

Bibliothèque numérique

medic@

**Dictionnaire des maladies
éponymiques et des observations
princeps : Gierke (syndrome de)**

**CREVELD, S van. - Chronische
hepatogene Hypoglykämie im
Kindesalter**

*In : Zeitschrift für Kinderheilkunde, 1932, Vol. 52, pp.
299-324*



Licence ouverte. - Exemplaire numérisé: BIU Santé
(Paris)

Adresse permanente : <http://www.biusante.parisdescartes.fr/histmed/medica/cote?epo0378>

(Aus der Propädeutischen Klinik und dem Laboratorium für allgemeine Pathologie
der Städtischen Universität Amsterdam.)

Chronische hepatogene Hypoglykämie im Kindesalter.

Von

Dr. S. van Creveld,
Kinderarzt, Amsterdam.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 8. November 1931.)

In den letzten Jahren haben wir mehrere Formen chronischer Hypoglykämie kennengelernt, die sowohl vom klinischen wie vom therapeutischen Standpunkt aus betrachtet besonderes Interesse verdienen. Eine dieser Formen der chronischen Hypoglykämie ist die hepatogene; es sind nur wenige Fälle davon beschrieben worden, die außerdem in Wesen und Symptomen stark verschieden sind. Diese Fälle von chronischer hepatogener Hypoglykämie haben eine besondere Bedeutung für die Vermehrung unserer Kenntnis der Rolle, welche die Leber beim Stoffwechsel im allgemeinen und im besonderen bei dem der Kohlehydrate spielt. Wir wollen hier ausführlich einen von uns eingehend beobachteten Fall mitteilen¹.

Knabe, jetzt 10 Jahre alt, aus gesunder Familie (Abb. I u. Ia, S. 300); Vater und Mutter sind Vetter und Kusine. Geburt spontan und rechtzeitig. Schon kurz nach der Geburt fiel es der Mutter auf, daß er außerordentlich schnell an Gewicht zunahm und daß der Bauch immer mehr präminierte. Das subcutane Fettgewebe entwickelte sich sehr stark. Im Alter von 8 Monaten erster Krankenhausaufenthalt, wo man einen großen Bauchtumor konstatierte; man zweifelte aber, ob dies eine große Leber oder ein Tumor neben der Leber sei. Reaktionen von *v. Pirquet*, *v. Wassermann* und *Weinberg* negativ; Blutbild normal. Keine Hyperglykämie, keine Hypercholesterinämie.

Im Alter von 1½ Jahren Probelaaparotomie; Leber sehr groß und glatt, aber sonst augenscheinlich vollkommen normal. Probeexcision der Leber wurde damals nicht gemacht. In den ersten Lebensjahren wurde der Knabe noch einige Male in das Krankenhaus aufgenommen, ohne daß sein Krankheitsbild klar wurde. Wohl hatte der Knabe damals noch wichtige Symptome: vor allem hatte er in den ersten Lebensjahren wiederholt Anfälle von Erbrechen, die ohne bekannte Ursache anfangen und einige Tage anhielten; das Kind schien dann meistens schwer krank. Wir glauben jetzt, daß es sich um Anfälle von periodischem Erbrechen mit Acetonämie handelte. Auf den Zusammenhang zwischen diesen Anfällen und der Stoffwechselstörung unseres Patienten kommen wir noch zurück.

¹ Siehe auch *Snapper u. van Creveld*, *Erg. Med.* **15**, H. 1/2, 46 (1930).

Ferner hatte der Knabe öfters blutigen Stuhl; das Blut war makroskopisch sichtbar und oft in ziemlich großer Quantität anwesend. Während der Jahre unserer Aufsicht haben wir im Anfang dasselbe auch einige Male konstatieren können; es war rotes Blut. Auch haben wir wiederholt okkultes Blut im Stuhl gefunden. Dabei keine Beschwerden. Anfänglich waren wir der Meinung, daß diese Blutungen mit Stauungen im Portalsystem infolge des Lebertumors zusammenhingen. Einmalige rectoskopische Untersuchung ergab indessen neben einer hyperämischen Schleimhaut eine Polyposis recti, die wohl an erster Stelle die Ursache der rectalen Blutungen gewesen sein wird.

Anfang 1927 l. Aufnahme in die „Propädeutische Klinik“. Er war ein wenig zu klein für sein Alter, aber viel zu schwer; Länge 115 cm (normal 117 cm), Ge-

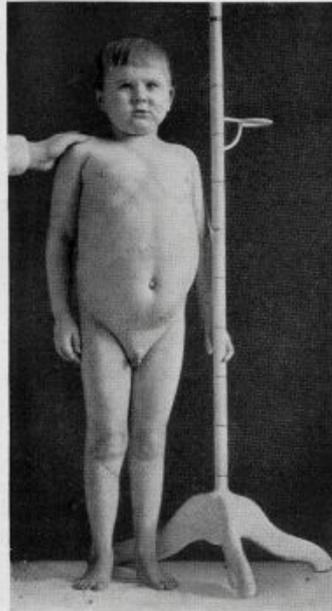


Abb. 1.

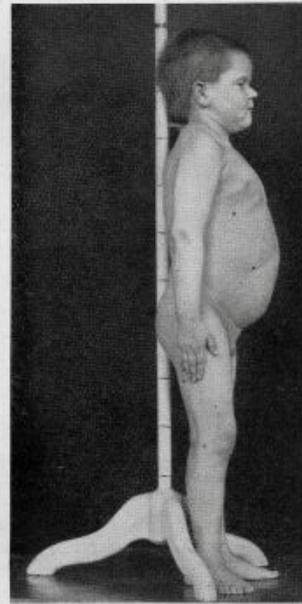


Abb. 1a.

wicht 26 kg (normal 23 kg). Subcutanes Fettgewebe außerordentlich stark entwickelt; der Bauch prominente stark. Äußere Genitalien klein. Er machte den Eindruck eines Patienten mit *Dystrophia adiposogenitalis*. Im Thorax alles normal. Sehr große, feste, glatte Leber, deren untere Grenze bis zum Nabel reichte. Milz nicht palpabel. Keine Ascites. Keine Polyurie. Im Harn, mitten am Tage untersucht, bei gewöhnlicher gemischter Kost niemals Zucker, auch kein Urobilin, keine Gallenfarbstoffe, aber öfters Aceton. Morgens im Nüchternzustande enthielt der Harn fast immer viel Aceton und daneben eine erhebliche Menge β -Oxybuttersäure.

Tab. I zeigt, wieviel Aceton und β -Oxybuttersäure an einigen willkürlichen Zeitpunkten im nüchternen Harn gefunden wurden (Methode von Slyke).

Tabelle 1. Aceton- und β -Oxybuttersäuregehalt des nüchternen Harnes.

	Harn in cem	Totalaceton in mg	β -Oxybutter- säure in mg
I. Harn von 7—8 a. m.	41,0	46,090	438,9100
„ „ 8—9 „ „	46,5	98,360	713,8900
II. „ „ 6—9 „ „	85,0	66,420	389,5550
III. „ „ 7—9 „ „	42,0	47,900	271,6350
IV. „ „ 7—8 „ „	45,0	69,809	644,0625
„ „ 8—9 „ „	5,0	107,517	893,6950

Im Stuhl nach gemischter Kost nur Spuren Fett und eine sehr geringe Menge Kohlehydrate. Fundus oculi normal. Ein X-Photo des Schädels ergab, daß die Sella turcica unverändert war; die Röntgenphotos des Handskeletes zeigten, daß die Verknöcherung des Skeletes schon vor einigen Jahren für sein Alter sehr ungenügend und bis vor kurzem noch war. Anfang November 1927 in beiden Handwurzeln nur 3—4 Knochenkerne gefunden, während sie in diesem Alter schon alle vollzählig anwesend sein müßten. Im Juni 1928, nachdem er während längerer Zeit abwechselnd Schilddrüsen- und Hypophysenpräparate genommen hatte, war das Handskelet noch in demselben unvollständigen Zustande wie im November 1927. Auch im Dezember 1929 war dies noch der Fall; im Mai 1931 aber nicht mehr.

Im Laufe der Jahre haben wir bei unserem Knaben auch einige Male das Blut untersucht. Der Hämoglobingehalt war immer etwas niedrig, auch die Zahl der Erythrocyten war etwas zu gering, die Zahl der Blutplättchen normal. Leukocyten April 1928 4850; auch in den späteren Bestimmungen immer ausgesprochene Leukopenie gefunden (einmal 2900). Die Differentialzählung ergab bei wiederholter Untersuchung außer einer relativen Lymphocytose und einer leichten Eosinophilie nichts Besonderes. Blutdruck systolisch 105 mm. Körpertemperatur normal, keine spezielle Neigung zu einer niedrigen Temperatur. — Die geistige Entwicklung unseres Patienten war für sein Alter sehr normal. Er war sehr lieb, immer munter und lebhaft, zeigte eine geringe Witzelsucht, was aber in seinem Alter bestimmt nicht pathologisch zu sein braucht. — Im Anfang seines Aufenthaltes im Krankenhaus war er beim Stehen und Gehen schnell ermüdet, später verbesserte sich dies erheblich.

A priori dürften wir wohl erwarten, daß eine Leber von den ungeheuren Dimensionen wie bei diesem Kinde nicht normal funktionierte. Die Tatsache, daß der Harn am Morgen, wenn das Kind nüchtern war, fast immer eine ziemlich große Menge Aceton enthielt, wies schon darauf hin, daß hier eine schwere Störung des Kohlehydratstoffwechsels bestehen mußte. Und eingedenk der Beschreibung eines Kindes von einem ähnlichen Typus wie das unsrige mit einem Lebertumor, von *Parnas* und *Wagner*¹, wobei eine sehr starke Erniedrigung des Nüchternblutzuckergehaltes gefunden wurde, untersuchten wir an erster Stelle, ob neben der Acetonurie im Nüchternzustande vielleicht auch eine sehr starke Hypoglykämie anwesend sei. Dies war

¹ Siehe u. a. *Parnas* u. *Wagner*, *Biochem. Z.* **127**, 55 (1922) u. *Z. exper. Med.* **25**, 361 (1922).

tatsächlich der Fall. Wiederholte Bestimmungen des Blutzuckerwertes im Capillarblut im nüchternen Zustand (mit 3 verschiedenen Methoden: *Folin-Wu*, *Hagedorn-Jensen* und *Shaffer-Hartmann*) während einiger Jahre ergaben immer eine erhebliche Hypoglykämie; anfänglich schwankten die Werte zwischen 0,030 und 0,046% (Tab. 2).

Tabelle 2. Der nüchterne Blutzuckerwert des Capillarblutes an verschiedenen Daten.

3. XI. 1927	0,037%	(Folin-Wu)
9. XI. 1927	0,032%	" "
18. XI. 1927	0,036%	" "
29. XI. 1927	0,040%	" "
10. I. 1928	0,040%	" "
	0,036%	(Hagedorn-Jensen)
17. I. 1928	0,036%	" "
6. III. 1928	0,046%	" "
15. VII. 1928	0,049%	" "
31. XII. 1928	0,052%	" "
29. VIII. 1929	0,0475%	(Shaffer-Hartmann)
15. VII. 1930	0,050%	(Hagedorn-Jensen)
18. XI. 1930	0,048%	" "
11. XII. 1930	0,046%	" "
2. VI. 1931	0,051%	(Folin-Wu)
4. IX. 1931	0,049%	(Hagedorn-Jensen)*

Ein Vergleich des Blutzuckerwertes in den Capillaren und in den Venen war anfänglich nicht möglich, weil die Venenpunktion zu schwierig war. Bei 2 späteren Bestimmungen fanden wir im nüchternen gestauten venösen Blute mittels der Methode von *Hagedorn-Jensen* einen Wert von bzw. 0,06 und 0,064%, während im Capillarblute die Werte immer noch erheblich niedriger waren, nämlich bzw. 0,051 und 0,049%. Weil man einen Einfluß der Stauung nicht ausschließen darf, wollen wir den Werten des Capillarblutes die größere Bedeutung beimessen.

Bei diesen niedrigen Blutzuckerwerten zeigte unser Patient kein einziges Krankheits-symptom, und er hatte auch keine einzige abnorme Empfindung. Insbesondere gab es keine der Störungen, welche auftreten bei spontaner oder bei Insulin-Hypoglykämie (wie Angst, Hunger, frequenter Puls, Beben, Krämpfe, Schwindel, Coma, Blutdruckerniedrigung usw.). Eine Anzahl solcher Fälle wurde vor einigen Jahren von *Guy Laroche*, *Lelourdy* und *Bussière*¹ zusammengefaßt und dann beschrieben als Fälle von Hyperinsulinismus. Die Blutzuckerkonzentration, wo nach Injektion von Insulin oder bei den hier genannten Krankheitsfällen hypoglykämische Symptome erschienen, lag im allgemeinen bei 0,05%, d. h. jedenfalls bei einem höheren Blutzuckerwert, als bei unserem Patienten morgens im Nüchternzustande meistens gefunden wurde.

* Gleichwie die französischen Autoren bei den von ihnen beschriebenen Patienten haben wir uns nach unserer ersten Beobachtung die Frage

¹ Presse méd. 1928, Nr 33, 513.

gestellt, was wohl die Ursache der Störung in der Regulation des Blutzuckerwertes bei unserem Patienten sein möge und welches der Ursprung seiner Hypoglykämie wäre.

Die Klinik kennt mehrere Formen der Hypoglykämie. An erster Stelle kann eine Hypoglykämie auftreten durch übermäßige Dosierung des Insulins oder durch eine Hyperfunktion der *Langerhansschen* Inseln, welche einen Hyperinsulinismus verursachen. Seit dem ersten Falle eines solchen Hyperinsulinismus, der von *Wilder, Allan, Power* und *Robertson* ausführlich beschrieben wurde, sind noch einige Fälle in der Literatur mitgeteilt worden¹.

Neben dieser pankreatogenen Hypoglykämie steht speziell die hepatogene Hypoglykämie. Diese Form entsteht u. a. experimentell bei Exstirpation der Leber oder beim Anlegen einer *Eckschen* Fistel, wie dies durch die berühmten Experimente von *Mann* und *Magath* bekanntgeworden ist. Daß diese Form der Hypoglykämie auch eine große klinische Bedeutung hat und mit hypoglykämischen Krämpfen einhergehen kann, ergibt sich u. a. auch aus dem Erscheinen dieser Hypoglykämie bei gewissen Lebervergiftungen (Phosphor, Knollenblätterschwamm) und oft bei einigen Leberkrankheiten (Lebereirrhose, Leberkrebs², akute gelbe Leberatrophie, oft auch bei dem gelben Fieber).

Eine in der Regel weniger schwere Hypoglykämie wurde gefunden bei Morbus Addison, bei der Hypofunktion der Schilddrüse, bei einigen Formen schwerer Muskelleiden und bestimmten schweren Muskelanstrengungen. Nach einigen Forschern würde auch eine längere Hungerperiode zu einer bedeutenden Hypoglykämie führen können. Im Kindesalter ist eine vorübergehende (hepatogene?) Hypoglykämie während des Verlaufes verschiedener mehr oder weniger ernstlicher Krankheitszustände beobachtet worden. *Wilder*³ hat vor kurzem 2 Fälle beschrieben, die er als hypophysäre spontane Hypoglykämie bezeichnete. Dieses Krankheitsbild scheint eine große Ähnlichkeit mit dem des Hyperinsulinismus zu haben. Diesen letztgenannten Zustand meinen wir bei unserem Knaben ausschließen zu können in Hinsicht auf die Anwesenheit einer Ketose und die vollkommene Abwesenheit der subjektiven und objektiven Erscheinungen der „Hypoglykämie“, welche die von *Guy Laroche* c. s. und die später beschriebenen Fälle von Hyperinsulinismus zeigten. Aus ähnlichen Gründen meinen wir auch das Bestehen einer hypophysären spontanen Hypoglykämie im Sinne von *Wilder* bei unserem Knaben ausschließen zu dürfen. Zu den Symptomen der *Dystrophia adiposogenitalis*, die er zeigte, gehört außer-

¹ Vgl. *Snapper* u. *v. Creveld*, *Erg. Med.* **15**, H. 1/2 (1930) — *Krause*, *Klin. Wschr.* **1930 II**, 2346, und neuerdings *Womack*, *J. amer. med. Assoc.* **97**, Nr 12 (1931).

² Siehe S. 323 dieses Artikels. ³ *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **112**, 192 (1930).

dem die starke Erniedrigung des Blutzuckerwertes nicht. Vielmehr mußte in unserem Falle gedacht werden an eine Hypoglykämie hepatogenen Ursprungs, wie beim Patienten von *Parnas* und *Wagner*.

Dieser Fall ist vor 9 Jahren, also noch vor der Entdeckung des Insulins, von *Parnas* und *Wagner* aus der Wiener Kinderklinik beschrieben worden. Das Kind litt damals an einer bis dahin noch nicht beschriebenen besonderen Störung des Kohlehydratstoffwechsels; welche speziell darin bestand, daß im Nüchternzustande mit den von den Autoren benutzten Methoden kein oder fast kein Zucker im Blute nachgewiesen werden konnte. Dabei war aber keins der Symptome, die wir nach der Entdeckung des Insulins als sogenannte „hypoglykämische“ kennengelernt haben, anwesend. Andere Eigentümlichkeiten des Stoffwechsels dieses Kindes waren u. a., daß Verabreichung von Zucker oder Amylum Veranlassung gab zu einer schnell entstehenden Hyperglykämie, kombiniert mit starker Glykosurie, welche beide nach kurzdauerndem Bestehen wieder schnell schwanden; und weiter, daß Einverleibung von Adrenalin keine Vermehrung des Blutzuckergehaltes hervorrief. Durch diese beiden letzten Tatsachen kamen *Parnas* und *Wagner* zur Annahme, daß in ihrem Falle die Leber nicht mehr imstande war, einen Glykogenvorrat aus Zucker zu bilden. Im Nüchternzustande enthielt der Harn des von ihnen beschriebenen Kindes weiter keinen Zucker, aber wohl viel Aceton, Diacetsäure und β -Oxybuttersäure, welche nach Verabreichung von Zucker oder Amylum aus dem Harn verschwanden¹. Klinisch waren weiter Symptome vorhanden, die auf das Bestehen einer komplizierten Störung der inneren Sekretion hinwiesen; auch hatte das Kind eine sehr stark vergrößerte derbe Leber, ohne Ascites und ohne Milztumor.

Könnte unser Patient verglichen werden mit dem von *Parnas* und *Wagner*? Zur Beantwortung dieser Frage untersuchten wir an erster Stelle den Einfluß verschiedener Zucker. Nach Verabreichung einer erheblichen Menge (30–50 g) von Glykose, Fructose oder Galaktose konnte kein Zucker im Harn nachgewiesen werden; auch nicht, wenn wir eine gleiche Menge der genannten Zucker in Zwischenpausen von einigen Stunden öfters hintereinander verabreichten (also nach dem Prinzip der Probe von *Staub-Traugott*), wie es sich aus den nachfolgenden Protokollen zweier solcher Proben mit Glykose und einer mit Fructose herausstellt (Tab. 3).

Hier ergab sich also ein erster wichtiger Unterschied mit dem Kinde von *Parnas* und *Wagner*. Bei der Blutuntersuchung fanden wir 1 Stunde nach Verabreichung von 30 g Fructose eine Fructosekonzentration im Capillarblute von 0,018% (bestimmt nach einer früher von uns beschriebenen Methode), einen Wert, den wir in normalen Verhältnissen einigermaßen erhöht nennen. Fructosurie fehlte, wie gesagt.

Nach Aufnahme der Glykose war weiter die Blutzuckerkurve in unserem Falle abnorm, und zwar nicht nur, weil es länger dauerte, ehe

¹ Ein Fall, der einigermaßen analog war mit dem von *Parnas* und *Wagner*, wurde seitdem von *Warkány* beschrieben [Z. Kinderheilk. **43**, 305 (1927)]; vgl. auch *Hamperl*, *Ibidem* **46**, 648 (1928)]. Hier bestand aber Lävulosurie, während die nüchternen Blutzuckerwerte nur leicht hypoglykämisch waren.

Tabelle 3. Einfluß der Verabreichung von Glykose und Fructose auf die Ausscheidung von Aceton und Glykose im Harn.

	Harn cem	Aceton	Glykose
27. XII. 1928.			
6 Uhr a. m. nüchterner Harn . .	125	Spur +	—
I. 6 „ „ „ 20 g Glykose.			
7 „	30	++	—
8 „	16	++	—
II. 8 „ 20 g Glykose.			
9 „	40	—	—
10 „	205	—	—
III. 10 „ 20 g Glykose.			
11 „	68	Spur +	—
11 „ Pat. ißt.			
12 „	27	—	—
3. I. 1928.			
6 Uhr a. m. nüchterner Harn . .	.	+	Spätred.
I. 6 „ „ „ 20 g Glykose.			
7 „	45	++	—
II. 8 „ 20 g Glykose.			
9 „	26	++	—
10 „	135	—	—
III. 10 „ 20 g Glykose.			
11 „	113	—	—
12 „	94	—	—
12. I. 1928.			
8 Uhr a. m. nüchterner Harn . .	.	++	—
I. 8 Uhr 15 Min. 15 g Fructose.			
II. 9 „ 15 „ 15 g Fructose.			
10 „ 00 „	56	+++	—
III. 10 „ 20 „ 15 g Fructose.			
11 „ 30 „	44	++	—
11 „ 30 „ Pat. ißt.			
1 „ 00 „	76	—	Spätred.

In diesem Versuch waren die Blutzuckerwerte:

um 9 Uhr 15 Min.	0,088%
„ 10 „ 15 „	0,086%
„ 11 „ 15 „	0,086%.

der Blutzuckerhalt sich wieder dem Ausgangswerte näherte, sondern auch, weil die Kurve eine biphasische war (vgl. Tab. 4 samt Kurve).

Tabelle 4. Blutzuckerwerte nach Verabreichung von Glykose.

8 Uhr 55 Min. a. m. nüchterner Blutzuckerwert	0,043%
9 „ 00 „ 30 g Glykose.	
9 „ 30 „ Blutzuckerwert	0,069%
10 „ 00 „ „	0,102%
10 „ 30 „ „	0,060%
11 „ 00 „ „	0,098%
11 „ 30 „ „	0,092%

Eine ähnliche Kurve wurde auch erhalten, wenn die Glykose mitten am Tage verabreicht wurde, d. h. wenn der Ausgangswert höher war (vgl. die Kurve). — Eine solche selten vorkommende biphasische Kurve wird gewöhnlich als ein Hinweis für das Bestehen einer wichtigen

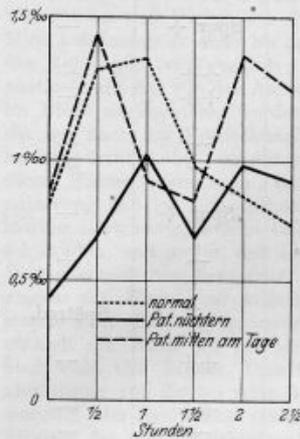


Abb. 2.

Störung im Kohlehydratstoffwechsel betrachtet. Aus den von uns erhaltenen Blutzuckerkurven ergibt sich weiter, daß der Maximalwert des Blutzuckergehaltes bei unserem Patienten gewiß *nicht* abnorm hoch war, obwohl im Vergleich mit dem hypoglykämischen nüchternen Ausgangswert die Zunahme der Blutzuckerkonzentration nicht unbedeutend war.

Von dem Auftreten einer wahren Hyperglykämie nach Glykoseverabreichung war aber nicht die Rede; auch in dieser Hinsicht unterschied sich unser Patient von dem von *Parnas* und *Wagner* beschriebenen. Die Bedeutung dieses Unterschiedes wurde während der Untersuchung unseres Patienten noch klarer, als wir von Herrn

Dr. *Wagner* aus Wien vernahmen, daß sein Patient jetzt das Bild eines gewöhnlichen Diabetes mellitus zeigt. Der nüchterne Blutzuckerwert ist dabei erheblich gestiegen, und merkwürdig ist auch, daß der Lebertumor sich erheblich verkleinert hat. Gerade weil im Falle von *Parnas* und *Wagner* schon früher Anweisungen auf einen diabetischen Zustand vorhanden waren, hervorgehend aus Blutzuckerkurve und Glykosurie nach Verabreichung von Zucker, wurden wir bestärkt in unserer Meinung, daß bei unserem Knaben von einer ganz anderen Störung im Stoffwechsel die Rede sein mußte.

Auf verschiedene Weisen haben wir versucht, etwas mehr über diese Kohlehydratstoffwechselstörung bei unserem Patienten zu erfahren. An erster Stelle wurde dazu die Wirkung einer Adrenalininjektion geprüft. Unter normalen Verhältnissen verursacht eine solche Einverleibung eine Hyperglykämie, die meistens erklärt wird durch eine Mobilmachung des Leberglykogens, evtl. auch des Glykogens aus Muskeln und anderen Organen. Bei unserem Patienten entstand beide Male, als wir ihm $\frac{1}{2}$ mg Adrenalin einspritzten, nur eine sehr geringe Erhöhung des Blutzuckergehaltes (vgl. Tab. 5).

Bis vor einigen Jahren würde man aus diesem Ergebnis geschlossen haben, wie *Parnas* und *Wagner* damals in ihrem Falle taten, daß unser Patient keinen mobilisierbaren Glykogenvorrat in Leber oder Muskeln besitzt, und daß die Hypoglykämie (und die Ketosis) im Nüchtern-

Tabelle 5. Einfluß von Einverleibung von 0,5 mg Adrenalin auf den nüchternen Blutzuckerwert.

		Blutzuckerwert
29. XI. 1927.		
9 Uhr	00 Min. a. m. nüchtern (Folin-Wu) . . .	0,040 %
9 „	15 „ 1/2 mg Adrenalin subcutan . . .	
9 „	40 „	0,042 %
10 „	10 „	0,056 %
10. I. 1928.		
9 Uhr	a. m. nüchtern (Folin-Wu)	0,040 %
	(Hagedorn-Jensen)	0,036 %
9 „	1/2 mg Adrenalin subcutan	
10 „	(Folin-Wu)	0,044 %
	(Hagedorn-Jensen)	0,040 %
11 „	(Folin-Wu)	0,047 %
	(Hagedorn-Jensen)	0,041 %

zustande damit zusammenhängen. Seitdem haben aber *Wilder, Allen, Power* und *Robertson* den schon erwähnten Fall von Hyperinsulinismus beschrieben. In diesem Falle erfolgte nach Einverleibung von Adrenalin auch keine Blutzuckererhöhung; trotzdem wurde bei der Untersuchung der Leber nach dem Tode gefunden, daß dieses Organ voll Glykogen war. Aus diesem Grunde müssen wir sagen, daß es möglich ist, daß unser Knabe sowie der Patient von *Wilder* wohl ein Glykogendepot in der Leber und vielleicht auch in den Muskeln haben, aber daß diese Vorräte schwer losgemacht werden können.

Man fragt sich darauf, ob dieser Gegensatz zwischen niedrigem Blutzuckerwerte und schwer mobilisierbarem Glykogenvorrat nicht öfters vorkommt. In diesem Zusammenhang dürften wir u. a. die Untersuchungen *Burghardts*¹ in Erinnerung bringen. Dieser stellte bei Kindern, die an sehr verschiedenen Krankheiten (u. a. Miliartuberkulose) gestorben waren, fest, daß zwischen dem Blutzuckerwerte, kurz vor dem Tode bestimmt, und dem Glykogengehalt der Leber, nach dem Tode untersucht, keine deutlichen Beziehungen aufzuweisen waren. Oft fand er einen Gegensatz zwischen beiden Werten.

Wenn auch Adrenalin nicht imstande war, den Blutzuckerwert deutlich zu erhöhen, war es doch für den Stoffwechsel unseres Patienten nicht ohne Bedeutung. Das ergab sich an erster Stelle aus der Veränderung des respiratorischen Quotienten nach der Adrenalininjektion, bestimmt nach *Knipping*. Nach Einverleibung von 1/2 ccm Adrenalin 1:1000 hatte der Sauerstoffverbrauch stark zugenommen, während die Kohlensäureproduktion ungefähr dieselbe geblieben war; d. h. also, daß der respiratorische Quotient, der vor der Injektion normal war, nachher gefallen war (vgl. die Tab. 6). Diese Veränderungen gingen mit einer starken Vermehrung der Ausscheidung der Ketokörper einher. Beide Male, als wir dieses Experiment anstellten, erfolgte weiter bei unserem Knaben ein Anfall von Erbrechen, der anfang, als die Ausscheidung der Ketokörper am größten war. Ein solcher Anfall

¹ *Burghardt* und *Paffrath*, Z. Kinderheilk. 45, 68 u. 78 (1927).

des Erbrechens, der nach Verabreichung von Kohlehydraten schnell verschwand, machte ganz den Eindruck eines Anfalles bei einem Patienten mit periodischem Erbrechen mit Acetonämie. Nach der früher mitgeteilten Anamnese hat unser Knabe ähnliche Anfälle wahrscheinlich früher auch schon gehabt.

Wie bedeutend die Ausscheidung der Ketokörper war, ergibt sich aus Tab. 6.

Tabelle 6. *Einfluß von Einverleibung von 1/2 mg Adrenalin auf Gaswechsel und auf Ausscheidung von Ketokörpern.*

	O ₂ -Verbrauch l	CO ₂ -Produktion l	R. Q.	Calorien
10. I. 1928.				
Vor Adrenalineinverleibung	1,480	1,180	0,76	1037
3/4 Stunden nach Adrenalineinverleibung	1,665	1,175	0,69	1146
1 1/2 „ „ „ „	1,610	1,170	0,73	1114
	Harn ccm	Totalmenge Aceton in mg	β-Oxy- buttersäure in mg	
6 Uhr a. m., nüchtern	136	30,240	70,720	
Nüchterner Harn von 6—9 Uhr	85	66,420	389,555	
Um 9 Uhr subcutan 1/2 mg Adrenalin.				
Harn von 9—11 Uhr	110	185,686	1343,788	
„ „ 11—1 „	61	134,920	736,172	
24. II. 1928.				
Nüchterner Harn von 7—8 Uhr a. m.	45	69,810	644,060	
„ „ „ 8—9 „ „ „	55	107,520	893,695	
Um 9 Uhr 20 Min. 1/2 mg Adrenalin subcutan.				
Harn von 9—10 Uhr	47	104,607	823,440	
„ „ 10—11 „	58	123,851	917,920	
„ „ 11—12 „ (mißlungen).				
12 Uhr Patient ißt.				
Harn von 12—4 Uhr	128	293,610	1746,000	

Die genannten Tatsachen weisen darauf hin, daß Einverleibung von Adrenalin bei unserem Knaben eine sehr abnorme Reaktion hervorruft. Die oxydativen Prozesse werden verstärkt, aber nur oder fast ausschließlich die der Fette, welche in dieser Weise auch nicht vollständig verbrannt werden können. Die Ursache der dadurch entstehenden Ketosis liegt wahrscheinlich darin, daß unser Patient auf eine Adrenalininjektion nicht reagieren kann wie ein Normaler, d. h. mit einer Mobilmachung des Glykogens.

Nebenbei bemerken wir hier, daß auch bei der experimentellen Acidose seitdem ähnliche Erfahrungen mit Adrenalin gemacht wurden. So haben *A. B. Anderson* und *M. D. Anderson*¹ bei Tieren, die mittels einer wiederholten Phlorrhizin-

¹ Biochemic. J. **21**, 1398 (1927).

injektion acidotisch gemacht wurden, festgestellt, daß auch hier Adrenalin imstande ist, die Acidose erheblich zu steigern. *Salomonsen*¹ fand weiter bei der Untersuchung einer Anzahl gesunder, fastender Kinder unter 3 Jahren, daß subcutane Einverleibung von Adrenalin eine Erhöhung des Acetongehaltes des Blutes verursachte, welche Erhöhung um so größer war, je nachdem der Blutzuckerwert vor der Injektion niedriger war. — In oben erwähnten Erfahrungen liegt unseres Erachtens eine Warnung eingeschlossen vor Anwendung des Adrenalins ohne weiteres bei verschiedenen acidotischen Zuständen, wie periodischem Erbrechen mit Acetonämie und beim Coma diabeticum.

Wir sind hier in Berührung gekommen mit Fragen, die bei der Erklärung des periodischen Erbrechens mit Acetonurie im Kindesalter auch in den letzten Jahren wiederholte Male gestellt wurden. Auch da haben mehrere Untersucher an das Bestehen einer Kohlehydratstoffwechselstörung gedacht, die speziell die normale Spaltung des Leberglykogens betreffen sollte². Ohne näher auf diese einander öfters widersprechenden Untersuchungen einzugehen, wollen wir nur darauf hinweisen, daß die Symptome unseres Patienten, insoweit es die Anfälle des Erbrechens und die Intensität der Ketosis anbelangt, sehr wohl mit der Hypothese einer ungenügenden Leberglykogenolyse in Übereinstimmung gebracht werden können.

Die wichtige Frage, ob unser Knabe wohl oder nicht imstande ist, Glykogen zu bilden, haben wir in verschiedener Weise zu untersuchen versucht. Zunächst haben wir zu diesem Zweck die Veränderungen des respiratorischen Quotienten nach Verabreichung verschiedener Zucker bestimmt. Unter normalen Verhältnissen erfolgt nach Verabreichung von *Glykose* per os eine langsame Erhöhung des respiratorischen Quotienten, die in der 2. Stunde nach der Verabreichung des Zuckers maximal wird. Der respiratorische Quotient wird dann nicht höher als 1. Der Sauerstoffverbrauch wird schon nach der ersten halben Stunde größer und bleibt während der ersten 2—3 Stunden nach der Einnahme der *Glykose* erhöht.

Unser Knabe bekam morgens im Nüchternzustande 25 oder 50 g *Glykose*; wir fanden³ dann, daß, ausgehend von normalen Werten, wie z. B. 0,725 oder 0,775, der respiratorische Quotient schon in der ersten Stunde stieg. Die maximale Erhöhung des respiratorischen Quotienten wurde 2—3 Stunden nach dem Einnehmen der *Glykose* gefunden, d. h. einige Zeit später als normal. Während einer Beobachtungsperiode von 4 Stunden nach der Verabreichung der *Glykose* haben wir in 4 Versuchen niemals eine Steigerung höher als bis 1 gefunden. Nur einmal wurde eine Erhöhung gerade bis zu 1 gefunden, und zwar $2\frac{3}{4}$ Stunden nach Verabreichung von 50 g *Glykose*. Bei dem Patienten *Parnas*⁴ und *Wagners* blieb der respiratorische Quotient während der ersten Stunden nach *Glykose*verabreichung ungefähr derselbe. Nach

¹ Amer. J. Dis. Childr. **40**, 718 (1930).

² Vgl. u. a. *Heymann*, Klin. Wschr. **10**, 1697 (1931).

³ Die Resultate dieser Versuche werden hier wegen Raumesparnis nicht tabellarisch wiedergegeben.

3 Stunden stieg er bis höher als 1, um nach ungefähr 4 Stunden wiederum den normalen Wert zu erreichen¹. Nach *Wagner* konnte dieses merkwürdige Verhalten des respiratorischen Quotienten, speziell die Steigerung bis höher als 1, nur erklärt werden als eine Umwandlung von Zucker in Fett. Bei dem Patienten *Wilders* stieg der respiratorische Quotient sofort und erreichte nach 2 Stunden das Maximum von 1,06; nach 2½ Stunden war er noch 1,04.

Die Veränderungen des respiratorischen Quotienten und die im Blute und Harn bei unserem Patienten nach Verabreichung von Glykose gefundenen, haben zu folgenden Bemerkungen Veranlassung gegeben. Der respiratorische Quotient steigt während den ersten Stunden in *ungefähr* normaler Weise. Daneben erfolgt schnell, nämlich schon nach ½ Stunde, eine mäßige Zunahme des Blutzuckergehaltes, was mit größter Wahrscheinlichkeit auf eine gute Resorption des Zuckers hinweist. Starke hyperglykämische Werte (wie bei *Parnas* und *Wagner*) oder Hypoglykämie erfolgen aber nicht. Dazu kommt, daß die (berechnete) totale Calorienproduktion bei unserem Knaben während der ersten 2 Stunden sich nur wenig veränderte. Alles zusammenfassend, kann man auf zwei Möglichkeiten schließen: entweder es findet eine schnelle Umwandlung von Zucker in Fett statt, welche dann in unserem Falle viel schneller stattfinden sollte als beim Patienten *Parnas* und *Wagners*, wo der respiratorische Quotient in den ersten Stunden sich fast nicht veränderte; oder die zweite (mehr wahrscheinliche) Möglichkeit: bei unserem Knaben findet *wohl ein Festliegen der Glykose als Glykogen statt, aber es paart sich mit einer langsamen Verbrennung des Zuckers*. Für letztere Auffassung spricht zuerst, daß wir eine fast normale Änderung des respiratorischen Quotienten ohne Steigerung bis höher als 1 fanden. Und weiter, daß die Ketosis, im Nüchternzustande anwesend, schon in den ersten Stunden nach Verabreichung der Glykose sich verringerte. Die Tatsache, daß diese Ketosis nach Einnehmen der Glykose und auch anderer Zuckerarten in der Regel nur langsam schwand, macht es überdies sehr unwahrscheinlich, daß wir bei unserem Knaben mit einer außerordentlich starken Verbrennung der Kohlehydrate zu tun haben, wodurch auch die Hypoglykämie erklärt werden könnte. Wir kommen noch später darauf zurück.

Nach Verabreichung von *Fructose* steigt der respiratorische Quotient bei normalen Menschen schnell, sogar höher als 1. Bei unserem Knaben fanden wir in 2 Proben während der ersten 4 Stunden keine oder nur eine geringe Erhöhung² (Tab. 7).

¹ Vgl. *Helmreich* u. *Wagner*, Z. exper. Med. **45**, 490 (1925).

² Auch bei der wahren Fructosurie fehlt diese Steigerung; vgl. u. a. *Heeres* u. *Vos*, Arch. int. Med. **44**, 47 (1929).

Tabelle 7. *Einfluß der Fructose auf Gaswechsel und Ketosis.*

	R. Q.	Kontrollpatient	R. Q.
5. VI. 1928.			
Nüchtern	0,75	Nüchtern	0,75
30 g Fructose.		30 g Fructose.	
Nach $\frac{3}{4}$ Stunde	0,76	Nach $\frac{3}{4}$ Stunde	1,04
.. $1\frac{1}{2}$ Stunden	0,76	.. $1\frac{1}{2}$ Stunden	1,08
.. 2	0,73	.. $2\frac{1}{4}$	0,71
.. $2\frac{1}{2}$	0,83		
.. 3	0,86		
.. $3\frac{1}{2}$	0,72		

Es stellte sich auch heraus, daß nach Zufuhr derselben Menge Fructose die Ketosis länger anhielt als nach Zufuhr von Glykose. Wir schließen daraus, daß Fructose von unserem Knaben wahrscheinlich wohl festgelegt werden kann (als Glykogen?), aber nur langsam verbrannt wird, wahrscheinlich langsamer als Glykose. Unter normalen Verhältnissen wird gerade das Gegenteil angenommen.

Wir wollen nun noch einige Experimente mitteilen, die wir, teils um unseren Einblick zu bereichern, teils aus therapeutischen Gründen, bei dieser seltenen Form von Ketosis mit anderen Zuckern gemacht haben. An erster Stelle die Versuche mit *Dioxyaceton*, eine Keto-triose, die nach zahlreichen Untersuchungen der letzten Jahre besonders als Glykogenbildner und antiketogener Stoff bekanntgeworden ist. Das von uns angewandte Präparat war das *Oxanthin* der I. G. Farbenindustrie. Von mehreren Untersuchern wird das Dioxyaceton als ein normales intermediäres Produkt des Kohlehydratstoffwechsels betrachtet, das bei Verabreichung ganz oder teilweise sofort oxydiert wird, ohne vorhergehende Umwandlung in Glykose. Daher auch, daß der Effekt der Verabreichung dieser Substanz an unseren Patienten unser besonderes Interesse hatte. Tab. 8 zeigt die Resultate dieser Versuche mit Oxanthin.

Tabelle 8. *Einfluß des Oxanthins auf Blutzucker-gehalt, respiratorische Quotienten, Ketosis und Ausscheidung des anorganischen Phosphates.*

	Blutzucker-gehalt	Respirat. Quotient
26. VI. 1928.		
Nüchtern	0,039 %	0,70
25 g Oxanthin.		
Nach $\frac{1}{2}$ Stunde	0,081 %	—
.. $\frac{3}{4}$	—	0,82
.. 1	0,061 %	—
.. $1\frac{1}{2}$	0,041 %	0,82
.. 2 Stunden	0,065 %	0,73
.. $2\frac{1}{2}$	0,059 %	0,75
.. 3	—	0,78
.. 4	—	0,67

Tabelle 8 (Fortsetzung).

	Gesamt Aceton mg	β -Oxybuttersäure mg
Nüchterner Harn von 7 Uhr 45 Min. bis 8 Uhr 45 Min.	101,93	674,67
Um 8 Uhr 50 Min. 25 g Oxanthin.		
Harn von 8 Uhr 45 Min. bis 9 Uhr 45 M.	104,43	771,62
„ „ 9 „ 45 „ „ 10 „ 45 „	42,98	345,05
„ „ 10 „ 45 „ „ 11 „ 45 „	11,376	116,229
		Anorgan. Phosphat mg
Nüchterner Harn von 6 Uhr 45 Min. bis 7 Uhr 45 Min. . . .		25,2
„ „ „ 7 „ 45 „ „ 8 „ 45 „ . . .		24,7
Um 8 Uhr 50 Min. 25 g Oxanthin.		
Harn von 8 Uhr 45 Min. bis 9 Uhr 45 Min.		26,50
„ „ 9 „ 45 „ „ 10 „ 45 „		20,29
„ „ 10 „ 45 „ „ 11 „ 45 „		18,75
4. VII. 1928.		
Nüchterner Harn von 6 Uhr 45 Min. bis 7 Uhr 45 Min. . . .		26,25
Um 7 Uhr 25 g Oxanthin		
Harn von 7 Uhr 45 Min. bis 8 Uhr 45 Min.		27,56
„ „ 8 „ 45 „ „ 9 „ 45 „		22,53
„ „ 9 „ 45 „ „ 10 „ 45 „		24,57

Vergleicht man diese Kurven mit den früher mitgeteilten Kurven nach Zufuhr von Glykose, so zeigt sich, daß die Erhöhung des gesamten Blutzuckergehaltes geringer war und daß die Abnahme schneller erfolgte, Symptome also, die auch bei normalen Menschen und bei Diabetikern gefunden werden. Auch nach Zufuhr von Oxanthin zeigte die Blutzuckerkurve einen biphasischen Charakter.

Der Einfluß des Oxanthins auf die Ausscheidung der Ketokörper war eine Stunde nach der Zufuhr deutlich merkbar. Die Erhöhung des respiratorischen Quotienten war aber gering, während unter normalen Verhältnissen diese Erhöhung gerade schneller und größer sein müßte als nach Zufuhr von Glykose (vgl. u. a. *Mason*¹). Nach Zufuhr von Oxanthin erfolgt unter normalen Verhältnissen, gerade wie nach Fructose, eine schnelle Steigerung des respiratorischen Quotienten bis 1 und höher.

Teilweise fanden wir also Veränderungen im respiratorischen Quotienten, die zu einer gewissen Höhe auch bei normalen Menschen gefunden werden (u. a. nach Glykose), teilweise waren die Veränderungen nur geringfügig, während diese bei normalen Menschen gerade erheblich sind (nach Fructose und Oxanthin). Aus letzteren Tatsachen darf aber nicht geschlossen werden, daß in unserem Falle nach Zufuhr von Fructose und Oxanthin der Zucker einfach als Glykogen fest-

¹ *Mason*, J. clin. Invest. 2, 52 u. 533 (1925).

gehalten wird, denn es erfolgt ebenfalls eine deutliche Wirkung auf die Ketosis, also eine erhebliche Verbrennung von Zucker¹. Die genaue Beurteilung der erhaltenen Resultate wird erschwert durch die Tatsache, daß der respiratorische Quotient immer die Resultante von sehr verschiedenen Prozessen ist, wie Umsetzung der Kohlehydrate in Fett und direkte Oxydation der Kohlehydrate, die gleichzeitig stattfinden². Und gewiß sind diese Veränderungen des respiratorischen Quotienten nicht nur Folge einer mehr oder weniger schnellen Oxydation und Festlegung oder Umwandlung der zugeführten Zucker allein. Aus den Untersuchungen von *Campbell* und *Maltby*³ ist seitdem ein Faktor klar geworden, dem wir bei der Beurteilung der Veränderungen des respiratorischen Quotienten ernstlich Rechnung tragen müssen. Gewisse Zucker, wozu auch Fructose und Dioxyaceton gehören, verursachen eine Erniedrigung des kohlensäurebindenden Vermögens des Blutplasmas und eine Erhöhung des Milchsäuregehaltes des Blutes; andere Zucker wie Glykose haben diese Wirkung nicht. Durch diese Veränderungen wird das Atemzentrum gereizt und die dadurch stattfindende vergrößerte Ausscheidung der Kohlensäure erklärt die außerordentliche Höhe des respiratorischen Quotienten, bei normalen Menschen nach Fructosezufuhr usw. gefunden. Als wir diese Versuche bei unserem Patienten anstellten, war die Untersuchung *Campbells* und *Maltbys* noch nicht bekannt; wir haben also nicht feststellen können, ob das Fehlen von Veränderungen des respiratorischen Quotienten nach Zufuhr von Fructose und Oxanthin bei unserem Patienten erklärt werden kann durch das Nichtauftreten der von *Campbell* und *Maltby* gefundenen Veränderungen im Blute.

Im Lichte dieser Untersuchungen darf die Abwesenheit der normalen Veränderung des respiratorischen Quotienten nach Zufuhr von Fructose und Oxanthin aber gleichfalls betrachtet werden als ein Hinweis auf das Bestehen einer besonderen Störung des Kohlehydratstoffwechsels. Dabei berücksichtigen wir speziell die engen Beziehungen zwischen Milchsäurebildung und Glykogenspaltung.

Zwei andere Zuckerpräparate, die in den letzten Jahren bei der Behandlung der Diabetes warm empfohlen wurden, nämlich S.N.-Zucker (30 g) und Mellitose (50 g), hatten während einiger Stunden nur eine sehr geringe Wirkung auf die Ketosis unseres Patienten.

Beim Fortsetzen unserer Forschung nach der Möglichkeit der Glykogenbildung bei unserem Patienten oder, besser gesagt, nach dem

¹ Über den Einfluß von Zufuhr von Oxanthin auf die Ausscheidung der anorganischen Phosphate nachher.

² Vgl. u. a. *Deuel*, *J. of biol. Chem.* **35**, 367 (1927) und *Catheart* u. *Markowitz*, *J. of Physiol.* **63**, 309 (1927).

³ *Campbell* u. *Maltby*, *J. clin. Invest.* **6**, 303 (1928).

Verlauf der ersten Phase des Kohlehydratstoffwechsels, sind wir ausgegangen von dem innigen Zusammenhang zwischen Kohlehydrat- und Phosphatstoffwechsel. Dieser Zusammenhang äußert sich im normalen Organismus u. a. durch typische Veränderungen in dem Phosphatgehalte des Blutes und in der Phosphatausscheidung im Harn nach Zufuhr von verschiedenen Kohlehydraten. Mehrere Untersucher haben diesen Zusammenhang unter normalen Verhältnissen und bei verschiedenen Störungen im Kohlehydratstoffwechsel schon untersucht. Während der Assimilation verschiedener Kohlehydrate fand *Barrenscheen*¹ z. B., daß die Konzentration des anorganischen Phosphates im Blute erheblich abnahm und daß sich auch die Phosphatausscheidung im Harn stark verringerte. Diese Veränderungen werden in Zusammenhang gebracht mit dem Entstehen von Verbindungen von Kohlehydraten und phosphorsauren Estern (*Emden, Meyerhof, Hill, Neuberg, Klayver* u. a.). In dieser zeitweiligen Retention der Phosphate nach Zufuhr von Zucker würde man einen Regulationsmechanismus sehen können, wodurch der Organismus instand gestellt wird, das für den normalen Kohlehydratstoffwechsel notwendige Phosphation festzuhalten. Bei Diabetici entsteht nach Zufuhr von Glykose anstatt einer Verringerung gerade eine Vermehrung der Phosphatausscheidung.

Um unserem Knaben eine wiederholte Blutentziehung zu ersparen, haben wir bei ihm nur auf die Ausscheidung des anorganischen Phosphates im Harn geachtet, vor und während einiger Stunden nach der Zufuhr von Zucker. Nebenstehende Tab. 9 gibt die Resultate einiger Experimente, wo die Ausscheidung des anorganischen Phosphates mit dem Harn vor und nach Zufuhr von 30 g Glykose resp. 30 g Fructose untersucht wurde. Um zu vergleichen, geben wir auch eine Tabelle *Barrenscheens* (Tab. 9A) über anorganische Phosphatausscheidung vor und nach Fructosezufuhr bei gesunden Menschen.

Der Vergleich der Resultate bei unserem Patienten mit denen bei Gesunden lehrt, daß die Verringerung der Ausscheidung anorganischer Phosphate in unseren meisten Versuchen wohl nachweisbar war, aber meistens später entstand als bei Gesunden, und daß diese Verringerung nie so groß war wie bei Gesunden.

In diesem Zusammenhang weisen wir nochmals auf Tab. 8 hin, wo die Ausscheidung des anorganischen Phosphates nach Zufuhr von Oxanthin erwähnt wurde. Diese Ausscheidung änderte sich offenbar nicht oder nur sehr wenig unter dem Einfluß der Oxanthinzufuhr, während unter normalen Verhältnissen eine starke Abnahme der Ausscheidung erfolgt. Das Ausbleiben dieser Abnahme bei unserem Knaben

¹ *Barrenscheen*, u. a. *Biochem. Z.* **177**, 81 (1926).

könnte im Zusammenhang mit der Wirkung auf die Ketosis ein Argument sein für eine direkte und schnelle Verbrennung des Oxanthins.

Im Zusammenhang mit der Hypothese *Barrenscheens* und anderer sprechen unsere Resultate also wohl für ein Festliegen der phosphor-

Tabelle 9. *Einfluß der Zufuhr von Glykose bzw. Fructose auf die Ausscheidung des anorganischen Phosphates im Harn.*

	Menge d. Harns in cem	Anorg. Phosph. mg
27. III. 1928. Nüchterner Harn von 7—8 Uhr . . .	64	96,000
Harn von 8—9 Uhr	113	113,000
Um 9 Uhr 30 g Glykose.		
Harn von 9—10 Uhr	61	111,000
„ „ 10—11 „	25	54,050
„ „ 11—12 „	26	36,000
5. II. 1928. Nüchterner Harn von 6—7 Uhr . . .	52	78,000
Um 7 $\frac{1}{2}$ Uhr 30 g Glykose.		
Harn von 7— 8 Uhr	34	43,860
„ „ 8— 9 „	33	41,910
„ „ 9—10 „	78	24,960
12. II. 1928. Nüchterner Harn von 5—6 Uhr . .	23	40,112
Um 6 $\frac{1}{2}$ Uhr 30 g Glykose.		
Harn von 6— 7 Uhr	21	31,500
„ „ 7— 8 „	20	34,880
„ „ 8— 9 „	41	31,365
„ „ 9—10 „	188	22,560
15. II. 1928. Nüchterner Harn von 5—6 Uhr . .	34	10,200
Um 6 Uhr 30 g Fructose.		
Harn von 6— 7 Uhr	25	5,625
„ „ 7— 8 „	30	8,550
„ „ 8— 9 „	18	7,020
„ „ 9—10 „	58	5,220
27. II. 1928. Nüchterner Harn von 5—6 Uhr . .	59	43,800
Um 6 Uhr 30 g Fructose.		
Harn von 6— 7 Uhr	23,5	26,226
„ „ 7— 8 „	10	30,000
„ „ 8— 9 „	19	33,300
„ „ 9—10 „	20	11,280
5. VI. 1928. Nüchterner Harn von 8—9 Uhr . .	54	23,436
Um 9 Uhr 30 g Fructose.		
Harn von 9—10 Uhr	68	25,228
„ „ 10—11 „	42	20,244
„ „ 11—12 $\frac{1}{2}$ Uhr	25	24,648
8. VI. 1928. Nüchterner Harn von 6 $\frac{1}{2}$ —7 $\frac{1}{2}$ Uhr .	44	13,860
Um 7 $\frac{1}{2}$ Uhr 30 g Fructose.		
Harn von 7 $\frac{1}{2}$ — 8 $\frac{1}{2}$ Uhr	56	15,120
„ „ 8 $\frac{1}{2}$ — 9 $\frac{1}{2}$ „	38	13,509
„ „ 9 $\frac{1}{2}$ —10 $\frac{1}{2}$ „	19	10,582
„ „ 10 $\frac{1}{2}$ —11 $\frac{1}{2}$ „	15	10,575

Tabelle 9 A, nach *Barronscheen*. Einfluß der Fructosezufuhr auf die Ausscheidung des anorganischen Phosphates im Harn bei gesunden Menschen.

	Gesamtmenge des anorgan. Phosphates im Harn		
	mg	mg	mg
Vor der Fructosezufuhr	29,5	29,3	40,9
1 Stunde nach Fructosezufuhr . .	18,9	30,3	29,8
2 Stunden „ „	6,0	8,4	15,6
3 „ „ „	10,7	6,9	9,8
4 „ „ „	—	10,9	—

sauren Ester durch Bindung an Kohlehydrate, aber Zeit und Tempo des Verlaufes dieser ersten Phase des Kohlehydratstoffwechsels sind abweichend vom Normalen. Mehr dürfen wir aus diesen Versuchen nicht schließen.

Wir können noch hinzufügen, daß die Konzentration des anorganischen Phosphates im nüchternen Blute unseres Patienten normal war (0,04—0,05 mg/ccm) und daß sein Blut auch eine normale Phosphatase-wirkung zeigte.

Die zur Erklärung der Hypoglykämie, der Ketosis und der Wirkung einer Adrenalineinverleibung schon wichtige Frage, ob bei unserem Patienten ein Glykogendepot anwesend ist oder nicht, wurde noch wichtiger nach dem Erscheinen der Mitteilungen von *v. Gierke* und *Schönheimer* über „Hepatonephromegalia Glykogenica“, die wir bereits früher erwähnten¹. Hieraus ergab sich an erster Stelle, daß Fälle wie der unsrige im Kindesalter öfters vorkommen, als man denken sollte. Weiter, daß dabei die Rede sein kann von einer sehr besonderen Störung des Kohlehydratstoffwechsels, wobei ungeachtet des Bestehens einer Ketosis, jedenfalls in Leber und Nieren eine enorme Menge Glykogen anwesend sein kann, die an sich schon die Vergrößerung dieser Organe erklären kann. Die Tatsache, daß im Falle *v. Gierkes* auch aus dem Blute, sogar nach einigen Tagen nach dem Tode, Glykogen in erheblicher Konzentration isoliert werden konnte (während sonst direkt nach dem Tode glykogenolytische Prozesse einsetzen²), war für uns von größter Bedeutung, weil bei unserem Knaben nur das Blut auf die Anwesenheit von Glykogen untersucht werden konnte. — Wir dachten, daß eine mikrochemische Untersuchung uns weiter bringen könne. Die genaue Untersuchung mehrerer Blutpräparate in dieser Hinsicht war aber ohne Erfolg.

¹ Siehe *Snapper* u. *v. Creveld*, *Erg. Med.*, I. c.

² In dem von *Warkany* mitgeteilten Fall von „Dyszoomyelie mit Lävulosurie“ (I. c.) fand *Hamperl* (I. c.) bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung 15 Stunden post mortem färberisch in Niere und Leber nur sehr geringe Mengen Glykogen.

Jetzt blieb nur noch die Möglichkeit einer makrochemischen Untersuchung, wozu aber eine kleine Menge Blutes nötig war. In der letzten Zeit haben wir uns damit beschäftigt; wir wendeten dabei eine Methode an, die eine Mikrovariation der *Pflügerschen* Glykogenbestimmung in Muskeln genannt werden darf. Das Glykogen wurde bestimmt in 1 oder 2 ccm Blut; auch bei 9 Gesunden oder Kontrollpatienten, die sehr verschiedene Krankheiten hatten, wurde eine Bestimmung gemacht. Tab. 10 gibt eine Übersicht der Resultate.

Tabelle 10. *Glykogengehalt des Oxalatblutes, ausgedrückt in Milligramm Glykose pro 100 ccm Blut.*

Diagnose	pro 100 ccm Blut.
Vitium cordis	11,40
Chronische Nephritis	7,55
Hypertrophia Hepatis mit Glykosurie	6,42
Asthma bronchiale	12,50
Cirrhosis hepatis (<i>Lacnec</i>)	10,20
Miliartuberkulose	25,66
Vitium cordis	8,75
Gesundes Kind	9,55
Diabetes mellitus (während Insulinbehandl.)	15,90
Unser Patient	19,80
„ „	20,20
„ „	25,10
„ „	13,70

Nur bei 2 der Kontrollpatienten wurden also Werte gefunden, höher als die, welche je bei unserem Knaben gefunden wurden, und zwar erstens bei einem Säugling mit Miliartuberkulose, dessen abweichendes Verhalten u. a. im Zusammenhang mit der früher erwähnten Untersuchung *Burghardts* wohl einigermaßen verständlich war, und zweitens bei einem Patienten mit Diabetes mellitus. Besondere Aufmerksamkeit verdient die Tatsache, daß wir bei einem Kinde mit Hypertrophia hepatis, kombiniert mit Glykosurie, den niedrigsten „Glykogenwert“ fanden. Drei der Werte, die wir bei unserem Patienten fanden, meinen wir mit Bestimmtheit erhöht nennen zu dürfen. Die Werte sind aber viel niedriger, als die von *v. Gierke* und *Schönheimer* erhaltenen. Da handelte es sich aber um Blut, das 6 Tage nach dem Tode untersucht wurde. Zudem hat sich der allgemeine Zustand unseres Patienten in den letzten Jahren erheblich gebessert und sind die nüchternen Blutzuckerwerte, obwohl noch deutlich hypoglykämisch, doch nicht mehr so niedrig wie vor einigen Jahren.

Unter Berücksichtigung dieser Tatsachen können wir wohl sagen, daß die Blutglykogenwerte übereinstimmen mit dem, was auf Grund der Beobachtungen von *v. Gierke* und *Schönheimer* erwartet werden konnte; auch formen sie, kombiniert mit den anderen Erfahrungen, ein kräftiges Argument zugunsten der Auffassung, daß die *Ketosis*

unseres Knaben, im Gegensatz mit der gewöhnlichen Annahme zur Erklärung einer Ketosis, nicht als eine Äußerung des absoluten oder relativen Fehlens von Kohlehydratvorräten betrachtet werden darf. Auch die Hypoglykämie im Nüchternzustande braucht also keine Äußerung einer Glykogenarmut bei unserem Knaben zu sein, wie dies für verschiedene Formen der vorübergehenden Hypoglykämie wohl angenommen oder bewiesen worden ist.

Einen Hyperinsulinismus haben wir aus früher genannten Gründen bei unserem Patienten ausschließen können; das Ergebnis der Adrenalinversuche aber gab Veranlassung zur Frage, ob es sich vielleicht um einen Hypoinsulinismus handeln könnte. Wir sahen ja, daß Adrenalin die Ketosis unseres Knaben verstärkte. Könnte diese Ketosis und indirekt also auch der allgemeine Krankheitszustand jetzt vielleicht günstig beeinflußt werden von einem Antagonisten des Adrenalins? Als solchen können wir, speziell was die Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel anbelangt, das Insulin betrachten. Für eine genaue Einsicht in den Zustand unseres Knaben erachteten wir uns berechtigt, ihm, unter Berücksichtigung der nötigen Kautelen, einmal morgens im Nüchternzustande eine Injektion von 10 Einheiten Insulin zu geben. Es stellte sich heraus, daß der Knabe schon dafür sehr empfindlich war; schon eine Stunde nach der Injektion traten bei ihm sog. hypoglykämische Symptome auf. Der Blutzuckergehalt, vor der Insulin-einverleibung schon niedrig, war beim Anfang dieser Symptome nur wenig niedriger geworden. Der Versuch verlief in folgender Weise:

8 Uhr 55 Min. Nüchterner Blutzuckerwert 0,046%.

9 Uhr. Einverleibung von 10 Einheiten Insulin.

10 Uhr. Blutzuckerkonzentration 0,037%. Patient ist zitterig und hat großen Hunger.

10 Uhr 15 Min. Ernstere Symptome: hochrote Gesichtsfarbe, tiefe Atmung, frequenter Puls. Patient bekommt Glykoselösung mit Milch.

10 Uhr 35 Min. Patient wieder ganz normal.

Die eigentümliche Empfindlichkeit für eine kleine Dosis Insulin läßt uns die Möglichkeit eines Hypoinsulinismus ausschließen. Selbstverständlich haben wir diesen Versuch nicht wiederholt.

Als Grenze des Blutzuckerwertes, bei welcher verschiedene Untersucher mehr oder weniger ernste Symptome der Hypoglykämie erscheinen sahen, werden verschiedene Konzentrationen genannt, am häufigsten 0,05%. In unserem Falle und auch in dem von *Parnas* und *Wagner*, und weiter auch unter mehreren anderen Verhältnissen, waren die Symptome abwesend bei einem Blutzuckerwerte, wo sie sonst gewöhnlich schon lange anwesend sind. Der Vergleich der verschiedenen Werte würde zweifellos eine größere Bedeutung haben,

wenn man nicht nur die gesamte Reduktion des Blutes bestimmte, d. h. also die Summe des Glykosegehaltes und anderer reduzierender Bestandteile des Blutes, die keine Glykose sind, sondern auch den wahren Glykosewert bestimmen könnte.

Man verfügt jetzt über verschiedene Methoden, um in ziemlich einfacher Weise den wahren Glykogengehalt des Blutes festzustellen. *Sjollema* hat vor einiger Zeit eine solche Methode beschrieben, womit außer Glykose auch die im Blute vorkommenden Disacchariden bestimmt werden können¹.

Eine zweite, einfache Methode für die Trennung der Glykose von anderen reduzierenden Blutbestandteilen ist die von *Somogyi*², die nur kleine Blutmengen erfordert. Mit dieser sorgfältig ausgearbeiteten Methode *Somogyis* fanden wir für die Restreduktion im Nüchternblute zweimal einen Wert von 0,0275%, einen Wert, der als zwischen den normalen Grenzen liegend betrachtet werden darf. Die Gesamt-reduktion des Blutes betrug in diesen Fällen bzw. 0,048 und 0,046%.

Die Abwesenheit der hypoglykämischen Symptome kann in unserem Falle also nicht in einem zu niedrigen Wert der Restreduktion gesucht werden.

Zur Untersuchung jeder Form der Hypoglykämie gehört auch die Untersuchung der Blutglykolyse. A priori war es unwahrscheinlich, die Ursache der Hypoglykämie in unserem Falle in einer verstärkten Glykolyse zu suchen. Die in die Länge gezogene Blutzuckerkurve nach Glykosezufuhr, der nur wenig veränderte Grundstoffwechsel und die darin beobachtete Veränderung nach Glykosezufuhr sind Argumente gegen eine verstärkte Glykolyse. Wir fanden denn auch, daß die Glykolyse einen normalen Verlauf hatte.

Wir geben hier den Versuch wieder.

Morgens um 11 Uhr, als der Patient nicht mehr nüchtern war, wurde 4,1 ccm Blut steril aufgefangen und mit 0,8 ccm Citras natriicus gemischt. Der Blutzuckerwert dieses Citratblutes wird sofort und an verschiedenen Zeiten, nachdem es bei 37° aufbewahrt worden war, bestimmt. Unter Berücksichtigung der Verdünnung durch Citratbeimischung fanden wir die folgenden Werte:

Blutzuckergehalt sofort nach Blutentnahme	0,078%
„ nach $\frac{3}{4}$ Stunden bei 37°	0,047%
„ „ $5\frac{1}{2}$ „ „ 37°	0,028%

Weil bei unserem Patienten die Kohlehydratstoffwechselstörung Hauptsache war und uns auch am meisten interessierte, haben wir bei ihm keine ausführliche funktionelle Leberprüfung angestellt. Zwei Funktionen haben wir doch noch untersucht und, wie wir erwarteten, auch erheblich gestört befunden, nämlich den Wasserstoffwechsel und

¹ *Sjollema*, Biochem. Z. **182**, 453; **185**, 355 (1927).

² *Somogyi*, J. of biol. Chem. **75**, 33 (1927).

den Cholesterinstoffwechsel. Der gestörte Wasserstoffwechsel ergab sich aus einer verspäteten Ausscheidung der zugeführten Menge Wasser, der gestörte Cholesterinstoffwechsel aus dem hohen Cholesteringehalte des Blutes und des Blutplasmas. Im Gesamtblute fanden wir 227 mg Cholesterin pro 100 ccm, im Blutplasma 435 mg pro 100 ccm.

War die Ketosis unseres Patienten tatsächlich begleitet von einer Acidosis? Wiederholte Male stellte es sich heraus, daß bei Kindern ebenso wie bei Erwachsenen eine bedeutende Ketosis nicht immer von einer Acidosis begleitet zu sein braucht, d. h. mit einer Abnahme der Alkalireserve des Körpers. Wir untersuchten die Acidosis, indem wir die alveoläre Kohlensäurespannung bestimmten; wir fanden im Nüchternzustande, als der Harn eine stark positive Acetonreaktion zeigte, mehrere Male (nach *Fridericia*) einen deutlich acidotischen Wert.

Mittels Bestimmung der Milchsäurekonzentration des Nüchternblutes untersuchten wir daneben, ob die Acidosis nur von einer Ketosis verursacht wurde, oder ob auch eine Milchsäureacidosis anwesend war. Wir fanden normale Werte des Milchsäuregehaltes des Blutes (11,2 und 14,5 mg%). Daneben untersuchten wir, inwieweit Zufuhr von Milchsäure in der Form von *Lactas calcicus* einen Einfluß auf die Blutzuckerkonzentration und auf die Ketosis ausübte. Für diese Untersuchung des Milchsäurestoffwechsels war noch ein spezieller Grund. Bei der Erklärung schwerer akuter Formen der hepatogenen Hypoglykämie, wie bei gewissen Vergiftungen und auch im Tierexperiment beobachtet worden ist, denkt man außer an einen übermäßigen Glykogen- und Zuckerabbau auch an eine Störung der Re-Synthese der Milchsäure zu Glykose. *Parnas* und *Wagner* fanden damals bei ihrem Patienten nach Zufuhr von *Lactas calcicus* eine erhebliche Zunahme des Blutzuckerwertes und konnten dabei auch eine sehr starke Ausscheidung von Ketokörpern (in Harn von fast 4 Stunden u. a. fast 9 g β -Oxybuttersäure) feststellen. Der Harn reduzierte dann auch. Nebenstehende Tab. II gibt das Resultat unserer Versuche.

Auch wir fanden also nach Zufuhr von *Lactas calcicus* eine Zunahme des Blutzuckerwertes, wenn auch eine mäßige. Der Harn reduzierte aber nicht, und, was wichtiger ist, die Ausscheidung der Ketokörper nahm nach einer kurzen Periode der Zunahme erheblich ab. Auch hier ergibt sich also wieder ein wichtiger Unterschied im Stoffwechsel unseres Falles von Hypoglykämie und dem des Patienten von *Parnas* und *Wagner*.

Der Grundstoffwechsel unseres Knaben war immer einigermaßen erhöht, während die spezifisch dynamische Eiweißwirkung, die wir in Hinsicht auf einen möglichen hypophysären Einfluß auf die Stoffwechselstörung untersuchten, sich augenscheinlich als ganz normal erwies. An

Tabelle 11. *Einfluß der Zufuhr von Lactas calcicus auf die Ausscheidung der Ketonkörper.*

17. I. 1928.

Um 9 Uhr 15 Min. a. m. nüchterner Blutzuckergehalt.	0,036 %
„ 9 „ 15 „ 20 g Lactas calcicus.	
„ 10 „ 15 „ Blutzuckergehalt	0,048 %
„ 11 „ 15 „ „	0,058 %

	Fehling	Optische Drehung	Gesamt-aceton in mg	β -Oxybutter-säure in mg
Harn von 7—9 Uhr	—	inaktiv	47,9	217,635
„ „ 9—11 Uhr	—	$-0,12 \times \frac{6}{5}$	72,16	508,600
Nach 11 Uhr 15 Min hat Pat. gegess.				
Harn von 11—1 Uhr	Spur	$0,3 \times \frac{6}{5}$ Vergär. 0	19,6	97,650

30. I. 1928.

Um 7 Uhr 30 Min. a. m. 20 g Lactas calcicus.	
„ 9 „ 00 „ Blutzuckergehalt	0,053 %
„ 10 „ 30 „ „	0,056 %

	Fehling	Gesamtaceton in mg	β -Oxybutter-säure in mg
Harn um 7 Uhr 30 Min. (160 ccm)	—	128,976	714,000
„ von 7 „ 30 „ bis 9 Uhr	—	77,93	535,460
„ „ 9 „ 00 „ „ 11 Uhr	—	19,239	108,525

sich haben letztgenannte Bestimmungen also keine Anweisungen gegeben für das Einsetzen einer bestimmten endokrinen Therapie. Trotzdem haben wir diese gegeben, aber mit negativem Erfolg.

Weil wir den Knaben schon seit mehreren Jahren beobachten, haben wir auch der Entwicklung seiner Stoffwechselstörung folgen können. Dies hat ein großes Interesse u. a. im Zusammenhang mit dem, was beim Patienten von *Parnas* und *Wagner* betreffs dieser Entwicklung mitgeteilt wurde; dieser Fall ist ein richtiger Fall von Diabetes mellitus geworden. Bei unserem Knaben finden wir den nüchternen Blutzuckerwert noch immer erheblich erniedrigt; in den letzten Jahren ist dieser Wert wohl etwas höher geworden als früher. Der nüchterne Harn enthält noch immer Aceton, selten auch Diacetsäure oder β -Oxybutter-säure. Von einer radikalen Änderung seiner Stoffwechselstörung ist also gar nicht die Rede. Wohl haben wir den Eindruck bekommen, daß die Leber, die beim Falle *Parnas* und *Wagners* im Laufe der Jahre um vieles kleiner wurde, auch bei unserem Patienten etwas kleiner geworden ist.

Was die körperliche Entwicklung unseres Patienten anbelangt, hat seine Länge seit einigen Jahren erheblich zugenommen; Ende 1927 war er 1,19 m, jetzt 1,32 m. Sein Gewicht hat sich von 26 kg auf 36 kg erhöht. Vor $1\frac{1}{2}$ Jahren war das Skelet noch zu wenig entwickelt für

sein Alter¹. Dies stellte sich heraus, als der Knabe infolge eines leichten Traumas eine Fraktur des rechten Femurs bekam und deshalb einige Röntgenphotos genommen wurden. Im Skelet selbst wurde keine Erklärung gefunden für das leichte Entstehen dieser Fraktur; wohl waren im Skelet leichte rachitische Abweichungen anwesend. Weiter zeigten die X-Photos der beiden Femora und Tibiae mehrere quergehende Linien, die ungefähr von der inneren bis zur äußeren Seite des Beines verliefen². Bei der Erklärung des Entstehens der Fraktur denken wir auch an den nicht sehr festen Gang unseres Knaben wegen seines enormen Bauchumfanges.

Besondere Symptome haben wir weiter nicht bei ihm gefunden. Auch wurden bei weiterer klinischer und röntgenologischer Untersuchung keine anderen vergrößerten Organe gefunden als die Leber, auch *keine Vergrößerung von Herz und Nieren*. Schwere Krankheiten hat er nicht durchgemacht. Seine geistige Entwicklung blieb normal, der Charakter änderte sich nicht. — Anfälle des Erbrechens, wie in den ersten Lebensjahren und wie wir sie einige Male nach Einverleibung von Adrenalin beobachten konnten, sind spontan nicht mehr vorgekommen. Das Ausbleiben dieser Anfälle kann wahrscheinlich damit zusammenhängen, daß unser Knabe durch seine besondere Vorliebe für kohlehydratreiche Nahrung dem Auftreten einer ernstesten Ketosis auch soviel wie möglich begegnet, und die von uns vorgeschriebene Diät auch soviel wie nur möglich in dieser Richtung wirkt. Wir haben ihm eine gemischte kohlehydratreiche Diät mit vielem Gemüse und frischen Fruchtsäften und wenig Fett vorgeschrieben. Immer wieder ist seine sehr große Vorliebe für Brot auffallend, als ob er intuitiv wisse, daß er in dieser Weise am besten einer schnell auftretenden Müdigkeit und Übelkeit vorbeugen kann.

Wir haben reiflich erwogen, in welcher Weise wir außer durch eine diätetische Therapie den Stoffwechsel unseres Patienten verbessern könnten. Wir hatten hauptsächlich zwei Anhaltspunkte: einerseits den Habitus unseres Knaben, der ein Hinweis auf eine möglicherweise gestörte hypophysäre Funktion sein könne, andererseits die Erfahrung beim Falle von *Parnas* und *Wagner*, wo eine längere Anwendung von Schilddrüsenpräparaten den niedrigen Blutzuckerwert im Anfang einigermaßen erhöhte. Auch wir haben unserem Knaben während längerer Zeit kleine Mengen Thyroxine bzw. Pulvis glandulae thyreoideae

¹ Über Beziehungen zwischen gestörter Leberfunktion und mangelhafter Ossification siehe u. a. *Pfaundler*, Z. Kinderheilk. **41**, 78 (1926). Daß ein gestörter Glykogenstoffwechsel, wie wir bei unserem Knaben annehmen, auch die Verknöcherung beeinflussen kann, ist durch rezente Untersuchungen deutlicher geworden [siehe u. a. *Hoffmann*, *Lehmann* u. *Wertheimer*, Pflügers Arch. **220**, 183 (1928)].

² Siehe u. a. *Eliot*, *Souther* u. *Park*, Bull. Johns Hopkins Hosp. **41**, 364 (1927).

gegeben, später auch noch längere Zeit ein Präparat von Hypophyse anterior. Wir konnten davon aber keinen Einfluß auf den nüchternen Blutzuckerwert und auf die Ketosis feststellen.

Betreffs des Entstehens der hier beschriebenen kombinierten Störung haben wir gemeint, daß hier von einem Fortbestehen eines fetalen Zustandes die Rede sein könnte. Und diese Annahme hat wiederum Veranlassung gegeben zu einer näheren Untersuchung bei Frühgeborenen worüber anderswo berichtet worden ist¹. Neben der schon bekannten Neigung zur Acetonurie zeigte sich tatsächlich bei Frühgeborenen, viel häufiger als bei ausgetragenen Kindern, eine Neigung zum Auftreten sehr niedriger Blutzuckerwerte, welches Auftreten ebenfalls nicht mit abnormen Symptomen einherging. Damit haben wir natürlich keine Erklärung gegeben für die Störung unseres Patienten; wir meinen, daß diese gesucht und gefunden werden muß in einer Störung des fermentativen Abbaus des Leberglykogens und möglicherweise auch des Glykogens in anderen Organen, worüber früher ausführlich gesprochen wurde. Den absoluten Beweis, daß es sich in unserem Falle um eine hepatogene Hypoglykämie handelt, können wir natürlich nicht geben, weil wir kein Stückchen der Leber wegnehmen können. Vor einigen Jahren wurde aber gezeigt, daß eine hepatogene Hypoglykämie, ähnlich der, welche bei Hunden nach Leberexstirpation vorkommt (*Mann*), auch beim Menschen vorkommen kann, und zwar erwähnen wir in diesem Zusammenhang den Fall von Leberkrebs, beschrieben von *Nadler* und *Wolfer*². Der Patient hatte eine chronische Hypoglykämie; nach dem Tode stellte sich heraus, daß 70—80% der Leber vom Krebs degeneriert waren. Der Pankreas war normal und enthielt eine normale Menge Insulin. Die Tumorzellen enthielten kein Insulin und hatten weiter auch keine Eigenschaften der Zellen der *Langerhansschen* Inseln. Acetonurie war abwesend in diesem Falle.

Zusammenfassung.

Es wird ein Fall von chronischer Hypoglykämie im Nüchternzustande beschrieben, welcher Fall seit Jahren beobachtet wird bei einem Knaben, der jetzt 10 Jahre alt ist. Diese Hypoglykämie ist kombiniert mit einer Ketosis. Der Junge macht den Eindruck eines Patienten mit *Dystrophia adiposo-genitalis*; er hat weiter eine sehr große Leber, die sich bereits im ersten Lebensjahre bei einer Probelaparotomie als sehr groß erwies. Die chronische Hypoglykämie dieses Patienten unterscheidet sich dadurch von der großen Mehrheit der anderen beschriebenen Fälle chronischer Hypoglykämie, daß jedes anormale Symptom fehlt. Auch gibt

¹ v. *Crevelde*, Amer. J. Dis. Childr. **38**, 912 (1929).

² *Nadler* u. *Wolfer*, Arch. int. Med. **44**, 700 (1929).

es typische Unterschiede im Stoffwechsel mit anderen sporadisch beschriebenen Fällen chronischer hepatogener Hypoglykämie. Die vielen Versuche, angestellt, um zu einer klaren Einsicht der besonderen Stoffwechselstörung unseres Patienten zu kommen, werden ausführlich mitgeteilt. Das Bestehen eines Hyperinsulinismus kann mit ziemlicher Gewißheit ausgeschlossen werden; Adrenalin hatte schon in sehr kleinen Mengen einen sehr ungünstigen Einfluß auf die Ketosis. Betreffs der Ursache dieser Störung denken wir an das Fortbestehen eines fetalen Zustandes, und die Erklärung wird an erster Stelle gesucht in einer Störung des fermentativen Abbaus des Leberglykogens. Im Blute war der Glykogengehalt erhöht.

Amsterdam, Joh. Vermeerstr. 87.