

Myopathie bei Saure-Maltase-Mangel

Die Pompe'sche Erkrankung im Jugend- und Erwachsenenalter

H. W. Kölmel

Neurologische Klinik (Direktor: Prof. Dr. H. Gänshirt)

H. Assmus

Neurochirurgische Abteilung der Chirurgischen Klinik
(Abteilungsleiter: Prof. Dr. H. Penzholtz)

D. Seiler

Medizinische Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. W. Hunstein) der
Universität Heidelberg

Eingegangen am 9. Juni/18. Juli 1973

Myopathy Due to Acid Maltase Deficiency

Pompe's Disease in Adolescence and Adult

Summary. A case of acid maltase deficiency with myopathy in a 19 year old male, which appeared clinically as atypical muscular dystrophy, is described. The electromyogram showed both myopathic changes and high-frequency discharges from the affected muscle fibres. The biochemical tests on a muscle homogenate revealed an increase in glycogen, an almost total absence of acid-maltase and diminished phosphofruktokinase. Histologically, glycogen was stored predominantly in the vacuoles of the myofibrils. Electronmicroscopy revealed electron-opaque bodies and glycogen storage.

All findings supported the diagnosis of myopathy with glycogen storage malfunction following acid-maltase deficiency (Pompe's disease in adolescence). The typical form of glycogenosis is the infantile type; the more benign form appearing in adolescents and adults may be more common than is generally supposed.

Key words: Myopathy — Pompe's Disease — Adult — Acid-Maltase Deficiency — High-Frequency Discharge — Vacuolar Degeneration.

Zusammenfassung. Das klinisch atypische Verteilungsmuster einer Myopathie bei einem 19jährigen Mann, zunächst für eine Erbsche Muskeldystrophie gehalten, veranlaßte zu umfangreicher Diagnostik, die eine juvenile Glykogenose ergab. Das Elektromyogramm zeigte sowohl myopathische Veränderungen als auch erheblich gesteigerte Excitabilität der Muskelfasern. Die biochemischen Untersuchungen eines Muskelhomogenats ergaben neben deutlich *vermehrtem Glykogen* ein fast völliges *Fehlen der Sauren Maltase*. Histologisch wurde in den Myofibrillen vorwiegend vacuolär gespeichertes Glykogen nachgewiesen. Elektronenoptisch fanden sich neben den Glykogenspeicherungen opake Ablagerungen, die als lysosomal gedeutet werden. Alle Befunde sicherten die Diagnose einer *Myopathie bei Glykogenspeicherkrankheit infolge Saure-Maltase-Mangel* (juvenile Form der Pompe'schen Erkrankung). Neben der bekannten frühkindlichen Glykogenose scheint die beschriebene benignere Verlaufsform im jugendlichen- und Erwachsenenalter häufiger vorzukommen, als allgemein angenommen.

Schlüsselwörter: Myopathie — Pompe-Glykogenose — Saure-Maltase-Mangel bei Erwachsenen — Hochfrequente EMG-Entladungen — Vacuoläre Degeneration.

In seiner grundlegenden Arbeit über die progressive Muskeldystrophie hat Erb [10] zu Recht bemerkt, daß es sich bei diesem Krankheitsbild um keine nosologische Einheit handelt. Doch ergaben erst biochemische Untersuchungen neue Befunde über Muskelstoffwechselstörungen. Die systematische Erforschung des muskulären Energiestoffwechsels, insbesondere auch des enzymatischen Glykogenabbaues, hat gleichzeitig den Schlüssel zum Verständnis recht unterschiedlicher Muskelerkrankungen geliefert. Wie gezeigt werden konnte [5, 12, 13, 17, 23], verursachen die verschiedensten Enzymstörungen Muskelerkrankungen, die klinisch dem Bild der progressiven Muskeldystrophie ähnlich sein können. Pompe [18] hat 1932 ein nach ihm benanntes Krankheitsbild beschrieben, welches im frühen Säuglingsalter auftritt, mit Cardio- und Hepatomegalie einhergeht, meist das Bild einer hypotonen Muskeldystrophie zeigt und vor Erreichen des 2. Lebensjahres zum Tode führt. Als Ursache für diese Erkrankung konnte von Hers [12] der Mangel oder das Fehlen eines bestimmten Enzyms, der *sauren Maltase*, festgestellt werden. Obwohl hier der eigentliche energieliefernde Glykogenabbau über den Embden-Mayerhof-Weg nicht gestört ist, kommt es durch den Mangel an saurer Maltase zu einer übermäßigen Anreicherung des Glykogens im Muskelgewebe und damit zu einer Art Druckatrophie desselben.

Mit dieser Entdeckung konnte eine Muskelerkrankung herausgestellt werden, die zwar durch denselben Enzymmangel verursacht ist, jedoch mit anderen als von Pompe beschriebenen Symptomen einhergeht. Diese Erkrankung macht sich nämlich erst im Kindesalter oder später bemerkbar, zeigt keine Hepato- oder Cardiomegalie und hat einen weitaus mildereren Verlauf. Obwohl die Fallberichte noch spärlich sind [2, 4, 5, 7, 9, 14, 16, 23, 25], so halten wir es doch für wahrscheinlich, daß das Leiden häufiger vorkommt, als man annehmen möchte. In Unkenntnis des biochemischen Befundes wird es nämlich in der Regel zu den progressiven Muskeldystrophien gezählt.

Fallbericht

Es handelt sich um einen 18jährigen Mann, dessen frühkindliche Entwicklung, abgesehen von einer angeblich durch Vitamin-D-Mangel entstandenen Trichterbrust, normal gewesen ist. Nennenswerte Erkrankungen seiner Verwandten, insbesondere Muskelerkrankungen sind nicht bekannt. Auch die durchgeführte Familienuntersuchung ergab klinisch wie serumenzymatisch keinen Hinweis für das Vorliegen einer neuromuskulären Erkrankung.

Die Zeichen einer gestörten Muskelfunktion stellte der junge Mann erstmals in seinem 7. Lebensjahr fest. Eine Steife der Füße hinderte ihn beim Gehen und Laufen. Etwa 1 Jahr später bemerkte er dann eine abnorme Verhärtung beider Waden. Er konnte jetzt fast nur noch auf den Vorderfüßen laufen, das physiologische Abrollen der Füße beim Gang war nicht mehr möglich. Einer zunehmenden Schwäche der Fuß- und Zehenheber folgte eine solche der Schultergürtel- und Oberarmmuskulatur. Etwa seit dem 10. Lebensjahr konnte der Patient sich ohne Zuhilfenahme der Arme nicht mehr von der Horizontalen aufrichten. Die Muskelerkrankung wurde im

Laufe der Pubertät immer deutlicher, als zwar ein verstärktes Längenwachstum einsetzte, eine Zunahme der Muskulatur jedoch ausblieb. Am meisten beeinträchtigte der Patient weniger die weitgehende Schwäche der Muskulatur als vielmehr der inzwischen durch die Kontraktur der Wadenmuskulatur voll ausgebildete Steppergang beidseits.

Bei einer Routineuntersuchung wurden stark erhöhte Serumenzyme festgestellt. Unter der Verdachtsdiagnose „Hepatitis“ erfolgte die Einweisung des Patienten in eine medizinische Klinik, wo bei einer Laparoskopie auch eine Leberpunktion vorgenommen wurde. Die histologische Untersuchung des Leberzylinders zeigte jedoch ein gesundes Parenchym. Mit der Diagnose „Erbsche Muskeldystrophie“ erfolgte jetzt die Überweisung des Patienten in unsere Klinik.

Hier konnte folgender Befund erhoben werden (siehe Abb.1a u. b): Größe 180 cm, Gewicht 54 kg. Blutdruck 120/80 mm Hg beidseits an den Oberarmen. Leichter Spitzgaumen. Ausgeprägte Trichterbrust. Keine Vergrößerung des Herzens, der Leber oder Milz. Zunge unauffällig. Normale Körperbehaarung.

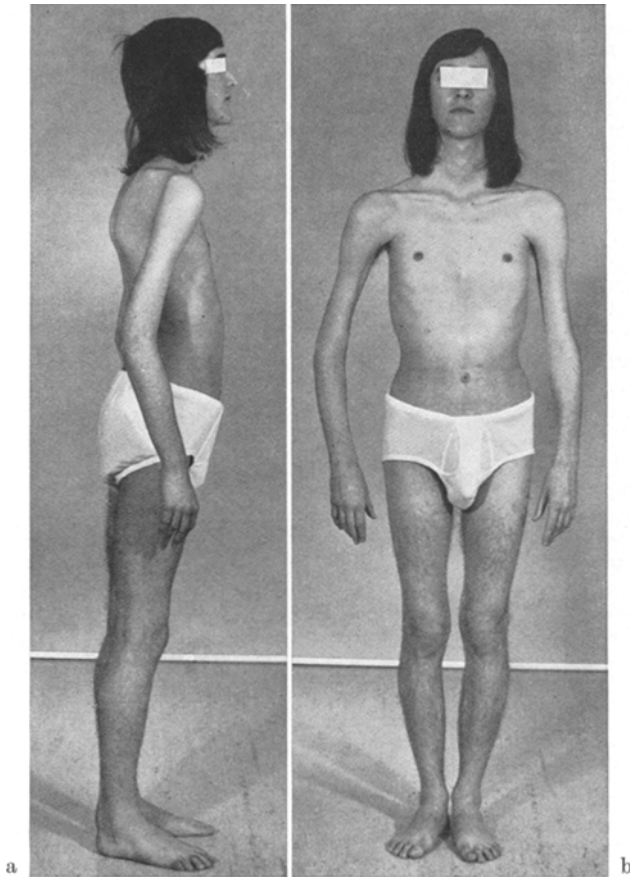


Abb.1 a and b. Patient MA mit Myopathie bei saure Maltase-Mangel

Tabelle 1. Blutserumwerte

	Pat.:	Norm:		Pat.:	Norm:
CPK	492 mU	≤ 50 mU	Na ⁺	136	130 — 150 mval
LDH	490 mU	≤ 195 mU	K ⁺	4,9	3,4 — 5,2 mval
GOT	77 mU	≤ 12 mU	Ca ⁺⁺	5,1	4,5 — 5,5 mval
GPT	44 mU	≤ 12 mU	PO ₄ ----	4,65	2,5 — 4,5 mg-%

Gesichts- und Kaumusculatur gut entwickelt. Geringe Schwäche der Mm. sternocleidomastoidei und trapezii. Heben des Kopfes aus der Horizontalen nur mühsam und wenige Male unter Zuhilfenahme des Platysmas möglich. Knochiger Schultergürtel bei ausgeprägter Hypotrophie sämtlicher Muskelpartien, etwas geringer der Mm. deltoidei. Mühevolle Überwindbarkeit der Armelevation. Extrem dünne Oberarme — maximaler Umfang 16 cm, Bicepsrelief nicht, Konturen der Mm. brachioradiales angedeutet erkennbar. Zunahme der Muskelkraft nach distal bei relativ kräftigem Fingerhakeln, jedoch auffälliger Schwäche der Daumenopposition. Aufrichten aus dem Liegen nur in Seitenlage und unter Zuhilfenahme der Arme möglich. Hypotrophie der Beckengürtelmuskulatur etwas geringer als jene des Schultergürtels. Kniestrecke zwar überwindlich, aber noch relativ kräftig. Spitzfußstellung beidseits — rechts stärker als links — bei Kontraktur der kräftig ausgebildeten, harten Wadenmuskulatur und infolge schwerer Parese der Fuß- und Zehenheber. Steppergang. Muskeldehnungsreflexe an den oberen Extremitäten erloschen, Quadricepsreflex schwach, Tricepssuraereflex lebhaft auslösbar. Keine myotonische Reaktion. Keine Pyramidenbahnzeichen.

Psychisch unauffällig, Intelligenz altersentsprechend. Abgeschlossene Grundschulausbildung und Lehre. Weiterbildung jetzt zum Ingenieur.

Schluckakt subjektiv und röntgenologisch nach Breischluck ohne Behinderung. Vitalkapazität 3,700 ml. Elektrokardiogramm altersentsprechend. Blutzuckernüchternwert und Tagesprofil sowie Belastungskurven normal. Kreatininausscheidung im Urin im Normbereich. Weitere blutchemischen Werte siehe Tab. 1.

Elektromyographischer Befund. Bei Nadelableitung mit konzentrischer Elektrode aus dem Mm. deltoideus, biceps brachii, brachioradialis, adductor pollicis, quadriceps femoris und tibialis anterior verlängerte Insertions- und lebhaftes Spontanaktivität in Form biphasischer Fibrillationen und monophasisch positiver scharfer Wellen. Vorzugsweise in den Mm. biceps brachii und brachioradialis durch geringe Nadelbewegungen Provokation hochfrequenter Entladungen bis zu 400 Hz (Abb. 3 a—c). Beginn dieser Einzelpotentiale meist abrupt, sie sistieren nach geringfügigem Frequenzabfall. Einzelpotentiale überwiegend von kurzer Dauer, teilweise identisch mit Fibrillationspotentialen, positiven Wellen oder kurzen polyphasischen oder gekoppelten Amplituden, niedrigen Potentialen. Amplituden 300—800 μ V. Daneben weniger frequente (50—90 Hz), gruppierte oder repetitive Entladungsserien in Form von Dubletten oder Multipletten, die mehrere Minuten lang persistieren (Abb. 2a—c). Bei aktiver Anspannung des Muskels rascher Eintritt eines Interferenzmusters einer Amplitude von 1—2 mV [Abb. 3e]. Einzelpotentiale überwiegend polyphasisch und von normaler oder verkürzter Dauer. Daneben auch Komplexe hochpolyphasischer Potentiale verlängerter Dauer (bis 15 msec) mit Amplituden von 300—500 μ V [Abb. 3d], ganz vereinzelt auch Amplituden höherer Potentiale mit verlängerter Potentialdauer. Maximale motorische Nervenleitgeschwindigkeit des N. ulnaris 53 m/sec, des N. fibularis 49 m/sec.

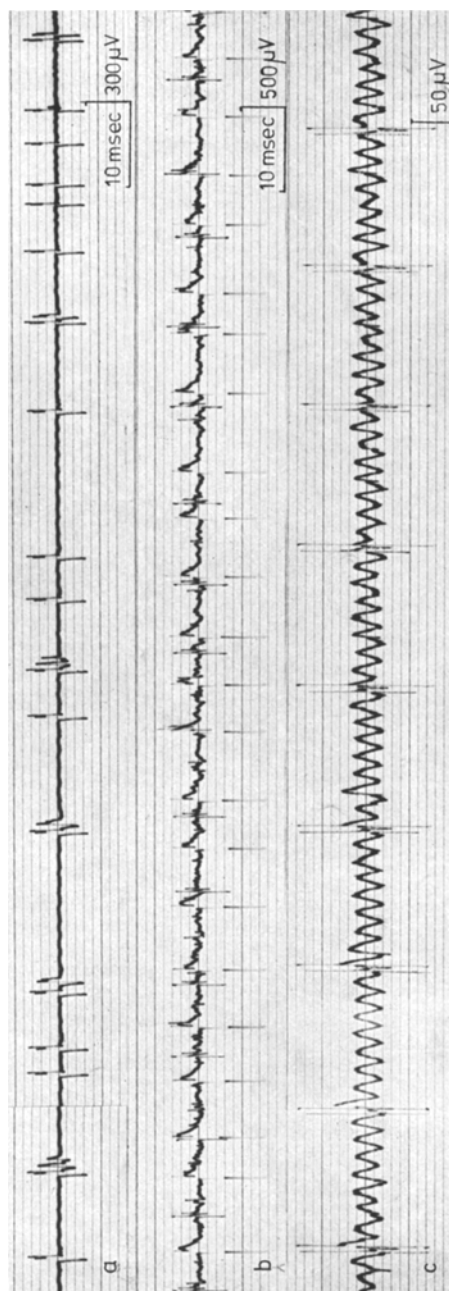


Abb. 2 a—c. Spontane repetitive Doppel- und Mehrfachentladung als Zeichen der erhöhten Irritabilität der Muskelfasern (a—c)

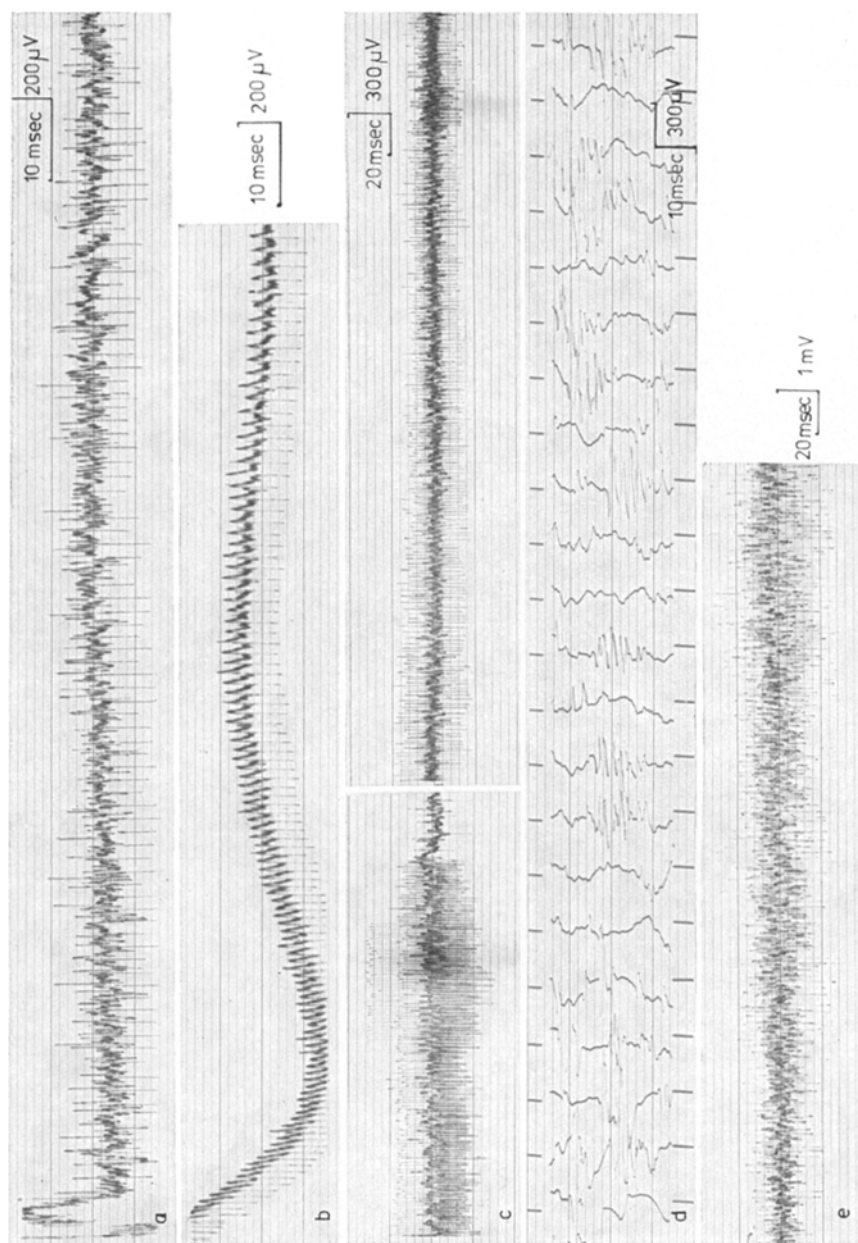


Abb. 3 a—e. Durch Nadelbewegungen provozierte bizarre, hochfrequente Entladungen bis zu 400 Hz (a—c). Bei willkürlicher Innervation teilweise hochpolyphasische Potentiale (d). Rascher Eintritt eines Interferenzmusters (e)

Tabelle 2. Enzyme im Muskelhomogenat (Biopsie aus dem linken M. quadriceps)

	Pat.:	Norm:
Phosphofruktokinase	7,4 (U/g)	15 — 30
Hexokinase gesamt	1,08	0,5 — 0,8
Phosphorylase gesamt	57	70—120
Glykogensynthetase gesamt	5,1	4,0 — 7,0
alpha-1,4-Glukosidase pH 4,0	0,001	0,02 — 0,06
Glykogen	2,7%	0,7 — 1,2%
alpha-1,4-Glukosidase pH 6,9	0,017	0,006 — 0,012
Amylo-1,6-Glukosidase	0,16	0,2 — 0,5

Biopsie und Biochemie des linken M. quadriceps. Die Ergebnisse der biochemischen Untersuchungen des Muskelhomogenats gibt Tab. 2 wieder. Die Enzymaktivitäten wurden nach den von Hers [13] beschriebenen Methoden bestimmt. Der Ansatz für die Bestimmung der neutralen bzw. sauren Maltase enthielt: 4 ml Maltose, 25 mM Acetat-Puffer, pH 4,0 bzw. 25 mM Citrat-Puffer, pH 6,9 und Muskelhomogenat, das 10 mg Muskel entsprach. Gesamtvolumen 0,2 ml. Inkubationszeit 60—180 min., 37°. Bestimmung der freigesetzten Glukose mit Glukoseoxidase-methode.

Die geringgradige Verminderung der Aktivität der Phosphofruktokinase, der Phosphorylase sowie der Amylo-1,6-Glukosidase ist auf den Umbau des Muskelgewebes unseres Patienten zurückzuführen. Solche Befunde wurden zusammen mit der auch hier vorhandenen Hexokinasevermehrung von uns bei einem Großteil der Myopathien unterschiedlicher Ätiologie erhoben und haben keinen diagnostischen Wert. Eindeutig zeigten sich hingegen der *Mangel an Saure-Maltase-Aktivität*, sie war auf 1/30 des Normalwertes gesunken, sowie der gegenüber Gesunden um das Dreifache erhöhte Glykogengehalt. Diese Befunde bestätigten die Diagnose. Auch in den Leukocyten war die Aktivität der sauren Maltase auf 1,2 U/mg Protein (Normalwert 2—4) herabgesetzt. Sowohl im Muskel als auch in den Leukocyten ließ sich eine normale Aktivität der neutralen Maltase nachweisen. Bei der Messung der Maltaseaktivität der Leukocyten in Abhängigkeit vom pH-Wert fehlte das Aktivitätsmaximum bei pH 4,5 [21].

Bei der *histologischen Untersuchung*¹ fand sich ein außerordentlich polymorphes Bild: stark hypertrophische, bis zu 100 μ dicke Fasern lagen ungleichmäßig verteilt neben völlig atrophischen oder mittelgroßen Muskelfasern. Nur sehr wenige Muskelfasern zeigten eine normale Anordnung der Myofibrillen. Die meisten enthielten mehr oder weniger umfangreiche Ablagerungen von *Glykogen*, die teils diffus zwischen den Myofibrillen, teils in großen Ansammlungen unter dem Sarkolemm lokalisiert und teilweise in umfangreichen Vacuolen konzentriert waren. Die elektronenoptischen Bilder zeigten folgendes: Einige Vacuolen ent-

¹ Den licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungsbefund sowie die entsprechenden Abbildungen verdanken wir Herrn PD. Dr. med. J. M. Schröder, Neuropathologische Abteilung des Max-Planck-Institutes für Hirnforschung in Frankfurt a. M. (Direktor: Prof. Dr. med. W. Krücke).

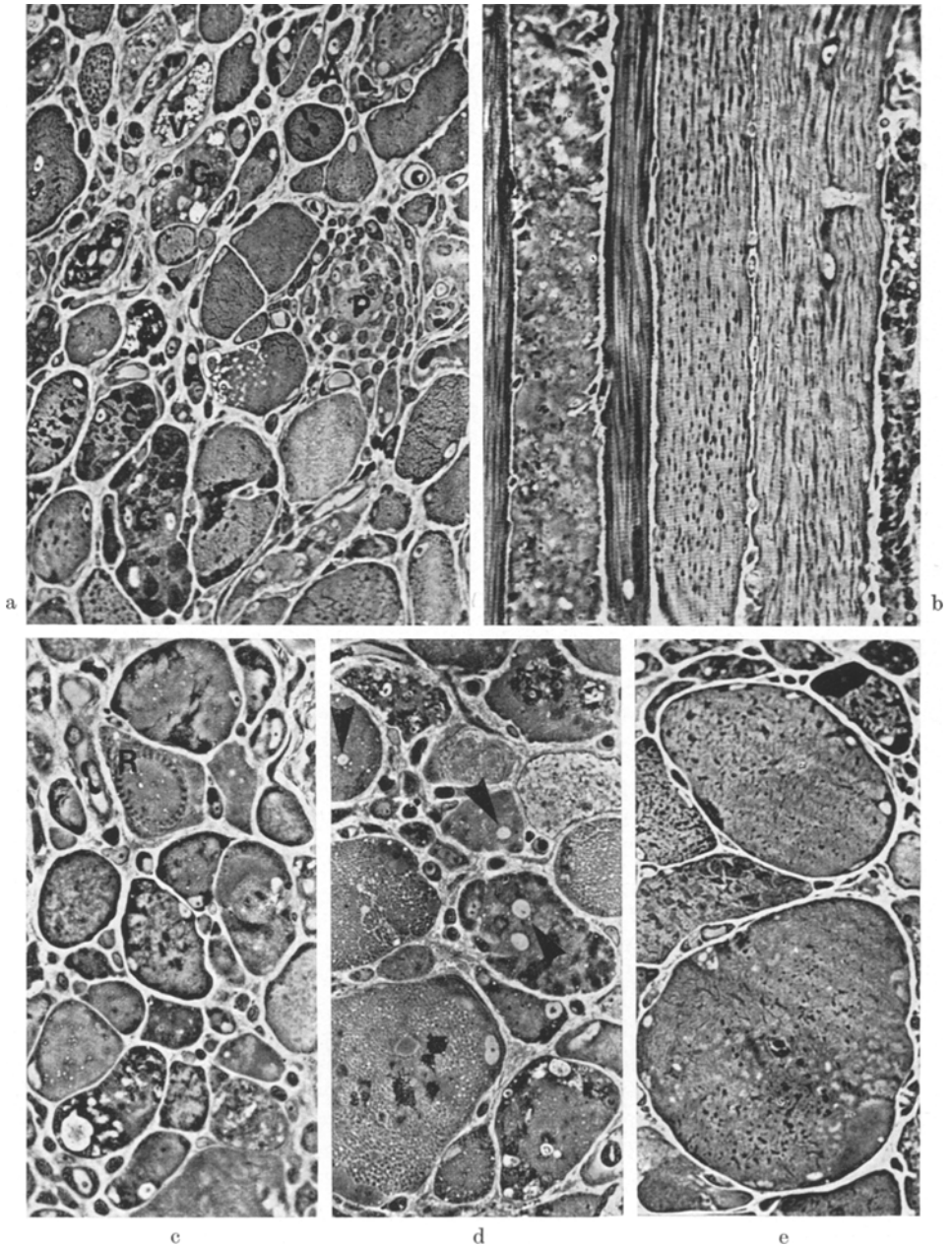


Abb. 4 a—e. Vielgestaltige Muskelfaserveränderungen bei juveniler Glykogenose. — Semidünnschnitte, Paraphenylendiamin-Färbung. a) Vacuolisierte (V), glykogengefüllte (G), atrophische (A) und teilweise „phagocytierte“ (P) liegen neben einzelnen noch normal erscheinenden Muskelfasern. Das endomysiale Bindegewebe ist vermehrt. 270 \times . b) 6 längs orientierte Muskelfasern zeigen stark unterschiedliche Grade der Glykogenablagerung: Zwei Fasern sind fast vollständig mit Glykogen gefüllt, während die anderen noch reichlich normal orientierte Myofibrillen enthalten. 270 \times . c) Eine „Ringbinde“ (R) in einer Faser, Vacuolen und Glykogenablagerungen in anderen kennzeichnen das Bild. 380 \times . d) Die Kerne (Pfeilköpfe) sind in stark veränderten Fasern häufig zentralwärts verlagert. Die Füllung der verschiedenen Fasern mit unterschiedlich dicht abgelagertem Glykogen variiert beträchtlich. 400 \times . e) Zwei hypertrophische Fasern enthalten nur wenig gespeichertes Glykogen; die liegen neben atrophischen, die wesentlich mehr Glykogen aufweisen. 250 \times . (Aufnahmen: PD Dr. J. M. Schröder)

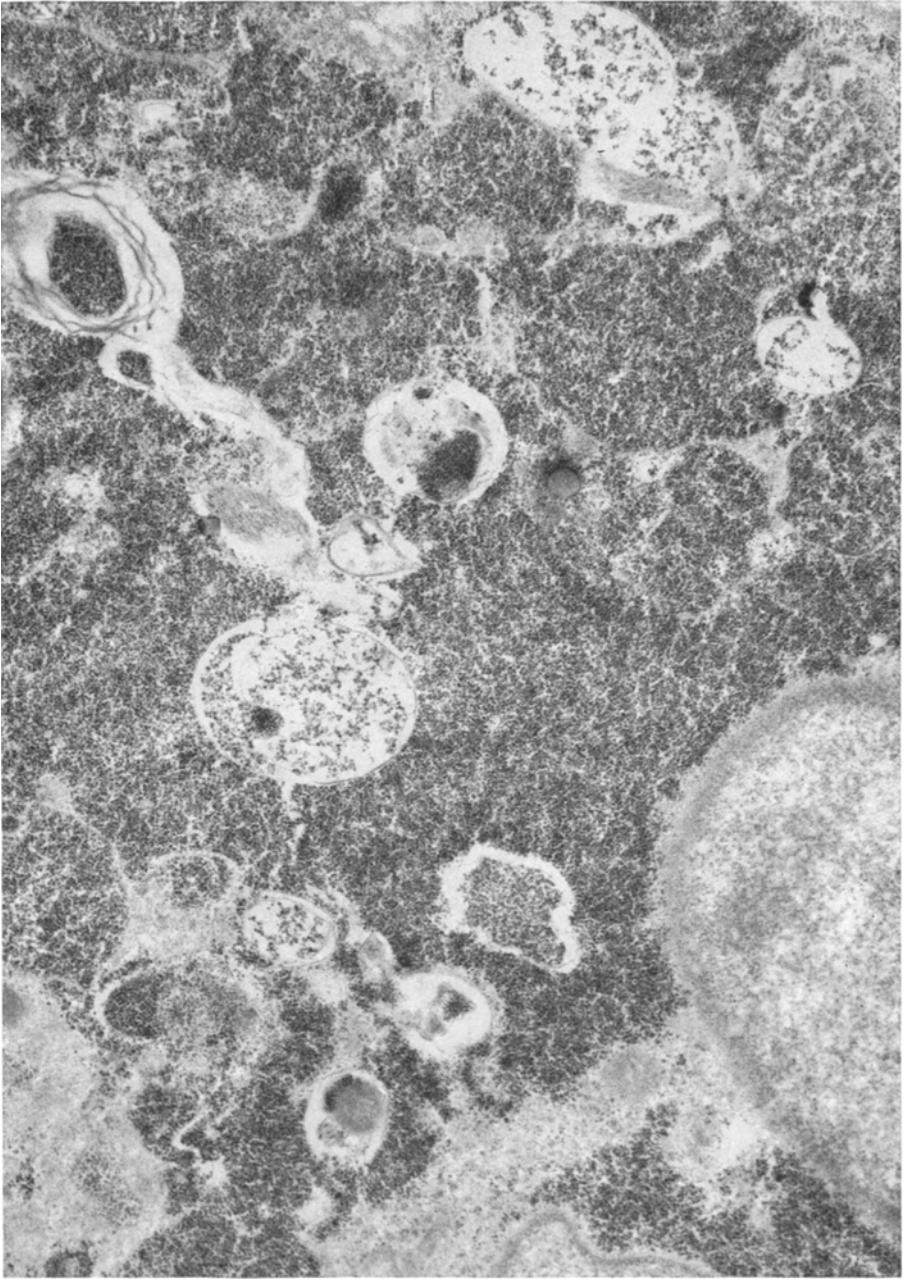


Abb.5. Elektronenmikroskopischer Ausschnitt aus einer Muskelfaser mit ausgedehnter Glykogenspeicherung. Die Glykogengranula liegen teils diffus, teils von einer Membran umhüllt im Sarkoplasma. Zwei Kerne sind unten rechts angeschnitten.
15000 \times . (Aufnahme: PD Dr. J. M. Schröder)

hielten Glykogenpartikel auch nur in lockerer Verteilung. Wieder andere Vacuolen erschienen licht- und elektronenmikroskopisch vollständig leer. Fasern, die fast ausschließlich mit solchen leeren Vacuolen gefüllt waren, erschienen gekammert, da nur schmale Sarkoplasmasäume übrig geblieben waren. In der Regel enthielten die Fasern fokale Glykogenablagerungen, die einen mehr oder weniger großen Teil der Faser einnehmen konnten, während der Rest der Faser eine weitgehend normale Myofibrillenstruktur zeigte. Nur wenige glykogengefüllte Vacuolen ließen im elektronenmikroskopischen Bild neben den Glykogengranula auch homogene, *elektronen-opake Ablagerungen* erkennen, die auf ihre Entstehung aus den Lysosomen hinwiesen.

Die Myofibrillen zwischen den umfangreichen Glykogenablagerungen zeigten verschiedenartige Veränderungen: Aussplitterungen, Fehlorientierungen und Verbreiterungen des Z-Streifens. In einzelnen Fasern wurden auch charakteristische Ringbinden beobachtet, die ein mehr oder weniger zentral gelegenes Bündel normal orientierter Myofibrillen umschlossen. Zuweilen waren die Myofibrillen auch kokardenförmig angeordnet, wobei Aktinfilamente radiär aus einem dichten Zentrum nach allen Richtungen ausstrahlten. Die Zellkerne waren teilweise beträchtlich vermehrt, oft zentral verlagert und meistens von „blasiger“ Gestalt.

Das endomysiale Bindegewebe war deutlich vermehrt, an manchen Stellen auch das Fettgewebe. Mastzellen schienen häufiger vorzukommen. Kleine, in einem Areal konzentrierte, intramuskuläre Nervenfaszikel erschienen durch die Atrophie der dazwischenliegenden Muskelfasern etwas zusammengedrückt. Die intramuskulären Gefäße ließen in ihren glatten Muskelzellen durchweg Glykogenablagerungen erkennen.

Wir beobachteten den jungen Mann jetzt 14 Monate. Eine Achillotenotomie rechts machte das Gehen weniger beschwerlich. Im Vordergrund der Therapie steht die Heilgymnastik. Der Patient nimmt außerdem eine eiweißreiche und kohlenhydratarme Diät ein. Der normale Zucker (Rohr- und Rübenzucker) wird durch Fructose ersetzt. Bei unverändert hohen Serumenzymen ist zwar keine Verbesserung des klinischen Befundes, jedoch auch keine Verschlechterung zu verzeichnen.

Diskussion

Folgende Befunde lassen sich bei der durch Saure-Maltase-Mangel verursachten Myopathie zusammenfassen [1, 2, 9, 14, 15, 18, 19, 22, 23, 24]:

a) Klinisch Ähnlichkeit mit der progressiven Muskeldystrophie. Die klassischen Verteilungsmodi dieser Erkrankung lassen sich jedoch bei der Pompeschen Myopathie nur im Ausnahmefall nachweisen. In der Regel imponiert eine proximal betonte Muskelatrophie.

b) Pathologische Vermehrung der Enzyme im Blutserum, insbesondere eine Vermehrung der Kreatinphosphokinase.

c) Elektromyographisch das Bestehen überwiegend myopathischer Veränderungen neben Zeichen einer hochgradig gesteigerten Excita-

bilität der Muskelfasern mit Nachweis ausgeprägter Spontanaktivität und bizarrer hochfrequenter Entladungen nach Nadelreiz.

d) Histopathologisch die Ablagerung von Glykogen einerseits in Vacuolen, andererseits diffus im Sarkoplasma. Unterschiedliche Atrophie und Hypertrophie der Muskelfasern.

e) Biochemisch der Mangel oder das Fehlen der Sauren-Maltase im Muskelhomogenat sowie eine Vermehrung des Glykogens. Die übrigen Enzyme sind in normaler oder geringfügig vermehrter oder verminderter Menge vorhanden. Deutlicher vermindert war nur die Phosphorfruktokinase (7 statt 15–30 μ g), die sonst bei 10 Fällen von Saure-Maltasen-Mangel immer normal gefunden wurde [9].

Zu a): Die Unterschiede zwischen der frühkindlichen und Erwachsenenform des Morbus Pompe sind, wie eingangs dargestellt, unschwer zu erkennen. Engel *u. Mitarb.* [2, 9] versuchten außerdem, zwischen einer Erkrankungsform, die vorwiegend im jugendlichen Alter und einer solchen, die nur im Erwachsenenalter auftritt, zu unterscheiden. Dabei tritt bei der jugendlichen Form der Tod vor Erreichen des 20. Lebensjahres ein. Die Erwachsenenform des Saure-Maltase-Mangels soll sich jenseits des 20. Lebensjahres manifestieren und einen relativ benignen Verlauf haben. Warum diese Unterschiede bei ein und demselben Enzymmangel bestehen, konnte bisher nicht geklärt werden. U. E. sind die Übergänge zwischen der jugendlichen und Erwachsenenform der Myopathie fließend. So hatte z. B. unser Patient die ersten Zeichen der Muskelerkrankung schon im 6. Lebensjahr, steht jetzt im 20. Lebensjahr und hat bei langsamem Fortschreiten des muskeltrophischen Prozesses wahrscheinlich noch eine Lebenserwartung von vielen Jahren.

Zu c): Überwiegend myopathische Veränderungen mit lebhafter Spontanaktivität und hochfrequenten Entladungen bei normaler NLG zeigten auch die Fälle anderer Autoren. Swaiman *u. Mitarb.* [23] fanden neben verlängerter Insertionsaktivität und neben Fibrillieren bizarre hochfrequente Entladungen, die länger als 20 sec anhielten und durch Nadelbewegungen auslösbar waren. Die beiden Fälle von Hudgson [15] ließen keine Spontanaktivität, jedoch pseudomyotonische Salven und ein myopathisches Muster erkennen. „Highfrequency discharges“ zeigten auch die Fälle von Courtecuisse *u. Mitarb.* [5] und Isch *u. Mitarb.* [18], während Fibrillationspotentiale lediglich von Isch bei einem 6jährigen Kind beschrieben wurden. Isch machte als erster außerdem auf ein polymorphes Bild mit Vorkommen amplitudenhöherer Potentiale aufmerksam, wie sie bei der späten Myopathie des Erwachsenenalters gelegentlich, jedoch niemals im Kindesalter gesehen werden. Die Fälle von Engel [7, 9] wiesen alle ein myopathisches Muster, Fibrillationspotentiale, positive Wellen und bizarre hochfrequente Entladungen auf. „Myotonische“ Entladungen fand Engel bei 3 der Fälle in den rumpfnahen

Muskeln, ohne daß klinische Zeichen einer Myotonie bestanden. Das Fehlen eines typischen Crescendo-Decrescendo-Charakters der Entladungen und die komplexe Potentialform unterscheidet sich deutlich von der echten Myotonie [3]. Solche „pseudomyotonischen“ Salven oder „bizarre, hochfrequente Entladungen“ kommen häufiger bei chronischen neurogenen, besonders nucleären Prozessen und bei der Polymyositisgruppe vor [6,11]. Ihr gehäuftes Auftreten in Verbindung mit myopathischen Veränderungen sollte stets an der Diagnose einer Erbschen Muskeldystrophie Zweifel lassen [15]. Der bevorzugte Nachweis der Entladungen in den Mm. biceps und brachioradialis ist möglicherweise durch die große Endplattenzone dieser Muskeln zu erklären. Die fehlende Hemmbarkeit durch Curare spricht für eine Entstehung der Entladung innerhalb einzelner oder mehrerer synchron erregter Muskelfasern. Eine erhöhte Irritabilität der Muskelfaser im Frühstadium der Denervation und Reinnervation („Sprouting“) [11] und Störungen des Acetylcholinmechanismus [3] sind ursächlich zu diskutieren. Genauere Aufschlüsse über die Art des bioelektrischen Defektes, auch bezüglich der Frage einer intracellulären Hypokaliämie, werden vielleicht durch Einzelfaserableitungen mit Bestimmung des Membranwiderstandes und Membranpotentials sowie der Elektrolytverschiebung ergeben.

Zu e): Es bleibt unklar, warum bei normalem phosphorolytischen Abbau des Glykogens durch Störung eines „Neben“abbaus Glykogen vermehrt im Gewebe abgelagert wird. Es ist möglich, daß der hydrolytische Abbau für jenes Glykogen notwendig ist, welches für den phosphorolytischen Abbau nicht mehr benötigt wurde. Es wird angenommen [4,9,12], daß der hydrolytische Abbau des Glykogens wie andere autophagische Prozesse in den Lysosomen der Muskelzelle stattfindet. Bei der Pompeschen Erkrankung tritt das Glykogen zwar in die Lysosomen ein, kann aber dadurch das Auftreten von saurer Maltase und damit seinen Abbau nicht induzieren. Die Lysosomen quellen auf und verursachen eine Druckatrophie der Myofibrillen. Diese Theorien vermögen jedoch nicht zu klären, warum es in dem einen Fall zu hypotoner Muskelatrophie, verbunden mit Cardio- und Hepatomegalie, im anderen Fall ausschließlich zu einer Muskeldystrophie kommt. Engel *u. Mitarb.* [8,9] vermuten, daß hier der neutralen Maltase Bedeutung zukommt. Wenn also die wichtigste Ursache der Pompeschen Erkrankung, das Fehlen der sauren Maltase, bekannt ist, so stehen immer noch eine Reihe weiterer Fragen zum Pathomechanismus dieser Erkrankung offen.

Die Therapie dieser Muskelerkrankung muß vorerst symptomatisch bleiben. An Vorschlägen für eine solche Therapie hat es nicht gemangelt [2,5,7,9,15]. Heilgymnastische Behandlungen sowie eiweißreiche Kost stehen im Vordergrund. Unter der Vorstellung, die Glykogensynthese zu drosseln und dennoch energieliefernde Nährstoffe zu geben, wurde

versucht, statt normalem Rohr- oder Rübenzucker den Patienten nur Fructose zu geben. Die Beurteilung eines solchen Therapieerfolges ist schwierig, da die Krankheit sehr langsam fortschreitet. Engel *u. Mitarb.* [9] schlagen weiterhin Injektionen von Epinephrin vor in der Hoffnung, den glykogenolytischen Effekt dieses Medikamentes nutzen zu können.

Literatur

1. Affi, A. K., Smith, J. W., Zellweger, H.: Congenital nonprogressive myopathy. *Neurology (Minneap.)* **15**, 371 (1965)
2. Angelini, C., Engel, A. G.: Comparative study of acid maltase deficiency. *Arch. Neurol. (Chic.)* **26**, 344 (1972)
3. Brumlik, J., Drechsler, B., Vannin, T. M.: The myotonic discharge in various neurological syndromes: a neurophysiological analysis. *Electromyography* **10**, 369—383 (1970)
4. Canal, N., Frattola, L., Pellegrini, G.: Skeletal muscle glycogenosis type II: Biochemical and electron microscope investigations of one case. *Z. Neurol.* **201**, 98 (1972)
5. Courtecuisse, V., Royer, P., Habib, R., Monnier, C., Demos, J.: Glycogénese musculaire par déficit d'alpha-1,4-glucosidase simulant une dystrophie musculaire progressive. *Arch. franc. Pediat.* **22**, 1153 (1965)
6. Eisen, A. A., Karpate, G.: Spontaneous electrical activity in muscle. Description of two patients with motor neurone disease. *J. neurol. Sci.* **12**, 121—135 (1971)
7. Engel, A. G.: Acid maltase deficiency in adults: studies in four cases of a syndrome which may mimic muscular dystrophy or other myopathies *Brain* **93**, 599 (1970)
8. Engel, A. G., Gomez, M. R.: Acid maltase levels in muscle in heterozygous acid maltase deficiency and in non-weak and neuromuscular disease controls. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **33**, 801 (1970)
9. Engel, A. G., Gomez, M. R., Seybold, M. E., Lambert, E. H.: The spectrum and diagnosis of acid maltase deficiency. *Neurology (Minneap.)* **23**, 95 (1973)
10. Erb, W.: Dystrophia musculorum progressiva. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **13**, 173 (1891)
11. Haumanova-Petrusewicz, I., Jedrzejowska, H.: Correlation between electromyographic findings and muscle biopsy in cases of neuromuscular disease. *J. Neurol. Sci.* **13**, 85—106 (1971)
12. Hers, H. G.: Alpha-Glucosidase deficiency in generalized Glycogen-storage disease (Pomp's disease). *Biochem. J.* **86**, 11 (1963)
13. Hers, H. G., Hoof, F. v.: Enzymes of glycogen degradation in biopsy material. *Meth. Enzymol.* **8**, 525 (1966)
14. Holmes, J. M., Houghton, C. R., Woolf, A. L.: A myopathy presenting in adult life with features suggestive of glycogen storage disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **23**, 302 (1960)
15. Hudgson, P., Gardner-Medwin, D., Worsfold, M., Pennington, R. J. T., Walton, J. N.: Adult myopathy from glycogen storage disease due to acid maltase deficiency. *Brain* **91**, 435 (1968)
16. Hudgson, P., Pearce, G. W., Walton, J. N.: Pre-clinical muscular dystrophy: histopathological changes observed on muscle biopsy. *Brain* **90**, 565 (1967)
17. Illingworth, B., Cori, G. T., Cori, C. F.: Amylo-1,6-glucosidase in muscle tissue in generalized glycogen storage disease. *J. biol. Chem.* **218**, 213 (1958)

18. Isch, F., Juif, J.-G., Thiebaut, F.: Glycogénose musculaire a forme myopathique par deficit en maltase acide. *Pediatric* **21**, 71 (1966)
19. Lehoczky, T., Halasy, M., Simon, G., Harmos, G.: Glycogenic Myopathy—A case of skeletal muscle-glycogenosis in twins. *J. neurol. Sci.* **2**, 366 (1965)
20. Pompe, J. C.: Over idiopathische hypertrophy van het hart. *Ned. T. Geneesk.* **76**, 304 (1932)
21. Rewcastle, N. B., Humphrey, J. G.: Vacuolar Myopathy. *Arch. Neurol. (Chic.)* **12**, 570 (1965)
22. Seiler, D., Kelleter, R., Kölmel, H. W., Heene, R.: Alpha-1,4-Glucopsodase activity in leucocytes and lymphocytes of 2 adults with glycogen-storage disease type II (Pompe's disease). *Eperientia (Basel)* (im Druck)
23. Swaiman, K. F., Kennedy, W. R., Sauls, H. S.: Late infantile acid maltase deficiency. *Arch. Neurol. (Chic.)* **18**, 642 (1968)
24. Thomson, W. H. S., Maclaurin, J. C., Prineas, J. W.: Skelet muscle glycogenosis: an investigations of two dissimilar cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **26**, 60 (1963)
25. Zellweger, H., Brown, B. J., McCormich, W. I.: A mild form of muscular glycogenosis in two brothers with alpha-1,4-glucosidase defency. *Ann. Pediat. (Paris)* **205**, 413 (1960)

Dr. H. W. Kölmel
 Freie Universität Berlin
 Klinikum Westend
 Neurologische Abteilung
 D-1000 Berlin 19
 Spandauer Damm 130

Dr. H. Assmus
 Neurochirurgische Abteilung des
 Chirurgischen Zentrums der Universität
 D-6900 Heidelberg
 Kirschnerstr. 5
 Bundesrepublik Deutschland

Priv.-Doz. Dr. D. Seiler
 Medizinische Universitätspoliklinik
 D-6900 Heidelberg
 Hospitalstr. 2
 Bundesrepublik Deutschland