelle 2). Der Sauerstoffverbrauch stieg nach Istündiger körperlicher Bewegung mit Treppensteigen und bei Abnahme des 2. Respirationswertes im Sitzen statt im Liegen nur von + 48,7 auf + 49,9% bzw. von + 51,4 auf + 52,2% des Grundumsatzes an. In beiden Fällen nahm dabei die CO₂-Produktion ab, so daß der Respirationsquotient, der schon in der Ruhe nüchtern sehr niedrig war, noch weiter, und zwar erheblich unter den Wert für Fettverbrennung absank. Die Abnahme

des Respirationsquotienten unter den Wert für Fettverbrennung kann erklärt werden:

1. durch eine weitere Zunahme der unvollständigen Fettverbrennung mit vermehrter Ketonkörperbildung;
2. durch Zuckerneubildung aus Eiweiß oder Fett.

Zu Punkt 1 ist zu sagen, daß die Ketonkörperausscheidung allerdings im Fasten bei Muskelarbeit regelmäßig wesentlich stärker zunahm als bei körperlicher Ruhe. Dieser Vergleich wurde wiederholt vorgenommen; ein typisches Beispiel ist in dem Diagramm (Tabelle 4) wiedergegeben (Ausscheidung am 27. und 29. 8. 36). Man sieht hierbei gleichzeitig, daß Bewegung auch in ihrer Nachwirkung auf die Überwindung der Ketosis nach der Mittagsmahlzeit einen ähnlichen Einfluß auf den Stoffwechsel unseres Patienten ausübt wie eine Suprarenininjektion (31. 8.), d. h. die endgültige Überwindung der Ketosis beschleunigt.

Zu Punkt 2 wäre zu sagen, daß wenig für eine Zuckerneubildung spricht; die 0,1 g Zucker, die im Blute mehr auftauchen, fallen nicht ins Gewicht. Es müßte schon sein, daß der neugebildete Zucker gleich wieder (für die Muskelarbeit?) verbrannt wird, dann müßte der entsprechende Respirationsquotient wenigstens der der Fettverbrennung sein. Aber auch hierfür fehlt ein Anhaltspunkt, da der Sauerstoffverbrauch nicht zugenommen hat. Eine Retention von Kohlehydraten in irgendwelchen Depots anzunehmen, wäre aber bei dem starken Kohlehydrathunger des nüchternen Glykogenkranken ganz sinnlos.

Wenn dem Ergebnis der Gasstoffwechseluntersuchungen überhaupt Glauben geschenkt werden kann, bleibt nichts anderes übrig, als anzunehmen, daß die sicher geleistete Muskelarbeit energetisch durch Umsetzungen gedeckt worden ist, deren Endprodukte nicht im Gaswechsel erscheinen. Dies ist durchaus möglich. Neben der unvollständigen Fettverbrennung bzw. Ketonkörperbildung könnte hierfür vor allem der Phosphokreatinzerfall in Frage kommen. Im Experiment am isolierten jodessigsäurevergifteten Muskel, der keine Milchsäure mehr zu produzieren vermag, geht die Energielieferung der Phosphokreatinspaltung parallel (*Lundsgaard*, Lit. bei *Lehnartz*, *Reuter*) und der Muskel verliert seine Fähigkeit zu zucken, sobald er kein ungespaltenes Phosphagen mehr enthält. Es soll keine engere Beziehung etwa zwischen Jodessigsäurevergiftung und Glykogenose konstruiert werden. Aber es sind auch andere klinische Erscheinungen bekannt, die dafür sprechen, daß vermehrte Kreatinbildung einsetzt, sobald der Muskel wegen Glykogenschwund nicht mehr so reichlich Milchsäure zu produzieren vermag. *Brentano* hat gezeigt, daß sowohl im Tierexperiment, wie beim Menschen jeder Glykogenschwund im Muskel von Kreatinurie begleitet ist, und daß in diesen Fällen regelmäßig die Ausschüttung von Milchsäure nach Adrenalininjektion fehlt. *Reuter* konnte diese Ergebnisse bestätigen.

Wir wollen diesen Fragen hier nicht weiter nachgehen, da noch viel zu wenig Befunde über den Stoffwechsel des Glykogenkranken unter dem Einfluß der Muskelarbeit im Hunger vorliegen. Die eigenen Untersuchungen konnten aus Rücksicht auf unseren kleinen Patienten auf diesem Gebiete vorerst nicht weiter fortgesetzt werden. Leider war auch eine Nachprüfung bei unserer zweiten Patientin Charlotte P. nicht möglich, da diese infolge ihrer Spontanfrakturen im Gipsverband lag und ganz ans Bett gefesselt war. Die Kreatinausscheidung ist im Kindesalter, in dem auch spontan Kreatin ausgeschieden wird, nicht sicher als pathologisches Zeichen zu verwerten. Die Phosphatausscheidung hängt in mannigfaltiger Weise mit dem Kohlehydrat- und Muskelstoffwechsel zusammen. Ihre weitere Untersuchung bei Glykogenose würde sicher noch wertvolle Ergebnisse zeitigen.

Ein weiterer Einblick in die Zusammenhänge zwischen Kohlehydratstoffwechsel und Muskelarbeit bei Glykogenose müßte jedoch auch durch das Studium der Milchsäureproduktion bei Muskelarbeit gewonnen werden können. Wir haben schon gesehen, daß Adrenalininjektion bei unserem Patienten, sowie bei dem von *Lindsay, Ross* und *Wigglesworth* keine Steigerung des Milchsäurespiegels bewirken konnten. In beiden Fällen war der Ruhe-Nüchternwert erhöht, während *v. Creveld* einen normalen Milchsäuregehalt des Blutes gefunden hatte. Im folgenden sollen noch einige weitere Untersuchungen mitgeteilt werden.

Die Reaktion des Milchsäurespiegels auf Treppensteigen bei Ernst H. geht aus Abb. 6, Kurve 3 hervor. Unmittelbar nach Beendigung des Treppensteigens war der Milchsäuregehalt von 20 auf 37 mg-% angestiegen und 20 Min. später wieder auf den Wert von 24 mg-% zurückgekehrt, während der Blutzucker erst jetzt seinen höchsten Wert erreichte. Betrachtet man die beiden Kurven zusammen, so sieht es so aus, als bestünde eine Wechselwirkung zwischen Blutzucker und Blutmilchsäure. Wie eine schnell abklingende Wellenbewegung geht es zwischen beiden einher: dem Abfall des Blutzuckers entspricht wieder ein flacher, eben die Fehlergrenze der Methode überragender Gipfel der Milchsäurekurve und dem neuen Milchsäureabfall noch ein kaum merklicher 2. Blutzuckergipfel.

Brentano hat einen Zusammenhang zwischen Blutmilchsäure und Blutzuckersteigerung nach Adrenalininjektion abgelehnt, da er keine Abhängigkeit zwischen ihnen fand. Die vorliegenden geringen Blutzuckerschwankungen nach Muskelbewegung bei dem Glykogenkranken sind hiermit nicht zu vergleichen. Sie könnten sehr wohl mit der schneller ablaufenden Erhebung des Milchsäurespiegels in Verbindung gebracht werden, wenn sich der mitgeteilte Befund bei Wiederholung bestätigen würde. Eine zweite Bestimmung der Milchsäurekurve bei körperlicher Bewegung bei unserem Patienten kann hier nicht mitverwertet werden, da die zeitliche Verteilung der Blutentnahmen eine andere ist, weil der

ganze Versuch anderen Zwecken diene (Tabelle 2). Hier hatte körperliche Bewegung in 1 Stunde eine Senkung des Milchsäurespiegels zur Folge. Dagegen geht aus dieser und einer anderen Milchsäurekurve (Abb. 4) deutlich die umgekehrte Abhängigkeit des Milchsäurespiegels vom Blutzuckerniveau hervor, denn in beiden Fällen folgte dem Blutzuckeranstieg nach peroraler Zuckergabe eine starke Steigerung der Blutmilchsäure, die im Verlaufe von 2 Stunden auf etwa 50 mg-% hinaufkletterte. Bei Glykogenose ist die Leber mit Glykogen gesättigt, sie kann vermutlich weder Zucker, noch Milchsäure als Glykogen mehr festhalten, sie kann die zuströmende Milchsäure aber auch wohl nicht mehr zu Zucker verarbeiten, wenn der Blutzuckerspiegel so hoch ansteigt, wie nach oraler Zuckerezufuhr.

Bestünde dieser Erklärungsversuch zu Recht, so könnte an ihn noch folgende Erwägung angeschlossen werden, mit der wir die Ergebnisse unserer Versuche über den Einfluß der Muskelarbeit auf den Stoffwechsel unseres Patienten als Arbeitshypothese zusammenfassen wollen:

Der verwertbare Glykogenbestand der Muskulatur unseres Patienten ist offenbar stark herabgesetzt. Eine wesentliche oxydative Arbeitsleistung kann den Muskeln daher im Hunger nicht zugemutet werden, da ihnen auch durch das Blut kein Kohlehydrat zufließt. Die mäßige Vermehrung der Milchsäureproduktion führt wahrscheinlich durch Umsatz in der Leber zu der geringen Erhöhung des Blutzuckers. Andererseits zeigt das Sinken des Respirationsquotienten und die Zunahme der Ketonkörperbildung eine Intensivierung der Fettsäureverbrennung an, die nur sehr unvollständig durch gekoppelte Kohlehydratverbrennung zum Ende geführt werden kann. Die Erhöhung des Blutzuckerniveaus um etwa 20% muß jedoch hierfür als günstig betrachtet werden. Da der Nüchternumsatz mit einer starken Luxuskonsumtion an Sauerstoff einhergeht (fast + 50%), die durch Kohlehydratzufuhr stark herabgesetzt werden kann, muß jede Blutzuckererhöhung als zweckmäßig bezeichnet werden. Sie reicht aber nach Muskelarbeit ohne Kohlehydratzufuhr nicht aus.

Auffallend ist die Parallelität der Wirkungen von Muskelarbeit und Adrenalin auf den Nüchternstoffwechsel unseres Patienten. Nach beiden Einwirkungen nimmt der Respirationsquotient weiter ab, die Ketonkörperbildung zu, der Blutzucker steigt in beiden Fällen maximal etwa um 20% an, eine anhaltende Milchsäurevermehrung wird nicht erzielt und schließlich wirkt Muskelarbeit ebenso wie Adrenalininjektion so auf den Organismus unseres Patienten ein, daß anschließende kohlehydratreiche Nahrungszufuhr viel schneller zur Überwindung der Ketosis führt, als nach der gleichen Fastenzeit bei strenger Bettruhe ohne Adrenalinzufuhr.

Wir lassen die Frage offen, ob die wesentlichen Wirkungen der körperlichen Bewegung auf den Hungerstoffwechsel unseres Patienten nicht überhaupt durch einen erhöhten Adrenalintonus erklärt werden könnten. *Ascher* und Mitarbeiter haben die große Bedeutung des Adrenalins für

die Erholungsvorgänge im Muskel erwiesen, nach *Cannon* soll Adrenalin bei Arbeit stets vermehrt in den Körper gelangen. *Hess* hat ganz allgemein der Meinung Ausdruck gegeben, daß dem Sympathicus im Körper die Aufgabe zukomme, die Entfaltung der aktuellen Energie zu fördern, während dem Parasympathicus die Aufgabe zufiele, für die Wiederherstellung und Erhaltung der Energie zu sorgen. Die Einflüsse von Adrenalin und Muskelarbeit auf den Stoffwechsel des Glykogenkranken im Hunger und nach Kohlehydratzufuhr, über die wir berichtet haben, könnten im Sinne der Äußerung von *Hess* zutreffend als Versuche einer Aktivierung der durch den Hunger gehemmten aktuellen Energie beschrieben werden, die erst durch Kohlehydratzufuhr entbunden werden kann.

Nach Abschluß der Arbeit bot sich Gelegenheit, im Herbst 1937 ein zweites glykogenkrankes Kind zu untersuchen und bei ihr einen Teil der bei Ernst H. erhobenen Befunde nachzuprüfen.

Krankengeschichte. Charlotte P., 7 Jahre alt, geboren am 29. 11. 30, stammt ebenfalls aus gesunder Familie. Nach normaler Geburt soll sie von Anfang an sehr schlecht gediehen und im Wachstum zurückgeblieben sein. Im 3. Lebensjahr wurde sie wegen Rachitis mit Höhensonne und Lebertran behandelt, anscheinend ohne wesentlichen Erfolg, denn sie hat bis heute noch nicht frei stehen und gehen gelernt. Mit 3 Jahren machte sie eine Lungenentzündung durch. Nach Angabe der Mutter soll sie auch in ihrer geistigen Entwicklung etwas zurückgeblieben sein. Die Einweisung in die Klinik erfolgte am 10. 8. 37 durch den Schularzt mit der Diagnose Rachitis.

Befund. Auffallend kleines Mädchen. Körperlänge 86 cm (— 29 cm des Alters-Soll). Gewicht 13,9 kg (etwa der Länge entsprechend). Fettpolster am Rumpf verhältnismäßig reichlich entwickelt, Leib stark aufgetrieben, Gliedmaßen im Verhältnis zierlich. Schädelumfang 48 cm, Brustumfang 56 cm, größter Bauchumfang etwas oberhalb des Nabels 64 cm. Mäßiger Rosenkranz, *Harrisonsche* Furche, *Genua valga* bds.; das Kind kann nur mit Unterstützung gehen, es setzt sich selbst auf, sitzt jedoch mit rundem Rücken. Muskeltonus und Hautturgor schlaff, keine Ödeme. Im Gesicht zahlreiche feine Teleangiektasien. Über der Herzspitze ist konstant ein systolisches Geräusch zu hören bei normal betontem zweiten Pulmonalton; die Herzgrenzen sind perkutorisch nicht verbreitert. Röntgenologisch: Kugelherz, nicht sicher vergrößert. Atmung offenbar wegen des Zwerchfellhochstandes angestrengt und beschleunigt. Lungen o. B. Leber: Unterer Rand in Nabelhöhe stumpf, Oberfläche glatt und fest, der stark vergrößerte linke Leberlappen könnte auch als Milz imponieren. Neurologisch kein krankhafter Befund. Strabismus convergens, Zähne defekt, Foetor ex ore, Schnupfen.

Urin. Eiweiß +, Urobilinogen +, Zucker —, Aceton und Acetessigsäure im Vormittagsurin +, im Sediment massenhaft granulierte und hyaline Zylinder.

Blutbild. Hämoglobin 50, Erythrocyten 3 900 000, Leukocyten 7400, davon 7% stabkernig, 57% segmentkernig, 34% Lymphocyten und 2% Monocyten.

Blutkörperchensenkung. 46 mm/Stunde. *Blutdruck:* 110/80 mm Hg. *Takata-Reaktion* negativ. *Serum-Bilirubin direkt und indirekt* negativ. *Nüchternblutzucker* an verschiedenen Tagen: 41, 42, 42, 43, 44, 46, 52 mg-%.

Blutzuckerkurve nach Adrenalin (siehe Abb. 7).

Galaktoseprobe. Nach 20 g Galaktose in 100 ccm Wasser morgens nüchtern keine Zuckerausscheidung.

Röntgenaufnahmen vom 11. August bzw. 17. August.

Handgelenk. Sehr kalkarmer Knochen, Becherform der Ulnaepiphyse mit unscharfer, verworfener Zeichnung, breite kalklose Zone, Radiusepiphyse unscharf begrenzt, kalkarm, proximal 3 haardünne Querschatten, 3 Knochenkerne (soll 10). *Lungen:* Etwas vermehrte Hiluszeichnung, kalkarme Rippen, florider Rosenkranz, Rachitis am Schultergelenk. *Kniegelenke:* Beiderseits sehr kalkarme Knochen, verwaschene unscharfe Epiphysenlinien, mehrere feine Querlinien sowohl im Femur wie in der Tibia beiderseits, rechts noch kalkärmer als links. *Schädel* o. B., Sella eher klein. *Diagnose:* Glykogenose mit hochgradigem Zwergwuchs, Osteoporose und Rachitis, Nephritis.

Verlauf. Die Nephritis heilte im Verlauf von 4 Wochen unter Schonungsdiät ab. Anfang September 1937 wurde eine Röntgentiefenbestrahlung der Leber in der Medizinischen Klinik Königsberg ausgeführt (auf 3, 8×10 bzw. 10×15 cm in Einzeldosen von 120 r pro Feld, 240 bzw. 120 r, im ganzen 600 r [Dr. Simon]),

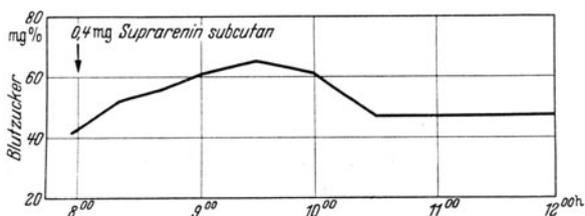


Abb. 7. Charlotte P. Blutzucker nach 0,4 mg Suprarenin s. c.

diese mußte jedoch nach der 3. Sitzung wegen schwerer Allgemeinreaktion unterbrochen werden. Es kam zu heftigem Nasenbluten mit sekundärer Anämie und Leukopenie (Hämoglobin 38, Erythrocyten 3 200 000, Leukocyten 2700); das Allgemeinbefinden verschlechterte sich bedrohlich. Am 3. Tage nach der letzten Bestrahlung kam es ohne erkennbares Trauma zu einer suprakondylären Fraktur des rechten Femurs und einer Infraktion an gleicher Stelle links. Die Fraktur wurde sofort in der chirurgischen Klinik mit Gipsverband versorgt und es wurde eine energische antirachitische Behandlung eingeleitet (2mal 10 Tropfen Vitamin D₃ Bayer täglich). In den folgenden 2 Monaten hat sich das Kind kaum erholt; wiederholte fieberhafte Racheninfekte, eine Dyspepsie mit zum Teil eitrigen Stühlen (pathogene Keime konnten nicht nachgewiesen werden, Agglutination blieb negativ) ein neuer nephritischer und anschließend cystitischer Schub wechselten einander ab. Das Kind war völlig matt und teilnahmslos. Nach 6 Wochen zeigte die Fraktur noch keine Heilungstendenz, in der Handgelenksaufnahme wurde nur eine geringe ungenügende Kalkeinlagerung gefunden. Der Serumphosphor betrug 2,5 mg-%. Da somit die perorale antirachitische Behandlung offensichtlich versagt hatte, wurde diese abgesetzt und eine Höhensonnenbehandlung eingeleitet. Nach weiteren 6 Wochen war jedoch die Kalkeinlagerung im Handgelenk keineswegs intensiver geworden, dagegen ist jetzt eine beginnende Callusbildung an der Fraktur nachweisbar und das Allgemeinbefinden hat sich in den letzten Wochen wesentlich gebessert.

Versuche. Die Zufuhr von 30 g Traubenzucker bewirkte auch bei Charlotte eine typische Blutzuckerkurve, deren 1. Gipfel nach 1 Stunde mit 130 mg-%, deren 2. Gipfel Ende der 3. Stunde mit 143 mg-% erreicht wird (Abb. 8). Die gleichzeitige Zufuhr der kleineren Dosis von 20 g Traubenzucker und 5 g buttersaurem Natrium bewirkten bei

diesem Kinde in 3 Versuchen ein wesentlich schnelleres Ansteigen des Blutzuckers. Schon nach einer $\frac{1}{2}$ Stunde wird die Höhe des 1. Gipfels der Kurve nach 30 g Traubenzucker erreicht bzw. wesentlich überschritten. Da bei diesen 4 Versuchen weder auf konstante Kost am Vorabend noch auf strenge Bettruhe während des Versuches geachtet worden war, sind die quantitativen Ausschläge nicht so gleichmäßig

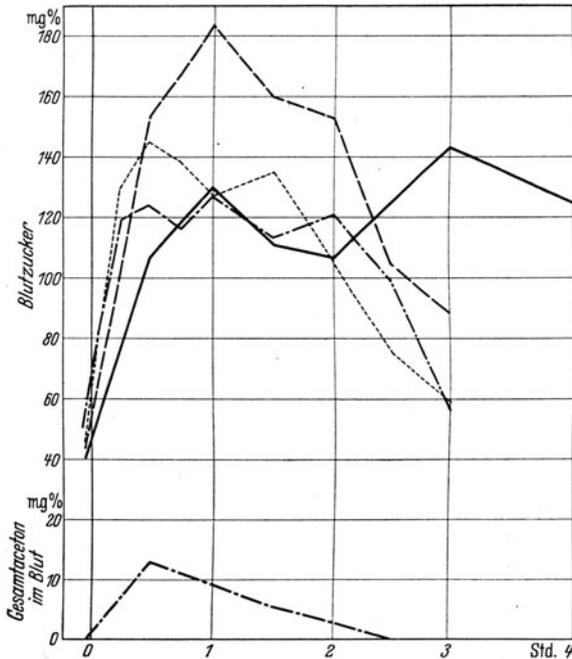


Abb. 8. Charlotte P. Blutzuckerkurven 1. — nach 30 g Traubenzucker in 100 ccm Fencheltee; 2. - - - - nach je 20 g Traubenzucker und 5 g Natriumbutyrat in 100 ccm Fencheltee; 3. ······ nach je 20 g Traubenzucker und 5 g Natriumbutyrat in 100 ccm Fencheltee; 4. — · — · Gesamtaceton und Blutzucker im Blut nach 20 g Traubenzucker und 5 g Natriumbutyrat in 100 ccm Fencheltee.

ausgefallen. Die primäre blutzuckersteigernde Wirkung der Buttersäure geht jedoch aus dem Vergleich mit der Kurve nach der größeren Traubenzuckergabe allein deutlich hervor. Außerdem fällt aber auf, daß nach Buttersäure + Zucker ein 2. Gipfel vollkommen fehlt und nach 3 Stunden bereits wieder normale bis hypoglykämische Werte erreicht sind. Offenbar wird durch die Buttersäurezufuhr von außen der ganze Ablauf wesentlich beschleunigt, und die endogene Nachlieferung von Ketonkörpern, die, wie wir gesehen haben, durch weitere Umwandlungen in Zucker zur Ausbildung der sekundären hyperglykämischen Phase nach einfacher Zuckergabe führt, gehemmt. Die gleichzeitige Bestimmung des Gesamtacetons im Blut (Abb. 8, Kurve 4) ergab überraschenderweise im Nüchternzustand keine Vermehrung, dagegen ein starkes Ansteigen

eine $\frac{1}{2}$ Stunde nach Buttersäure und Zucker. Nach $2\frac{1}{2}$ Stunden war jedoch wieder ein normaler Ketonkörper Spiegel erreicht.

Die folgenden zu einem quantitativen Vergleich unter ganz konstanten Bedingungen ausgeführten Versuche wurden mit noch kleineren Zuckermengen angestellt. Es wurde wie bei Ernst H. am Vorabend aller Versuche die gleiche Mahlzeit (180 g Griesbrei) verabfolgt und vor und während der Versuche für strenge Bettruhe gesorgt. Nach 15 g Traubenzucker resultiert auch hier eine typische Blutzuckerkurve (Abb. 9),

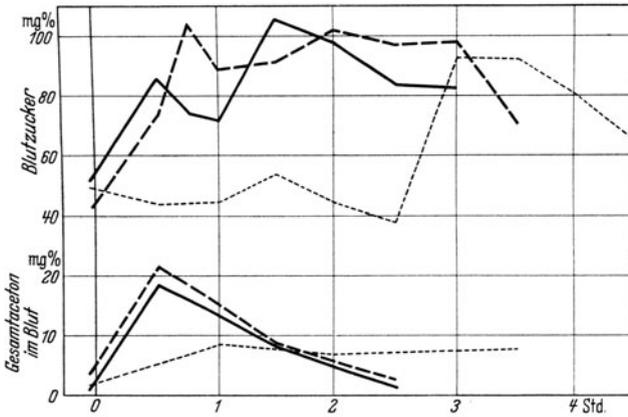


Abb. 9. Charlotte P. Blutzucker und Gesamtaceton im Blut 1. — nach 15 g Traubenzucker in 100 ccm Fencheltee; 2. - - - nach 15 g Traubenzucker + 5 g Natriumbutyrat in 100 ccm Fencheltee; 3. ······ nach 5 g Natriumbutyrat und $2\frac{1}{2}$ Stunden später 15 g Traubenzucker in je 100 ccm Fencheltee.

deren 1. Gipfel nach 30 Min., deren 2. höherer immer noch normoglykämischer Gipfel nach 90 Min. erreicht wird. Entsprechend hat der Gesamtacetongehalt des Blutes nach einer $\frac{1}{2}$ Stunde seinen Höhepunkt erreicht und ist nach 90 Min. schon wieder wesentlich abgesunken. Einer besonderen Erklärung bedarf jedoch die Tatsache, daß es bei einem normalen Nüchternketonspiegel nach Zuckergabe allein innerhalb einer $\frac{1}{2}$ Stunde zu einem so beträchtlichen Ansteigen des Gesamtacetons kommt. Da eine ketogene Wirkung des Zuckers direkt nicht in Betracht kommen kann, bleibt nur die Möglichkeit, eine reflektorische Ausschüttung der Acetonkörper unter dem Reize der Zuckerezufuhr anzunehmen. Diese Ausschüttung ist offenbar so stark, daß sich die Zugabe von 5 g buttersaurem Natrium zu der gleichen Zuckermenge (Kurve 2) auf den Verlauf der Gesamtacetonkurve daneben kaum auswirkt. Dagegen steigt der Blutzucker, allerdings etwas verspätet, schon mit dem 1. Gipfel auf das gleiche Niveau, das nach 15 g Zucker allein erst in der 2. Phase erreicht wird. Die sekundäre Phase der Blutzuckerkurve ist hier nicht so stark abgekürzt wie bei den Kurven in Abb. 8 nach

20 g Traubenzucker + 5 g buttersaurem Natrium. Dies entspricht dem höheren Ketonkörperspiegel und dem geringeren Blutzuckerniveau, bei dem auch die Ketonkörperbeseitigung langsamer vonstatten gehen muß.

Der 3. Versuch (Abb. 9) kann als Kontrolle für die beiden ersten gelten. Er zeigt, daß buttersaures Natrium allein in 2 $\frac{1}{2}$ Stunden keine Blutzuckersteigerung auslöst, dafür aber im Gesamtacetonspiegel des Blutes erscheint und in 2 Stunden nicht wieder verschwindet. Die nachträgliche Zufuhr von 15 g Traubenzucker trifft nunmehr auf den erhöhten Ketonkörpergehalt des Blutes und bewirkt daher ein schnelleres und in seiner Höhe etwa dem Niveau des 2. Versuches (Buttersäure + Zucker zugleich) entsprechendes Ansteigen des Blutzuckers.

Wenn auch gewisse Unterschiede im Verhalten zwischen Ernst und Charlotte, auf die wir später noch zu sprechen kommen, festzustellen sind, so zeigen doch auch diese Versuche die Zusammenhänge zwischen Gesamtaceton und Blutzucker im gleichen Sinne. Dasselbe kann von 2 Respirationsversuchen gesagt werden (Tabelle 5). Auch bei Charlotte

Tabelle 5.

Charlotte P. Gasstoffwechsel in strenger Bettruhe. 1. Am 17. 12. 37 nüchtern sowie 1 Stunde und 2 Stunden nach 30 g Traubenzucker in 100 ccm Fencheltee.

2. Am 22. 12. 37 nüchtern, 1 $\frac{1}{2}$ Stunden nach 5 g Natriumbutyrat in 100 ccm Fencheltee und 1 Stunde nach 30 g Traubenzucker in 100 ccm Fencheltee (bzw. 2 $\frac{1}{2}$ Stunden nach der Butyratgabe).

Zeit	Ausge- atmet Liter	O ₂ Liter	CO ₂ Liter	Umsatz Kal./24 Std.	Steigerung %	Respirato- rischer Quotient
17. 12. 37.						
8 ²⁰ —8 ³⁰	52	1,73	0,96	1167	+ 45,0	0,55
8 ³⁵			30 g Traubenzucker in 150 ccm Tee			
9 ³⁵ —9 ⁴⁵	57,5	1,42	1,01	979	+ 21,7	0,71
10 ³⁵ —10 ⁴⁵	50,0	1,42	0,96	972	+ 20,8	0,67
22. 12. 37.						
8 ³⁰ —8 ⁴⁰	64,5	1,60	1,11	1100	+ 37,5	0,69
8 ⁴⁵			5 g Natr. butyr. in 100 ccm Tee			
10 ¹⁵ —10 ²⁵	63,1	1,69	1,14	1157	+ 44,6	0,67
10 ³⁰			30 g Traubenzucker in 150 ccm Tee			
11 ³⁰ —11 ⁴⁰	56,9	1,49	1,00	1020	+ 27,5	0,67

ist die Nüchternsauerstoffzehrung wesentlich erhöht (+ 45,0 bzw. + 37,5%), der erste dieser Werte dürfte durch eine gewisse Unruhe der kleinen Patientin, die bei Beginn dieser Bestimmung noch vorhanden war, etwas zu hoch sein, entsprechend kann auch der unwahrscheinlich niedrige respiratorische Quotient (0,55) nicht verwertet werden, während der Wert von 0,69 den bei Ernst H. gefundenen entspricht. Die Zufuhr von je 30 g Traubenzucker bewirkte auch hier ein starkes Absinken der

Sauerstoffzehrung (von + 45,0 auf + 21,7% bzw. von + 44,6% auf + 27,5%), während der Respirationsquotient nur wenig ansteigt und nach 2 Stunden wieder auf den Wert für reine Fettverbrennung absinkt. Die Zufuhr von 5 g buttersaurem Natrium auf nüchternen Magen bewirkt, wie zu erwarten, ein Ansteigen der Sauerstoffzehrung und ein Absinken des respiratorischen Quotienten unter den Wert der Fettverbrennung.

Ferner wurde auch bei Charlotte eine Belastung mit 20 g Dioxyaceton vorgenommen (Tabelle 3). Es zeigte sich in den ersten 10 Min. eine mäßige Dioxyacetonämie, bei allen folgenden Bestimmungen waren jedoch nur noch Spuren nachzuweisen. Daß bei Charlotte im Gegensatz zu Ernst und dem Patienten von *Linneweh* in den ersten 10 Min. etwas Dioxyaceton im Blute erschien, entspricht durchaus ihrem besonderen Stoffwechselverhalten. Wir haben gesehen, daß bei ihr nüchtern keine Ketonämie zu bestehen pflegt; es fehlt daher das erhöhte Konzentrationsgefälle von Ketonkörpern zum Blutzucker, das wir bei Ernst als kompensatorischen Druck auf die gehemmte Zuckerneubildung beschrieben haben. Dieses wird jedoch bei Charlotte auf reflektorischem Wege sofort hergestellt, sobald Zucker dem Stoffwechsel zugeführt wird. Sie verhält sich daher dem Dioxyaceton gegenüber in den ersten 10 Min. wie ein stoffwechselgesundes Kind, aber nur so lange, da dann sofort die beschleunigte Zuckerneubildung und Verbrennung wie bei anderen Glykogenkranken einsetzt. Das flüchtige Erscheinen von Dioxyaceton im Blut kann somit als eine Bestätigung unserer Auffassung, daß die Zuckerverbrennung bei Glykogenose nicht gestört sei, gewertet werden.

Schließlich sollen noch 3 Blutzuckerkurven nach einer kleinen Alkoholgabe bei unseren beiden Patienten mitgeteilt werden, die wegen ihres gleichsinnigen Verhaltens beachtenswert sind (Abb. 10). Der Gedankengang der zur Anstellung dieser Versuche führte, war der, zu sehen, ob die primäre Störung der Glykogenolyse durch ein physikalisch-chemisch wirkendes Zellgift beeinflußt werden könne. Die 3 Versuche zeigten jedesmal eine verhältnismäßig spät einsetzende, die Fehlergrenze deutlich überschreitende Blutzuckersteigerung, bei Ernst nach 3, bei Charlotte schon nach 2 Stunden. Bei Ernst war außerdem eine ausgesprochene Senkung des Blutzuckers in der ersten Stunde zu verzeichnen.

Bei der komplexen Wirkung, die der Alkohol auf den Stoffwechsel ausüben könnte, ist eine weitergehende Schlußfolgerung aus diesen Befunden wohl nicht möglich. Es könnte sich tatsächlich um eine spät einsetzende Zuckermobilisierung handeln, es könnte aber auch durch

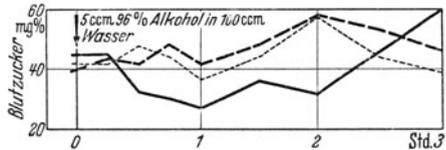


Abb. 10. Blutzuckerkurven nach je 5 ccm 96%igem Alkohol in 100 ccm Wasser nüchtern
 1. — bei Ernst H. am 20. 4. 36;
 2. - - - bei Charlotte P. am 26. 8. 37;
 3. ······ bei Charlotte P. am 24. 8. 37.

Umsetzung des Alkohols selbst eine geringe Steigerung der Ketonkörperumsetzung in Zucker bewirkt worden sein, wofür vielleicht der Zeitpunkt der Blutzuckersteigerung spräche.

Von einem ähnlichen Gedankengang ausgehend, hat *Linneweh* das oberflächenaktive Gallensäure-Lecithinpräparat *Bilival* für einen therapeutischen Versuch verwandt und glaubte Gutes davon gesehen zu haben. Wir haben Charlotte durch etwa 8 Wochen täglich 2mal 2 Tabletten *Bilival* gefüttert, ohne eine überzeugende Wirkung davon zu sehen.

Zusammenfassung.

1. Die Vielgestaltigkeit der dyshormonalen Erscheinungsbilder bei Glykogenose spricht gegen eine hormonale Genese des Grundleidens. Insbesondere erscheint das Bestehen eines Hyperinsulinismus, sowie eine hypophysäre Genese unwahrscheinlich.

2. Die zentrale Stellung des Kohlehydratstoffwechsels für alle energetischen Umsetzungen bedingt, daß sich der regelmäßige alle Morgen wiederkehrende Kohlehydrathunger bei Glykogenkranken hemmend auf alle Teile des Stoffwechsels und des hormonalen Systems auswirkt, wodurch sekundäre Störungen der verschiedensten Art im hormonalen Gleichgewicht ausgelöst werden können.

3. Lang fortgesetzte Präphysonbehandlung hatte einen deutlichen Einfluß auf das Wachstum eines glykogenkranken Knaben, jedoch nicht auf seine Stoffwechselstörung.

4. Es wird gezeigt, daß die 2. hyperglykämische Phase nach Zuckerezufuhr, die für Glykogenose charakteristisch ist, zeitliche und quantitative Beziehungen zur Abnahme des Gesamtacetongehaltes des Blutes, sowie der Ketonkörperausscheidung im Urin aufweist. Hieraus wird geschlossen, daß durch die erste alimentäre Erhebung des Blutzuckers eine Zuckerneubildung aus Ketonkörpern im Sinne *Geelmuysdens* ausgelöst wird.

5. Unter diesen Umständen beweist die verlängerte Hyperglykämie sowie das Tiefbleiben des respiratorischen Quotienten nicht eine Brennstörung des Zuckers, sondern nur eine der Zuckerverbrennung nahekommende Zuckerneubildung aus Fett.

6. Durch Adrenalin wird sowohl die Ketonkörperbildung als auch die alimentäre Hyperglykämie wesentlich verstärkt, andererseits die endgültige Überwindung der Ketosis nach reichlicher Kohlehydratzufuhr beschleunigt. Adrenalin hat somit eine beschleunigende Wirkung auf alle Phasen der Fettverbrennung.

7. Im Nüchternzustand arbeitet der glykogenotische Organismus unökonomisch. Die stark erhöhte Nüchternsauerstoffzehrung wird durch Kohlehydratzufuhr wesentlich herabgesetzt.

8. Perorale Zufuhr von 100 ccm 5 Vol.-% Alkohol bewirkt eine spät einsetzende Blutzuckersteigerung in der 2. bzw. 3. Stunde.

9. Muskularbeit bewirkt ein Ansteigen des Nüchternblutzuckers um etwa 20% seines Wertes. Die Nüchternsauerstoffzehrung wird durch Muskularbeit kaum weiter gesteigert, der respiratorische Quotient sinkt unter den der Fettverbrennung, die Ketonkörperbildung wird verstärkt, ihre endliche Überwindung nach Kohlehydratzufuhr aber ebenso wie durch Adrenalin beschleunigt.

10. Der Milchsäurespiegel des Blutes liegt nüchtern zwischen 20 und 23 mg-%, also mäßig erhöht, steigt nach Zuckerzufuhr im Laufe von 2 Stunden bis auf etwa 50 mg-% an, wird durch Adrenalininjektion vorübergehend gesenkt und nachträglich mäßig erhöht. Durch Treppensteigen erfährt er eine kurzfristige mäßige Steigerung. Es wird mit der Möglichkeit gerechnet, daß die Steigerung des Nüchternblutzuckers durch Muskularbeit auf dem Weg über eine Milchsäuremobilisierung bewirkt wird.

Literatur.

- Antopol, Heilbrunn and Tuchmann*: Amer. J. med. Sci. 188, 354 (1934). — *Asher, L.*: Klin. Wschr. 1932 II, 1292; 1934 II, 1553. — *Beumer u. Loeschke*: Klin. Wschr. 1932 II, 1824. — Münch. med. Wschr. 1933 I, 377. — *Beumer*: Klinische Fortbildung, Erg.-Bd. 1. 1933. — Münch. med. Wschr. 1937 II, 1007. — *Biedermann*: Z. Kinderheilk. 55, 613 (1933). — *Biedermann u. Hertz*: Dtsch. Arch. klin. Med. 167, 267, 272 (1934). — Z. Kinderheilk. 56, 170 (1934). — *Boje, O.*: Diss. Kopenhagen 1925. Ref. Zbl. Kinderheilk. 87, 619. — *Bott*: Z. Kinderheilk. 57, 160 (1935). — *Brentano, C.*: Z. klin. Med. 120, 249 (1931); 124, 237 (1933). — *Brentano, C. u. D. v. Keiser*: Dtsch. med. Wschr. 1937 I, 213. — *Campbell and Malaby*: J. clin. Invest. 6, 303 (1928). Zit. nach v. *Creveld*. — *Cannon, W. B.*: Erg. Physiol. 27, 380 (1928). — *Chaikoff and Weber*: J. of biol. Chem. 76, 813 (1928). — *Cori, C. F. and G. T. Cori*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 26, 345 (1929). — *Creveld, v.*: Amer. J. Dis. Childr. 38, 912 (1929). — Z. Kinderheilk. 52, 299 (1932). — *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* 1933, 4659. Ref. Zbl. Kinderheilk. 28, 715. — *Klin. Wschr.* 1933 I, 529. — *Cushing and Thompson*: Proc. roy. Soc. Lond. 115, 88 (1934). — *Erben u. Küster*: Z. Kinderheilk. 58, 178 (1936). — *Exchaquet*: Arch. Méd. Enf. 34, 656 (1931). — *Faber*: Frankf. Z. Path. 47, 443 (1935). — *Fanconi*: Jb. Kinderheilk. 133, 251 (1931). — *Fasold*: Z. exper. Med. 92, H. 1/2 (1933). — *Gabriel*: Vortr. geh. im Ver. wiss. Heilk. Königsberg, Jan. 1937. — *Geelmuyden*: Erg. Physiol. 30, 1 (1930); 34, 112 (1932). — *Gierke, E. v.*: Beitr. path. Anat. 82, 497 (1929). — *Med. Klin.* 1931 I. — *Harnapp*: Mschr. Kinderheilk. 65, 407 (1936). — *Dtsch. med. Wschr.* 1936 I, 840. — *Mschr. Kinderheilk.* 66, 178, 184, 194 (1936). — *Helmreich u. Wagner*: Z. exper. Med. 45, 490 (1923). — *Hertz, W.*: Klin. Wschr. 1933 II, 1725. — Z. Kinderheilk. 55, 588 (1934); 56, 177 (1934); 57, 525 (1935). — *Arch. Kinderheilk.* 104, 106 (1935). — *Hertz u. Jeckeln*: Z. Kinderheilk. 58, 247 (1936). — *Hess, W. R.*: Verh. internat. Physiol.-Kongr. 1923. Zit. nach *Reuter*. — *Hildebrandt*: Münch. med. Wschr. 1935 I, 694. — *Hinsberg, K.*: Medizinisch-chemische Bestimmungsmethoden. Berlin: Julius Springer 1935. — *Hogg, P. and J. B. Sidbury*: J. Paediatr. 10, 798 (1937). — *Humphray and Cato*: Amer. J. Path. 1934, 589. — *Junkersdorf*: Klin. Wschr. 1933 I, 899. — *Junkersdorf u. Witsch*: Arch. f. exper. Path. 145, 171 (1929). — *Kimmelstiel*: Beitr. path. Anat. 91, 1 (1933). — *Lehnartz*: Erg. Physiol. 35, 874 (1933). — *Med. Klin.* 1936 I, 761. — *Lichtwitz*: Klinische Chemie. Berlin: Julius Springer 1930. — *Lindsay, Ross and Wigglesworth*: Ann. int. Med.

9, 274 (1935). — *Linneweh, F.*: Mschr. Kinderheilk. **67**, 422 (1936); **70**, 238 (1937). — *Loeschke*: Z. Kinderheilk. **53**, 553 (1932). — Jb. Kinderheilk. **146**, 163 (1936). — *Lucke*: Erg. inn. Med. **46**, 94 (1934). — *Lundsgaard*: Biochem. Z. **217**, 162; **227**, 51 (1930); **233**, 322 (1931). — *Parnas u. Wagner*: Z. exper. Med. **25**, 361 (1921); **28**, 378; **38**, 445. — Biochem. Z. **127**, 55 (1922). — *Pernice*: Z. Kinderheilk. **58**, 85. — *Pincussen*: Methodik, 5. Aufl. Leipzig: Georg Thieme 1930. — *Putschar*: Beitr. path. Anat. **90**, 223 (1932). — *Rauh and Zelson*: Amer. J. Dis. Childr. **47**, 808 (1934). — *Remesow u. Matrossowitsch*: Z. exper. Med. **77**, 67 (1931). — *Remesow u. Sepalowa*: Z. exper. Med. **77**, 100 (1931). — *Reuter, A.*: Erg. inn. Med. **49**, 188 (1935). — *Riesser*: Klin. Wschr. **1936 II**, 1257; **1937 II**, 1449. — *Salomonsen*: Amer. J. Dis. Childr. **40**, 718 (1930). — *Schall*: Münch. med. Wschr. **1932 II**, 2078. — *Schönheimer*: Hoppe-Seylers Z. **182**, 148 (1932). — *Schretter u. Nevinny*: Z. Geburtsh. **98**, 258 (1930). — *Sundal, A.*: Acta paediatr. (Stockh.) **19**, 80 (1936). — *Thannhauser*: Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. München: J. F. Bergmann 1929. — *Unshelm*: Jb. Kinderheilk. **137**, 257 (1932). — Mschr. Kinderheilk. **57**, 418 (1933). — Dtsch. med. Wschr. **1934 I**, 633.

Zur Kasuistik der Glykogenose.

Anderson and Vickery: Med. J. Austral. **1934**, 753. Zit. nach *Ellis u. Payne*. — *Banza, José*: Ref. Zbl. Kinderheilk. **31**, 454 (1935). — *Ellis*: Proc. roy. Soc. Med. **28**, 833 (1935). Zit. nach *Harnapp*. — *Ellis and Payne*: Quart. J. Med., N. s. **5**, 31 (1936). — *Göttche*: Mschr. Kinderheilk. **35**, 505. — *Holmes and Court*: Med. J. Austral. **1934**, 755. Zit. nach *Ellis u. Payne*. — *Krakower, C.*: J. of Pediatr. **9**, 728. — *Pfaundler, v.*: Z. Kinderheilk. **41**, 78 (1926). — *Pompe*: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1932**, 304. Zit. nach *Humphray u. Cato*. — *Salomon and Anderson*: Med. J. Austral. **1933**, 660. Zit. nach *Ellis u. Payne*. — *Smith and O'Flynn*: Lancet **1933**, 297. — *Sundal, A.*: Acta paediatr. (Stockh.) **19**, 80 (1936). — *Thoenes*: Mschr. Kinderheilk. **48**, 515 (1930). — *Warner*: Lancet **1933**, 1070. — *Wilder*: J. of Pediatr. **7**, 214 (1935). — *Worster-Drought*: Brit. med. J. **1933**, 403. — Proc. roy. Soc. Med. **28**, 829 (1935).
