

Aus dem Pathologischen Institut der Medizinischen Akademie Magdeburg  
(Gustav-Ricker-Krankenhaus), Neuropathologische Abteilung  
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. H. ESSBACH)

## Über die neuromuskuläre Form der Glykogenspeicherungskrankheit

Von

RALF SCHNABEL

Mit 12 Textabbildungen

(Eingegangen am 17. Januar 1958)

### A. Einleitung

Unter den Kohlenhydrat-Thesaurismosen stellt die neuromuskuläre Form der Glykogenspeicherungskrankheit neben der cirrhotischen Leberglykogenose (Typ II nach ZELLWEGER) die seltenste Spielart dar. Die Entdeckung des neuromuskulären oder myatonen Typs geht auf HAMPERL (1) zurück, der durch GÜNTHER und VANEK erstmals zwei einschlägige Beobachtungen publizieren ließ. Weitere acht, durch Autopsie einwandfrei geklärte Fälle legten CLEMENT u. GODMAN; CHILDS, CROSE u. HENDERSON; SELBERG (1, 2); KRIVIT, POLGLASE, GUNN u. TYLOR und ROSSI vor, denen ZELLWEGER noch drei klinische, durch Muskelbiopsien gesicherte Beobachtungen hinzugefügt hat.

Die eigene Beobachtung betrifft einen  $5\frac{1}{2}$  Monate alten weiblichen Säugling, bei dem das Vorliegen dieses seltenen Leidens erst durch die pathologisch-anatomische Untersuchung aufgedeckt werden konnte.

Die Arbeit umfaßt genealogische Studien, anamnestische bzw. katamnestische Erhebungen über Mutter und Kind, sowie eingehende makroskopische und histologische, insbesondere auch neurohistologische Untersuchungen. Die Beteiligung der Spinalganglien und des Hypothalamus wird erstmalig mitgeteilt. Auf Grund der unterschiedlichen Glykogenverteilung in den Glia- und Nervenzellen wird der Versuch unternommen, eine Pathoklisenreihe für die Glykogenspeicherung des Nervensystems aufzustellen.

### B. Eigene Beobachtung

#### I. Krankengeschichte

**1. Familienstammbaum.** Es handelt sich um das erste Kind gesunder Eltern. Inzwischen wurde am 18. 8. 57 ein Schwesternchen geboren, dessen Entwicklung bisher völlig normal verlief. Ein Diabetes der Mutter ist nicht bekannt geworden. Beide Großelternpaare leben noch und befinden sich in voller Gesundheit. Die Vorfahren entstammen der Landbevölkerung aus der Umgebung Magdeburgs (Rogätz, Letzlinger Heide, Barby, Schönebeck, nördliches Harzvorland) und aus dem Bezirk Brandenburg.

Die genealogischen Nachforschungen erbrachten in der Seitenverwandtschaft der väterlichen Linie das Auftreten erblicher Retinitis pigmentosa. Innerhalb dreier Generationen waren fünf männliche Familienmitglieder und eine Frau davon befallen. Diese Frau bot außerdem Myopie, klimakterische Fettsucht und Kyphose. Von den drei Kindern (1 ♂, 2 ♀) ihrer einzigen Tochter waren die beiden Mädchen in gleichartiger Weise mit symmetrischer Syndaktylie der Füße (cutane Syndaktylie in Form der sog. hohen Teilung, WERTHEMANN) behaftet. Eine vor Jahren bei dem Knaben und der älteren Schwester durchgeführte Elektroretinographie ergab keinen Anhalt für tapetoretinale Degeneration. (Mündliche Mitteilung von Dr. LAHUSEN, Schönebeck). — Es besteht die Möglichkeit, daß hier ein unvollständiges, dissoziiert auftretendes Laurence-Moon-Biedl-Bardet-Syndrom vorliegt.

In der Seitenverwandtschaft der mütterlichen Linie erscheint zweimal Diabetes mellitus. Ferner fallen die gehäuften Aborte, Frühgeburten und Todesfälle im Säuglingsalter auf. Die anamnestischen Angaben der betreffenden Mütter waren aber nicht ausreichend, um noch retrospektiv bei dem einen oder anderen Falle auf eine neuromuskuläre Glykogenose schließen zu können. — Konsanguinität ließ sich innerhalb der letzten fünf Generationen nicht nachweisen. Weitere Einzelheiten sind aus dem Stammbaum (Abb. 1) ersichtlich.

**2. Mütterliche Anamnese<sup>1</sup>.** Geb. am 28. 6. 34. Seit Kindheit häufig Nasenbluten. Vor der Schwangerschaft wegen vegetativer Dystonie und Blutungsanämie in ambulanter Behandlung. Keine Fehlgeburten. Erstmalige Schwangerschaft. Letzte Periode am 29. 10. 54. Während der Gravidität verstärkt auftretendes Nasenbluten mit Absinken des Hb auf 41%, Behandlung mit Eisenpräparaten, Pernämyl und Vitamin B<sub>12</sub>. Störungsfreier Schwangerschaftsverlauf. Urinuntersuchung auf Zucker und Eiweiß stets negativ. Blutdruck nicht erhöht. In den beiden letzten Schwangerschaftsmonaten seien die Kindsbewegungen schwächer geworden.

Über eine Blutübertragung bei der Mutter zu irgendeinem Zeitpunkt ist nichts bekannt. Die in der Schwangerenberatungsstelle Berlin-Friedrichsfelde (Leiter: Dr. med. TAUBENKROPP) durchgeführte Blutuntersuchung ergab bei der Mutter 0rh, beim Vater 0rh. Im 7. Schwangerschaftsmonat waren keine Rh-Antikörper nachweisbar. (Zur Kontrolluntersuchung im 9. Schwangerschaftsmonat war die Patientin nicht erschienen.)

**3. Kindliche Anamnese<sup>2</sup>.** Geburt am 14. 8. 55. Geburtsgewicht 3100 g, Länge 50 cm, Reifezeichen vorhanden. Geburtsgewicht am 13. Lebenstag überschritten. Am 15. Tage p.p. in leidlichem Befinden mit 3220 g Gewicht entlassen. Die BCG-Impfung wurde kurz nach der Geburt durchgeführt. Laufend Ernährungsstörungen und Bronchitiden. Gewicht gegen Ende des 3. Lebensmonats erst 4250 g, gegen Ende des 5. Monats 5050 g. Trunkschwäche, hochgradige allgemeine Schlaffheit der Glieder. Das Kind führte kaum aktive Bewegungen aus. In Bauchlage hob es nur sehr selten und für kurze Zeit den Kopf an. Ein Aufstützen auf die Unterarme wurde bis zuletzt niemals beobachtet. — Zunge vergrößert erscheinend. Anteilnahme an der Umwelt offenbar vorhanden.

Am 24. 1. 56, drei Tage vor dem Tode, plötzliche Verschlechterung des Zustandes. Kurzatmigkeit, blaßgraues Aussehen, Husten und Fieber um 38°.

<sup>1, 2</sup> Für die Überlassung der klinischen Angaben bin ich Herrn Chefarzt Dr. WALDEYER, Krankenhaus Berlin-Kaulsdorf und dem Direktor der Kinderklinik der Medizinischen Akademie Magdeburg, Herrn Prof. Dr. med. K. NISSLER, zu großem Dank verpflichtet.

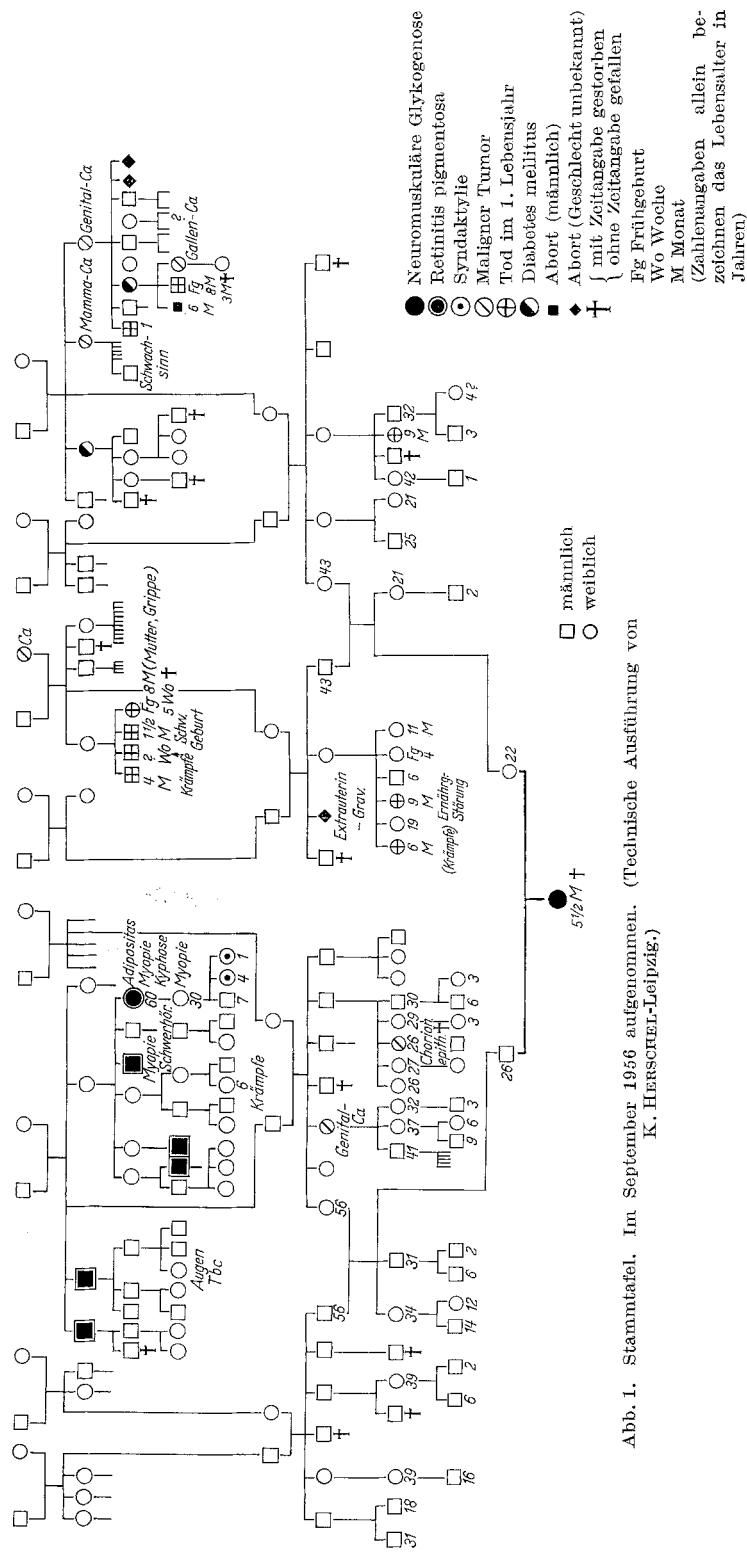


Abb. 1. Stammtafel. Im September 1956 aufgenommen. (Technische Ausführung von K. HERSCHEL-Leipzig.)

*Aufnahmebefund vom 27. 1. 56:* Dystrophes Kind, 39,4° Temperatur. Zeichen der Pneumonie. Röntgenologisch extrem vergrößertes, kugelförmiges Herz, das bis an die linke Brustwand reicht. Töne leise, rein, Frequenz erhöht. Leber 2 Querfinger unter dem Rippenbogen, hart. Eintritt des Todes 4 Std nach der Klinik-aufnahme. *Klinische Diagnose:* Pneumonie.

### *II. Pathologisch-anatomischer Befund (Su 76/56, gekürzt)*

5½ Monate alter weiblicher Säugling in sehr dystrophem Zustand. Keine äußeren Mißbildungen. Totenstarre nicht deutlich nachweisbar. *Muskulatur* blaß rötlich-braun, ohne sinnfällige Atrophie. *Hirn* regelrecht entwickelt, 750 g. Auf-fallend steife Konsistenz. Die bifrontalen Schnitte zeigen eine grau-cyanotische Rindenschicht und ein weißes, auffallend festes Mark von gummiartiger Konsistenz, die der Hirnbeschaffenheit beim diabetischen Koma ähnelt. Größenverhältnisse von Hypophyse und Türkensattel regelrecht. Steife Beschaffenheit des wohlgebildeten Rückenmarks. *Mastoid* und *Mittelohr* beiderseits mit schleimigem Inhalt. Vergrößerte Zunge mit hellbräunlich-rötlicher, leicht transparenter Schnittfläche. Kugelförmiges *Herz*, Herzspitze nach der Mittellinie verschoben. Keine Mißbildungen. Wandstärke des linken Ventrikels 10—11 mm, des rechten Ventrikels 3—4 mm. *Myokard*-Schnittfläche hell-rotbräunlich gefärbt. *Leber*: Zarte Kapsel, Schnittfläche feucht, hellbräunlich gefärbt, verwaschene Läppchenzeichnung, stark gefüllte Gefäße. *Nieren*: Scharfe Rindenmarkgrenze, bräunlich-roter Farbton.

Tabelle 1. *Körpermaße und Organgewichte im Vergleich mit der Norm*

	Neuromuskuläre Glykogenose 5½ Monate, weiblich	Norm <sup>1</sup> (Mittel)	
Körpergewicht . . . . .	4640 g	7100 g	
Körperlänge . . . . .	62 cm	64,5 cm	
Kopfumfang . . . . .	42 cm	42,9 cm	
Gehirn . . . . .	750 g	635—760 g	(KOLB)
Herz . . . . .	120 g	30 g	
Müllerscher Index . . . . .	25,86	6,29—6,69	
Leber (4 × 9 × 14 cm) . . .	275 g	248 g	
Milz (4,5 × 6,5 × 9 cm) . . .	27 g	11,44 g	(RÖSSELE-ROULET)
Rechte Niere (fix.) . . . .	23 g	22,1 g <sup>2</sup>	
Nebennieren (fix.) . . . .	1,9 g	1,69—2,20 g	(SCHILF)
Schilddrüse (fix.) . . . .	2,0 g	2,19 g	(RÖSSELE-ROULET)

<sup>1</sup> Nach BROCK, soweit nicht anders vermerkt.

<sup>2</sup> Eigene Berechnungen an 37 ausgewählten (nierengesunden) Kindern zwischen 4. und 6. Lebensmonat.

#### **1. Histologische Untersuchung.**

a) *Methodik. Fixierung:* 96%iger Alkohol, neutralisiertes Formalin, Joressche Flüssigkeit, Bouinsche Lösung, Gefrier-, Paraffin- und Celloidinschnitte. Für Glykogendarstellung ausschließlich Celloidinschnitte und celloidinierte Paraffinschnitte. *Färbungen:* HE, van Gieson, Azan, Sudan III, Sudanschwarz B, Ceres-schwarz, Smith-Dietrich, Eisenreaktion, Benzidin-Peroxydase-Reaktion, Nissl, nach KANZLER modifizierte Holzerfärbung, Bodian, Heidenhain-Woelcke, Bestsches Carmin, Chromsäure-Leukofuchsin (BAUER), Jodreaktion nach LANGHANS, Nielsen-Okkels-Stockholm-Borresen und nach eigenem Verfahren. Kontrolle mit Speichel-

amylase. *Ergänzende Untersuchungen der „basophilen Substanzen“ in der quer-gestreiften Muskulatur:* Einschlußfärbung (FEYRTER), Thionin- und Toluidinblau, teils nach Behandlung mit Speichelamylase (1 Std, 37° C), Wasser (1, 2, 24 Std bei 37° C und 2 Std bei 60° C), 70%igem Alkohol (2 Std, 37° C) und Methanol-Chloroform 1:1 (24 Std, 60° C). *Zur Differenzierung der A- und B-Zellen in den Pankreasinseln:* Aldehydfuchsin-Ponceau nach GOMORI-RUNGE (Technik s. FERNER u. RUNGE). Versilberung nach BODIAN und BODIAN-HELLWEG.

*b) Befunde.* Sämtliche Organe wurden histologisch genau überprüft. Hier kann im wesentlichen nur ihre Beteiligung an der Glykogenspeicherung Erwähnung finden.

*Herz (linker Ventrikel):* Vacuolierte Herzmuskelfasern (Rahmenstruktur) mit reichlichen, meist körnigen Glykogenanhäufungen. Basophile Substanzen kommen im Gegensatz zur querestreiften Muskulatur nicht vor. Zwischen den Reizleitungsfasern und der Arbeitsmuskulatur besteht bezüglich des Glykogengehalts kein sinnfälliger Unterschied. Mäßige Fibroelastose des Endokards. *Gefäßsystem:* Glykogenspeicherung in der glatten Muskulatur und den Endothelien sämtlicher Gefäße, auch der Capillaren. *Lunge:* Glykogenablagerung der glatten Muskulatur der Gefäße und Bronchien, der Knorpelzellen und in geringem Grade der Reticulumzellen der intrapulmonalen Lymphknötchen. *Leber:* Reichlicher diffuser Glykogengehalt mit Bevorzugung der Läppchenperipherie, die noch zusätzlich durch eine fein- bis mitteltropfige Verfettung ausgezeichnet ist. Kein Kernglykogen. Kupffersche Sternzellen glykogenhaltig, Gallengangsepithelien fast frei. *Magen-Darmkanal:* Glykogenkörnchen in den Muskelzellen des gesamten Magen-Darmkanals. Darm-Mucosa mit Glykogenspeicherung einzelner reticulohistiocytärer Elemente. *Milz:* Geringer Glykogengehalt der Gefäßwände und einzelner Reticulumzellen. In den Keimzentren vergrößerte, schaumig umgewandelte Reticulumzellen mit Glykogenspeicherung. *Lymphknoten:* Verschwindend geringer, an die Reticulumzellen gebundener Glykogengehalt. *Fettgewebe:* Frei von Glykogen. *Niere:* Hauptstücke mit Fett bestäubt, aber glykogenfrei. Bevorzugte Glykogenanhäufung der Schaltstücke, der Verbindungsstücke, der Sammelrohre sowie der Ductus papillares. Dicke Teile der Henleschen Schleifen nur gelegentlich beteiligt. *Harnblase:* Glykogenspeicherung der Muskulatur. *Haut:* Trotz Formalinfixierung reichliche Glykogentröpfchen in den Schweißdrüsenepithelien, der epithelialen Wurzelscheide und in den M. arrectores pilorum. *Gelenkknorpel:* Im Plasma der Knorpelzellen reichlich Glykogentröpfchen nachweisbar, im Vergleich mit der Norm aber nicht vermehrt. *Thymus:* Glykogen in unterschiedlicher Menge in den sehr zahlreichen Hassallschen Körperchen. *Schilddrüse:* Die Glykogenablagerung beschränkt sich auf die Gefäßwände und einzelne Bindegewebszellen des Interstitiums. Follikelepithelien und Kolloid mit Best nahezu ungefärbt, mit der Bauerschen Reaktion ist das Kolloid blaßviolett getönt. *Nebenniere:* Relativ mäßige Glykogenablagerung in den Rindenzellen und in den vegetativen Ganglienzellen der Marksubstanz. *Pankreas:* Deutliche Glykogenablagerungen der exokrinen Drüsenzellen. — Altersgemäß ausgebildetes Inselsystem. Keine ausgesprochenen Rieseninseln. Inselzellen glykogenfrei. Glykogen nur in den Bindegewebs- und Endothelzellen des Stomas. Die Aldehydfuchsin-Ponceau-Färbung und die Silberimprägnationen nach BODIAN und BODIAN-HELLWEG ergaben bei Auszählung von 400 Inseln (der extrainsuläre Anteil blieb hier unberücksichtigt) eine A-B-Relation von 1:1,1. *Ovar:* In den Eizellen, den Granulosa- und Thecazellen kein Glykogen nachweisbar. Zona pellucida und abschilfernde Granulosazellen von atresierenden Follikeln ergeben eine positive Bauersche Reaktion. Keimepithel glykogenfrei. *Hypophyse:* Stand nicht zur Verfügung. *Quer-gestreifte Muskulatur:* Erhebliche Glykogenstapelung geht mit schwersten degenerativen Veränderungen einher. Innerhalb eines Muskels ist der Befall der einzelnen

Fasern außerordentlich wechselnd. Mit SELBERG (2) haben wir drei Schweregrade der Muskelveränderung unterschieden, zwischen denen selbstverständlich fließende Übergänge bestehen.

Nach dieser Stadieneinteilung bestehen folgende regionale Unterschiede:

Tabelle 2

Muskulatur	Sta- dium 1	Sta- dium 2	Sta- dium 3
Palatum molle und Uvula . . . . .	+++	+	—
Innere Kehlkopfmuskulatur . . . . .	+++	++	—
Pharynx . . . . .	+++	+	—
Oesophagus (oraler Teil) . . . . .	+++	(+)+	—
M. sternocleidomastoideus . . . . .	+++	(+)+	+
Zunge:			
M. transversalis, longi- tudinalis superficialis et profundus . . . . .	+	+++	(+)
M. verticalis . . . . .	+++	(+)	—
M. genioglossus . . . . .	++	++	++
Diaphragma . . . . .	+++	++	—
Mm. intercostales . . . . .	+++	++	++
M. rectus abdominis . . . . .	+++	+++	—
M. quadriceps femoris . . . . .	+	+++	+++
Mm. adductores femoris . . . . .	++	++	++
M. glutaeus maximus . . . . .	(+)	+++	+++

messer von  $75 \mu$ . Peripherie Kernverlagerung. Die Nissl-Substanz ist meist mit Ausnahme eines kleinen perinukleären Bezirks verschwunden. Sie liegt hier in dicht

Die Muskelpindeln sind mit erkrankt. In den intrafusalen (Weissmannschen) Fasern werden die Veränderungen der Stadien 1 und 2 beobachtet.

**2. Neurohistologie.** Peripherie Nerven: Glykogenablagerungen im Plasma der Schwannschen Zellen, geringer in den mesodermalen Zellen des Endoneuriums. Spinalganglien: Markscheiden der Wurzelfasern abgebläfft. Die großen hellen (pseudounipolaren) Nervenzellen besitzen blasig aufgetriebene Zelleiber und unscharfe Zellgrenzen (Abb. 2). Im Lumbalganglion erreichen die größten Exemplare einen Durch-

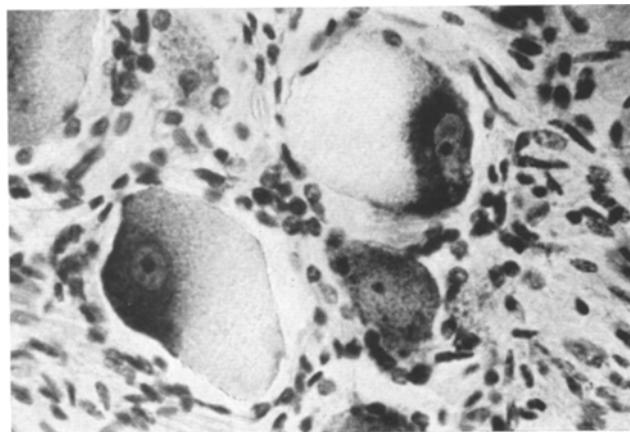


Abb. 2 (PN 2). Lumbales Spinalganglion. Zwei stark speichernde große pseudounipolare Nervenzellen. Dazwischen gelegene kleine dunkle Zelle gering befallen. Nissl, 440fach

geballter und vergrößerter Form vor. In fortgeschrittenen Stadien tritt die Chromatolyse auch in der perinukleären Zone auf. Der von der Nissl-Granula freie, aufgeblähte Zellteil ist mit feinkörnigen Glykogenmengen angefüllt. Zellkern stets frei. Intracelluläre Neurofibrillen in der peripheren perinukleären Zone

meist erhalten, während sie in dem glykogenhaltigen Zellteil nur schemenhaft oder gar nicht zur Darstellung gelangen. — Die glößen Mantelzellen, die Schwannschen Zellen der Nervenfasern, die Gefäßwände und gelegentlich auch mesodermale Zellen stapeln Glykogen. — Stark speichernde Ganglienzellen weisen oft regressive

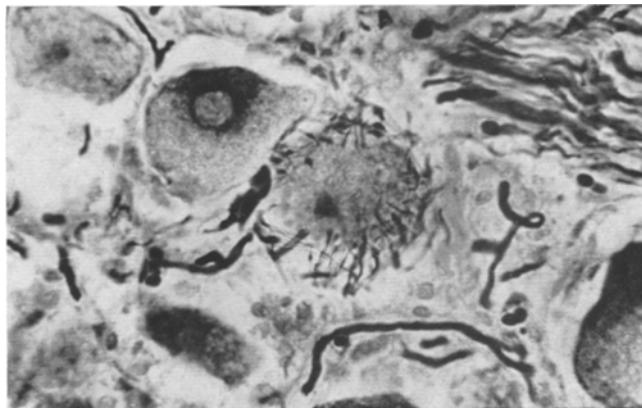


Abb. 3 (PN 2). Lumbales Spinalganglion. Große Spinalganglienzelle mit pericellulärem Faserkorb. Bodian, Vergr. 430fach

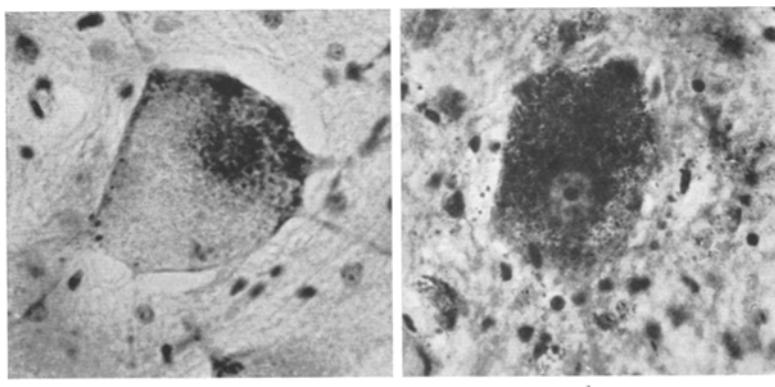


Abb. 4a u. b. Motorische Vorderhornzellen. a (PN 4) Lumbalmark. Blasige Zellerkrankung, peripherie Kernverlagerung, fortgeschrittene Chromatolyse und beginnende Kernauflösung. Nissl, Vergr. 405fach. b (PN 21) Sakralmark. Darstellung des gespeicherten Glykogens. Kern frei. Alkohol-Celloidin, Bauer-Hämatoxylin, Vergr. 405fach

Kernveränderungen auf: Pyknose, spindelige Deformierungen, Karyolyse. Ein kleiner Teil der großen hellen Zellen zeigt schwere Zellveränderungen, teils als vacuolige Zellauflösungen. Diese Zelluntergänge gehen mit Vermehrung der Kapselzellen einher. Noch keine voll ausgebildeten Residualknötchen. Seltener vorkommende Zellhäufchen werden als „Terplansche Knötchen“ angesehen (tangential angeschnittene normale oder hyperplastische Kapselwände). Die pericellulären Faserkörbe sind offenbar leicht vermehrt. Sie bestehen aus allerfeinsten, teils varicos verdickten, sich vielfach kreuzenden Fasern, die die Nervenzellen in allen Richtungen umspannen (Abb. 3). Voll ausgebildete Residualknäuel fehlen. — Die

mittleren und die kleinen dunklen Nervenzellen speichern ebenfalls Glykogen. Die Zellschäden sind hier geringer. — *Rückenmark*: Stark glykogenspeichernde myorhabdotische Vorderhornzellen mit abgerundeten, blasigen Zelleibern und peripher verlagerten Kernen (Abb. 4). Chromatolyse mit Ausnahme der perinucleären Zone. Kerne und Zellfortsätze glykogenfrei. Die Neurofibrillen lassen sich in dem speichernden aufgeblähten Zellteil nicht recht darstellen, während sie perinuclear

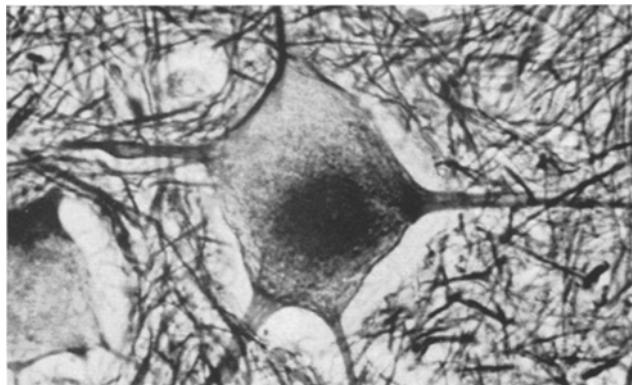


Abb. 5 (PN 7). Lumbalmark, laterale Gruppe. Motorische Vorderhornzelle mit fehlender, Neurofibrillendarstellung im speichernden Zellabschnitt. Zellfortsätze unverändert. Bodian, Vergr. 400fach

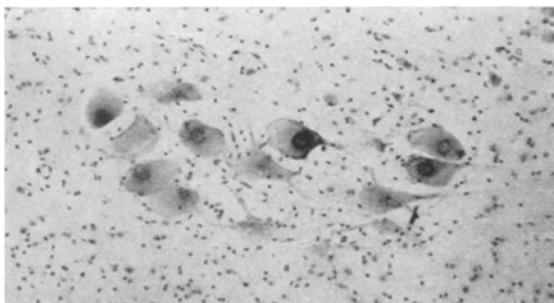


Abb. 6 (PN 7). Lumbalmark, mediale Gruppe. Motorische Vorderhornzellen in verschiedenen Stadien der Zellauflösung. In Bildmitte relativ gut erhaltenes Exemplar. Nissl, Vergr. 100fach

und in den Zellfortsätzen meist deutlich herauskommen (Abb. 5). Kein granulärer Zerfall der Neurofibrillen. — An den meisten Vorderhornzellen Kernpyknose, auch Karyolyse und ausgeprägte Chromatolyse, vereinzelt Cytolyse (Abb. 6). Veränderungen der Vorderhornzellen in allen Segmenten ohne wesentlichen Unterschied nachweisbar. Keine graduelle Abweichung zwischen den medialen und dorso-lateralen Zellgruppen. — Die Glykogenspeicherung betrifft ferner die Binenzellen des Vorderhorns, den Nucleus intermedio-lateralis, wie auch die übrigen Zellen der Pars intermedia, die Zellen der Clarkeschen Säule und den Nucleus proprius columnae dorsalis. Praktisch speichern alle Nervenzellen des Rückenmarks. Bei den letztgenannten Zellarten sind nur Glykogenablagerung und damit verbundene regressive Veränderungen nicht so ausgeprägt wie bei den effektorischen

Vorderhornzellen. Die Ependymzellen des Zentralkanals führen reichlich Glykogen. Von den Gliazellen speichern ganz bevorzugt die Astrocyten. Im Bereich der Vorderhörner ist die faserbildende Makroglia vermehrt und hypertrophiert. Auf allen Rückenmarkssegmenten erscheint eine zarte, diffuse Fasergliose, die sich um den Zentralkanal und um die hier gelegenen größeren Verteilvergefäß ver-dichtet. Der periphere Abschnitt der Hintersäulen, vor allem die Substantia gelatinosa bleibt von der Gliafaserentwicklung relativ verschont. Auch die weiße Substanz zeigt eine leichte Gliafaserzunahme, die gelegentlich in den tieferen Lagen der Hinterstränge stärker hervortritt. Die Fasergliose des Gehirns (vgl. Abb. 12) ist aber viel intensiver. — Die Markscheiden des Rückenmarks und der Rückenmarkswurzeln sind diffus abgeblaßt (s. Abb. 7). *Vegetatives Nervensystem:* Glykogenablagerungen in den Nervenzellen des Auerbachschen und Meißnerschen Plexus, gering in den begleitenden Gliazellen. Auch die Nervenzellen des Plexus coeliacus und pancreaticus weisen Glykogenablagerungen auf. Nirgends ausgesprochene Zellauflösungen. *Paraganglion supracardiale:* In den (nicht chromaffinen) Parenchymzellen kein Glykogen. Feinkörnige Glykogenspeicherung in den Capillaren und den Schwannschen Zellen der Nervenfasern.

*Rhombencephalon:* Nahezu sämtliche Nervenzellen des Rautenhirns beteiligen sich an der Glykogenspeicherung. Am stärksten sind die Ursprungskerne der Hirnnerven betroffen, deren Zellen die gleiche blasige Umwandlung bis zur Zellauflösung wie die motorischen Vorderhornzellen aufweisen (Abb. 8). — In Schnitten unmittelbar rostral der Pyramidenkreuzung besitzen die Substantia alba und grisea eine deutliche Fasergliose. Die Substantia centralis grisea, das Gebiet der Fibrae arcuate internae, die Columnae ventrales und die Substantia reticularis grisea sind besonders befallen, während die Gebiete des Goll- und Burdachschens Kerns sowie des N. terminalis tractus spinalis nervi trigemini relativ verschont bleiben. Hypoglossuskern, N. ambiguus und dorsaler Vaguskern speichern reichlich Glykogen. In den beiden erstgenannten Kernen findet man die schwersten Zellschäden, teils mit Neurophagien. Das graue Zellband der Oliva inferior und der Nebenoliven zeigt reichlich glykogenspeichernde, undeutlich begrenzte Elemente bis zum Auftreten von Zellschatten. Schnitte in Höhe des caudalen Olivendrittels zeigen eine dichte, über den ganzen Querschnitt ausgebreitete Fasergliose, die wiederum die terminalen Kerne des Goll-Burdachschens Stranges und des Tractus spinalis nervi trigemini relativ frei lässt. Am Boden der Rautengrube und in der Rhaphe ist die Gliafaserbildung besonders stark. Nur geringe Glykogenmengen in der großzelligen Grisea der Formatio reticularis. Auch die Zellen der N. terminales vestibulares und cochleares speichern deutlich. Blasig aufgetriebene Zellen mit Zellauflösungen in den Ursprungskernen des Nervus trigeminus, abducens und facialis (Abb. 8). Die Zellen des Tr. mesencephalicus nervi trigemini und des Locus caeruleus führen mittelgradige Glykogenmengen. — Im Metencephalon ist die Fasergliose im Brückenfuß am dichtesten, vor allem im Gebiet der stark glykohaltigen Brückenkerne. In der Brückenhaube zeichnen sich nur der Boden



Abb. 7. Thorakalmark. Gestörte Markscheidenreifung bei neuromuskulärer Glykogenose (Mitte) im Vergleich mit zwei Normalfällen. Oben: 6 Mon., weibl. Unten: 2 Mon., weibl. (Gleiche Schnittdicke, alle drei Schnitte auf einem Objektträger gefärbt.) Heidenhain-Woelcke, Vergr. 3,7fach

der Rautengrube und die Raphe durch stärkere Gliafaservermehrung aus. In caudaleren Schnitten durch das Metencephalon sind Gliafasern an der Peripherie, im oberen Rhapheabschnitt, in der Area vestibularis und cochlearis und im Gebiet des Tr. spinalis nervi vestibularis vermehrt zu finden. Die Markbahnen sind nur in diffuser Abblässung darstellbar. — Unter den Gliazellen speichern in fast elektiver Weise die Astrocyten. Hypertrophierte Formen findet man häufig in der Brücke. — Das Ventrikelependym und die subependymäre Gliazellschicht speichern Glykogen. *Mesencephalon:* Die Ursprungskerne des N. trochlearis und des N. oculomotorius sind in typischer Weise mit erkrankt. — Der Glykogengehalt des Ruber ist sehr spärlich. Die Zellen der Substantia nigra speichern schon etwas mehr, ohne jedoch

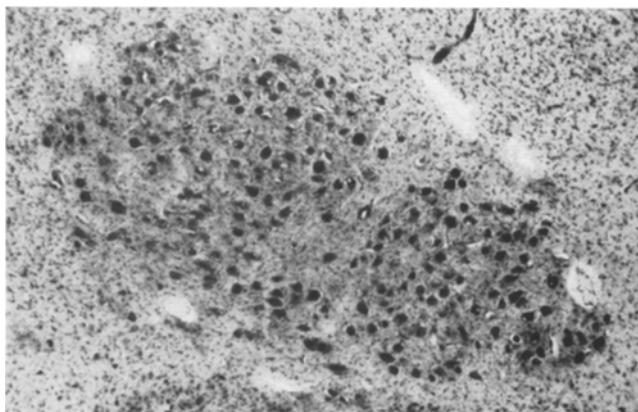


Abb. 8 (PN 28). Intensive Glykogenspeicherung im N. originis nervi facialis. Alkohol-Celloidin, Bestsches Carmin-Hämatoxylin, Vergr. 32fach

die Glykogenmenge der motorischen Hirn- und Rückenmarkskerne zu erreichen. Zellauflösungen kommen vor. Das Zellparenchym der Zona rubra wies nach zahlreichen Kontrollschnitten keinen größeren Glykogengehalt als das der Z. nigra auf. Vierhügelplatte und Mittelhirnhaut ohne stärkere Fasergliose. Der Niger führt nur feinste, schüttete Gliafasern. Hirnschenkel und Brückenfuß durch eine erhebliche isomorphe Fasergliose ausgezeichnet. — Auch die Hirnnerven zeigen im Plasma der Schwannschen Zellen feine Glykogentröpfchen.

*Kleinhirn:* Geringe Glykogenspeicherung der Rinde mit erheblichen quantitativen Abweichungen der verschiedenen Nervenzellarten. Purkinjezellen und Körnerzellen sind verschont. Dagegen heben sich die Golgi-Zellen der Körnerschicht durch ihren reichlichen Glykogengehalt elektiv heraus. In der superfizialen Körnerschicht und in den Korbzellen tritt nur geringfügige Glykogenose auf. Die Makroglia ist im Cortex der Hauptträger des Glykogens. Dies gilt besonders für die Körnerschicht, während die Bergmannschen Gliazellen etwas zurückzustehen scheinen. Der Glykogengehalt der Hortega- und Oligodendroglia ist verschwindend gering. Im Marklager eine intensive Speicherung der hypertrophierten Makroglia. Die Zelleiber und ihre sternförmigen Fortsätze sind in den Glykogen-Färbungen vorzüglich dargestellt. Der Befall der Astroglia ist ein so gleichmäßiger, daß man die Präparate für glioarchitektonische Studien heranziehen könnte. Die kleinen und großen Dentatumzellen speichern sehr stark Glykogen. Die Markscheidenfärbung fällt fleckig und mit diffuser Abblässung aus. Im gesamten Marklager eine teils herdförmig verdichtete isomorphe Fasergliose. Die Kleinhirnrinde

weist in der Körnerschicht feine, sich teils überkreuzende Gliafasern auf. Selten leichte Verdichtung der Bergmannschen Gliafasern. *Hypothalamus* (Einteilung und Nomenklatur nach SPATZ. Siehe hierzu auch BARGMANN und ORTHNER). — Die Glykogenanhäufungen sind im Subthalamus (Globus pallidus und Corpus subthalamicum Luysi) am stärksten. Die übrigen Kerngebiete sind mittel- bis geringgradig befallen. N. tubero-mamillaris, paraventricularis (Abb. 9) und supraopticus speichern deutlich. Blasige Zellaufreibungen, sinnfällige Veränderungen der Nissl-Substanz und Zellauflösungen lassen sich nicht feststellen. Beim N. paraventricularis heben sich die mittelgroßen Zellen etwas stärker heraus (Abb. 9b). Die Makroglia ist in den nach BEST und BAUER gefärbten Präparaten

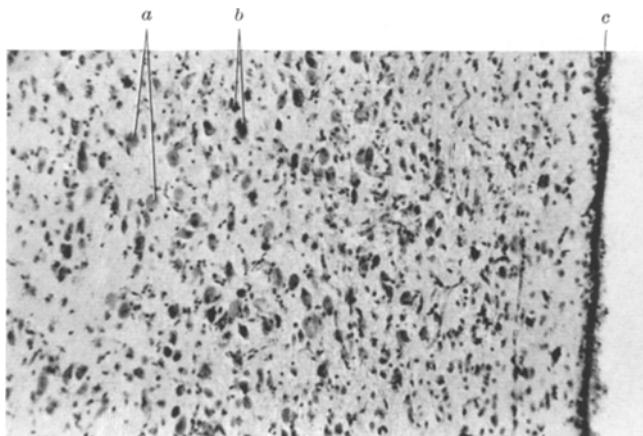


Abb. 9 (PN 27). N. paraventricularis (Ausschnitt). Unterschiedliche Glykogenverteilung in den großen (a) und mittelgroßen (b) Nervenzellen. Reichliche Glykogenspeicherung des Ventriclependym (c). Alkohol-Celloidin, Bauer-Hämatoxylin, Vergr. 105fach

meist prägnanter dargestellt als die Nervenzellen. Dies gilt besonders für den N. supraopticus. Hier greift die kräftig ausgebildete äußere Gliafaserdeckschicht als dichte celluläre Fasergliose auf die angrenzende Pars dorsolateralis und ventromedialis des N. supraopticus über. — N. infundibularis, N. ventromedialis (CAJAL), N. dorsomedialis und N. tuberis laterales führen geringeren Glykogengehalt. Dies gilt auch für das Corpus mamillare. Die zum Hypothalamus im weiteren Sinne zählenden Corpus subthalamicum und Globus pallidus speichern sehr reichlich Glykogen. Die Zellen des Pallidums sind plump spindelig aufgetrieben und unterscheiden sich durch ihre reichliche Glykogenmenge deutlich von den benachbarten Nervenzellen des Putamens. Die verstreuten Zellen der Zona incerta enthalten weit weniger Glykogen als das Corpus subthalamicum. *Thalamus*: Die Glykogenspeicherung des nervösen Parenchyms ist gering. Sie entspricht etwa dem des Striatus. Leichte Gliafaservermehrung. *Epiphyse*: Geringer Glykogengehalt. Die kleinen, undifferenzierten, lymphoiden Zellen speichern mehr als die weiter differenzierten hellen Pinealzellen. Auffallend reichlich Glykogen führen am Rande des Organs liegende, teils netzartig verbundene, solide Zellstränge. (Ehemalige Sprossungen aus der Wand der Pinealhöhle.) *Endhirn*: Die Zellen des Nucleus basalis Meynert gehören mit zu den am intensivsten speichernden Elementen des Nervensystems (Abb. 10). — Die großen Striatumzellen zeigen feinsttropfige Glykogeneinlagerungen, während die kleinen Striatumelemente nahezu frei davon sind. Peripherie Kernverlagerungen kommen bei den großen Deitersschen Zellen

vor. Die Makroglia der Basalganglien führt wiederum sehr reichlich Glykogen. Auch die Hortegaglia enthält feinste Glykogenkörnchen, die Oligodendroglia nur ganz selten. Striatum und Pallidum sind durch eine lockere Fasergliose ausgezeichnet. — Die Rindenschichtung des Großhirns ist im wesentlichen als altersgemäß anzusprechen. Keine Fehlglyrationen. Im Zentrum semiovale, wie auch im

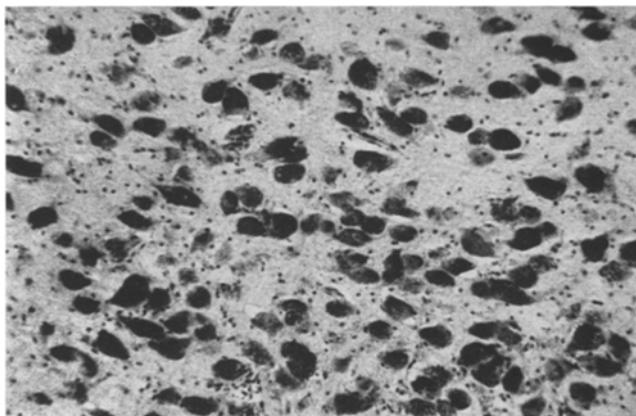


Abb. 10 (PN 27/68). Intensive Glykogenspeicherung in den großen multipolaren Zellen des N. basalis Meynert. Alkohol-Celloidin, Bauer-Hämatoxylin, Vergr. 110fach

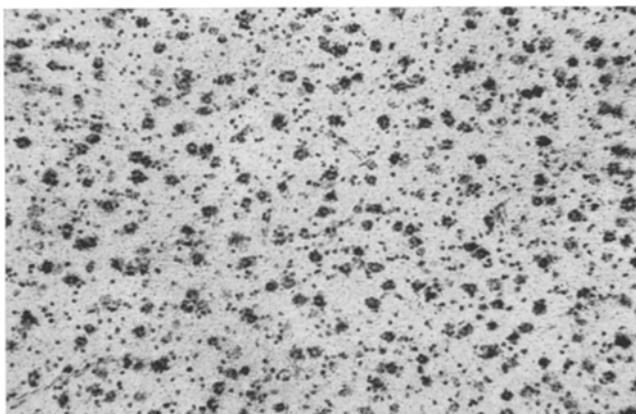


Abb. 11 (PN 24). Frontalhirn, zentrales Marklager. Diffuse, nahezu elektive, intraprotoplasmatische Glykogenspeicherung der Myelinisations- und besonders der faserbildenden Astroglia. Alkohol-Celloidin, Bestches Carmin-Hämatoxylin, Vergr. 110fach

Windungsmark liegen noch zahlreiche, teils verkümmerte Ganglienzellen und bipolare Spongioblasten in gering vermehrter Zahl. Beide Zellarten haben nur spärlichen Glykogengehalt. Das subependymäre gliöse Zellagen ist streckenweise sehr stark ausgebildet. Man findet meist schon weiter entwickelte Zellelemente der astrocytären Reihe, die große Glykogenmengen enthalten. Die in geringer Anzahl eingestreuten undifferenzierten rundzelligen Keimzentren speichern nicht. Der Reifungsprozeß solcher Herde geht geradezu mit zunehmender Glykogenstapelung einher. Die subependymäre Fasergliose ist außerordentlich dicht. Der Winkel

zwischen Caudatus und Balkenansatz, die Balkenunterfläche, die mediale Caudatusfläche, besonders im Bereich der Stria terminalis und die dorsolaterale Wandung des Temporalhorns bilden die Prädilektionsstellen der periventrikulären Glykogenspeicherung und der Fasergliose. — Entfernter gelegene, teils perivasale, mehr oder weniger weit differenzierte und aufgelockerte Matrixherde findet man unterhalb des Fundus striati, in der Capsula interna, im basalen Stirnhirn, im Striatum, im Thalamus, in der Umgebung des Temporalhorns und des N. basalis Meynert, im Claustrum und im Windungs- mark des basalen Temporal- hirns. Auch diese Bezirke speichern reichlich Glykogen und sind durch eine erhebliche Gliafaserproduktion ausgezeichnet. — Die Markscheidenfärbung ergibt eine diffuse, teils ungleichmäßig fleckige Abblässung. Die gesamte weiße Substanz ist durch eine intensive, vorwiegend celluläre, oft perivasal verdichtete isomorphe Fasergliose ausgezeichnet (Abb. 12), so daß ohne weiteres von einer diffusen Sklerose gesprochen werden kann. Im Marklager tritt häufig eine Verfettung der Gefäßwandhistiocyten auf. Die Glia ist, bis auf Spuren, fettfrei. Die *Großhirnrinde* gehört mit zu den am wenigsten bei der Glykogenspeicherung beteiligten Formationen des Nervensystems. Feinste Glykogen- einlagerungen in den Pyramidenzellen des agranulären Cortex des Frontalhirns, meist in einem umschriebenen Bezirk der Zellbasis. Die Pyramidenzellen aus dem Gyrus hippocampus und dem Sommerschen Sektor des Ammonshorns besitzen feinste Glykogenkörnchen. Beim Übergang in den dorsalen Spielmeyerschen Sektor weicht der Glykogengehalt zurück. Die Körnerzellen des Gyrus dentatus sind nahezu frei davon. — In der Temporalrinde verstreute, in wechselnder Schichthöhe gelegene, blasige, stark glykogenhaltige Spezialzellen. — Das Marklager des Großhirns zeichnet sich durch eine diffuse Glykogenspeicherung der Makroglia aus (Abb. 11). Neben der Myelinisationsglia ist vorzugsweise die faserbildende Astroglia befallen. In den Glykogenpräparaten kommt es zu einer prägnanten Darstellung ihrer Zellfortsätze. Der Glykogengehalt in den Astrocyten der Grisea ist geringer. Oligodendro- und Hortegaglia beteiligen sich nur minimal an der Glykogenstapelung.

Abschließend sei festgehalten, daß das gespeicherte Glykogen im wesentlichen cellular gebunden vorliegt. Allerdings erscheinen bei der Bestschen Carminfärbung, viel weniger bei der Bauerschen Methode, feinste Glykogengranula in der Zwischen- substanz. Man findet sie in den glykogenreichen Gebieten viel häufiger als in den

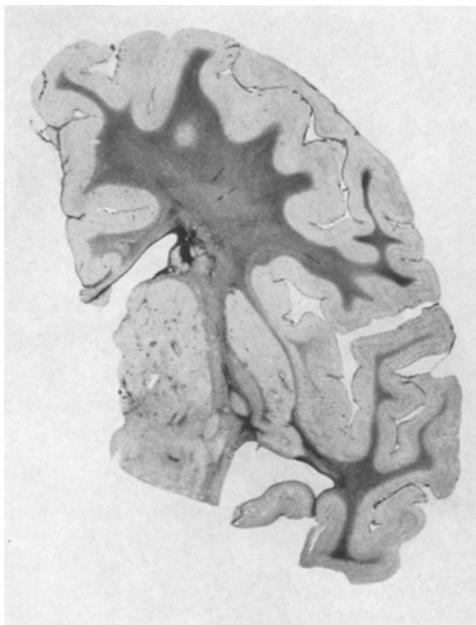


Abb. 12 (PN 24). Hemisphären-Übersichtsschnitt in Höhe des Thalamus und Corpus subthalamicum. Diffuse Sklerose („isomorphe Fasergliose“). Holzer- Kanzler, Originalgröße

glykogenarmen oder glykogenfreien Regionen. Es handelt sich im wesentlichen um Artefakte. *Ventrikelependym und Plexus chorioideus*: Das Ventrikelependym beteiligt sich deutlich an der Speicherung (Abb. 9c) (s. bei Rhombencephalon). — Das Plexusepithel führt besonders große Glykogenmengen. Die Zellen sind tonnenförmig aufgetrieben und wölben sich in den Ventrikelraum vor. Der Kern bleibt mittelständig; das Plasma ist wabig aufgelockert. Es besteht starke Neigung zur Desquamation. Solche abgerundeten Elemente liegen in großer Menge frei im Ventrikel. Daneben kleinere, dunklere glykogenarme Zellverbände, die in Nähe der Taenien gelegen sind (Wachstumszonen?).

**3. Kurzgefaßte pathologisch-anatomische Diagnose.**  $5\frac{1}{2}$  Monate alter weiblicher dystropher Säugling von 4640 g Gewicht, 62 cm Körperlänge und 42 cm Kopfumfang. Neuromuskulärer Typ der Glykogenspeicherungskrankheit bei *generalisierter Glykogenose* mit hochgradiger Kardiomegalie (120 g), geringer Hepatomegalie (275 g) und Makroglossie. Fibroelastosis endocardica, Endocarditis serosa der Valvula mitralis. Encephalomyelopathia glycogenica mit diffuser Sklerose. Akute Blutstauung. Beidseitige katarrhalisch-schleimige Mastoiditis und Otitis media. Beidseitige paravertebrale dystelektatisch-katarrhalisch-eitrige Pneumonie. Mehrzeitige Speiseaspiration. Infektiöse Splenomegalie.

Keine Mißbildungen. Endokrine Organe normal, dem Alter entsprechend differenziert.

### C. Besprechung der Befunde

#### *I. Zur Morbidität, Geschlechtsdisposition und Erblichkeit*

Die Glykogenspeicherungskrankheit stellt gemessen am Diabetes mellitus ein sehr seltes Leiden dar. Für die Schweiz hat HANHART (3, 4) errechnet, daß auf 200 000–300 000 Einwohner eine Glykogenose entfällt (0,005–0,0033‰), während der Diabetes nach der Schweizer Statistik von FLEISCH eine durchschnittliche Morbiditätszahl von 1,14‰ aufweist. Bemerkenswerterweise liegen die Extremwerte in den einzelnen Kantonen zwischen 20 und 330 je 100 000 (0,2–3,3‰). — Auch in Deutschland bestehen erhebliche lokale Schwankungen in der Verbreitung des Diabetes. In einer neueren Zusammenstellung von 1956 werden für Westberlin 6,1, für Ostberlin 8,1, für Rostock und angrenzende Landkreise 2,3 und für Stralsund und angrenzende Landkreise 3,8‰ angeführt (THOENES u. KUPATZ). Schätzungsweise sind in Deutschland 10‰ der Gesamtdiabetiker Kinder (THOENES u. KUPATZ). Aus diesen, wenn auch nur bedingt miteinander vergleichbaren Werten geht hervor, daß der kindliche Diabetes häufiger als die Glykogenspeicherungskrankheit anzutreffen ist. In der Säuglingsperiode verschiebt sich das Verhältnis allerdings deutlich zugunsten der Glykogenose. Nach der Statistik von SCHWARTZMANN, CRUSIUS u. BEIRNE, die 57 Fälle des Weltschrifttums berücksichtigten, entfallen nur 0,5% des kindlichen Diabetes auf das erste Lebensjahr.

Bei den wenigen Beobachtungen von gesicherter neuromuskulärer Glykogenose ist heute noch nicht annähernd abzuschätzen, in welcher Häufigkeit diese Form unter der Gesamtzahl der Glykogenosetypen vorkommt.

Nach den bisherigen Erfahrungen verteilt sich die Glykogenspeicherungskrankheit gleichmäßig auf beide Geschlechter [GRAFE (1), HANHART (3)]. Wenn man diese Frage für den neuromuskulären Typ an den autoptisch gesicherten Fällen von GÜNTHER, VANEK, CLEMENT u. GODMAN, CHILDS u. Mitarb., SELBERG (2), KRIVIT u. Mitarb., ROSSI und dem eigenen Fall überprüft, findet man 4 Knaben und 7 Mädchen. Schlägt man die nicht autoptisch gesicherten Fälle dieser genannten Autoren und die drei klinischen Beobachtungen von ZELLWEGER hinzu, erhält man ein Verhältnis von 6 männlichen und 10 weiblichen Kindern. Bei der geringen Zahl ist dieses Überwiegen des weiblichen Geschlechts ohne Bedeutung.

Die Heredität der Glykogenspeicherungskrankheit gilt als gesichert.

Nach eingehender Überprüfung der 21 in der Schweiz bekanntgewordenen Fälle kommt HANHART (3) zu dem Schluß, daß die Glykogenspeicherungskrankheit höchstwahrscheinlich einem einfach-recessivem Erbgang folgt und daß gehäufte Vergegesellschaftung mit dem Diabetes mellitus vorkommt. HANHART (3) stellte die viel zitierte Hypothese auf, daß ein und derselbe Faktor, in einem besonderen Genmilieu und der sonst meist zum Diabetes führt, zugleich oder allein eine Glykogenose bedingt, weil seine Wirkung sich auf ein übergeordnetes Regulationszentrum im Zwischenhirn erstreckt. Bei dreien von vierzehn Probandenfamilien ließ sich Konsanguinität feststellen.

Die oft festgestellte familiäre Häufung ist auch bei der neuromuskulären Form ausgesprochen. Bei KRIVIT und HAMPERL (1) (durch VANEK und GÜNTHER publiziert) waren je drei, bei CHILDS und SELBERG (2) je zwei, meist im Säuglingsalter stehende Geschwisterkinder in gleicher Weise betroffen. Auch ZELLWEGER berichtete bei seinen klinischen Fällen von ähnlichen Symptomen der Geschwisterkinder. Von besonderer Bedeutung erscheint aber, daß hier sämtliche drei Kinder aus Vetternehen ersten Grades entsprangen. Bei CLEMENT u. GODMAN, wie auch im eigenen Falle, erkrankten geschwisterlose Kinder. Die vorgenannten Mitteilungen scheinen die Auffassung von HAMPERL (2) zu stützen, nach der die myatone (neuromuskuläre) und hepatomegale Form getrennt vererbt werden. Immerhin liegen Beobachtungen vor, in denen die hepatomegale und die kardiomegale Form innerhalb einer Familie auftraten (ROSSI). Bei den zwei Geschwistersäuglingen von SELBERG (2) findet sich im Stammbaum ein jugendlicher Diabetes. Außerdem berichtet der Autor von gehäufter Konsanguinität der mütterlichen Vorfahren.

Im eigenen Fall konnten trotz sorgfältiger Nachforschung in den letzten fünf Generationen keine Verwandtenehen aufgedeckt werden.

Die Mutter des Kindes ist, wie in sämtlich zitierten Fällen von neuromuskulärer Glykogenose, unauffällig. In der Seitenverwandtschaft der mütterlichen Aszendenz erscheint zweimal Diabetes mellitus. Auf der väterlichen Seite ließen sich sechs Familienmitglieder (5 ♂, 1 ♀) mit Retinitis pigmentosa feststellen. Das Augenleiden war zum Teil mit Myopie und Schwerhörigkeit vergesellschaftet.

(Einzelheiten s. Stammtafel, Abb. 1.) Die eine an Retinitis pigmentosa erkrankte Frau wies außerdem klimakterische Fetsucht, Myopie und Kyphose auf. Von ihren insgesamt drei Enkelkindern besaßen zwei Schwestern gleichartige symmetrische Syndaktylien der Füße.

In meiner Beobachtung scheint die Retinitis pigmentosa einem ungleichmäßigen rezessiv-geschlechtsgebundenen Erbgang zu folgen. — Unter den in der Literatur bislang mitgeteilten Fällen von Glykogenose konnte ich keine Beobachtung auffinden, bei der eine erbliche Belastung mit Retinitis pigmentosa bestand.

### *II. Zu den Formenkreisen der Glykogenspeicherungskrankheit*

Die Einteilung der Glykogenosen kann nach morphologischen, klinischen und biochemischen Gesichtspunkten erfolgen. Zur Zeit lassen sich die Ergebnisse dieser drei Forschungsrichtungen nicht in völlige Übereinstimmung bringen. Für die pathologisch-anatomische Analyse erscheint in jedem Einzelfalle die Überprüfung sämtlicher Organe auf ihre Beteiligung an der Glykogenspeicherung unerlässlich.

**1. Morphologische Einteilung.** Siegmund zieht für die morphologische Klassifikation in erster Linie die unterschiedliche Organbeteiligung heran. In Fortführung und Ergänzung seiner Einteilung unterscheidet GRAFE (1) *sechs Gruppen*. Die *erste Gruppe* entspricht der Hepatonephromegalia glycogenica, der hepatorenalen Form, wie sie durch v. CREVELD und v. GIERKE erstmalig beschrieben wurde. Das neuere Schrifttum umfaßt schon mehr als 50 Fälle (Rossi).

Zur *zweiten Gruppe* rechnet man die Beobachtungen, bei denen Leber, Nieren und in wechselnder Weise Herzmuskel, Pankreas, Nebennieren und Gehirn betroffen waren und bei denen die Leber im Sinne einer Speicherungscirrhose umgebaut war. Die älteren hierher gehörigen Mitteilungen von UNSHELM und KIMMELSTIEL, ESSER u. SCHEIDECKER und SIEGMUND werden durch neuere Beobachtungen von ANDERSEN (bei NAJJAR), FORBES-GILBERT, LINDSAY u. Mitarb. und ZELLWEGER vermehrt.

Die *dritte Gruppe* bilden die Fälle mit bevorzugter, wenn auch nicht ausschließlicher Beteiligung des Herzmuskels (diffuse Herzglykogenose, kardiomegaler Typ, Morbus Pompe). Nach den ersten Veröffentlichungen von POMPE, BISCHOFF, PUTSCHAR, HUMPHREYS u. KATO, ANTOPOL u. Mitarb. (1) folgten MUTGEERT, ANTOPOL u. Mitarb. (2), SCHNEIDER, HAYMOND u. GIORDANO, WACHSTEIN, DI SANT AGNESE, ROSENBAUM u. Mitarb., ROSSI und ILLINGWORTH, CORI u. CORI. Mit großer Wahrscheinlichkeit gehören auch die Mitteilungen von SPRAGUE u. Mitarb. und die als diffuse Rhabdomyomatose des Herzens bezeichneten Fälle von SCHMINCKE, UEHLINGER, SIEGMUND, PAULI u. a. hierher. Vielfach wurden zusätzlich in der Skelettmuskulatur vermehrte Glykogenablagerungen beschrieben.

Die *vierte Gruppe* ist durch die Beobachtungen von HERTZ u. JECKELN und WOLFF vertreten. *Es muß fraglich erscheinen, ob es sich hier wirklich um eine selbständige, von den anderen abzugrenzende Gruppe handelt.*

Als *fünfte Gruppe* kommen die besonders gelagerten Fälle von LIEBEGOTT (1) in Betracht [s. jedoch die späteren Ausführungen von LIEBEGOTT (2)]. Sie bleiben ebenso wie die interessanten Beobachtungen von ZIEGLER (diencephal-hypophysärer Zwergwuchs, Glykogenose, Infantilismus, angedeutete Dystrophia adiposogenitalis und enorme Lipämie) und von FANCONI u. BICKEL (Glykogenose, Zwergwuchs, Aminoacidurie, Cystinurie, Phosphaturie und Nephrose) unberücksichtigt.

Zu einer *sechsten Gruppe* fügt GRAFE (1) diejenigen Mitteilungen zusammen, die eine ausgesprochene Gehirnbeteiligung aufwiesen (KIMMELSTIEL, GÜNTHER, WERNER und SCHNEIDER). — *Aus dieser uneinheitlichen Gruppe kann heute mit guten Gründen die neuromuskuläre (SELBERG), sive myatone Form [HAMPERL (1)] herausgetrennt werden.* Sie umfaßt zur Zeit, die eigene Mitteilung eingerechnet, elf autoptisch gesicherte Fälle [GÜNTHER, VANEK, CLEMENT und GODMAN, SELBERG (1, 2), CHILDS u. Mitarb., KRIVIT u. Mitarb., Rossi] und drei weitere klinische, durch Muskelbiopsien belegte Beobachtungen von ZELLWEGER. Pathologisch-anatomisch findet man meist eine generalisierte Glykogenspeicherung mit mäßiger Hepatomegalie, die in der Regel nie die Größenklasse wie bei der van Creveld-von Gierkeschen Form erreicht, eine fast obligate, meist extreme Kardiomegalie und häufig eine Makroglossie. Die quer-gestreifte Muskulatur besitzt schwerste degenerative Veränderungen mit starker Glykogenstapelung, vacuolärer Faserauflösung und herdförmiger Ablagerung einer eigenartigen, körnig-schlierigen basophilen Substanz mit den Eigenschaften eines sauren Mucopolysaccharids [SELBERG (2); ZELLWEGER, DARK u. ABU HAIDAR, eigene Untersuchung]. Im ZNS kommt es unter Bevorzugung der motorischen Vorderhornzellen und der Ursprungskerne der Hirnnerven zu massiver intracellulärer Glykogenose mit blasigen Zellumwandlungen bis zur Zellauflösung. Darüber hinaus besteht eine generalisierte, allerdings regional stark wechselnde Glykogenose im gesamten Nervensystem. Mit SELBERG halten wir es berechtigt, von einer *Speicherungsencephalomyelose* bzw. *Encephalomyopathia glycogenica* (s. u.) zu sprechen, die abgesehen von der Glykogenspeicherung in den Nerven- und Gliazellen durch eine diffuse Sklerose und eine gestörte Markscheidenreifung gekennzeichnet ist.

**2. Klinische Einteilung<sup>1</sup>.** Vom Standpunkt des Klinikers aus hat ZELLWEGER folgende moderne Einteilung der Glykogenspeicherungskrankheiten vorgeschlagen:

1. Leberglykogenose Typ I (v. Creveld-v. Gierkesche Krankheit)
2. Leberglykogenose Typ II (cirrhotische Form)
3. Herzmuskelglykogenose (Pompesche Krankheit)
4. Neuromuskuläre Glykogenose (HAMPERL-SELBERG)

Diese Einteilung läßt sich im wesentlichen auf die pathologisch-anatomischen Ergebnisse übertragen. Die generalisierten Formen des Pathologen scheinen sich in der Hauptsache aus den zwei klinischen Gruppen der Herzmuskelglykogenose und der neuromuskulären Glykogenose zu rekrutieren.

<sup>1</sup> *Anmerkung bei der Korrektur:* Neuerdings wird von GITZELMANN [Helv. pädiat. Acta 12, 425 (1957)], der das morphologische Einteilungsprinzip für überholt ansieht, eine klinisch begründete Einteilung der Glykogenspeicherungskrankheiten in glucagonempfindliche und glucagonresistente Formen vorgeschlagen.

Der neuromuskuläre Typ stellt ein prognostisch ungünstiges, „subletales“ [SELBERG (1, 2)] Leiden der Säuglingsperiode dar, dem die Kinder meist vor Vollendung des ersten Lebensjahres erliegen. Symptomatik und Verlauf weisen größte Übereinstimmung mit der progressiven frühinfantilen Muskelatrophie (WERDNIG-HOFFMANN) auf. Das Geburtsgewicht bewegt sich in normalen Grenzen. Später stellt sich in der Regel und im Gegensatz zur hepatomegalen Form Dystrophie ein. Die Symptome können bei der Geburt schon vorhanden sein, gelangen aber häufiger erst in den folgenden drei Lebensmonaten zur Ausprägung. Makroglossie trat in einigen Fällen deutlich hervor [SELBERG (1, 2), CLEMENT u. GODMAN, ZELLWEGER, eigene Beobachtung]. Sie bildete bei der Beobachtung von HERTZ u. JECKELN durch den ventilartigen Verschluß des Mundraums eine lebensbedrohliche Atmungsbehinderung. Das klinische Erscheinungsbild kann der Hypothyreose und dem Mongolismus sehr ähnlich sein (CLEMENT u. GODMAN, ZELLWEGER).

Die meist das Normgewicht mehrfach überschreitende Kardiomegalie (GÜNTHER, CLEMENT u. GODMAN, CHILDS u. Mitarb., SELBERG, ROSSI, eigener Fall) darf als fast obligates Symptom des neuromuskulären Typs angesehen werden. Auch die klinisch-chemische Überprüfung scheint weitgehende Übereinstimmung mit der kardiomegalen Form aufzuweisen (fehlende Adrenalinunter- und Insulinüberempfindlichkeit, normale Glucose-, Galaktose- und Lävulose-Belastung, fehlende Ketonämie, fehlende Ketonurie, normale Milchsäurewerte nach Adrenalingabe, allenfalls leichte Hypoglykämie).

Den Tod führen verschiedene Ursachen herbei, die in direkter oder indirekter Beziehung zum Grundleiden stehen und sich potenzieren können: Aufsteigende Lähmung mit Dysphagie (Aspirationspneumonie) und finaler Bulbärparalyse, Bronchopneumonie und Herzinsuffizienz.

Über die *biochemischen Ergebnisse* bei Glykogenosen berichten neuere Arbeiten von CORI u. CORI (1, 2), CORI (1, 2), FORBES-GILBERT, KRIVIT, CORI u. SCHULMAN, ILLINGWORTH, CORI u. CORI, ZELLWEGER, ZETTERSTRÖM u. SÖRBO und GITZELMANN.

### *III. Zur „Encephalomyelopathia glycogenica“*

Ihr Wert für die klinische und morphologische Forschung liegt darin, daß gleichsam im Modellversuch tiefere Einblicke in die patho-physiologischen Abläufe des Kohlenhydratstoffwechsels vermittelt werden.

Die Encephalomyelopathia glycogenica ist ausgezeichnet durch eine generalisierte, allerdings sehr unterschiedlich verteilte intraprotoplasmatische Glykogenspeicherung der Nerven- und Gliazellen und durch eine sekundär gestörte Markscheidenreifung, die von einer erheblichen vorwiegend cellulären (isomorphen) Fasergliose gedeckt wird, so daß das Bild einer diffusen Sklerose entsteht. Dazu kommen Merkmale einer

leicht retardierten Entwicklung in Form von periventrikulären und perivasalen Keimplagerpersistenzen. Der Zellkern, die Nissl-Substanz, die Nerven- und Gliafasern wie auch die Grundsubstanz<sup>1</sup> sind im wesentlichen frei von Glykogenablagerungen.

Am Beispiel der großen hellen Zellen der Spinalganglien und motorischen Vorderhornzellen sind die feineren cytologischen Befunde geschildert worden. Man sieht eine blasige Aufreibung des Zelleibs durch die Glykogendeposition, einen zunehmenden Schwund der Nissl-Schollen, die schließlich nur noch um den weit peripher verlagerten Kern gruppiert sind und eine schwindende Imprägnierbarkeit der intracellulären Neurofibrillen. Die Zellfortsätze sind im Gegensatz zu den Lipoïdosen (TAY-SACHS) nicht aufgetrieben, was auch SELBERG (2) und GÜNTHER feststellten. In fortgeschrittenen Stadien liegen verschiedene Formen der Kern- und Zelldegeneration bis zur Zellauflösung vor, die gelegentlich von Neurophagien begleitet sind. — Aus den Abbildungen und Beschreibungen SELBERGS (2) möchte ich schließen, daß seine zwei Fälle noch schwerere regressive Veränderungen aufwiesen als die eigene Beobachtung, bei der das Kind vor Einsetzen einer ascendierenden Lähmung und Bulbärparalyse an dystelektatisch-katarrhalisch-eitriger Pneumonie verstarb.

Die postmortale Glykogenolyse war deutlich herabgesetzt. Das Glykogen ließ sich 24 Std p.m. mit Hilfe der Bestschen Carminfärbung, der Bauerschen Chromsäure-Leukofuchsin-Reaktion und verschiedenen Jodproben einwandfrei darstellen. Auch an einigen 14 Tage lang in Formalin fixierten Organstücken trat kein vollständiger Glykogenschwund ein. Auf den positiven Ausfall der Jodreaktionen sei besonders hingewiesen, weil nach SATO (nach KÜHNAT) im Gehirn neben dem Glykogen ein jodnegatives Pseudoglykogen vorkommen soll. Bereits die einstündige Einwirkung der Speichelamylase bei 37° führte einen markanten, aber nicht restlosen Schwund des Glykogens herbei. Bei der sehr empfindlichen Jodreaktion erwies sich ein eigenes, nach LANGHANS modifiziertes Verfahren als besonders geeignet, selbst feine quantitative Unterschiede festhalten zu können. Auch die 24stündige Behandlung mit Speichel beseitigte das Glykogen nicht vollständig. Der geringfügige, heute im allgemeinen als physiologisch angesehene Glykogengehalt des Gehirns ist gleichfalls sehr abbauresistent.

Die Histotopik der Glykogenspeicherung ist am eigenen Fall von besonderem Interesse. Die verschiedenen Regionen und Zellarten des Nervensystems zeigen eine wechselnd starke oder sogar völlig fehlende Beteiligung an der Thesaurismose. Eine artefiziell bedingte, nur vortäuschte Häufung oder Verminderung der cellulären Glykogenstapelung scheidet mit Sicherheit aus. Beispielsweise findet man im gesamten Nervensystem eine so gleichmäßige Speicherung der Astroglia, daß ihre Architektonik daran studiert werden könnte. Folgende (absteigende) *Pathoklisenreihe* läßt sich für die *Glykogenspeicherung* im Nervensystem aufstellen:

Motorische Vorderhorn- und Hirnnervenzellen, große helle Spinalganglienzellen, Nucleus basalis (N. substantiae innominatae).

<sup>1</sup> *Anmerkung bei der Korrektur:* Vergleiche neue elektronenoptische Befunde von NIESSING u. VOGELL [Z. Naturforsch. 12b, 641 (1957)], die an Stelle der lichtmikroskopisch erfaßten Grundsubstanz der Hirnrinde ein lückenloses Aneinanderliegen feinster cytoplasmatischer Fortsätze feststellten.

Terminalkerne der Hirnnerven, Makroglia, Myelinisationsglia, Plexusepithel, Kleinhirnkerne, Nn. pontis, Pallidum, Corpus subthalamicum Luysi, Oliva inferior und Nebenoliven, mittelgroße und kleine Spinalganglienzellen.

Zellen des vegetativen Nervensystems (Plexus coeliacus, pancreaticus, submucosus Meißner, myentericus Auerbach), Golgi-Zellen der Kleinhirnkörnerschicht, Ventriclependym, Locus caeruleus.

Nucleus niger, Hypothalamus (bevorzugt Nucleus paraventricularis, supraopticus, tubero-mamillaris. Weitere Einzelheiten s. o.), Nucleus campi Foreli, Striatum (große Striatumzellen), Thalamus, Corpus mamillare, Nucleus ruber, Epiphyse, große Nervenzellen der Formatio reticularis, Pyramiden- und polymorphe Zellen des Cortex, Claustrum, Mikroglia, Oligodendroglia.

Gyrus dentatus, Körnerzellen der Kleinhirn- und Großhirnrinde, kleine Striatumzellen, Purkinje-Zellen.

Die letztgenannte Gruppe (Körnerzellen, Purkinje-Zellen) ist praktisch frei von Glykogeneinlagerungen.

Es drängt sich die Frage auf, ob diese unterschiedliche Glykogenverteilung nur ein mehr zufälliges, im Augenblick des Todes fixiertes Zustandsbild darstellt, aus dem keine weiteren Schlüsse auf die biologische Wertigkeit gezogen werden dürfen. Dagegen sprechen die zum Vergleich geeigneten Fälle von SELBERG (2) und GÜNTHER und auffallende Parallelen, die sich aus normal-anatomischen Glykogenstudien an Tiergehirnen ergeben. Die neurohistologischen Befunde von SELBERG (2) und GÜNTHER zeigen nämlich mit der eigenen Beobachtung vielfache Übereinstimmungen.

Von den normal-anatomischen Untersuchungen seien nur einige herangezogen. SCHABADASCH, der die Spinalganglien der Katze untersuchte, fand von den großen Zellen 89,35 %, von den mittelgroßen Zellen 35 % und von den kleinen Zellen 17,5 % glykogenhaltig. Die Purkinje-Zellen des Säugerhirns (SHIMIZU u. KUMAMOTU) und sogar des Amphibiengehirns (SCHUBEL) werden als völlig glykogenfrei angegeben. TORYU beschreibt beim Pferd, daß die Nervenzellen des Pros- und Diencephalons nur geringe Glykogenmengen, dagegen die des Mes-Metencephalons, der Medulla oblongata, des Rückenmarks und der peripheren Ganglien verhältnismäßig große Glykogenmengen enthalten. Am Amphibiengehirn wurden reichliche Glykogenmengen in den Plexusepithelien (namentlich des 3. und 4. Ventrikels), aber kein Glykogen in den Ependymzellen nachgewiesen (SCHUBEL).

Die Ergebnisse dieser Glykogenstudien, die sämtlich an lebensfrisch konservierten Tiergehirnen erhoben wurden, zeigen einmal, daß echte physiologische Unterschiede im Glykogengehalt der Zellen bestehen. Diese Unterschiede dürften letztlich auf einen quantitativ und qualitativ wechselnden Fermentgehalt der Zellen und Gewebe beruhen (*physiologische Poikilenzymatose*). Andererseits sind die Übereinstimmungen in der Glykogenverteilung des normalen und des glykogen-speichernden Gehirns auffällig. Sie legen die Vermutung nahe, daß bei der Glykogenthesaurismose des Gehirns eine lokale Fermentstörung im Sinne einer cellulären Hyp- oder Dysenzymatose vorliegt, die auf Grund einer physiologisch wechselnden Ausgangslage der fermentativen Zell-

aktivität zu einer unterschiedlichen pathologischen Glykogenhäufung führt. Ein Vergleich mit den neueren biochemischen Ergebnissen der Glykogenosen zeigt, daß dieser Deutungsversuch durchaus im Bereich der Möglichkeiten liegt.

Entgegen SHIMIZU u. KUMAMOTU vertraten CHESLER u. HIMWICH (zit. nach SHIMIZU u. KUMAMOTU) die Meinung, daß die phylogenetisch jüngeren Hirnteile, wie Hirnrinde und Nucleus caudatus, größere Glykogenbeträge zeigten als die älteren Teile wie Cerebellum, Medulla und Rückenmark. Die Glykogenverteilung im speichernden Gehirn liefert hierfür keinen Anhaltspunkt. Man bedenke nur, daß die Beteiligung der gliösen Elemente praktisch in allen Hirnteilen übereinstimmt. Auch sind beispielsweise paläo- und neocerebellare Abschnitte gleichförmig befallen, wobei bestimmte Zellarten von der Glykogenspeicherung ausgespart (Purkinje-Zellen) oder bevorzugt (Golgische Nervenzellen der Kleinhirnrinde) werden.

In jüngster Zeit hat FRIEDE den Glykogengehalt an biotisch gewonnenem, vorwiegend aus Tumorrandzonen stammendem Excisionsmaterial der Groß- und Kleinhirnrinde überprüft. Im Vergleich mit dem Großhirncortex wies der Kleinhirncortex eine weitaus geringere Neigung zu Glykogenanreicherung auf, die mit einer höheren Stoffwechselaktivität des letzteren erklärt wird. Das Verteilungsschema der cellulären Glykogenspeicherung unterliegt offenbar einer eigenen Gesetzmäßigkeit. Von der Pathoklisenreihe der Lipoidosen weicht es deutlich ab.

In den Markscheidenfärbungen sieht man bei der Encephalomyelopathia glycogenica eine diffuse Abblässung. Sie bildet das morphologisch faßbare Substrat einer gestörten Markscheidenbildung, die nach unserer Auffassung ursächlich aufs engste mit der pathologischen Glykogenanhäufung der Myelinisations- und Astroglia verknüpft ist („nutritive Dysfunktion“).

Durch die moderne Isotopenforschung ist heute speziell für das Gehirn die Lipogenese aus Kohlenhydraten bewiesen (WAELSCH, SPERRY, STOYANOFF). — Abgesehen vom direkten Einbau der Glucose oder Galaktose in die Cerebroside erfordert die Lipid- und Proteinsynthese Energie, die im wesentlichen durch den oxydativen Abbau der Kohlenhydrate geliefert wird. Darüber hinaus stellt besonders die „aktive Essigsäure“ (Acetyl-Co-Enzym A) als Intermediärprodukt des Kohlenhydratabbaues ein wichtiges Ausgangsmaterial für den Fettsäure- und Eiweißaufbau (wie auch für die Synthese von Cholesterin, Porphyrin und Purinbasen) dar. (Ausführliche Literatur bei KÜHNAU.) Diese wichtigen, hier nur im groben angedeuteten Zusammenhänge werden durch weitere Untersuchungen von SPERRY und WAELSCH (nach BAUER) noch besonders unterstrichen. Sie konnten bei der Ratte mit Isotopenversuchen nachweisen, daß die für die Myelinisation benötigten Lipide

im Gehirn selbst synthetisiert werden und nicht, wie früher angenommen, in präformierter Form von der Leber antransportiert werden.

#### *IV. Zur Beteiligung der Spinalganglien*

Eine Glykogenspeicherung in den Spinalganglien wird hier erstmalig beschrieben. — Die großen hellen Ganglienzellen sind bevorzugt befallen. Im Stärkegrad ihrer Glykogenablagerung stehen sie den großen motorischen Vorderhornzellen wenig nach. Vereinzelt treten Zellauflösungen und reaktive Vorgänge der gliösen Kapselzellen auf. Die offenbar leichte Vermehrung der pericellulären Faserkörbe bildet ein interessantes Phänomen, das aber keineswegs Anspruch auf Spezifität erheben kann (DÖRING).

Es ergibt sich die Frage, ob dieser Miterkrankung der Spinalganglien eine klinisch-neurologische Bedeutung zukommt.

In KREVITS Fällen wurde die Sensibilität normal befunden. Herrn Prof. ZELLWEGER (Beirut) verdanke ich die persönliche Mitteilung, daß auch bei seinen Beobachtungen keine Sensibilitätsausfälle vorhanden waren.

#### *V. Zur Erkrankung der Skelettmuskulatur*

Hochgradige Glykogenspeicherung und degenerative Veränderungen der quergestreiften Muskulatur sind für die neuromuskuläre Glykogenose kennzeichnend.

Die quantitativen Glykogenbestimmungen erbrachten in den Fällen der Literatur weit über die physiologische Norm hinausgehende Werte. Beispielsweise stellte SELBERG (2) am M. psoas, berechnet auf Feuchtsubstanz, einen Glykogengehalt von 15,0% fest (Vergleichswerte 0,4—1,5 g-%). In dem einen Falle von ZELLWEGER betrug der Glykogengehalt von zwei aus Arm und Bein stammenden Muskelstücken 6,1 und 9,1 g-% (Kontrolle 0,3 und 0,5 g-%).

Man findet an einem Muskelstückchen niemals alle Fasern gleichmäßig betroffen. Vielmehr kommen die verschiedensten Stadien nebeneinander vor. In Anlehnung an SELBERG (2) haben wir *drei Schweregrade* unterschieden. Diese sind in quantitativ unterschiedlicher Weise auf die Muskeln der einzelnen Körperregionen verteilt (s. Tabelle 2). Im eigenen Fall wurde der Schweregrad 2 in allen überprüften Muskeln festgestellt. Die Ablagerung der basophilen Substanzen beschränkte sich dagegen auf den M. sternocleidomastoideus, den M. genioglossus, Teile der Zungenbinnenmuskulatur, die Mm. intercostales, den M. quadriceps femoris, die Mm. adductores und den M. glutaeus maximus. Mit Ausnahme der Zunge nimmt die Schwere des Befalls in den caudalwärts gelegenen Muskelgruppen zu.

WOLFF fand die schwersten Veränderungen in der Zunge; Hals- und Zwerchfellmuskulatur traten dagegen etwas zurück. Bei dieser Beobachtung lagen aber keine neurohistologischen Untersuchungen vor. In der Mitteilung von

GÜNTHER waren die Muskeln der Extremitäten und des Halses am schwersten beteiligt. Der Befall der Atem- und Schluckmuskulatur (Zwerchfell, Intercostales, Bauchdecken einerseits, Zungengrund und Gaumennuskulatur andererseits) war geringer. Auch SELBERG fand in der Hals- und Zungenmuskulatur das zweite und dritte Stadium, in der Extremitätenmuskulatur (Wade, Oberschenkel, Oberarm, Psoas) das zweite und in der Bauchwand wie Atemmuskulatur das erste und zweite Stadium. ZELLWEGER, DARK und ABU HAIDAR konnten in bioptisch entnommenen Muskelstückchen von Gastroknemius und Deltoides die typischen schweren Veränderungen mit Ablagerung der basophilen Substanzen feststellen. Diese auffallenden schlierig-granulären basophilen Massen, über deren Entstehung nichts bekannt ist, wurden bisher von WOLFF, GÜNTHER, CLEMENT u. GODMAN, SELBERG (2), CHILDS, ZELLWEGER, DARK u. ABU HAIDAR und ZELLWEGER beschrieben. Nach CLEMENT u. GODMAN fanden sich diese Ablagerungen in einem einzigen Falle [ANTOPOL u. Mitarb. (2)] im Myokard.

DARK schloß aus seinen histochemischen Befunden, daß die basophilen Substanzen ein saures Mucopolysaccharid enthalten. Die bisherigen eigenen Untersuchungen<sup>1</sup> lassen hierüber noch keine endgültige Stellungnahme zu.

Nach all unseren bisherigen Kenntnissen sind die hier vorgewiesenen Muskelveränderungen spezifisch für die neuromuskuläre Glykogenose. Auch bei fehlschlagendem Glykogen-nachweis (falsche Fixierung usw.) kann unseres Erachtens die Diagnose in ausgeprägten Fällen am einfachen H.E.-Präparat gestellt werden. Im Verdachtsfalle vermag die Muskelbiopsie die entscheidende differentialdiagnostische Klärung herbeizuführen.

Der wechselvolle Befall der verschiedenen Muskelregionen einerseits und die qualitativ unterschiedlichen „disseminierten“ Faserbeteiligungen innerhalb eines Muskels andererseits sprechen für eine Abhängigkeit von der Erkrankung der motorischen Vorderhorn- bzw. Hirnnervenzellen. Es erscheint weniger wahrscheinlich, für die unterschiedliche Erkrankung der Muskelfasern eine *alleinige* unterschiedliche primäre Stoffwechselstörung oder funktionelle Belastung (WOLFF) anzunehmen. Bisher liegt jedenfalls keine einwandfreie Beobachtung darüber vor, daß die für die neuromuskuläre Glykogenose kennzeichnenden Rückenmarks- und Muskelveränderungen isoliert und unabhängig voneinander auftreten können.

### Zusammenfassung

1. Den zehn im Weltschrifttum bekannten autoptisch gesicherten Fällen von neuromuskulärer (SELBERG) sive myatoner (HAMPERL) Form der Glykogenspeicherungskrankheit wird eine eigene Beobachtung hinzugefügt.

2. Bei dem  $5\frac{1}{2}$  Monate alten dystrophen weiblichen Säugling lag eine schwere generalisierte Glykogenose mit Beteiligung des Nerven-

<sup>1</sup> Spätere gesonderte Mitteilung.

systems, der quergestreiften Muskulatur, des Herzens (120 g), der glatten Muskulatur (Gefäße, Bronchial- und Darmmuskulatur), der Leber (275 g), der Nieren, der Haut, der Nebennierenrinde, des Pankreas und gering des RHS vor.

3. In Übereinstimmung mit SELBERG wird der Begriff der *Encephalomyopathia glycogenica* geprägt. Sie ist durch eine generalisierte, aber regional und cellular außerordentlich wechselnde intraprotoplasmatische Glykogenspeicherung der Nerven- und Gliazellen, eine gestörte Markscheidenreifung, eine diffuse Sklerose (isomorphe Fasergliose) und durch Merkmale einer leicht retardierten Entwicklung gekennzeichnet.

4. Für die Glykogenspeicherung des Nervensystems läßt sich eine *Pathoklisenreihe* aufstellen. An der Spitze stehen motorische Vorderhorn- und Hirnnervenzellen, große Spinalganglienzellen, Nucleus basalis Meynert. Mittelgradigen Glykogengehalt besitzen in absteigender Folge unter anderem: Pallidum, Makroglia, Myelinisationsglia, Zellen des peripheren vegetativen Nervensystems, Hypothalamus, Thalamus, Striatum, Pyramidenzellen, Mikroglia. Von der Glykogenspeicherung bleiben praktisch ausgespart: Körnerzellen der Klein- und Großhirnrinde, Gyrus dentatus, kleine Striatumzellen und Purkinje-Zellen. — Dies Verteilungsschema weicht von dem der Lipoidosen deutlich ab.

5. Es wird die Hypothese vertreten, daß eine lokale Schädigung, wahrscheinlich im Sinne einer cellulären Hyp- oder Dysenzymatose, den entscheidenden pathogenetischen Faktor für die Glykogenspeicherung im Nervensystem darstellt.

### Literatur

- ANTOPOL, W., J. HEILBRUNN and L. TUCHMAN: (1) Enlargement of the heart due to abnormal glycogen storage in von Gierke's disease. Amer. J. med. Sci. 188, 354 (1934). — ANTOPOL, W., E. P. BOAS, W. LEVISON and L. TUCHMAN: (2) Cardiac hypertrophy caused by glycogen storage disease in a fifteen year old boy. Amer. Heart J. 20, 546 (1940). — BARGMANN, W.: Das Zwischenhirn-Hypophysensystem. Springer: Berlin-Göttingen-Heidelberg 1954. — BAUER, H.: Patho-chemische Probleme der multiplen Sklerose. Medizinische 1956, 2. — BECKER, P. E.: Das Laurence-Moon-Bardet-Biedl-Syndrom. In Handbuch der inneren Medizin, 4. Aufl. Bd. V/3, S. 1017. Springer: Berlin-Göttingen-Heidelberg 1953. — BISCHOFF, G.: Zum klinischen Bild der Glykogenspeicherungskrankheit (Glykogenose). Z. Kinderheilk. 52, 722 (1932). — BROCK, J.: Biologische Daten für den Kinderarzt, 2. Aufl. Springer: Berlin-Göttingen-Heidelberg 1954. — BRUNCK, J.: Entstehungsbedingungen der Thesaurismosis glycogenica von Gierke. Verh. dtsch. Ges. Path. 35, 203 (1952). — CHILDS, A. W., R. F. CROSE and P. H. HENDERSON: Glycogen disease of the heart. Report of two cases occurring in siblings. Pediatrics 10, 208 (1952). — CLEMENT, D. H., and G. C. GODMAN: Glycogen disease resembling mongolism, cretinism and amyotonia congenita. Case report and review of literature. J. Pediat. 36, 11 (1950). — CORI, G. T.: (1) Glycogen structure and enzyme deficiencies in glycogen storage disease. Harvey Lect. 48, 145 (1952). — (2) Enzyme u. Glykogenstruktur bei der Glykogenspeicherkrankheit. Öst. Z.

Kinderheilk. **10**, 38 (1954). — CORI, G. T., and C. F. CORI: (1) The activating effect of glycogen on the enzymatic synthesis of glycogen from glucose-1-phosphatase. *J. biol. Chem.* **131**, 397 (1939). — (2) Glucose-6-phosphatase of the liver in glycogen storage disease. *J. biol. Chem.* **199**, 661 (1952). — CORI, G. T., and I. L. SCHULMAN: Glycogen storage disease of the liver. *Pediatrics* **14**, 646 (1954). — CREVELD, S. v.: (1) Over een bijzondere stoornis in de Koolhydratstofwisseling in de Kinderleeftijd. *Maandschr. Kindergeneesk.* **75**, 349 (1928). — (2) Glykogenspeicherkrankheit (Glykogenose). In *Lehrbuch der Pädiatrie*, herausgeg. von FANCONI-WALLGREN, 4. verb. Aufl., S. 169. Basel: Benno Schwabe & Co. 1956. — DÖRING, G.: Pathologische Anatomie der Spinal- und Hirnnervenganglien, einschließlich der Wurzelnerven. In *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. XIII/5, S. 249. Springer: Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955. — ESSER, M., u. S. SCHEIDECKER: Glykogenkrankheit. *Schweiz. med. Wschr.* **1937**, 970. — FANCONI, G., and H. BICKEL: Chronic amino-aciduria, amino acid diabetes or nephrotic-glycosurie dwarfism in glycogenosis and cystinosis. *Helv. paediat. Acta* **4**, 359 (1949). — FERNER, H.: Das Inselsystem des Pankreas. Stuttgart: Georg Thieme 1952. — FERNER, H., u. W. RUNGE: Morphologische Untersuchungen über die Wirkung des  $N_1$ -sulfanilyl- $N_2$ -n-butyl-carbamids auf die Inselzellen von Kaninchen und Ratten. *Arzneimittel-Forsch.* **6**, 256 (1956). — FLEISCH, A.: Der Diabetes mellitus, eine Krankheit des Wohlstandes. *Schweiz. med. Wschr.* **1947**, 34. — FORBES-GILBERT, B.: Glycogen storage disease. *J. Pediat.* **42**, 645 (1953). — FRIEDE, R.: Unterschiedliche histochemische Kohlenhydratbefunde bei Biopsien vom menschlichen Cortex des Großhirns und Kleinhirns. *Nervenarzt* **28**, 225 (1957). — GIERKE, E. v.: Hepato-nephro-megalial glycogenica (Glykogenspeicherkrankheit der Leber und Nieren). *Beitr. path. Anat.* **82**, 497 (1929). — GRAFE, E.: (1) Die Glykogenspeicherkrankheit. In *Handbuch der inneren Medizin*, 4. Aufl., Bd. VII/2, S. 351. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955. — (2) Der Diabetes mellitus des Menschen. In *Handbuch der inneren Medizin*, 4. Aufl., Bd. VII/2, S. 102. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955. — GÜNTHER, R.: Beitrag zur Kenntnis der Glykogenspeicherkrankheit. *Virchows Arch. path. Anat.* **304**, 87 (1939). — HAMPERL, H.: (1) Diskussionsbemerkung zu SIEGMUND u. BEUMER. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **31**, 198 (1939). — (2) Diskussionsbemerkung zu BRUNCK. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **35**, 206 (1952). — HANHART, E.: (1) Nachweis der ganz vorwiegend einfach recessiven Vererbung des Diabetes mellitus. *Erbarzt* **1**, 5 (1939). — (2) Erbpathologie des Stoffwechsels. In *Handbuch der Erbpathologie des Menschen*, Bd. IV/2, S. 674. Berlin: Springer 1940. — (3) Über die Erbbedingtheit der Glykogenosen und deren Beziehungen zum Diabetes mellitus. *Schweiz. med. Wschr.* **1947**, 163. — (4) Diskussionsbemerkung zu WILLI. — HAYMOND, J. L., and A. S. GIORDANO: Glycogen storage disease of the heart. *Amer. J. clin. Path.* **16**, 651 (1946). — HELLWEG, G.: Über die Silberimprägnation der Langerhanschen Inseln mit der Methode von BODIAN. *Virchows Arch. path. Anat.* **327**, 502 (1955). — HERTZ, E. W., u. E. JECKELN: Glykogenspeicherkrankheit unter dem klinischen Bilde des Myxödems. *Z. Kinderheilk.* **58**, 247 (1936). — HUMPHREYS, E., and K. KATO: Glycogen storage disease. *Amer. J. Path.* **10**, 589 (1934). — ILLINGWORTH, B., G. T. CORI and C. F. CORI: Amylo-1,6-glucosidase in muscle tissue in generalized glycogen storage disease. *J. biol. Chem.* **218**, 123 (1956). — IZQUIERDO, D. M., u. D. A. PALACIOS: Zit. nach HANHART (1). — JORES, A.: Krankheiten der Hypophyse und des Hypophysenzwischenhirnsystems. In *Handbuch der inneren Medizin*, 4. Aufl., Bd. VII/1, S. 8. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955. — KIMMELSTIEL, P.: Über Glykogenose. *Beitr. path. Anat.* **91**, 1 (1933). — KOLB, G.: Durchschnittliche Hirngewichte von frühgeborenen und reifen Kindern bis zum Ende des 1. Lebensjahres. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **94**, 321 (1956). — KRIVIT, W., W. J. POLGLASE, F. D. GUNN and F. H. TYLER: Studies in disorders of muscle.

IX. Glycogen storage disease primarily affecting skeletal muscle and clinically resembling amyotonia congenita. *Pediatrics* **12**, 165 (1953). — KÜHNAU, J.: Grundzüge der Physiologie und Pathologie des Kohlenhydratstoffwechsels. In *Handbuch der inneren Medizin*, 4. Aufl., Bd. VII/2, S. 1. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955. — LIEBEGOTT, G.: (1) Zur Pathogenese des Hydrops congenitus. *Beitr. path. Anat.* **101**, 319 (1938). — (2) Diskussionsbemerkung zu ZOLLINGER und PHILIPP. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **40**, 53 (1956). — MUTGEERT, B. L.: Over aangeboren groot hart, speciaal in verband met de glycogenziekte. *Maandschr. Kindergeneesk.* **6**, 233 (1937). — NAJJAR, V.: A symposium on carbo. hydrat metabolism. Baltimore: Johns Hopkins Press 1952. — ORTHNER, H.: Pathologische Anatomie und Physiologie der hypophysär-hypothalamischen Krankheiten. In *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. XIII/5, S. 543. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955. — PAULI, W.: Zwei Fälle von angeborener diffuser Rhabdomyomatose des Herzens bei Geschwistern. *Mscr. Kinderheilk.* **66**, 22 (1936). — POMPE, J. C.: Over idiopathic hypertrophy van het hart. *Ned. T. Geneesk.* **76**, 304 (1932). — PUTSCHAR, W.: Über angeborene Glykogenspeicherkrankheit des Herzens. „Thesaurismosis glycogenica (v. Gierke)“. *Beitr. path. Anat.* **90**, 222 (1932). — ROESSLE, R., u. F. ROULET: Maß und Zahl in der Pathologie. Berlin: Springer 1932. — ROHRACHER, T.: Spätschicksale zuckerkranker Kinder. *Wien. Beitr. Kinderheilk.* **3** (1951). — ROMINGER, E.: *Lehrbuch der Kinderheilkunde*. 4. u. 5. verb. Aufl. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1950. — ROSENBAUM, H. D., A. S. NADAS and E. B. D. NEUHAUSER: Primary myocardial disease in infancy and childhood. *Amer. J. Dis. Child.* **86**, 28 (1953). — ROSSI, E.: Herzkrankheiten im Säuglingsalter. Stuttgart: Georg Thieme 1954. — SANT AGNESE, P. A. di, D. H. ANDERSEN and H. H. MASON: Glycogen storage disease of the heart 2. Critical review of the literature. *Pediatrics* **6**, 607 (1950). — SCHABADASCH, A. L.: Morphology of distribution and transformation of glycogen. V. Gradient of glycogen accumulation as an index of the histochemical architectonics of the sensory ganglia. *Bull. Biol. Méd. exp. URSS* **8**, 146 (1939). — SCHETTLER, G.: Lipidosen. In *Handbuch der inneren Medizin*, Bd. VII/2, S. 609. 4. Aufl. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955. — SCHILF, FR.: Die quantitativen Beziehungen der Nebennieren zum übrigen Körper. *Z. Anat. Entwickl.-Gesch.* **8**, 544 (1922). — SCHMINCKE, A.: Kongenitale Herzhypertrophie bedingt durch eine diffuse Rhabdomyombildung. *Beitr. path. Anat.* **70**, 513 (1922). — SCHNABEL, R.: Karion „Merck“ als Einschlußmittel für die histochemischen Jodreaktionen. *Acta histochem. (Jena)* (im Druck). — SCHNEIDER, J.: Infantile Herzhypertrophie. Beitrag zur Frage der Glykogenspeicherungs-krankheit. *Helv. paediat. Acta* **1**, 368 (1946). — SCHUBEL, A. L.: Topochemische Untersuchungen über das Vorkommen von Glykogen im Zentralnervensystem von Amphibien. *Acta histochem. (Jena)* **1**, 204 (1955). — SCHWARTZMANN, J., M. E. CRUSIUS and D. P. BEIRNE: Diabetes mellitus in infants under one year of age. Report of a case and review of the literature. *Amer. J. Dis. Child.* **78**, 587 (1947). — SELBERG, W.: (1) Zur Klinik und Pathologie der Glykogenspeicherungskrankheit. *Dtsch. med. Wschr.* **1952**, 1020. — (2) Die Glykogenose des Säuglings unter dem Bilde einer tödlich verlaufenden cerebrospinalen Erkrankung. *Z. Kinderheilk.* **72**, 306 (1953). — SHIMIZU, N., and T. KUMAMOTO: Histochemical studies on the glycogen of the mammalian brain. *Anat. Rec.* **114**, 479 (1952). — STEGMUND, H.: Glykogenspeicherungskrankheiten. Pathologisches Referat. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **31**, 150 (1939). — SPATZ, H.: Neues über das Hypophysen-Hypothalamus-System und die Regulation der Sexualfunktionen. Regensburg: Jb. ärztl. Fortbild. **2**, 311 (1952). — SPRAGUE, H. B., E. F. BLAND and P. D. WHITE: Congenital idiopathic hypertrophy of heart; a case with unusual family history. *Amer. J. Dis. Child.* **41**, 877 (1931). — THOENES, F., u. H. KUPATZ: Diabetes mellitus im

Kindesalter — eine Bilanz. Med. Klin. **1957**, 405. — TORYU, Y.: Distribution of glycogen in the central and sympathetic nervous systems of the horse, with reference to histochemical analysis of the relation between glycogen and Nissl's bodies. Sci. Rep. Tôhoku Univ. IV, **12**, 1 (1937). — UEHLINGER, E.: Über einen Fall von diffusem Rhabdomyom des Herzens. Virchows Arch. path. Anat. **258**, 719 (1925). — UNSHELM, E.: Die Glykogenkrankheit. Jb. Kinderheilk. **137**, 257 (1932). — VANEK, J.: Glycogenosis. Pripad peritonealne muscularni formy. Z. tschech. Ärzte **87**, 1313 (1948). — VESSELKINA: Ref. Zbl. ges. Neurol. Psychiat. **97**, 660 (1940). — WACHSTEIN, M.: Glycogen storage (v. Gierke's) disease predominantly involving heart, report of case with histochemical phosphatase studies. Amer. J. med. Sci. **214**, 401 (1947). — WAELSCH, H., W. M. SPERRY and V. A. STOYANOFF: A study of the synthesis and deposition of lipids in brain and other tissues with deuterium as indicator. J. biol. Chem. **135**, 291 (1940). — WERNER, M.: Die pathologische Anatomie eines Diabetes mellitus mit sekundärer Thesaurismosis glycogenica. Virchows Arch. path. Anat. **312**, 258 (1943). — WERTHEMANN, A.: Bewegungsapparat. Die Entwicklungsstörungen der Extremitäten. In Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. IX/6, S. 1. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1952. — WOLFF, K.: Beitrag zur Morphologie und Chemie der Glykogenspeicherkrankheit. Beitr. path. Anat. **97**, 289 (1936). — ZELLWEGER, H.: Glykogenspeicherkrankheiten. Dtsch. med. Wschr. **1956**, 1907. — ZELLWEGER, H., A. DARK and G. A. ABU HAIDAR: Glycogen disease of skeletal muscle. Report of two cases and review of literature. Pediatrics **15**, 715 (1955). — ZETTERSTRÖM, R., and B. SÖRBO: Glycogen storage disease of the liver. Report of an atypical case with studies of the glycogen structure and the glucose-6-phosphatase activity of the liver. Acta paediat. (Uppsala) **45**, 269 (1956). — ZIEGLER, E.: Ein Fall von familiärem, funktionellem, diencephalhypophysärem Syndrom mit Zwergwuchs, Infantilismus, Glykogenose und Lipämie. Ann. paediat. (Basel) **167**, 315 (1946).

Dr. med. RALF SCHNABEL,  
Oberarzt am Pathol. Institut der Medizinischen Akademie,  
Magdeburg, Leipziger Str. 44