

Beobachtungen zum Problem des geschlechtsgebunden-recessiven Schwachsinns*

G. NEUHÄUSER, E. ZERBIN-RÜDIN, R. A. PFEIFFER und H. KLAR

Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München
und Institut für Humangenetik der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster

Eingegangen am 1. Mai 1969

A Contribution to the Problem of X-linked Mental Retardation

Summary. One sibship and two kinships are described showing simple mental retardation which occurs in the males only. The patients in the two families are related through their mothers. X-linked inheritance is considered. There is a survey of the literature on families with similar findings. In our families there is no close linkage between the supposed X-linked gene for oligophrenia and the locus for the Xg blood group. The outstanding clinical feature is a severe impairment of verbal expression. Fairly good social adaptation is possible. No biochemical neurological or morphological anomalies could be traced.

Key-Words: Familial Simple Mental Retardation — X-Linked Recessive Inheritance — Xg Blood Group — X-Linkage — X Chromosome Mapping.

Zusammenfassung. In einer Geschwisterschaft und in 2 Sippen kommt unkomplizierter Schwachsinn ausschließlich bei Männern vor. In den beiden Sippen sind die Kranken über ihre Mütter miteinander verwandt. Die Annahme eines X-chromosomalen Gens liegt nahe. Ähnliche Sippen aus der Literatur werden referiert. Enge Koppelung mit der ebenfalls X-chromosomal lokalisierten Xg-Blutgruppe scheint nicht vorzuliegen. Die Symptomatik dieses Schwachsinnstyps wird durch eine erhebliche Behinderung im sprachlichen Ausdruck charakterisiert. Soziale Anpassung ist bedingt möglich. Bisher ist es nicht gelungen, biochemische oder morphologische Anomalien nachzuweisen.

Schlüsselwörter: Familiärer unkomplizierter Schwachsinn — Geschlechtsgebunden-recessiver Erbgang — Xg-Blutgruppe — Gen-Koppelung — Chromosomen-Mapping.

Die Bezeichnung „idiopathischer Schwachsinn“ für eine zahlenmäßig große Gruppe klinisch nicht näher definierbarer Oligophrenien verschiedener Grade beinhaltet sowohl das Fehlen pathologischer Kriterien als auch die Uneinheitlichkeit der Ätiologie (ZERBIN-RÜDIN, 1967). Sowohl exogene als auch endogene, also genetische Faktoren gehen ein. Der Zusammenschluß ist jedoch so lange gerechtfertigt, als weder organpathologische noch biochemische Anomalien regelmäßig und überzeugend nachgewiesen werden können.

* Herrn Professor Dr. med. A. WINDORFER zum 60. Geburtstag gewidmet.

Die Geschlechtsverteilung in dieser Krankheitsgruppe ist zum männlichen Geschlecht hin verschoben. Dies gilt besonders für höhere Schwachsinngrade. Geschwisterschaften mit ausschließlich männlichen Schwachsinnigen sind etwas häufiger als solche mit nur weiblichen Kranken (PRIEST et al., 1961; WORTIS et al., 1966; WRIGHT et al., 1959) und bei diskordanten Pärchenzwillingen ist der männliche Partner häufiger betroffen als der weibliche. Für dieses Übergewicht des männlichen Geschlechts wurde in den 30er Jahren geschlechtsgebundene Vererbung verantwortlich gemacht (besonders ROSANOFF, s. BRUGGER). Nach den Überlegungen von L. S. PENROSE (1963) jedoch haben X-chromosomal Gene für das Gesamtproblem des idiopathischen Schwachsinn offenbar keine große Bedeutung. Die ungleiche Geschlechtsverteilung könnte auch mit Auslesefaktoren oder mit Geschlechtsbevorzugung bzw. Geschlechtsbegrenzung erklärt werden. Ob wirklich und auf welche Weise geschlechtsbegrenzte autosomale Faktoren eine Rolle spielen, ist allerdings noch unklar.

Dennoch gibt es einzelne Familien, in denen sich Schwachsinn offenbar geschlechtsgebunden-recessiv vererbt, d. h., es erkranken ausschließlich Männer, die über phänotypisch gesunde Mütter verwandt sind. Meist handelt es sich dabei um Sonderformen, also z. B. um Schwachsinn verbunden mit angeborenen Mißbildungen, Myopathien, Augen- oder Hautleiden, Krankheiten des ZNS, Hyperurikämie mit Selbstbeschädigungstendenz. Die Beobachtungen dieser heterogenen Gruppe sind im Verzeichnis der X-chromosomal Erbleiden von McKUSICK katalogisiert worden. Familien mit geschlechtsgebunden-recessivem Schwachsinn ohne jeden sonstigen faßbaren Befund scheinen sehr selten zu sein. Uns sind jedenfalls nur fünf diesbezügliche Veröffentlichungen bekannt geworden, dazu acht noch unveröffentlichte oder in Bearbeitung befindliche Familien.

1. MARTIN u. BELL (1943)

11 schwer schwachsinnige Männer sowie 2 debile Frauen sind über die Mütter miteinander verwandt. Sie alle stammen aber von 2 gesunden Brüdern und einer Schwester ab. Daher sind berechtigte Einwände gegen X-chromosomal Vererbung gemacht worden.

2. LOSOWSKY (1961)

9 schwachsinnige Männer und 2 schwachsinnige Frauen sind in 5 Geschwisterreihen in 2 Generationen bekannt. Das Intelligenzalter eines 56jährigen Patienten, der genauer untersucht wurde, betrug $3\frac{1}{2}$ Jahre. Das Intelligenzalter seiner 46jährigen Schwester betrug $6\frac{1}{4}$ Jahre. Körperliche Symptome wurden nicht beobachtet. Die 2 Frauen sind etwas weniger schwer betroffen als die 9 Männer.

3. RENPENNING, GERRARD, ZALESKI u. TABATA (1962)

Aus 2 Ehen der gleichen Frau sind 20 schwachsinnige männliche Nachkommen in 3 Generationen hervorgegangen. Sie sind äußerlich unauffällig, haben aber große

Ohren. Die Kopfumfangmaße liegen an der unteren Normgrenze. Die Intelligenzquotienten schwanken zwischen 13 (57 Jahre) und 45 (33 Jahre). Ein Wert von 70 bei einem 14jährigen Jungen ist eine Ausnahme. 2 Patienten leiden an Krampfanfällen, 1 ist blind, bei einem weiteren liegt ein doppelseitiges Kolobom mit einseitiger Katarakt vor, ein anderer ist Diabetiker. Sie haben mit 2–3 Jahren laufen gelernt und vermochten mit 3–4 Jahren einzelne Worte zu sprechen.

4. DUNN, RENPENNING, GERRARD, MILLER, TABATA u. FEDEROFF (1963)

In 2 Generationen sind 19 schwachsinnige Männer in 10 Geschwisterschaften bekannt. Nur 4 von ihnen haben einen IQ unter 20, die übrigen sind als debil oder imbezzil zu klassifizieren, sie finden in der Landwirtschaft Beschäftigung. Mehrere Patienten fallen durch ein hohes Geburtsgewicht auf. Ihre statomotorische Entwicklung war stark verzögert. Das sprachliche Ausdrucksvermögen ist gering. Außer akromegaloiden Zügen (große abstehende Ohren, Progenie) in etwa der Hälfte der Patienten sind diese unauffällig. In 3 Fällen wurde ein EEG angefertigt, das uncharakteristische Veränderungen aufwies. 3 männliche Mitglieder der Sippe leiden an anderen Schwachsinnssformen (Mongolismus, Phenylketonurie). Mehrere Männer und Frauen sind unterdurchschnittlich begabt. 1 Frau leidet an katatonem Stupor.

5. OPITZ, SEGAL, KLOVE, MATHEWS u. LEHRKE (1965)

In einer großen Sippe sind 20 schwachsinnige Männer bekannt. Ihre Mütter sollen normal sein. Der IQ liegt im allgemeinen bei etwa 60, gelegentlich aber wesentlich darunter bis „zu niedrig, um getestet zu werden“. Körperliche Symptome fehlen.

OPITZ (pers. Mitt., Juli 1967) hat unterdessen 7 weitere Familien untersuchen können.

MARTINIUS u. ZANG (pers. Mitt. 1968) kennen ebenfalls eine Familie.

Diese Stammbäume enthalten einige Schönheitsfehler: Vereinzelt sind auch Frauen erkrankt; bei MARTIN u. BELL sind mehrere männliche Schwachsinnige statt über die gesunde Mutter über einen gesunden Vater mit der Sippe verknüpft, und gelegentlich finden sich Schwachsinnssformen und Mißbildungen, die nicht in den familiären Typ passen. Man ist genötigt, Zusatzhypthesen heranzuziehen, wie unvollständige Recessivität, unvollständige Penetranz und zusätzliches Vorkommen andersartiger Schwachsinnssfälle.

In großen Serienuntersuchungen (SJÖGREN, 1948; BÖÖK, 1953; HALLGREN u. SJÖGREN, 1959; ÅKESSON, 1961, 1968) sind zwar alle möglichen Unterscheidungen vorgenommen und Sonderformen hervorgehoben, Familien mit geschlechtsgebundenem oder -begrenztem idiotischen Schwachsinn werden jedoch nicht genannt. PENROSE (1938 und 1963) analysiert seine Daten im Hinblick auf geschlechtsgebundene Gene besonders auch im Rahmen von Polygenie, erwähnt jedoch keinen eigenen Stammbaum mit geschlechtsgebundenem Erbgang. REED u. REED (1965) stellen bei ihren 289 ausführlich veröffentlichten Stammbäumen verschiedener Schwachsinnspatienten nur zweimal geschlechtsgebundene Vererbung fest: Einmal handelt es sich um Pelizaeus-Merzbacher-

bachersche Krankheit, das andere Mal ist der Schwachsinn mit Muskel-dystrophie verknüpft.

Man muß sich deshalb fragen: Ist geschlechtsgebunden-recessiver idiopathischer Schwachsinn wirklich so extrem selten, daß man schon fast an ein rein zufallsmäßiges Zustandekommen entsprechender Stamm-bäume zu denken geneigt ist? Oder sind derartige Familien nur so selten beschrieben worden vielleicht deshalb, weil die Autoren die Beschäftigung mit einer so ungenauen, durch keinerlei morphologische Befunde ge-stützten Diagnose wie idiopathischer Schwachsinn für wenig aussichts-reich hielten?

Im folgenden wird über 3 Familien berichtet, bei denen geschlechts-gebunden-recessiver Erbgang zu vermuten ist. Der Bericht soll auch dazu anregen, auf derartige Sippen zu achten, und einen Beitrag liefern zur Frage der Lagebeziehung zwischen der 1962 von MANN u. Mitarb. ent-deckten Xg-Blutgruppe und dem (allerdings hypothetischen) Oligo-phreniegen.

1. Familie Neuzer, München (Abb. 1)

Material und Methode

Ausgehend von einem schwachsinnigen Probanden (III/8) wurden alle erreich-baren Familienmitglieder untersucht; 3 schwachsinnige Brüder wurden mit dem Probanden klinisch beobachtet. Außer der üblichen Erhebung des pädiatrischen und kinderpsychiatrischen bzw. psychologischen Befundes (Bühler-Hetzer-Ent-wicklungstest, Stanford-Binet-Intelligenztest) nahmen wir folgende Untersuchungen vor: Orientierende Farbsehprüfung, anthropologische Maße, Röntgenaufnahme von Schädel, Händen und Becken, Elektroenzephalographie, Echoenzephalographie, serologische Proben auf Lues, Toxoplasmose und Listeriose, Blutbild, Urinstatus, Elektrophorese, Bestimmung von Serumelektrolyten, Serumenzymen, harn-pflichtigen Substanzen, Cholesterin, Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase der Ery-throcyten, Suchtests auf angeborene Stoffwechselstörungen, Aminosäureausschei-dung im Urin, Bestimmung der Blutgruppen, Chromosomenanalyse und Haut-leistenuntersuchung.

Bei den 4 Schwestern, dem Vater und der Großmutter mütterlicherseits wurde die Bestimmung von Blutgruppen, Karyotyp und Hautleisten durchgeführt, bei einigen auch ein Elektroenzephalogramm abgeleitet und eine psychiatrisch-psycho-logische Untersuchung durchgeführt.

Die Familienauskünfte über die entfernteren Verwandten wurden anhand von Aktenunterlagen und amtlichen Auskünften überprüft und ergänzt. Die vollständige Erfassung dieses Personenkreises ist fraglich, besonders wegen der nicht selten vor-kommenden unehelichen Geburten und unklaren Vaterschaftsverhältnisse. Deshalb haben wir auf genauere Untersuchung verzichtet.

Befunde

Wie der Stammbaum (Abb. 1) zeigt, fanden sich außer den 4 Brüdern keine weiteren Schwachsinnfälle in der Familie. Blutsverwandtschaft der Eltern oder der Großeltern ließ sich nicht nachweisen.

Generation I. Alle 4 Großeltern leben. Die Großmutter mütterlicherseits (I/2) leidet an Diabetes mellitus und doppelseitiger Katarakt (operiert), und wurde wegen Uteruscarcinoms erfolgreich bestrahlt. Sie hat, ebenso wie ihr Ehemann, mehrere erwachsene Halbgeschwister. Ihre Mutter verstarb mit 56 Jahren angeblich an Unterleibskrebs (Krankenblatt nicht mehr auffindbar). I/4 litt zeitweise an Krampfanfällen, hat jedoch 3 gesunde Nachkommen.

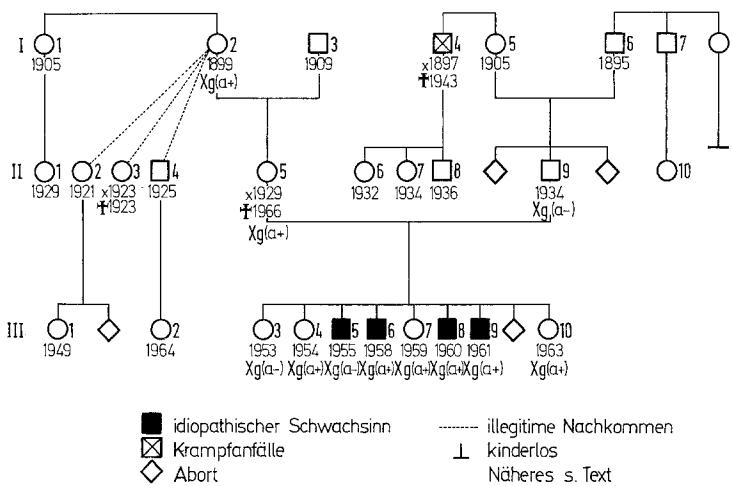


Abb. 1. Stammbaum der Familie Neuzen

Generation II. Der Vater (II/9) ist einziges Kind. Er hat eine gut durchschnittliche Intelligenz, ist von kräftiger Statur, ohne körperliche Anomalien. Er war in verschiedenen Berufen zeitweise auch selbstständig tätig, ist etwas unstet und wenig zuverlässig, bietet psychopathische Züge. Seine Hirnstromkurve ist niedergespannt, ohne sonstige Aufälligkeiten.

Die Mutter (II/5) ist einziges eheliches Kind. Sie wurde bei der Einschulung 1 Jahr zurückgestellt, durchlief aber dann die Volksschule ohne Schwierigkeiten und war später als Hilfsarbeiterin in verschiedenen Betrieben tätig. Sie war immer gesund. Während der Schwangerschaft bestanden angeblich keine Beschwerden; die Geburt sei bei allen Kindern normal verlaufen. Nach der Entbindung vom 8. Kind wurde ein Columcarcinom festgestellt; die Strahlenbehandlung blieb wegen des fortgeschrittenen Stadiums ohne Erfolg.

Die Halbschwester (II/2) ist unauffällig. Der Halbbruder (II/4) wiederholte die 3. Volksschulkasse, war schwer erziehbar und verbüßte

eine Jugendstrafe wegen Diebstahls. Er wurde damals als leistungsunwillig, interesselos, passiv, ungesellig, langsam auffassend, verwahrlost, aber durchschnittlich begabt geschildert; Schwachsinn lag offensichtlich nicht vor.

Generation III. Die Mädchen sind körperlich normal und altersgemäß entwickelt, haben untereinander, aber auch mit den Brüdern gewisse Ähnlichkeit im Gesichtsausdruck. Ihre Intelligenz ist durchschnittlich bzw. liegt an der unteren Grenze der Norm. Tab. 1 zeigt die bei ihnen erhobenen Befunde.

Tabelle 1. *Befunde bei den Schwestern der Probanden*

	Blutgruppe	IQ	EEG	Bemerkungen
III/3 1953	A ₁ MM rr K— Xg(a—)	96 ^a	—	Normale Entwicklung. Eine Klasse der Volksschule wiederholt. Lehre. Wegen Schulversäumnis und Streunen Fürsorgeerziehung.
III/4 1954	A ₁ MM rr K— Xg(a+)	100 ^b	spannungsarm, o. B.	Normale Entwicklung. Gute Schulleistungen. Zuverlässig und fleißig.
III/7 1959	O MN R ₁ r K— Xg(a+)	91 ^a	—	Normale Entwicklung. Besucht die Sonderschule mit ordentlichen Leistungen. Strabismus convergens. Freundlich, bemüht.
III/10 1963	A ₁ MN rr K— Xg(a+)	85 ^b	—	Etwas verzögerte Entwicklung, längere Zeit in ungünstiger Umgebung. Undeutliches, noch unvollkommenes Sprechen. Freundlich, ohne Scheu.

^a Hamburg-Wechsler-Intelligenz-Test für Kinder.

^b Schulleistungen und Verhaltensbeobachtung.

Die 4 schwachsinnigen Knaben (Intelligenzquotient zwischen 35 und 56) ähneln sich in ihrer äußereren Erscheinung (Abb. 2), besonders aber auch in ihrem Wesen: Sie sind anhänglich, höflich, gemütvoll-freundlich, hilfsbereit, in praktischen Aufgaben geschickt, während sie bei Denkaufgaben vollkommen versagen. Auch im Heim, in dem sie untergebracht sind, fällt ihre Wesensart als besonders im Vergleich mit anderen Kindern auf; durch ihre Kontaktfreudigkeit täuschen sie mehr Fähigkeiten vor, als sie wirklich besitzen.

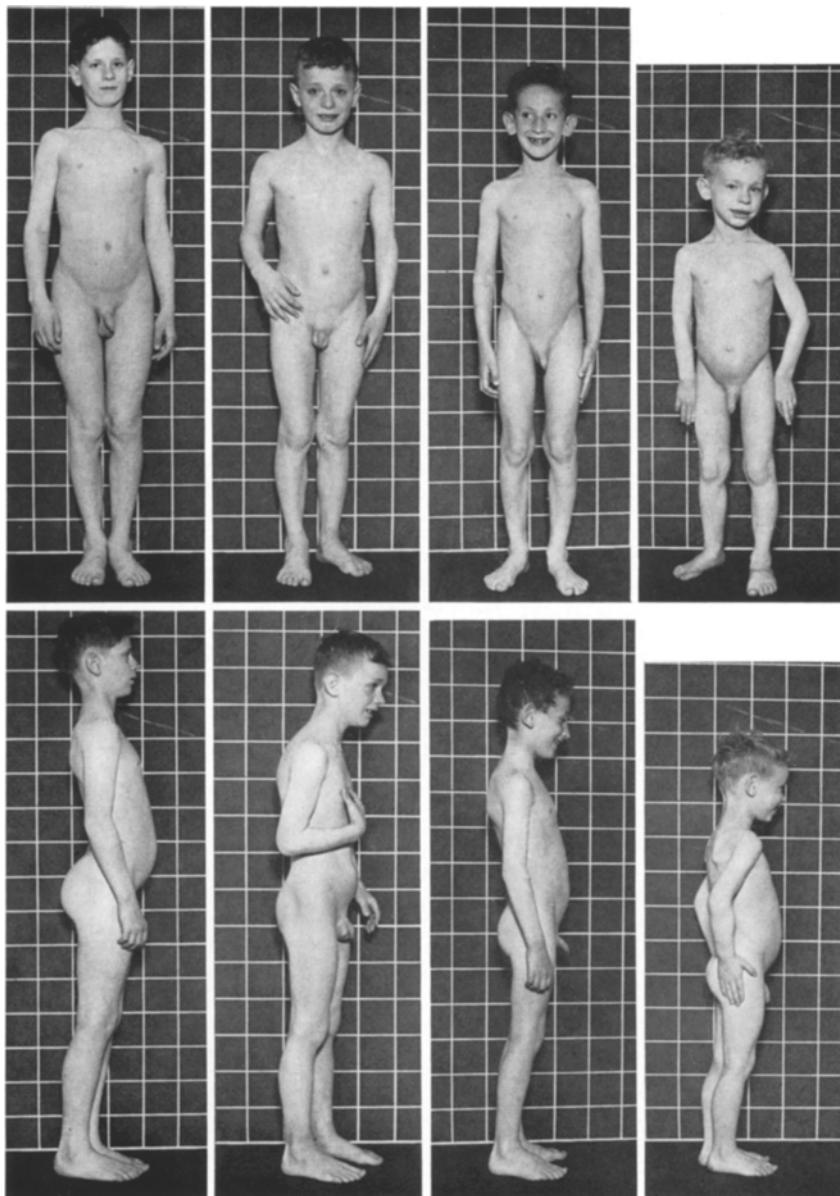


Abb. 2. Die 4 schwachsinnigen Brüder Neuza

Die bei der klinischen Untersuchung erhobenen Befunde zeigen Tab. 2 und 3. Die biochemische Analyse von Blut und Urin brachte keine

Tabelle 2. *Somatische Befunde bei den schwachsinnigen Brüdern*

	Blutgruppe	IQ	Anamnese, Krankheiten	Somatischer Befund
III/5 1955	A ₁ MM rr K— Xg(a—)	40 ^a	Deutlich verzögerte Entwicklung, längere Zeit im Heim. Mit 3 Jahren Operation wegen Nephrolithiasis. Hilusdrüsen-Tbc. mit 5 Jahren.	Venenzeichnung am Thorax Hyperlordose der LWS. — Iris dunkelbraun. Myopie. Breite Finger; Plattfüße. Hodengröße 5 ml. Sehr lebhafte Sehnenreflexe. Feinmotorisch geschickt. Ungelenke Grobmotorik.
III/6 1958	A ₁ MM R ₁ r K— Xg(a+)	35 ^a	Deutlich verzögerte Entwicklung, 1. Lebensjahr im Heim. Sinusitis. Seit 3 Jahren Nephrose (Lipoidnephrose ?).	Venenzeichnung am Thorax Wirbelsäule gerade. Haltung vornübergebeugt. Iris graugrün. Diastema der Zähne. Breite Finger; Plattfüße. Hodengröße 1,5 ml. — Sehr lebhafte Sehnenreflexe. Dysdiadochokinese. Schläfriger Gang.
III/8 1960	A ₁ MN rr K— Xg(a+)	56 ^a	Leicht verzögerte Entwicklung, sehr langsame Sprachentwicklung und Sauberkeitsgewöhnung.	Venenzeichnung am Thorax. Oberkörper nach vorn geneigt. — Braune Iris. Abstehende Ohren. Unregelmäßiges Gebiß. Breite Finger, Genua valga, Plattfüße. Hodengröße 1,5 ml. — Sehr lebhafte Sehnenreflexe. Etwa ungeschickte Feinmotorik, unbeholfene Grobmotorik.
III/9 1961	O MM rr K— Xg(a+)	52 ^b	Deutlich verzögerte Entwicklung.	Venenzeichnung am Thorax. Hyperlordose der LWS. — Iris grünlich. Abstehende Ohren. Unregelmäßiges Gebiß. Überstreckbare Gelenke. Breite Finger; Plattfüße. — Hodengröße 1,5 ml. Sehr lebhafte Sehnenreflexe. Dysdiadochokinese. Ungelenke Grobmotorik.

^a Stanford-Binet-Intelligenztest. — ^b Bühler-Hetzer-Entwicklungstest.

Erklärung für die Oligophrenie und konnte keine angeborene Stoffwechselstörung aufdecken. Die Röntgenuntersuchung des Schädels zeigte bei allen Patienten eine noch offene Synchondrosis sphenooccipitalis, bei III/8 eine Sutura metopica, bei III/9 Schaltknochen im Bereich der Lambdanaht. Die Handwurzelknochen waren nur bei III/9

Tabelle 3. *Psychische Befunde bei den schwachsinnigen Brüdern*

	EEG	ECHO (3. Ventr.)	Psychischer Befund
III/5	Leichte Allgemeinveränderung. Spannungsarm. Bilateral-synchrone Gruppen von 6/s-Wellen.	5–6 mm	Zutraulich; oberflächlicher Kontakt. Sozial gut eingeordnet. Ängstlich-kooperativ. Heiter-fröhlich. Begreift prakt. Aufgaben schnell, abstraktes Denken unmöglich. Mäßig orientiert. Praktisch geschickt. Aussprache verwaschen.
III/6	Leichte Allgemeinveränderung. Spannungsarm. Intermitt. Gruppen bilat. synchroner steiler Wellen.	4–5 mm	Ängstlich, kaum Kontakt. Ahmt nach, begreift Anweisungen schwer. Kaum orientiert, langsam, träge, stumpfer Affekt. Bei Zuwendung abhänglich, lenkbar. Kann sich selbst anziehen. Häufig Schaukelstereotypie, Lutschen, Speichelfluß, Spricht einzelne, schwer verständliche Worte.
III/8	Leichte Allgemeinveränderung. Spannungsarm. Bilat. synchron. generalis. 6/s-Wellen mittl. Ampl.	6 mm	Zutraulich-distanzlos, sofort oberflächlich Kontakt. Mäßig orientiert. Höflich, sozial angepaßt. Freundlichkeit. Antrieb schwankend, gut lenkbar. Selbstständig, feinmotorisch ungeschickt. Neigung zu Schaukelstereotypie, Lutschen. Einfache, verständliche Sprechweise.
III/9	Allgemeinveränderungen. Spannungsarm. Kurze Folgen bilat. synchroner spannungsaktiver 5–6/s-Wellen.	7 mm	Zutraulich, sofort Kontakt. Spaßig-drollig. Affekt zwischen fröhlich-heiter und ängstlich-weinerlich. Gut zu lenken. Wenig orientiert. Sozial angepaßt. Langsame Reaktionen, kein selbstständiges Handeln, kein konstruktives Spiel. Entwicklungsprofil ausgeglichen. Undeutliche 2-3-Wortsätze, tiefe Stimme, Echolalie. Schaukelstereotypien, Lutschen.

nicht altersgemäß entwickelt (Rückstand um etwa 2 Jahre); am Becken fanden sich keine Besonderheiten. Die serologischen Reaktionen verliefen negativ, nur bei III/5 wurde ein erhöhter Toxoplasmose-Titer (Sabin-Feldmann-Test 1 : 1024, KBR 1 : 5) festgestellt, der bereits bei einem früheren Krankenhausaufenthalt gefunden worden war. Alle Patienten hatten ein niedergespanntes Elektroenzephalogramm, das allgemeinverändert war und mit Gruppen höhergespannter Zwischenwellen besonders bei III/6 und III/9 auf eine latent gesteigerte Anfallsbereitschaft hinwies. Das Niederspannungs-EEG fanden wir auch beim Vater

und bei einer Schwester, was mit der Annahme dominanten Erbgangs dieser Variante (VOGEL) im Einklang steht.

Die Xg-Blutgruppen sind in Abb. 1 verzeichnet, die übrigen Blutgruppen in Tab. 1 und 2. Die Xg-Gruppe der Mutter wurde aus den Xg-Gruppen ihrer Kinder erschlossen. Der Karyotyp war bei allen untersuchten Familienmitgliedern normal, zeigte keine numerische oder grobstrukturelle Aberration. Die Hautleisten enthielten die üblichen Muster auf Fingerbeeren, Hand- und Fußflächen, wobei die geschwisterliche Variationsbreite den durchschnittlich zu erwartenden Abweichungen und Ähnlichkeiten bei Nachkommen eines Elternpaares entsprach. Gewisse Differenzen waren zwischen den Knaben und Mädchen festzustellen, ließen sich jedoch gegen zufällige Variation nicht sicher abgrenzen. Auf ausführliche Darstellung der Befunde soll deshalb verzichtet werden. (Sie sind bei den Autoren einzusehen.)

Kommentar

Es handelt sich um eine Geschwisterschaft mit 4 schwachsinnigen Brüdern und 4 nichtschwachsinnigen Schwestern. Die Eltern sind normal intelligent, auch sonst konnten keine weiteren Sekundärfälle eruiert werden; doch ist eine vollständige Erfassung der entfernteren Familienmitglieder fraglich wegen der häufigen unehelichen Geburten.

Eine Ursache, ein morphologisches oder metabolisches Substrat der Oligophrenie der Knaben war nicht festzustellen. Die Oligophrenie muß daher als idiopathisch bezeichnet werden. Das gehäufte Vorkommen und die Beschränkung auf das männliche Geschlecht lassen an eine genetische Ursache, insbesondere an geschlechtsgebunden-recessive Vererbung denken. Der klassische Sachverhalt, daß männliche Kranke, die aus verschiedenen Geschwisterschaften stammen, über phänotypisch gesunde Mütter verwandt sind, ist nicht gegeben; man könnte also auch an einfache Recessivität mit zufälliger Beschränkung auf das männliche Geschlecht denken. Die statistische Wahrscheinlichkeit, daß bei einfacher Recessivität in einer Geschwisterschaft von 4 Knaben und 4 Mädchen gerade die 4 Knaben erkranken, beträgt jedoch nur etwa 1 : 800. Testet man einfach recessiven Erbgang als Nullhypothese, so ist diese mit einem Testniveau von 0,57% zu verwerfen (χ^2 -Statistik).

REED u. REED (1965) haben in 289 umfangreichen Stammbäumen unter Tausenden von Geschwisterschaften 19 mit 4 oder mehr betroffenen Brüdern. Nur in 4 Geschwisterschaften sind ausschließlich Knaben erkrankt und die Eltern gesund. In Familie KMD 154 besteht möglicherweise bei den Brüdern eine congenitale Syphilis. In Familie KMD 402 liegt geschlechtsgebunden-recessive Muskeldystrophie mit Schwachsinn vor. In Familie KMD 3 könnte man vielleicht in einem Zweig der Sippe an geschlechtsbegrenzte Vererbung denken. In Familie KMD 500 sind

auch eine Tante väterlicherseits und 2 entfernte weibliche Verwandte erkrankt. In den übrigen 15 Sippen überwiegt zwar das männliche Geschlecht, doch finden sich überall auch erkrankte Schwestern, Mütter, Väter, Söhne und Tanten.

Geschlechtsbegrenzt-autosomale Vererbung läßt sich nicht ausschließen. Die Unterscheidung von geschlechtsgebunden-recessivem und geschlechtsbegrenzt-dominantem Erbgang durch Stammbaumanalyse ist selbst in größeren Sippen mit zahlreichen über die Mutter verwandten männlichen Kranken nur möglich, wenn die Kranken Nachkommen haben. Der Mechanismus einer fast absoluten Geschlechtsbegrenzung (Beispiel: Testikuläre Feminisierung) außerhalb der Genitalsphäre ist allerdings schwer vorstellbar.

2. Sippe We.-Wi., Münster (Abb.3)

Probanden sind frühgeborene männliche zweieiige Zwillinge, die in einer auswärtigen Kinderklinik aufgezogen wurden. Sie wurden uns im Alter von 1 Jahr und nochmals im Alter von 2 Jahren vorgestellt, weil die Befürchtung bestand, daß sie ähnlich wie ihre beiden älteren Brüder und 3 Brüder der Mutter schwachsinnig sein könnten.

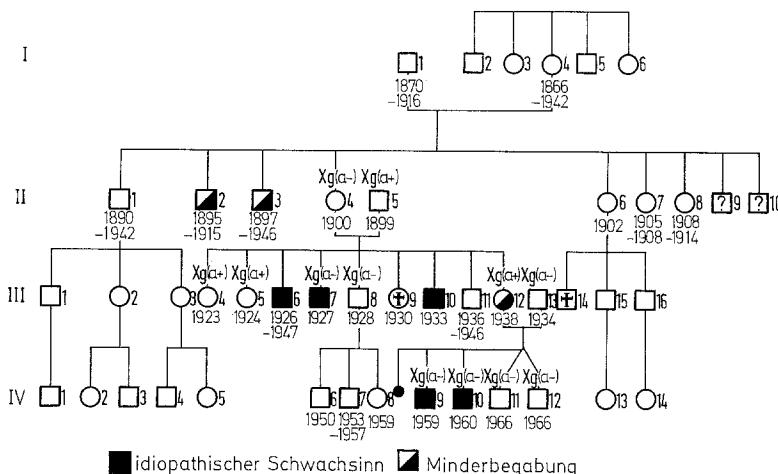


Abb. 3. Sippe We.-Wi.

Mit Ausnahme des Bruders der Mutter (III/10) konnte die engere Familie untersucht werden. Bestimmt wurden: Serumharnsäure, freie Aminosäuren im Serum, Transaminasen, Gesamteiweiß, Serum-Ca und -P, Ausscheidung der Aminosäuren im Urin. Dabei fanden sich keine pathologischen Werte. Die Dermatoglyphen zeigten bei den Kranken keine auffälligen Musterbildungen. Die Blutgruppe Xg konnte bei 12 Familienmitgliedern untersucht werden und ist in der Sippentafel eingetragen. Es besteht keine konstante Beziehung zwischen dem serologischen Befund und dem Merkmal Oligophrenie.

Nach ergänzender Befragung der Familie und Einsicht in die Krankenblätter ergab sich folgendes Bild:

Generation II. Der Großvater der Probanden (II/5), als Trinker bekannt, hat früher als Bergmann gearbeitet. Er hat sich um seine Kinder kaum gekümmert. Die Großmutter (II/4) macht jetzt im Alter von 67 Jahren einen unordentlichen Eindruck und ist sicher unterdurchschnittlich intelligent. Von den Geschwistern der Großmutter sind ein Bruder (II/1) und eine Schwester (II/6) nachweislich gesund und haben ausschließlich normale Nachkommen. Ein Bruder (II/2) ist 1915 gefallen. Die Information, daß er ebenfalls nicht normal begabt war, konnte nicht nachgeprüft werden. Der 1897 geborene Bruder (II/3) blieb in der Schule viermal sitzen. Mit 12 Jahren soll er „stille Krämpfe“ gehabt haben. Einen Beruf erlernte er nicht, „weil sein Gedächtnis zu schwach war“. Bis 1917 arbeitete er als Schlepper im Bergbau. 1918 sei er im Krieg verschüttet worden und habe seitdem an Gliederzittern, Aufregungszuständen und Kopfschmerzen gelitten. In einem 1921 erstellten Gutachten wurde „Hysterie“ angenommen. 1922 wurde wie in dem in der Universitäts-Nervenklinik Münster 1937 angefertigten Gutachten von Debilität bzw. Imbezillität gesprochen. Die Körpergröße betrug 158 cm. Auffallend waren gebeugte Haltung und klonusartige Bewegungen, die Sprache war „dysarthrisch gestört“. Neurologische Ausfälle wurden jedoch nicht festgestellt. Die Encephalographie zeigte ein „im ganzen etwas verkleinertes Ventrikelsystem, dessen Form für eine anlagebedingte Unterentwicklung oder Atrophie des Gehirns im Gebiet der Stammganglien spricht“. Über die weiteren Geschwister (II/7–10) ist fast nichts bekannt. Sie sollen körperlich und geistig unauffällig gewesen sein.

Generation III. Der Vater der Probanden (III/13) arbeitet als Bergmann und ist gesund. Bei ihm besteht, ebenso wie bei dem zweitältesten Sohn, ein Strabismus convergens. Die Mutter (III/12) ist gesund, aber zweifellos von unterdurchschnittlicher Intelligenz.

Die Mutter hat 8 Geschwister: 3 Brüder (III/6, 7, 10) waren schwachsinnig: Die beiden älteren wurden nach erwiesener Hilfsschulunfähigkeit durch Gerichtsbeschuß der Fürsorgeerziehung überstellt, da infolge der damals ungeordneten Familienverhältnisse die Gefahr der Verwahrlosung bestand. 1942 wurden sie zwangssterilisiert und nach dem Kriege in die Obhut der Familie übernommen. Der eine (III/6), als organisch gesund und äußerlich unauffällig beschriebene Bruder verstarb 1946 an „Enkräftung“. (Näheres unbekannt.) Vom anderen (III/7) liegen Untersuchungsbefunde im Alter von 12 Jahren vor: Körpergröße 134 cm, Körpergewicht 32,4 kg. Leptosomer Typ. Kopfumfang 50 cm. Keine neurologische Ausfallserscheinungen. Gesichtsausdruck blöde, Verhalten ungezogen, albern, unsauber. Geringes Auffassungs- und Gedächtnis-

vermögen. Eigene Nachuntersuchung 1967: Kräftiger, muskulöser Mann mit akromegaloiden Zügen (Progenie, große Ohren, große Hände). IQ (HAWIE) 46, Sozialalter 13,9 Jahre, Sozialquotient 32. Geringer Wortschatz. Die Störung im sprachlichen Ausdruck fällt besonders auf. Er vermag weder zu lesen, noch zu schreiben, erscheint phlegmatisch aber nicht kontaktarm oder abwehrend, arbeitet als Hilfsarbeiter und vermag sich selbst zu versorgen. Der jüngste Bruder (III/10) hat ebenfalls nie eine Schule besucht. 1958 wurde er wegen drohender Verwahrlosung vorübergehend in eine Heil- und Pflegeanstalt eingewiesen. Es wurde Schwachsinn mittleren Grades festgestellt. Später gelang es ihm, seinen Lebensunterhalt als Hilfsarbeiter zu verdienen. Er hat jedoch keinen festen Wohnsitz, wechselt häufig die Arbeitsstelle und taucht nur selten bei seiner Familie auf. Er ist, wie seine Brüder, von athletischem Körperbau (180 cm, 71 kg, Kopfumfang 55 cm), vermag seinen Namen zu schreiben und mit dem verdienten Geld umzugehen.

Zwei verheiratete Schwestern (III/4, 5) sind gesund, von normaler Intelligenz. Sie geben an, bewußt auf Nachkommenschaft verzichtet zu haben, weil sie fürchteten, ebenfalls schwachsinnige Söhne zu bekommen. Ein Bruder (III/8) ist gesund, verheiratet, seine 3 Kinder sind gesund. Der jüngste, ebenfalls normale Bruder (III/11) kam 1964 bei einem Unglück ums Leben. Eine Schwester (III/9) ist im Säuglingsalter an einer Infektionskrankheit gestorben.

Generation IV. Der Zwilling (IV/11), Geburtsgewicht 2020 g, bei dem in den ersten Lebenstagen eine Hyperbilirubinämie beobachtet wurde, hat sich bisher normal entwickelt. Der rechte Hoden ist nicht descendiert. Mit 2 Jahren ist er äußerlich unauffällig, läuft frei und sicher, spricht einzelne Worte und reagiert lebhaft auf die Umwelt. Der Zwillingsbruder (IV/12), Geburtsgewicht 2040 g, leidet seit Geburt an chronischer Obstipation mit gelegentlichem Erbrechen; röntgenologisch besteht ein elongiertes Sigma. Im Alter von 2 Jahren hat man den Eindruck eines normal entwickelten Kleinkindes, auch wenn es sich weniger temperamentvoll äußert und nur einige wenige Worte spricht. Das EEG ist bei beiden Zwillingen, die äußerlich wenig Ähnlichkeit zeigen, normal.

Der älteste Bruder (IV/9) wurde aus Steißlage geboren. Geburtsgewicht 3750 g, Körperlänge 59 cm (?). Er soll zwar mit 16 Monaten frei gelaufen sein, jedoch sei schon früh ein geistiger Rückstand erkennbar gewesen. Die Untersuchung im Alter von $9\frac{3}{4}$ Jahren ergab keinen organopathologischen Befund. Ein früher angefertigtes EEG und Luftencephalogramm waren normal. Der IQ beträgt 57 (Binet-Kramer), das Sozialalter $10\frac{1}{2}$ Jahre (Vineland Social Security Scale), der Sozialquotient demnach 93. Das Kind versagt bei allen Aufgaben, die sprachlichen Ausdruck und Umgang mit Zahlen erfordern.

Der Bruder (IV/10) wurde mit einem Gewicht von 2500 g und einer Körperlänge von 52 cm geboren. Er lernte mit 14 Monaten laufen. Ein organpathologischer Befund wurde nicht erhoben. Das EEG im Alter von $7\frac{1}{2}$ Jahren ist leicht allgemein verändert, da eine unregelmäßige Zwischenwellenaktivität mit Überwiegen von 6/sec Wellen besteht. Der IQ beträgt 50, das Sozialalter $7\frac{1}{2}$ Jahre, der Sozialquotient 95. Die Sprache ist erheblich gestört. Der Junge spricht grammatisch falsch, Sätze werden kaum gebildet, Verben nicht konjugiert. Der Wortschatz ist begrenzt, Lesen und Schreiben sind unmöglich.

3. Sippe Wi.-Ge.-Co., Münster (Abb.4)

Sachliche und glaubwürdige Information über diese weit verzweigte Sippe erhielten wir von 2 gesunden Brüdern der Probanden sowie vom Lehrer des Ortes, der, dort aufgewachsen, die Familie seit langem kennt.

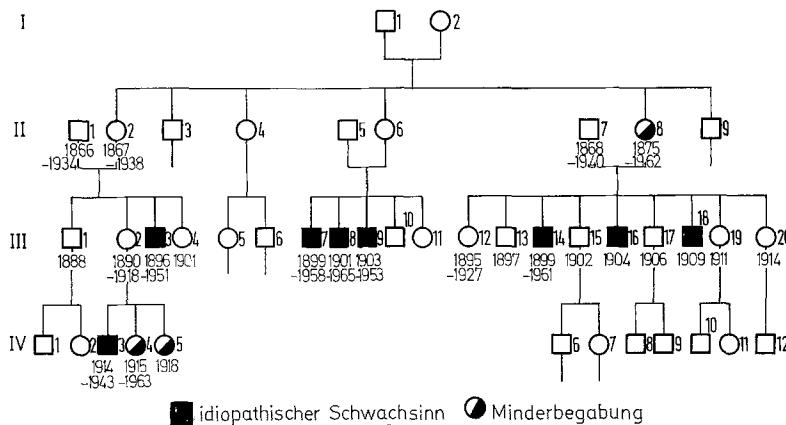


Abb. 4. Sippe Wi.-Ge.-Co.

Als Probanden sind 3 Brüder zu betrachten (III/14, 16, 18), die 1938 in der Chirurgischen Universitäts-Klinik Münster zwangsweise sterilisiert wurden. Über ihre Kindheit ist wenig bekannt. Sie sollen auf dem Hof sehr streng und abgeschlossen erzogen worden sein, nachdem sich herausgestellt hatte, daß Schulbildung unmöglich war. Nach dem Krankenblatt der Chirurgischen Klinik der Universität Münster beantworteten sie die dort gestellten Fragen nicht, obwohl sie zu verstehen schienen. Sie sollen nicht einmal ihren Namen gekannt und nur unverständliche Laute von sich gegeben haben. Andererseits hatten die Jungen immerhin einige Jahre die einklassige Dorfschule besucht und waren vorübergehend in einem Pflegeheim gewesen. 2 Brüder leben noch und arbeiten auf dem in einer Moorgegend im Emsland gelegenen Hof. Die Untersuchung wurde uns verwehrt.

Die Vorfahren sind früher nach Holland ausgewandert. Die Mutter (II/8) der Probanden ist aber wieder im Heimatort geboren. Sie soll von unterdurchschnittlicher Intelligenz und eine „verrückte“ schrullige Frau gewesen sein, über die man im Dorf lachte. Obwohl Erbin eines großen Hofes, fand sie nur schwer einen Ehepartner.

3 ihrer Geschwister leben noch in Holland. Die jüngste Schwester (II/6) hatte 3 schwachsinnige Söhne, die in einer Heil- und Pflegeanstalt untergebracht waren. Laut Auskunft des leitenden Arztes wurden sie in den 40er Jahren aufgenommen, die Diagnose lautete in allen Fällen: Imbezillität. Die beiden älteren werden als zurückhaltend, still und einsilbig bezeichnet, der jüngste als lebhaft und unruhig. Aus der Ehe der ältesten Schwester (II/2) gingen 2 gesunde Töchter, 1 gesunder Junge und 1 schwachsinniger Sohn hervor. Über ihn waren, ebenso wie über die schwachsinnigen Kinder einer der Schwestern, die selbst von normaler Intelligenz ist, keine näheren Auskünfte zu erhalten. Nur die beiden Enkeltöchter (IV/4 und 5) waren bedingt bildungsfähig.

Unter den Nachkommen der Geschwister der Probanden ist Schwachsinn bisher nicht bekannt geworden. Die Familienverhältnisse sind geordnet.

Kommentar

Für beide Sippen ist charakteristisch, daß sich in mehreren Generationen männliche Schwachsinnige finden, die über ihre Mütter miteinander verwandt sind. In den untersuchten Fällen konnte weder ein biochemischer Defekt noch eine bestimmte neurologische Funktionsstörung nachgewiesen werden. Psychotische, neuropathische Züge oder Triebstörungen scheinen nicht vorzuliegen. In den beobachteten und den aus der Literatur bekannten Familien fällt auf, daß bei den Kranken vor allem der sprachliche Ausdruck gestört war, während die soziale Anpassung teilweise gelang und leichtere Arbeiten übernommen werden konnten. Die Brüder unserer Sippe We.-Wi., die, obwohl des Lesens und Schreibens unkundig, seit Kriegsende als Hilfsarbeiter beschäftigt sind, verdeutlichen diese Diskrepanz.

Die Erkrankung ist dem unkomplizierten (endogenen) Schwachsinn zuzuordnen; Vererbung durch ein X-chromosomales Gen erscheint aufgrund des Stammbaums möglich. Allerdings fällt auf, daß auch die Mütter unserer Probanden geringer begabt sind als ihre Geschwister, wenn auch der Grad der Minderbegabung nicht objektiviert werden konnte. Diese Beobachtung entspricht unvollständiger Recessivität und läßt sich durch die Lyon-Hypothese (Inaktivierung des angenommenen dominanten Normalallels in einem Teil der Zellen) erklären.

Diskussion der Xg-Befunde

Das Bestreben, auch beim Menschen Genorte bestimmten Chromosomen zuzuordnen, war bisher vorwiegend beim X-Chromosom erfolgreich. In unseren Familien war keine der bekannten Anomalien mit recessiv-geschlechtsgebundenem Erbgang nachzuweisen (okulärer Albinismus, Ichthyosis, Farbenblindheit, Hämophilie, Hypogammaglobulinämie, Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel).

In 2 Familien konnte die von MANN et al. (1962) entdeckte X-chromosomal lokalisierte Xg-Blutgruppe untersucht werden: Beide Probandenmütter sind heterozygot für Xg und für das hypothetische X-chromosomale Gen der Oligophrenie. In Sippe We.-Wi. haben alle 4 Söhne das „stumme“ Xg der Mutter erhalten. Bei enger Koppelung wäre zu erwarten, daß alle Söhne schwachsinnig sind, ebenso wie der Bruder der Mutter, der oligophren ist und ebenfalls das „stumme“ Xg-Gen besitzt. Da aber 2 der 4 Söhne gesund sind, muß ein Austausch zwischen den X-Chromosomen der Mutter stattgefunden haben; die Austauschrate entspricht mit 50% freier Rekombination. In Familie Neuzaer haben 3 der erkrankten Knaben das positive Xga der Mutter ererbt, einer nicht. Bei $Z_1 = 3 : 1$ muß also mindestens eine Rekombination stattgefunden haben.

Die gefundenen Verteilungen $Z_1 = 2 : 2$ bzw. $Z_1 = 3 : 1$ lassen, wenn überhaupt, höchstens eine schwache Koppelung zwischen Xg-Gen und (hypothetischem) Oligophreniegen erkennen. Beide Loci müssen also relativ weit auseinander liegen. Diese Feststellung gilt jedoch generell für die Lagebeziehung von Xg zu den meisten auf dem X-Chromosom lokalisierten Genen, die bisher bekannt sind.

Weitere Familien mit X-chromosomal gebundenem Schwachsinn, die RACE u. SANGER untersuchten, wiesen so ungünstige blutgruppenserologische Konstellationen auf, daß sie für Koppelungsuntersuchungen nicht geeignet waren (SANGER, pers. Mitt., 1969); lediglich die Familie von SHAPIRO et al. (1966) ergab Information (RACE u. SANGER, 1968); doch handelte es sich hier um Schwachsinn mit Hyperurikämie.

Für ihre Mithilfe bei Untersuchung der Münchener Familie danken wir folgenden Kollegen sehr herzlich: Dr. H. BACKMUND (Röntgenbefunde), Dr. E. HANSERT (Statistik), Dr. J. MARTINIUS (EEG-Befunde), Doz. Dr. Dr. D. STAMM (Klinisch-chemische Befunde), Dr. K. D. ZANG (Cytogenetische Befunde), Dr. UNGEWITTER (Heckscher Nervenkllinik und Forschungsanstalt für Kinder und Jugendliche) machte uns auf die Familie aufmerksam.

Bei den Münsteraner Familien sind wir für Unterstützung bei der Ermittlung der Daten der Sippe Wi.-Ge.-Co. besonders Herrn Hauptlehrer OTTENS zu Dank verpflichtet. Spezielle Untersuchungsbefunde verdanken wir Fräulein Dipl.-Psych. EISELE (Psychologische Tests), Herrn Prof. Dr. F. MENNE (Aminosäurenbestimmung und andere Untersuchungen) sowie Herrn Dr. D. PALM (EEG). Die Pro-

banden der Sippe We.-Wi. wurden von Herrn Prof. Dr. H. RODECK (Vestische Kinderklinik, Datteln) überwiesen.

Dr. R. SANGER und Dr. R. R. RACE, London, schulden wir für die Blutgruppenbestimmungen in den beiden Familien besonderen Dank.

Literatur

- ÅKESSON, H. O.: Epidemiology and genetics of mental deficiency in a Southern Swedish population. Uppsala: Almqvist u. Wiksell 1961.
- Severe mental deficiency in Sweden. Rep. Psych. Res. Center, St. Jörgens Hospital Nr. 3. Läromedelsförlagen, Göteborg 1968.
- BÖÖK, J. A.: A genetic and neuropsychiatric investigation of a North-Swedish population. With special regard to schizophrenia and mental deficiency. *Acta genet. (Basel)* 4, 345 (1953).
- BRUGGER, C.: Die Vererbung des Schwachsinns. In: G. JUST, Handbuch der Erb-biologie des Menschen, Bd. II/2. Berlin: Springer 1939.
- DUNN, G. G., H. RENPENNING, J. W. GERRARD, J. R. MILLER, T. TABATA, and S. FEDEROFF: Mental retardation as a sex-linked defect. *Amer. J. ment. Defic.* 67, 827 (1963).
- HALLGREN, R., and T. SJÖGREN: A clinical and genetico-statistical study of schizophrenia and low-grade mental deficiency in a large Swedish rural population. *Acta psychiat. scand.* 140, 1 (1959).
- LOSOWSKY, M. S.: Hereditary mental defect showing the pattern of sex-influence. *J. ment. Defic. Res.* 5, 60 (1961).
- MANN, J. G., A. CAHAN, A. G. GELB, N. FISHER, J. HAMPER, P. TIPPET, R. SANGER, and R. R. RACE: A sex-linked blood group. *Lancet* 1962 I, 8.
- MARTIN, J. P., and J. BELL: A pedigree of mental defect showing sex-linkage. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 6, 154 (1943).
- MCKUSICK, V. A.: Mendelian inheritance in man. — Catalogs of autosomal recessive and X-linked phenotypes, 2nd Ed. Baltimore: Johns Hopkins Press 1968.
- OPITZ, J. M., A. T. SEGAL, H. KLOVE, CH. MATHEWS, and R. C. LEHRKE: X-linked mental retardation. — Study of a large kindred with 20 affected members. *J. Pediat.* 67, 713 (1965) (abstract).
- PENROSE, L. S.: A clinical and genetic study of 1280 cases of mental defect (Colchester Survey). Sp. Rep. Ser. Med. Res. Coun. No. 229, H.M.S.O. London 1938.
- The biology of mental defect. London: Sidgwick and Jackson Ltd. 1963.
- PRIEST, J. H., H. C. THULINE, G. D. LA VECK, and D. B. JARVIS: An approach to genetic factors in mental retardation. *Amer. J. ment. Defic.* 66, 42 (1961/62).
- RACE, R., and R. SANGER: Blood groups in man. 5th Edition. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1968.
- REED, E. W., and S. C. REED: Mental retardation. Philadelphia-London: Saunders Co. 1965.
- RENPENNING, H., J. W. GERRARD, W. A. ZALESKI, and T. TABATA: Familial sex-linked mental retardation. *Canad. med. Ass. J.* 87, 954 (1962).
- ROSANOFF, A. J.: Sex-linked inheritance in mental deficiency. *Amer. J. Psychiat.* 11, 289 (1931/32).
- SHAPIRO, S. L., G. L. SHEPPARD, JR., F. E. DREIFUSS, and D. S. NEWCOMBE: X-linked recessive inheritance of a syndrom of mental retardation with hyperuricemia. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 122, 609 (1966).
- SJÖGREN, T.: Genetic-statistical and psychiatric investigations of a West Swedish population. *Acta psychiat. (Kbh.) Suppl.* 52, 1 (1948).

- VOGEL, F.: Ergänzende Untersuchungen zur Genetik des Niederspannungs-EEG. Dtsch. Z. Nervenheilk. **184**, 105 (1962).
- Genetische Aspekte des Elektroenzephalogramms. Dtsch. med. Wschr. **88**, 1748 (1963).
- WORTIS, H., M. POLLACK, and J. WORTIS: Families with two or more mentally retarded or mentally disturbed siblings: the preponderance of males. Amer. J. ment. Defic. **70**, 745 (1966).
- WRIGHT, ST. W., G. TARJAN, and L. EVER: Investigation of families with two or more mentally defective siblings. Amer. J. Dis. Child. **97**, 445 (1959).
- ZERBIN-RÜDIN, E.: Idiopathischer Schwachsinn. In: P. E. BECKER, Human-genetik, Bd. V/2. Stuttgart: G. Thieme 1967.

Dr. G. NEUHÄUSER
Kinderklinik und Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
852 Erlangen, Loschgestraße 15

Doz. Dr. R. A. PFEIFFER
und cand-med. H. KLAR
Institut für Humangenetik
44 Münster, Vesaliusweg

Dr. E. ZERBIN-RÜDIN
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
8 München 23, Kraepelinstraße 2