

Sonderabdruck aus  
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin  
71. Kongreß 1965  
Verlag von J. F. Bergmann in München

CLXVI

Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik  
(Vorstand: Prof. Dr. E. DERTSCH)  
und der Psychiatrisch-neurologischen Universitätsklinik, Wien  
(Vorstand: Prof. Dr. H. HOFF)

**Untersuchungen  
bei einem familiären, polysymptomatischen  
Zustandsbild mit Peptidurie**

Von

F. GERSTENBRAND und F. WEWALKA (Wien)

Mit 1 Textabbildung

Polysymptomatische Krankheitsbilder mit biochemisch faßbaren Störungen bieten die willkommene Gelegenheit, einen Einblick in pathogenetische Zusammenhänge zu gewinnen. Wenn noch dazu zwei Brüder dieselben Krankheitserscheinungen haben, dann sollte eine nähere Aufklärung möglich sein. In unseren Fällen wird dies durch die Vielgestalt der klinischen Symptomatik erschwert (2).

Bei den jetzt 34 und 36 Jahre alten Brüdern, Friedrich und Karl, waren die Symptome nur hinsichtlich des Zeitpunktes des Auftretens und ihrer Intensität verschieden. Bei beiden Patienten waren zuerst Ulcerationen im Gesicht, später, zwischen dem 5. und 10. Lebensjahr auch an den Unterschenkeln aufgetreten und bestehen mit wechselnder Intensität bis jetzt.

Bei der Untersuchung wurden bei beiden eine stärkere Vergrößerung der Schilddrüse und eine Splenomegalie mit mehr oder minder deutlich indurierter Leber festgestellt. Das Aussehen ist u. a. durch Schiefnase und stummelförmige Schneidezähne von der Norm abweichend. Die Fingerendglieder sind auffallend kurz. Es bestehen sog. Uhrglasnägel.

In beiden Fällen setzten im 14. bis 20. Lebensjahr Muskelatrophien im Bereich der Unterschenkel, später der Oberschenkel, der Hände und Arme ein. Schließlich war die Muskulatur der Beine, vor allem der Unterschenkel, wie auch der oberen Extremitäten — auch dort vor allem distal — hochgradig atrophisch. Die unteren Extremitäten boten das Aussehen von Storchbeinen. In beiden Fällen war ein Genu recurvatum ausgebildet. Nach der Art der Atrophien, ihrer Ausbreitung und Entwicklung, den Sensibilitätsstörungen vom peripheren Typ, den elektrischen Befunden und der EMG-Untersuchung sind diese typisch für eine Schädigung des peripheren Nerven und entsprechen dem Bild einer neuralen Muskelatrophie. Ein Zusammenhang zwischen den Ulcerationen

an den Beinen und der neuralen Muskelatrophie ist unwahrscheinlich, da Ulcerationen vom selben Typ frühzeitig im Gesicht bestanden hatten. Die Reflexe waren bei beiden Patienten nicht wie bei einer peripheren Läsion herabgesetzt, sondern gesteigert, was zusammen mit den vorliegenden Pyramidenzeichen auf eine zusätzliche Läsion des cortico-spinalen Traktes zurückgeführt werden muß. Bei beiden Brüdern war außerdem noch eine deutliche Hinterstrangsensibilitätsstörung nachweisbar, die eine sichere Läsion der Hinterstränge annehmen läßt.

Durch Muskelbiopsien war eine dystrophisch-metabolische Störung der Muskulatur auszuschließen.

Beide Brüder zeigten eine Debilität geringen Grades und eine leichte organische Demenz.

Eine hochgradige Hyperproteinämie mit „breitbasiger“ Hyper-Gamma-Globulinämie steht am ehesten im Zusammenhang mit der Splenomegalie. Für eine chronische Leberparenchymerkrankung ergab sich aus der Untersuchung kein Hinweis, zumal die Bromsulphophthaleinausscheidung in beiden Fällen noch normal war und die blinde Leberbiopsie außer geringer Fetteinlagerung und spärlichen kleinsten entzündlichen Herden keine wesentlichen pathologischen Veränderungen ergaben. Die Hyper-Gamma-Globulinämie glauben wir der chronischen Eiterung zuordnen zu müssen. Der negative Kongorotest und das Ergebnis der Leberbiopsie machen eine Amyloidose unwahrscheinlich.

Der auffälligste Befund war eine hochgradige Ausscheidung von ninhydrinpositiven Substanzen im Harn. Fünf dieser Flecken des Chromatogramms, welches bei beiden Brüdern nahezu dasselbe Aussehen hatte, erwiesen sich nach Elution aus Chromatogrammen und Hydrolyse als Peptide. Durch Gelfiltration (über Sephadex G-25) und Säulenchromatographie (C-G 120) wurden die Peptide isoliert. Sie waren elektrophoretisch neutral. Ein mit Ninhydrin zuerst gelb, dann blauviolett reagierendes Peptid bestand aus Asparaginsäure, Glutaminsäure, Glykokoll, Threonin, Tyrosin, Valin, Leuzin und Prolin. Die anderen waren ähnlich zusammengesetzt. Eine genaue Strukturanalyse steht noch aus. Auch im nichthydrolysierten Harn waren Glykokoll, Glutaminsäure, Alanin, Valin, Leuzin und Tyrosin vermehrt. Im Schweiß, Duodenalsaft und Liquor konnten diese Peptide nicht nachgewiesen werden.

Familienuntersuchungen deckten keine weiteren Fälle und keine Blutsverwandtschaft der Eltern auf. Bei fünf gesunden Geschwistern war eine mäßige Struma, doch sonst kein auffälliger Befund zu erheben. Die Mutter und eine Schwester hatten eine deutlich vermehrte Aminosäureausscheidung im Harn, wobei auch jeweils eine nicht völlig abgeklärte ninhydrinpositive Substanz ausgeschieden wurde. Es liegt nahe, diese beiden als Merkmalsträger anzusehen.

Peptidurien in einem solchen Ausmaß sind eine ausgesprochene Seltenheit. Eine vor kurzem intensiver studierte Peptidurie bei einer ungewöhnlichen Knochenkrankung wies im Hydrolysat u. a. auch Arginin, Lysin und Histidin auf, die in unseren Peptiden fehlten (3, 7). Peptide kommen im geringen Ausmaß im normalen Harn vor. Der

Aminosäurezusammensetzung nach könnten sie mit den im normalen Harn gefundenen übereinstimmen (6). Mit den von WESTALL (9) aus seinem eigenen Harn isolierten Peptiden stimmen die  $R_f$ -Werte einiger unserer Peptide nicht überein.

Es soll besonders darauf verwiesen werden, daß Prolin und Hydroxyprolin nicht in einem so ungewöhnlichen Ausmaß in den Peptiden vorlagen, daß eine Destruktion von Bindegewebe als Ursache der Peptidurie anzunehmen ist. Es besteht aus diesem Grund auch keine nähere Beziehung zur Ataxia telangiectatica (5).

Veränderungen der Peptidasen, insbesondere der Leuzinamino-peptidasen konnten wir nicht feststellen.

Im Serum konnten wir die Peptide nicht nachweisen, jedenfalls nicht in einer den Aminosäuren entsprechenden Relation. Dadurch lassen sich Peptidurien von jenen bei schwereren Leberkrankheiten und Verbrennungen abgrenzen. Man müßte daher eine renale Peptidurie annehmen, über deren Mechanismus nichts bekannt ist.

Die vorliegenden Nierenuntersuchungen, vor allem die Clearanceuntersuchungen, gaben keinen Hinweis auf eine renale Veränderung.

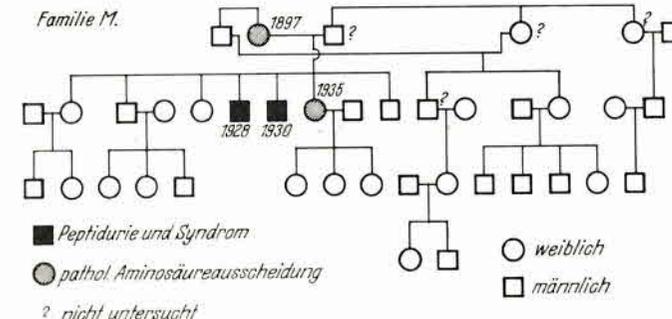


Abb. 1

Die Plasmakreatininwerte waren mit 0,93 mg-% und 1,0 mg-% etwas hoch. Nach Säurebelastung kam es bei beiden Brüdern nur zu einer geringen Änderung des Harn-pH. Entsprechende Peptid- und Aminosäureclearanceuntersuchungen stehen noch aus.

Die klinische Einordnung des Syndroms ist schwierig. Gewisse Ähnlichkeiten bestehen zu dem Rud-(Sjögren-)Syndrom (8) und dem Akroosteolysesyndrom. Irgendwelche Ähnlichkeiten zu anderen mit Aminoacidurien einhergehenden Krankheitsbildern, wie dem Hartnup-Syndrom oder der Imidazolurie (1) sind nicht gegeben.

Die Seltenheit beider Zustände, nämlich der neurologischen Erscheinungen und der Peptidurie, zwingen uns einen engen Zusammenhang anzunehmen, während wir für die Veränderung der Milz, für die Hyper-Gamma-Globulinämie und für die euthyreote Struma andere Erklärungen haben. Nach unseren bisherigen Untersuchungen ist die Niere eines jener Organe, in dem sich wesentliche Krankheitsvorgänge abspielen müssen.

**Literatur**

1. BESSMAN, S. P., and R. BALDWIN: *Science* **135**, 789 (1962). — 2. BRUCK, J., F. GERSTENBRAND, P. PROSENZ, R. SANTLER, B. SCHOBEL und F. WEWALKA: *Z. Nervenheilk.* **185**, 579 (1964). — 3. MARSHALL, W. C.: *Proc. Roy. Soc. Med.* **55**, 238 (1962). — 4. MECHANIC, G., S. J. SKUPP, L. B. SAFIER, and A. C. KIBBRICK: *Arch. Biochem.* **86**, 71 (1960). — 5. PELC, S., et H. VIS: *Acta neurol. belg.* **60**, 905 (1960). — 6. SARNECKA-KELLER, M.: *Acta biochim. pol.* **8**, 383 (1961). — 7. SEAKINS, J. W. T.: *Arch. Dis. Childh.* **38**, 215 (1963). — 8. SJÖGREN, T., and T. LARSON: *Acta psychiat. scand. Suppl.* **113**, Vol. 32 (1957). — 9. WESTALL, R. G.: *Biochem. J.* **60**, 247 (1955).

Dozent Dr. F. WEWALKA, 1. Medizinische Universitätsklinik,

Dr. F. GERSTENBRAND, Psychiatrisch-neurologische Universitätsklinik,  
Wien IX, Spitalgasse 23 (Österreich)