

Eine neue x-chromosomale Muskeldystrophie.

Von

P. E. BECKER und F. KIENER.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 22. März 1955.)

Die Dystrophia musculorum progressiva (Erb) ist heterogen. Bisher sind 3 verschiedene Arten von Muskeldystrophie bekannt, von denen die eine dominant autosomal, die andere recessiv autosomal und die dritte recessiv x-chromosomal erblich ist*. Die Klinik der 3 Arten ist verschieden hinsichtlich des Erkrankungsalters, der Lokalisation des dystrophischen Prozesses im Beginn, der Dauer des Verlaufs, des Ausprägungsgrades und des Vorliegens von Pseudohypertrophie. Sie unterscheiden sich außerdem im Vorkommen oder Fehlen von Knochen- und Fett-dystrophie. Die klinischen Unterschiede waren in den vergangenen 70 Jahren bei der Benennung von „Unterformen“ maßgebend. Diese Versuche einer Einteilung nach klinischen Symptomen haben heute, nachdem die Genetik der Muskeldystrophien weitgehend geklärt ist, nur noch historisches Interesse.

Die bisher bekannten Arten der Dystrophia musculorum progressiva.

Bei der dominanten autosomalen Art^{1, 2, 3, 16} beginnt das Leiden zwischen dem 7. und 27. Lebensjahr, ein früheres oder späteres Erkrankungsalter ist sehr selten. Die Schultergürtel- oder die Gesichtsmuskulatur ist zuerst betroffen und der dystrophische Prozeß ergreift, wenn die Krankheit fortschreitet, die Arm-, Rumpf-, Beckengürtel- und Beinmuskulatur, wobei bestimmte Muskeln bevorzugt sind. Nicht selten ist die Muskeldystrophie asymmetrisch ausgeprägt. Pseudohypertrophie kommt vor. Der Verlauf ist, verglichen mit dem der anderen Arten, langsam und gutartig; langdauernde Stillstände werden häufig beobachtet, und die Kranken werden relativ selten gehunfähig. Viele sind bis ins späte Alter berufsfähig, und die Lebenserwartung ist durch das Leiden nicht erheblich herabgesetzt. Die durchschnittliche Kinderzahl der Kranken bleibt nur wenig hinter der der Bevölkerung zurück⁴.

Bei der recessiven autosomalen Muskeldystrophie^{1, 2, 3, 12} beginnt das Leiden zwischen dem 2. und 40. Lebensjahr; späteres Erkranken ist sehr

* Die periphere Form (BATTEN, GOWERS), die neuerdings von WELANDER ausführlich beschrieben ist und die oculäre Form (KILOH und NEVIN) sollen hier außer Betracht bleiben.

selten. Die Muskeln des Beckengürtels und der Beine sind zuerst betroffen, später werden auch die Muskeln des Rumpfs, des Schultergürtels und der Arme dystrophisch, während die Hals- und Gesichtsmuskeln nur selten und dann geringgradig beteiligt sind. Pseudohypertrophie der Waden-, Gesäß- und Oberschenkelmuskulatur ist häufig, andere Muskeln sind seltener pseudohypertrophisch. Kontrakturen kommen häufig vor, Spitzfüße sind oft schon in einem frühen Stadium des Leidens vorhanden. Eine Dystrophie der Knochen ist in einzelnen Fällen festgestellt worden, und manchmal ist auch die Trophik des Fettgewebes gestört. Der Verlauf ist durchschnittlich schneller als bei der dominanten Art, aber manche Kranke bleiben auch Jahrzehntelang gehfähig. Die durchschnittliche Lebenserwartung ist herabgesetzt und die durchschnittliche Kinderzahl der Kranken ist beträchtlich geringer als die der Bevölkerung.

Die Kranken der recessiven x-chromosomalen Art^{1, 2, 3, 14, 15} sind am schwersten betroffen. Das Leiden tritt fast nur im männlichen Geschlecht auf. Es beginnt innerhalb der ersten 3 Lebensjahre, selten 1 oder 2 Jahre später. Ein Teil der Jungen hat niemals richtig laufen gelernt, bei den anderen stellt sich, nachdem sie schon laufen konnten, bald der typische watschelnde, schaukelnde Gang ein. Sie werden im Gehen unsicher, fallen über kleine Unebenheiten des Bodens, stützen sich beim Treppensteigen auf alle 4 Gliedmaßen oder ziehen sich mit den Händen am Geländer hoch, und beim Aufstehen aus dem Liegen stützen sie sich mit den Händen auf die Oberschenkel. Die Becken- und Oberschenkelmuskeln sind dystrophisch, und sehr bald, spätestens nach 3—6 Jahren, ist auch die Schultergürtelmuskulatur betroffen, was zuerst an den sogenannten „losen Schultern“ kenntlich ist. Fast sämtliche Muskeln des Schultergürtels werden ergriffen, und bald zeigt sich eine Schwäche der Halsmuskeln, und die kleinen Handmuskeln können ebenfalls atrophisch werden. Die Gesichtsmuskulatur bleibt meistens frei, aber wenn das Leiden weit fortgeschritten ist, können einzelne Kranke die Augen im Schlaf nicht mehr ganz schließen. Pseudohypertrophische Waden sind schon im Beginn festzustellen, und außerdem werden die Gesäß- und Oberschenkelmuskeln fast regelmäßig pseudohypertrophisch. Frühzeitig bildet sich eine Spitzfußkontraktur aus; später, wenn die Kranke bettlägerig sind, treten Beugekontrakturen in den Knie-, Hüft- und manchmal auch in den Ellenbogengelenken auf; Beugekontrakturen der Handgelenke sind selten. Um das 12.—15. Lebensjahr werden die Kranke gehunfähig und bettlägerig. Viele machen ein Stadium allgemeiner Verfettung durch, und manche sind dann später im Endzustand fast bis aufs Skelet abgemagert. Der Kopf kann auf dem dünnen Hals nicht mehr gehalten werden und hängt auf die Schulter. Sie sitzen in sich zusammengesunken mit deformiertem Brustkorb und kyphoskolistisch

verkrümmter Wirbelsäule. Arme und Beine wirken fast wie skeletiert mit Ausnahme der Unterschenkel, wo noch Reste der ehemals pseudohypertrophenischen Waden zu erkennen sind. Oft wird dieses Stadium nicht erreicht, weil die Kranken vorher sterben. Der Tod tritt spätestens zu Beginn des 3. Lebensjahrzehnts ein. Die Bezeichnung Muskeldystrophie kennzeichnet diese Krankheit eigentlich nicht ausreichend, denn außer der Muskulatur verfallen auch das Fettgewebe und das Skelet, vor allem die langen Röhrenknochen, einem dystrophischen Prozeß. Der Herzmuskel ist häufig mitbetroffen. Die Testes sind vielfach abnorm klein. Schwachsinn kommt vermutlich überdurchschnittlich häufig vor. Kein Kranke hat Nachkommen.

Diese schwere Krankheit ist auffallend einförmig im Verlauf und in der Ausprägung, nicht nur bei Kranken der gleichen Sippe, sondern auch bei nicht miteinander verwandten. BECKER³ hat in Baden 30 Sippen, die einen x-chromosomal Erbgang erkennen lassen mit 74 Kranken dieser Art untersucht. STEPHENS u. TYLER¹⁴ haben im Staate Utah in den USA 33 Sippen mit 63 Kranken beobachtet, und STEVENSON¹⁵ hat in Nordirland 27 Sippen mit 35 Kranken untersucht. In der Beschreibung des Krankheitsbildes und des Verlaufs stimmen alle 3 Veröffentlichungen überein. Unabhängig voneinander sind die Autoren zu dem Ergebnis gekommen, daß diese frühzeitig beginnende Muskeldystrophie mit dem ungünstigen Verlauf recessiv x-chromosomal erblich ist. Die Mutationsrate dieser Art schätzten BECKER u. LENZ⁴ in Südbaden auf rund 1:25 000, STEPHENS u. TYLER¹⁴ in Nordamerika auf rund 1:10 000 und STEVENSON¹⁵ in Nordirland auf 1:15 000—1:22 000. Wenn man die vielen möglichen Fehlerquellen derartiger Schätzungen in Betracht zieht, stimmen die Zahlen großenordnungsmäßig gut überein. Die Mutationsrate ist hoch. Kasuistische Mitteilungen von Sippen mit recessiver x-chromosomaler Muskeldystrophie sind nicht selten. Wir schätzen, daß 40 bis 50 einzelne Sippen veröffentlicht sind, in denen jedesmal mehrere Kranke in verschiedenen Familien vorkommen. Sie sind sämtlich männlichen Geschlechts, haben gesunde Eltern und sind über die Mütter miteinander verwandt. Die Muskeldystrophie verläuft bei sämtlichen Kranken so, wie wir es hier für die x-chromosomale Art dargestellt haben.

Eine neue Sippe mit x-chromosomaler Muskeldystrophie.

Vor kurzem haben wir eine neue Sippe untersucht, in der 14 männliche Kranke vorkommen. Die Sippentafel (Abb. 1) läßt auf recessiven x-chromosomal Erbgang schließen, aber das klinische Bild und der Verlauf des Leidens sind in dieser Sippe anders als bei den Kranken der bisher bekannten x-chromosomal Art. Die Angehörigen dieser Sippe sind in der bayrischen Oberpfalz ansässig. Die 5 lebenden Kranken konnten wir untersuchen, ein 6., der die Untersuchung verweigerte, ist

verdächtig, ebenfalls an beginnender Muskeldystrophie zu leiden. Über die 8 Verstorbenen haben wir eingehende Berichte bekommen, so daß sich auch bei den meisten von ihnen der Verlauf des Leidens in großen Zügen deutlich darstellt. Auch die Nichtkranken sind uns sämtlich bekannt.

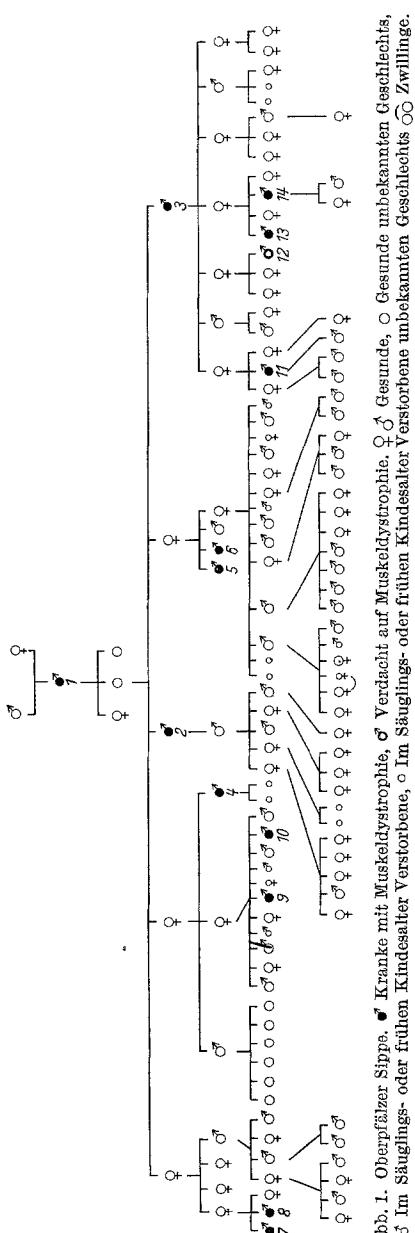
Kasuistik der Oberpfälzer Sippe.

1. Johann Simon Z., geb. 17. 9. 1793 in P. Er ist der älteste Kranke. Von ihm wird erzählt, daß er gelähmt und lange Zeit bettlägerig gewesen ist. Als Todesursache ist im Kirchenbuch zu Sch. „Altersschwäche und Lähmung“ angegeben. Er starb am 6. 7. 1865.
— Diagnose: Verdacht auf Dystrophia musculorum progressiva.

2. Josef S., geb. 13. 4. 1853 in P. Nach Aussage der Angehörigen litt er an Muskel Schwund. Als er mit etwa 22 Jahren auf die Brautschau ging, soll sein zukünftiger Schwiegervater gesagt haben: „Der gefällt mir nicht recht, ich glaub' dem fehlt im Kreuz.“ Wie sein Sohn berichtet, soll das Gehen bei ihm bald schlechter geworden sein. Er konnte nicht mehr recht arbeiten und fing an zu trinken. Es heißt von ihm, daß er sich zu Tode getrunken hat. Er war nicht lange bettlägerig und starb am 27. 2. 1887. Diagnose: D. m. p.

3. Christoph S., geb. 21. 3. 1862 in P. Mit 18 Jahren fiel seine eigentümliche steife Haltung auf. Mit 20 Jahren wurde er als Sanitäter eingezogen. Während der Dienstzeit wurde er öfters bestraft, weil er beim Aufheben von Krankenbahnen nicht rasch genug war und sich dabei nicht vorschriftsmäßig verhielt. Mit 25 Jahren heiratete er. Bald machte ihm das Gehen Schwierigkeiten, denn er fiel über Unebenheiten des Bodens. Beim Pflügen kam es mehrmals vor, daß ihn die Ochsen schleiften, nachdem er gefallen war. Später konnte er keine schweren Lasten mehr heben und keine Säcke tragen. 5 Jahre vor seinem Tode war er bettlägerig. Bis zu seinem Lebensende konnte er die Arme noch strecken und war imstande zu schreiben. Er wurde zunehmend dicker. Am 19. 12. 1919 starb er. Diagnose: D. m. p.

4. Johann Z., geb. 17. 6. 1878 in T. Er soll schon als Kind ein „Tollpatsch“ gewesen



sein. Mehrere Jahre lang hat er die Hose naß gemacht. Als Schulbub konnte er nicht so schnell wie die Kameraden laufen, und er fiel wegen seines schaukelnden Ganges auf. In der Schule lernte er schlecht und blieb mehrmals sitzen. Nach der Schulentlassung hat er in der Landwirtschaft mitgearbeitet. Erst um das 40. Lebensjahr hat sich sein Zustand so verschlechtert, daß man ihn als Arbeitskraft nicht mehr entlohte. Er ging dann als Hausierer von Dorf zu Dorf. Es kam häufig vor, daß er über Unebenheiten des Bodens stürzte, und es machte ihm dann große Schwierigkeiten, sich wieder aufzurichten. Erst nach dem 40. Lebensjahr konnte er die Arme nicht mehr recht heben. Er heiratete noch; 2 Kinder starben gleich nach der Geburt. Im letzten Lebensjahr war er noch gehfähig und nicht bettlägerig. Er starb am 25. 8. 1930 plötzlich an einer Durchfallserkrankung. Im Kirchenbuch zu N. ist als Todesursache „Rückenmarksleiden“ vermerkt. Diagnose: D. m. p.

5. Michael St., geb. 1. 8. 1880 in K. Schon in der Volksschule fiel er im letzten Jahr durch seine steife Haltung auf, und als er die Fortbildungsschule besuchte, schaukelte er beim Gehen auf eigentümliche Weise mit dem Oberkörper. Mit 20 Jahren war das Leiden so weit fortgeschritten, daß er nicht mehr zum Militärdienst eingezogen wurde. In den folgenden Jahren fiel er häufig und konnte deshalb nicht mehr pflegen. Die Kraft in den Armen ließ nach, das Mähen ging ihm nicht mehr von der Hand, und das Dreschen mit dem Flegel fiel ihm schwer. Beim Ankurbeln von Maschinen legte er sich mit dem Gewicht seines Oberkörpers auf die Kurbel. 1907, als der Hof, den er eigentlich erben sollte, der Schwester übergeben wurde, konnte er nur noch leichte landwirtschaftliche Arbeiten wie Streurechen, Astholz zerhacken, Rüben hacken usw. machen. 1921 war er immer noch imstande, diese leichten Arbeiten zu verrichten. Er sah „gut genährt“ aus, ging mit hohlem Kreuz, schaukelte stark, fiel häufig und konnte sich nur mit großer Mühe an einem Stuhl oder an einer Bank hochziehen und aufrichten. Die Fußspitzen standen nach unten. Bald konnte er sich nicht mehr selbst rasieren. Trotz seiner Invalidität war er guter Dinge und äußerte gelegentlich sein Interesse an Frauen. Erst 1928 verschlechterte sich sein Zustand, so daß er die Treppe zu seinem Schlafraum nicht mehr hinaufsteigen konnte und getragen werden mußte. 3 oder 4 Monate vor seinem Tode war er bettlägerig. Er wurde zunehmend magerer, die Arme waren schließlich nur noch Haut und Knochen und beim Umbetten fiel das Abstehen der Schulterblätter auf, hinter die man die ganze Hand schieben konnte. Er starb am 1. 5. 1929 an „Lungenverschleimung“. Diagnose: D. m. p.

6. Johann St., geb. 30. 6. 1882 in K. Er war aufgeweckt und überdurchschnittlich begabt; auf Anregung des Pfarrers sollte er studieren. Aber schon in der Volksschule fiel der „steife Gang“ auf, und als er die Fortbildungsschule besuchte, war das Schaukeln beim Gehen schon sehr ausgeprägt. Wie sein Bruder Michael so wurde auch er nicht zum Militärdienst eingezogen. Früher als beim Bruder ließ bei ihm die Kraft nach. Als er mit 28 Jahren mit dem Vater und Bruder nach K. zog, führte er den beiden den Haushalt, da er nicht mehr in der Landwirtschaft arbeiten konnte. Am 11. 11. 1918 starb er nach kurzem Krankenlager an einer Grippe. — Diagnose: D. m. p.

7. Georg V., geb. 14. 1. 1899 in Sch. Er besuchte die Volksschule und später das Gymnasium. Mit 18 Jahren wurde er zum Militär eingezogen und machte die letzten Monate des 1. Weltkrieges als Infanterist an der Front mit. Nach der Entlassung zeigte sich eine Schwäche in den Beinen, die man auf den Kriegsdienst zurückführte. Er studierte Theologie und sollte 1925 die Priesterweihe erhalten. Der Bischof wies ihn jedoch zurück, weil er keine dem Zeremoniell entsprechende Kniebeuge machen konnte. Damals war das Leiden noch so gering ausgeprägt, daß seine Kameraden nichts davon wußten. Da er zur Priesterweihe nicht zugelassen wurde, war er eine Zeitlang Hilfslehrer und arbeitete im Büro. 1929 und 1930 legte er

häufig den Weg von 6 km zum Arbeitsplatz zu Fuß zurück. Damals war der Gang schaukelnd. Beim Aufrichten aus gebückter Haltung tat er sich ziemlich schwer, er stützte sich mit den Händen auf die Oberschenkel. Zu jener Zeit waren auch die Arme schon deutlich betroffen. Er vermeidet körperliche Arbeit, weil er leicht fiel und dann nur mühsam wieder aufstehen konnte. In der Folgezeit bekleidete er noch für viele Jahre eine Bürostelle, und während des letzten Krieges war er an die Gemeindekanzlei eines 1 km entfernt gelegenen Orts verpflichtet, der Weg dorthin fiel ihm schwer. Er fing an zu kränkeln und wurde immer dicker. 1943 starb er an einer Lungentuberkulose im Krankenhaus in A. — Diagnose: D. m. p.

8. Josef V., geb. 15. 9. 1901 in Sch. Schon während der letzten Volksschuljahre fing J. an, beim Gehen zu schaukeln, und er war im Laufen merklich behindert. In der Schule kam er gut mit. Dann arbeitete er in der Landwirtschaft des Vaters, wo ihm das Gespannführen schwer fiel. Es kam häufig vor, daß er beim Ackern fiel und von den Kühen geschleift wurde. Wegen seiner körperlichen Unbeholfenheit wurde er von seinem Vater, der als ein „grober Kerl“ geschildert wird, bisweilen geschlagen, auch als er schon großjährig war. Nachdem er größere landwirtschaftliche Arbeiten nicht mehr verrichten konnte, half er im Haus, knüpfte Strohbänder, hackte Holz, schnitt Futter und putzte das Vieh; allerdings konnte er nicht viel heben und tragen. Als der Vater gestorben war, kam er 1945 in das Bürgerspital in Sch., da er fast gehunfähig war. Die Arme konnte er nur mühsam heben, und die Schulterblätter traten dabei heraus, er war recht mager. 1950, ein Jahr vor seinem Tode, wurde er auffallend dick. Er konnte, wie die Schwester, die ihn pflegte, mitgeteilt hat, die Beine nicht mehr strecken, weder in den Kniegelenken noch in den Hüften, und die Füße standen der Schilderung nach in Supinationsstellung. Die Waden waren nicht auffallend dick. Auch in der letzten Zeit war er noch imstande zu schreiben. Aber beispielsweise fiel ihm das Rasieren schwer; er mußte dabei beide Ellenbogen aufstützen. Im letzten Jahr ließ das Sehvermögen nach, und er starb am 1. 3. 1952 an einer Pleuritis, wahrscheinlich tuberkulöser Art. — Diagnose: D. m. p.

9. Josef R., geb. 9. 9. 1909 in W. Er war bis zum 12. Lebensjahr nicht ernstlich krank. Mit 13 Jahren kam er beim Wettkampf mit Schulkameraden nicht mehr mit. Mit 16 Jahren mußte er sich beim Treppensteigen am Geländer halten und ein wenig hochziehen. Etwas später konnte er sich in der Kirche aus der Kniebeuge nur mühsam aufrichten. Mit 18 oder 19 Jahren verspürte er noch keine Schwäche in den Armen, er konnte noch kräftig Holz hacken, aber in den folgenden Jahren wurden auch die Arme schwächer. Seit 5 Jahren kann er nur mühsam laufen. Jetzt sitzt er meistens im Rollstuhl und ohne Hilfe kann er nicht mehr aufstehen. Wenn man ihn stützt, kann er mit einem Stock noch ein paar Schritte gehen. Im Bett kann er sich nicht mehr allein von einer Seite auf die andere drehen.

Befund: Er sitzt mit hohlem Kreuz im Rollstuhl. Der Schädel ist auffallend breit. Die Lippen scheinen etwas verdickt und gewulstet zu sein, aber die Funktion der mimischen Muskulatur ist nicht gestört. Die Halsmuskeln, besonders die Sternocleidomastoidei, sind deutlich geschwächt. Die Schultern hängen nach vorn, und die Schulterblätter stehen vom Brustkorb ab, der in den Flanken auffallend weit ist. Die Arme hängen, der re. kann mit Mühe bis zur Horizontalen erhoben werden, der li. nicht. Beide Arme werden mit geringer Kraft im Ellenbogengelenk gebeugt und gestreckt; auch in den Handgelenken geht die Beugung und Streckung nur mit geringer Kraft vor sich, die passive Streckung ist ebenfalls eingeschränkt. Supination und Pronation ist aktiv noch mit geringer Kraft möglich. Von den Pectorales sind nur noch einzelne Stränge der sternoclavicularen Partie erhalten; die Deltoiden sind noch relativ gut ausgebildet. Die Oberarmmuskulatur ist weitgehend atrophisch, während die Unterarmmuskeln etwas besser erhalten sind, die Strecker sind mehr als die Beuger betroffen. Die kleinen Handmuskeln sind ebenfalls atro-

phisch, die Daumenballen sind abgeflacht, und die Finger können nur mit geringer Kraft gespreizt und aneinandergelegt werden. Die Muskeln des Schultergürtels sind mit Ausnahme der Infraspinati weitgehend geschwunden, diese sind auffallend dick und liegen kissenartig den Schulterblättern auf. Die Rückenstrekker und die Bauchmuskeln sind ebenfalls erheblich geschwächt. Die Beine sind in den Hüften in Beuge- und Abdunktionsstellung kontrahiert und können nicht mehr ganz gestreckt werden. In den Kniegelenken ist eine leichte Beugekontraktur vorhanden, und die Füße stehen in Spitzfußstellung. Die Gesäßmuskulatur ist stark atrophisch, die Funktion des Iliopsoas fällt auf beiden Seiten völlig aus, die Oberschenkelmuskeln sind weitgehend geschwunden und ein Muskelrelief ist nicht mehr zu erkennen. Die Oberschenkelknochen sind von einem teigig festen Gewebe umhüllt. Die Waden sind besser erhalten, auch sie fühlen sich prall, unelastisch an. Geringe Beuge- und Streckbewegungen der Zehen sind aktiv noch möglich. Sämtliche Sehnen- und Periostreflexe und die Bauchdeckenreflexe fehlen. — Die Haut der Unterschenkel ist cyanotisch verfärbt, und die Füße sind von den Knöcheln an unförmig und ödematos geschwollen. Das Genitale ist klein, von infantiler Bildung, und die Hoden sind kaum mandelkerngroß. Am Bauch ist ein gewisser Fettansatz. Das Herz ist nach li. verbreitert. — Diagnose: D. m. p.

10. Bartholomäus R., geb. 22.8.1916 in W. Er war „lebensschwach“, als er zur Welt kam. In der Schule blieb er 2mal sitzen, und er hat weder Lesen noch Schreiben gelernt. In seiner Kindheit hat er bis zum 16. Jahr das Vieh gehütet. Mit 13 Jahren merkte man, daß das Gehen langsamer wurde. Um diese Zeit fiel es ihm schwer, beim Dreschen die Garben zu heben. Das Gehvermögen nahm in den folgenden Jahren immer mehr ab, jetzt kann er nur noch mit Unterstützung in der Stube laufen. Wenn er hingefallen ist, was häufig vorkommt, kann er sich ohne fremde Hilfe nicht mehr aufrichten.

Befund: Die Gesichts- und die Halsmuskulatur zeigt keine Veränderungen. Der Brustkorb wirkt von vorn flach und ist in den Flanken geweitet. Die Schultern hängen nach vorn, und die Schulterblätter stehen flügelförmig vom Brustkorb ab. Vom Pectoralis sind bds. nur noch einzelne Muskelbündel der oberen Partie erhalten. Deltoideus, Serratus, Latissimus, Rhomboideus und der Trapezius in seinem unteren Teil sind beiderseits weitgehend geschwunden. Die Arme können nur mit geringer Kraft im Schultergelenk seitlich und nach vorn gehoben werden. An den Oberarmen sind von den Beugemuskeln nur noch dürrtige Stränge vorhanden, die Tricepsemuskeln sind besser erhalten. Auch die Unterarmmuskulatur ist geschwächt, aber im Vergleich mit den Oberarmmuskeln funktioniert sie noch relativ gut. Die kleine Handmuskulatur ist geringgradig betroffen, und Fingerbewegungen sind noch relativ kräftig. Die lange Rückenmuskulatur und die Bauchmuskeln sind ebenfalls atrophisch. Im Sitzen und Liegen können die Beine in den Hüft- und Kniegelenken nicht mehr aktiv bewegt werden. Die Oberschenkelmuskulatur ist fast völlig funktionsuntüchtig und es sind kaum noch Reste davon festzustellen, gleiches gilt für die Gesäßmuskeln. Die Unterschenkelmuskulatur ist etwas besser erhalten, und die Waden zeigen noch eine gewisse Rundung. Beuge- und Streckbewegungen der Füße und der Zehen sind noch mit geringer Kraft möglich. Eine leichte Spitzfußkontraktur ist ausgebildet. Die Haut der Unterschenkel und der Füße ist cyanotisch verfärbt. Er kann sich aus dem Sitzen nur mit Hilfe eines zweiten Stuhls, auf den er sich stützt, aufrichten. Beim Gehen im Zimmer tastet er sich von einem Möbel zum andern. Die Sehnen- und Periostreflexe an den Armen und Beinen fehlen. — An den inneren Organen sind keine krankhaften Veränderungen festzustellen. — Diagnose: D. m. p.

11. Hans B., geb. 11.6.1921 in G. In der Schule hat er schlecht gelernt. Die Schwester meint, daß er schon als Schulbub nicht mehr so schnell laufen konnte wie

andere Kinder, aber er selbst gibt an, erst mit 21 Jahren das Leiden bei sich bemerkte zu haben. Bei der Musterungsuntersuchung wurde nichts Krankhaftes festgestellt, er konnte jedoch, nachdem er eingezogen war, keine Kniebeuge machen, aber trotzdem war er mit 18 Jahren noch imstande 14—15 Std zu marschieren. Auch im Jahre 1943 und 1944 konnte er als Infanterist noch lange Märsche mitmachen, aber es fiel ihm schwer, sich aus gebückter Haltung aufzurichten. 1944 geriet er in amerikanische Gefangenschaft. Im Arbeitseinsatz konnte er nicht mehr schwere Lasten heben und tragen. Nachdem er im April 1946 entlassen worden war, wurde das Leiden als Wehrdienstbeschädigung anerkannt. Jetzt macht ihm das Gehen auf unebenem Boden Schwierigkeiten. Vor einiger Zeit hat er beim Abladen von Baumstämmen das Bein gebrochen, der Knochenbruch ist gut verheilt. Das Gehör hat in den letzten Jahren bds. etwas nachgelassen.

Befund: Er geht mit hohlem Kreuz, watschelnd und schaukelnd. Beim Treppensteigen zieht er sich am Geländer hoch, und beim Aufstehen aus dem Liegen stützt er sich auf die Oberschenkel. — Die Gesichtsmuskulatur ist nicht betroffen, und auch die Halsmuskeln funktionieren mit guter Kraft. Beide Schulterblätter stehen vom Brustkorb ab und erscheinen nach außen verschoben. Die Arme können mit relativ guter Kraft seitlich gehoben werden. Atrophisch sind die beiden Pectorales in ihrem sternocostalen Teil, Tricipites, Serrati, Latissimi, Rhomboidei und Trapezi in der unteren Partie. Die Kraft der Beuger an den Oberarmen ist relativ gut. Die Supination ist etwas geschwächt, die übrige Unterarm- und die kleine Handmuskulatur ist nicht betroffen. Der Brustkorb ist in den Flanken geweitet, eine Wespentaille ist angedeutet. Der Erector trunci ist betroffen; die Bauchmuskulatur funktioniert gut. Die Oberschenkelmuskulatur, vor allem die Quadricepsgruppe, ist beiderseits schwer betroffen, auch die Beuger und Adductoren haben nur geringe Kraft. Die Gesäßmuskulatur und die Iliopsoasmuskeln sind ebenfalls beiderseits atrophisch und erheblich geschwächt. Die Kraft der Unterschenkelmuskeln ist nicht beeinträchtigt, aber die Dorsalflexion des Fußes ist aktiv und passiv etwas eingeschränkt, eine Spitzfußkontraktur ist eben angedeutet. Die Waden sind auffallend dick und fühlen sich etwas derb an, sie sind pseudohypertrophisch. Eine leichte Pseudohypertrophie zeigen auch die Erect. trunci, Infraspinati und Tensores fasc. lat. Die Sehnen- und Periostreflexe an den Armen sind herabgesetzt, die Bauchdeckenreflexe sind seitengleich auslösbar, die Patellarsehnenreflexe fehlen, die Achillessehnenreflexe sind seitengleich vorhanden. An den inneren Organen sind keine krankhaften Veränderungen festzustellen. — **Diagnose:** D. m. p.

12. Eduard F., geb. 13. 10. 1932 in Sch. Er lehnte eine körperliche Untersuchung ab. Er ist Maurer von Beruf und seiner Arbeit offenbar gewachsen. Er wirkt stämmig und kräftig und behauptet gesund zu sein. Nach Ansicht seiner Verwandten hat er aber beim Gehen die charakteristische steife Haltung, mit der das Leiden in der Familie anfängt. Wir konnten ihn bei der Arbeit beobachten, und es fiel auf, daß er sich aus gebückter Haltung mit hohlem Kreuz aufrichtet. — **Diagnose:** Verdacht auf beginnende D. m. p.

13. Georg J., geb. 10. 5. 1920 in P. Er war in der Kindheit nicht ernstlich krank. Während des Krieges war er als Infanterist eingezogen und das Marschieren machte ihm keine Schwierigkeiten. 1945 geriet er in Gefangenschaft und infolge der Unterernährung nahm er erheblich an Gewicht ab, so daß er nur noch 47 kg wog. Damals bemerkte er eine Schwäche in den Beinen, die seitdem von Jahr zu Jahr zugenommen hat. Auch heute noch ist er imstande, in der Ebene ausdauernd zu gehen, aber Bergsteigen macht ihm Schwierigkeiten, und es fällt ihm schwer, einen Karren zu schieben oder schwere Lasten vom Boden zu heben. Die Kraft der Arme ist nicht beeinträchtigt. Er arbeitet als Former und muß den ganzen Tag Kohlen schaufeln.

Befund: Die Gesichtsmuskulatur ist nicht betroffen, auch die Halsmuskeln funktionieren gut. Das re. Schulterblatt steht mit der medialen Kante weiter von der Mittellinie entfernt als das li., beide stehen vom Thorax ab. An den Pectorales fehlt der untere sternocostale Teil. Die Serrati, Rhomboidei und Latissimi sind geschwächt. Die Infraspinati sind besonders kräftig gebildet (Pseudohypertrophie). Die Ober- und Unterarmmuskulatur ist für einen körperlich Arbeitenden nicht sehr stark entwickelt, aber sichere Atrophien sind nicht nachzuweisen. Die kleine Handmuskulatur ist kräftig, die Rücken- und Bauchmuskulatur ist nicht betroffen. Die Gesäßmuskeln sind atrophisch, die Iliopsoasgruppe funktioniert noch relativ gut, jedenfalls können die Beine einzeln im Liegen gehoben werden. Die Oberschenkel sind dünn, und die Muskulatur ist, vor allem was die Quadricepsgruppe betrifft, deutlich atrophisch. Er kann nur 3 Kniebeugen ausführen, dann ermüdet er. Die Unterschenkel- und Fußmuskulatur ist nicht beeinträchtigt. Beim Gehen hält er sich auffallend steif und schaukelt in den Hüften. Die Reflexe sind sämtlich regelrecht auslösbar. Diagnose: D. m. p.

14. Albert J., geb. 30. 4. 1926 in P. Er war als Kind niemals ernstlich krank, vor 4 Jahren Leistenbruchoperation re. Mit 18 Jahren beim Militär hat er zum erstenmal bemerkt, daß er nicht mehr so schnell wie die Kameraden laufen konnte. Wenn er jetzt versucht schnell zu laufen, stellen sich nach einiger Zeit Schmerzen in den Muskeln der Oberschenkel ein. Er kann auch heute noch stundenlang gehen, aber er meint, rascher als früher zu ermüden. Nach längerem Radfahren stellen sich bei ihm vorzeitig Ermüdungserscheinungen ein.

Befund: Die Gesichts- und Halsmuskulatur ist frei. Die Schulterblätter stehen mit der medialen Kante etwas vom Thorax ab. Vom Pectoralis fehlt bds. der sternocostale Teil. Die Funktion der Latissimi und Serrati scheint etwas geschwächt zu sein. Atrophien sind im Bereich der Schultergürtelmuskeln und an den Armen sonst nicht sichtbar. Die Sehnen- und Peristreflexe der Arme sind schwach, aber seitengleich auslösbar. Die Gesäßmuskulatur ist auffallend dürrtig, und die Oberschenkelmuskeln sind ebenfalls nicht sehr kräftig, sie kontrastieren gegenüber den stark ausgebildeten Waden. Nach 3 Kniebeugen ermüdet er; auch beim Heben der Beine im Liegen tritt rasch Ermüdung auf. Die Bauchdeckenreflexe sind beiderseits vorhanden, und die Patellar- und Achillessehnenreflexe sind in mittlerer Stärke auslösbar. Beim Gehen schaukelt er ein wenig in den Hüften. — Diagnose: D. m. p.

In der Oberpfälzer Sippe tritt das Leiden zwischen dem 12. und 25. Lebensjahr auf. Die Betroffenen fallen anfangs dadurch auf, daß sie sich beim Gehen „steif halten“ und etwas in den Hüften schaukeln. Aus gebückter Haltung richten sie sich mit geradem Rücken oder gar mit hohlem Kreuz auf. Sie können nicht mehr so schnell laufen wie andere, aber meistens vergehen Jahre, bis der Gang deutlich langsamer wird und sich vorzeitige Ermüdungserscheinungen einstellen. Schließlich fangen sie an, über kleine Unebenheiten des Bodens zu stolpern, das Bergaufgehen ist erschwert und beim Treppensteigen ziehen sie sich am Geländer hoch. In diesem Stadium stellt man bei der Untersuchung eine Atrophie der Gesäßmuskulatur und der Muskeln am Oberschenkel, besonders des Quadriceps, fest. Der Iliopsoas ist geschwächt. Die Waden sind kräftig entwickelt und oft pseudohypertrophisch. Eine Schwäche in den Armen kommt später, im allgemeinen 5—10 Jahre nachdem erstmals eine Abnahme der Kraft in den Beinen bemerkt worden ist, hinzu. Das Heben von Lasten ist erschwert, der Kranke kann beispielsweise bei der Ernte nicht

mehr die Getreidegarben mit der Heugabel auf den Wagen laden. Schließlich geht auch das Mähen nicht mehr, und Holzhacken ist nicht mehr möglich. Bei der Untersuchung fällt auf, daß die Schulterblätter mit der medialen Kante vom Brustkorb abstehen, und es findet sich eine Atrophie des sternocostalen Teils der Pectorales. Die Serrati, Latissimi, Rhomboidei und meistens auch die untere Partie der Trapezi sind geschwächt (Abb. 2a und b).

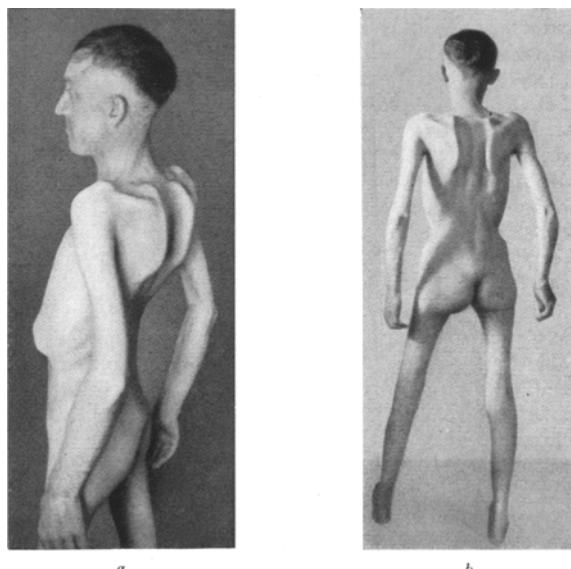


Abb. 2a und b. Kranker Nr. 10 aus der Oberpfälzer Sippe.

Im fortgeschrittenen Stadium stützen sich die Kranken beim Aufrichten aus der Kniebeuge mit den Händen auf die Oberschenkel, und wenn sie am Tisch sitzen, erheben sie sich, indem sie den Oberkörper über den Tisch legen und sich dabei mit den Händen auf die Tischplatte stützen. Später können sie sich, wenn sie gefallen sind, nur noch an einem Stuhl- oder Tischbein emporziehen, und schließlich sind sie nicht mehr imstande, sich ohne fremde Hilfe vom Boden zu erheben. Sie gehen mit hohlem Kreuz, watschelnd und schaukelnd und brauchen für die Hände eine Stütze. Die Gesichtsmuskulatur bleibt im allgemeinen verschont, nur in einem Fall (9) schienen uns die Lippen etwas pseudohypertrophisch zu sein. Von den Halsmuskeln sind im späteren Stadium die Sternocleidomastoidei betroffen. Die Schultern hängen und treten immer mehr nach vorn, so daß die obere Partie der Brust muldenförmig erscheint. Die Schulterblätter stehen flügelartig vom Brustkorb ab, der in den Flanken geweitet ist. Auf diese Weise und infolge Atrophie der

Bauchmuskeln kommt die sogenannte „Wespentaille“ zustande. Von den Schultergürtelmuskeln sind schwer atrophisch die Pectorales, besonders in ihrem unteren Teil, Latissimi, Rhomboidei, Serrati und Trapezi, letztere in der unteren und mittleren Partie. Weiterhin sind die Deltoidei, Bicipites, Brachioradiales und Tricipites betroffen. Die Muskeln der Unterarme bleiben längere Zeit verschont, von ihnen erkranken zuerst die Supinatoren und die Strecker der Hand. Später kommen auch

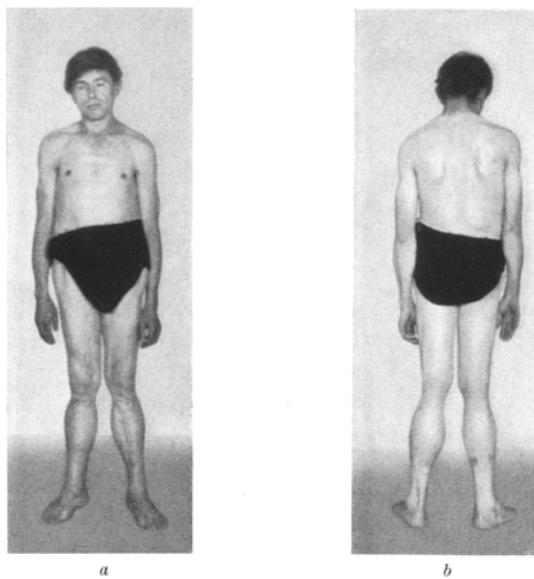


Abb. 3a und b. Kranker Nr. 11 aus der Oberpfälzer Sippe.

die übrigen Unterarmmuskeln in mäßigem Grade hinzu, und im Endstadium werden vermutlich regelmäßig auch die kleinen Handmuskeln dystrophisch. Die langen Rückenstrecker werden ebenfalls schwächer. Wenn das Leiden schon längere Zeit besteht, sind die Gesäßmuskeln weitgehend geschwunden, und die Iliopsoasmuskeln funktionieren kaum noch. Die Oberschenkel sind dünn, besonders schwer ist die Quadricepsgruppe betroffen, die Beuger und die Adductoren sind ebenfalls schwer atrophisch. Im späten Stadium sind kaum noch Reste der Oberschenkelmuskeln festzustellen. Erst nach längerer Dauer des Leidens werden an den Unterschenkeln die Tibiales und Peronei und die Extensoren dystrophisch, die Wadenmuskulatur bewahrt lange Zeit ihre Form, sie ist pseudohypertrophisch und dann entsteht das charakteristische Bild der relativ dicken Waden, die gegenüber den dünnen Oberschenkeln kontrastieren. Die kleinen Fußmuskeln bleiben lange erhalten, im Endstadium verfallen auch sie dem dystrophischen Prozeß (Abb. 3a und b).

Pseudohypertrophie beobachteten wir außer an den Waden bei einem Kranken (11) am Tensor fasc. lat., Erector trunci und an den Infraspinati und bei einem anderen (9) nur an den Infraspinati. Kontrakturen stellen sich, mit Ausnahme der Spitzfüße, die sich nach einiger Dauer allmählich ausbilden, erst spät bei Gehunfähigkeit ein. Wenn die Kranken anfangen bettlägerig zu werden, treten Beugekontraktur in den Knie- und Hüftgelenken auf. Eine geringe Beugekontraktur der Handgelenke konnten wir in einem Fall (9) feststellen. 25—30 Jahre nach Beginn des Leidens oder noch später werden die Kranken gehunfähig. Von 2 schon verstorbenen Kranken erfuhren wir, daß sie kurz vor dem Tode auffallend dick wurden und bei einem stellten wir Hypogenitalismus fest.

Andere Sippen mit der späten und gutartigen x-chromosomalen Muskeldystrophie.

Eine ähnliche Sippe wie die aus der Oberpfalz mit späterem Erkrankungsalter und gutartigem Verlauf haben KOSTAKOW u. DERIX⁹ schon 1937 und dann noch einmal DERIX⁶ 1938 beschrieben, ohne ihre Sonderstellung deutlich erkannt zu haben*. In ihrer Sippe aus der Gegend von Bonn sind 14 Kranke und ein Verdachtsfall, ebenfalls sämtlich männlichen Geschlechts. Die Eltern sind gesund, und die Kranken in den verschiedenen Familien sind über die Mütter miteinander verwandt. Der Erbgang ist recessiv x-chromosomal (Abb. 4). Bei 2 Kranken begann die Muskeldystrophie mit 17 Jahren, bei 1 mit 13, bei 3 mit 12, bei 1 mit 10, bei 2 mit 7, bei 1 mit 5 und bei 1 mit 4 Jahren. 3 waren 2 oder 3 Jahre alt, als sich die ersten verdächtigen Störungen zeigten. Bei einem Kranken geht das Erkrankungsalter aus dem Text nicht hervor. Ein Kranke starb mit 31 Jahren, ein anderer verübte mit 20 Jahren Suicid und der älteste wurde 73 Jahre alt. Die anderen lebten zur Zeit der Untersuchung noch. Den Altersaufbau der Kranken zeigt Abb. 6. Krankheitsbild und Verlauf, soweit beides aus dem Text hervorgeht, gleichen denen der Oberpfälzer Sippe.

Eine weitere Sippe mit x-chromosomal Erbgang und gutartiger Muskeldystrophie hat GUMMERSBACH⁷ 1952 mitgeteilt**. Die Sippe Tenbergen stammt aus Wesel. Die 15 Kranke sind sämtlich männlichen Geschlechts und über die Mütter, die selbst gesund sind, miteinander verwandt (Abb. 5). Bei 11 Kranke begann das Leiden in den ersten Schuljahren, bei 3 um das 18. Lebensjahr und bei 1 erst im 3. Lebensjahrzehnt. Einer der Kranke ist mit 72 Jahren verstorben, die anderen

* Auf die Sonderstellung dieser Sippe innerhalb der x-chromosomal Art hat P. E. BECKER 1953⁸ hingewiesen.

** Auf diese Veröffentlichung hat uns Herr Dozent Dr. ERBSLÖH aufmerksam gemacht.

lebten zur Zeit der Untersuchung noch. Die Lebensalter gehen aus der Tabelle hervor. Bei 6 Kranken war auch die Schultergürtelmuskulatur betroffen, wobei 10—35 Jahre zwischen dem Beginn des Leidens an der Beckengürtel- und Beinmuskulatur und dem Übergreifen auf den Schultergürtel liegen. Bei diesen Kranken waren mit einer Ausnahme die Schultergürtel- und Armmuskeln nicht schwer betroffen.

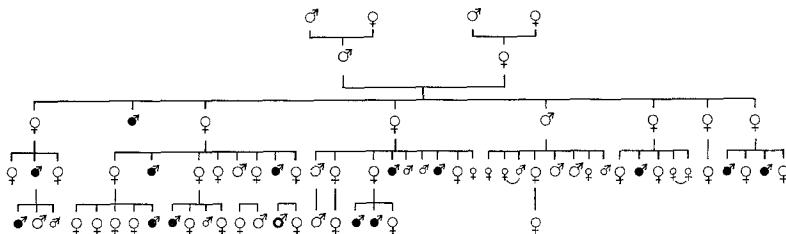


Abb. 4. Bonner Sippe (nach DERIX).

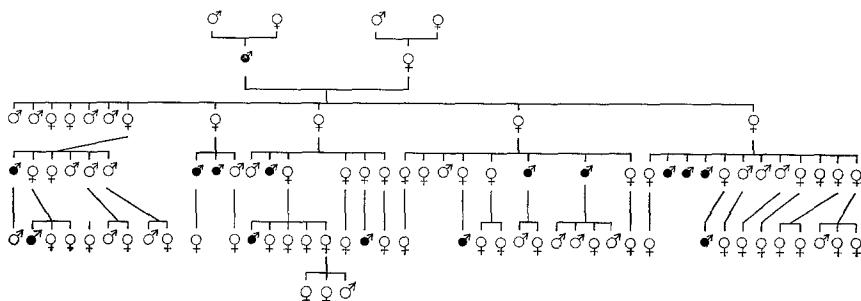
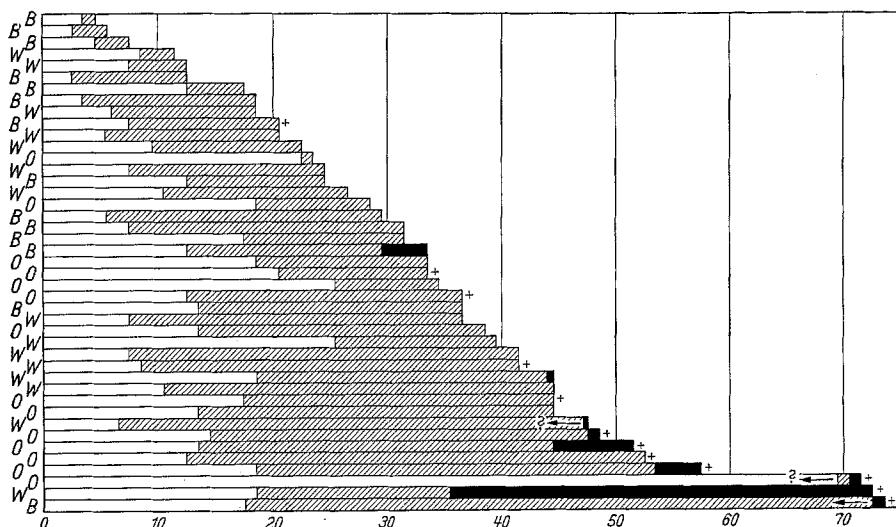


Abb. 5. Weseler Sippe (nach GUMMERSBACH).

Drei weitere x-chromosomal Sippen mit spätem Beginn und gutartigem Verlauf der Muskeldystrophie haben WALTON u. NATTRASS¹⁷ vor wenigen Monaten in einer größeren Untersuchung, deren Anliegen die genetische Ordnung der Muskeldystrophie ist, mitgeteilt. In der Sippe D 6 sind 6 Kranke, bei denen als erstes Zeichen des Leidens eine Gehstörung zwischen dem 9. und 26. Lebensjahr auftrat (Beginn mit 9, 10, 11, 14, 18 und 26 Jahren). Der eine Kranke aus der älteren Generation, bei dem das Leiden mit 18 Jahren begann, war mit 26 Jahren gehunfähig und starb mit 31 Jahren. Sein Bruder, der bei der Untersuchung 44 Jahre alt war, hatte erst mit 26 Jahren merkliche Schwierigkeiten beim Gehen und war mit 30 Jahren gehunfähig, zur Zeit der Untersuchung war er sehr dick. Von den Kranken der jüngeren Generation wurde der älteste mit 20 Jahren gehunfähig, er war bei der Untersuchung 26 Jahre alt; seine kranken Brüder sind 23, 20 und 12 Jahre alt und noch gehfähig. In der Sippe D 9 waren bei dem älteren Kranken die ersten

Anzeichen mit 7 Jahren vorhanden, er wurde mit 17 Jahren gehunfähig, starb aber erst mit 49 Jahren. Der jüngere, ein Neffe von ihm, war bei der Untersuchung 17 Jahre alt und noch gehfähig, er hatte im Alter von 6 Jahren die ersten Zeichen von Muskelschwäche. In der dritten Sippe (D 19) sind ebenfalls 2 Kranke, Onkel und Neffe, bei denen das Leiden mit 7 und 8 Jahren begann, mit 21 und 22 Jahren waren sie noch imstande zu gehen. Das Krankheitsbild ist leider nicht im einzelnen be-



die neue x-chromosomale und die recessive autosomale Muskeldystrophie sich, wie es scheint, weder im Erkrankungsalter noch im Befund und Verlauf voneinander unterscheiden, kann man im Einzelfall nicht sagen, ob der Kranke zur recessiven x-chromosomal en oder zur recessiven autosomalen Art gehört.

Die Tabelle (Abb. 6) gibt einen schematischen Überblick über den Altersaufbau der Kranken der 3 Sippen, die bisher in Deutschland beobachtet worden sind. Jeder horizontale Balken entspricht einem Kranke. Der Buchstabe W, O oder B links am Balken bezeichnet die Zugehörigkeit zur Weseler, Oberpfälzer oder Bonner Sippe. Die Länge des Balkens entspricht dem Lebensalter, in dem der Kranke aus der Beobachtung ausgeschieden ist, ein Kreuz bedeutet den Tod; der Beginn der Schraffierung deutet das Erkrankungsalter an, und die schwarze Auffüllung die Gehunfähigkeit. Während das Leiden in der Oberpfälzer Sippe zwischen dem 12. und 25. Lebensalter begann, liegt das Erkrankungsalter in der Weseler Sippe etwas früher, nämlich bei 11 Kranken sogar zwischen dem 2. und 5. Lebensjahr. Das Erkrankungsalter ist also in den 3 Sippen nicht ganz einheitlich. Insgesamt fällt es in die Zeit zwischen dem 2. und 35. Lebensjahr (Abb. 8a). Die Hauptgefährdungszeit liegt, wenn man die Sippen von WALTON u. NATTRASS und die von LEVISON mit heranzieht, zwischen dem 6. und 18. Lebensjahr. Leider ist es nur in begrenztem Umfang möglich, die Sippen auch bezüglich der klinischen Symptome einer einheitlichen Betrachtung zu unterziehen, da die Wiedergabe der Krankengeschichten uneinheitlich ist oder fehlt. Eine Dystrophie der Gesichtsmuskulatur wird, mit Ausnahme des einen Falles in der Oberpfälzer Sippe, nicht erwähnt. Pseudohypertrophie wurde in den 3 deutschen Sippen bei verschiedenen Kranken beobachtet

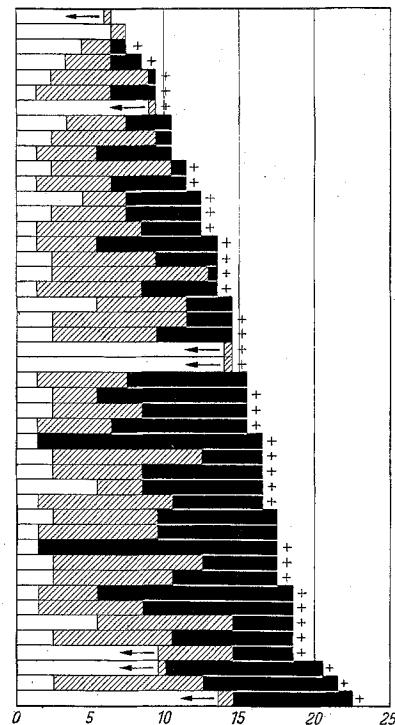


Abb. 7. (Nach P. E. BECKER: Dystrophia muscularum progressiva.) Altersaufbau der Kranken der bisher bekannten x-chromosomal en Muskeldystrophie. ▒ krank, ■ gehunfähig krank, ← ungenaue Angaben über die Zeit der Erkrankung. (Die Grenze, an der der Pfeil ansetzt, bezeichnet das Alter, in dem die Muskeldystrophie mit Sicherheit vorhanden war.) + verstorben.

und auch LEVISON beschreibt sie. Am häufigsten sind die Waden verändert. Pseudohypertrophie anderer Muskeln beobachtete LEVISON am Schultergürtel und am Gesäß. Auch DERIX stellte pseudohypertrophische Veränderungen in einem Fall an Muskeln des Schultergürtels und der Oberarme, in einem anderen am Gesäß fest. Wir sahen sie bei einem Kranken an den Infraspinati, Erect. trunci und Tens. fasc. lat. und bei einem anderen nur an den Infraspinati. Eine auffallende Adipositas hat GUMMERSBACH in der Weseler Sippe bei 3 Kranken festgestellt und uns wurde sie in der Oberpfälzer Sippe bei 2 schon verstorbenen berichtet. Fettsucht kommt also gelegentlich vor, aber im allgemeinen erst dann, wenn die Kranken bettlägerig sind. Hodenatrophie stellten DERIX und GUMMERSBACH in je einem Fall fest. In der Oberpfälzer Sippe fanden wir Hypogenitalismus bei einem der 5 untersuchten Kranken. Schwachsinn leichten Grades kommt bei 3 Kranken der Oberpfälzer Sippe vor, DERIX erwähnt nichts davon, während GUMMERSBACH 5 Kranke der Weseler Sippe als debil bezeichnet, aber er weist darauf hin, daß Schwachsinn in dieser Sippe auch bei mehreren Gesunden vorkommt.

Klinischer Vergleich der bisher bekannten mit der neuen x-chromosomalen Muskeldystrophie.

Ein Vergleich der bisher bekannten mit der neuen x-chromosomalen Muskeldystrophie zeigt, daß das Leiden bei beiden an der Beckengürtel- und Beinmuskulatur beginnt und dann aufsteigend später auch die Schultergürtel- und Armmuskulatur ergreift. Die Hals- und die kleinen Handmuskeln können bei der neuen x-chromosomalen Muskeldystrophie im späteren Stadium ebenfalls betroffen sein, das kommt jedoch nicht so oft wie bei der bisher bekannten vor. Die Gesichtsmuskulatur bleibt bei beiden in der Regel frei. Die Lokalisation des Prozesses und die Reihenfolge des Betroffenseins der Muskeln ist also die gleiche. Pseudohypertrophie und Kontrakturen kommen bei beiden vor. Dem gegenüber ist das Erkrankungsalter verschieden. Bei der neuen x-chromosomalen Muskeldystrophie beginnt das Leiden zwischen dem 2. und 35. Lebensjahr mit einem Haupterkrankungsalter zwischen dem 6. und 18. Lebensjahr (Abb. 8a). Bei der bisher bekannten x-chromosomalen Muskeldystrophie liegt das Erkrankungsalter im allgemeinen innerhalb der ersten 3 Lebensjahre (Abb. 8b). Der Verlauf ist bei der neuen relativ langsam und gutartig, bei der bisher bekannten rasch und bösartig. Bei dieser sind die Schultergürtelmuskeln spätestens nach 3—6 Jahren betroffen, bei der neuen frühestens nach 6 Jahren und in den meisten Fällen erst nach Jahrzehnten. Bei der bisher bekannten x-chromosomalen Muskeldystrophie werden die Kranken regelmäßig zwischen dem 12. und 15. Lebensjahr gehunfähig (Abb. 7), bei der neuen dagegen tritt Gehunfähigkeit selten vor dem 5. Lebensjahr zehnt und manchmal noch

später ein, und die durchschnittliche Lebenserwartung ist ganz erheblich günstiger (Abb. 6). Das schwere Krankheitsbild, das die noch jugendlichen Kranken mit der bisher bekannten x-chromosomalnen Muskeldystrophie im Endstadium bieten, sieht man in dem Ausmaß bei der neuen nicht. Eine Störung der Fettgewebstrophik in Form einer allgemeinen Verfettung ist bei dieser seltener und tritt erst dann auf, wenn das Gehvermögen erheblich beeinträchtigt ist. Störungen der Trophik

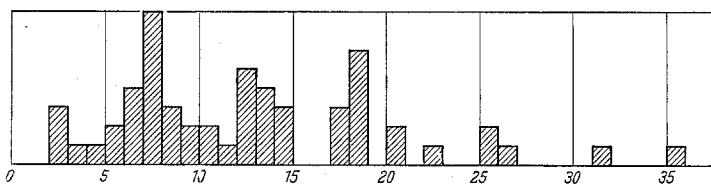


Abb. 8a. Neue x-chromosomalne Muskeldystrophie. Erkrankungsalter.

des Skelets sind bei der neuen x-chromosomalnen Muskeldystrophie bisher nicht beobachtet worden. Hodenatrophie bzw. Hypoplasie kommt jedoch auch bei ihr vor. Schwachsinn, der bei der bisher bekannten x-chromosomalnen Muskeldystrophie überdurchschnittlich häufig zu sein scheint, wurde auch bei verschiedenen Kranken der neuen beobachtet. Es ist jedoch fraglich, ob die intelligenzmäßige Unterbegabung genetisch zur Muskeldystrophie gehört, es könnte sein, daß es sich um ein zufälliges Zusammentreffen handelt.

Zur Genetik der neuen x-chromosomalnen Muskeldystrophie.

Der x-chromosomalne Erbgang der Muskeldystrophie in den 9 Sippen ist daran zu erkennen, daß die nur männlichen Kranken verschiedener Geschwisterreihen gesunde Eltern haben und über die Mütter miteinander verwandt sind. Nach diesen Kriterien wurden die Sippen ausgewertet. Je 5 Kranke der Oberpfälzer und der Weseler Sippe haben Kinder, die erwartungsgemäß gesund sind. Aber die weiblichen sind sämtlich Anlageträger, während die männlichen sämtlich frei sind. Unter den Kindern von weiblichen Anlageträgern sind durchschnittlich 25% männliche Kranke, 25% gesunde weibliche Anlageträger und je 25% männliche und weibliche Gesunde, die frei von der Anlage sind. Durchschnittlich 25% männliche Merkmalsträger stehen also durch-

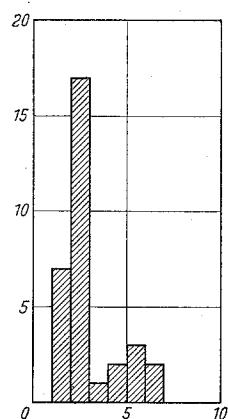


Abb. 8b. Bisher bekannte x-chromosomalne Muskeldystrophie. Erkrankungsalter. (Nach P. E. BECKER Dystrophia muscularum progressiva.)

schnittlich 75% Merkmalsfreien gegenüber, wenn die Anlage sich im männlichen Geschlecht regelmäßig äußert. Eine Auszählung läßt sich in den 3 deutschen Sippen durchführen, da ausreichende Daten vorliegen. Aber eine Auswertung der Ergebnisse ist nur mit Vorbehalt möglich, weil die Sippen eine Auslese darstellen. Da weibliche Anlageträger — wenn es sich nicht um Töchter von Kranken handelt — als solche nicht kenntlich sind, kann man in ihrer Kinderschaft das Verhältnis von Kranken zu Gesunden nicht durch Auszählung feststellen. Erst ein Kranker unter den Kindern weist die betreffende Mutter als Träger der Anlage aus. Man ist deshalb darauf angewiesen, in der Geschwisterschaft von Kranken auszuzählen. Auf diese Weise würde man jedoch zu wenig Gesunde im Verhältnis zu Kranken zählen, da die „leeren“ Geschwisterreihen, nämlich die, in denen zufällig kein Kranker ist, nicht berücksichtigt werden. Das wird durch die Methode von LENZ¹⁰ korrigiert. Wir wenden sie an, weil es sich um eine Familienauslese (WEINBERG) handelt. Geschwisterreihen mit Kranken sind der Durchforschung vermutlich nicht entgangen. Zur Alterskorrektur dient das abgekürzte Verfahren von WEINBERG, wobei eine Gefährdungszeit vom 6.—18. Lebensjahr zugrunde gelegt wird. Die korrigierte Bezugszahl ist 166 zu 42, d. h. die Erkrankungswahrscheinlichkeit der Geschwister von Kranken beträgt 25%, was mit der Erwartung übereinstimmt, d. h. die Anlage manifestiert sich regelmäßig im männlichen Geschlecht.

Man könnte annehmen, daß die neue x-chromosomale Muskeldystrophie eine klinische Variante der bisher bekannten ist. WALTON u. NATTRASS¹⁷ haben das auch getan. Dagegen spricht einerseits, daß in den vielen x-chromosomal Sippen mit der bösartigen Muskeldystrophie, die untersucht und beschrieben worden sind, niemals ein Kranker mit so spätem Beginn und langem Verlauf des Leidens vorkommt, wie es bei der neuen x-chromosomal Muskeldystrophie üblich ist. Die Einförmigkeit des schweren Krankheitsbildes, des fatalen Verlaufs und frühen Erkrankungsalters ist bei den Kranken der schweren x-chromosomal Muskeldystrophie auffallend. Andererseits kommt in den Sippen der neuen x-chromosomal Muskeldystrophie kein Kranker vor, der diesen raschen und bösartigen Verlauf zeigt. Unter diesen Umständen ist die Annahme einer einheitlichen genetischen Art, deren klinische Varianten durch Nebengene bedingt wären, unwahrscheinlich. Es liegen 2 verschiedene, selbständige Arten vor, denen unterschiedliche Mutationen entsprechen. Beide Mutationen sind im X-Chromosom lokalisiert. Es ist deshalb zu vermuten, daß sie im Verhältnis der Allelie zueinander stehen, also verschiedene Mutationsstufen eines und desselben Gens sind. Allele Mutanten zeigen häufig in der Merkmalsausprägung quantitative Abstufungen. Das ist auch bei den x-chromosomal Muskeldystrophien der Fall, denn die neue x-chromosomal Art ist von der bisher bekannten

nur durch das spätere Erkrankungsalter, den langsameren Verlauf und die leichtere Ausprägung unterschieden.

Wenn die Annahme richtig ist, daß die Mutationen, die den beiden x-chromosomalen Muskeldystrophien entsprechen, einander allel sind, ist die bisher geschätzte Mutationsrate der x-chromosomalen Muskeldystrophie zu niedrig, denn sie bezieht sich nur auf die eine Mutation, die die bisher bekannte x-chromosomal Muskeldystrophie mit frühem Erkrankungsalter und bösartigem Verlauf bewirkt. Die gesamte Mutationsrate wäre dann höher. Eine Berechnung der Mutationsrate der neuen x-chromosomal Muskeldystrophie ist vorerst nicht möglich, da isolierte Fälle, die neue Mutanten sein könnten, in ihrer Artzugehörigkeit nicht zu erkennen sind, denn die neue x-chromosomal Muskeldystrophie scheint im Verlauf und klinischen Bild der recessiven autosomalen zu gleichen.

Über die Häufigkeit der neuen x-chromosomal Muskeldystrophie in der Bevölkerung lassen sich ebenfalls keine zuverlässigen Angaben machen; sie ist sicher seltener als die bisher bekannte. STEPHENS u. TYLER¹⁴ scheinen einschlägigen Fällen im Staate Utah überhaupt nicht begegnet zu sein, während im Krankengut von STEVENSON¹⁵ aus Nordirland, von BECKER⁸ aus Württemberg und von SJÖVALL¹³ aus Südschweden einzelne hierher gehörige isolierte oder Geschwisterfälle sein könnten. Von der schweren x-chromosomal Muskeldystrophie sind bisher in der gesamten Literatur schätzungsweise 70 Sippen mit Kranken in mehreren Geschwisterreihen beschrieben, ihnen stehen 9 derartige Sippen der leichteren x-chromosomal Muskeldystrophie gegenüber. Daraus läßt sich jedoch kein Schluß auf die Häufigkeit der einen Art im Verhältnis zu anderen ziehen. Das ist aus dem einfachen Zahlenverhältnis kausalistischer Mitteilungen grundsätzlich nicht möglich. In unserem Fall braucht man nur in Betracht zu ziehen, daß die Erfassungswahrscheinlichkeit von Sippen mit Kranken der leichteren Art wegen der durchschnittlich längeren Lebensdauer größer ist, als die von Sippen der schweren Art, denn deren Kranke sterben frühzeitig und haben somit durchschnittlich geringere Aussicht, Probanden zu werden. Außerdem ist die Ausmerzungsrate bei beiden Arten von Muskeldystrophie nicht die gleiche. Die Kranke der schweren x-chromosomal Art erreichen nicht das Heiratsalter und keiner von ihnen hat Kinder. Bei den Kranke der leichteren Art ist die Lebensorwartung zwar auch herabgesetzt, vermutlich um durchschnittlich $\frac{1}{4}$ gegenüber der Bevölkerung, sie können das Heiratsalter erreichen und Kinder haben. Deren Zahl bleibt jedoch beträchtlich hinter der der Bevölkerung zurück. 20 Kranke aus der Bonner, Oberpfälzer und Weseler Sippe, die in den Jahren 1901 bis 1930 geboren und älter als 24 Jahre geworden sind, haben insgesamt 11 Kinder, das ist bei grober Schätzung $\frac{1}{6}$ — $\frac{1}{5}$ der durchschnittlichen Kinderzahl der

entsprechenden Bevölkerung. Die Ursache für diese niedrige Kinderzahl ist, daß viele Kranke infolge ihrer Krüppelhaftigkeit ledig bleiben, und manche von denen, die geheiratet haben, auf Kinder verzichten oder die Kinderzahl klein halten. Vielleicht ist auch eine vorzeitige Abnahme der sexuellen Potenz bei einzelnen Kranken von Bedeutung. Dagegen ist die Ausmerzungsrate bei der schweren x-chromosomal Art höher, weil die Kranken niemals zur Fortpflanzung kommen. Von neuen Mutationen fallen deshalb ein Drittel, nämlich die im männlichen Geschlecht, in der gleichen Generation wieder aus. Die anderen zwei Drittel werden an die folgende Generation weiter gegeben. Sie gehen zur Hälfte auf Töchter und zur Hälfte auf Söhne über. Somit fällt in der 2. Generation die Hälfte jener zwei Drittel aus. Am Ende der 2. Generation ist im Durchschnitt also nur noch ein Drittel der Mutanten vorhanden (4). Die durchschnittliche Erkrankungswahrscheinlichkeit der Kinder weiblicher Anlageträger ist $\frac{1}{4}$, die der Enkel $\frac{1}{12}$, die der Urenkel $\frac{1}{44}$ und in der folgenden Generation ist sie auf $\frac{1}{172}$ abgesunken. Bei gleichbleibender Bevölkerungszahl sind deshalb in einer Sippe im Durchschnitt noch nicht einmal 2 Kranke zu erwarten. Bei der leichteren x-chromosomalen Muskeldystrophie fällt zwar auch ein Teil der Mutationen im männlichen Geschlecht aus, da die Fortpflanzung herabgesetzt ist, aber ein Teil wird auf die direkten Nachkommen übertragen. Kranke haben zwar niemals kranke Kinder, aber alle weiblichen Kinder sind Anlageträger. Unter den Kindern aus Ehen weiblicher Anlageträger mit gesunden Männern sind wieder durchschnittlich $\frac{1}{4}$ Kranke und $\frac{1}{4}$ weibliche Anlageträger. Nehmen wir an, die Fortpflanzung der Kranken wäre nicht herabgesetzt, dann wäre die Erkrankungswahrscheinlichkeit in der Enkelgeneration $\frac{2}{16}$, in der Urenkelgeneration $\frac{2}{64}$ und in der folgenden Generation $\frac{6}{256}$. Wenn man von einer neuen Mutation im weiblichen Geschlecht ausgeht, ist die Erkrankungswahrscheinlichkeit in der Kindergeneration $\frac{1}{4}$, in der Enkelgeneration $\frac{1}{16}$, in der Urenkelgeneration $\frac{3}{64}$ und in der folgenden Generation $\frac{5}{256}$. Unter diesen Umständen wären bei gleichbleibender Bevölkerungszahl in einer Sippe mit 5 Generationen durchschnittlich 2,3 Kranke zu erwarten. Da aber in Wirklichkeit die durchschnittliche Kinderzahl der Kranken kleiner ist als die der Bevölkerung, ist die Erwartung von 2,3 Kranken in einer Sippe noch etwas zu hoch.

Aus diesen Überlegungen geht hervor, daß Sippen mit 14,15 Kranken auch bei der gutartigen x-chromosomalen Muskeldystrophie ungewöhnlich sind. Ihr Vorhandensein läßt sich nur durch die rasche Zunahme der Bevölkerung in der 2. Hälfte des 19. Jahrhunderts erklären. In Zukunft sind solche „großen“ Sippen (4) auch bei der neuen gutartigeren x-chromosomalen Muskeldystrophie nicht mehr zu erwarten. Bei der schweren sind Sippen mit so vielen Kranken — mit Ausnahme der von BLIXEN-KRONE-MÖLLER⁵ — nicht bekannt. Da die Mutationsrate unter be-

stimmten Voraussetzungen, die wir hier als gegeben annehmen können, der Ausmerzungsrate entspricht (8), ist auch die Mutationsrate bei der neuen x-chromosomalen Muskeldystrophie niedriger als bei der bisher bekannten. Die Mutationsrate ist weiterhin von der Häufigkeit des Merkmals abhängig. Da die neue x-chromosomale Muskeldystrophie seltener ist als die bisher bekannte, ist die Mutationsrate der erstgenannten auch aus diesem Grunde entsprechend niedriger. Nach unserer groben überschlagsmäßigen Schätzung liegt sie vermutlich bei $1/200\,000$ oder niedriger.

Zusammenfassung.

Es wird eine neue x-chromosomale Muskeldystrophie beschrieben. Eine Sippe mit 14 Kranken wird mitgeteilt. 8 weitere einschlägige Suppen konnten aus der Literatur herangezogen werden.

Die neue x-chromosomale Muskeldystrophie ist eine genetisch selbständige Art, die sich von der bisher bekannten durch das spätere Erkrankungsalter, den mehr gutartigen Verlauf und die weniger schwere Ausprägung unterscheidet.

Die Mutationen der beiden recessiven x-chromosomalen Arten stehen vermutlich im Verhältnis der Allelie zueinander.

Die neue x-chromosomale Muskeldystrophie ist seltener als die bisher bekannte und ihre Ausmerzungsrate ist niedriger, deshalb ist eine beträchtlich niedrigere Mutationsrate anzunehmen.

Literatur.

- ¹ BECKER, P. E.: Eine klinisch-genetische Untersuchung der Dystrophia muscularum progressiva (Erb). Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. **189**, 1 (1952). — ² BECKER, P. E.: Die Myopathien. Hb. Inn. Med. v. BERGMANN, FREY, SCHWIEGK. Bd. V, 2, 922. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953. — ³ BECKER, P. E.: Dystrophia muscularum progressiva. Stuttgart 1953. — ⁴ BECKER, P. E., u. F. LENZ: Zur Schätzung der Mutationsrate bei den Muskeldystrophien. Z. menschl. Vererb.- u. Konstitutionslehre, **33**, 42 (1955). — ⁵ BLIXENKRONE-MÖLLER, N.: En Familie med dystrofia muscularum progressiva. Nord. Med. Tidskr. **11**, 93 (1936). — ⁶ DERIX, F.: Sippenforschung in der muskeldystrophischen Familie von Johann Wi... Diss. Bonn 1938. — ⁷ GUMMERSBACH, H.: Zur Erbbiologie und Klinik der progressiven Muskeldystrophie. Diss. Düsseldorf 1952. — ⁸ HALDANE, J. B. S.: The rate of spontaneous mutation of a human gene. J. Genet. **31**, 317 (1935). — ⁹ KOSTAKOW, S., u. F. DERIX: Familienforschung in einer muskeldystrophischen Sippe und die Erbprognose ihrer Mitglieder. Dtsch. Arch. klin. Med. **180**, 585 (1937). — ¹⁰ LENZ, F.: Methoden der menschlichen Erblichkeitsforschung. Handbuch der hygienischen Untersuchungsmethoden. Jena 1929. — ¹¹ LEVISON, H.: Dystrophia muscularum progressiva. Copenhagen 1951. — ¹² MINKOWSKI, M., u. A. SIDLER: Klinische und genealogische Untersuchungen zur Kenntnis der progressiven Muskeldystrophie. Arch. Klaus-Stiftg., Vererbungsforsch. usw. **3**, 239 (1927). — ¹³ SJÖVALL, B.: Dystrophia muscularum progressiva. Copenhagen 1936. — ¹⁴ STEPHENS, F. E., and H. FRANK TYLER: Studies in Disorders of Muscle. V. The Inheritance of Childhood Progressive Muscular Dystrophy in 33 Kindreds. Amer. J.

Human Genet. **3**, 111 (1951). — ¹⁵ STEVENSON, A. C.: Muscular dystrophy in Northern Ireland. Ann. of Eugen. **18**, 50 (1953/54). — ¹⁶ TYLER, FRANK H., and F. E. STEPHENS: Studies in disorders of muscle. II. Clinical manifestations and inheritance of facioscapulohumeral dystrophy in a large family. Ann. Int. Med. **32**, 640 (1950). — ¹⁷ WALTON, J. N., and F. J. NATTRASS: On the classification, natural history and treatment of the myopathies. Brain **77**, 170 (1954).

Prof. Dr. med. P. E. BECKER, Tuttlingen, Königstr. 18
und Dr. phil. F. KIENER, Tegernheim b. Regensburg.

Berichtigung

zu Beitrag: Zur Sterblichkeit der Morphinisten. Von EDITH RÜDIN,
Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur., Bd. 193, S. 98—166.

In der Tabelle 5, S. 104, wurden die Zahlenreihen der Spalten 8 und 9 miteinander vertauscht. Die Zahlenreihe der Spalte 8 stellt also die Sterblichkeit der Manisch-Depressiven dar, die Zahlenreihe der Spalte 9 die Sterblichkeit der bayerischen Gesamtbevölkerung.