

Die Cytogenetik im Dienste vorbeugender Gesundheitspflege, dargestellt am Beispiel des Mongolismus (DOWN-Syndrom) ¹

H. A. Hienz

Aus dem Pathologischen Institut der Städtischen Krankenanstalten Krefeld
(Direktor: Prof. Dr. Dr. H. A. Hienz)

Artikel eingegangen am 13. Mai 1970

Zusammenfassung

Die erste beim Menschen nachgewiesene und zugleich häufigste Chromosomenaberration (bei Neugeborenen 1:600) ist der Mongolismus (Down-Syndrom). Trotz des in typischen Fällen charakteristischen Krankheitsbildes wird dieses aufgrund seiner Komplexität und Mannigfaltigkeit auch heute noch häufig verkannt. Die cytogenetischen Untersuchungen sichern nicht nur die Diagnose, sondern sie ermöglichen darüber hinaus auch eine Aussage im Hinblick darauf, ob es sich um eine sporadische oder, und um welche, erbliche Form handelt. Daraus ergibt sich — wie auch für andere Chromosomenanomalien des Menschen — die Möglichkeit, mit Hilfe einer relativ einfachen morphologischen Untersuchungsmethode und aufgrund objektiver Befunde eugenische Beratung und vorbeugende Gesundheitspflege zu treiben. Anhand einer eingehenden Darstellung des klinischen, röntgenologischen, pathologisch-anatomischen und cytogenetischen Bildes sowie der Ätiologie, Pathogenese und Häufigkeit des Mongolismus werden die grundsätzlichen Probleme und Konsequenzen, die sich für die vorbeugende Gesundheitspflege aus dem Ergebnis von Chromosomenuntersuchungen ergeben, diskutiert.

Einleitung

Erst seit gut einem Jahrzehnt besteht die Möglichkeit, Zahl und Struktur der Chromosomen des Menschen mikroskopisch zu bestimmen bzw. zu beurteilen. 1959 wurden erstmals mit Hilfe solcher cytogenetischer Untersuchungen z.T. schon lange vorher klinisch gut bekannte Krankheitsbilder wie das *Turner-Syndrom*, das *Klinefelter-Syndrom*, der *Mongolismus* u.a.m. als durch Störungen der Geschlechtschromosomen (Gonosomen) bzw. Nicht-Geschlechtschromosomen (Autosomen) bedingt erkannt.

Der Mensch besitzt normalerweise 46 Chromosomen. 44 davon sind Autosomen und 2 Gonosomen (beim weiblichen Geschlecht zwei X-Chromosomen, beim männlichen ein X- und ein Y-Chromosom). Unter krankhaften

Bedingungen kann die Zahl der Chromosomen vermindert oder vermehrt bzw. ihre Struktur verändert sein, sei es, daß dabei Teile eines Chromosoms fehlen oder auf ein anderes verpflanzt (Translokation) sind oder kompliziertere Umbauvorgänge in einem Chromosom oder zwischen verschiedenen Chromosomen bestehen.

Zur zahlenmäßigen oder strukturellen Beurteilung der Chromosomen bedient man sich Zellkulturen von leicht zugänglichen Geweben, z.B. einer Hautbiopsie, von Knochenmarkpunktionsmaterial oder auch von kernhaltigen Blutzellen. Routinemäßig erfolgen Chromosomenuntersuchungen in der Regel an Kurzzeitkulturen von peripherem Blut, d.h. es werden die Zellen in entsprechenden Nährmedien unter Verwendung eines Stimulans für die Zellteilung (Phytohaemagglutinin) 3 Tage lang inkubiert. Dann wird die Zellteilung in der Metaphase, in der die Chromosomen sich optisch am besten darstellen lassen, durch ein Mitosegift (Colchicin) gestoppt. Nach Behandlung der Kulturen mit hypotonischer Lösung zur besseren Ausbreitung der Chromosomen in der Zelle und Fixierung werden von den Zellsuspensionen luftgetrocknete Präparate hergestellt, gefärbt und die Chromosomen im Mikroskop bzw. nach Anfertigung von Mikrophotogrammen und entsprechenden Vergrößerungen beurteilt. Während die absolute Zahl der Chromosomen durch Auszählen leicht bestimmbar ist, ist die Frage, welches Chromosom oder in welcher Gruppe ein Chromosom fehlt oder zuviel ist bzw. Struktur anomalies aufweist, erst nach genauerer Karyotypierung zu klären. Darunter versteht man die Anfertigung von entsprechenden Papiervergrößerungen, aus denen die einzelnen Chromosomen herausgeschnitten und nach international gültigen Kriterien und Regeln in 7 verschiedenen Gruppen geordnet aufgeklebt werden (Abb. 1 und 2). Zur Objektivierung und statistischen Sicherung der Befun-

¹ Die cytogenetischen Untersuchungen wurden mit dankenswerter Unterstützung seitens der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt.

de bedarf es selbstverständlich der Auszählung zahlreicher Metaphasen sowie der Anfertigung einer Reihe von Karyogrammen (je nach Lage des Falles 30–100 bzw. 6–20). (Eingehende Darstellung der Grundlagen und Methoden cyto-genetischer Untersuchungen bei *Hienz*, 1970).

Auf diese Weise kann festgestellt werden, ob der Chromosomensatz eines Menschen der Norm entspricht oder ob und welche größeren Abweichungen davon bestehen. Den diesbezüglichen Untersuchungen kommt nicht nur diagnostische und differentialdiagnosti-

sche Bedeutung bei einer Reihe von Störungen der Geschlechtsentwicklung (Gonosomenaberrationen) und somatischer, häufig mit Schwachsinn, schweren Entwicklungsstörungen und Fehlbildungen einhergehenden Erkrankungen (Autosomenaberrationen) zu, sondern, da es sich um Untersuchungen handelt, die einen Einblick in die Erbstrukturen des Menschen erlauben, auch die einer Beurteilung des Erbgefüges und, soweit die Chromosomenanomalien an die Nachkommen weitergegeben werden, diese also familiär auftreten, schließlich auch die Bedeu-

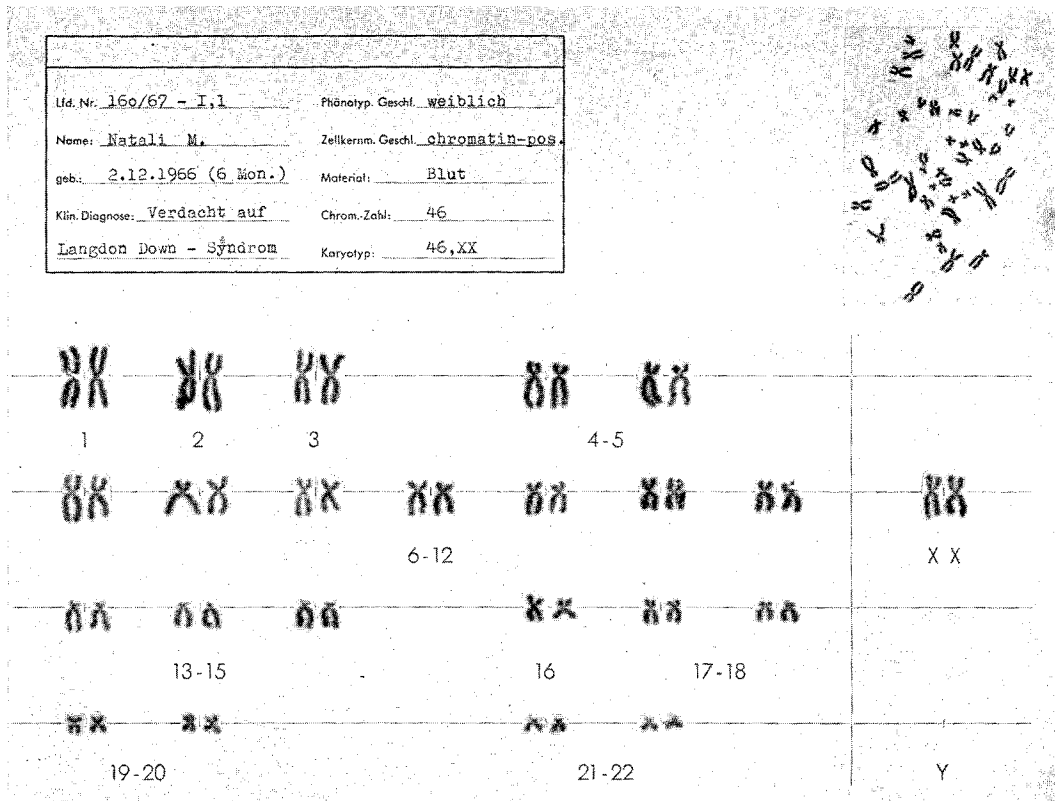


Abb. 1 © 160/67. N. M. 6 Monate. Normaler weiblicher Karyotyp: 46, XX.

tung einer Voraussage hinsichtlich der Art der Vererbung und der Erwartung gesunder oder kranker Kinder.

Die Chromosomenanalyse ergibt somit u. a. objektive Befunde für eine vorbeugende Gesundheitspflege und damit eine Handhabe dafür, sowohl zu erwartendes und vorauszusagendes Leid von den betreffenden Familien abzuwenden als auch die Gesellschaft vor vermeidbaren sozialen Belastungen zu schützen.

Am Beispiel des Mongolismus sei nachfolgend die Bedeutung cyto-genetischer Unter-

suchungen innerhalb der vorbeugenden Gesundheitspflege dargestellt.

Das klinische Bild des Mongolismus (DOWN-Syndrom)

Die Bezeichnung Mongolismus oder mongoloide Idiotie geht auf *John Langdon Haydon Down* (1828-1897) zurück, der 1866 in der Vorstellung, daß die nichteuropäischen Rassen auf stammesgeschichtlich niedriger und geistig minderwertiger Stufe stünden und Angehörige der europäischen Rasse infolge

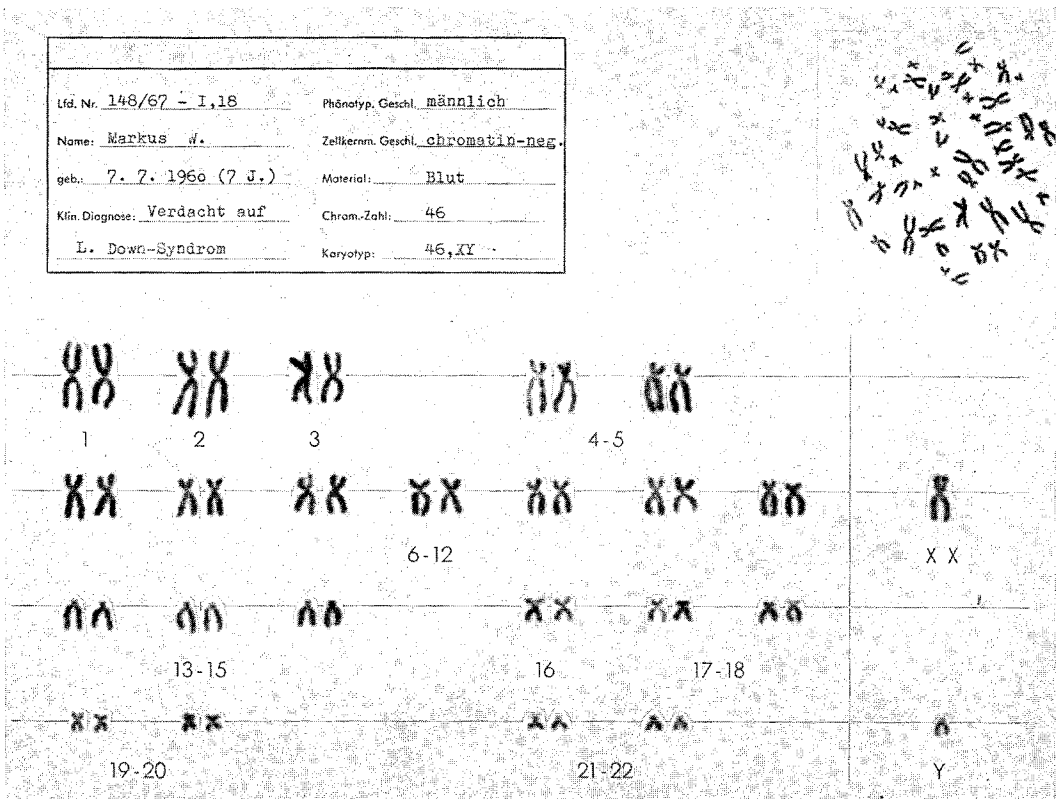


Abb. 2 C 148/67. M. W. 7 Jahre. Normaler männlicher Karyotyp: 46, XY.

degenerativer und regressiver Prozesse gelegentlich darauf atavistisch zurückschlagen, eine Einteilung der Idioten nach ethnischen Gesichtspunkten vornahm und neben der Beschreibung des nordamerikanischen und malaischen Idioten auch eine klassische Beschreibung des mongolischen Typs gab.

In den letzten Jahren hat sich, besonders in den angelsächsischen und nordischen Ländern, mehr und mehr die Auffassung durchgesetzt, an Stelle dieser, die mongolische Rasse diskriminierenden und zugleich auch die Angehörigen solcher Kranken «schockierenden» Bezeichnung eine neutralere zu wählen und – obwohl *Down* nicht der Erstbeschreiber dieses Krankheitsbildes ist – von *Down-Syndrom* zu sprechen.

Der Mongolismus zeichnet sich durch eine Kombination von angeborenem Schwachsinn und zahlreichen körperlichen Merkmalen und Stigmata aus, wobei letztere jedoch weit streuen und keines von ihnen als für das Syndrom pathognomonisch angesehen werden kann. Ihre unterschiedliche Wertigkeit, ihre mehr oder weniger ausgeprägte Häufung und die jeweilige Konstellation ermöglichen es aber, in einem großen Teil der Fälle auch ohne Chromosomenuntersuchungen eine klinische Diagnose zu stellen. Andererseits kann diese, besonders bei Neugeborenen, gelegentlich auch sehr schwierig oder gar unmöglich sein. Wenn natürlich auch eine gewisse Erfahrung eine Rolle spielt, so wird doch häufig bei Säuglingen und Kleinkindern mit der klinischen Verdachtsdiagnose «Mongolismus» ein normaler Karyotyp gefunden, während ein als gesund erachtetes oder ein nur mit ganz geringem derartigem Verdacht behaftetes Kind die typische Chromosomenanomalie oder eine ihrer cytogenetischen Varianten aufweist.

Der Mongolismus stellt in Form der Trisomie des Chromosoms Nr. 21 die erste beim Menschen überhaupt nachgewiesene (*Lejeune*,

Turpin und Gauthier, 1959) Chromosomenaberration und zugleich häufigste Autosomenaberration dar. Damit wurde eine jahrzehntelange Diskussion über alle möglichen ätiologischen Faktoren zugunsten der schon 1932 von *Waardenburg* und später von anderen vermuteten chromosomalen Bedingtheit entschieden.

Wie keine andere Autosomenaberration zeigt der Mongolismus aber auch ein breites Spektrum cytogenetischer Befunde, wobei neben der Trisomie 21 Mosaikbildungen (d.h. zwei oder mehrere Zellstämme mit verschiedenem Chromosomenmuster) und vor allem Translokationen (d.h. Fusion von zwei ganzen Chromosomen oder Teilen davon) eine Rolle spielen, und zwar nicht nur bei den Erkrankten, sondern auch bei klinisch gesunden Überträgern des Translokationschromosoms. Da einerseits die verschiedenen cytogenetischen Formen keine bestimmten Korrelationen zum Phänotyp zeigen, aus diesem also nicht auf den Karyotyp geschlossen werden kann, andererseits über das rein Diagnostische hinaus in der Erkennung und Erfassung familiärer Fälle sich die einzige effektive Möglichkeit bietet, mit Hilfe cytogenetischer Untersuchungen eugenische Beratung und Prophylaxe zu treiben, sollten grundsätzlich alle mongoloiden oder auf Mongolismus verdächtigen Kinder cytogenetisch untersucht werden. Dies gilt besonders für Kinder jüngerer Mütter, da bei diesen die familiäre (Translokations-)Form des Mongolismus häufiger ist (vgl. später).

Die beim Mongolismus vorliegende, genetisch bedingte, primäre Schädigung kommt nicht nur in einer hohen Rate an Spontanaborten zum Ausdruck, sondern auch in einer bereits intrauterinen Verzögerung des Wachstums und der Entwicklung der Überlebenden. So weisen die Kinder ein im Durchschnitt gegenüber der Norm meist deutlich vermindertes Geburtsgewicht (–10 bis 15%) auf. Auch ihre Körperlänge und ihr Kopf-

und Brustumfang liegen unter den Durchschnittswerten normaler Kinder. Nach Hall (1964) sind diese Symptome aber auch unter anderen Bedingungen so häufig, daß sie nur als zusätzliche und nicht entscheidende diagnostische Kriterien gewertet werden dürfen. Längenwachstum und Gewichtszunahme bleiben im Rahmen der allgemeinen körperlichen Entwicklungshemmung (verspätetes Sitzen- und Gehenlernen) auch später hinter der Norm zurück, wobei mit zunehmendem Alter sich die Diskrepanz mehr und mehr verstärkt.

Die klinische Symptomatik des Mongolismus zeigt eine Abhängigkeit vom Alter, in dem die Betroffenen untersucht werden! Dies gilt sowohl für den geistigen Defekt, der bei Neugeborenen oder Kleinkindern oft gar nicht

oder schwer zu erfassen ist, als auch für die körperlichen Befunde, die zwischen Neugeborenenperiode und Kindesalter und zwischen diesem und dem Erwachsenenalter einen Wandel bzw. eine Verlagerung diagnostischer Schwerpunkte aufweisen.

Im Vordergrund des bekannten klinischen Bildes steht die erheblich eingeschränkte geistige Entwicklung mit einem wechselnd stark ausgeprägten, meist bis zur völligen Idiotie reichenden Schwachsinn, einer läppischen, stumpfsinnigen Heiterkeit, Gutmütigkeit und Zutraulichkeit, sowie triebhafter Unruhe und stereotypem Grimassieren. Auch in höherem Alter geht die Intelligenzstufe kaum über die eines Kleinkindes hinaus.

Neben dem geistigen Defekt ist der Mongolismus charakterisiert durch ein breites

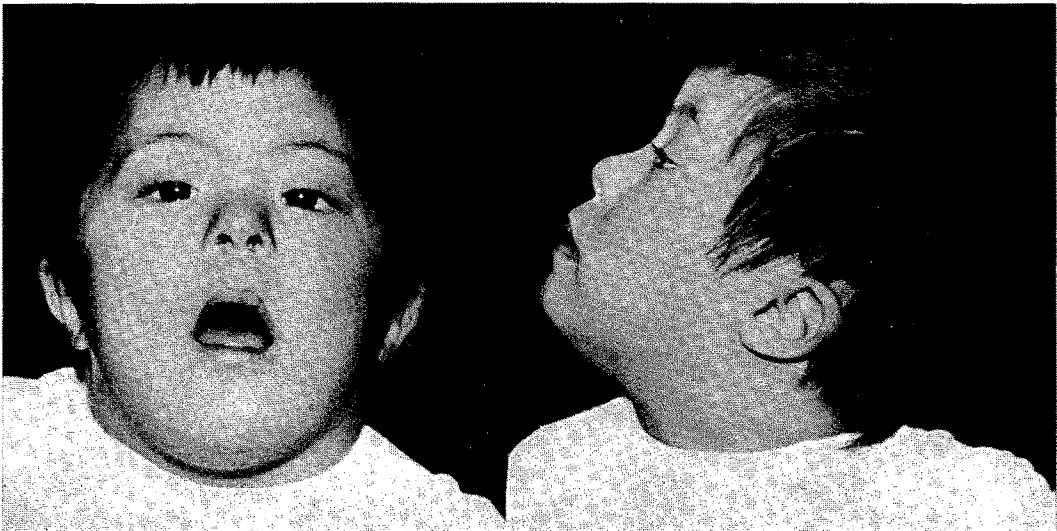


Abb. 3 C 213/68. D. M. 2 $\frac{3}{4}$ Jahre. Mongolismus (*Down-Syndrom*). Breites, flaches Gesicht mit verbreiteter, flacher Nasenwurzel und Knopfnase sowie leichtem Epikanthus beiderseits. Keine Schrägstellung der Lidachsen. Steiler, hoher Gaumen, stets offener Mund, vergrößerte, etwas gefurchte Zunge, mangelhaft modellierte, abstehende Ohrmuscheln mit eingerollter Helix, kurzer, breiter Hals. Körpergröße 84 cm (– 6 cm), Körpergewicht 10,5 kg (der Körpergröße entsprechend), Kopfumfang 42 cm (– 2 cm). Körperliche und geistige Entwicklung einem Ein- bis Eineinhalbjährigen entsprechend, Karyotyp: 47, XY, 21+. Mutter bei Geburt des Kindes 28, Vater 26 Jahre. Ein älterer Bruder gesund.

Spektrum multipler Abartungen, besonders des Kopf- und Gesichtsbereiches sowie der Extremitäten.

Der Schädel ist meist klein, brachycephal und weist die typische Abflachung des Hinterkopfes auf. Dies bedingt eine Erhöhung des Schädelindex (Breite : Länge). Die Schädelbasis ist steil gestellt. Als Folge einer nicht ausreichenden Pneumatisation ist die Ausbildung der Nasennebenhöhlen mangelhaft, wobei die Stirnhöhlen häufig gänzlich fehlen.

Betrachtet man die Ausbildung des Gesichtes (Abb. 3), so kann man sich auf Grund der Summation von Merkmalen der mongolischen Rasse in der Tat oft nicht des Eindruckes erwehren, daß mit der Namensgebung durch *Langdon Down* das Charakteristische des Aspektes dieser Kranken erfaßt wurde. In dem breiten und durch die wenig ausgeprägten Orbitalwülste sowie den unterentwickelten Ober- und auch Unterkiefer flachen Gesicht fallen die schräggestellten, von außen oben nach unten innen konvergierenden, nicht selten engen und schlitzförmigen Lidspalten, die spärlichen kurzen Wimpern, die nur wenig entwickelten Augenbrauenbogen und der häufig vorhandene beidseitige mediale Epicanthus sowie schließlich die eingesunkene, verbreiterte Nasenwurzel mit der kleinen plumpen Nase (Knopfnase) auf. Diese, besonders im Kindesalter ausgeprägten und typischen Gesichtszüge können bei Erwachsenen teilweise wieder schwinden. Das gleiche gilt für den bei Neugeborenen und Kleinkindern häufig deutlich nachweisbaren Kranz weißlich-gelblicher Flecken in der äußeren Zirkumferenz der Iris (sog. *Brushfieldsche* Irisflecken), die mit zunehmender Pigmentierung der Iris verschwinden. Sowohl die Pigmentierung der Iris als auch die der Haare ist beim Mongolismus im allgemeinen geringer als bei Gesunden. Außer den Irisveränderungen finden sich am Auge nicht selten Linsentrübungen, zum Teil

schon bei Geburt, im Kindesalter an Häufigkeit zunehmend und fast immer nach dem zweiten Lebensjahrzehnt. Strabismus, Refraktionsanomalien und Astigmatismus sind ebenfalls recht häufig. In einem hohen Prozentsatz findet sich eine Blepharitis oder Blepharoconjunctivitis, die bei älteren Personen zu einem Ektropion führen können.

Für den Gesichtsausdruck charakteristisch ist weiterhin der häufig offene Mund, in dem die vorgestreckte, vergrößerte und tiefgefurchte Zunge sichtbar ist. Die als *Lingua plicata* (Faltenzunge) oder *scrotalis* bekannten Veränderungen der Zungenoberfläche fehlen bei Säuglingen und Kleinkindern oder sind zumindest in diesem Alter selten, finden sich aber fast immer bei älteren mongoloiden Schwachsinnigen. Sie sollen auch gehäuft bei deren Eltern und Geschwistern anzutreffen sein.

Bei meist verzögertem Zahndurchbruch, jedoch altersentsprechendem Zahnwechsel, zeigen die Zähne häufig Fehlbildungen sowie Stellungsanomalien (Mikrodontie, Schmelzdefekte, Diastemata usw.). Letztere sind sowohl durch die Hypoplasie von Ober- und Unterkiefer als auch durch den schmalen, hohen und spitzen Gaumen bedingt.

Die Ohren sind meist klein, mangelhaft modelliert und zeigen eine breite, nicht selten eingerollte Helix. Häufig steht der obere Teil der Ohrmuschel ab (Fledermausohr).

Der Hals ist in der Regel kurz und breit, wobei besonders bei Neugeborenen und jungen Säuglingen häufig ein Hautüberschuß in Form von Nackenfalten vorhanden ist. Der Thorax ist schmal, flach und lang (Hühnerbrust), der Nabel steht tief. Es besteht eine Neigung zur Rectusdiastase und zu Nabel- und Bauchwandbrüchen. Beim männlichen Geschlecht finden sich häufig ein hypoplastisches äußeres Genitale, Kryptorchismus und öfters eine Phimose, beim weiblichen Geschlecht eine Hypoplasie oder gar Fehlen

der Labia minora bei häufig vergrößerten Labia majora.

An inneren Mißbildungen werden beim Mongolismus gehäuft vor allem Stenosen und Atresien im Bereich des Magen-Darm-Traktes gefunden. In der Regel handelt es sich dabei um Duodenalstenosen oder -atresien, seltener um Oesophagusatresien, Pylorusstenosen oder Analtresien. Mehrfach wurde auch eine Vergesellschaftung von Mongolismus und Megacolon congenitum (*Hirschsprungsche Krankheit*) beschrieben. Ein Zusammentreffen mit sonstigen Mißbildungen zeigt keine signifikanten Unterschiede gegenüber Nichtmongoloiden.

Eine Ausnahme bilden lediglich die beim Mongolismus im Vordergrund aller Organfehlbildungen stehenden Herzmißbildungen. Ihre Häufigkeit beträgt je nach dem Alterspektrum der Untersuchten zwischen 10 und 40%, im Obduktionsgut sogar bis 75%. Da die angeborenen Herzfehler die Haupttodesursache in der Neugeborenenperiode darstellen, nimmt ihre Häufigkeit mit zunehmendem Alter ab. In der Regel handelt es sich um Scheidewanddefekte, wobei der meist hochsitzende, gelegentlich auch totale Ventrikelseptumsdefekt sehr viel häufiger gefunden wird, als Vorhofseptumsdefekte.

An den endokrinen Organen steht der Nachweis von Kolloidknoten in der Schilddrüse oder auch eine Kolloidstruma im Vordergrund. Unterfunktionen der Schilddrüse lassen sich beim Mongolismus jedoch weder klinisch noch biochemisch erfassen.

Die muskuläre Hypotonie und die Überstreckbarkeit der Gelenke sind ein häufiges und besonders beim Neugeborenen (Fehlen des *Moro-Reflexes*) auffälliges und suspektes Symptom des Mongolismus. Im späteren Kindesalter und bei Erwachsenen finden sie sich seltener.

Mit zunehmendem Alter verstärkt sich hingegen die Trockenheit der zunächst wei-

chen, zum Teil pastösen und besonders an den Händen samtigen, später mehr und mehr spröden, rauhen und kleienförmig schuppenden Haut. Im Kindesalter findet sich oft eine umschriebene Rötung der Wangen, wodurch der clownartige Eindruck vieler Mongoloider vermehrt wird. In späteren Jahren hingegen steht im Vordergrund häufig eine Marmorierung der Haut an Rumpf und Gliedmaßen, gelegentlich auch eine Akrozyanose. Die Haare sind bei der weißen Rasse in der Regel straff und glatt, bei Kindern dünn und weich, später strähnig und spröde, wobei die sekundäre Körperbehaarung meist nur spärlich ausgebildet ist.

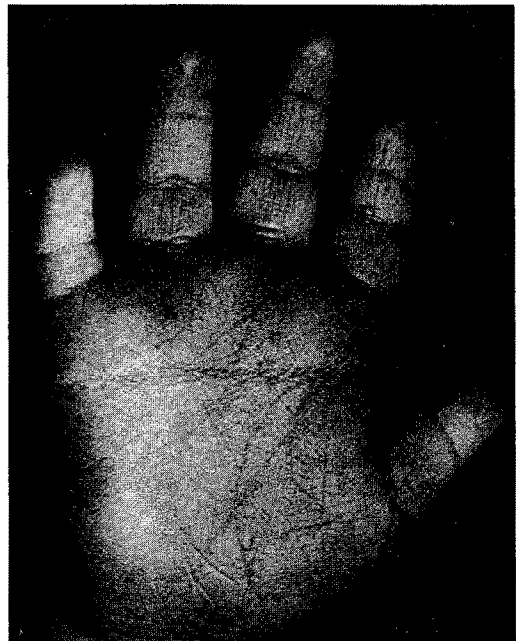


Abb. 4 Gleicher Fall wie Abb. 3. Breite, plumpe Hand mit kurzen Fingern. Hypoplasie der Mittelphalanx des Kleinfingers (Brachymesophalangie V) mit positivem *Duboisschem* Zeichen (die distale Gelenkfurche des Kleinfingers liegt proximal der mittleren Gelenkfurche des Ringfingers) und Klinodaktylie. Vierfingerfurche.

Die Hände und Füße sind meist kurz, breit und plump, wobei die Metacarpalia und Phalangen verkürzt sind. Charakteristisch ist die sehr häufig doppelseitig nachweisbare Verkürzung der Mittelphalanx des 5. Fingers (Brachymesophalange V), wodurch einerseits eine Krümmung des Fingers nach radial (Klinodaktylie), andererseits ein Aneinanderücken oder Verschmelzen der beiden Gelenkbeugefurchen bedingt wird (positives *Duboisches* Zeichen, wenn die distale Beu-

gefurche des 5. Fingers proximal der mittleren Gelenkfurche des Ringfingers liegt) (Abb. 4). Für die Füße gilt als typisch die stark abgepreizte Großzehe, mit entsprechender Vergrößerung des I. Interdigitalraumes. Nicht selten findet sich auch eine verkleinerte und retroponierte 4. Zehe, während Syndaktylien nur in einem kleinen Prozentsatz der Fälle zu beobachten sind. Über die an den Extremitäten erwähnten Befunde und ein erst in jüngster Zeit entdeck-

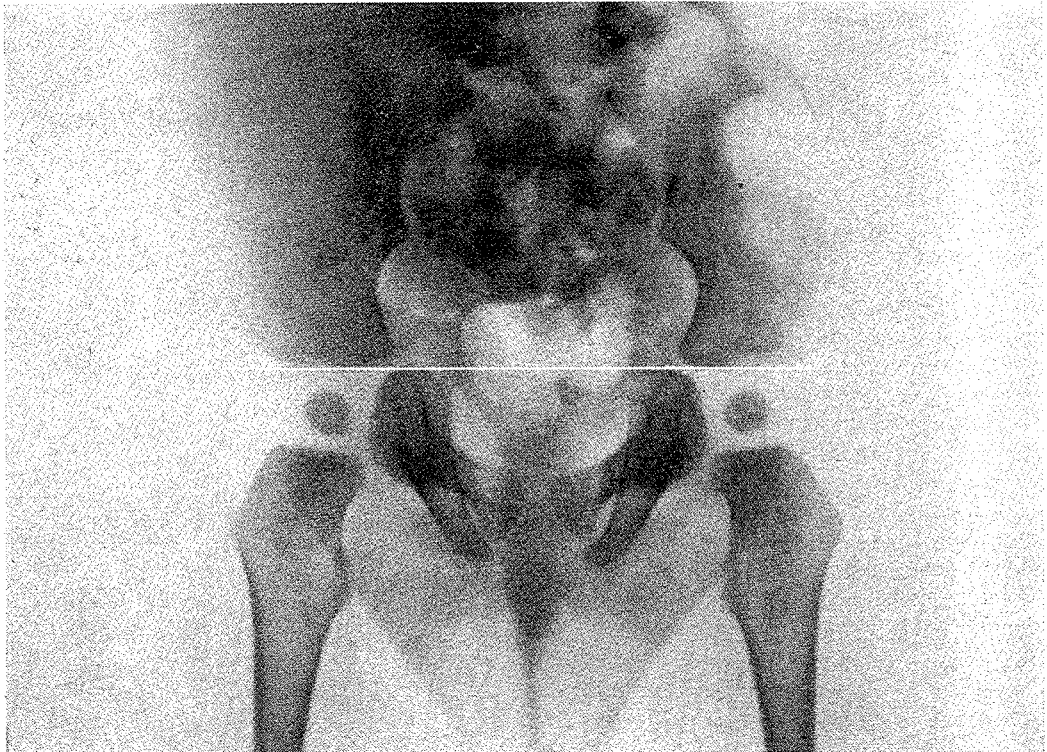


Abb. 5 C 228/68. D. H.-S. 9 Monate alter männlicher Säugling mit Mongolismus (Trisomie 21). Dysplastisches Becken mit plumpen, seichten und weit ausladenden Darmbeinschaufeln sowie Abflachung des unteren Iliumendes, wodurch der Iliumwinkel stärker verkleinert wird (beiderseits 30°). Horizontal stehendes Azetabulum, dessen Achse mit der *Hilgenreinerschen* Y-Y-Linie zusammenfällt. Azetabulumwinkel daher beiderseits 0° . Extrem niedriger Iliumindex von 30° . Hypoplastische, sich kreuzende Sitz- und Schambeinäste. Röntgenaufnahme: Prof. Dr. P. Kröker, Chefarzt der Röntgen- und Radiumabteilung der *Huyssens-Stiftung*, Essen.

tes Symptom, das häufige Fehlen eines Rippenpaares hinaus, ergibt die Röntgenuntersuchung des Skelettes weitere wichtige diagnostische Hinweise, besonders im Bereich des Schädels und des Beckens.

Am Schädel finden sich, außer einer mangelhaften Ausbildung der Nasennebenhöhlen, häufig noch eine bis über das 10. Lebensjahr hinaus nachweisbare Persistenz und Dehiszenz der Nähte, nicht selten auch Schaltknochen. Als Mongolenlücke oder 3. Fontanelle bezeichnet man eine fontanel-

artige Erweiterung im hinteren Abschnitt der Pfeilnaht.

Das «mongoloide Becken» zeichnet sich durch ein in seinem kraniokaudalen Durchmesser verkürztes und in seinem lateralen Durchmesser verbreitertes, nach hinten verstärkt ausladendes seichtes Hüftbein, mit tiefstehender Spina iliaca anterior superior und fehlender Spina iliaca posterior superior, sowie durch ein abgeflachtes, stärker geneigtes Pfannendach aus. Dadurch sind sowohl der Azetabulum- als auch der Ilium-

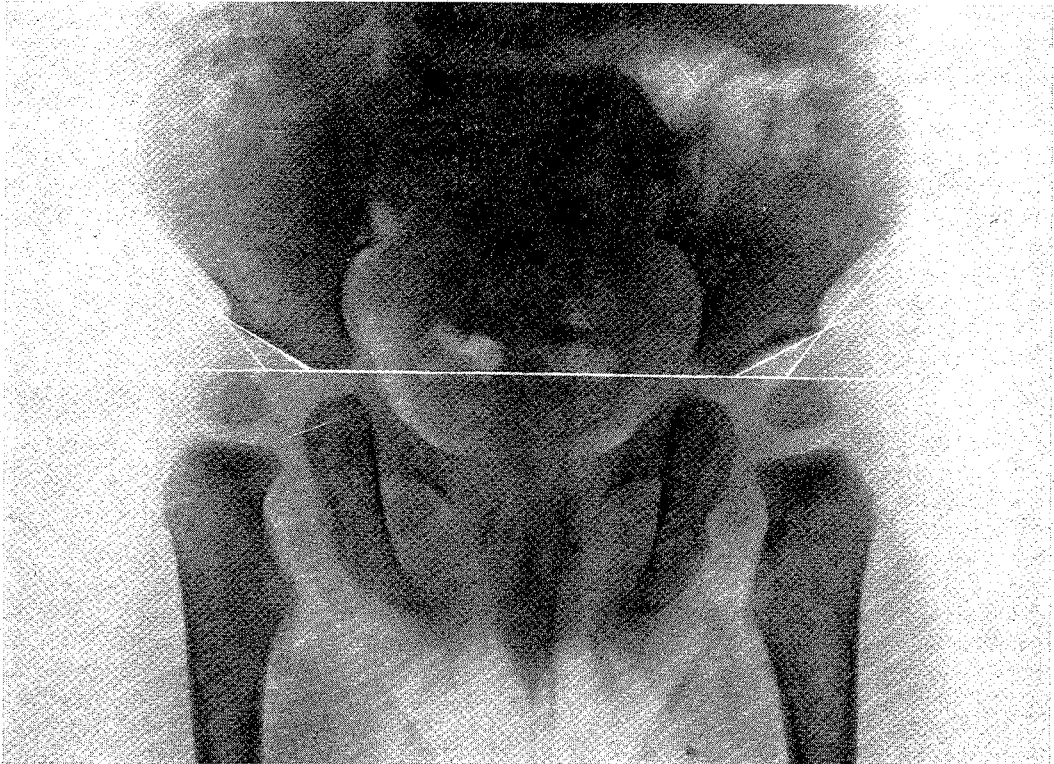


Abb. 6 M. B. Zum Vergleich normal konfiguriertes Becken eines 10 Monate alten gesunden männlichen Säuglings. Iliumwinkel rechts 50° , links 52° . Azetabulumwinkel beiderseits 30° . Iliumindex 81° . Röntgenaufnahme: Prof. Dr. P. Kröcker, Chefarzt der Röntgen- und Radiumabteilung der Huyssens-Stiftung, Essen.

winkel spitzer als der Norm entspricht (Abb. 5 und 6), und ist der beide Werte erfassende Iliumindex (*Caffey-Index* = Hälfte der Summe der Azetabulum- und Iliumwinkel beider Seiten) erniedrigt. Andere Autoren stellen die diagnostische Wertigkeit des morphologischen Gesamtaspektes, d.h. der Dysplasie des Beckens, über die des Iliumindex, da schon geringe Drehungen des Beckens um die transversale Achse die Werte für beide Winkel erheblich verändern können. Die Veränderungen im Bereich des Hüftgelenkes führen jenseits des zweiten Lebensjahres häufig zur Ausbildung einer *Coxa valga*. Die Skelettreifung ist beim Mongolismus im allgemeinen nicht gestört.

Insgesamt stellen die Röntgenbefunde besonders bei Neugeborenen und jungen Säuglingen ein wichtiges diagnostisches Kriterium dar, wenngleich bedacht werden muß, daß entsprechende Befunde auch einmal bei nichtmongoloiden Kindern gefunden werden, weshalb die Diagnose immer nur aus dem Gesamtbild des klinischen Symptomenkomplexes und nicht auf Grund einzelner, wenn auch noch so charakteristisch erscheinender Befunde zu stellen ist.

Dies gilt auch für die Vierfinger- oder Transversalfurche (Abb. 4) (sog. Affenfurche — *simian line*), die lange Zeit als wichtiges diagnostisches Kriterium beim Mongolismus angesehen wurde. Heute wissen wir, daß sie — ein- (besonders links-) oder beidseitig — zwar häufig bei solchen Kranken gefunden wird, daß sie aber auch bei einer Reihe anderer Chromosomenaberrationen, bei verschiedenen ohne Chromosomenveränderungen einhergehenden Mißbildungen und auch bei Gesunden nachweisbar ist.

Auch das Fehlen der distalen Gelenkfurche am kleinen Finger ist kein Spezifikum des Mongolismus.

Trotz dieser Einschränkungen kann jedoch gesagt werden, daß bezüglich des Furchensystems beim Mongolismus relativ häufig Ab-

weichungen von der Norm gefunden werden. Eine noch größere diagnostische Bedeutung als die Veränderung am Furchensystem haben jedoch die Papillarleistenbefunde (Bevorzugung von meist ulnaren Schleifenmustern gegenüber Bogen oder Wirbeln, mediale Lage des axialen Triradius, ausgedehnte Musterbildungen auf dem Hypothekar, tibialer Bogen im Bereich der Großzehenballen u.a.m.). Wie beim Gesamtaspekt ergeben sich auch für das Hautleisten- und -furchensystem beim Mongolismus eine Reihe relativ stereotyper Befunde, die als Einzelbefunde zwar nur eine beschränkte Aussagekraft haben, da sie auch bei anderen Erkrankungen und bei gesunden Personen gefunden werden können. Bedenkt man jedoch, daß einerseits 70% aller Fälle von Mongolismus Musterkombinationen aufweisen, die bei Nichtmongoloiden nicht vorkommen, und andererseits solche, die bei 76% aller Gesunden gefunden werden, beim Mongolismus fehlen (Walker 1957), so ergibt sich, daß, unter Berücksichtigung der Häufigkeit und Wertigkeit sowie der jeweiligen Konstellation, in der sie gefunden werden, diese Befunde auch für den Einzelfall doch von großer diagnostischer Bedeutung sind bzw. sein können.

Erwähnenswert ist das relativ häufige Zusammentreffen von meist akuter oder unreifzelliger Leukämie und Mongolismus, besonders bei Säuglingen und Kindern bis zur Vollendung des ersten Lebensjahrzehnts. Dabei findet sich nicht nur unter Mongoloiden eine um das 18fache der Erwartung erhöhte Mortalitätsrate an Leukämie, sondern auch unter Kindern mit Leukämie ein gegenüber der Häufigkeit unter Neugeborenen fast 20mal so häufiges Vorkommen von Mongolismus. Die üblichen Laboruntersuchungen erbringen beim Mongolismus im allgemeinen keine auffälligen und besonders keine für das Krankheitsbild charakteristischen Befunde. Hingegen wurden eine Reihe von Stoffwech-

selstörungen nachgewiesen, deren Ursache bislang jedoch meist unklar sind. Eine für den Mongolismus charakteristische Stoffwechselstörung bzw. eine solche, welche Mongoloide von Gesunden sicher unterscheidet, ist nicht bekannt.

Während die Mehrzahl der untersuchten Enzyme sowohl in den Leukozyten und Erythrozyten als auch im Serum bzw. Plasma normal und nur einzelne erniedrigt sind, finden sich eine ganze Reihe, die eine mehr oder weniger ausgeprägte Vermehrung aufweisen. Dies gilt besonders für die alkalische und saure Phosphatase sowie für die Glucose-6-Phosphatdehydrogenase in den Leukozyten.

Vergegenwärtigt man sich die Vielfalt der beim Mongolismus vorkommenden klinischen Symptome und sonstigen Befunde und berücksichtigt man, daß keines von diesen als pathognomisch angesehen werden kann, so ergibt sich die Frage nach der Wertigkeit bzw. Rangordnung und Häufigkeit der einzelnen Merkmale sowie die nach einer charakteristischen Kombination innerhalb bestimmter Merkmalsgruppen.

Versuche, auf diese Weise eine solide diagnostische Grundlage zu schaffen, ergaben, daß bei der Beurteilung der einzelnen Kriterien vor allem auch das jeweilige Lebensalter zu berücksichtigen ist. So hat *Hall* (1964), gestützt auf genaue Untersuchungen an 31 Neugeborenen, 10 Merkmale als Kardinalsymptome für die Diagnose Mongolismus in diesem Lebensalter angegeben. Es handelt sich dabei um Symptome, die nicht nur für dieses Krankheitsbild charakteristisch, sondern zugleich für Gesunde ungewöhnlich und zudem klinisch leicht erfaßbar sind. Es sind dies: 1. Fehlen des *Moro-Reflexes*, 2. muskuläre Hypotonie, 3. flache Gesichtszüge, 4. schräge Lidspalte, 5. dysplastische Ohrmuscheln, 6. überschüssige Nackenhaut, 7. typische oder atypische Vierfingerfurchen, 8. Überstreckbarkeit der Gelenke, 9. dysplastisches Becken und 10. dysplastische Mittel-

phalanx des 5. Fingers. Während mongoloide Neugeborene zwischen 4 und 10 (durchschnittlich 7,15) dieser Kardinalsymptome aufwiesen, fand *Hall* (1964) bei gesunden Kindern nie mehr als zwei. Bei allen Kindern, bei denen bei Geburt ein Mongolismus diagnostiziert worden war, konnte er im Alter von einem Jahr Zeichen geistiger Retardierung nachweisen. Abgesehen davon, daß mongoloide Neugeborene über die genannten Kardinalsymptome hinaus in mehr oder weniger großer Häufigkeit natürlich auch noch eine Reihe sonstiger, im Gesamtkomplex diagnostisch verwertbare Symptome aufweisen, sind sie meist blaß, matt, still und in ihrer spontanen Motilität reduziert, schreien nur schwach, zeigen einen wenig entwickelten Saug- und Schluckreflex sowie einen abgeschwächten Patellarsehnenreflex und liegen oft in einer charakteristischen Haltung mit abduzierten Beinen.

Oster (1953) bezeichnet als charakteristisch für den Mongolismus die folgenden 10 Kardinalsymptome: 1. Vierfingerfurchen, 2. kurzer, gekrümmter 5. Finger, 3. kurze, breite Hände, 4. Überstreckbarkeit der Gelenke, 5. schräge Lidspalte, 6. Epicanthus, 7. gefurchte Zunge, 8. unregelmäßige und abnorme Zahnstellung, 9. schmaler, hoher Gaumen und 10. flaches Hinterhaupt (Brachycephalie). Diese Symptome sind weitgehend altersunabhängig, abgesehen von der gefurchten Zunge, die bei Neugeborenen noch nicht vorhanden ist, und der Überstreckbarkeit der Gelenke sowie dem Epicanthus, die bei Erwachsenen selten vorkommen. Nach *Oster*, dessen Wertigkeitsskala zahlreichen Untersuchungen zugrunde gelegt wurde, erlauben vier oder mehr dieser Symptome in Verbindung mit dem geistigen Defekt die Diagnose Mongolismus. Um dem größeren Spektrum der klinischen Symptome besser gerecht zu werden, hat *Gustavson* (1964) den 10 Kardinalsymptomen von *Oster* noch weitere 11 häufige, diagnostisch verwertbare Stigmata

hinzu­ge­fügt, wo­bei von den in­ge­sam­ten 21 Mer­k­ma­len bei 70 Fäl­len im Durch­schnitt je Fall 12,9 po­si­tiv wa­ren.

Abschlie­ßend sei zu den Aus­füh­run­gen über den Phä­no­typ und die all­ge­mei­ne klini­sche Sympto­ma­to­logie des Mon­go­li­smus fest­ge­stellt, daß das voll aus­ge­bil­de­te und typi­sche Krank­heits­bild im all­ge­mei­nen kei­ne dia­g­nos­ti­schen Schwie­rig­kei­ten berei­tet. In vie­len Fäl­len er­laubt je­doch nur das Ab­wä­gen des Für und Wi­der und nur die aus der Kennt­nis der man­nig­fal­ti­gen und va­ri­ab­len klini­schen Sympto­ma­ti­k sich er­ge­ben­de Mög­lich­keit, in Mo­saik­ar­beit Stein­chen für Stein­chen po­si­tiv­er Aus­sa­gen zu­sam­men­zu­tra­gen, letz­ten En­des eine Dia­g­nose. Ein klei­ner Teil der Fäl­le, be­son­ders un­ter Neu­ge­bo­re­nen, ent­zieht sich auch dann noch der klini­sch-dia­g­nos­ti­schen Er­fas­sung. Be­steht zu­min­dest ein Ver­dacht, so wird die Un­ter­suchung der Chro­mo­so­men wei­ter­hel­fen, lie­gen auch zu­nächst kei­ne Ver­dacht­mo­men­te vor, so wer-

den diese und schlie­ßlich die Dia­g­nose sich erst aus der Ver­dich­tung und Zu­nah­me der klini­schen Sympto­me mit zu­neh­men­dem Al­ter er­ge­ben.

Cy­to­ge­ne­ti­sche Befun­de beim Mon­go­li­smus

Der Mon­go­li­smus zeigt nicht nur klini­sches, son­dern auch cy­to­ge­ne­ti­sches ein brei­tes Spek­trum, wenngleich die Häu­fig­keit der ein­zel­nen Chro­mo­so­men­befun­de sehr viel grö­ßere Un­ter­schiede auf­weist als die der klini­schen Sympto­me.

Etwa 90% aller Fäl­le von Mon­go­li­smus zei­gen eine re­gu­läre, freie Tri­so­mie des Chro­mo­so­ms 21, wie sie er­st­mals von *Lejeune, Turpin* und *Gautier* (1959) nach­ge­wie­sen wur­de (Abb. 7).

Neben der freien Tri­so­mie des Chro­mo­so­ms 21 mit der aneu­ploi­den Chro­mo­so­men­zahl von 47 gibt es eine Rei­he von Fäl­len mit dem cha­rak­teris­ti­schen klini­schen Bild des Mon-

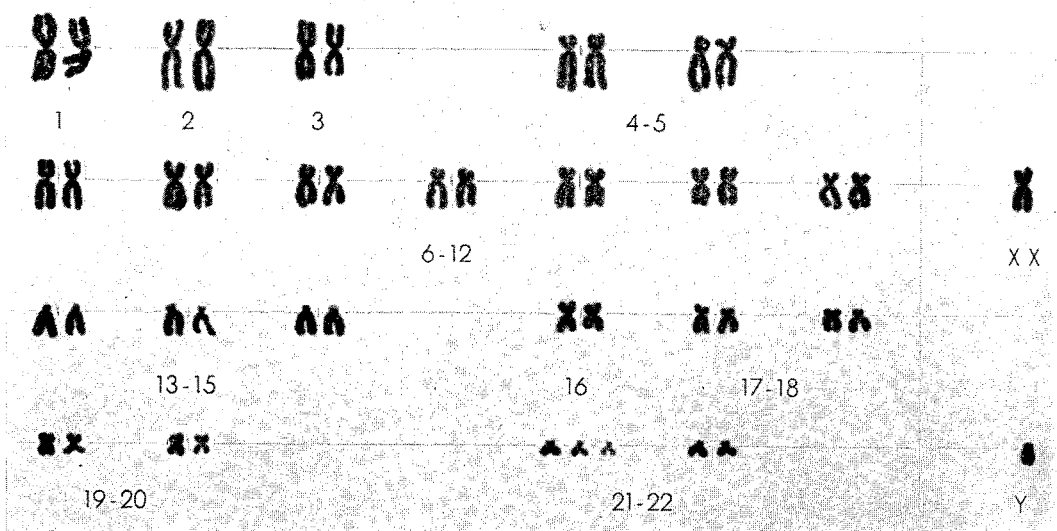


Abb. 7 Gleicher Fall wie Abb. 3 und 4. Mon­go­li­smus (*Down-Syn­drom*) mit Tri­so­mie 21. Ka­ryo­typ: 47, XY, 21+.

golismus, die nur 46 Chromosomen aufweisen. Erst die genaue Analyse des Chromosomensatzes zeigt, daß ein Chromosom – in der Regel handelt es sich um ein Chromosom der Gruppe D (13–15) oder G (21–22) – nur einfach vorhanden ist, während ein Chromosom, das meist einem C- oder F-Chromosom ähnelt, aber keinen homologen Partner besitzt, zusätzlich nachweisbar ist (Abb. 10 und 13). Es handelt sich hierbei um eine reziproke Translokation zwischen einem Chromosom 21 und einem D- oder G-Chromosom. Gelegentlich läßt sich aus der Struktur des Translokationschromosoms schließen, daß nur kleinere Teile der langen Arme des Chromosoms 21 transloziert sind. Derartige, meist auch klinisch abweichende Fälle sind von besonderem Interesse für Versuche zur Lokalisation der einzelnen Merkmale des Mongolismus auf dem Chromosom 21. Es liegt somit auch beim Translokationsmongolismus eine, wenn auch nur mehr oder weniger komplette Trisomie 21 vor, wobei das zusätzliche Chromosom 21 aber nicht frei, sondern auf ein anderes des Chromosomensatzes transloziert ist. Da hierbei Teile des Chromosoms 21 verlorengehen, spricht man auch von einer partiellen Trisomie 21 und da gleichzeitig das genetische Gleichgewicht, trotz der scheinbar normalen Chromosomenzahl von 46 (Pseudodiploidie), gestört ist, von einer nicht kompensierten oder nicht balancierten Translokation.

Bei der Translokation 21/D (21/13–15) sind theoretisch 6 verschiedene Translokationschromosomen zu erwarten, bedingt einmal durch die Möglichkeit der Beteiligung aller 3 Chromosomen der Gruppe D und zum anderen durch die Lokalisation des Bruchereignisses diesseits oder jenseits des Centromers. Die Frage, ob alle diese Möglichkeiten realisiert werden oder ob nur ein bestimmtes D-Chromosom an einer solchen Translokation beteiligt ist, ist noch nicht endgültig geklärt, wenngleich manches für letz-

tere Annahme spricht. Allerdings muß dabei berücksichtigt werden, daß nicht bekannt ist, welcher 21/D-Translokations-Typ unter Aborten vorkommt. So wäre es durchaus möglich, daß nur der eine oder andere Typ ein intrauterines Überleben erlaubt, während der andere letal wirkt.

Der Translokationsmongolismus gibt einen Hinweis darauf, daß es für die Ausbildung des vollen Krankheitsbildes nicht einer Trisomie des ganzen Chromosoms 21 bedarf, sondern dieses vielmehr in einer Duplikation der langen Arme, oder vielleicht auch nur bestimmter Abschnitte davon, begründet ist. Das Translokationschromosom kann auch bei phänotypisch normalen Individuen gefunden werden, die dann, da ein freies Chromosom 21 fehlt, jedoch nur 45 Chromosomen besitzen (Abb. 11). Man spricht in solchen Fällen von kompensierter oder balancierter Translokation. Trotz eines unauffälligen Phänotyps unterscheiden sich die Träger einer solchen Translokation durch den Verlust eines Centromers sowie der kurzen Arme und der Satelliten zweier Chromosomen von den Trägern eines normalen, balancierten Karyotyps. Daß dieser Verlust an chromosomalem Material sich phänotypisch nicht manifestiert, hat vermutlich seinen Grund darin, daß die parazentrischen Chromosomenanteile heterochromatisch sind.

Träger einer balancierten Translokation können das Translokationschromosom, über Generationen hinweg, an ihre Nachkommen weitergeben (Abb. 8, 9 und 12). Bei der 21/D-(21/13–15) und 21/22-Translokation weisen diese theoretisch vier verschiedene Karyotypen im Verhältnis 1 : 1 : 1 : 1 auf, nämlich solche mit einer Monosomie 21, solche mit einem normalen Karyotyp, solche mit einer balancierten und schließlich solche mit einer nichtbalancierten Translokation (Abb. 8). Unter den Nachkommen eines Trägers einer balancierten Translokation des genannten Typs wären also, da die Monosomie

21 letal wirkt, Gesunde (die eine Hälfte davon auch cytogenetisch unauffällig, die andere wiederum Überträger) und Mongoloide im Verhältnis 2 : 1 zu erwarten. Dieses Verhältnis findet sich in der Tat auch bei der Translokation 21/D, wenn die Mutter Trägerin der balancierten Translokation ist. Es ist hingegen, wenn der Vater der Überträger ist (Abb.9), über eine zufallsbedingte Abweichung hinaus verschoben (Pfeiffer, 1968). Ähnlich sind die Verhältnisse bei der Translokation

21/22, wengleich hier die Zahl der Beobachtungen noch sehr viel kleiner ist und diesbezüglich Aussagen daher nur bedingt möglich sind. Die Ursache dieser ungleichen Verteilung ist bis heute noch nicht geklärt. Einer der Gründe könnte möglicherweise darin liegen, daß Spermien mit Translokationschromosomen einer negativen Selektion hinsichtlich ihrer Befruchtungsfähigkeit unterliegen. Überträger der 21/21-Translokation bzw. Träger eines Isochromosoms der langen Arme des Chromosoms 21 geben hingegen in jedem Falle dieses Chromosom an ihre Nachkommen weiter, da sie nur Gameten mit einem Translokationschromosom und solche, die bezüglich des Chromosoms 21 nullisom sind, d.h. kein Chromosom 21 besitzen, bilden können. Da ein weiteres Chromosom 21 vom anderen Elternteil stammt und die Monosomie 21 letal wirkt, weisen die Nachkommen somit stets einen Mongolismus auf (Abb. 13). So sind auch schon mehrfach Familien mit zwei, drei oder mehr mongoloiden Kindern – wobei bei diesen das männliche Geschlecht überwog – beobachtet worden, deren einer Elternteil eine solche balancierte 21/21-Translokation besaß. Durch den Vererbungsmodus bedingt, kann diese, im Gegensatz zur balancierten 21/D- und 21/22-Translokation, nur durch eine Neumutation wieder entstehen.

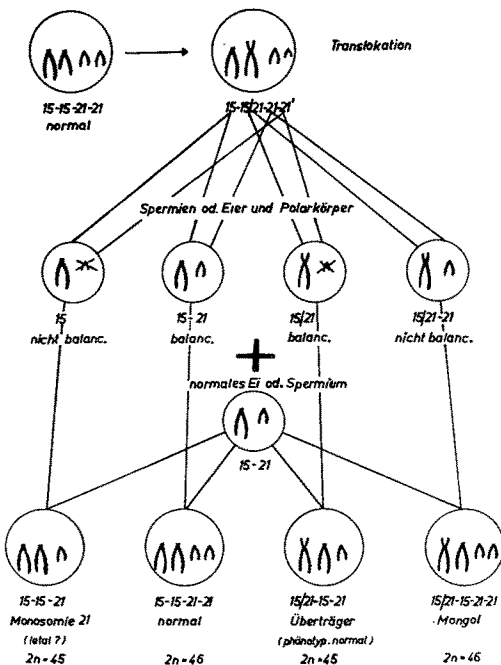


Abb. 8 Schematische Darstellung der Entstehung und Vererbung (Gameten- und Zygotenbildung) einer 21/D- (hier 21/15-)Translokation. Da die Monosomie 21 letal wirkt, sind von dem Träger einer solchen balancierten Translokation theoretisch $\frac{1}{3}$ gesunde Kinder, $\frac{1}{3}$ phänotypisch normale Kinder, die aber wiederum Überträger des Translokationschromosoms sind, sowie $\frac{1}{3}$ Kinder mit Translokations-Mongolismus zu erwarten. Für die Translokation 21/22 gelten die gleichen Verhältnisse.

Eine seltene Form der G/G-Translokation (21/21 oder 21/22) ist die sog. Tandemtranslokation bzw. -duplikation, wobei die langen Arme des zusätzlichen Chromosoms 21 auf die distalen, centromerfernen langen Arme eines Chromosoms 21 oder 22 transloziert werden (Abb. 14).

Die Translokation 21/21, 21/22 und auch die Translokation 22/22 sowie das Isochromosom der langen Arme eines Chromosoms 21 sind morphologisch, d. h. mikroskopisch, nicht voneinander zu unterscheiden. Die Identifizierung der an einer solchen Struktur-anomalie beteiligten Chromosomen ist auf die

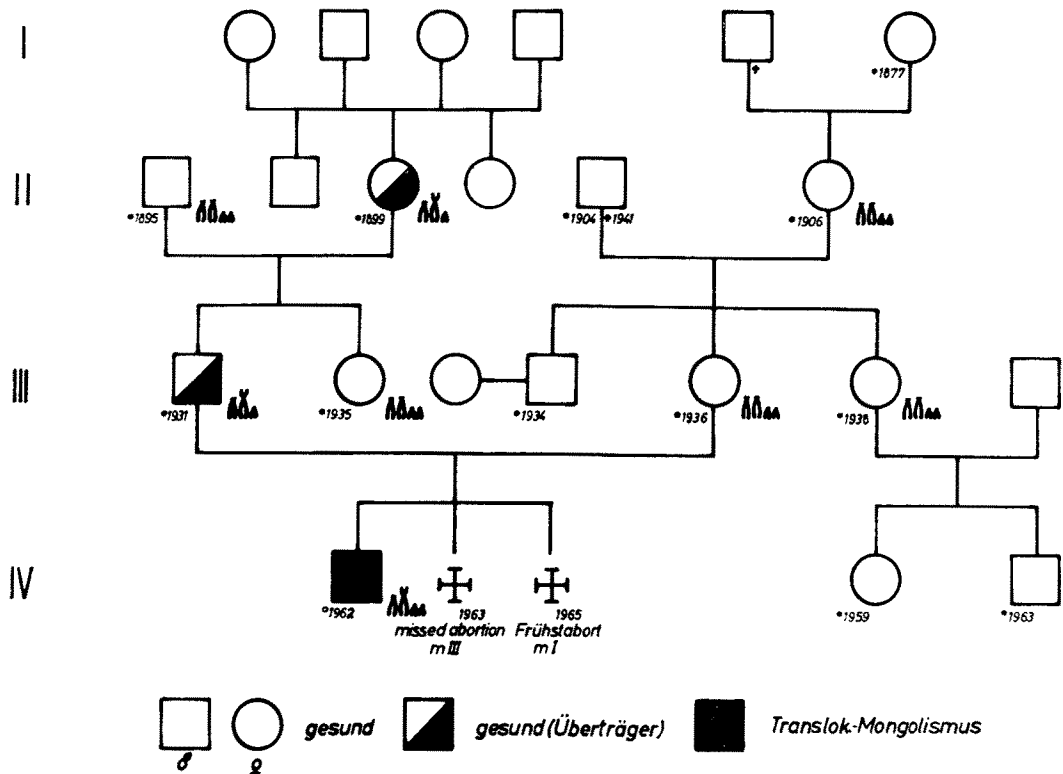


Abb. 9 Familie K. Vererbung einer 21/D₂- bzw. 21/14-Translokation über 3 Generationen (autoradiographisch gesichert). Manifestation des Mongolismus erst in der dritten Generation bei einem Kind, dessen Vater und Großmutter väterlicherseits phänotypisch gesunde Überträger des Translokationschromosoms sind (vgl. auch Abb. 10 und 11).

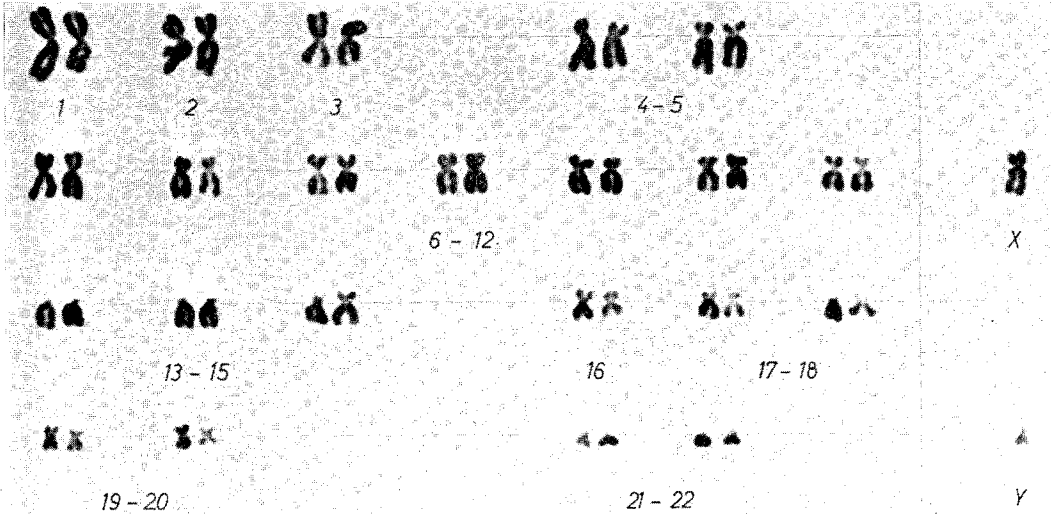


Abb. 10 C 40/63. L. K. 1 Jahr (Abb. 9 IV, 1), Klinisch typischer Mongolismus. Cytogenetisch 21/D₂- bzw. 21/14-Translokations-Mongolismus (autoradiographisch gesichert) mit dem Karyotyp: 46, XY, 14-, t (14q 21q)+. Mutter bei Geburt des Kindes 26, Vater 31 Jahre. (Translokationschromosom hier nicht dem Chromosomenpaar 14, sondern 15 – letzte Position der Gruppe 13–15 – zugeordnet.)

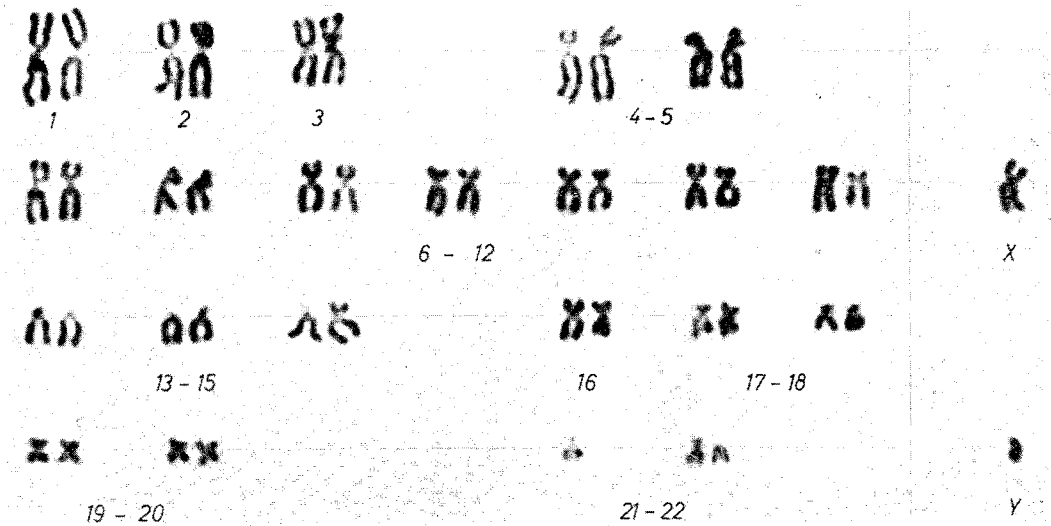


Abb. 11 C 40a/63. J. K. 32 Jahre (Abb. 9 III, 1). Vater von L. K. (Abb. 10) mit balancierter 21/D₂- bzw. 21/14-Translokation (autoradiographisch gesichert). Karyotyp: 45, XY, 14-, 21-, t (14q 21q)+. Der gleiche Chromosomenbefund fand sich bei seiner Mutter (Abb. 9 II, 3). (Translokationschromosom hier nicht dem Chromosomenpaar 14, sondern 15 – letzte Position der Gruppe 13–15 – zugeordnet.)

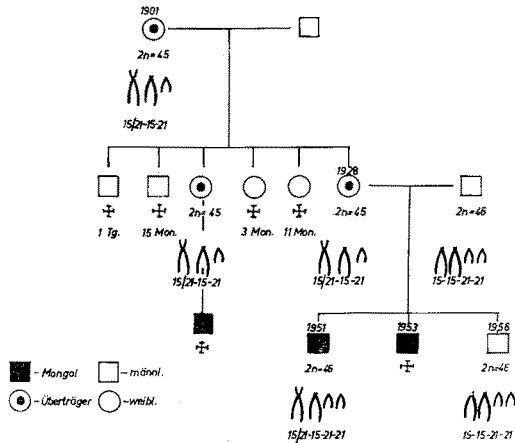


Abb. 12 Sippentafel einer Familie mit 21/D-(21/13-15-) Translokations-Mongolismus, die deutlich vor Augen führt, in welcher Weise sich die Übertragung eines Translokationschromosoms in einer Familie manifestieren kann. Während unter den Erwachsenen der ersten und zweiten Generation nur Überträger zu finden sind, sind von 4 Kindern der dritten Generation dieser Familie 3 mongoloid und nur eines klinisch und cytogenetisch gesund. Nach: Carter und Mitarb., Lancet 1960 II, 678.

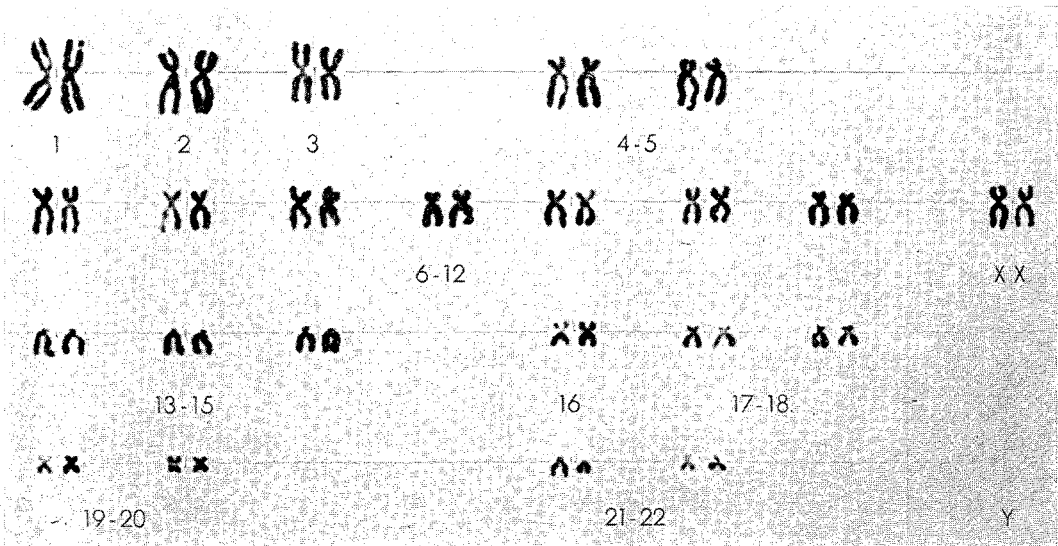


Abb. 13 C 154/67. O. Z. 3 Monate. Klinisch eindeutiger Mongolismus. Cytogenetisch 21/G-(21/21- oder 21/22-) Translokation. Hier als 21/21-Translokation aufgefaßt. Keine autoradiographische Untersuchung. Karyotyp: 46, XY, 21-, t(21q21q)+. Karyotyp der Eltern normal. Mutter bei Geburt des Kindes 29, Vater 31 Jahre. Keine Geschwister.

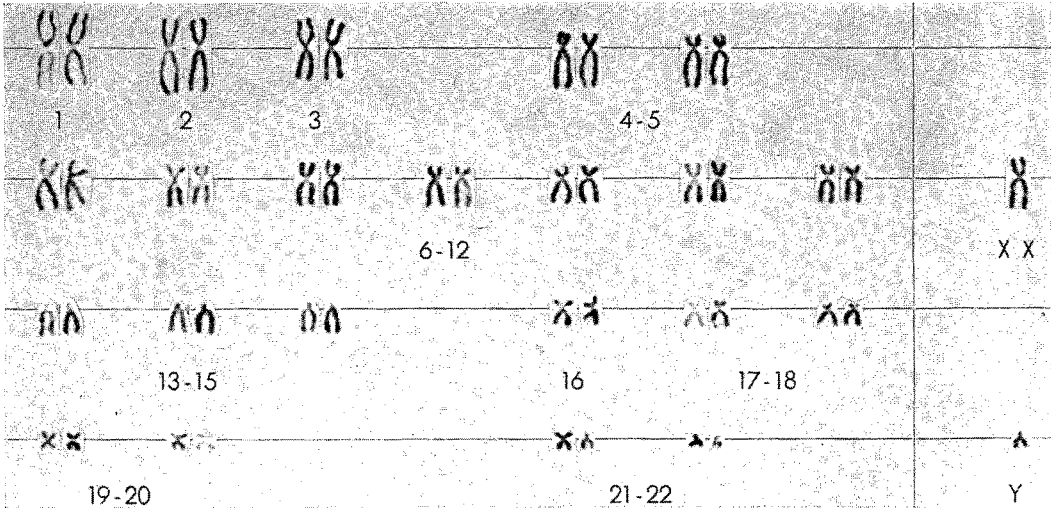


Abb. 14 C 140/67. K. B. 3 Monate. Klinisch Mongolismus und beidseitiges Retinoblastom. Cytogenetisch 21/G-(21/21- oder 21/22-)Tandemtranslokation. Durch autoradiographische Untersuchungen 21/21-Tandemtranslokation gesichert. Karyotyp: 46, XX, 21-, t (21q21q)tand+. Eltern nicht cytogenetisch untersucht. Klinisch unauffällig. Mutter bei Geburt des Kindes 22, Vater 25 Jahre. Dreijährige Schwester gesund.

autoradiographische Untersuchung angewiesen, auch mit einer solchen aber nicht immer leicht. Insbesondere ist bei den gegebenen Dimensionen die Frage nach dem Ort der Bruchstellen und der Herkunft des einen Centromers nicht zu beantworten.

Eine weitere Hilfe zur Klärung der Herkunft der Konstituenten eines solchen strukturell abnormen Chromosoms bieten Familienuntersuchungen und der Phänotyp. Bei der Translokation 21/21 ist, wenn sie familiär auftritt, ein Elternteil Überträger einer balancierten Translokation 21/21 (Gesamtzahl der Chromosomen 45) und sind alle anderen Geschwister bzw. zu erwartenden Kinder ebenfalls mongoloid (Gesamtzahl der Chromosomen 46). Gehäufte Aborte in der Geschwisterreihe sprechen in der gleichen Richtung. *Bei allen Probanden mit Translokationsmongolismus sollten daher die Eltern cytogenetisch untersucht werden.* Bei der familiären Form der Translokation 21/22 entsprechen

die Verhältnisse der 21/D-Translokation (siehe oben und Abb. 8). Ist die Translokation 21/21 in Form einer Neumutation bei den Betroffenen erstmals aufgetreten, d.h. ist der Karyotyp der Eltern normal, so ist eine Abgrenzung gegenüber der sporadischen Form der Translokation 21/22 mit Hilfe einer Familienuntersuchung nicht möglich. Das gleiche gilt für die sporadische Form des Isochromosoms 21. Bei beiden sind, im Gegensatz zu den familiären Formen, unter den folgenden Geschwistern weitere Fälle von Mongolismus nicht zu erwarten. Eine eventuelle Translokation 22/22 kann leicht ausgeschlossen werden, da diese keine Symptome des Mongolismus aufweist.

Eine Trisomie 21 mit Translokation des zusätzlichen Chromosoms 21 auf andere als akrozentrische Chromosomen (21/1; 21/2; 21/C; 21/16–18) ist nicht nur sehr selten, sondern unter Umständen auch nur sehr schwer nachweisbar. Dies gilt besonders dann, wenn

relativ kleine Segmente des Chromosoms 21 auf große Chromosomen der Gruppe A–C transloziert werden. Derartige Translokationen können sich ihrer Feststellung völlig entziehen. Bei den wenigen bisher bekanntgewordenen Fällen von Mongolismus mit scheinbar normalem Karyotyp dürfte es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um solche Translokationen handeln.

Von den verschiedenen Translokationsformen des Mongolismus sind am häufigsten die erstmals von *Polani* und Mitarb. (1960) entdeckte 21/D-Translokation (Abb. 10) sowie die von *Fraccaro* und Mitarb. (1960) erstmals beschriebene 21/21-Translokation (Abb. 13), während alle übrigen Formen ausgesprochene Raritäten darstellen.

Insgesamt ist der Translokationsmongolismus ein sehr viel selteneres Ereignis als die reguläre Trisomie 21. Seine Häufigkeit wird auf 4–6% aller Fälle von Mongolismus geschätzt. Dabei handelt es sich in der Mehrzahl um sporadische Fälle, so daß wiederum nur ein kleiner Teil familiär ist. Das wohl derzeit größte von einem Untersucher klinisch und cytogenetisch erfaßte Material mongoloider Kinder (*Pfeiffer*, 1966) weist unter 312 Fällen 279 (= 89,42%) mit Trisomie 21 und 21 (= 6,73%) mit Translokation aus. Von letzteren wiesen 11 Fälle eine 21/D- und 10 Fälle eine 21/G-Translokation auf. Zu ähnlichen Verhältniszahlen kommen auch andere Autoren.

Das Verhältnis der sporadischen zu den familiären Fällen beträgt in dem Untersuchungsgut von *Pfeiffer* für die 21/D-Translokation 8 : 3 und für die 21/G-Translokation 7 : 3.

Wenngleich auch bei der Mehrzahl mongoloider Kinder jüngerer Mütter eine reguläre Trisomie 21 gefunden wird, so ist es doch auffällig, daß das Durchschnittsalter von Müttern, die ein Kind mit Translokations-Mongolismus geboren haben, niedriger ist als das derjenigen Mütter, deren Kinder eine

Trisomie 21 aufweisen. Es entspricht dem der Durchschnittsbevölkerung. *Mikkelsen* (1967) weist in ihrer Literaturzusammenstellung unter 956 Fällen von Mongolismus, deren Mütter jünger als 30 Jahre waren, 80 Fälle (= 8,38%) aus, die einen Translokations-mongolismus aufweisen, während unter 668 Fällen, deren Mütter älter als 30 Jahre waren, nur bei 8 (= 1,29%) ein solcher vorlag. In der ersten Gruppe waren davon 62,5% und in der zweiten Gruppe 25% sporadisch. In dem Untersuchungsmaterial von *Pfeiffer* (1966) betrug die relative Häufigkeit der Translokationsfälle bei Müttern unter 30 Jahren 11%, bei jenen über 30 Jahre hingegen nur 1,5%. Sporadische Translokationen fanden sich nur in der ersten Gruppe (8,7%). Bei 24 Fällen von 21/D-Translokation der Literatur betrug das Alter der Mütter 25,3, bei 28 Fällen mit 21/G-Translokation 28,1 Jahre, das der Väter 27,1 bzw. 31,0 Jahre (*Pfeiffer*, 1968).

Während somit bezüglich des mütterlichen Alters zwischen Trisomie-21-Mongolismus und Translokations-Mongolismus deutliche Unterschiede bestehen, unterscheiden sich beide Formen klinisch nicht. Sowohl bei der Trisomie 21 als auch bei den verschiedenen Translokationsformen finden sich typische und weniger typische Fälle, schwerere und leichtere Intelligenzdefekte sowie häufiger oder seltener ausgeprägtere oder weniger ausgeprägte Mißbildungen. Das klinische Bild als solches erlaubt somit keine Schlußfolgerungen auf den vorliegenden cytogenetischen Befund (siehe weiter unten).

Das gleiche gilt auch für eine weitere cytogenetische Gruppe, nämlich die Mosaikbildungen, an denen neben diploiden Zellstämmen solche mit Trisomie, gelegentlich auch Tri- und Tetrasomie 21 (4 Chromosomen Nr. 21) oder pseudodiploide mit Translokationschromosomen beteiligt sind. Ihre Häufigkeit entspricht etwa der der 21/D- bzw. 21/G-Translokation. *Pfeiffer* (1966) fand unter sei-

nen 312 Fällen von Mongolismus zehnmal (= 3,20%) ein Mosaik zwischen diploiden und aneuploiden Zellen. Etwa der gleiche Prozentsatz ergibt sich auch aus einer größeren Zusammenstellung der Literatur. Er ist allerdings ein Minimalwert, da bei Auswertung einer nur kleinen Zahl von Metaphasen in dem einzelnen Fall Mosaik übersehen werden können. Der Anteil der Zellen mit Trisomie 21 bzw. bei dreifachem Mosaik derjenigen mit Tri- und Tetrasomie 21 schwankt erheblich und beträgt nach der Literatur zwischen 20 und 87% bzw. 29 und 95%. Für die Mosaikformen bestehen nach den bisherigen Beobachtungen keine strengen Beziehungen zum Alter der Mutter. Es hat aber auch hier den Anschein, als ob sie bei älteren Müttern häufiger wären.

Mosaikbildungen mit einem geringeren Anteil an tri- bzw. tetrasomen Zellen (10–35%) wurden auch bei Müttern mongoloider Kinder gefunden, wobei diese Frauen einzelne Stigmata des Mongolismus aufwiesen, im übrigen aber gesund waren.

Der variablen und breit streuenden klinischen Symptomatik des Mongolismus stehen somit auch unterschiedliche Chromosomenbefunde gegenüber. Gemeinsam ist ihnen die Trisomie des Chromosoms 21, sei es in freier, partieller (translozierter) oder Mosaik-Form, wobei entscheidend für die phänotypische Manifestation wahrscheinlich gar nicht das gesamte überzählige Chromosom 21, sondern nur die Trisomie der langen Arme oder möglicherweise auch nur von Teilen davon ist. Aus der Tatsache der wechselnden Häufigkeit und Intensität der Merkmale einerseits und den verschiedenen cytogenetischen Befunden andererseits ergibt sich die Frage, ob und welche Beziehungen zwischen Karyotyp und Phänotyp bestehen. Damit im Zusammenhang stellt sich die Frage der nosologischen Beziehungen zwischen Mongolismus und mongoloider Stigmatisierung bei Nichtmongoloiden.

Es kann zurzeit, trotz der einen oder anderen Beobachtung, die in dieser Richtung zu sprechen scheint, der wissenschaftliche Beweis für quantitative Beziehung zwischen Karyotyp und Phänotyp beim Mongolismus nicht erbracht werden. In gleicher Weise ist auch die Frage der Beziehung zwischen Mongolismus und mongoloider Stigmatisierung Nichtmongoloider, etwa von gesunden Familienangehörigen, nicht in positivem Sinne zu beantworten. Da mongoloide Stigmata auch bei verschiedenen sonstigen Chromosomenanomalien sowie bei nicht chromosomal bedingten Konstitutionsanomalien bzw. pathologischen Zuständen gefunden werden, muß trotz der morphologischen Übereinstimmung einzelner Merkmale angenommen werden, daß ihre Pathogenese unterschiedlich und komplex ist und somit nicht auf einen Nenner gebracht werden kann.

Das einzige konstante und verlässliche Merkmal des Mongolismus ist die Trisomie des Chromosoms 21 in der einen oder anderen cytogenetischen Manifestationsform. Vielleicht läßt sich die Heterogenität in der Häufigkeit, Ausprägung und Intensität der Merkmale durch die Vorstellung erklären, daß ein Schwellenwert für die Gendosis vorliegt, nach dessen Erreichen sich erst der mongoloide Phänotypus in allen Erscheinungsformen manifestiert (Pfeiffer, 1968). Möglicherweise liegt ein solcher Schwellenwert auch für die einzelnen Organe bzw. die an ihnen auftretenden Defekte vor. Das wechselnde Erscheinungsbild des Mongolismus wäre dann in einer unterschiedlichen Penetranz der Trisomie des Chromosoms 21 begründet.

Ätiologie, Pathogenese und Häufigkeit des Mongolismus

Mit dem Nachweis der Trisomie 21 konnte nach jahrzehntelanger Diskussion die Ätiologie des Mongolismus geklärt werden. Wie die Translokationsformen zeigen, bedarf es

dabei zur Manifestation des Vollbildes der Erkrankung nicht einer Trisomie des ganzen Chromosoms und wohl auch nicht der gesamten langen Arme. Welche Anteile davon die entscheidenden sind, ist heute noch nicht geklärt. Wie die sog. Tandem-Translokation zeigt, dürfte es sich jedoch nicht um die paracentrische Region handeln.

Die freie Trisomie 21 ist die Folge einer Nondisjunction, wodurch bei der Reifeteilung die beiden homologen Chromosomen 21 nicht, wie üblich, auf die beiden Tochterzellen verteilt werden, sondern regelwidrig zusammenbleiben und einer Zelle zufallen. Kommt es zur Verschmelzung einer solchen Keimzelle mit einer normalen des anderen Elternteiles, so ist das Chromosom in der entstandenen Zygote dreifach anstatt doppelt vorhanden. Die Bedingungen, unter denen eine solche atypisch verlaufende Reifungsteilung auftritt, sind nur ungenügend bekannt. Für den Mongolismus haben schon die Entdecker dieser Chromosomenaberration (*Lejeune, Turpin und Gautier, 1959*) darauf hingewiesen, daß bei *Drosophila* die Nondisjunction unter dem Einfluß des Alterns des Weibchens stehe und daraus auch die Wechselbeziehung zwischen dem fortgeschrittenen Alter der Mütter mongoloider Neugeborener und der Häufigkeit dieser Erkrankung abgeleitet. In der Tat ist von allen Faktoren, deren Einfluß statistisch nachzuweisen versucht wurde, das Alter der Mutter von besonderer Bedeutung (vgl. Tab. 1, S. 25). Die Abhängigkeit der Erkrankung vom Lebensalter der Mutter deutet darauf hin, daß die hierfür ursächliche Nondisjunction während der Oogenese auftritt. Eine nondisjunction während der Spermatogenese dürfte nur für eine kleine Zahl von Fällen verantwortlich sein. Ein Einfluß des Alters des Vaters wurde ursprünglich für die 21/G-Translokation angenommen, hat sich an einem größeren Untersuchungsmaterial jedoch nicht bestätigt. Diese Verhältnisse gelten im übrigen nicht nur für den

Mongolismus, sondern auch für andere Trisomieformen.

Die Ursache für einen solchen «Unfall» während der Meiose, die ja vor der Geburt bereits eingeleitet wird, aber erst kurz vor dem Follikelsprung fortschreitet und beendet wird, ist dabei in der in höherem Alter sich mehr und mehr auswirkenden ovariellen Insuffizienz bzw. in einem zunehmenden Alterungsprozess der Vorstufen der reifen Eizelle bei den betroffenen Frauen zu suchen, was sich auch in deren verstärkter Neigung zu Aborten dokumentiert. Für die vom Alter der Mutter unabhängigen Fälle von Mongolismus sind eine Reihe von ursächlichen Momenten, wie Virusinfektion (Hepatitis!), Strahlenbelastungen u. a. m., bei den Müttern vor der Konzeption angeschuldigt worden, ohne daß jedoch bislang allgemeingültige und schlüssige Beweise hierfür vorliegen.

Es scheint auch eine genetisch bedingte Tendenz zur Nondisjunction zu geben, wie Familienuntersuchungen zeigen, bei denen verschiedenartige, durch Nondisjunction bedingte Chromosomenaberrationen, darunter auch Fälle von Mongolismus, in ein und derselben Familie gehäuft nachgewiesen wurden.

In solchen Fällen kann die in der Regel sporadisch auftretende Trisomie 21 auch familiär auftreten. Das ist in seltenen Fällen auch dann der Fall, wenn mongoloide Frauen, die, im Gegensatz zu mongoloide Männern, grundsätzlich fertil sein können, ebenfalls mongoloide Kinder haben. Bedingt durch eine sekundäre Nondisjunction wäre bei solchen Frauen zu erwarten, daß diese zur Hälfte gesunde und zur Hälfte mongoloide Kinder haben. Soweit aus den bisherigen einschlägigen Beobachtungen ersichtlich, ist dies in der Tat auch der Fall.

Gelegentlich finden sich auch mehrfach mongoloide Kinder mit Trisomie 21 in Geschwisterreihen, deren Eltern gesund sind und in deren Familien auch keine allgemeine Ten-

denz zur Nondisjunction bekannt ist, bei denen aber offenbar die strukturelle Anomalie eines Chromosoms eine verstärkte Neigung zur Nondisjunction bedingt. Eine besondere Rolle spielt hierbei die Möglichkeit einer Inversion bei einem der beiden Chromosomen 21, durch die trotz gleichen Gengehaltes die Struktur der beiden Chromosomen so unterschiedlich geworden ist, daß sie sich während der Meiose nicht mehr wie homologe Chromosomen verhalten. Durch Wanderung zum gleichen Spindelpol führen sie zur Bildung disomer Keimzellen und nach deren Befruchtung zu trisomen Zygoten bzw. Individuen.

Ogleich insgesamt relativ selten, da nur $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{6}$ aller familiären Fälle davon betroffen wird, so ist aus diagnostisch und prophylaktischen Gründen wohl am bedeutungsvollsten das familiäre Auftreten des Mongolismus infolge von Translokationen. Wenn auch sowohl die Tendenz akrozentrischer Chromosomen zu derartigen Struktur anomalies als auch im wesentlichen der Mechanismus – Auftreten zweier Bruchereignisse im paracentrischen Bereich, jeweils an den kurzen oder langen Armen der betroffenen Chromosomen mit nachfolgender Rekombination der Bruchstellen und in der Regel Verlust kleinerer Bruchstücke – bekannt sind, so doch nicht der Vorgang selbst in allen Einzelheiten und vor allem nicht die Ursache. Wie durch die angegebenen statistischen Untersuchungen belegt, zeigt der Translokations-Mongolismus im Gegensatz zur freien Trisomie 21 keine Beziehung zum Alter der Mutter. Bei den familiären Fällen ist jedoch bevorzugt diese die Überträgerin. Die häufigen sporadischen Fälle sind hingegen im Sinne von Neumutationen aufzufassen.

Mehrfach wurde ein Mongolismus auch unter Zwillingen beobachtet, und zwar sowohl bei eineiigen und zweieiigen als auch bei konkordanten und diskordanten Zwillingen. Von besonderem Interesse sind dabei eineiige

diskordante Zwillinge. Bei ihnen hat sich entweder die Chromosomenanomalie bei dem einen Zwilling zusammen mit der Zwillingsbildung selbst erst bei der ersten Furchungsteilung entwickelt (heterokaryotischer Monozygotismus), oder es ist zu diesem Zeitpunkt bei ursprünglicher Trisomie 21 das zusätzliche Chromosom 21 in der einen Zelle verlorengegangen. Während zweieiige Zwillinge sich wie Geschwister verhalten und in der Regel diskordant sind, sind diskordante eineiige Zwillinge als ein genetisches Individuum mit Mosaikstruktur anzusehen.

Mosaikbildungen beim Mongolismus bzw. bei sonst gesunden Individuen mit mongoloider Stigmatisierung sind stets auf eine postzygotische mitotische Nondisjunction zurückzuführen. Sie können dabei sowohl von einer normalen als auch bereits 21-trisomen Zygote ihren Ausgang nehmen.

Wenn wir so über die ätiologischen Aspekte des Mongolismus im großen und ganzen schon recht gut orientiert sind, so fehlen uns doch jegliche Kenntnisse über die pathogenetischen Vorgänge. Unter dem Gesichtswinkel der neueren cytogenetischen Befunde verdient in diesem Zusammenhang eine Hypothese von *Lejeune* (1960) Erwähnung. Gestützt auf Erfahrungen in der Drosophila-Genetik vermutet er, daß eine, durch vermehrtes chromosomales Material bedingte, überschießende Bildung von Genprodukten zu einer beschleunigten Umsetzung und damit zum Substratmangel in der Zelle führe. Es könnte diese Vorstellung für die bei Trisomie-Syndromen häufigen geistigen Defekte eine Art gemeinsamer Nenner darstellen, vielleicht auch für die Tatsache, daß nur Trisomien bestimmter Chromosomen eine Überlebenschance aufweisen, während der Großteil von ihnen offenbar letal wirkt. Welche Spezifität einem solchen Prinzip bezüglich der Reaktionsformen innewohnt und ob aus einem einzelnen derartigen pathogenetischen Mechanismus die Vielgestaltigkeit der De-

fekte und Veränderungen erklärt werden kann, — etwa durch unterschiedliche Empfindlichkeit der einzelnen Gewebe und Organe —, muß vorerst freilich dahingestellt bleiben.

Lenz (1964) diskutiert die Möglichkeit, daß infolge der Trisomie bestimmte Repreßorgane, deren zugehörige strukturellen Gene auf anderen Chromosomen liegen und daher nur zweifach vorhanden sind, verdreifacht werden. Da für die Produktion eines Enzyms stets ein spezifisches sog. strukturelles Gen notwendig ist, das Ausmaß der Enzymproduktion aber von anderen Genen, darunter besonders von Repreßorganen, gesteuert wird, könnte die Vermehrung einer Reihe von Repreßorganen eine Gleichgewichtsstörung mit konsekutiver Hemmung verschiedener Enzyme oder enzymartiger Stoffe und damit die allgemeine Entwicklungshemmung beim Mongolismus zur Folge haben bzw. erklären. Die Häufigkeit des mongoloïden Schwachsinnis zeigt eine Abhängigkeit sowohl von

den Altersgruppen, innerhalb deren sie bestimmt wird, bedingt durch die besonders in den ersten Lebenswochen und -monaten erhöhte Mortalität, als auch vom Lebensalter der Mütter zum Zeitpunkt der Geburt mongoloïder Kinder. Unter Spontanaborten finden sich dem Mongolismus entsprechende cyto-genetische Befunde in 2,5% (1:40) (Carr, 1965; Valenti, 1968). Daraus ergibt sich, daß die embryonale und fötale Entwicklung in einem Großteil der Fälle durch diese Anomalie derartig beeinträchtigt wird, daß ein intrauterines Überleben damit nicht vereinbar ist. Für Neugeborene wird, unter weitgehender Übereinstimmung zahlreicher größerer Statistiken, eine Häufigkeit von 1:600–700 (= 0,166–0,143%) angegeben. Dabei findet sich eine deutliche Abhängigkeit vom Alter der Mutter, indem die relative Häufigkeit mongoloïder Neugeborener mit zunehmendem Alter der Mutter ansteigt (Tab. 1).

Der Anteil mongoloïder Schwachsinniger am Krankengut von Kinderkliniken wird auf etwa das Doppelte bis Dreifache (0,23–0,47%) (Pfeiffer, 1968), derjenige am Krankengut von psychiatrischen Anstalten auf das 50–60fache (9,8%) (Forssman, 1960) der Häufigkeit unter Neugeborenen geschätzt. Die Häufigkeit der Erkrankung in der Allgemeinbevölkerung beträgt, unter Berücksichtigung aller Altersklassen, nach großen Statistiken zwischen 0,324‰ (= 1:3000) und 0,250‰ (= 1:4000). Eine echte Häufigkeitszunahme des Mongolismus, wie sie immer wieder vermutet wurde, besonders auch nach dem letzten Krieg, liegt nicht vor. Es besteht jedoch eine absolute Zunahme, die nicht nur durch die verbesserten diagnostischen Maßnahmen, sondern vor allem durch die Steigerung der Lebenserwartung der Betroffenen infolge der erweiterten Möglichkeiten medizinischer Maßnahmen zur Abwehr mannigfaltiger Komplikationen bedingt ist. Deutlich ist dies an dem wachsenden Anteil 10jähriger mongoloïder Kinder in London abzulesen,

Tabelle 1 Relative Häufigkeit des Mongolismus (Down-Syndrom) bei Neugeborenen in Abhängigkeit vom Alter der Mütter (nach Collmann und Stoller).

Alter der Mutter	Häufigkeit mongoloïder Neugeborener in %	Mongoloïdes Kind je Geburten	Anteil an allen mongoloïden Neugeborenen in %
– 20 Jahre	0,043	1 : 2300	1,34
20 – 24 Jahre	0,062	1 : 1600	11,44
25 – 29 Jahre	0,083	1 : 1200	18,59
30 – 34 Jahre	0,115	1 : 870	17,34
35 – 39 Jahre	0,350	1 : 300	26,54
40 – 44 Jahre	0,993	1 : 100	21,45
45 – Jahre	2,200	1 : 45	3,31

¹ In den Jahren 1942–1957 wurden nach diesen Untersuchungen unter 780 168 Neugeborenen in Victoria/Australien 1134 Fälle von Mongolismus (= 1:688 = 0,145%) verzeichnet. Bei 1119 von ihnen konnte das mütterliche Alter ermittelt werden.

der sich von 1929 (1 : 4000) bis 1949 (1 : 2000) verdoppelte und bis 1958 (1 : 1000) sogar vervierfachte.

Die Ursache der Diskrepanz in der Häufigkeit des Mongolismus bei Neugeborenen und in der Allgemeinbevölkerung liegt in der verminderten Lebenserwartung der Betroffenen. Nach *Carter* (1958) waren von 698 mongoloiden Kindern im ersten Lebensmonat bereits 30 % und im ersten Lebensjahr 53 % verstorben. Bis zum zehnten Lebensjahr erhöhte sich diese Zahl auf 60 %. Ähnliche Werte ergeben diejenigen anderer Autoren. Die durchschnittliche Lebenserwartung eines Neugeborenen mit Mongolismus wird von *Collmann* und *Stoller* (1963) mit 16,2 Jahren angegeben. Im Alter von einem Jahr beträgt sie 22,4 Jahre und zwischen dem fünften und neunten Lebensjahr 26,7 Jahre.

Die erhöhte Mortalität mongoloider Kinder ist vor allem in deren verminderter Resistenz gegen Infekte sowie in der Häufigkeit von Herzmißbildungen zu suchen. In der Neugeborenenperiode sind es meist die Folgen der angeborenen Herzfehler, in den späteren Monaten und Jahren Bronchitis und Bronchopneumonie, denen die Kinder erliegen. Der Mongolismus zeigt keine Bevorzugung der Geschlechter. Das gleiche scheint auch für die Mortalität zu gelten, obgleich hier die Untersuchungsergebnisse zum Teil widersprechend sind.

Schlußfolgerungen

Im Zusammenhang mit den cytogenetischen Befunden und der Häufigkeit des Mongolismus steht *die Frage nach dem Risiko für eine Mutter, ein mongoloides Kind zu bekommen, und vor allem die bange Frage, die jede Mutter eines mongoloiden Kindes dem Arzt stellt, ob sich ein solches Ereignis wiederholen könne.*

Die erste Frage beantwortet sich, soweit die Eltern gesund und auch cytogenetisch un-

auffällig sind, mit den statistischen Erhebungen, wie sie in Tabelle 1 wiedergegeben sind, d.h. es muß mit zunehmendem Alter der Mutter auch ein in der angegebenen Größenordnung zunehmendes Risiko veranschlagt werden.

Bezüglich der Gefahr eines zweiten mongoloiden Kindes muß diese auf Grund von Familienuntersuchungen generell als zwei- bis dreimal so groß angesehen werden (*Penrose*, 1956; *Lenz*, 1961). Dieser Faktor ist unabhängig vom Alter der Mutter. Ist diese zwischen 20 und 24 Jahren, d.h. beträgt das Risiko normalerweise 1 : 1600, so wird es für ein zweites mongoloides Kind 1 : 640 betragen, ist sie zwischen 40 und 44 Jahren, so wird das Risiko anstatt normalerweise 1 : 100 auf 1 : 40 zu veranschlagen sein usw.

Eine solche Voraussage bedeutet für den Einzelfall freilich einen nur sehr groben Anhaltspunkt, da für diesen der Chromosomenbefund sowohl bei dem ersten mongoloiden Kind als auch bei beiden Eltern entscheidend ist. Es sollte eine solche Frage daher nicht ohne vorausgegangene cytogenetische Untersuchung beantwortet werden.

Unter Berücksichtigung der cytogenetischen Befunde kann für den Einzelfall folgendes gesagt werden (vgl. auch *Penrose* und *Smith*, 1966, und *Hienz*, 1970):

Besteht bei Kind und Mutter eine Trisomie 21, so kann recht genau vorausgesagt werden, daß die Hälfte aller weiteren Kinder ebenfalls mongloid ist.

Weist das Kind eine Trisomie 21 auf und ist der Karyotyp beider Eltern normal, so entspricht das Risiko — falls nicht ein unentdecktes Mosaik bei einem der Eltern oder eine genetisch bedingte Tendenz zur Nondisjunction in der Familie vorliegt — unter Berücksichtigung des Alters der Mutter dem der Durchschnittsbevölkerung. Liegt bei einem Elternteil jedoch ein Mosaik normal/Trisomie 21 vor, so ist das Risiko entsprechend dem Anteil trisomer Zellen erhöht. Es

beträgt, wenn die Mutter Trägerin des Mosaiks ist – entsprechende Untersuchungen liegen bei Vätern mit einer solchen Aberration nicht vor –, etwa die Hälfte dieser Zahl, bei $\frac{1}{3}$ trisomen Zellen also $\frac{1}{6}$ usw.

Wurde bei dem Kind eine *sporadische 21/D-Translokation* nachgewiesen, d.h. ist der Karyotyp beider Eltern normal, so sind die Verhältnisse die gleichen wie bei der Trisomie 21. *Ist jedoch die Mutter Trägerin einer balancierten 21/D-Translokation*, so stehen die Chancen, ein gesundes oder ein krankes Kind bzw. ein phänotypisch gesundes Kind, das aber wiederum Träger einer balancierten Translokation ist, zu bekommen 1 : 1 : 1. Da die Monosomie 21 letal wirkt, muß bei einer solchen Mutter auch mit gehäuften Aborten gerechnet werden. Auch das Risiko für eine reguläre Trisomie 21 ist in diesen Fällen etwas erhöht. Die bisherigen diesbezüglichen Untersuchungen stützen sich freilich nicht auf ein auslesefreies Material. Es mag daher bei Zugrundelegen eines größeren unausgesehenen Materials das Risiko für eine solche Mutter ein mongoloides Kind zu bekommen möglicherweise niedriger sein als theoretisch zu erwarten ist (nach neueren Untersuchungen 10 %). *Ist der Vater Träger der balancierten Translokation*, so ist das Risiko für ein weiteres mongoloides Kind wesentlich geringer und beträgt nur etwa 2 %. Besteht bei einem der Eltern ein Mosaik normal/21/D-Translokation, so verringert sich das Risiko entsprechend dem Anteil der aberranten Zellen.

Liegt bei dem Kind eine *sporadische 21/G-Translokation* vor, so ist die Prognose bezüglich weiterer mongoloider Kinder gut, d.h. sie entspricht dem Risiko der Allgemeinbevölkerung. Möglicherweise muß aber bei höherem Alter des Vaters mit einer gewissen Erhöhung des Risikos für ein zweites krankes Kind gerechnet werden. *Ist ein Elternteil Träger der balancierten 21/G-Translokation*, so

ist für eine prognostische Aussage entscheidend, festzustellen, ob es sich um *eine 21/21- oder 21/22-Translokation* handelt. Im ersten Falle *kann mit Sicherheit vorausgesagt werden, daß auch jedes weitere Kind mongoloid ist*. (Es sind Familien bekannt, in denen ein klinisch gesunder Elternteil eine 21/21-Translokation aufwies und alle 3 bzw. 4 Kinder mongoloid waren!) Im zweiten Falle entspricht das Risiko dem der 21/D-Translokation, wobei im Gegensatz zu dieser, wie bei der sporadischen 21/G-Translokation, mit einer gewissen Erhöhung des Risikos bei älteren Vätern gerechnet werden muß. Ein Mosaik normal/21/22-Translokation vermindert wie bei der 21/D-Translokation, entsprechend dem Anteil abnormer Zellen, auch hier das Risiko.

In manchen seltenen Fällen mit komplizierten Chromosomenmustern oder besonderer Befund-Konstellation können prognostische Aussagen unter Umständen sehr schwierig sein. So etwa, wenn bei einem Elternteil und einem Kind verschiedene dem Mongolismus zugehörige Chromosomenbefunde aufgedeckt werden (z.B. balancierte Translokation 21/D bei der Mutter, Trisomie 21 beim Kind), oder wenn bei einem Kind, dessen Eltern einen normalen Karyotyp aufweisen, ein Mosaik gefunden wurde. Im letzteren Falle hängt die Voraussage davon ab, ob das Mosaik von einer trisomen Zygote seinen Ausgang genommen hat – sie ist dann die gleiche wie bei gewöhnlicher Trisomie 21 ohne Mosaik – oder ob es von einer normalen Zygote ausgegangen ist – das Risiko ist in diesem Fall nur dann erhöht, wenn eine genetisch bedingte Tendenz zu einem familiären Mosaizismus besteht.

Mit der weiteren Erforschung und Abklärung besonders der Struktureigentümlichkeiten normaler und pathologisch veränderter Chromosomen sowie der zunehmenden Beobachtung entsprechender Fälle und eingehender

Familienuntersuchungen werden auch derartige Aussagen und Voraussagen mehr und mehr präzisiert werden können.

Zusammenfassung

Mit Hilfe relativ einfacher moderner Methoden ist es heute möglich, sowohl zahlenmäßige Abweichungen im Chromosomensatz des Menschen als auch gröbere Struktur-anomalien der einzelnen Chromosomen mikroskopisch nachzuweisen. Damit können chromosomal bedingte Erkrankungen diagnostiziert und differentialdiagnostisch abgegrenzt und vor allem bei einer Reihe von ihnen klinisch gesunde Überträger als solche erkannt und die Gefahr kranker Nachkommen abgeschätzt bzw. verhindert werden. Die rechtzeitige und sichere Erkennung dieser Erkrankungen erlaubt nicht nur bei einer Reihe von ihnen — besonders bei Aberrationen der Geschlechtschromosomen — entsprechende und oft entscheidende therapeutische Maßnahmen, sondern es ergibt sich vor allem bei den erblichen und somit familiär auftretenden Chromosomenstörungen damit auch die Möglichkeit, auf Grund objektiver Befunde eugenische Beratung und vorbeugende Gesundheitspflege zu betreiben. Zwar machen diese Erkrankungen innerhalb aller Erbkrankheiten nur einen kleinen Prozentsatz aus. Das Leid, das durch sie über die betroffenen Familien gebracht wird, sowie die durch sie bedingten sozialen Belastungen, die ohne Zweifel ein gesundheitspolitisches Faktum darstellen, können jedoch durch rechtzeitiges Erkennen der Sachlage mit Hilfe cytogenetischer Untersuchungen und durch daraus sich ergebende entsprechende vorbeugende Maßnahmen weitgehend vermieden werden.

Der Mongolismus gehört nicht nur zu den häufigsten Chromosomenaberrationen des Menschen, sondern zeichnet sich auch durch ein großes Spektrum cytogenetischer Be-

funde aus. Die Probleme und Konsequenzen, die sich für die vorbeugende Gesundheitspflege aus dem Ergebnis der Chromosomenuntersuchungen grundsätzlich ergeben, können daher am Beispiel dieser Erkrankung besonders gut dargestellt und verdeutlicht werden.

Nach einer kurzen Einführung über allgemeine Gesichtspunkte der Chromosomenuntersuchungen beim Menschen und einem Überblick über die Geschichte und das klinische Bild des Mongolismus wird daher besonders auf die cytogenetischen Befunde sowie auf die Ätiologie, Pathogenese und Häufigkeit des Mongolismus eingegangen. Erst aus diesen Fakten und aus den cytogenetischen Befunden bei den Eltern mongoloider Kinder ergeben sich Aussagemöglichkeiten im Hinblick auf zu erwartende gesunde oder kranke Kinder, wie sie in den Schlußfolgerungen dargestellt sind und in deren Konsequenz entsprechende eugenische Beratungen bzw. vorbeugende Maßnahmen.

Was hier am Beispiel des Mongolismus dargestellt wurde, gilt in gleicher Weise für eine Reihe anderer chromosomal bedingter Erkrankungen. Die cytogenetischen Untersuchungen vermögen die objektiven Grundlagen zu geben, die daraus zu ziehenden Konsequenzen sind Aufgabe einer vorbeugenden Gesundheitspflege.

Literatur

- Carr D. H.*: Chromosome studies in spontaneous abortions. *Obstet. and Gynec.* 26, 308 (1965).
Carter C. O.: A life-table for mongols with the causes of death. *J. ment. Defic. Res.* 2, 64 (1958).
Carter C. O., Hamerton J. L., Polani P. E., Gunalp A. and Weller S. D. V.: Chromosome translocation as a cause of familial mongolism. *Lancet II*, 678 (1960).
Collmann R. D. and Stoller A.: A survey of mongoloid birth in Victoria, Australia 1942—1957. *Amer. J. publ. Hlth.* 52, 813 (1962).

Collmann R. D. and Stoller A.: Data on mongolism in Victoria, Australia prevalence and life expectation. *J. ment. Defic.* 7, 60 (1963).

Forssmann H.: Mongolism among inmates of Swedish institutions for mentally deficient—rate and age distribution. *Amer. J. ment. Defic.* 65, 32 (1960).

Fraccaro M., Kaijser K. and Lindsten J.: Chromosomal abnormalities in father and mongol child. *Lancet* 1, 724 (1960).

Gustavson K. H.: Downs syndrome. A clinical and cytogenetical investigation. Almqvist and Wiksells, Uppsala 1964.

Hall B.: Mongolism in newborns. A clinical and cytogenetic study. *Acta paediat. Suppl.* 154, 1964.

Hienz H. A.: Zur Cytogenetik des Mongolismus unter besonderer Berücksichtigung der familiären Form. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* 49, 333 (1965).

Hienz H. A.: Chromosomenfibel. Georg Thieme, Stuttgart 1970 (im Druck).

Lejeune J.: Le mongolisme — trisomie dégressive. *Ann. Génét.* 2, 1 (1960).

Lejeune J., Turpin R. et Gautier M.: Le mongolisme premier exemple d'aberration autosomique humaine. *Ann. Génét.* 1, 41 (1959).

Lenz W.: Die Ätiologie des Mongolismus. *Dtsch. med. Wschr.* 1097 (1961).

Lenz W.: Trisomie 21—22 (Mongolismus). Chromosomenanomalie, Stoffwechsel und Genwirkungen. *Dtsch. med. Wschr.* 437 (1964).

Oster J.: Mongolism. A clinico-genealogical investigation comprising 526 mongols living on Seeland and neighbouring islands in Denmark. Danish Science Press Ltd., Copenhagen 1953.

Penrose L. S.: Some notes on heredity counselling. *Acta genet.* 6, 35 (1956).

Penrose L. S. and Smith G. F.: Downs nomaly. J. & A. Churchill Ltd., London 1966.

Pfeiffer R. A.: Résultats d'une étude cytogénétique et clinique de 312 mongoliens. Signification des translocations et mosaïques. *Ann. Génét.* 9, 94 (1966).

Pfeiffer R. A.: Karyotyp und Phänotyp der autosomalen Chromosomenaberrationen beim Menschen. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1968.

Polani P. E., Briggs J. H., Ford C. E., Clarke C. M. and Berg J. M.: A mongol with 46 chromosomes, *Lancet* 1, 721 (1960).

Valenti C.: Alcune considerazioni citogenetiche sull'aborto. *Minerva med.* 59, 1058 (1968).

Waardenburg P. J.: Das menschliche Auge und seine Erbanlagen. Martinus Nijhoff, Haag 1932.

Walker F. N.: The use of dermal configurations in the diagnosis of mongolism. *J. Pediat.* 50, 19 (1957).

Adresse des Auteurs:

Prof. Dr. Dr. H. A. Hienz, Städtische Krankenanstalten Krefeld, Pathologisches Institut, Marianne-Rhodiuss-Straße 20, D-4150 Krefeld

Viarnetto

Splendida posizione, vasto parco
clima mite, personale parlante
tedesco, italiano, francese ed inglese
Due medici

Clinica privata
per malattie nervose
e mentali

Psicoterapia, terapia schoccati
disintossicazioni, cure del sonno
elettroencefalografia

Lugano / Ticino
Svizzera
Tel. 091 / 2 30 92/3

Direttore: PD Dott. L. Bolzani
Libero docente in neurologia
e psichiatria

