

Oligophrenie kombiniert mit Cataracta congenita

Beitrag zur Stoffwechselanomalie des Sjögren-Syndroms

HANNS JOACHIM ENGELS

Rheinische Landes-Klinik für Jugend-Psychiatrie zu Bonn
(Direktor: Landesmedizinaldirektor Dr. med. HERMANN SCHMITZ)

Eingegangen am 19. November 1965

A. Das Torsten-Sjögren-Syndrom. Bisherige Untersuchungen

Bis 1934 waren systematische Untersuchungen über die Vererbung von grauem Star verbunden mit angeborenem Schwachsinn noch nicht durchgeführt worden, obwohl dafür schon ein viertel Jahrhundert vorher in der wissenschaftlichen Literatur die ersten Hinweise auftraten. Der schwedische Psychiater TORSTEN SJÖGREN (nicht zu verwechseln mit dem Ophthalmologen HENRIK SAMUEL CONRAD SJÖGREN) beschrieb daher als besonderes Krankheitsbild einen angeborenen *doppelseitigen grauen Star verbunden mit angeborenem Schwachsinn und körperlichem Zurückgebliebensein*, wobei er in einigen Fällen auch noch andere Augenkrankheiten oder Skelet-Anomalien festgestellt hatte. Da die Eltern seiner Patienten alle weder starbehäftet noch schwachsinnig waren, schloß TORSTEN SJÖGREN auf eine einheitliche Krankheit mit recessivem Erbgang (SJÖGREN, 1935, p. 291).

In einer groß angelegten Nachuntersuchung in der Schweiz stellten FRANCESCHETTI u. BRUGGER 1944 an 35 Probanden, 127 Geschwistern und deren Eltern fest, daß das kombinierte Auftreten von Oligophrenie und Cataracta congenita durch die genetische Koppelung von *zwei* Erbleiden, die sich in ihrer Manifestierung gegenseitig beeinflussen, bei polymer-recessivem Erbgang verursacht werde. Die Hypothese einer „Starol“-Oligophrenie“ als einheitlichem Leiden sei daher nicht weiter aufrecht zu erhalten (p. 257).

In den folgenden Jahren wurden in USA (KRAUSE), Frankreich (HEUYER et al.; GUILLAUMAT et al.; GÜRS DORF et al.; DUFOUR et al.) und in Großbritannien (KIZMAN) von Psychiatern, Neurologen, Pädiatern, Pädopsychiatern, Ophthalmologen und Humangenetikern eine Reihe von weiteren Untersuchungen durchgeführt, die das Sjögren-Syndrom als klinisches Bild deutlicher abgrenzten. 1959 konnte der belgische Ophthalmologe FRANÇOIS dieses Syndrom als beidseitigen congenitalen Cataract kombiniert mit allen Graden endogenen Schwach-

sinns beschreiben, wobei er für den recessiven Erbgang einen pathogenetischen Erbkörper annahm, der eine „dysplasie encéphalo-ophthalmique“ bedinge.

B. Drei Geschwister mit Torsten-Sjögren-Syndrom

Im Jahre 1964 konnten in der hiesigen Klinik drei Geschwister im Alter von 4 bis 12 Jahren genau stationär beobachtet und eingehend klinisch untersucht werden, wobei alle erforderlichen somatischen, neurologischen, labor-medizinischen und psychiatrischen Befunde, zum Teil durch Consilium mit Universitäts-Instituten und -Kliniken erhoben wurden. Dabei wurde die Diagnose Torsten-Sjögren-Syndrom in der hiesigen Klinik zum ersten Male gestellt, obwohl die genannten Geschwister schon jahrelang in Behandlung bei verschiedenen Fachärzten gestanden hatten.

Da die Geschwisterreihe aus insgesamt vier Kindern bestand, wurde auch das phänotypisch unauffällige, bisher immer als „gesund und normal“ angesehene Kind, sowie die Eltern dieser Kinder in ambulanten Untersuchungen erfaßt, wobei vor allen Dingen neurologische, psychiatrische und ophthalmologische Untersuchungen durchgeführt wurden.

Im folgenden sind die wesentlichen Daten dieser sechs Probanden aufgeführt, wobei die Perzentil-Angaben auf die Tabellen der Normalmaße von STUART u. STEVENSON, sowie der Society of Actuaries und der Metropolitan Life Insurance Company basieren.

1. *Vater.* Werner Fe., geb. 8.5.1920. — Postoberschaffner. Lebensalter: 44 J. 5 Mon. Größe: 1,62 m. Gewicht: 55,0 kg (P 50: 61,0). — Minderwuchs. Degenerative Stigmata. Geistig unbeweglich; niedrige Intelligenz. Anisometropia (re. myop, li. emmetrop).

2. *Mutter.* Gertrud Fl., geb. 16.1.1927. — Damenschneider-Gesellin. Lebensalter: 37 J. 9 Mon. Größe: 1,57 m. Gewicht: 54,0 kg (P 50: 57,0 kg). — Durchschnittliche Intelligenz. Ophthalmologisch o. B.

3. *Erster Sohn.* Karl Fe., geb. 29.2.1952. — KG 353/1964. — Lebensalter: 12 J. 5 Mon. Größe: 1,35 m (P 10: 1,45 m). Gewicht: 30,0 kg (P 10: 34,0 kg). Sitzhöhe: 69,0 cm (P 3: 72,0 cm). Somatische Retardierung. Mäßiger Allgemein- und Kräfte-Zustand. Gering ausgeprägtes Muskelrelief. Schlechte Durchblutung der Haut und der sichtbaren Schleimhäute; cutis marmorata. Ohren relativ tief sitzend, wenig modelliert, angewachsen, abstehend. Gaumen hoch. Testis verschwindet re. im canalis inguinalis, ist li. nicht descendiert. Fingergrundgelenke überstreckbar. Klinodaktylie des 2. Fingers bds. Hypersudoration an Händen und Füßen. Anhaltender Dermographismus rüber. Hypomimie. Hypotonie. Patellar-Sehnen-Reflexe verbreitert auslösbar. Spontan-Babinski bds. Steifer, unbeholfener Gang; geringe Mitbewegung der oberen Extremitäten. Hüpfen li. nicht durchführbar. — Micropthalmus. Cataracta congenita. Nystagmus. Pes equinus. Dysrhythmie im Electroencephalogramm. Verbreiterung und Verplumping beider Hirnseitenventrikel. Elektrophorese des Liquors: Beta-Globulin mäßig erhöht. — Entwicklungs-Quotient 0,49. Imbecillitas. Antriebsminderung.

4. *Erste Tochter.* Waltraud Fe., geb. 26.2.1956. — Lebensalter: 8 J. 8 Mon. Größe: 1,25 m (P 10: 1,25 m). Gewicht: 26,0 kg (P 25: 25,0 kg). Minderwuchs.

Degenerative Stigmata. Mäßiger Allgemein- und Kräfte-Zustand. Schlechte Durchblutung der Haut und der sichtbaren Schleimhäute. Hypersudoration an Händen, Achseln und Füßen. — Ophthalmologisch o.B. — Entwicklungs-Quotient 0,79. Debilitas.

5. Zweite Tochter. Monika Fe., geb. 3.6.1957. — KG 432/1963. — Lebensalter: 6 J. 5 Mon. Größe: 1,09 m (P 10: 1,14 m). Gewicht: 18,0 kg (P 10: 19,0 kg). Sitzhöhe: 58,0 cm (P 3: 61,0 cm). Somatische Retardierung. Microcephalus. Schlechte Durchblutung der Haut und der sichtbaren Schleimhäute. Fingergrundgelenke überstreckbar. Hypomimie. Hypotonie. Babinski-Reflex suspekt positiv. Stapfender, breitbeiniger Gang; fehlende Mitbewegung der oberen Extremitäten. — Microphthalmus. Cataracta congenita. Nystagmus. Strabismus convergens. Asymmetrische Verbreiterung und Verplumpfung beider Hirnseitenventrikel im Vorderhorn-Bereich, li. mehr als re. — Entwicklungs-Quotient: 0,23. Idiotia. Antriebsminderung. Sprachentwicklung noch nicht eingesetzt.

6. Zweiter Sohn. Hans Fe., geb. 6.9.1959. — KG 354/1964. — Lebensalter: 4 J. 11 Mon. Größe: 99,0 cm (P 3: 1,02 m). Gewicht: 15,0 kg (P 3: 16,0 kg). Sitzhöhe: 56,0 cm (P 3: 58,0 cm). Somatische Retardierung. Microcephalus. Mäßiger Allgemein- und Kräfte-Zustand. Wenig ausgeprägtes Muskelrelief. Haltungsschwäche. Dürftiges Unterhautfettgewebe. Schlechte Durchblutung der Haut und der sichtbaren Schleimhäute, cutis marmorata. Ohren wenig modelliert, angewachsen. Testes nicht descendiert. Fingergrundgelenke überstreckbar. Hypomimie. Hypotonie. Patellar-Sehnen-Reflexe verbreitert auslösbar. Achilles-Sehnen-Reflex-Kloni bds. Spontan-Babinski bds. Gang steif und unbeholfen; fehlende Mitbewegung der oberen Extremitäten beim Gang. Schwanken beim Stehen. — Microphthalmus. Cataracta congenita. Nystagmus. Strabismus convergens. Pes valgus. Spitze Wellen mit langsamem Nachschwankungen im Electroencephalogramm. Asymmetrische Verbreiterung beider Hirnseitenventrikel, re. mehr als li.; Verplumpung des dritten Ventrikels. Der Entwicklungsstand der Epiphysen und der Carpalia entspricht dem zweiten Lebensjahr. Electrophorese des Liquors: Albumin stark erniedrigt; Alpha-zwei- und Beta-Globulin deutlich erhöht. — Entwicklungs-Quotient 0,32. Imbecillitas bis Idiotia. Antriebsminderung. Sprachentwicklung noch nicht eingesetzt.

C. Differential-Diagnose zum Torsten-Sjögren-Syndrom

In der Symptomatologie sind allein ein Dutzend Krankheitsbilder mit angeborenem doppelseitigen Schichtstar und über einhundert mit angeborenem Schwachsinn aller Grade bekannt (siehe auch LEIBER u. OLBRICH).

Tab. 1 zeigt 24 klinische Symptome bzw. labor-medizinische Befunde, wobei die für 3 Patienten mit eindeutigem Torsten-Sjögren-Syndrom (erster und zweiter Sohn, sowie zweite Tochter) gemeinsamen Werte durch Umrandung hervorgehoben sind.

Durch diese Übersicht wird es möglich, den engeren Kreis differential-diagnostisch anstehender Syndrome mit den gefundenen Symptomen zu vergleichen.

Zunächst konnte das (Henrik-)Sjögren-Syndrom, das durch eine Keratoconjunctivitis sicca bei Hypofunktion aller Drüsen mit äußerer Sekretion gekennzeichnet ist, ausgeschlossen werden. Ebenso das Sjögren-Larsson-Syndrom, das als monohybrid autosomal-recessives

Tabelle 1. *Übersicht über die klinischen Symptome und die labormedizinischen Befunde*

Befund	Proband			
	1. Sohn	1. Tochter	2. Tochter	2. Sohn
Somatische Retardierung	[+]	+	+	+
Microcephalus	-	-	+	+
Ichthyosis	-	-	-	-
Fuß-Anomalien	+	-	-	+
Anomalien der Testes	+	entfällt	entfällt	+
Gangauffälligkeiten	[+]	-	[+]	[+]
Hypomimie	[+]	-	[+]	[+]
Hypersalivation	-	-	-	-
Diplegie	-	-	-	-
Spino-cerebellare Ataxie	-	-	-	-
Hypotonie	[+]	-	[+]	[+]
Patellar-Sehnen-Reflex verbreitert auslösbar	+	-	-	+
Babinski-Reflex	spontan	fehlt	suspekt positiv	spontan
Primär-Glaukom	-	-	-	-
Microphthalmus	[+]	-	[+]	[+]
Cataracta congenita	[+]	-	[+]	[+]
Strabismus	-	-	+	+
Nystagmus	[+]	-	[+]	[+]
Entwicklungsstand der Epiphysen und der Carpalia	alters- gemäß	unbekannt	alters- gemäß	3 Jahre Rückstand
Pathologische Ver- änderung des Elec- troenzephalogramms	+	unbekannt	-	+
Pathologische Ver- änderung der Hirn- räume	[+]	unbekannt	[+]	[+]
Verschiebung der Liquor-Eiweiße	+	unbekannt	unbekannt	+
Oligophrenie	[+]	+	+	+
Antriebsminderung	[+]	-	[+]	[+]

Erbleiden eine Kombination von Oligophrenie mit congenitaler Ichthyosis und cerebraler Diplegie aufweist. Ausgeschieden wurde auch das von TORSTEN SJÖGREN 1950 publizierte Marinesco-Sjögren-Syndrom, das als Leitsymptome vor allem spinocerebellare Ataxie und Dysarthrie zeigt.

Das in seiner Ätiologie bisher noch ungeklärte Lowe-Syndrom mit congenitaler Tubulus-Insuffizienz, somato-psychischer Retardierung, Cataracta congenita und Primär-Glaukom schied ebenso aus, wie das seit der sensationellen Entdeckung von GREGG im Jahre 1941 nach ihm benannte Syndrom, das als Embryopathia rubrolosa ein neues medizinisches Forschungsgebiet eröffnete. Bei den hier untersuchten Kindern fanden sich weder Schwangerschaftserkrankungen der Mutter, noch Seuchen in der näheren Umgebung während der Schwangerschaften.

Wie gravierend jedoch die anamnestischen Erhebungen und umfassenden klinischen Untersuchungen bei solchen Krankheitsbildern sind, sei an einem Patienten mit pränataler Encephalopathie kombiniert mit Cataracta congenita aufgezeigt, bei dem erst nach mehrfacher eingehender Exploration die in ungeregelter Verhältnissen lebende Mutter Blutungen während der Schwangerschaft zugab. Diesbezüglich hatte HARLEY noch kürzlich darauf hingewiesen, daß Cataracta congenita auch bei Mehrlingsgeburten, Placentastörungen, Stoffwechselkrankheiten der Mutter, Praeklampsie oder Anwendungen von Sauerstoff oder von Antibiotica in der Neugeborenen-Zeit beobachtet werden konnten.

Gerd Me., geb. 26.7.1954. — KG 293/1965. — Lebensalter: 10 J. 11 Mon. Größe: 1,41 m (P 25: 1,41 m). Gewicht: 28,5 kg (P 3: 28,0 kg). Sitzhöhe: 70,0 cm (P 3: 70,0 cm). Ohren wenig modelliert. Gaumen hoch. Fingergrundgelenke überstreckbar. Hypersudoration an Händen und Füßen. Dermographismus albus. Hypomimie. Hypotonie. Mangelhafte Mitbewegung der oberen Extremitäten beim Gang. — Cataracta congenita. Myopie von minus 11,0 Dioptrien sphärisch. Verbreiterung und Verplumpung des re. Hirnseitenventrikels. — Entwicklungs-Quotient 0,90. Niedrige Intelligenz. Sehr starke psychomotorische Unruhe; erhebliche Aggressivität. Flache Affektivität mit nur sehr schlecht auslösbarer echter Reaktionen des Gemüts und Gefühls von dann noch zu kurzer Dauer und zu geringem Tiefgang. — Mutter: Blutungen während der Schwangerschaft (Abortus artificialis ?). Um mindestens 3 Wochen übertragene Schwangerschaft. Geburt eines lebensschwachen Kindes.

Die eingehenden anamnestischen Erhebungen (siehe auch genealogische Übersicht S. 100), umfangreichen klinischen Untersuchungen und genauen labor-medizinischen Befund-Erhebungen ergaben bei differential-diagnostischen Erwägungen bei den in der hiesigen Klinik untersuchten drei Geschwistern eindeutig das Vorliegen eines Torsten-Sjögren-Syndroms. Als für alle drei Patienten gemeinsame Symptome fanden sich jedoch nicht nur die angegebenen somatischen Retardierung, Cataracta congenita (wobei die Art des grauen Stares gleichgültig ist) und Oligophrenie, sondern auch Gangauffälligkeiten, Hypomimie, Hypotonie (Muskel), Microphthalmus, Nystagmus, pathologische Ver-

änderungen der Hirnräume und Antriebsminderung mit langsamem Reaktions- und Handlungs-Tempo, so daß die von TORSTEN SJÖGREN 1935 angegebenen und seither in der Literatur tradierten Symptome um sieben weitere vermehrt werden konnten.

Besonders wichtig ist in dieser Beziehung die pathologische Veränderung der Hirnräume (Hydrocephalus internus) mit den begleitenden neurologischen Symptomen (Gangauffälligkeiten, Hypomimie und Hypotonie), die bisher noch nie untersucht wurden. Dabei ist es eindeutig, daß es sich um eine Gametopathie handelt, was abgesehen von der Anamnese auch durch das Fehlen eines Minimums im Bereich der Lernfähigkeit bewiesen ist; einem Symptom, das der Verfasser für exogen bedingte prae-, peri- oder postnatale Encephalopathien nachweisen konnte. Das Fehlen dieses Minimums im psychischen Entwicklungs-Profil bei allen Kindern dieser Untersuchung weist aber auch auf die endogene Oligophrenie hin und schließt eine erworbene Demenz aus.

Bezeichnend ist allerdings, daß die bisher als „normal und gesund“ angesehene erste Tochter ebenfalls somatisch retardiert und eindeutig debil ist, so daß sie wahrscheinlich auch Trägerin pathogenetischer Gene sein dürfte.

D. Die Untersuchung der im Harn ausgeschiedenen Aminoverbindungen

Spaltstücke der Proteine sind die Aminosäuren, von denen bisher etwa 80 nachgewiesen werden konnten, wobei allerdings nur etwas über 20 im menschlichen und tierischen Eiweiß vorkommen. Für den Menschen sind, abgesehen vom absoluten und vom hygienischen Eiweiß-Minimum und von der biologischen Wertigkeit der einzelnen Eiweißkörper, vor allem lebenswichtig die Alpha-eta-di-amino-normal-capronsäure (Lysin), die Alpha-amino-gamma-methyl-thio-buttersäure (Methionin), die Alpha-amino-iso-valeriansäure (Valin), die Alpha-amino-beta-hydroxy-buttersäure (Threonin), die Alpha-amino-iso-capronsäure (Leucin), die Alpha-amino-beta-methyl-äthyl-propionsäure (Isoleucin), die Alpha-amino-beta-phenyl-propionsäure (Phenylalanin) und die Beta-indolyl-alpha-amino-propionsäure (Tryptophan). Dabei können 90% der Alpha-amino-gamma-methyl-thio-buttersäure durch Bis-beta-amino-beta-carboxy-ethyl-disulfid (Cystin) und 75% der Alpha-amino-beta-phenyl-propionsäure durch Alpha-amino-beta-4-hydroxy-phenyl-propionsäure (Tyrosin) ersetzt werden (LEHNARTZ, p. 461).

Bei krankhaften Störungen ändert sich der Aufbau und die Zusammensetzung der Eiweißkörper, die im wesentlichen die strukturelle Grundlage des Zellbaues sind. Außerdem sorgen sie gemeinsam mit den Lipoiden für die Voraussetzungen der grundlegenden Lebensvorgänge, wie z.B. fermentative Prozesse, Stoffaustausch, Änderung des Quellungszustandes und der Oberflächenspannung.

Der größte Teil der im Primärharn enthaltenen Aminosäuren wird im proximalen Tubulusteil rückresorbiert. Nur unter krankhaften Bedingungen ist die Ausscheidung der Aminosäuren im Harn erhöht. Sie bilden daher auch einen sehr empfindlichen Indicator für die Störung lebenswichtiger Prozesse.

Im verbesserten Verfahren nach STEIN, MOORE u. SPACKMAN sind daher bei der gesamten hier untersuchten Familie mit dem automatischen Aminosäuren-Analysator ein Aminozucker, ein primäres Amin und 21 Aminosäuren bestimmt worden¹, die in Tab. 2 dargestellt sind.

Dabei zeigte es sich, daß bei dem Aminozucker Chitosamin (Amino-glucose), sowie bei den Aminosäuren Alpha-amino-propionsäure (Alanin), Alpha-amino-beta-hydroxy-phospho-propionsäure (Phosphoserin), Alpha-amino-buttersäure, Alpha-amino-beta-hydroxy-buttersäure, Alpha-amino-iso-valeriansäure, Alpha-amino-isocapronsäure, Alpha-amino-beta-methyl-beta-ethyl-propionsäure, Delta-guanidino-alpha-amino-valeriansäure (Arginin), Alpha-eta-di-amino-normal-capronsäure, Amino-bernsteinsäure (Asparaginsäure), Alpha-amino-glutarsäure (Glutaminsäure), Alpha-amino-beta-phenyl-propionsäure und Alpha-amino-beta-4-hydroxy-phenyl-propionsäure keine signifikant von der Breite der Norm abweichenden Werte auftraten.

Dagegen fanden sich eine Vermehrung des primären Amins Phospho-äthan-amin beim Vater und bei den drei jüngsten Kindern; eine deutliche Verminderung der Amino-essigsäure (Glycin) bei der Mutter und bei allen Kindern; ein gestörter Stoffwechsel der Alpha-amino-beta-hydroxy-propionsäure (Serin) beim Vater und bei allen Kindern; eine sehr starke Vermehrung von Bis-beta-amino-beta-carboxy-äthyl-disulfid bis auf das Sechzigfache des Normwertes bei der Mutter und allen Kindern; eine Vermehrung von Amino-äthan-sulfonsäure (Taurin) bei der Mutter und bei den drei ältesten Kindern; ein gestörter Stoffwechsel der Alpha-amino-gamma-methyl-thio-buttersäure bei den Eltern und bei den drei jüngsten Kindern; ein gestörter Stoffwechsel von Sulfur-methyl-homocysteinsulfoxid (Methioninsulfoxid) bei den Eltern und bei dem ältesten und dem jüngsten Kind; eine Verminderung von Sulfur-methyl-homocysteinsulfon (Methioninsulfon) bei der Mutter und den beiden jüngsten Kindern, sowie eine Vermehrung von Beta-imidazolyl-alpha-amino-propionsäure (Histidin) bei der Mutter, dem zweiten und dem dritten Kind.

Die kritische Auswertung von 138 Daten ergibt dabei eindeutig, daß die Patienten mit Torsten-Sjögren-Syndrom eine Störung im Stoffwechsel der Mono-amino-mono-carbonsäuren aufweisen, wobei vor allem

¹ Die Ergebnisse verdanken wir Herrn Dozent Dr. med. DARDENNE von der Ophthalmologischen Klinik der Universität Bonn (Direktor: Prof. Dr. med. JOHANNES KARL MÜLLER).

Tabelle 2. *Übersicht der im Harn ausgeschiedenen Aminoverbindungen*
 (Die Ausscheidungen sind klassifiziert in: 0 = normal, + = vermehrt und -- = vermindert bzw. die jeweiligen Steigerungsformen. Besondere Ergebnisse sind umrandet)

Aminoverbindung	Proband					
	Vater	Mutter	1. Sohn	1. Tochter	2. Tochter	2. Sohn
I. Aminozucker 1. Chitosamin (Aminoglucose)	--	0	0	0	0	--
II. Primäre Amine 2. Phosphoäthanolamin	[++]	0	0	[+]	[+]	[+]
III. Mono-amino-mono- carbonsäuren 3. Aminoessigsäure (Glyzin)	0	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
4. Alpha-amino-propion- säure (Alanin)	0	--	0	--	0	0
5. Alpha-amino-beta- hydroxy-propionsäure (Serin)	[+++]	0	[---]	[+]	[++]	[--]
6. Alpha-amino-beta- hydroxy-phospho- propionsäure (Phosphoserin)	0	0	0	0	+	0
7. Bis-beta-amino-beta- carboxy-äthyl-disulfid (Cystin)	0	[++++]	[++++]	[+++]	[+++]	[+++]
8. Amino-äthan-sulfon- säure (Taurin)	0	[+]	[+]	[+]	[+]	0
9. Alpha-amino-butter- säure	0	+	0	0	0	0
10. Alpha-amino-beta- hydroxy-buttersäure (Threonin)	0	0	--	0	0	--
11. Alpha-amino-gamma- methyl-thio-butter- säure (Methionin)	[+]	[--]	0	[+]	[+]	[--]
12. Sulfur-methyl-homo- cystein-sulfoxyd (Me- thioninsulfoxyd)	[+]	[--]	[--]	0	0	[+]

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Aminoverbindung	Proband					
	Vater	Mutter	1.Sohn	1.Tochter	2.Tochter	2.Sohn
13. Sulfur-methyl-homo-cysteinsulfon (Methioninsulfon)	0	[—]	0	0	[—]	[—]
14. Alpha-amino-iso-valeriansäure (Valin)	+	0	0	+	0	0
15. Alpha-amino-iso-capronsäure (Leucin)	0	0	0	0	0	0
16. Alpha-amino-beta-methyl-beta-äthyl-propionsäure (Isoleucin)	0	0	0	0	+	0
<i>IV. Di-amino-mono-carbonsäuren</i>						
17. Delta-guanidino-alpha-amino-valeriansäure (Arginin)	0	0	0	0	0	0
18. Alpha-eta-di-amino-normal-capronsäure (Lysin)	0	0	0	0	[—]	0
<i>V. Mono-amino-di-carbonsäuren</i>						
19. Amino-bernsteinsäure (Asparaginsäure)	0	0	0	0	0	0
20. Alpha-amino-glutar-säure (Glutaminsäure)	+	[—]	0	0	0	0
<i>VI. Cyclische Aminosäuren</i>						
21. Alpha-amino-beta-phenyl-propionsäure (Phenylalanin)	0	0	0	0	0	0
22. Alpha-amino-beta-4-hydroxy-phenyl-propionsäure (Tyrosin)	0	0	0	0	0	[—]
23. Beta-imidazolyl-alpha-amino-propionsäure (Histidin)	0	[+]	0	[+]	[+]	0

gesichert die Amino-essigsäure deutlich vermindert ausgeschieden wird; der Auf- und Abbau von Alpha-amino-beta-hydroxy-propionsäure offensichtlich gestört ist und eine als pathologisch zu bezeichnende Ver-

mehrung von Bis-beta-amino-beta-carboxy-äthyl-disulfid vorhanden ist. Störungen der Aufspaltung und der Synthese von Aminosäuren, Proteinen und Eiweißkörpern, die auch bei den Eltern (Vater: Alpha-amino-beta-hydroxy-propionsäure/Mutter: Amino-essigsäure und Bis-beta-amino-beta-carboxy-äthyl-disulfid) festgestellt worden sind (Abb.1). Hierbei wurden in kritischer und selbtkritischer Beschränkung nur die eindeutig ersichtlichen Werte angeführt.

Die Ursache einer Cystinurie, die auch bei anderen Krankheitsbildern beschrieben ist, konnte bisher durch physiologisch-chemische Experimente

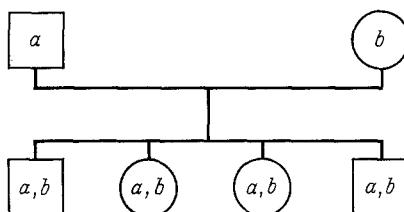


Abb. 1. Stammbaum über die pathologischen Harnbefunde. a Störung im Stoffwechsel der Alpha-amino-beta-hydroxy-propionsäure; b Störung im Stoffwechsel der Amino-essigsäure und von Bis-beta-amino-beta-carboxy-äthyl-disulfid

bekanntlich nicht geklärt werden. Im Gegensatz zu den bisher festgestellten Störungen fand sich jedoch bei den vorliegenden Untersuchungen keine erhöhte Ausscheidung von Alpha-amino-iso-capronsäure, Alpha-eta-di-amino-normal-capronsäure, Delta-guanidino-alpha-amino-valeriansäure, Alpha-amino-beta-4-hydroxy-phenyl-propionsäure und Alpha-delta-di-amino-valeriansäure (Ornithin) (siehe auch LEHNARTZ, S. 479).

Von Interesse dürfte in diesem Zusammenhang noch sein, daß die „gesunde und normale“ erste Tochter ebenfalls pathologische Werte bei der Aminosäuren-Ausscheidung im Harn aufweist, was auf den gestörten Genotypus und die Latenz des beschriebenen Syndroms bei diesem Kind hinweisen dürfte.

E. Genealogische und erbpathologische Untersuchung

Die genealogische und erbpathologische Untersuchung konnte über acht Generationen bis zu den Obereltern durchgeführt werden. Ältester ermittelbarer Ascendent war (VIII., 226) Johann Ma., geb. 1730, gest. 1805 an Altersschwäche. Durch diese Untersuchung konnten 156 Sippenangehörige der letzten 235 Jahre erfaßt werden.

Bis zu den Urgroßeltern wurde die genealogische und erbpathologische Forschung lückenlos durchgeführt; dabei wurde z.B. für die Alteltern (V. Generation) nachgewiesen, daß sie nicht miteinander blutsverwandt sind.

Eine Blutsverwandtschaft wäre möglich bei den Vorfahren der Mutter. Hier finden sich in der VI. Generation und in der VII. Ascendenten gleichen Namens, wie z.B. die Altgroßmutter (VI., 53) Anna Margaretha Se., geb. 1790, gest. 1855 an Altersschwäche, und der Altgroßvater (VI., 58) Philipp Se., geb. 1806, Landwirt, gest. 1872 an Altersschwäche; sowie die Alturgroßmutter (VII., 113) Maria Katharina Ma., geb. 1764, gest. 1823, und der Alturgroßvater (VII., 118) Johann Ma., geb. 1767, gest. 1815. Die gemeinsamen Eltern der genannten Ascendenten lägen jedoch in der achten und in der neunten Generation. Diese Frage konnte genealogisch nicht geklärt werden, da Kirchenregister aus dieser Zeit nicht mehr vorhanden sind. Es ist jedoch sehr fraglich, ob die genannten Ascendenten überhaupt Kognaten sind.

Seit den Untersuchungen von TORSTEN SJÖGREN im Jahre 1934 ist in Zusammenhang mit dem nach ihm benannten Syndrom wiederholt auf die „Konsanguinität“ der Eltern hingewiesen worden. Die erfaßten Patienten-Gruppen betrafen dabei durchweg Bewohner einsamer Täler in Schweden, in der Schweiz oder in Frankreich. Eine genealogische Dokumentation wurde dabei jedoch nicht durchgeführt.

Die von uns untersuchte Sippe ist ebenfalls in einem Flußtal bzw. der näheren Umgebung (großstadtfern) ansässig. Nach der eingehenden genealogischen Forschung konnte jedoch eine Blutsverwandtschaft der Eltern mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

WAARDENBURG (S. 260) hatte schon 1919 bezüglich der Konsanguinität bei Cataracta congenita festgestellt: „Zeer belangrijk is de rol der bloedverwantscchap niet.“ Abgesehen davon ist Konsanguinität weder ein humangenetischer (siehe auch VON VERSCHUER, 1959; LENZ), noch in sensu ampliori ein medizinischer terminus technicus. Es handelt sich dabei lediglich um die lateinische Übersetzung des genealogischen (Schwertmage, Spindelmage), juristischen oder kanonischen Begriffs Blutsverwandtschaft, worunter die Abstammung von einem gemeinsamen Vorfahren verstanden wird und die Verwandtschaftsgrade jeweils angegeben werden. Die Bezeichnung „Konsanguinität“ sollte daher bei medizinischen Untersuchungen als nicht exakt vermieden werden.

Folgen soll nun eine lückenlose tabellarische Ahnen- und Sippen-Tafel bis zur IV. Generation (Urgroßeltern). Die weiteren Generationen können bei dieser Betrachtung weggelassen werden.

I. Generation (Ahnlinge)

1. a) Karl Fe., geb. 1952; Torsten-Sjögren-Syndrom. — b) Waltraud Fe., geb. 1956; Minderwuchs, degenerative Stigmata, „kränklich“, Debilität. — c) Monika Fe., geb. 1957; Torsten-Sjögren-Syndrom. — d) Hans Fe., geb. 1959; Torsten-Sjögren-Syndrom.

II. Generation (Eltern)

2. a) N. Fe. · als Kleinkind an Morbilli und Pneumonie verstorben. — b) Martha Fe., Näherin, verh., 2 Kinder Sehunschärfe. — c) Margarete Fe., verh., 2 Kinder. — d) Werner Fe., geb. 1920, (Vater), Postoberschaffner; Minderwuchs, degenerative Stigmata, Anisometropie, niedrige Intelligenz, geistig unbeweglich. — e) Heinz Fe. starb mit 27 Jahren an Leukämie.

3. a) Gertrud Fl., geb. 1927, (Mutter), Damenschneider-Gesellin. — b) Marianne Fl., geb. 1928, verh., 1 Kind; ungeklärtes Augenleiden. — c) Peter Fl., Fach-Ingenieur, verh., 3 Kinder; Sehunschärfe. — d) Robert Fl., Kranführer, verh. — e) Eleonore Fl.

III. Generation (Großeltern)

4. a) N. Fe.; ungeklärtes Beinleiden, starb mit 17 Jahren nach Beinamputation. — b) Johann Fe., (Großvater väterlicherseits), Landwirt und Winzer; Minderwuchs.

5. a) Margarete Pö., (Großmutter väterlicherseits), ungeklärtes Beinleiden, starb mit 73 Jahren an Altersschwäche (?). — b) Katharina Pö., verh.; ungeklärtes Beinleiden. — c) Josef Pö., Facharbeiter, verh., 1 Kind. — d) Heinrich Pö., Hausmeister, verh. — e) N. Pö.; starb als Heranwachsender an Herzerweiterung. — f) N. Pö.; starb als Heranwachsender an Grippe. — g) Mehrere Kleinkinder starben an Infektionskrankheiten.

6. a) Anna Fl., verh., 3 Kinder. — b) Robert Fl., (Großvater mütterlicherseits), Landwirt; starb mit 58 Jahren an Herzinfarkt. — c) Peter Fl., Lehrer, verh., 6 Kinder. — d) Helene Fl., verh., 1 Kind; Sehunschärfe. — e) Gertrud Fl., verh., 6 Kinder. — f) Katharina Fl., verh., 6 Kinder. — g) Maria Fl., verh., 4 Kinder. — h) Josef Fl., Schreiner-Geselle, verh., 1 Kind. — i) Dora Fl., verh., 3 Kinder. — j) Heinrich Fl.; Sehunschärfe, starb mit 38 Jahren an Pulmonal-Tuberkulose. — k) Georg Fl., Bäckerlehrling; ertrank als Jugendlicher beim Schwimmen im Fluß.

7. a) Anna Zi., verh., 4 Kinder. — b) Maria Zi., verh., 2 Kinder. — c) Magdalene Zi., (Großmutter mütterlicherseits). — d) Jakob Zi., Landwirt, verh., 6 Kinder. — e) Andreas Zi., verh., 2 Kinder; starb mit 56 Jahren nach einem Verkehrsunfall; ein Sohn mit Sehunschärfe. — f) Johann Zi., Wiegemeister, verh., 2 Kinder. — g) Josef Zi., Sattlermeister, verh.; 1 Sohn mit Iris bicolor. — h) August Zi., Gartenmeister, verh., 2 Kinder; starb mit 43 Jahren an Larynx-Tuberkulose.

IV. Generation (Urgroßeltern)

8. Matthias Fe., geb. 1859, Landwirt und Winzer; starb 1897 an Typhus abdominalis.

9. Barbara Sch., geb. 1861; starb 1910 an Carcinose.

10. Anton Pö., geb. 1846, Landwirt; litt an Rheumatismus.

11. Anna Bi., geb. 1860; starb an Altersschwäche.

12. Heinrich Fl., geb. 1862, Landwirt; starb 1935 an Altersschwäche.

13. Gertrud Re., geb. 1872.

14. Philipp Zi., geb. 1861, Landwirt und Winzer.

15. Maria Mo., geb. 1860; starb 1924 an Altersschwäche.

Eine eropathologische Forschung gestaltet sich bei einer mit solch einem diskriminierenden Gebrechen behafteten Sippe naturgemäß sehr schwierig und erfordert behutsames Vorgehen. Das Arzt-Patient-Verhältnis ist dabei auch insofern sehr belastet, weil die ärztliche Hilfe nicht den erhofften Erfolg haben kann.

Andererseits ist es bei dem jetzigen ärztlichen Ausbildungsstand unverständlich, wenn Ärzte und Fachärzte eine exakte medizinische Auskunft über von ihnen behandelte Patienten mit dem Hinweis auf ihre „ärztliche Schweigepflicht“ verweigern. Aus diesen Gründen konnten die in der tabellarischen Übersicht angegebenen Leiden nicht genauer festgelegt werden.

Trotzdem ist die Betrachtung der Ahnen- und Sippen-Tafel über vier Generationen bezüglich der Krankheiten und Gebrechen aufschlußreich. Abgesehen von den nicht mehr erfaßbaren Totgeburten, fällt unter anderem eine Reihe von frühen Sterbefällen im Neugeborenen-, Säuglings- und Kleinkindes-Alter auf, für die laienhaft üblich „Infektionskrankheiten“ angegeben werden; es bleibt dabei jedoch ungeklärt, ob es sich nicht vielmehr um avitale biologische Minusvarianten handelte, die in früheren Zeiten durch ärztliche Hilfe nicht am Leben erhalten werden konnten.

Bedeutender als diese Tatsache erscheint jedoch die Übersicht über die somatischen Auffälligkeiten und Krankheiten. Von den vier Ahnlingen leiden drei an einem Torsten-Sjögren-Syndrom, während der angeblich „normale und gesunde“ einen Minderwuchs, Degenerations-Stigmata und Debilität aufweist.

Bei der Parental-Generation hat der Vater einen Minderwuchs, Degenerations-Stigmata, eine Anisometropie und eine niedrige Intelligenz. Eine ältere Schwester leidet an Sehunschärfe und ein jüngerer Bruder starb an Leukämie. — Eine jüngere Schwester der Mutter litt an einer ungeklärten Augenerkrankung, die längere Zeit stationär behandelt werden mußte. Ein jüngerer Bruder hat eine Sehunschärfe. Je ein Vetter mütterlicherseits der Mutter leidet an Sehunschärfe bzw. weist eine Iris bicolor auf.

In der Großeltern-Generation starb ein älterer Bruder des Großvaters väterlicherseits bereits mit 17 Jahren nach der Amputation eines Beines bei ungeklärtem Beinleiden. Der Großvater selbst ist minderwüchsig. Die Großmutter väterlicherseits und eine jüngere Schwester litten ebenfalls an ungeklärten Beinleiden. — Eine jüngere Schwester und ein jüngerer Bruder (letzterer starb bereits mit 38 Jahren an Pulmonal-Tuberkulose) des Großvaters mütterlicherseits hatten eine Sehunschärfe. Ein jüngerer Bruder der Großmutter mütterlicherseits starb mit 43 Jahren an Larynx-Tuberkulose.

Die erbpathologische Übersicht erbrachte also eine Häufung von Minderwuchs und ungeklärten Gebrechen bei den Ascendenten väterlicherseits und eine deutliche Vermehrung von Augenleiden bei denen mütterlicherseits. Berücksichtigt man dabei weiter, daß — wie durch die Aminosäuren-Untersuchung eindeutig bewiesen wurde — sowohl beim Vater als auch bei der Mutter eine Störung im Stoffwechsel der Mono-

amino-mono-carbonsäuren vorliegt, so rückt die Hypothese von FRANCESCHETTI u. BRUGGER (S. 258) bei dem Torsten-Sjögren-Syndrom handele es sich um eine Genkoppelung zweier Erbleiden in größere Nähe.

Die normale Physiologie der Zellen ist nicht nur im Verlauf der Ontogenese, sondern während des gesamten Lebens gen-gesteuert. Eine Gen-Mutation führt daher zur Störung des Zellstoffwechsels und zur Degeneration des betreffenden Gewebes. Neben einer solchen intracellulären Wirkung kann der Gen-Defekt auch über den Metabolismus (Ausfall eines Gen-Fermentes) wirksam werden (siehe auch HABERLANDT, S. 168). Zuletzt ist noch eine Störung in der Steuerung entsprechender Gene durch Regulator-Gene denkbar.

Um eine eventuelle Chromosomopathie zu erfassen bzw. auszuschließen, wurde eine Chromosomen-Analyse durchgeführt. Die zweimalige Untersuchung der Mitosen beim ältesten und beim jüngsten Ahnling erbrachte keinen pathologischen Karyotypus; eine endgültige Aussage ist jedoch infolge technischer Mängel nicht möglich.

Der Befall von mehreren Geschwistern mit Torsten-Sjögren-Syndrom bei phänotypisch unauffälligen Eltern spricht für einen recessiven Erbgang. Das erstmalige Auftreten des Syndroms ist dabei als Neomutante aufzufassen, die eine Enzymopathie mit den dadurch bedingten Stoffwechsel- und Gewebe-Störungen verursachte.

Zusammenfassung

Drei Geschwister mit *Oligophrenie* und *Cataracta congenita* wurden eingehend klinisch untersucht und bei ihnen nach differentialdiagnostischer Betrachtung ein *Sjögren-Syndrom* festgestellt. Neuro-psychiatrisch und ophthalmologisch sind die phänotypisch unauffälligen Eltern und ein Geschwister ebenfalls untersucht worden.

Als neue Symptome des Sjögren-Syndroms — außer somatischer Retardierung, Cataracta congenita und Oligophrenie — werden Gangstörungen, Hypomimie, Muskel-Hypotonie, Microphthalmus, Nystagmus, Hydrocephalus internus, sowie Antriebsminderung mit langsamem Reaktions- und Handlungs-Tempo beschrieben, ferner pathologische Veränderung der Hirnräume.

Urinuntersuchungen ausgeschiedener Amino-Verbindungen ergaben eine schwere Störung im Stoffwechsel der Mono-amino-mono-carbonsäuren bei den Eltern und bei allen Kindern. Dabei zeigten die Patienten mit Sjögren-Syndrom eine Verminderung von Amino-essigsäure, eine Störung beim Auf- und Abbau von Alpha-amino-beta-hydroxy-propionsäure, sowie eine sehr starke Vermehrung von Bis-beta-amino-beta-carboxyäthyl-disulfid.

Klinische labor-medizinische Befunde und pathologische Aminosäuren Ausscheidung im Harn weisen darauf hin, daß das phänotypisch

„gesunde“ Kind ebenfalls einen gestörten Genotypus mit Latenz des oben beschriebenen Syndroms aufweist.

Eine zweimalige Chromosomen-Analyse brachte keinen pathologischen Karyotypus. Die Frage, ob eventuell eine Störung in der Beziehung von Regulator-Genen zu dem Gen-Satz besteht, konnte nicht geklärt werden.

Die genealogische Untersuchung über acht Generationen der letzten 235 Jahre mit der Erfassung von 156 Vorfahren und Verwandten konnte eine Blutsverwandtschaft ausschließen.

Die erbpathologische Analyse fand eine Häufung von Minderwuchs und ungeklärten Gebrechen bei den Kognaten väterlicherseits und eine deutliche Vermehrung von Augenleiden bei denen mütterlicherseits.

Beim Sjögren-Syndrom liegt somit ein *recessiver Erbgang mit Gen-Koppelung von zwei Erbkrankheiten* vor, wobei das erstmalige Auftreten des Syndroms als Neomutante aufzufassen ist, die eine Enzymopathie mit den dadurch bedingten Stoffwechsel- und Gewebe-Störungen verursacht.

Literatur

- DUFOUR, R., M. JEQUIER, J. F. CUENDET et V. MICHELS: Cataracte et oligophrenie. Bull. Soc. franç. Ophthal. **67**, 318—324 (1954).
- ENGELS, H. J.: Über die Störung der Lernfähigkeit bei frühkindlicher Hirnschädigung. Acta paedopsychiat. **33** (1966).
- FRANCESCHETTI, A., u. C. BRUGGER: Über das kombinierte Auftreten von endogenem Schwachsinn und angeborenem Star. Schweiz. med. Wschr. **74**, 255—258 (1944).
- FRANÇOIS, J.: Les cataractes congénitales. Paris: Masson & Cie. 1959.
- GREGG, N.: Congenital cataract following German measles in mother. Trans. ophthalm. Soc. Aust. **3**, 35—46 (1941).
- GUILLAUMAT, L., P. SURUGUE et H. CHABAT: Syndrome héréditaire de Sjögren. Bull. Soc. franç. Ophthal. **48**, 244—246 (1948).
- GURSDORF, C., H. HECAEN et M. NAU-MASSONET: A propos de la maladie de Sjögren. Ann. méd.-psychol. **110**, 65—67 (1952).
- HABERLANDT, W. F.: Neuere Ergebnisse der medizinischen Genetik, speziell auf dem neuropsychiatrischen Sektor. Wien. klin. Wschr. **76**, 165—170 (1964).
- HARLEY, J. D.: Aetiology of Cataracts in Childhood. Lancet **1965 II**, 1084—1086.
- HEUYER, G., S. LEBORICI, R. LEROY, G. AMADO et SENECHAL: Oligophrenie et cataracte. Arch. franç. Pédiat. **4**, 638—639 (1947).
- KIZMAN, B. H.: Familial cataract and mental deficiency. Lancet **1952 I**, 694—696.
- KRAUSE, A. C.: Congenital encephalo-ophthalmic dysplasia. Arch. Ophthal. **36**, 387—444 (1946).
- LEHNARTZ, E.: Einführung in die Chemische Physiologie, 11. Aufl. Berlin, Göttlingen, Heidelberg: Springer 1959.
- LEIBER, B., u. G. OLBRICH: Wörterbuch der klinischen Syndrome, 3. Aufl.: München: Urban & Schwarzenberg 1963.
- LIENZ, W.: Medizinische Genetik. Stuttgart: G. Thieme 1961.
- LOWE, CH. U., M. TERRY, and E. A. MACLACHLAN: Organic aciduria, decreased renal ammoniac production, hydrocephalus and mental retardation. Amer. J. Dis. Child. **83**, 164 (1952).

Metropolitan Life Insurance Company, Statistical Bulletin **40** (1959).

SJÖGREN, H. S. C.: Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca. Acta ophthalm. (Kbh.) **2**, 151 (1953).

SJÖGREN, T.: Klinische und vererbungsmedizinische Untersuchungen über Oligophrenie mit kongenitaler Katarakt. Z. ges. Neurol. Psychiat. **152**, 263—292 (1935).

— Hereditary congenital spinocerebellar ataxia and oligophrenia, genetic and clinical investigation. Confin neurol. (Basel) **10**, 293—308 (1950).

—, and T. LARSSON: Oligophrenia in combination with congenital ichthyosis and spastic disorders. Acta psychiat. scand. **32**, Supplement 113, 1—112 (1957). Society of Actuaries, Build and blood pressure study. Chicago 1959.

STEIN, W. H., S. MOORE, and D. H. SPACKMAN: An improved system for chromatography of amino acids. Analyt. Chem. **30**, 1185 (1958).

STUART and STEVENSON: Normalmaße des Wachstums-Alters. In NELSON and MITCHELL: Textbook of pediatrics, 5. Aufl. Philadelphia 1950.

VERSCHUER, OT. Frhr. v.: Genetik des Menschen. München: Urban & Schwarzenberg 1959.

WAARDENBURG, P. J.: Aangeboren Ooggebreken als Oorzaak van Halfblindheid en Blindheid. Genetica **1**, 209—284 (1919).

Dipl. Psychologe Dr. med. et phil.

H. J. ENGELS

53 Bonn, Trierer Str. 125