

Zwergwuchs als genetisches Problem

von
*Hans Grebe*¹

Bei systematischen Untersuchungen über die Aetiologie menschlicher Wachstumsstörungen habe ich in den mir zur Verfügung stehenden Literaturunterlagen immer wieder feststellen können, dass pathologisch-anatomische und klinische Befunde einerseits und ätiologische Erörterungen andererseits ein so mannigfaltiges Bild bieten, dass der Versuch einer Genanalyse beim pathologischen menschlichen Zwergwuchs notwendig und lohnend erscheint.

Wie der Arzt vor jeder Therapie einer Krankheit zunächst den Versuch einer klaren Diagnosestellung unternehmen muss, so ist auch bei der *genetischen Analyse* menschlicher Formveränderungen und Erbkrankheiten der verschiedensten Organe *zunächst eine differentialdiagnostische Abgrenzung* angezeigt.

Das Problem Zwergwuchs begegnet uns beim Menschen einmal in der Form der uns aus verschiedenen Mutationen bekannten Zwergwuchsrassen, die wir als Pygmäen oder in leichterer Form als Pygmoide (Eugen Fischer) bezeichnen. Von diesen soll hier nicht die Rede sein. Ich möchte hier auf Erörterungen hinweisen, die ich vor zwei Jahren in der Festschrift zu Eugen Fischer's 80. Geburtstag zum Ausdruck gebracht habe.

Die pathologischen Zwergwuchsformen können mit Rössle, Hanhart und Grebe in einfacher Form als proportionierte und disproportionierte Formen menschlichen Zwergwuchses zusammengefasst werden. Dabei darf man den Begriff Zwergwuchs nicht, wie es H. Günther getan hat, von einer exakten, in cm festzuhaltenden Körperhöhe (z.B. 130 cm) abhängig machen, sondern muss bei der Festlegung des Zwergwuchsbegriffs von der durchschnittlichen Körperhöhe der Bevölkerung ausgehen, in der es zu Zwergwuchs gekommen ist.

Hier hat de Rudder mit der Angabe, dass man dann von Zwergwuchs sprechen solle, wenn die Körperhöhe eines Betroffenen unterhalb des dreifachen mittleren Fehlers der Durchschnittsgröße einer Population liegt, das meiste für sich.

Betrachtet man die bis heute beobachteten pathologischen Zwergwuchsformen des Menschen, dann wird die Einteilung von Rössle-Hanhart, die ich selbst früher mehrfach (1942, 1953, 1954) übernommen hatte, nicht immer genügen. Es scheint mir vielmehr heute notwendig, dieses Schema mit Beobachtungen zu ergänzen, die in den letzten Jahren gezeigt haben, dass es durch die verschiedensten, in der Regel genetisch bedingten, unzulänglichen Wachstumsimpulse zum Bilde eines mehr oder

¹ Nach einem auf dem 1. internationalen Kongress für Humangenetik in Kopenhagen (1956) gehaltenem Vortrag.

weniger ausgeprägten Zwergwuchses, aber auch zu Minderwuchs und Kleinwuchs als Zwischenstufen zwischen der Durchschnittsgrösse einer Population und ausgesprochenen Zwergwuchsformen kommen kann.

Die Frage, ob pathologischer Zwergwuchs auch exogen und damit auf einer nicht genetisch bedingten Ursache beruhend entstehen kann, haben schon vor über 20 Jahren Landauer und Dunn in ihren bekannten Forschungen beim Krüperhuhn und den durch Vitaminmangel beim Winterbrüten und später durch Insulin, Pilocarpin und auch Borsäure entstandenen echten Phänokopien der erblichen Krüpergene (neben dominanten Formen ist später auch eine rezessive Form gefunden worden) untersucht.

Für den Menschen habe ich eine offenbar exogene Zwergwuchsform bei einem von Eckstein untersuchten Kind aus dem Hochland von Anatolien (Türkei) finden können, das kalorisch und qualitativ unzureichend ernährt war. Nach der Abbildung zeigt dieses Kind eine an Pfaundler-Hurler-Krankheit bzw. an eine sog. Cystinspeicherkrankheit erinnernde Körperformveränderung mit ausgesprochenem Zwergwuchs. Den mikromelen Hühnern entsprechende Extremitätenveränderungen auf exogener Basis sind mir bisher beim Menschen nicht begegnet.

Die Vielzahl menschlicher Gene, die zu Wachstumsstörungen bis zu Zwergwuchs führen können, ergibt sich aus der unten folgenden Aufzählung, bei der ich versucht habe, unter Beibehaltung der alten Aufteilung in proportionierte und unproportionierte Formen menschlichen Zwergwuchses, auch die weniger bekannten Zwergwuchsformen, die erst in den letzten Jahren beobachtet und eingehender untersucht werden konnten, mit zu berücksichtigen.

In einem Referat, das ich auf dem 1. internationalen Symposium für Medizingenetik vor drei Jahren in Rom gehalten habe, glaubte ich, bei den Erkrankungen des menschlichen Skelettsystems, für die K. H. Bauer die einprägsame Bezeichnung « Systemerkrankungen » eingeführt hat, mit folgender Übersicht auskommen zu können:

A. *Mit Zwergwuchs einhergehende Erkrankungen des Skelettsystems*

1. Proportionierte Zwergwuchsformen.
 - a. Echter (primordialer) Zwergwuchs
 - b. Hanhart'scher Zwergwuchs
 - c. Hypophysärer Zwergwuchs
 - d. Infantilistischer Zwergwuchs
2. Disproportionierte Zwergwuchsformen.
 - a. Chondrodysplasie
 - b. Unvollkommene Knochenbildung (Osteogenesis imperfecta, Osteopsathyrosis)
 - c. Dysostotische Zwergwuchsformen (enchondrale Dysostosen)
 - d. Mit Zwergwuchs einhergehende « seltene Systemerkrankungen »

B. *Erkrankungen des Skelettsystems ohne (ausgesprochenen) Zwergwuchs.*

1. Störungen der Knorpelverknöcherung
 - a. Chondrohypoplasie
 - b. Multiple Epiphysenstörungen (enchondrale Dysostosen) ohne Zwergwuchs

- c. Arachnodaktylie (Marfan-Syndrom).
 - d. Akrocephalosyndaktylie
 - e. « Seltene Systemerkrankungen » ohne Zwergwuchs
2. Entwicklungsstörungen anderer Skelettabschnitte
- a. Dysostosis cleidocranialis
 - b. Multiple cartilaginäre Exostosen und Ekchondrome
 - c. Marmorknochenkrankheit (Osteopetrosis)
 - d. Periostale Hyperostose
 - e. Osteopoikilie, Melorheostose.
 - f. Ostitis deformans (Paget).

Während in der Gruppe A ausgesprochener Zwergwuchs als das wesentliche Leitsymptom zur Diagnosestellung gelten darf, kann es bei den Erkrankungen der Gruppe 2 zu geringerer Verminderung der Körperlänge, aber auch zu schwerer Wachstumsverminderung bis zum Grade des Zwergwuchses kommen. Entscheidend bleibt bei allen diesen Erkrankungen des Skelettsystems der Anteil der Störungen, durch die es zu einem verminderten Wachstum der Gliedmassen bis zur ausgesprochener Mikromelie kommt.

So hat Schwarzweller einen Zwergwüchsigen untersuchen können, der ebenso wie sein Sohn an Arachnodaktylie (Marfan-Syndrom) erkrankt war, einer Systemerkrankung, bei der die Körperhöhe vielfach nicht vermindert ist.

In eigenen Untersuchungen über Chondrodysplasie und verwandte Systemerkrankungen konnten weniger disproportionierte Wachstumsvermindierungen mehrfach familiär beobachtet werden, die unter der Sammeldiagnose « Chondrohypoplasie » vereint werden konnten. Bei Akrocephalosyndaktylie habe ich neben durchschnittlich grossen Merkmalsträgern auch solche mit starker Verminderung des Körperwachstums angetroffen, was mich veranlasst hat, diese typische Gesamtentwicklungsstörung unter die Systemerkrankungen einzureihen.

Zu den « seltenen Systemerkrankungen » mit und ohne Zwergwuchs können eine Reihe von Erkrankungen des Skelettsystems gerechnet werden, die bisher nur als Einzelbeobachtungen bekannt sind und bei denen nach dem Familienbefund ganz charakteristische pathologische Gene als Ursache der Wachstumsstörung gelten müssen.

Mit Wachstumsverminderung bis zum Zwergwuchs können auch multiple cartilaginäre Exostosen und Ekchondrome einhergehen. Hier anzuschliessen wären auch Skelettentwicklungsstörungen wie das meist als sog. Turnersyndrom bezeichnete Krankheitsbild mit Beckenhörnern. Cosack hat (1953) für dieses Krankheitsbild die Bezeichnung « hereditäre Chondro-Onycho-Dysplasie mit Beckenhörnern (Turner-Kieser-Syndrom), verbunden mit familiärer hypochromer Anämie » vorgeschlagen und bei einem 16 jährigen Mädchen (in einer Familie mit der Krankheit in drei Generationen) eine ausgesprochene Wachstumsverminderung feststellen können.

Zu Gliedmassenverkürzungen und damit zu Wachstumsvermindierungen bis zum Zwergwuchs kommt es auch bei dem seltenen Krankheitsbild mit Kalkeinlagerungen im gesamten Knorpelbereich des Skelettes, das Conradi (1914) erstmals beschrieben

und das Hünermann (1931) Chondrodystrophia calcificans congenita genannt hat. Eine klare genetisch-ätiologische Aussage über die Entstehung dieses Krankheitsbildes ist heute noch nicht möglich.

Ergänzend zu der Tabelle mit der Übersicht über die menschlichen Systemerkrankungen mit und ohne ausgesprochenen Zwergwuchs dürfen auch Skeletterkrankungen angeführt werden, bei denen sich bei der röntgenologischen Untersuchung und auch im klinischen Bild nur Gliedmassenverkürzungen nachweisen lassen. Man kann hier mehrere differenzierbare Formen von Mikromelie bis zu Amelie, aber auch Formen von Peromelie und scheinbar nur peripher vorhandene Verkürzungen langer Röhrenknochen bis zu Brachydaktylie hin einordnen, bei denen nicht selten mehr oder weniger ausgesprochene Körperwachstumsverminderungen angetroffen werden.

So habe ich bei systematischen Untersuchungen über Chondrodysplasie und verwandte Systemerkrankungen auch drei Familien mit einer rezessiv erblichen Mikromelie untersuchen können, die ich als Sonderformen in einem Anhang dem Sammeltopfes « Chondrohypoplasie » angefügt habe. In der einen Familie hatte eine 140 cm grosse Frau einen 13 jährigen, 135 cm grossen Bruder und eine zwergwüchsige Schwester, bei der ausserdem eine Gaumenspalte vorlag.

In der Gruppe der « seltenen Systemerkrankungen » mit und ohne Zwergwuchs habe ich eine Reihe von vorwiegend erblichen Wachstumsstörungen, vorwiegend im Bereich der Gliedmassen zusammengefasst, für die grösstenteils Beobachtungen von anderer Seite noch nicht vorliegen. Hier sind auch — rezessiv erbliche — schwere Formen von Gliedmassenhypoplasie zu nennen, für die ich die Bezeichnung « Achondrogenesis » (Fraccaro) übernommen habe.

Abgesehen von diesen zahlreichen Gliedmassen — und Gesamt — Skelettentwicklungsstörungen, deren Träger uns bei der ersten Begegnung als mehr oder weniger zwergwüchsig imponieren, haben in den letzten Jahren mehr und mehr Stoffwechselstörungen klinisches und erbpathologisches Interesse gefunden, bei denen die Wachstumsverminderung im Bereiche der Gliedmassen, oft aber auch im Bereiche der Wirbelsäule und die dadurch bedingte Rumpfvverkürzung, nur ein Teil einer in den gesamten Stoffwechsel des Körpers oder bestimmter innerer Organe und Organsysteme eingreifenden, übergeordneten Fehlentwicklung sind.

Hier sind — ausgehend von Wachstumsstörungen, die uns unter dem Bild der sog. dysostotischen Zwergwuchsformen (de Rudder) begegnen können, die verschiedenen sog. « Speicherkrankheiten » zu nennen, von denen fließende Übergänge in die Gruppe der dysostotischen Zwergwuchsformen (Dysostosis Pfaundler-Hurler, Dysostosis Morquio und eine ganze Reihe von verwandten Erkrankungen mit enchondralen Dysostosen) klinisch und röntgenologisch vorhanden sind.

Eine vollständige Differenzierung der enchondralen Dysostosen mit und ohne « Speicherung » ist im Rahmen der mir hier zur Verfügung stehenden Zeit unmöglich. Ich muss hierzu auf eine Monographie hinweisen, die in Kürze gemeinsam mit *Wiedemann* zum Gesamtproblem der enchondralen Dysostosen und der sich röntgenologisch in multiplen Epiphysenstörungen äussernden, meist einfach rezessiv erblichen Krankheitsbilder erscheinen wird.

Aus der Gruppe der sog. « Speicherkrankheiten » möchte ich hier erwähnen die sog. Cystinspeicherkrankheit (Lignac-Fanconi-disease des anglo-amerikanischen Schrifttums). Dieses Krankheitsbild mit Aminoacidurie habe ich im letzten Jahr gemeinsam mit Bickel bei drei Geschwistern, deren Eltern weitläufig blutsverwandt waren, beobachten können. Eine gemeinsame Veröffentlichung zu diesem Krankheitsbild mit Bickel und Wiedemann erscheint demnächst in den A.Ge.Me.Ge.

Zu den « Speicherkrankheiten », die auch mit Zwergwuchs einhergehen können, sind auch die sog. amaurotische Idiotie, deren infantile Form (Tay-Sachs) in den letzten Jahren Hanhart sehr gründlich genanalytisch durchgearbeitet hat, und die sog. Splenohepatomegalie (Niemann-Pick) zu nennen, für die erst kürzlich Hanhart den für die Speicherkrankheiten in der Regel anzutreffenden einfach rezessiven Erbgang nachweisen konnte. Unabhängig von den in der Schweiz beobachteten Fällen habe ich kürzlich eine hessische Familie untersuchen können, in der die Eltern zweier zwergwüchsiger Geschwister mit Niemann-Pick-Krankheit miteinander blutsverwandt waren.

Abgesehen von den « Speicherkrankheiten mit Zwergwuchs » sind eine Reihe von Krankheitsbildern beobachtet, bei denen u.a. Zwergwuchs und Polydaktylie als regelmässige oder fakultative Symptome allein und mit anderen, teilweise recht unterschiedlichen Anomalien kombiniert, auftreten können.

Hier möchte ich zunächst das sog. *Ellis-van Creveld-Syndrom* erwähnen, bei dem Sechsfingerigkeit und vermindertes Körperwachstum im Vordergrund der klinischen und pathologischen Veränderungen stehen und das nach unserer heutigen Kenntnis vorwiegend einfach rezessiv erblich ist. Vor wenigen Tagen hat Weyers aus der Bonner Kinderklinik über den heutigen Stand der Forschung über dieses typische Krankheitsbild berichtet.

Bei meinen Chondrodysplasie-Untersuchungen habe ich zwei Brüder mit Hexadaktylie und einer an echte Chondrodysplasie erinnernden Systemerkrankung mit Zwergwuchs (ca. 130 cm) ermitteln können, deren Eltern wahrscheinlich blutsverwandt waren. Vor kurzem machte mich W. Lenz freundlicherweise brieflich darauf aufmerksam, dass bei diesen Brüdern offensichtlich ein Ellis-van Creveld-Syndrom vorgelegen habe.

Dass echte Chondrodysplasie mit Hexadaktylie einhergehen kann, mag das Lichtbild eines Neugeborenen zeigen, den ich im Jahre 1938 im Pathologischen Institut der Universität Frankfurt a.M. untersuchen konnte. Man wird auch — da ein Anlass für eine exogene Entstehung dieser Merkmalskombination nicht gegeben ist — in diesem Falle eine besondere Mutation annehmen dürfen. Vielleicht liegt auch hier eine Chondro-Ektodermaldysplasie (Ellis-van Creveld) vor.

Die Vielfältigkeit der menschlichen Krankheitsbilder mit Zwergwuchs als Leitsymptom mag schliesslich eine Beobachtung ergänzen, die Best und Münch bei zwei Brüdern mit typischem *Bardet-Biedl-Syndrom*, machen konnten. Die in Abb. wiedergegebenen Brüder, die neben den typischen Bardet-Biedl-Symptomen (Schwachsinn, Fettsucht, Polydaktylie, Pigmentdegeneration der Netzhaut, genitale Unterentwicklung) auch noch zwergwüchsig sind, mögen zeigen, dass Zwergwuchs als Symptom

einer Störung im Hypophysen-Zwischenhirnbereich auch mit anderen diencephalär bedingten Entwicklungsstörungen verbunden sein kann.

Fügt man den genannten Zwergwuchsformen noch solche an, bei denen hormonelle Störungen oder verschiedenartige Stoffwechselstörungen causalgenetisch in Frage kommen — hier sind zu nennen die auch erblich vorkommenden Formen von thyreogenem Zwergwuchs, die von der Aminoacidurie abzugrenzenden Formen von sog. renalem Zwergwuchs und nephrotisch-glykosurischem Zwergwuchs, die Sonderform von Debré-Fanconi, ferner wohl auch die von Laurence-Moon beschriebene Familie, die vom Bardet-Biedl-Syndrom zu trennen ist, nicht klar einordbare Formen von sog. renaler Rachitis, Vitamin D-resistenter florider Rachitis mit Lebercirrhose sowie die nach Auffälligkeiten im Blutbild und Stoffwechsel abgrenzbaren Sonderformen dysostotischer Wachstumsstörungen — dann ergibt sich für die Klinik und Erbpathologie der krankhaften menschlichen Zwergwuchsformen ein überaus mannigfaltiges Bild. Eine eingehende Differentialdiagnose des pathologischen menschlichen Zwergwuchses will ich demnächst versuchen, in einem Referat in den « Ergebnissen der inneren Medizin und Kinderheilkunde » zu geben. Für Anregungen und Hinweise bin ich jederzeit besonders dankbar.

Fast man den in den vorliegenden Ausführungen gegebenen Überblick unter genanalytischen Gesichtspunkten zusammen, so darf zur Genetik des pathologischen menschlichen Zwergwuchses gesagt werden, dass allein das Symptom « Zwergwuchs » durch nahezu *hundert verschiedene, voneinander unabhängige Gene* entstehen kann.

Diese unerwartet grosse Zahl für ein einziges Leitsymptom kommt dadurch zustande, dass, abgesehen von der grossen Zahl der klinischen und pathologisch-anatomischen Möglichkeiten der Zwergwuchsentstehung, die meisten mit Zwergwuchs einhergehenden menschlichen Erkrankungen des Skelettsystems, des Stoffwechsels oder des Hypophysen-Zwischenhirnbereichs mit Auswirkungen auf den Hormonhaushalt in zwei und mehr genetisch voneinander unabhängigen Formen schon heute bekannt sind. Hier sei nur auf die genanalytischen Untersuchungen hingewiesen, die Ullrich und Wiedemann bei Pfaundler-Hurler-Krankheit und dieser sehr ähnlichen Wachstumsstörungen durchgeführt haben.

Bei der Chondrodysplasie und den mit dieser verwandten Systemerkrankungen mit mehr oder weniger ausgeprägtem Zwergwuchs habe ich eine ganz besondere Mannigfaltigkeit pathologischer Genwirkungsmöglichkeiten angetroffen. Vielleicht darf ich an dieser Stelle erwähnen, dass ich ebenso wie Mørch, der hier am Kopenhagener Institut für Humangenetik gleichzeitig mit mir (in Frankfurt unter meinem Lehrer von Verschuer) eine grössere Serie von chondrodysplastischen Zwergen untersucht hat, vorwiegend einfach dominanten Erbgang bei dieser häufigsten, menschlichen Zwergwuchsform angetroffen habe. Daneben habe ich aber auch — ebenso wie Hanhart in der Schweiz — Unterlagen für rezessiven Erbgang bei der klassischen Chondrodysplasie (Chondrodystrophia foetalis, Achondroplasie) finden können. Es darf deshalb auch die Chondrodysplasie als Beispiel dafür dienen, dass klinisch und pathologisch-anatomisch identische Formen krankhaften menschlichen Zwergwuchses durch Gene entstehen können, die offenbar nicht allel sind. Wie bei der

Chondrodysplasie darf auch bei den meisten angeführten anderen Zwergwuchsformen mit *Heterogenie* gerechnet werden. Für viele typische Krankheitsbilder mit Zwergwuchs ist dies heute bereits nachgewiesen. Nach unserer allgemeinen erbpathologischen Erfahrung darf erwartet werden, dass auch bei den Formen, für die uns heute nur ein pathologisches Gen als Ursache bekannt ist, die künftige Forschung Anhaltspunkte für das Vorliegen von Heterogenie erbringen wird.

Nach den klinischen und pathologisch-anatomischen Möglichkeiten, die uns heute zur Auslösung einer pathologischen menschlichen Zwergwuchsform bekannt sind, ist die Zahl von 50-60 differentialdiagnostisch voneinander abgrenzbaren pathologischen Wachstumsstörungen bis zum ausgesprochenen Zwergwuchs keineswegs zu hoch gegriffen. Da bei den meisten der mit Zwergwuchs einhergehenden Krankheitsbilder Heterogenie wahrscheinlich ist, so darf die Annahme, dass etwa 100 voneinander unabhängige Gene beim Menschen zu Zwergwuchs führen können, als durchaus begründet gelten.

Literatur

Die verwandte Literatur findet sich in folgenden Arbeiten;

GREBE, H.: Chondrodysplasie, *Analecta Genetica* 2, Rom 1955.

— Über Formen und Ursachen pathologischer Wachstumsstörungen. *Zschr. f. Morphol. u. Anthropol.* 46, (1954) 152.

HANHART, E.: Zur mendelistischen Auswertung einer 33 Jahre langen Erforschung von Isolaten, *Novant'anni delle Leggi Mendeliane*, S. 397, Rom. 1956.

— Die Schweizer Fälle von Splenohepatomegalie (Niemann-Pick); *Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae* 5 Supplementum Prim. Rom 1956.

MÜNCH, H. u. BEST, F.: Über diencephaloretinale Degeneration. *Der Nervenarzt* 23, 1952, 292.

SCHMÖLDER, F. W.: Chondrodystrophia calcificans congenita. Inaugural-Dissertation, Münster 1954.

WEYERS, H.: Zur Kenntnis der Chondroektodermaldysplasie (Ellis-van Creveld), *Zschr. f. Kinderheilk.* 78, 1956, 11.

Auf die demnächst in den Ergebnissen der inneren Medizin und Kinderheilkunde erscheinende Übersichtsarbeit « Erbliche Zwergwuchsformen » sei besonders hingewiesen. Hinweise auf Literaturunterlagen und Separata sind für dieses Referat besonders erwünscht.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über die zahlreichen Möglichkeiten krankhafter Zwergwuchsbildung berichtet. In der Actiologie der bis heute bekannten pathologischen Zwergwuchsformen beim Menschen dürfen wir mit mindestens 100 voneinander unabhängigen, verschiedenen Genen rechnen.

RIASSUNTO

Si riferisce circa le molte possibilità di nanismo patologico. Non è troppo se supponiamo che più di 100 differenti geni possono causare speciali forme di nanismo patologico nell'uomo.

RÉSUMÉ

Rapport sur les nombreux possibilités du nanisme pathologique. Il y a au moins plus de 100 gènes différents, qui peuvent causer une certaine forme du nanisme pathologique chez l'homme.

SUMMARY

Report about the many possibilities of pathological dwarfism. It is not too much if we suppose, that more than 100 different gens may cause special forms of pathological dwarfism in man.