

(Aus der Königl. Ung. Pázmány Péter Universitätsklinik für Neurologie und Psychiatrie zu Budapest [Direktor: Dr. L. Benedek, o. ö. Universitätsprofessor].)

## Eigenartige familiär-heredodegenerative idioplastische Kombination.

Von

Dr. L. Benedek.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 2. April 1940.)

Im folgenden berichten wir über zwei Geschwister, bei denen mehrrelei erbliche Anlagen nachweisbar waren; der Bruder der Geschwister leidet an derselben kombinierten erblichen Erkrankung<sup>1</sup>; die Familienerforschung konnte sicherstellen, daß laut den bisherigen Kenntnissen schon der väterliche Großvater an der typologisch-gleichartigen Heredodegeneration gelitten hat. Die verhältnismäßig geringe Zahl der manifesten Eigenschaftsträger veranlaßt uns in der Analyse der erbpathologischen Tatsachen zu grösster Vorsicht.

J. J., 28 Jahre alt, ev., ledig. Feldarbeiter. Aufgenommen am 29. I. 40.

Vorgeschichte. Väterlicher Großvater hemeralop, litt nicht an Schwerhörigkeit. Angeblich ging die Hemeralopie infolge Verabreichung von gekochter Rinderleber und Augenumschläge mit einem aus Leber hergestelltem Decoc binnen 2 Monaten zurück. Ungefähr im 12. Lebensjahr beobachtete man zuerst, daß der Patient bei Dämmerung nicht mehr sieht und daß auch sein Hörvermögen sich stets verschlechtert. 2 Geschwister leiden an derselben Erkrankung. Bei den Eltern besteht keine Konsanguinität.

Status praesens: Gut entwickelt und ernährt. Blasse Haut. Ziegelrote Behaarung. Die Längsachsen der Augenlidspalten bilden stumpfe Winkel miteinander. Zwerchfellbewegungen etwas träge, sonst intern o. B. Gehirnnerven: Geruch normal. Sehvermögen 5/40, bzw. 5/50; mit — 2 D 5/10. Augenhintergrundsbild: Degeneratio pigmentosa retinae beiderseits. Im Augenhintergrund nicht ganz typische, knochenzellförmige Pigmentschollen. Sehfeld auf beiden Augen ungefähr auf 12° konzentrisch eingeengt, rote Farbe wird lediglich im Mittelpunkt des zentralen Sehens gesehen (Abb. 1). Augenbewegungen: die Augapfelachsen konvergieren leicht nach innen, die Bewegungen sind frei, es besteht kein Nystagmus. Pupillen rund, gleich, eng, reagieren auf Licht träge, auf Konvergenz gut. Optokinetischer Nystagmus gestaltet sich bei Linksdrehen etwas gröber und langsamer.

<sup>1</sup> Dieses dritte 23jähr. Familienmitglied konnte aus äusseren Gründen persönlich nicht untersucht werden. Laut Angaben des Kreisarztes war seine körperliche und geistige Entwicklung in den ersten 3 Lebensjahren normal; nachher begann — angeblich nach einem Kopftourma — die Abnahme des Seh- und Hörvermögens und auch die seelische Evolution blieb zurück, obwohl er die 6 Volksschulklassen absolvieren konnte. Z. Zt. ist er schwerhörig und die Art des Sehvermögenverlustes entspricht derjenigen der beiden anderen Brüder.

Prüfung des VIII. Gehirnnerven: Laute Sprache wird unmittelbar am Ohr gut verstanden. Rinné positiv. Bei der Perzeption des C 4 bestehen — 25 Sek. Erhaltene Vestibularfunktionen. Seitens der Gehirnnerven sonst keine Veränderung. Motorik: Körper- und Kopfhaltung, Gang, Koordination, cerebellare Motorik normal. Die Sehnen- sowie die periostalen Reflexe der oberen und unteren Extremitäten, sowie auch die Bauchdecken-, Cremaster-, Sohlenreflexe beiderseits gleich auslösbar; keine pathologischen Reflexe. Sensibilität: protopathische und epikritische Empfindungsqualitäten gleichfalls intakt. *Binet-Simon*-Prüfung annähernd (slowakische Muttersprache) um 10 Jahre herum.

Liquor: Zellzahl 3/3. Gesamteiweiß 26 mg-%, kolloidale Kurven normal. Takata-Ara-R. +. Encephalographie: mäßiger Hydrocephalus internus. Wa.R. im Blut und Liquor gleichfalls negativ. Prüfungen der vegetativen Funktionen ergeben keine konkreten und sicher verwertbaren Abweichungen. Lungen- und Herz-Röntgenbefund normal. Blutzucker 90 mg-%. Zuckerbelastung mit 100 g Dextrose,

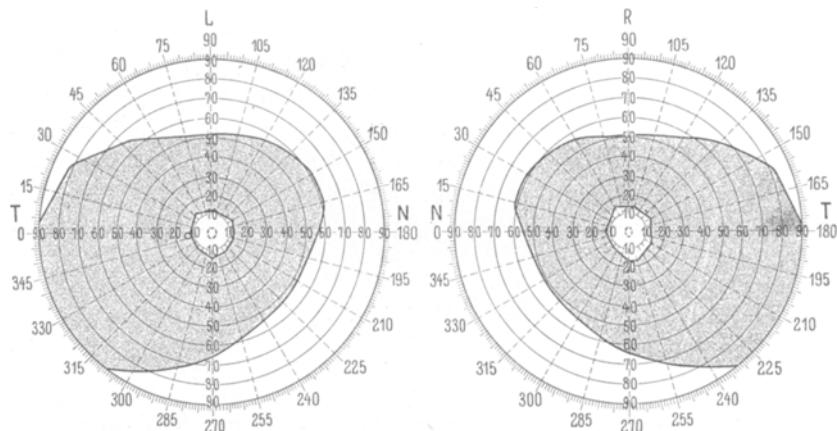


Abb. 1. Das Sehfeld des älteren Bruders (J.J.): sehr ausgeprägte konzentrische Einengung, rotes Farbensehen (punktierter Linie) nur im Gebiete des zentralen Sehens.

mit und ohne Adrenalin, gibt annähernd normale Kurve. Blutcholesterin 160 mg-%, Calcium 10,6 mg-%, B<sub>1</sub>, C-Vitamingehalt 5 γ-%, bzw. 1,0 mg-% (normale Werte). Im Liquor kein B<sub>1</sub>-Vitamin, C-Vitamingehalt 0,9 mg-% (normal). Harn: spezifisches Gewicht 1023, Eiweiß, Eiter, Zucker, Urobilinogen, A-Vitamin nicht vorhanden; B<sub>1</sub>-Vitamin 16 γ-%, Tagesmenge 224 γ; C-Vitamin 1,2 mg-%, täglich 16,8 mg (normale Werte).

J. M., 16 Jahre alt, ev., ledig, Feldarbeiter. Aufgenommen am 29.1.40.

Vorgesichte. Die Krankheit begann auch bei ihm, ähnlich wie bei dem oben genannten Bruder, ungefähr um das 14. Lebensjahr herum.

Status praesens: Ziegelrote Behaarung. Die Achsen der Augenspalten bilden einen Winkel. Geruch normal. Visus: Auf dem einen Auge in 4 m Fingerzählen, — 0,75 D sph. 5/12; auf dem anderen 5/25, mit — 1 D Zylinder im Vertikalen 5/12. Im Augenhintergrunde nur zerstreute Pigmentkörnchen; auf Grund des Befundes bei dem Bruder ist aber anzunehmen, daß sich der Zustand wahrscheinlich auch ähnlich entwickeln wird: Degeneratio pigmentosa retinae o. u. Sehfeld: konzentrische Einengung von ungefähr 20—30°, rot wird im Punkt des zentralen Sehens gesehen. Augenbewegungen nach allen Richtungen frei, kein Nystagmus, optokinetischer Nystagmus gleichmäßig. Pupillen i. O. VIII. Gehirnnerv: hört lautes Reden nur knapp an dem Ohr, Rinné positiv. Das Hören von C 4 ist mit 25 Sek.

verkürzt. Vestibularisfunktion erhalten. Seitens der Gehirnnerven sonst kein pathologischer Befund. Motorik: Körper- und Kopfhaltung, Gang, Tonus, Koordination, cerebellare Motorik normal, Sehnen- und Periostreflexe an den oberen und unteren Extremitäten erhalten. Kein Klonus, bzw. pathologischer Reflex. Protopathische, epikritische Sensibilität intakt. *Binet-Simon-Prüfung* gibt ein Intelligenzalter von ungefähr 10 Jahren (slowakische Muttersprache).

Liquor: Zellzahl 3/3. Gesamteiweiß 22 mg-%. Eiweißreaktionen negativ, kolloidale Kurven normal, Wa.R. im Blute, wie auch im Liquor negativ. Liquor-C-Vitamingehalt normal. Vegetative Prüfungen (Atropin, Pilocarpinversuch) geben keine verwertbaren Resultate. Im Liquor kein A, kein B<sub>1</sub>-Vitamin, C-Vitamingehalt normal (1,4 mg-%). Encephalographie: Auf einer AP-Aufnahme erweisen sich die Konturen des linken Seitenventrikels leicht erweitert; dasselbe ist auch auf der PA-Aufnahme ersichtlich. Verwertbare Abweichungen sind aber nicht vorhanden. Im Harn: B<sub>1</sub>-Vitamin 32 γ-%, Tagesmenge 352 γ, C-vitamingehalt

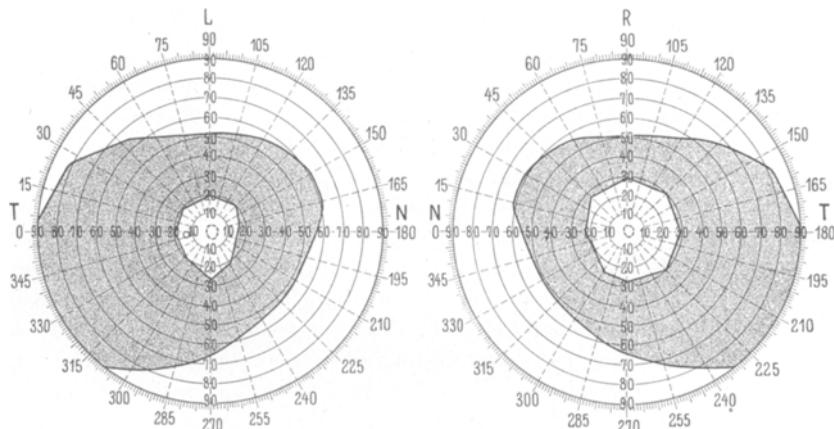


Abb. 2. Das Sehfeld des jüngeren Bruders (J. M.): ausgesprochene konzentrische Einengung, rotes Farbensehen (punktierter Linie) nur im Gebiete des zentralen Sehens.

0,8 mg-% (normal), A-Vitamin nicht vorhanden. Spezifisches Gewicht des Harnes 1026, Eiweiß, Zucker, Eiter, Urobilinogen-R. negativ. Blutcholesterin 204 mg-%, Calcium 11,0 mg-%, B<sub>1</sub>-Vitamingehalt 6 γ-%, C-Vitamingehalt 1,2 mg-%. Blutzucker 87 mg-%, Zuckerbelastungskurve (100 g Dextrose) mit und ohne Adrenalin normal.

Bezüglich der Entstehung der Krankheit ist bei den Geschwistern Homochronie erkennbar. Konsanguinität war in der Aszendenz nicht nachzuweisen. Aus der Familienanamnese verdient hervorgehoben zu werden, daß bereits vor 60 Jahren in Laienkreisen (Erdarbeiter) mit Darreichung gekochter Leber und mit Leberextrakt-Augenumschlägen Erfolge zu verbuchen waren; so heilte die Hemeralopie des väterlichen Großvaters infolge dieser Behandlungsart aus. Neuestens experimentierten nämlich *Karsten-Takahasi* auf Grund von Forschungsergebnissen bei Leberläsionen mit einem aus Froschleber gewonnenem Vitamin erfolgreich. In der Familie der Probanden trat die mit Hemeralopie beginnende Retinitis pigmentosa, das Schwerhören, die Imbezillität und die

Rothaarigkeit laut unserer bisherigen Untersuchungen bei 3 Mitgliedern einer Filialgeneration und bei dem väterlichen Großvater in homochroner Weise auf. Es besteht eine Ähnlichkeit mit der *Bardet-Biedl*-schen cerebralen Adipositas, die auch (recessiv) vererblich ist. Diese Krankheit wird auch durch Retinitis pigmentosa, Schwachsinn und Beginn in jüngeren Jahren charakterisiert. Unsere Fälle unterscheiden sich aber scharf von dieser Form durch das Fehlen der Adipositas, der schweren Dysplasie, der Schädelanomalien und endlich der Genitalatrophie.

Die reine Hemeralopie vererbt sich, laut den Familienforschungen von *Waardenburg*, zumeist in dominanter Weise, nur ein kleinerer Teil in recessiver Art. Die mit Myopie kombinierte Form zeigt einen recessiven, geschlechtsgebundenen Erbgang. Die Retinitis pigmentosa wurde schon von *Donders* als eine hereditäre Erkrankung angesehen; diesbezüglich konnte *Bell* 366 Familienstammbäume aus der Literatur zusammenstellen. Konsanguinität kommt häufig vor. Die Verteilung auf Frauen und Männer war annähernd gleich. Der Großteil der Erkrankung vererbt sich recessiv; nur ein unbedeutender Bruchteil zeigt einen geschlechtsgebunden-recessiven Erbgang. Der Anteil des männlichen Geschlechtes beträgt nach *Leber* 75%; *Scheurlen* fand in der Geschwisterschaft der Probanden  $23,25 \pm 2,4\%$  Kranke. Die Pigmententartung der Netzhaut nimmt von der Stäbchenschicht ihren Ursprung; sie stellt eine mit degenerativer Atrophie der spezifischen Parenchymelemente und Hyperplasie des Pigmentepithels, mit Wucherung des Gliagewebes und Hyalinisation der Gefäße einhergehende Erkrankung dar, in deren klinischem Bilde neben der lange Zeit hindurch erhaltenen bleibenden zentralen Sehschärfe die konzentrische Sehfeldeinengung, das ringförmige Skotom und endlich die Hemeralopie eine wichtige Rolle spielen. Die Diagnose wird durch die Anwesenheit der den Knochenzellen ähnlichen Pigmentflecken im Augenhintergrund gesichert, obzwar Ausnahmsformen (sogar unter den Mitgliedern ein und derselben Familie) möglich sind, die ohne Pigmentveränderung einhergehen und als Fälle einer Retinitis punctata albescens bekannt sind (s. auch die pigmentlose tapeto-retinale Degeneration).

Die aus der mangelhaften Entwicklung des *Cortischen* Apparates und des *N. cochlearis* stammende hereditäre Schwerhörigkeit mendelt laut den Forschungen von *Albrecht*, *Nager* und anderen zumeist in monohybrid-dominanter Weise. Bei der recessiv erblichen hereditären Taubstummheit fand *O. Mayer* im Labyrinth teilweise durch eine abnorme Keimvorstufe, teilweise durch Dyskrinose bedingte Veränderungen vor. *Ewald* supponiert bei der hereditären Schwerhörigkeit das Bestehen einer Entartung in den Zentren des Hörens und Sprechens, *Alexander* hingegen nebst fehlerhafter Entwicklung auch das Vorliegen einer Dysthyreose.

Die sog. kongenitale juvenile Innenohrschwerhörigkeit kann verschiedene Grade erreichen; es ist auch möglich, daß zwar der zur Aufnahme der menschlichen Sprache notwendige b<sup>1</sup>—g<sup>2</sup> Tonraum gut

perzipiert wird, jedoch höher und tiefer in der *Bezold'schen Tonleiter* breitere oder schmälere Tondefekte sich zeigen. *Itard*, der Schöpfer der Heilpädagogik, unterschied der Differenzierung des Wortes und der Vokalität entsprechend 5, noch heute gebräuchliche Stufen.

Die Erblichkeit der Imbezillität bedarf wohl nach den Inke-, Zero-, Markus- usw. Familien keines besonderen Beweises. Laut *Reubner* wurde im Falle eines schwachsinnigen Ehegatten unter 2013, aus 300 Familien stammenden Kindern 22 % imbezill. Die Erbprognose verschlechtert sich in bezug auf die Nachkommenschaft ganz beträchtlich durch das häufige Vorkommen des „assortative matin“, d. h. durch die Bevorzugung des eigenen intellektuellen Standards bei der Gattenwahl. Laut *Davenport* und *Danielsen* teilen die Nachkömmlinge aus Ehen von Imbezillen mit normalen Ehegatten in 50 % die Eigenschaften ihrer Eltern; dies schließt den einfachen dominanten Erbgangstyp vollkommen aus. Bei Ehen vor zwei imbezillen Individuen werden nur  $\frac{3}{4}$  aller Kinder schwachsinnig; dies letztere entspricht nicht dem einfachen recessiven Erbgang. *F. Lenz* möchte in schwereren Fällen den recessiven, in leichteren den dominanten Modus annehmen. Er selbst betont die „polymere“ Bedingtheit den intellektuellen Fähigkeiten. *Rüdin* rechnet bei der Vererbung der Oligophrenien mit Verschiedenartigkeiten der Genotypen. Beziiglich des Erbganges der menschlichen Haarfarbe verweise ich auf die literarische Datensammlung von *E. Fischer*. Laut unseren heutigen Kenntnissen bestimmt die Erbrichtung der Haarfarbe wahrscheinlich eine multiplexe Allelie (mit zähligen, feingestuften Homozygot-Erbdeterminanten) gerade so, wie die Zugehörigkeit zu einer der Blutgruppen. Die rote Farbe — mit diffusem Pigment — besitzt einen solchen erblichen Faktor, der sich den Faktoren anderer Farben gegenüber dominant verhält.

### Zusammenfassung.

Familiäres Vorkommen von mehrererlei — durch erbliche Anlage bedingten — Erkrankungen: 3 Brüder litten an mit Hemeralopie beginnender Retinitis pigmentosa, erblicher Schwerhörigkeit und Oligophrenie, ihre Haarfarbe war rot; die Hemeralopie bestand auch beim väterlichen Großvater. Man kann annehmen, daß es sich entweder um verschieden starke in verschiedene Richtungen gehende Manifestationen eines Gen handelt, oder daß das Bild auf dem Zusammenwirken mehrerer Gene beruht. Eine Entscheidung zwischen diesen Möglichkeiten kann nicht getroffen werden.