

**Zeitschrift:** Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

**Band:** 17 (1961)

**Rubrik:** Diskussion

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

**Download PDF:** 19.10.2024

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

**Opening Discussion (Morning Session)**

*By L. I. Woolf, Oxford*

Only three conditions, maple syrup urine disease, phenylketonuria and tyrosinosis, will be dealt with here.

*Maple syrup urine disease.* The smell of the urine in this condition is characteristic. Although strong, this smell was not observed in the case at The Hospital for Sick Children, Great Ormond Street, until laboratory tests had aroused suspicion and the smell of the urine was deliberately investigated. The maple syrup-like odour is easily missed unless one is seeking it.

Lane has produced evidence that the condition is due to a recessive gene, as one might expect from the similarity to phenylketonuria. In none of the reported cases was there any consanguinity between the parents. It follows that the gene is probably not very rare. A high proportion of patients die during the first few weeks of life. It is possible that the condition is much commoner than it appears at present, but that it is not diagnosed, the patients forming only a small proportion of infants dying at this age.

*Phenylketonuria.* Dietary treatment of phenylketonuria is fully effective only if started in very early infancy, before any clinical signs appear. It follows that every infant should have its urine tested for phenylpyruvic acid at the age of a very few weeks. The introduction of "Phenistix" has greatly simplified testing.

Scientific information of the very first importance can be gained by systematically testing populations in different regions. Recent work by *Carter and Woolf* suggests that, even in so small an area as the British Isles, the incidence of phenylketonuria in Southern Ireland may be sixteen times as high as in South East England.

*Tyrosinosis.* In addition to classical tyrosinosis, a condition in young infants, in which large amounts of *p*-hydroxyphenylpyruvic acid, *p*-hydroxyphenyllactic acid and tyrosine are excreted, has recently been described. There is a close resemblance to tyrosinosis, but the condition is transient, the excretion of hydroxyphenyl derivatives ceasing spontaneously after some days or weeks. The metabolic error does not appear

to lead to any clinical abnormality and the babies remain well, developing normally. The condition is probably due to late development of the enzyme oxidising *p*-hydroxyphenylpyruvic acid, it differs from Garrod's Inborn Errors of Metabolism in being temporary.

*Bloxam H. R., Day M. G., Gibbs N. K. and Woolf L. I.*: An Inborn Defect in the Metabolism of Tyrosine in Infants on a Normal Diet. *Biochem J.* **77**, 320 (1960).

*Carter C. O. and Woolf L. I.*: The Birthplaces of Parents and Grandparents of a Series of Patients with Phenylketonuria in South-East England. *Ann. hum. Genet.* **25**, 57 (1961).

*Gibbs N. K. and Woolf L. I.*: Tests for Phenylketonuria. *Brit. med. J.* **1959/II**, 532.

*MacKenzie D. Y. and Woolf L. I.*: Maple Syrup Urine Disease. *Brit. med. J.* **1959/I**, 90.

*Lane M. R.*: Maple Syrup Urine Disease. *J. Pediat.* **58**, 80 (1961).

#### *Fortsetzung der Diskussion*

*M. Staehelin (Basel), an Hadorn*: Die Übertragung der Information von der DNS an RNS erscheint am besten bewiesen durch die Versuche von *Volkin* und *Astrachan*, die an der Phageninfektion gezeigt haben, daß nach der Injektion der Phagen-DNS die erste Erscheinung diejenige einer RNS ist, deren Basenzusammensetzung genau derjenigen der Phagen-DNS entspricht.

*An Dent*: Together with *Leuthardt* we found that the kidney synthesizes easily citrulline from ornithine. But it makes very little arginine and accumulates argininosuccinic acid instead. Is this a normal block in the kidney, has argininosuccinic acid perhaps another function than being an intermediate in arginine synthesis, or what is the relation between the condensing and the splitting enzyme?

*C. E. Dent (London)*: I think the answer probably lies in the equilibration constants of the enzymes forming ASA from citrulline and aspartic acid («condensing enzyme») and that forming arginine and fumaric acid from ASA («splitting enzyme» or ASA-ase). The incomplete enzyme systems as obtained with organ preparations may not favour the forward reaction citrulline through ASA to arginine as can readily happen with the intact organ in vivo.

*D. Klein (Genève) à Berger*: Nous avons décrit, en 1946, une idiotie phénylpyruvique avec nanisme chez un malade de 20 ans (*M Schr. Psychiat. Neurol.* **111**, 273 [1946]). L'examen histologique de ce cas, pratiqué au «Hirnanatomisches Institut» de Zurich par *G. Sander* («Zur pathologischen Anatomie bei der phenylpyruvischen Idiotie», Thèse, Zurich 1951) a montré des lésions prononcées surtout dans les noyaux extrapyramidaux (noyau lenticulaire, locus niger, noyau rouge, cervelet), ce qui correspondait également au tableau clinique.

*A. Franceschetti (Genève)*: En comparaison avec la fréquence de l'alcaptonurie, pour laquelle *Martin* et *Meyer* (Genève) ont relaté 4 cas, la fréquence de 1:25 000 pour l'idiotie phénylpyruvique indiquée par *Berger* me semble relativement très élevée. En 20 ans, malgré l'examen systématique de toutes les urines de nos malades avec le perchlorure de fer, nous n'en avons trouvé qu'un seul cas (P. Anne-Marie, J.-No 11294). Il y a probablement d'assez grandes différences régionales, puisque *Hanhart* et *Fracarro* en ont trouvé 17 cas dans 13 familles en Suisse (*Atti IX. Congr. int. Genetica, Bellagio 1953*, part II, 629, *Suppl. Caryologia* **6** [Florence 1954]), ce qui permet d'admettre une fréquence de 1:100 000 environ dans la population. Rappelons par analogie les constatations faites en Grande-Bretagne par *Dent* et *Woolf* en ce qui concerne la maladie avec urine à odeur de sirop d'érable. *Martin* et *Meyer* ont mentionné que la fréquence de l'idiotie phénylpyruvique, constatée dans les petits villages par des auteurs tchèques,

pourrait s'expliquer par la proportion élevée de goîtres. Je me demande plutôt si elle n'est pas en rapport avec la fréquence plus grande de la consanguinité dans les villages isolés.

*R. H. H. Richter* (Bern): Im Anschluß an den Vortrag von Herrn Dr. *Berger* möchte ich erwähnen, daß wir an unserer Frauenklinik in Bern vor einiger Zeit die Frage diskutiert haben, ob wir damit beginnen wollten, routinemäßig den Urin aller Neugeborenen am Tage vor ihrer Entlassung auf Phenylbrenztraubensäure zu prüfen: Ich möchte somit zur Diskussion stellen, ob nicht gesamtschweizerisch alle Kinder auf diese Weise, zum *erstenmal* vor dem Verlassen der Klinik und ein *zweites Mal nach etwa 2-3 Monaten* geprüft werden sollten. Dies sollte insbesondere technisch keine Schwierigkeiten bereiten, als es heute möglich ist, Phenylbrenztraubensäure im Urin mit Hilfe eines Papierstreifens (*Phenistix*, der Ames Comp.) rasch und zuverlässig nachzuweisen. Es wäre natürlich zu diskutieren, wie die *zweite* Prüfung am besten organisiert werden könnte: ob man die Mutter selbst damit beauftragen könnte oder ob eine mit dem Problem vertraute Person, vielleicht eine Hebamme, vorbeigeschickt werden müßte, was ja zur Erfassung jener Kinder, die nicht in der Klinik geboren werden, a priori notwendig wäre.

Wie wir gehört haben, wird nun versucht, nicht nur die Entwicklung der phenylpyruvischen Idiotie, sondern auch diejenige anderer hereditärer Erkrankungen des Stoffwechsels dadurch zu verhindern, daß den betreffenden Kindern möglichst frühzeitig schon eine Spezialdiät verabreicht wird, die arm an derjenigen Aminosäure ist, welche offensichtlich nicht metabolisiert werden kann. Obwohl selbstverständlich dabei einzig und allein das Wohlergehen der befallenen Kinder ausschlaggebend sein muß, dürfen wir aber nicht übersehen, daß in der Folge dieser Art der Therapie die Fälle dieser «inborn errors of metabolism» zunehmen werden, da die genotypisch kranken Kinder sich nun normal entwickeln können und wieder Nachkommen haben werden.

Herrn Kollegen *Berger* möchte ich noch fragen, ob bei der phenylpyruvischen Idiotie nicht nur eine Verminderung des Serotoningehaltes im Blut, sondern auch eine verminderte Ausscheidung der 5-Hydroxy-3-indolylessigsäure im Urin festgestellt worden ist.

*G. Fanconi* (Zürich): Zu dem Vorschlag von Herrn Dr. *Richter*, Bern, schon in den Frauenkliniken beim Neugeborenen die Eisenchloridprobe vorzunehmen, um rechtzeitig eine Oligophrenia phenylpyruvica zu entdecken, muß ich leider bemerken, daß in den meisten Fällen die Eisenchloridprobe erst mehrere Wochen nach der Geburt positiv wird, so daß nach dem Vorschlag von Herrn Kollega Richter doch nur eine Minderzahl erfaßt würde.

*B. Courvoisier* (La Chaux-de-Fonds): Dans l'oligophrénie phénylpyruvique, la conversion de la phénylalanine en tyrosine est inhibée, de sorte que la tyrosine devient un acide aminé essentiel.

Si les troubles mentaux ne semblent pas devoir être attribués à une carence en tyrosine, mais à l'excès de phénylalanine ou de ses produits de dégradation, la dépigmentation de ces malades peut résulter soit d'une inhibition de la tyrosinase par les taux anormalement élevés de phénylalanine (*Dalgliesh* [1]), soit d'une carence en tyrosine. *Snyderman* [2] a observé que la dépigmentation des cheveux peut être corrigée par l'administration de tyrosine à fortes doses: quatre malades âgées de 2 à 6 ans ont reçu un supplément de tyrosine; il en résulta l'apparition de cheveux noirs à la racine. La surcharge en tyrosine fut interrompue après 3 mois et les cheveux ont repoussé blonds.

L'insuffisance d'adrénaline a été observée par *Weil-Malherbe* [3] et par *Cawte* [4]. *Weil-Malherbe* constate des taux abaissés d'adrénaline chez 13 sujets atteints d'oligophrénie phénylpyruvique et *Cawte* signale une sensibilité anormale à l'injection d'adrénaline dans 2 cas. Il serait intéressant de reprendre les observations et de voir si une surcharge en tyrosine diminue cette sensibilité à l'adrénaline.

A notre connaissance, aucun fait clinique ne témoigne d'une insuffisance manifeste en hormones thyroïdiennes (autres dérivés de la tyrosine) dans l'oligophrénie phénylpyruvique.

1. *Dalgliesh C. E.*: Advanc. Prot. Chem. **10**, 31 (1955). – 2. *Snyderman S. E., Norton P. and Holt L. E.*: Fed. Proc. **14**, 450 (1955). – 3. *Weil-Malherbe H.*: J. ment. Sci. **101**, 733 (1955). – 4. *Cawte J. E.*: Med. J. Austr. **2**, 15 (1954).

*W. Jadassohn* (Genève): Dans un cas d'oligophrénie phénylpyruvique de la clinique psychiatrique universitaire de Genève, nous avons constaté à la clinique dermatologique:

«La malade est peu pigmentée, a les cheveux blonds, les yeux bleu-vert. Une application d'émanation de *Thorium X* provoque chez elle un érythème beaucoup moins prononcé que chez une jeune fille de contrôle également blonde et peu pigmentée. Par contre, la pigmentation consécutive à cette irradiation est égale chez la malade et la personne de contrôle. Les réactions provoquées par la *lampe de Kromayer* sont identiques chez les deux sujets, aussi bien en ce qui concerne l'érythème qu'en ce qui concerne la pigmentation consécutive» (*L. Manuila, R. Brun, W. Jadassohn*: Dermatologica [Basel] **101**, 245 [1950]).

*R. H. H. Richter* (Bern): Herrn Prof. *Fanconi* danke ich für seine Diskussionsbemerkung. Ich möchte jedoch nochmals präzisieren, daß ich gesagt habe, daß es notwendig wäre, die Neugeborenen etwa 2–3 Monate nach dem Verlassen der Klinik noch einmal zu prüfen. Wir würden also eine *zweimalige* Prüfung vorsehen.

*H. Berger* (Basel): Herrn Dr. *Richter* möchte ich antworten, daß in einigen Fällen auch eine Erniedrigung von 5-OH-Indolessigsäure gefunden wurde, in unserem Falle wurde sie jedoch nicht untersucht. – Was die zur Diskussion gestellte Frequenz der Phenylketonurie betrifft, so ist die Zahl 1:25 000 eine theoretische, d. h. es gibt relativ starke regionale Schwankungen. In den nordischen Ländern besteht eine größere Häufigkeit als im Süden. Andererseits wurden vereinzelte Fälle auch bei Japanern und Negeren festgestellt. Die errechnete Zahl von 200 erwarteten Fällen für die Schweiz reduziert sich gut um die Hälfte wegen der erwähnten verminderten Lebenserwartung dieser Kranken. – Was die Diagnose des Leidens im frühesten Säuglingsalter betrifft, so möchte ich die Feststellung von Prof. *Fanconi* nur unterstützen: die Phenylalanin-Transaminase ist eine werdende Enzymfunktion, die beim Neugeborenen und jungen Säugling noch nicht oder erst ungenügend wirksam ist, wodurch falsche negative Befunde erhoben werden könnten. Die Urinanalyse auf Phenyl-BTS kann deshalb erst von ca. der 6. Lebenswoche an mit Erfolg durchgeführt werden. Es wäre auch zu überlegen, ob man nicht durch Untersuchung aller cerebral geschädigten Fälle in der Schweiz mittels des Papierstreifentests feststellen sollte, wieviel Phenylketonuriker darunter sind, und von diesen könnte man dann die Familienstammbäume erstellen, was die Erfassung neuer Fälle gleich nach der Geburt ermöglichen würde, wenn man die Nachkommen in diesen Sippen sorgfältig kontrollierte.

*M. Brenner* (Basel): Im Zusammenhang mit der technischen Durchführung von Harnanalysen wird auf Unsicherheiten hingewiesen, die sich auf Grund der Anwesenheit von höhermolekularen gelösten und kolloiden Begleitstoffen ergeben. Zu deren Abtrennung wird auf Grund eigener vorzüglicher Erfahrungen die neue Methode der Gel-Filtration unter Verwendung von Sephadex (Pharmacia, Uppsala, Schweden, vertreten durch Opopharma AG, Kirchgasse 42, Zürich; vgl. *Porath J. and Flodin P.*: Nature [Lond.] **183**, 1657 [1959]) empfohlen.