

# Biamond-Syndrom in einer Sippe mit Iriskolobomen, Hüftgelenksdysplasie und Epilepsie

von Hans Grebe

Seit Jahren betreue ich eine Familie, in der in mehreren Generationen eine Reihe von Veränderungen aufgetreten sind, deren Publikation mir im Folgenden gerechtfertigt erscheint.

Probandin in dieser Sippe ist eine Patientin, über die ich vor einigen Jahren im Zusammenhang mit der Differentialdiagnose des Bardet-Biedl-Syndroms (*Contribution au diagnostic différentiel du syndrome de Bardet-Biedl, Journal de génétique humaine* 2, 2, 127-144 [1953]) berichtet habe.

Diese Probandin, die auch zur Zeit wiederum in meiner Behandlung steht, leidet, nunmehr 35-jährig, an einem doppelseitigen Iriskolobom, an Adipositas, an Zehenzygodaktylie, an diencephal bedingten Schwindel- und Ohnmachtsanfällen, an psychischen Auffälligkeiten mit Hemmungslosigkeit und Stimmungsveränderungen im Sinne einer cycloiden Psychopathie und schliesslich an einer Keimdrüsenunterentwicklung mit infantilem Uterus.

Die schweren Augenveränderungen der Probandin sind in Abb. 1 wiedergegeben.

Wegen der cerebralen und ophthalmologischen Veränderungen hat die Probandin seit Jahren immer wieder in klinischer und ambulanter Behandlung der Universitäts-Nervenlinik sowie der Universitäts-Augenklinik Marburg gestanden. Während ich ursprünglich der Meinung war, die Veränderungen dieser Frau dem Bardet-Biedl-Syndrom zuordnen zu können, machte mich Herr Prof. Franceschetti (Genf) freundlicherweise darauf aufmerksam, dass bei ihr offenbar ein Diamond-Syndrom vorliege. Zu dieser Frage sei auf die früheren Veröffentlichungen hingewiesen.

Bei der ausführlichen Sippenuntersuchung habe ich feststellen können, dass die Vorfahren der Probandin aus hessischen Nachbardörfern stammen und in der Aszendenz wohl auch eine Blutsverwandtschaft angenommen werden darf. Anhaltspunkte dafür, dass es sich bei der Probandin um eine homozygote Trägerin von Merkmalen und Merkmalsbesonderheiten handeln könnte, die bei anderen Familienangehörigen in heterozygotem Zustand nur zu geringen Veränderungen geführt haben, konnte ich nicht finden. Die Sippenuntersuchung hat aber so viele bemerkenswerte Tatsachen erbracht, dass mir ein kasuistischer Bericht über die mannigfaltigen Besonderheiten in der Sippe und eine ausführliche Wiedergabe der im einzelnen erhobenen

Befunde für künftige Untersuchungen mit ähnlicher Fragestellung bedeutungsvoll erscheint. Es seien deshalb im Folgenden Befunde wiedergegeben, die bei insgesamt 173 Personen in sechs Generationen ermittelt oder selbst erhoben werden konnten (1. Generation 2 Personen, 2. Generation 6 Personen, 3. Generation 23 Personen, 4. Generation 58 Personen, 5. Generation 77 Personen, 6. Generation 7 Personen).

### Befunde

Die Befunde, die ich trotz der mir teilweise zuteil gewordenen Ablehnung nach persönlichem Augenschein, Rücksprachen mit Bürgermeistern, Lehrern, Pfarrern und gutwilligen Sippenmitgliedern zusammentragen konnte, mögen die Notwendigkeit solcher erbpathologischen Forschungen unterstreichen. Sie ergeben sich aus der in Abb. 2 wiedergegebenen Sippentafel und bedeuten:

#### 1. GENERATION (I)

1 n. 2) 1843 mit 23 Jahren geheiratet. Ueber körperliche Gebrechen ebenso wenig in Erfahrung zu bringen wie bei den aus Nachbardörfern stammenden Vorfahren.

#### 2. GENERATION (II)

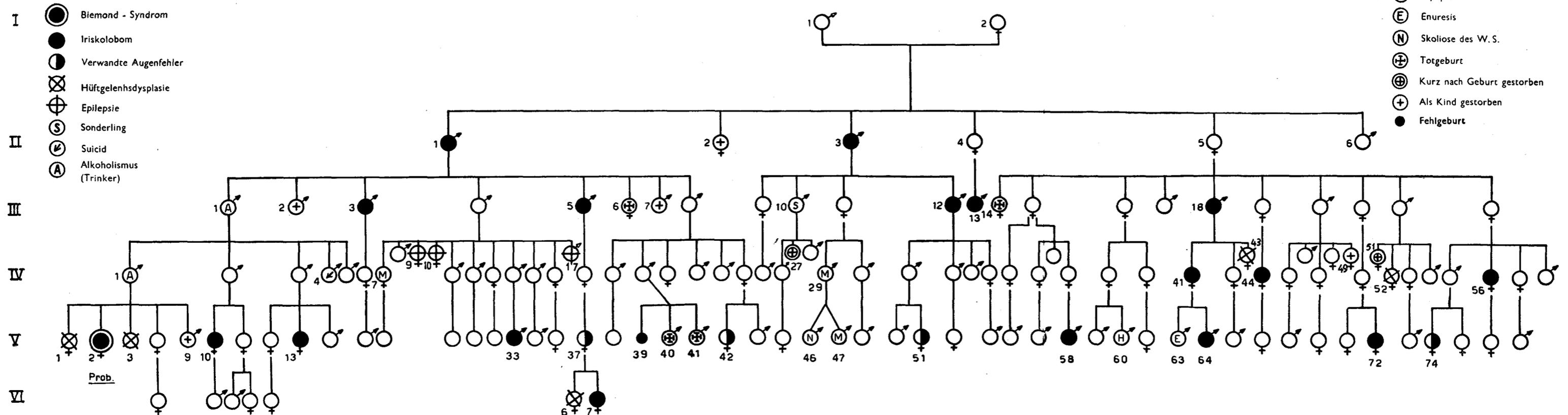
- 1) 1844 geboren; 1914 an unbekannter Ursache gestorben. War ursprünglich Waldarbeiter, etwa seit dem 40. Lebensjahr *vollständig blind*. Er soll den « Familienaugenfehler », der zuletzt mit grünem Star verbunden war, auf beiden Augen gehabt haben. Die Ehefrau stammte aus dem gleichen Dorf.
- 3) 1849 geboren, 1924 *vollständig erblindet* gestorben. Gelernter Beruf, der aber schon früh aufgegeben wurde, war (30. Lebensjahr) Wagner und Zimmermann. Die « schwarzen Augen » führten beiderseits zu grünem Star. Ehefrau aus dem gleichen Dorf.
- 4) 1851 geboren, 1873 im Wochenbett nach der Geburt ihres einzigen, später *blinden* Sohnes gestorben (III, 13).
- 5) 1854 geboren, 1912 an « Herzschlag » gestorben. War angeblich gesund. Ehemann aus dem gleichen Dorf.
- 6) 1857 geboren, weiteres Schicksal unbekannt. Keine pfarr-oder standesamtlichen Eintragungen.

#### 3. GENERATION (III)

- 1) 1866 geboren, 1930 an « Herzschwäche » gestorben. War starker Trinker. Soll körperlich unauffällig gewesen sein.
- 2) 1869 geboren, 1870 mit 9 Monaten an unbekannter Ursache gestorben.
- 3) 1872 geboren, 1950 in Frankfurt Main gestorben. Anschrift unbekannt. Mußte etwa mit 40 Jahren seinen Beruf als Tischler aufgeben und war später *vollständig blind*. Er soll es genauso « an den Augen » gehabt haben wie sein Vater und sein Bruder (III, 5).
- 4) 1874 geboren, 1944 nach Unterlagen des Gesundheitsamtes Frankenberg an schwerer Arteriosklerose der Hirngefäße gestorben. Augen o. B. Beruf Eisenbahnschlosser. Ehefrau aus dem gleichen Dorf.

- I  Biemond - Syndrom
-  Iriskolobom
-  Verwandte Augenfehler
-  Hüftgelenksdysplasie
-  Epilepsie
-  Sonderling
-  Suicid
-  Alkoholismus (Trinker)

-  Myopie
-  Enuresis
-  Skoliose des W. S.
-  Totgeburt
-  Kurz nach Geburt gestorben
-  Als Kind gestorben
-  Fehlgeburt



- 5) 1878 geboren, 1943 bei Fliegerangriff in Bochum umgekommen. Wurde wegen *Blindheit* vorzeitig als Bergmann invalidisiert. Keine ärztlichen Unterlagen. Nach Auskunft seines noch lebenden jüngsten Bruders (III, 8) soll er ebenso « verzogene Pupillen » wie sein ältester Bruder (III, 3) und wie der Vater gehabt haben. Von allen dreien existieren keine Lichtbilder.
  - 6) 1880 « totgeborene Tochter » nach Eintrag im Kirchenbuch.
  - 7) 1883 geboren, 1884 mit 1 Jahr an unbekannter Ursache gestorben.
  - 8) 1885 geboren, seit einigen Jahren wegen Bronchiektasenbronchitis und Altersherz in laufender ärztlicher Behandlung. Kein Kolomb, keine sonstigen körperlichen und geistigen Auffälligkeiten.
  - 9) 1875 geboren, 1940 nach Schlaganfall bei Hochdruck gestorben. Angeblich keine Körper- oder Augenfehler; auch keine Krämpfe.
  - 10) 1877 geboren, 1949 nach Schlaganfall gestorben. War immer schwachsichtig; kein augenfachärztlicher Befund. Gab wegen Trunksucht Beruf als Zimmermann vorzeitig auf. Von mir selbst gesehen. Bot das Bild einer Korsakow-Psychose. Klinikbehandlung wurde abgelehnt. Galt im Dorf als Sonderling.
  - 11) 1879 geboren, mit 35 Jahren an Lungentuberkulose gestorben. Kein Augenbefund.
  - 12) 1881 geboren, 1936 zu Hause an Kreislaufversagen nach Schlaganfall gestorben. Die noch lebende Ehefrau hat Blutdruckwerte bis 250/130. War vorübergehend Bergmann, dann Waldarbeiter und seit dem 40. Lebensjahr *vollständig blind* und Invalide. Nach Angabe der Ehefrau hatten beide Augen « schiefe Pupillen ». War deshalb wiederholt in der Univ.-Augenklinik Marburg. Klinikakten durch Kriegseinwirkung vernichtet.
  - 13) 1873 geboren, 1936 als Eisenbahninvalide (Schlosser) an Kreislaufversagen gestorben. Nach einer noch vorhandenen Karteikarte des Gesundheitsamtes Frankenberg lag *doppelseitiges Iriskolobom* sowie grauer und grüner Star vor. Wegen *vollständiger Blindheit* war vorzeitige Invalidität eingetreten. Wiederholt in der Univ.-Augenklinik Marburg. Befunde nicht mehr zu ermitteln (vgl. III, 12).
  - 14) 1875 totgeborene Tochter (standesamtliche Eintragung).
  - 15) 1878 geboren, lebt noch; war zweimal verheiratet; körperlich und geistig ebenso unauffällig wie ihre 4 Töchter.
  - 16) 1880 geboren, lebt noch; bis auf Alterssichtigkeit unauffällig.
  - 17) 1882 geboren, nach Brasilien ausgewandert; war « Sonderling ».
  - 18) 1884 geboren, 1949 an schwerer Coronar- u. Cerebralsklerose gestorben; von mir selbst behandelt. War trotz ausgedehntem *Iriskolobom rechts unten* bis zum 65. Lebensjahr als Eisenbahnschlosser tätig. Die auf 1/25 verminderte Sehschwäche war nicht durch Brille zu korrigieren. Ehefrau war rheumaleidend.
  - 19) 1886 geboren, in Kassel 1943 ausgebombt. Keine ärztlichen Unterlagen vorhanden. Nach Angabe der Familie kein Augenfehler.
  - 20) 1890 geboren, lebt noch; übt noch heute Tätigkeit als Fleischbeschauer aus; unauffällig.
  - 21) 1892 geboren, lebt noch; körperlich und geistig ohne Besonderheiten.
  - 22) 1896 geboren, von Beruf Schreiner; keine krankhaften Augen- oder sonstigen körperlichen Veränderungen.
  - 23) 1898 geboren, lebt noch im gleichen Dorf. Erhielt vom Gesundheitsamt 1937 Kinderbeihilfe. Bis auf Blutdrucksteigerung keine körperlichen oder geistigen Auffälligkeiten.
-

4. GENERATION (IV)

- 1) 1893 geboren, lebt. Mit 16 Jahren Lungentuberkulose. Hat kleine Landwirtschaft und geht seit vielen Jahren in eine Stuhlfabrik. Starker Trinker. Augen unauffällig. Erhebliche Herzverbreiterung nach links. 1950 drei Monate an Unterschenkelthrombose erkrankt. Intelligenz unterdurchschnittlich. Ehefrau aus dem gleichen Dorf (bis zur 3. Generation nicht nachweisbar blutsverwandt); deren Schwester deutliche Hüftluxation rechts; sie selbst ist adipös und geht etwas watschelnd (Röntgenuntersuchung der Hüfte abgelehnt).
  - 2) 1895 geboren, unauffällig.
  - 3) 1898 geboren, Fabrikarbeiter, körperlich und geistig unauffällig.
  - 4) 1900 geboren, mit 15 Jahren *Selbstmord* durch Erhängen.
  - 5) 1906 geboren, 1937 Ehetauglichkeitszeugnis ausgestellt, kein krankhafter Befund.
  - 6) Brillenträgerin, nicht selbst untersucht; Anschrift unbekannt.
  - 7) 1898 geboren, kurzsichtig; kein augenärztlicher Befund; im übrigen körperlich und geistig unauffällig.
  - 8) 1899 geboren, Maurer in Westfalen. Nach Ehetauglichkeitsbefund des Gesundheitsamtes Frankenberg unauffällig.
  - 9) u. 10) Eineiige Zwillinge (nach vorgelegtem Lichtbild sehr ähnlich, wurden oft verwechselt). 1901 geboren, 1936 beide wegen *erblicher Fallsucht* (genuiner Epilepsie) unfruchtbar gemacht; I 1945 nach Unfall, II 1943 in Univ. Nervenklinik Marburg gestorben. Angeblich keine Augenveränderungen.
  - 11) 1904 geboren, erhielt 1943 Kinderbeihilfe; körperlich und geistig unauffällig.
  - 12) 1906 geborene, in Russland vermisst. Nach Karteikarte des Gesundheitsamtes Frankenberg unauffällig. Ehefrau aus dem gleichen Dorf, an Dakryocystitis operiert.
  - 13) 1910 geboren; erhielt 1944 Mutterkreuz; nach amtsärztlichem Befund ohne krankhafte Veränderungen.
  - 14) 1913 geboren, Schneider. 1944-50 an Lungen- und Nierentuberkulose sowie Hyperthyreose erkrankt. Kein Augenbefund.
  - 15) 1914 geboren, 1939 an Leistenbruch operiert; schwere Knick-Platffüße beiderseits; sonst keine krankhaften Veränderungen.
  - 16) 1918 geboren, mehrfach amtsärztlich untersucht; ohne krankhaften Befund.
  - 17) 1921 geboren, minderwüchsig (143 cm gross), *imbezill*, *Epileptiker*; kurzsichtig (bds. —3,5 Di). Kein Kolobom; nach amtsärztlichem Befund genuine Epilepsie seit 1936; zeigt jetzt trotz der Imbezillität deutliche Wesensveränderungen.
  - 18) 1895 geboren, ohne körperliche und geistige Auffälligkeiten.
  - 19) 1910 geboren, gesund.
  - 20) 1911 geboren, mit Schwester des Ehemannes von V, 10 verheiratet. Ehefrau aus dem gleichen Dorf, wahrscheinlich blutsverwandt. Beide Eheleute ohne besondere krankhafte Befunde. An Kindern bisher nur 1 Fehlgeburt und zwei Totgeburten (V, 39-41).
  - 21) 1914 geboren, kinderlos verheiratet, nach amtsärztlichem Befund unauffällig.
  - 22) 1916 geboren, 1942 in Russland gefallen.
  - 23) 1918 geboren, Sportler, ohne krankhaften Befund.
  - 24) 1921 geboren, verheiratet, unauffällig.
  - 25) 1910 geboren, tüchtiger Kaufmann, gesund.
  - 26) 1914 geboren, Eisenbahnbeamter, gesund.
  - 27) 1917 mit 11 Tagen an unbekannter Ursache gestorben.
-

- 28) 1921 geboren, 1943 in Russland gefallen.
- 29) 1906 geboren, bis auf geringe Myopie (bds. —2, o Di) gesund.
- 30) 1910 geboren, Holzhauer, körperlich und geistig unauffällig.
- 31) 1906 geboren, Maurer und Holzhauer, Gelenkbeschwerden nach chron. Tonsillitis, sonst ohne krankhafte Veränderungen.
- 32) 1911 geboren, lebt in Thüringen, angeblich gesund.
- 33) 1913 geboren, war Berufssoldat, 1949 Leistenbruchoperation, multiple Lipome.
- 34) 1917 geboren, kräftig, gesund.
- 35-38) 1901, 1907, 1909 bzw. 1911 geboren, angebl. alle 4 ohne Störungen und körperliche Veränderungen; leben in Kassel, konnten nicht untersucht werden.
- 39) 1903 geboren, bis auf klimakt. Kreislaufschaden gesund.
- 40) 1905 geboren, leidet an Gallensteinen, sonst unauffällig.
- 41) 1916 geboren, 1952 in der Chirurg. Univ. Klinik Marburg nach Lösung von Arachnoidealverwachsungen bei Cyste an Hirnödem gestorben. Seit Geburt hatte ein *linksseitiges atypisches Iriskolobom* mit Herabsetzung der Sehschärfe auf 1/50 an diesem Auge (am gesunden Auge volle Sehschärfe) bestanden. Seit 1951 waren « Krampfanfälle » aufgetreten, die zuerst als « epileptisch », dann als Herdanfälle bei einer im Arteriogramm nachgewiesenen, umschriebenen Arachitis an der rechten Fossa Sylvii (Univ. Nervenlinik Marburg) gedeutet worden waren. Sektion verweigert.
- 42) 1920 geboren, gesund.
- 43) 1924 geboren, leidet an *schwerer doppelseitiger Hüftgelenksluxation* mit 70 v. H. Erwerbsminderung.
- 44) 1910 geboren, lebt in Kassel; nach einer Gesundheitsamtkarteikarte aus dem Jahre 1937 besteht ein *atypisches Iriskolobom* rechts unten bei *Myopie*. Ein jetziger Befund war nicht zu erheben, da die Anschrift nicht ermittelt werden konnte.
- 45) 1920 geboren, unauffällig.
- 46) 1922 geboren, im letzten Krieg gefallen, war gesund.
- 47) u. 48) 1925 bzw. 1928 geboren, gesund.
- 49) 1930 geboren, mit 6 Jahren angeblich an Diphtherie gestorben.
- 50) 1925 geboren, bis auf Gallensteinkoliken nicht krank gewesen.
- 51) 1924 3 Tage nach der Geburt an unbekannter Todesursache gestorben.
- 52) 1926 geboren, wegen *Hüftgelenksluxation* mit erheblicher Kniegelenksarthrosis rechts mehrfach operativ behandelt; 1947 in Dortmund, 1948, 1950 u. 1951 in Chir. Univ.-Klinik Marburg, zuletzt Pfannendachplastik.
- 53) 1928 geboren, ohne auffällige Veränderungen.
- 54) 1930 geboren, Fabrikarbeiter, bis auf Myopiebrille (bds. —2, o Di) unauffällig.
- 55) 1922 geboren, 1936 Nierenentzündung nach Tonsillitis, sonst gesund.
- 56) 1924 geboren, lebt in der Nähe von Heidelberg. Nach Kartei des Gesundheitsamtes Frankenberg 1942 arbeitsdienstuntauglich, da wegen *atypischem Kolobom* nach *rechts unten* einseitig blind; war seinerzeit in der Univ.-Augenklinik Marburg, Akten durch Bombenschaden vernichtet.
- 57) 1927 geboren, unauffällig.
- 58) 1930 geboren, bis auf heftige Masernkonjunktivitis 1945 unauffällig.

#### 5. GENERATION (V)

- 1) 1922 geboren, leidet an schwerer *doppelseitiger Hüftgelenksluxation*, unverheiratet.
  - 2) *Probandin* 1924 geboren, *doppelseitiges, atypisches Iriskolobom* mit atrophischer Stroma, erhaltenem Pigmentblatt und partieller Aniridie, und nur 1/60 Sehschärfe bds; *Bie-*
-

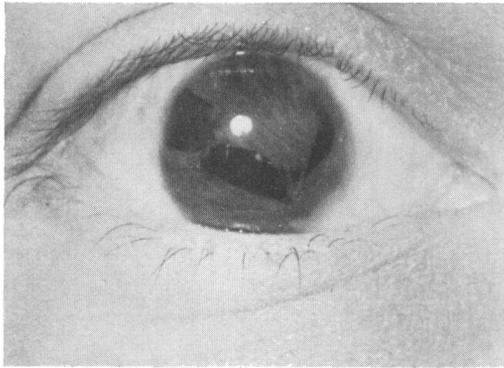


Abb. 1a

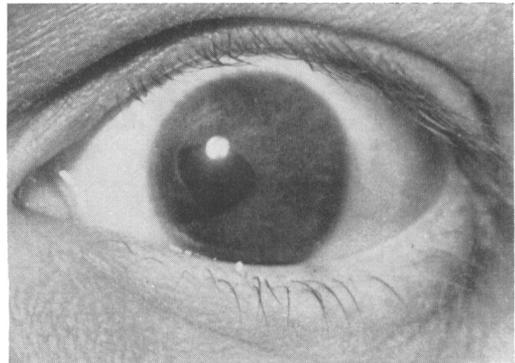


Abb. 1b

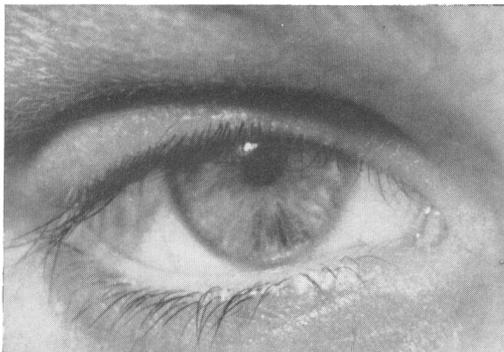


Abb. 3a

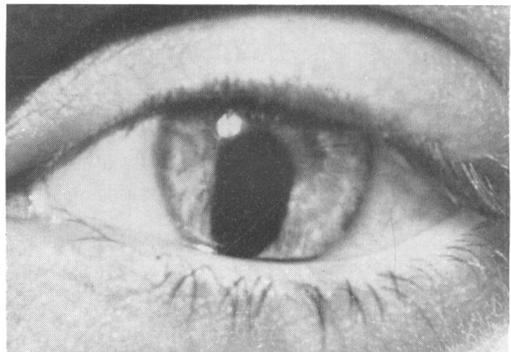


Abb. 3b

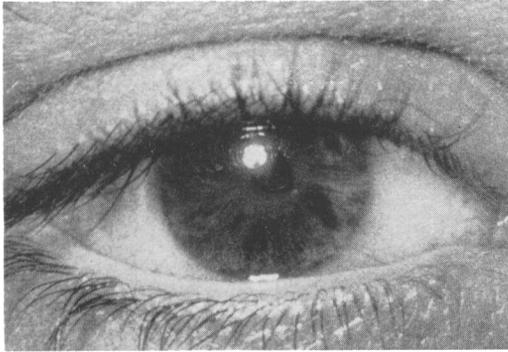


Abb. 4a

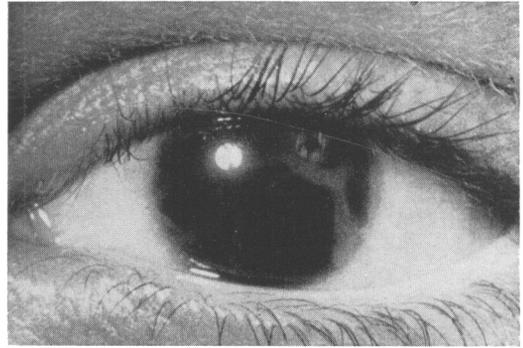


Abb. 4b



Abb. 4c

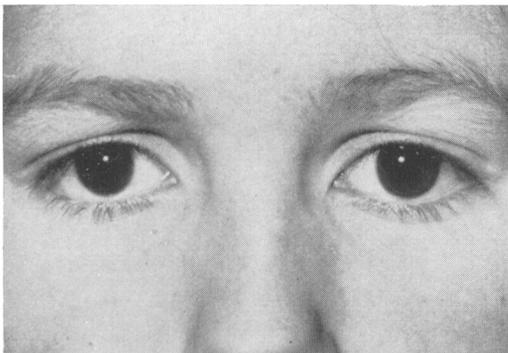


Abb. 5a

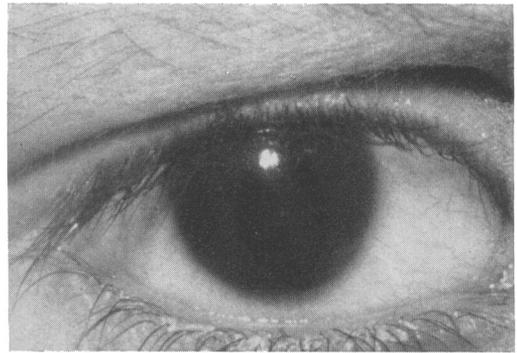


Abb. 5b

- mend-Syndrom* mit *Zwischenhirnfettsucht*, infantilem Uterus mit Oligomenorrhoe, Debilität und Zygodaktylie der 2. und 3. Zehe bds; psychisch labil und haltlos. Im Encephalogramm kleine Ventrikel, mässige Stirnhirnatrophie, Erweiterung der basalen Cysten. Körpergrösse 158 cm, Gewicht *nach* Entwässerung 82 kg. 1947 laterale Irisdektomie am re. Auge (s. Abb. 1).
- 3) 1926 geboren, leicht watschelnder Gang rechts; keine Röntgenuntersuchung möglich, klinisch wahrscheinlich M. Perthes; erhebliche Vasolabilität.
  - 4) 1928 geboren, Diakonissin, bis auf chron. Lidrandentzündung und Knickfuss beiderseits unauffällig.
  - 5) 1929 geboren, ebenfalls Diakonissin, gesund.
  - 6) 1931 geboren, nach amtsärztlicher Untersuchung o. B.
  - 7) 1932 geboren, mässige Adipositas, Augen ohne krankhaften Befund.
  - 8) 1934 geboren, unauffällig.
  - 9) 1935 geboren, mit 3 Jahren angeblich an Diphtherie gestorben.
  - 10) 1922 geboren, lehnte Untersuchung ab; nach Gesundheitsamtskartei *Kolobom links unten* und kurzsichtig; kein augenfachärztlicher Befund. Ehemann Bruder der Ehefrau von IV, 20.
  - 11) 1925 geboren, nach Gesundheitsamtsbefund o. B.
  - 12) 1926 geboren, war im Arbeitsdienst, nach augenärztlichem Befund gesund.
  - 13) 1928 geboren, *geringes Kolobom rechts unten Mitte*. Nach Gesundheitsamtsbefund Kurzsichtigkeit bds. Knickfüsse bds.
  - 14-16) 1931, 1933 bzw. 1937 geboren, nach amtsärztlichem Befund o. B.
  - 17) 1942 geboren, unauffällig.
  - 18) angeblich gesund, keine näheren Unterlagen.
  - 19 u. 20) mit 20 bzw. 21 Jahren im letzten Kriege gefallen.
  - 21) 1929 geboren, Sekretärin, unauffällig.
  - 22-24) 1929, 1933 bzw. 1937 geboren, gesund. Vater erhielt Kinderbeihilfe.
  - 25-27) 1929, 1932 bzw. 1935 geboren, nach Schuluntersuchungsbefunden ohne krankhaften Befund.
  - 28-32) 1925-1942 geboren, gesund. Mutter erhielt Ehrenkreuz.
  - 33) 1943 geboren, soll nach Angabe von Angehörigen einen «*Spalt in der Mitte des rechten Auges*» haben. Kein augenärztlicher Befund zu erhalten; gegenwärtige Anschrift nicht bekannt.
  - 34) 1946 geboren, angeblich gesund, nicht selbst untersucht.
  - 35 u. 36) leben in Kassel; kein ärztlicher Befund.
  - 37) 1917 geboren. Nach amtsärztlichem Befund gesund; erhielt Ehestandsdarlehen. Nach dem jetzigen Befund der Univ.-Augenklinik Marburg: Hyperopie, Presbyopie. *Irisstroma dünn*. Visus: re. 5/7, 1,5 sph 0.5 cal. A 90° = 5/4 p, li. 5/20, 3,0 sph = 5/7 p. Die vorderen Augenabschnitte waren reizfrei, die brechenden Medien klar. Es findet sich ein latenter Strabismus concom. diverg. mit entsprechender Convergenschwäche. Am Augenhintergrund ausser geringer Blässe beider Papillen keine krankhaften Veränderungen.
  - 38a u. b) 1950 bzw. 1952 geboren, unauffällig.
  - 39) Fehlgeburt 1949.
  - 40) Totgeburt 1950 keine äusserlich sichtbaren Veränderungen, keine Sektion.
  - 41) Totgeburt 1952 nach Auskunft des entbindenden Arztes (Dr. Wild, Frankenberg) *Atresie des ganzen Rektum, Hypoplasie des linken Oberarms* mit Fingerknospen, Absetzung oberhalb des Ellenbogengelenks.

- 42) 1950 geboren, Nach dem jetzigen Befund der Univ.-Augenklinik liegen bei V, 42 vor: Hochgradige Myopie, Astigmatismus, Ablatio retinae oc. dext. Rechts liegt die Netzhaut nicht überall an, eine wesentliche Vorwölbung ist jedoch nicht nachzuweisen. Wegen der Brechungsverhältnisse und schlierenförmiger Glaskörpertrübungen ist eine exakte Beurteilung nicht möglich.
- 43) 1951 geboren, unauffällig.
- 44 u. 45) 1947 bzw. 1953 geboren, äusserlich unauffällig.
- 46 u. 47) Unähnliche, erbverschiedene Zwillinge.
- I. leidet an Kyphoskoliose mit systolischem Geräusch über der Herzspitze, Augen, o. B.
- II. Kaufmännischer Angestellter, Myopie von  $-2,5$  Di bds.
- 48) 1948 geboren, nicht selbst gesehen, angeblich gesund.
- 49) 1938 geboren, bis auf Leistenbruch links unverändert.
- 50) 1940 geboren, gesund.
- 51) 1945 geboren. Sehschwäche. Befund der Univ. Augenklinik Marburg: *Ausgeprägte Atrophie des Irisstromas*. Irisstroma ähnlich wie bei atypischer Iridoschisis.
- 52) 1940 geboren, angeblich gesund, nicht selbst gesehen.
- 53 u. 54) 1946 bzw. 1950 geboren, kräftig und gesund.
- 55-57) Nach Angabe von Angehörigen gesund. Kein Arztbericht; nicht selbst gesehen.
- 58) 1940 geboren, lebt in Kassel. Konnte bei einem Besuch untersucht und fotografiert werden (s. Abb. 3). *Links ausgesprochenes Iriskolobom*. Rechts ist an den wenig pigmentierten Augen die *verdünnte Stroma* der Iris zu erkennen. Die hellste Augenfarbe von allen in der Sippe mit Kolobom Belasteten.
- 59) Mit 23 Jahren im letzten Kriege gefallen.
- 60) 1948 mit 18 Jahren an hämolytischem Ikterus gestorben. Keine Sektion.
- 61 u. 62) 1935 bzw. 1938 geboren, angeblich gesund; nicht selbst untersucht.
- 63) 1937 geboren, leidet an *Eunuresis* und stottert; gross gewachsen, keine Krampfanfälle.
- 64) 1940 geboren, *breites laterales Iriskolobom links unten* (s. Abb. 4) auch die Chorioidea und Retina betroffen; Sehschärfe links  $1/50$ , rechts Visus normal; geistig unauffällig.
- 65) 1947 geboren, gesund.
- 66) 1953 geboren, mit 10 Wochen schon an Pertussis erkrankt, Augen o. B.
- 67) lebt in Kassel, kein ärztlicher Befund.
- 68 u. 69) 1937 bzw. 1939 geboren, unauffällig.
- 70 u. 71) 1946 bzw. 1947 geboren, gesund.
- 72) 1951 geboren. Strabismus convergens links mit *kleinem Kolobom* (bei 6 Uhr). Eingehende Untersuchung, Klinikbeobachtung und Fotografie abgelehnt.
- 73) 1950 geboren, mit 5 Jahren noch Bettnässer; sonst unauffällig.
- 74) 1947 geboren. Zeigt die gleiche Atrophie der Irisstroma wie V/51.
- 75) 1949 geboren. Strabismus convergens des linken Auges. Kein augenfachärztlicher Befund.
- 76 u. 77) unauffällig.

## 6. GENERATION (VI)

- 1-5) Kleinkinder ohne Auffälligkeiten (1949-1952 geboren).
- 6) 1940 geboren, wegen *doppelseitiger Hüftgelenksverrenkung* wiederholt in Behandlung der Chir. Univ.-Klinik, Marburg; in laufender Betreuung des Gesundheitsamtes Frankenberg.
-

- 7) 1944 geboren; senkrecht, *breitspaltiges Kolobom des rechten Auges* bei 6 Uhr. Links: *Kolobom des linken Auges* zwischen 9 und 12 Uhr. Geistig unauffällig. Wiederholt (1946-1949) in der Univ.-Augenklinik Marburg, dortige Diagnose: *Angeborenes Kolobom der Regenbogenhaut/ Netz- und Aderhaut* beiderseits, Visus rechts 0, 7, links 1, 0 Löhlein (1947).

### Beurteilung

Obwohl nicht alle standes- und pfarramtlich ermittelten Sippenangehörigen selbst untersucht werden konnten und auch nicht immer anderweitig ärztliche Befunde vorhanden sind, darf doch aus den in der Sippentafel festgehaltenen Befunden gefolgert werden:

1. Unter 173 Familienmitgliedern ist es bei insgesamt 18 Personen in 5 Generationen zu mehr oder weniger schweren Sehstörungen auf dem Boden einer kolomatösen Augenmissbildung gekommen. Ausserdem konnten 4 Familienangehörige augenfachärztlich untersucht werden, bei denen «Irisstroma wie bei atypischem Iriskolobom», Astigmatismus, Strabismus und Netzhautablösung aufgetreten sind.

Die überaus starke Häufung der wechselhaft ausgebildeten Kolobome, die auch als Ursache der vollständigen Blindheit bei 6 verstorbenen Sippenangehörigen angesehen werden dürfen, wird von den Betroffenen wie von den Gesunden auf einen «Fluch» zurückgeführt, den der älteste ermittelte Vorfahre (I, 1 der Sippentafel) auf sich geladen haben soll. Als man ihn einer ausserehelichen Vaterschaft bezichtigt hatte, soll er im Falle ihres Zutreffens geäußert haben: «Dann sollen alle meine Kinder und Kindeskinde blind werden».

Schon aus dieser Familienlegende mag ersehen werden, dass den einfachen Landleuten die direkte Generationsfolge des «Augenfehlers» im Sinne einer *dominanten Vererbung* durchaus bewusst ist. Das Überspringen einzelner Generationen und die unterschiedlichen Manifestationsformen (leichte und schwere Spalten, Ein- und Doppelseitigkeit) unterstreichen die Labilität in der Manifestation des (unregelmässig) dominanten Kolobomgens.

Dass es in früheren Generationen eher zu vollständiger Blindheit kam als in den jetzt lebenden, mag durch die heute mögliche Iridektomie bedingt sein, die auch eine sekundäre Katarakt- und Glaukombildung verhindern kann. Für eine Deutung im Sinne eines «Schwächerwerdens» der Anlage scheinen mir die Befunde nicht ausreichend.

2. Abgesehen von der Probandin, bei der neben doppelseitigem Kolobom eine Zwischenhirnfettsucht, endokrine Ausfallerscheinungen und neben Debilität deutliche neurologische Zwischenhirnsymptome sowie eine Zehenzygodaktylie vorhanden sind, konnten keine entsprechenden Veränderungen im Sinne eines *Biernond-Syndroms* festgestellt werden.

Die Eltern der Probandin stammen zwar aus dem gleichen Dorf bzw. in früheren Generationen aus Nachbardörfern. Bis 1800 konnte jedoch eine Blutsverwandtschaft nicht nachgewiesen werden.

Jedenfalls hat der *Sippenbefund keinen Anhaltspunkt* dafür erbracht, dass die *schwereren Allgemeinveränderungen der Probandin* etwa als Ausdruck der *Homozygotie eines in heterozygotem Zustand als Kolobom in Erscheinung tretenden Gens* angesehen werden könnten.

Die Mutter der Probandin ist adipös; deren Schwester leidet an doppelseitiger Hüftgelenksluxation.

3. Unabhängig von einer offenbar in der mütterlichen Sippe der Probandin vorhandenen Anlage zu Hüftgelenksluxation auf dem Boden einer Hüftgelenksdysplasie wurden unter den 173 Personen der Verwandtschaft des Vaters ausser einer doppelseitigen Hüftgelenksluxation bei der älteren Schwester und einem Perthes (?) bei einem Bruder der Probandin 3 weitere weibliche Sippenmitglieder mit *schwerer, therapieresistenter Hüftgelenksluxation* gefunden. Es handelt sich bei den insgesamt 4 Frauen und Mädchen um besonders schwere und auffallende Veränderungen. Da eine Röntgenuntersuchung der gesamten Sippe nicht möglich war, ist eine Aussage über leichtere Veränderungen im Sinne einer flachen Pfanne und guter Gelenk-kopfstellung nach etwaiger Redressierung nicht möglich. Wie die Augenveränderungen müssen auch die ermittelten Träger einer Hüftgelenksdysplasie als Mindestziffer der mit diesem Erbleiden in der Sippe Behafteten angesehen werden, da das Entgegenkommen der meisten Familienangehörigen gegenüber eingehenden Befundanalysen äusserst gering war. Nur auf dem Boden des jahrelang zu vielen Sippenangehörigen bestehenden ärztlichen Kontaktes war überhaupt eine Befunderhebung, wie sie in der Sippentafel niedergelegt werden konnte, möglich.

Es darf vermutet werden, dass *neben einem Gen zu Kolobomen* in der Sippe ein *zweites pathologisches Gen zu Hüftgelenksdysplasie* vorhanden ist und beide krankhaften Anlagen unabhängig voneinander (unregelmässig) dominant vererbt werden.

4. Unter den weiteren Auffälligkeiten in der Sippe dürfen einige Fälle von Epilepsie hervorgehoben werden. Es sind dies einmal ein konkordantes erbgleiches weibliches Zwillingspaar (IV, 9 u. 10 der Sippentafel), dessen jüngster Bruder neben Krampfanfällen imbezill und minderwüchsig ist, zum anderen aber auch eine Kolobomträgerin (IV, 41) mit Krampfanfällen bei Arachnoidealcyste und Hirnödemen nach dem Versuch einer operativen Beseitigung der Arachitis. Ein Trauma oder Entzündungsprozess ist in diesem Falle nicht vorausgegangen. Am wahrscheinlichsten ist wohl — namentlich auch im Hinblick auf das vorhandene Kolobom — eine *primäre Hirnmisbildung*, die allerdings durch Verweigerung der Sektion in ihrem Wesen nicht eindeutig geklärt werden konnte. Dass ein Sohn dieser Frau mit 17 Jahren noch Bettnäasser und der andere Träger eines Koloboms ist, mag die Annahme einer gemeinsamen Wurzel der klinischen und anatomischen Veränderungen unterstreichen.

5. Eine Deutung verschiedener anderer Befunde wie Myopie, Strabismus, Kyphoskoliose, Lipomatosis, hämolytischer Ikterus oder auch Rektumatrasie und Oberarmhypoplasie bei einer Totgeburt (nach vorausgegangener Fehl- und Totgeburt) und schliesslich Ermittlungen über Suicid und « Sonderlinge » im Sinne einer Gemeinschaft oder auch isolierter weiterer pathologischer Gene geht meines Erachtens über das Beweisbare hinaus. Bei dem Widerstand der meisten Familienangehö-

rigen, die durchaus noch wesentliche Befunde verschwiegen haben mögen, dürfen aber die erhobenen Einzelbefunde im Zusammenhang mit den vielen Auffälligkeiten im erfassten Sippenkreis durchaus erwähnt werden.

Ein ähnlicher Sippenbefund mit einer entsprechenden Häufung von Kolobomen, Hüftgelenksluxation, Epilepsie und anderen Einzelanomalien im Umkreis einer als Biemond-Syndrom zu deutenden Allgemeinveränderung (Franceschetti) ist mir im Schrifttum nicht begegnet. Der kasuistische Bericht schien mir deshalb als Hinweis für künftige Forschungen angezeigt.

6. Zweifellos ist es in der vorgestellten Sippe durch Paarungssiebung und Wahl der Ehepartner aus dem gleichen Dorf und einem engen angrenzenden geographischen Raum zu einer überdurchschnittlich grossen Anhäufung pathologischer Gene gekommen, dass sich trotz der vielen Auffälligkeiten mindestens drei verschiedene pathologische Gene analysieren lassen, lässt doch gewisse Schlüsse auf deren Verhalten wie auf deren Phänogenetik zu. Dies gilt für die angetroffene Variabilität in der Manifestierung des Gens zu Iriskolobom ebenso wie für die Kombination mit cerebralen Auffälligkeiten und die starke Penetranz in einigen Fällen von Hüftgelenksdysplasie mit schwerem klinischen Befund.

Gene sind bekanntlich Entwicklungspotenzen, deren Weg zum Phän von gegenseitigen Einwirkungen ebenso bestimmt wird wie von Einflüssen der Peristase. Das Nebeneinandervorkommen von mindestens drei pathologischen — höchstwahrscheinlich jeweils dominant erblichen — Genen mag deshalb die Notwendigkeit einer möglichst vollständigen Erfassung aller innerhalb einer Sippe vorkommender Abwegigkeiten unterstreichen.

Eine entscheidende Antwort auf die Frage, warum es bei unserer Probandin zu soviel weitergehenden Veränderungen gekommen ist als bei anderen Sippenangehörigen mit mehr oder weniger auffälligen und schweren Erbfehlern scheint mir zur Zeit nicht möglich. Auch weiterhin werden hierzu intensive Familienuntersuchungen und die Zusammentragung ähnlicher kasuistischer Beobachtungen nötig sein.

### Zusammenfassung

Es wird über die auffällige Häufung erbpathologisch bedeutsamer Anomalien im Sippenkreis einer Probandin mit Biemond-Syndrom (Zwischenhirnfettsucht, Debilität, neurologische und psychische Auffälligkeiten, endokrine Störungen, Zehenzgodaktylie und doppelseitige Iriskolobome) berichtet.

Unter 173 weiteren Sippenangehörigen fanden sich neben der Probandin 17 Fälle von ein- oder doppelseitigem Kolobom (darunter 6 verstorbene mit Blindheit), 4 Fälle von Irisbildungsstörung mit Atrophie des Stroma, 4 weibliche Familienmitglieder mit schwerer ein- oder doppelseitiger Hüftluxation und 1 Mann mit fraglichem M. Perthes, 4 Fälle von Epilepsie, darunter ein konkordantes erbgleiches Zwillingpaar, ein Mann mit gleichzeitiger Imbezillität und Minderwuchs sowie eine Kolobomträgerin mit Arachnoidealcyste und Krampfanfällen, ferner einige

Personen mit Myopie und Einzelfälle von Strabismus, Kyphoskoliose, Lipomatosis, hämolytischem Ikterus und schliesslich eine Totgeburt mit Rektumatresie und Oberarmhypoplasie. Neben einem Fall von Selbstmord sollen einige Sippenmitglieder « Sonderlinge » gewesen sein.

Ein Zusammenhang zwischen den Genen zu Kolobomen und Epilepsie ist am ehesten wahrscheinlich. Alle übrigen Befunde dürfen vorerst nur registriert werden. Eine weitere Deutung wird erst nach Erhebung entsprechender Befunde in ähnlich gelagerten Sippen möglich sein, für deren Auswertung die mitgeteilten Beobachtungen zur Diskussion gestellt werden.

#### RIASSUNTO

Si riferisce sulla strana frequenza di significative anomalie patologiche ereditarie nella famiglia di una probanda con Sindrome di Biemond (obesità diencefalica, debilità, anomalie neurologiche e psichiche, disturbi endocrini, sindattilia dei piedi e coloboma bilaterale dell'iride).

Nei 173 membri della famiglia, a parte la probanda, si riscontrarono 17 casi di affetti da coloboma unilaterale o bilaterale (6 dei quali morti ciechi), 4 casi di malformazione dell'iride con atrofia dello stroma, 4 casi femminili di grave lussazione dell'anca, unilaterale o bilaterale, 1 caso maschile dubbio di morbo di Perthes, 4 casi di colpiti da epilessia (fra cui una coppia di gemelli MZ concordanti), 1 caso di un uomo affetto contemporaneamente da imbecillità ed ipoevolutismo, 1 caso di una portatrice di coloboma con ciste aracnoidea ed accessi convulsivi; inoltre, alcuni casi di miopia, casi singoli di strabismo, cifoscoliosi, lipomatosi, ittero emolitico ed infine un bambino nato-morto con atresia recti ed ipoplasia di un braccio. A parte un caso di suicidio, alcuni membri della famiglia sembrano essere stati alquanto « bizzarri ».

È probabile che esista una relazione fra i geni del coloboma e dell'epilessia. Quanto a tutti gli altri reperti, essi possono per il momento, soltanto essere registrati. Una ulteriore interpretazione sarà possibile solo dopo che questi reperti saranno stati confermati da studi su altre famiglie simili, utilizzando le osservazioni qui comunicate.

#### SUMMARY

The Author reports on the striking frequency of marked hereditary pathologic anomalies in the family of a proposita suffering from Biemond's Syndrome (diencephalic obesity, debility, neurologic and mental disorders, endocrine troubles, syndactyly of the feet and bilateral coloboma of the iris).

In the 173 members of the family (non including the proposita) the Author found 17 cases of unilateral or bilateral coloboma (6 of whom died blind), 4 cases of iris malformation with atrophy of the stroma, 4 cases of females with serious unilateral or bilateral malforma-

tion of the hip-joint, 1 uncertain case of a male with Perthes disease, 4 cases of epilepsy (included a concordant MZ twin-pair), 1 case of a male suffering at the same time from imbecility and underdevelopment, 1 case of a female affected by coloboma, arachnoidal cyst and epileptic convulsions, and, further, some cases of myopia, single cases of strabismus, hypophoscoliosis, lipomatosis, hemolytic icterus and 1 case of a still-born child with atresia recti and hypoplasia of one arm. Besides a case of suicide, some members of the family are supposed to have been somehow « queer ».

It is probable that a degree of linkage exists between the genes for coloboma and epilepsy. All other findings, for the moment, may only

be recorded. In order to reach some final conclusions other family studies will have to be added to the present one.

### RÉSUMÉ

L'on reporte sur l'étrange fréquence de certaines anomalies pathologiques héréditaires dans la famille d'une femme atteinte par le Syndrome de Biemond (obésité diencéphalique, débilité, désordres neurologiques et psychiques, troubles endocriniens, syndactylie des pieds et colobome iridien bilatéral).

Parmi les autres 173 membres de la famille l'on trouva 17 cas d'atteints par colobome unilatéral ou bilatéral (6 desquels morts aveugles), 4 cas de malformation de l'iris avec throphie du stroma, 4 cas de femmes avec une sérieuse dysplasie de la hanche unilatérale ou bilatérale, 1 cas douteux d'un homme atteint par la maladie de Perthes, 4 cas d'atteints par épilepsie (y compris un couple de jumeaux MZ concordants), 1 cas d'un homme atteint en même temps par imbécillité et sous-déve-

loppement, 1 cas d'une femme atteinte par colobome avec une cyste arachnoïdienne et convulsions épileptiques; en plus, certains cas de myopie ainsi que des cas individuels de strabisme, cyphoscoliose, lipomatose, ictère hémolytique et, enfin, un enfant mort-né avec atresia recti et hypoplasie d'un bras. A part un cas de suicide, certains membres de la famille semblent avoir été un peu « bizarres ».

Il est probable qu'il existe une relation entre les gènes du coloboma et de l'épilepsie. Les autres constatations peuvent, pour le moment, seulement être reportées. D'autres interprétations seront possibles seulement après que cette étude sera confirmée par l'utilisation de ces mêmes observations dans d'autres familles semblablee.