

Lehrstuhl für Anthropologie und Genetik der J. A. Komenský-Universität, Bratislava (Československo)
(Leiter: Prof. MUDr et RNDr J. A. Valšík)

Neurologische Abteilung des Kinderspitals, Bratislava (Československo)
(Vorstand: MUDr J. Benko)

II. Kinderklinik der J. A. Komenský-Universität, Bratislava (Československo)
(Vorstand: Prof. MUDr J. Michaličková)

Genetik der Ataxie-Teleangiectasie

V. Ferák, J. Benko, E. Čajková

1. Ataxie-Teleangiectasie als klinisches Merkmal

In Durhams (1961) Enzyklopedie der ärztlichen Syndrome ist die Ataxie-Teleangiectasie (Syn.: Louis-Barsche Krankheit) wie folgt definiert: « The clinical features of this heredocerebellar syndrome include progressive cerebellar ataxia, progressive teleangiectasia of the bulbar conjunctive and of the malar areas of the face, peculiar eye movement and sinopulmonary infections including bronchiectasis. The onset is in infancy and the incidence is quite rare ».

Das Syndrom wurde zum ersten Mal von Louis-Bar im J. 1941 beschrieben. Es handelte sich um einen 9-jährigen Jungen, bei dem als erstes Symptom des Syndroms im Alter von 2 Jahren die Teleangiectasien an den Konjunktiven auftraten, etwas später die Ataxie und die anderen Merkmale, einschliesslich einer grossen Menge hellbrauner naevoider Gebilde auf der Haut.

Ein weiterer Fall dieser Ataxie wurde erst 16 Jahre später - im Jahre 1957 (Wells u. Shy) beschrieben. Seit dieser Zeit ist der Literaturnachweis über die Ataxie-Teleangiectasie von Jahr zu Jahr reicher.

Die jetzige Benennung erhielt das Syndrom von Boder und Sedgwick (1958), Smith u. Cogan (1959) beschrieben den ersten Fall bei der schwarzen Rasse. Für die Hauptanzeichen des Syndroms halten sie folgende Merkmale:

1. Eine progressive Zerebellarataxie, die in der Kindheit beginnt;
2. Symmetrische Teleangiectasien der Bulbarkonjunktiven;
3. Störungen der Beweglichkeit der Augen;
4. Anfälligkeit auf häufige sinopulmonäre Infektionen;
5. Familiäres Auftreten.

Zu diesen Merkmalen reihen Thieffry et al. (1961) folgende ein: nicht konstantes Auftreten einer grösseren Menge von Naeven auf der Haut und Anomalien der Gamma-Globuline des Serums. In einigen Fällen wurde Albuminurie und Alkaptonurie festgestellt.

Boder u. Sedgwick (1958) reihen die Krankheit als Fünfte zu den vier bisher bekannten Fakomatosen ein. Dies sind angeborene Displasien mit charakteristischen Trias — Nervenstörungen mit Augen- und Hautleiden. Die Progressivität dieser Krankheiten ist kein Regel.

Der Termin des Beginns der Ataxie-Teleangiectasie bewegt sich bei den bisher bekannten Fällen zwischen 1 bis 4 Jahren; diese Angabe hängt jedoch nicht nur von dem eigentlichen Beginn ab, sondern auch davon, wann die Eltern die ersten Anzeichen bemerken. Weniger auffalende Anzeichen, die den Eltern entgehen, können immer schon im zweiten Lebensjahr bemerkt werden, so dass dieses Alter als Antrittstermin der Krankheit betrachtet werden kann.

Das erste Merkmal der Ataxie entwickelt sich langsam und die beschleunigte Verschlechterung ist gewöhnlich mit der Überstehung einer anderen interkurrenten Krankheit verbunden. Die paleozerebellaren Anzeichen kombinieren sich mit neozerebellaren, hier herrscht Dysnergie, Dysmetrie und Intentions-tremor vor. Erst später finden wir extrapyramidale Anzeichen, es dominieren die Anzeichen der Beschädigung der Neostriata: Hyperkinese, Athetose, Torsionsspasmen, spastische Torticollis. Manchmal treten auch Myoklonien als Zeichen der Deliberation im rubro — dento — ollivaren Ankreis auf. Bei der Beschädigung der Paleostriata, besonders der Substantia nigra, finden wir Hypomimie und manchmal auch erhöhte elementare posturale Reflexe. Hyperkinesen treten im bereits fortgeschrittenen Stadium auf und immobilisieren das Kind.

Interessant sind die Störungen der assoziierten Bewegungen der Augäpfel, die Pseudoophthalmoplegie (nach Boder und Sedgwick) oder okulomotorische Apraxie genannt werden. Es handelt sich hier um die Unfähigkeit der Initiation der Bewegungen der Augen und das Kind wendet erst nach einer Weile den Blick langsam in die Richtung des gezeigten Gegenstands. Es ist eine Störung, die von der Läsion der augenbewegenden Nuclei und von der Betroffenheit des Fasciculus longitudinalis medialis abhängig ist.

Die Teleangiectasien auf der Augenbindehaut entwickeln sich etwa ein Jahr nach den Auftreten der Erkrankung, befallen zunächst die Bindehaut auf der medialen Fläche, treten oft mit Aneurysmaten auf und überragen den Limbus der Hornhaut nicht. Es ist nicht zu unterscheiden, ob es sich um venöse oder arterielle Ekstasien handelt.

Fast regelmässig sind auf der Haut verschiedene Anomalien der Pigmentation, Naevus, sebaceale Cysten. Wir beobachteten auch eine seltenere folliculäre Keratose und Ergrauen der Haare.

Die Kinder sind hypotrophisch, entwickeln sich jedoch proportionell. Alle (von uns untersuchten) Kinder hatten wiederholte Entzündungen der paranasalen Höhlen und der Bronchen, sowie Pneumonien mit darauffolgenden retraktionären Veränderungen in Bronchialstroma. Histologische Untersuchungen *intra vitam* (näher Dobrota, Dornetzhuber u. Sýkora 1964) beweisen keine angeborenen Veränderungen der Atmungsorgane; es wurde eine Entzündung der Interstitiums des Paranchyms und eine Fibrose der Lungen nach Entzündung gefunden.

Abschliessend zu diesem Kapitel: Die Ataxie-Teleangiectasie ist eine degenerative Erkrankung, die das Zerebellum und die graue Masse des Stammes und des Subkortex befällt und mit ektodermalen und mesodermalen Anomalien verbunden ist.

2. Ataxie-Teleangiectasie als genetisches Merkmal

Auf das familiäre Auftreten der Ataxie-Teleangiectasie machten als Erste Wells u. Shy (1957) aufmerksam, die zwei Schwestern mit dem Syndrom beschrieben. Ihre Eltern waren gesund. Gleich ein Jahr darauf betonten Boder u. Sedgwick (1958) gleichzeitig mit Centerwall u. Miller (1958) den familiären Charakter der Ataxie-Teleangiectasie. Boder u. Sedgwick beschrieben 8 Fälle des Syndroms in fünf Geschwisterreihen; in drei Geschwisterreihen waren je zwei Kinder befallen, in der vierten und fünften je ein Kind. Ihre Beobachtungen, die nur klinisch, wie schliesslich alle bisher veröffentlichte Arbeiten über die Ataxie-Teleangiectasie, eingestellt waren, und die genetische Seite des Problems nicht berücksichtigten, schliessen sie wie folgt ab:

« Familial incidence is documented with clarity. ... The incidence of ataxia-teleangiectasia in the known families ranges from 40-60%, the mean (56%) being approximately twice that expected for a classic, mendelian, recessive characteristic. Sex predilection and the order of birth appear to be ruled out as factor in the present series ».

Centerwall u. Miller beobachteten zwar bei den drei Fällen, die sie beschrieben, kein familiäres Auftreten, sie stützen sich jedoch auf die Befunde der vorhergehenden Autoren und konstatieren, dass unter den 20 damals bekannten Fällen sieben Geschwisterpaare sind. In keinem der Fälle waren gleichzeitig die Eltern, resp. entferntere Verwandte von der Krankheit befallen. Deshalb nehmen Centerwall und Miller an, dass es sich um ein rezessiv autosomal erbliches Merkmal handelt. Diese Voraussetzung jedoch begründeten sie mit keiner statistischen oder genetischen Analyse.

Die familiäre Inzidenz der Ataxie-Teleangiectasie dokumentierte später noch Beverilge (1960), Pelc u. Vis (1960) und andere.

Hingegen fanden Thieffry et al. (1961), obwohl sie ein relativ grosses Material hatten (7 Patienten) keinen Fall mit einer positiven Familienanamnese. Solitär sind auch die Fälle, die Smith (1959), Reye (1960) und andere beschrieben.

Aus dem Gebiet der Tschechoslowakei wurde bisher von zwei Familien mit einem familiären Auftreten der Ataxie-teleangiectasie berichtet. Pastva (1964) fand dieses Syndrom bei zwei Geschwistern — einem Mädchen und einem Jungen. Vlach u. Šmídová und später Vlach u. Ackermannová (1964) fanden eine Ataxie-Teleangiectasie bei zwei Schwestern, deren Bruder und Eltern gesund waren.

3. Unser Material

Das grundlegende Material zu dieser Arbeit wurde in der Neurologischen Abteilung des Kinderkrankenhauses in Bratislava gesammelt. Vom klinischen Standpunkt aus wurde dieses Material schon gründlich beschrieben (Čajková et al. 1964). Mit Rücksicht auf die niedrige Frequenz des Syndroms ist das Material verhältnismässig gross, es wird von 7 Patienten gebildet. Sie teilen sich in folgende vier Familien ein:

1. Familie Mal.: Sie stammt aus einem kleinen Dorf in der Westslowakei. Die Geschwisterschaft besteht aus sechs Kindern, zwei davon — ein zehnjähriges Mädchen und ein fünfjähriges Junge — haben Ataxie-Teleangiectasie. Ein Kind starb, nach den Angaben der Eltern hatte es jedoch keine Anzeichen des Syndroms. Die anderen drei Kinder sind auch gesund. Im allgemeinen sieht diese Geschwisterreihe so aus:

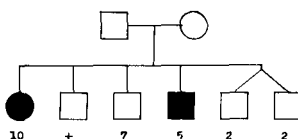


Abb. 1. Familie Mal. Die Eltern sind Vetter zweiter Stufe. Die Nummern unter den Zeichen geben das Alter des Kindes an

Der Vater und die Mutter, sowie die nähere Verwandtschaft, sind gesund. Die Eltern sind entfernt blutverwand — Vetter zweiter Stufe.

Bei der 10-jährigen Patientin wurden die ersten Anzeichen der Ataxie im vierten Lebensjahr nach einer angeblichen Enzephalitis beobachtet. Die Teleangiectasien traten im 7-ten Lebensjahr auf. Im zehnten Lebensjahr kann die Patientin nicht gehen und hat schwere rezidivierende Lungenkoplikationen.

Ihr jüngerer Bruder hat ein langsam progredierendes Zerebellar- und Extrapyrmidalsyndrom. Das Intelekt der Kinder ist nicht betroffen.

2. Familie Stol.: Sie stammt aus der Stadt Zvolen. Die Eltern sind gesund, unverwandt, ihre Nachkommen bilden ein gesunder, 12-jähriger und ein kranker 9-jähriger Junge. Die ersten Anzeichen der Krankheit traten bereits beim Gehenlernen

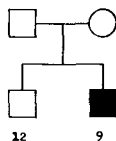


Abb. 2. Familie Stol

auf. Im 3-ten Lebensjahr eine spastische Torticollis, im 7-ten Lebensjahr nach einer überstandenen Parotitis eine plötzliche Verschlechterung der Dystonie, es trat eine Choreoathetose auf, die Sprache wurde dysphonisch. Das Intelekt blieb intakt. Von dem 6-ten Lebensjahr ab bestehen Angiectasien auf den Skleren. Die Geschwisterreihe ist auf der Abb. 2 dargestellt.

3. Familie Sel.: Vater und Mutter sind gesund, unverwandt. Die Mutter der Mutter hatte eine im Alter begonnene Epilepsie. Die Mutter war 10-mal gravid, 5 Schwangerschaften endeten mit einem Abortus. Die anderen fünf ergaben folgendes Resultat: der 14-jährige und der 3-jährige Junge leiden an Ataxie-Teleangiectasie, die 18-, 12- und 9-jährigen Geschwister sind gesund. Die ganze Geschwisterreihe sieht demnach folgendermassen aus:

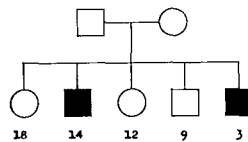


Abb. 3. Familie Sel

Der ältere der beiden betroffenen Brüder überstand im 7-ten Monat eine Staphylokokkus-Sepsis mit Enzephalitis. Danach entstand eine Verspätung der Entwicklung der Beweglichkeit. Vom 3-4-ten Lebensjahr deutliche Verschlechterung der Motilität, Ataxie, von 7-ten Lebensjahr an wiederholte Sinobronchitiden. Heute kann der Junge nicht gehen.

Der jüngere Brüder begann spät zu gehen, der Gang ist unsicher, es beginnen bereits Teleangiectasien.

4. Familie Sl.: Die Familie stammt aus einem kleinen Dorf in der Mittelslowakei.

Die Eltern stammen aus verschiedenen Orten und sind nicht blutverwandt. Beide sind gesund. Sie haben jetzt ein Kind, einen 11-jährigen Jungen, mit Ataxia-Teleangiectasia. Er begann erst nach zwei Jahren zu gehen, im dritten Jahr verschlechterte sich der Gang auffallend, der Junge kachektisierte sich bei ständigen Entzündungen der oberen Luftwege. Mental retardiert eher durch die motorische Störung, bradypsychisch.

Das ältere Kind, ein Mädchen, starb vor 10 Jahren im Alter von 7 Jahren. Nach der zuverlässigen und genauen Beschreibung der Mutter litt auch dieses Mädchen an Ataxie-Teleangiectasie. Die Mutter beschrieb genau alle Merkmale des Syndroms, es liegen keine Gründe vor, ihrer Aussage keinen Glauben zu schenken.

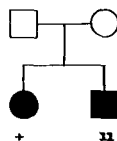


Abb. 4. Familie Sl. Das Mädchen ist gestorben

Zusammenfassend hat also die Ataxie-Teleangiectasie in unserem Material einen deutlichen familiären Charakter. In keinem Fall sind ausser den Kindern auch die Eltern, resp. weitere Verwandte betroffen.

Die beschriebenen vier Geschwisterreihen bestehen also insgesamt aus 15 Kin-

dern, von denen 7 das beobachtete Syndrom haben, 8 Kinder sind gesund. Unter den Behafteten sind 5 Jungen und 2 Mädchen.

Dieses Material ergänzten wir mit Fällen aus erreichbarem Schrifttum. So ein Vorgehen ist bei Fällen mit einer niedrigen Frequenz, wie bei der Ataxie-Teleangiectasie, geläufig und notwendig. Die Geschwisterreihen, die auf Grund von Familienanamnesen aus den Kasuistiken zusammengestellt wurden, sind mit der laufend gebrauchten Symbolik in der Tab. 3 aufgezeichnet. Selbstverständlich liessen wir alle jene Fälle aus, bei denen die Familienanamnese unseren Zwecken nicht entsprach.

4. Methodik

Das familiäre Auftreten irgendeines Merkmals muss an und für sich noch kein Beweis dafür sein, dass es sich um ein erblich veranlagtes Merkmal handelt. Die erhöhte Frequenz eines Merkmals, resp. einer Krankheit, unter Verwandten, besonders unter Geschwistern, können wir in folgenden Situationen beobachten: 1. Zufällig, besonders bei Krankheiten mit höherer Frequenz, 2. Bei Merkmalen, die durch die chromosomale Aberration hervorgerufen werden, wie es oft beim Mongolismus angeführt wird, 3. Bei Krankheiten und Merkmalen, die durch familiär wirkende exogene Noxen hervorgerufen werden, z. B. durch Infektion, Erziehungsweise u. a.

Erst nach dem Ausschluss oder der Bestätigung der Unwahrscheinlichkeit dieser Möglichkeiten der familiären Häufung ist eine genetische Analyse des Materials zwecks Feststellung des wahrscheinlichen Erbganges der Krankheit am Platze. In unserem Falle genügt es, die letzten zwei Möglichkeiten zu erforschen. Die erste Möglichkeit, d. i. zufällige Häufung mehrerer Kranken in der Familie ist nämlich mit Rücksicht auf die geringe Frequenz der Ataxie-Teleangiectasie anorm unwahrscheinlich. Die zweite Möglichkeit, d. i. die chromosomale Aberration, ist auch sehr unwahrscheinlich (beim Mongolismus wurde die familiäre Inzidenz nur in einem verschwindenden Bruchteil der Fälle festgestellt, bei den übrigen bekannten Trisomien, soviel uns bekannt ist, überhaupt nicht); trotzdem versuchten wir, die Möglichkeit auszuschliessen, indem wir informativ den Karyotyp eines Individuum mit Ataxie-Telangiectasie feststellen. Zur zytogenetischen Analyse wurde das Knochenmark aus dem Sternum benützt. Wir arbeiteten mit Moorheads (1961) « drying technique », die von Zeiss u. Fox (1962) modifiziert wurde.

Es ist gewöhnlich keine einfache Aufgabe, die letzte mögliche Ursache der familiären Inzidenz des Merkmals, d. i. der Einfluss der exogenen, familiär wirkenden Noxen auszuschliessen. In unserem Falle hilft dabei der eigene Charakter des Syndroms, der macht die nichtgenetische Begründung der Ataxie-Teleangiectasie sehr unwahrscheinlich. Jedoch ist zur Lösung der Frage auch die genetische Statistik geeignet, und zwar auf Grund folgender Überlegung:

Bei einem erblichen Merkmal muss die Reihenfolge der gesunden und behafteten Mitglieder der Geschwisterreihen vollkommen zufällig sein. Wenn wir hingegen mit



Abb. 5. Patientin L. Mal., 10-jähriges Mädchen aus der Familie Mal. Detail des Gesichts mit Teleangiectasien an den Augapfelbindehäuten



Abb. 6. Dasselbe Mädchen. Gesicht mit Hypomimie und erstarrtem Blick



Abb. 7. Patient V. Mal., der 5-jährige Junge aus der Familie Mal. Gesicht, beginnende Teleangiectasien an den Bindehäuten

familiär wirkenden exogenen Einflüssen zu tun haben, wird die Reihenfolge sehr oft unzufällig sein, weil wir mit Recht erwarten können, dass solche Einflüsse nur einen begrenzten Zeitraum wirken, in dem es aber mit grosser Wahrscheinlichkeit zur Erkrankung kommt. Dann werden selbstverständlich die behafteten Individuen überzufällig oft in eine oder in eine kleine Zahl von Gruppen im Rahmen der Geschwisterreihe fallen.

Auf Grund dieser Erwägung gibt es zwei Methoden, die zu entscheiden helfen, ob das beobachtete Merkmal in den Geschwisterreihen zufällig oder unzufällig aufgeteilt ist. Dies ist Brugger's (1931) Paar-Methode und Vogel's (1955a, 1955b, 1957) Run-Methode. Beide Methoden sind merkwürdigerweise wenig bekannt und werden selten verwendet. Sie ergeben gleiche Resultate.

Wir benützten Brugger's Verfahren. Es besteht darin, dass in jeder Geschwisterreihe Paare aus den nacheinander folgenden Geschwistern gebildet werden, d.i. Nr. 1. und 2, Nr. 2. und 3. usw. Aus n Geschwistern kann man so $n-1$ Paare bilden. Unter der Voraussetzung, dass die kranken und gesunden Mitglieder der Geschwisterreihe zufällig verteilt sind, kann man die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von gleichen (d.i. gesund-gesund, krank-krank) und ungleichen (d.i. gesund-krank, krank-gesund) Paaren berechnen. Bei einem gruppenhaften Auftreten der kranken Mitglieder wird das Auftreten der Paare krank-krank und klareweise auch gesund-gesund im Vergleich mit dem Auftreten der ungleichen Paare erhöht sein. Die gesuchten Wahrscheinlichkeiten bei einer zufälligen Verteilung der Erkrankten sind für verschiedene r und n tabelliert (Brugger 1931), wobei r bezeichnet die Zahl der betroffenen Mitglieder der Geschwisterreihe, die n Mitglieder zählt.

Bei der eigentlichen genetischen Analyse gingen wir aus Centerwall und Miller's (1958) Voraussetzung aus, dass die Ataxie-Teleangiectasie ein Merkmal mit rezessiv autosomalem Erbgang ist. Bei der Berechnung ging es also um ein sog. « Prüfverfahren », um den Vergleich der erwarteten Spaltungsverhältnisse mit den gefundenen Verhältnissen. Die Geschwisterschaften mit wenigstens einem behafteten Mitglied müssen als ein Resultat der Kreuzung zweier heterozygoten Mitglieder der vorhergehenden Generation betrachtet werden, da die Eltern in allen Fällen gesund sind. Die Zahl der Behafteten in solchen Geschwisterreihen wird aber nicht 25%, das bekannte « Mendelsche Viertel », bilden, sondern sie wird höher sein, und zwar abhängig von der Weise der Auslese des Materials.

Falls das Material durch Familienauslese erhalten wurde, d.i. so, dass auf die Anwesenheit des Merkmals alle Familien, also alle Bewohner eines gewissen Gebiets untersucht wurden, so hat jeder Betroffene dieselbe Wahrscheinlichkeit, ein Proband zu werden, diese Wahrscheinlichkeit ist der Sicherheit gleich ($k=1$). Eine ähnliche Auslese entsteht auch dann, wenn das Merkmal (die Krankheit) in jedem Falle zur ärztlichen Untersuchung geführt wird und alle Ärzte jeden Betroffenen an eine Stelle melden; so hat ebenfalls jeder Erkrankte eine der Sicherheit nahe Wahrscheinlichkeit, zum Probanden zu werden. Der Fehler, der bei dieser Ausleseweise entsteht, ist leicht verständlich: wir erfassen nur diese Nachfolger der Kreuzung zweier heterozygoten Eltern, unter denen sich wenigstens ein rezessiver Homozygot befin-

det. Diese Geschwisterreihen, in denen zufällig kein krankes Mitglied auftritt, auch wenn in Bezug auf die genetische Konstitution der Eltern die Möglichkeit dazu wäre, erfassen wir nicht. Deshalb tritt in den übrigen Geschwisterreihen ein sog. « Rezessivenüberschuss » gegenüber den erwarteten 25% auf. Dieser » Überschuss » ist um so grösser, je kleiner die Geschwisterreihe ist. Der Fehler ist also systematisch und kann korrigiert werden. Die Tabellen für die Berechnung der erwarteten Zahlen der Betroffenen in den Geschwisterreihen mit verschiedener Kinderzahl publizierte ausführlich Kaelin (1955). Nach diesen Tabellen verfahren wir.

Eine andere Art der Auslese des Materials ist die sog. « Probandenauslese », die Auslese der Geschwisterreihen auf Grund der Probanden, d.h. auf Grund der Personen, die von einer bestimmten Krankheit betroffen waren und in einem gewissen Zeitraum in irgendeinem Krankenhaus geheilt wurden. Bei dieser Ausleseweise tritt zu dem oben beschriebenen systematischen Fehler noch ein weiterer hinzu, der ähnliche Wirkungen hat, nämlich, dass die Geschwisterreihen, in denen sich zufällig mehr Betroffene befinden, als die Norm ist, eine grössere Wahrscheinlichkeit haben, in unser Material erfasst zu werden, als jene Geschwisterreihen in denen zufällig weniger Betroffene sind. Der Fehler ist ebenfalls systematisch und kann statistisch korrigiert werden. Die Tabellen für die Berechnung der erwarteten Zahl der Merkmalsträgern in Familien von verschiedener Grösse führt ebenfalls Kaelin (1955) an.

Von unserem Material kann man mit grosser Glaubwürdigkeit behaupten, dass es durch Probandenauslese erhalten wurde, und zwar mit dem Grenzfall dieser, wenn jedes weitere betroffene Mitglied der Geschwisterreihe ausser dem ersten aufgefassten Mitglied (Proband) eine sehr niedrige, fast nullwertige ($k=0$) Wahrscheinlichkeit hatte, aufgefasst zu werden, wenn der Proband gesund gewesen wäre. Z.B. in der Familie Sl. wäre die ältere Schwester des 11-jährigen Probanden niemals in unser Material erfasst worden, wenn dieser nicht auch krank wäre. Sie starb nämlich bevor die Ataxie-Teleangiectasie bei uns bekannt wurde. Dies gilt mutatis mutandis auch von den anderen Geschwisterreihen. Die Ataxie-Teleangiectasie ist nämlich ein erst unlängst beschriebenes Syndrom und noch dazu so selten, dass es nicht allgemein bekannt ist. Dabei betrifft es verschiedene Organe, so dass die Kinder mit Ataxie-Teleangiectasie nicht alle in neurologischen Abteilungen konzentriert werden, sondern können auch in interne (Lungeninfektionen!) oder Augenabteilungen (bulbare Teleangiectasien!) eingeteilt werden. Die Bedingung der Familienauslese, nach der jeder Merkmalsträger die der Sicherheit nahe Wahrscheinlichkeit hatte, Proband zu werden, ist also nicht erfüllt. Die Wahrscheinlichkeit der Erfassung einer Familie ist proportionell zur Zahl der Behafteten in dieser Familie.

Eine schwere Aufgabe war es zu beurteilen, auf welche Weise das Material in den kasuistischen Meldungen der einzelnen Autoren ausgelesen worden war, das wir auch zu der genetischen Analyse benützen. In den klinisch eingestellten Arbeiten wird nämlich die Art und die Bedingungen, unter denen die Materialsammlung stattgefunden hat, für gewöhnlich nicht genau beschrieben. Deshalb berechneten wir, in Übereinstimmung mit Vogel's (1961) Empfehlung, die erwartete Zahl der

erkrankten Mitglieder in diesen Geschwisterreihen unter beiden Voraussetzungen; unter der Voraussetzung, dass das Material durch Familienauslese ($k=1$) und unter der Voraussetzung, dass es durch Probandenauslese ($k=0$) gesammelt wurde. Irgendwo zwischen beiden so berechneten Zahlen muss der in dem Material festgestellte Wert liegen.

Das Material aus der Literatur enthält noch einen weiteren, unkorrigierbaren Fehler, genannt Interessantheitsauslese. Er beruht darin, dass die Geschwisterreihen mit einer grösseren Anzahl erkrankter Kinder öfter zum Objekt von Kasuistiken werden, weil sie auf eine gewisse Art bemerkenswerter als die Geschwisterschaften mit einem kranken Mitglied sind. Wir haben jedoch das Recht vernünftigerweise anzunehmen, dass bei einem so seltenen und kurz bekannten Syndrom, wie es die Ataxie-Teleangiectasie ist, die Interessantheitsauslese keine bedeutende Rolle spielt, da die Tendenz vorherrscht, jeden, auch solitären beobachteten Fall zu publizieren.

5. Zytogenetische Analyse

Mit Rücksicht auf den informativen Charakter der zytogenetischen Untersuchung als auch mit Rücksicht auf die verhältnismässig grobe benützte Methodik war es nicht möglich, den genauen Karyotyp des untersuchten Individuums zu bestimmen. Untersucht wurde der 9-jährige Junge aus der Familie St. In etwa zehn Zellen des Präparats waren die Chromosomen in der Metaphase der Mitose insofern geeignet aufgeteilt, dass deren Zählen keine Schwierigkeiten bereitete. In allen diesen Zellen wurde die normale diploide Anzahl der Chromosome gefunden.

Es scheint daher höchst wahrscheinlich, dass die Ataxie-Teleangiectasie nicht durch Trisomie oder eine ähnliche grobe Chromosomalaberration verursacht wird. Auf Grund der deutlichen familiären Inzidenz des Syndroms war dies, wie wir bereits erwähnten, zu erwarten.

6. Die Verteilung der kranken Mitglieder in den Geschwisterreihen

Für Brugger's Test müssen aus dem Material alle jene Geschwisterreihen ausgeschlossen werden, die uns bezüglich der Zufälligkeit der Reihenfolge der kranken Individuen keine Information liefern. Es sind dies einerseits jene Geschwisterreihen, bei denen die Autoren die Reihenfolge der Mitglieder nicht angaben, andererseits jene, deren Mitgliederzahl niedriger als 3 ist, und schliesslich diese, in denen weniger als 2 erkrankte Mitglieder sind. Nach so einer Selektion verkleinert sich unser Material auf nur zwei Geschwisterschaften - Familie Mal. und Familie Sel. Das Material aus den Kasuistiken wird dann von 3 Geschwisterreihen gebildet: Familien Nr. 1 und 2 von Boder und Sedgwick und Familie Nr. 1 von Pelc und Vis. In dieser Reihenfolge, wie sie oben genannt sind, folgen sie auch in Tab. 1.

Wir beglaubigen die Nullhypothese: Zwischen der theoretischen und empirischen Zahl der Paare des Types $kk + gg$ auf der einer Seite und der Zahl der Paare des

Tab. 1. Brugger's Test. k = krank, g = gesund

Geschwisterreihen	Paare der hintereinander folgenden Geschwister	Erwartete Zahl der Paare		
		kk	gg	kg
● □ □ ■ □ □	kg, gg, gk, kg, gg	0,33	2,00	2,67
○ ■ ○ □ ■	gk, kg, gg, gk			
● ● ○ □ ○	kk, kg, gg, gg	0,80	2,40	4,80
■ ○ ■	kg, gk			
■ ● □	kk, kg	1,33	—	2,67
	Erwartete Zahl zusammen	2,46	4,40	10,14
	Gefunden zusammen	2	5	10

Types kg + gk auf der anderen Seite ist keine bedeutsame Differenz. Den χ^2 -Wert lesen wir aus der Tabelle ab:

kk + gg	6,86	7
kg + gk	10,14	10

$\chi^2 = 0,0042$, Zahl der Freiheitsgrade = 1, die entsprechende Wahrscheinlichkeit liegt zwischen 90-95%. Die Nullhypothese gilt.

Obwohl die oben durchgeführte Analyse wegen der geringen Zahl der Familien an der Überzeugungskraft verliert, kann man es auf Grund der Analyse für sehr wahrscheinlich annehmen, dass die erkrankten Mitglieder in der Geschwisterschaften zufällig verteilt sind und keine Tendenz, Gruppen zu bilden, ausweisen. Dadurch gewinnt an Wahrscheinlichkeit die Hypothese, dass die Ataxie-Teleangiectasie ein genetisch bedingtes Merkmal ist.

7. Genetische Analyse

In einer schematischen Übersicht, nach Grösse der Familien eingereiht, ist unser Material in Tab. 2. aufgezeichnet. Da führen wir auch die zu erwartenden Zahlen der Erkrankten an unter der Voraussetzung, dass der Erbgang rezessiv autosomal ist ($p = 0,25$) und eine Probandenauslese ($k = 0$) stattgefunden hat. Die Zahlen sind Kaelins (1955) Tabellen entnommen.

Wir beglaubigen die Hypothese: Das empirisch festgestellte Verhältnis der kranken und der gesunden Individuen (d.h. 7 : 8) unterscheidet sich nicht überzeugend von dem erwarteten Verhältnis bei der Voraussetzung eines rezessiven Erbgang (d. h. 6,75 : 8,25). Der χ^2 -Wert ist 0,0168, dass bei der Zahl der Freiheitsgrade = 1 der Wahrscheinlichkeit entspricht, die zwischen 70-90% liegt. Die beglaubigte Hypothese wird also nicht widerlegt.

Für das aus der Literatur gesammelte Material berechneten wir zwei theoretische Anzahlen der Erkrankten; eine Anzahl unter der Voraussetzung $k = 1$, die andere bei $k = 0$. Die gefundene Anzahl sollte, falls die Ataxie-Teleangiectasie eine Krankheit mit autosomal-rezessivem Erbgang ist, zwischen den beiden theoretischen Ziffern liegen, da wir mit Recht annehmen können, dass dieses Material zum Teil

Tab. 2. Analyse unseres Materials

Geschwisterreihen	Zahl der Kinder	Zahl der Merkmalsträger	
		erwartet, $k=0$	gefunden
● □ □ ■ □ □	6	2,25	2
○ ■ ○ □ ■	5	2,00	2
□ ■	2	1,25	1
● ■	2	1,25	2
Zusammen	15	6,75	7

durch Familienauslese, zum Teil durch Probandenauslese entstanden ist. Das Verfahren ist aus Tab. 3 ersichtlich.

Die beobachtete Anzahl der Erkrankten (27) liegt tatsächlich zwischen der Anzahl erwarteten bei $k = 1$ (25,30) und bei $k = 0$ (28,75).

Es bestätigt also sowohl die Analyse unseres Materials, als auch die des Materials aus der Literatur, dass das Verhältnis der erkrankten zu den gesunden Mitglieder der Geschwisterreihen gut mit dem Verhältnis übereinstimmt, das unter der Voraussetzung, dass die Ataxie-Teleangiectasie ein an einen rezessiven autosomalen Gen gebundenes Merkmal ist, zu erwarten war.

In gewissem Masse stimmt jedoch mit dieser Feststellung die Tatsache nicht überein, dass nur in einer Familie (Fam. Mal.) die Eltern der erkrankten Kinder blutverwandt sind. Auch in der Literatur über Ataxie-Teleangiectasie gibt es keine ähnlichen Angaben. Bei einem rezessiv erblichen Merkmal mit einer so auffallend niedrigen Frequenz in der Population, wie sie, wie es scheint, die Ataxie-Teleangiectasie hat, wäre es zu erwarten, dass unter den Eltern viele Blutverwandte sein werden; bei denen ist nämlich die Wahrscheinlichkeit rezessiv homozygoter Kinder viel höher. Der erwartete Prozentsatz der Verwandtenehen unter den Eltern der Erkrankten kann nach Dahlberg's (1943) bekannter Formel berechnet werden. Es hängt direkt von der Frequenz der Verwandtenehen in der Population und indirekt von der Frequenz der rezessiven Allele ab. Nachdem wir für die Slowakei und für die Länder, aus denen die Patienten stammen, keine von diesen Frequenzen kennen, können wir den gesuchten erwarteten Prozentsatz auch nicht einmal beiläufig berechnen. Mit Rücksicht auf die sehr niedrige beobachtete Frequenz des Merkmals kann jedoch vorausgesetzt werden, dass der Prozentsatz verhältnismässig hoch sein sollte. Dass dies nicht der Fall ist, kann vielleicht von einem Zufall verursacht sein, im Zusammenhang mit der kleinen Anzahl der untersuchten Familien. Es wäre

Tab. 3. Analyse des Materials aus der Literatur

Autor	Geschwisterreihen	Zahl der Kinder	Zahl der Kranken		
			k = 0	k = 1	
Boder-Sedgwick	● ● ○ □ ○	5	2,00	1,64	2
Boder-Sedgwick	○ ■ ○ ●	4	1,75	1,46	2
Pastva	○ ● ○ ■	4	1,75	1,46	2
Smith-Cogan	□ ● △ △	4	1,75	1,46	1
Beverilge	○ □ ○ ■	4	1,75	1,46	1
Thieffry	○ ○ ○ ■	4	1,75	1,46	1
Thieffry	○ ■ □	3	1,50	1,30	1
Thieffry	□ ● □	3	1,50	1,30	1
Thieffry	■ △ △	3	1,50	1,30	1
Vlach-Ackermannová	● □ ●	3	1,50	1,30	2
Pelc-Vis	■ ● □	3	1,50	1,30	2
Boder-Sedgwick	■ ○ ■	3	1,50	1,30	2
Thieffry ±	□ ■	2	1,25	1,14	1
Beverilge	■ ■	2	1,25	1,14	2
Centerwall-Miller	□ ■	2	1,25	1,14	1
Reye	● ○	2	1,25	1,14	1
Pelc-Vis	●	1	1,00	1,00	1
Thieffry	●	1	1,00	1,00	1
Thieffry	■	1	1,00	1,00	1
Centerwall-Miller	■	1	1,00	1,00	1
Zusammen:		55	28,75	25,30	27

Erklärung: △ unbekanntes Geschlecht, Reihenfolge der Geschwister unklar, ± aus der Geschwisterreihe ein 3-monatliches Kind ausgeschlossen, bei dem das Syndrom noch nicht hervortreten konnte.

jedoch eine andere Erklärung plausibel, nämlich dass die Ataxie-Teleangiectasie kein so seltenes Merkmal ist, wie es scheint; sie pflegt nur ziemlich selten diagnostiziert zu werden, weil das Syndrom erst vor kurzer Zeit beschrieben wurde und nicht allgemein bekannt ist. Die rasche Zunahme des Schrifttums über Patienten mit Ataxie-Teleangiectasie in den letzten Jahren lässt uns vermuten, dass diese Erklärung nicht weit von der Wahrheit sein kann. In diesem Falle ermöglicht die genetische Analyse die Vorhersage, dass sowohl in der Tschechoslowakei, als auch in anderen Ländern die Zahl der Kinder mit dem beobachteten Syndrom wesentlich höher ist, als sie aus den bisherigen Angaben zu sein scheint.

Auss der klinischen Charakteristik des Syndroms geht hervor, dass die Ataxie-Teleangiectasie an ein Gen mit deutlichen pleiotropischen Wirkung gebunden ist. Sie betrifft einerseits das zentrale Nervensystem, andererseits die Augen, die Haut (nichtkonstante kutane und Schleimhaut-Teleangiectasien am Gesicht, den Ohren

und den Konjunktiven), im Schrifttum wird die starke Predisposition zu Naeven lichter Farbe angegeben — « café au lait » — Flecken; Bronchen, sie verursacht immunochemische Anomalien des Gamma-Globulins u. a. Ein besonders beachtenswerter Bestandteil des Syndroms sind die häufigen, sich oft wiederholenden sinopulmonären Infekte, an denen fast alle Patienten leiden. Es ist klar, dass eine infektiöse Erkrankung an und für sich nicht erblich sein kann. Falls sie also ein Bestandteil eines genetisch bedingten Syndroms ist, bedeutet das ersichtlich, dass eine gewisse Prädisposition gegenüber Lungeninfektionen geerbt wird, die im Grossteil der Fälle zur Geltung kommt. Die Grundlage und der Mechanismus der Wirkung dieser Predisposition ist vorläufig unklar. Es wäre vielleicht möglich, sie in Zusammenhang mit den immunochemischen Anomalien der Gamma-Globuline zu geben, über die Thieffry et al. berichtet. Eine nähere Klärung dieser Frage würde vielleicht im Kapitel der Genetik, die sich mit dem Verhältnis der Erbllichkeit zu Infektion befasst, einen grossen Beitrag bedeuten.

Der Verlauf der Krankheit bedeutet, dass das Gen das die Ataxie-Teleangiectasie bedingt, im homozygoten Zustand eine letale Wirkung hat. Zwar kann vorläufig nicht entschieden werden, ob die Patienten gewöhnlich das Reproduktionsalter erreichen, doch falls es auch so wäre, ist eine Reproduktion höchst unwahrscheinlich. Diese Tatsache erklärt teilweise, warum die Frequenz der Ataxie-Teleangiectasie in der Population so niedrig ist.

In heterozygotem Zustand macht sich — nach dem momentanen Stand unserer Kenntnisse — das Gen nicht bemerkbar.

8. Schlussfolgerungen

Die Ataxie-Teleangiectasie benimmt sich wie ein Merkmal, das an ein autosomales Gen mit pleiotropischem und lethalem Effekt gebunden ist. Das Gen ist nur in homozygotem Zustand wirksam.

Zusammenfassung

Die Genetik der Ataxie-Teleangiectasie, einer wenig bekannten, bisher genetisch nicht analysierten Phakomatose, wurde an einem Material wie folgt beobachtet: 1. aus 7 Fällen, die die Autoren untersuchten, 2. aus 31 Fällen aus der Literatur. Durch die zytogenetische Analyse eines Kranken wurde die normale diploide Chromosomenzahl festgestellt. Mit Hilfe des Brugger's Tests wurde festgestellt, dass die erkrankten Individuen in den Geschwisterreihen zufällig verteilt sind. Die Frequenz dieser Individuen entspricht der Frequenz, die in den analysierten Geschwisterreihen unter Voraussetzung eines monofaktoriell-rezessiven Erbgangs der Ataxie-Teleangiectasie erwartet wurde. Aus der kleinen Anzahl der Verwandtenehen unter den Eltern der behafteten Kinder kann man entnehmen, dass die Ataxie-Teleangiectasie ein nicht so rares Merkmal ist, wie allgemein berichtet wird. Das Gen, an das die Ataxie-Teleangiectasie gebunden ist, ist von pleiotropischer und lethaler Wirkung.

Literatur

- BEVERIDGE J.: Ataxia-teleangiectasia. *Med. J. Austral.*, 47/1, 613-616, 1960.
- BIEMOND A.: nach Centerwall und Miller.
- BODER E., SEDGWICK R. P.: Ataxia-teleangiectasia. *Pediatrics*, 21/4, 526-554, 1958.
- BRUGGER G.: Die Stellung der Schwachsinnigen in der Geschwisterreihenfolge. *Zschr. Neurol.*, 135, 536-554, 1931.
- BUCHANAN: nach Centerwall und Miller.
- CENTERWALL W. R., MILLER M.: Ataxia, teleangiectasia and sinopulmonary infections. *Am. J. Dis. Child.*, 95/4, 385-396, 1958.
- ČAJKOVÁ E., BENKO J., SABOVÁ I., VAJDA B.: Ataxia teleangiectatica, syndróm Louis-Barovej. *Bratislavské lekárske listy*, 44/4, 178-183, 1964.
- DAHLBERG G.: Mathematische Erblichkeitsanalyse von Populationen. Uppsala, 1943.
- DURHAM R. H.: *Encyclopedia of medical syndromes*. N. York, 1961.
- DOBROTA Š., DORNETZHUBER E., SYKORA F.: Ataxia teleangiectatica. Vortrag. Die VIII. tschechoslowakische Konferenz über die Neurologie des Kindesalters, 5.-7. V. 1964, Starý Smokovec.
- GARCIN R., MAN H.: Sur la lenteur particulière des mouvements conjugués des yeux observée fréquemment dans les dégénération cérébelleuses. *Rev. neurol.* 98/6, 672-673, 1958.
- FOX M., ZEISS I. M.: Chromosome preparation from fresh and cultured tissues using a modification of the drying technique. *Nature (Lond.)* 193/4808, 1213-1215, 1961.
- KAEHLIN A.: Einfluss der Auslese auf die Schätzung von Merkmals-häufigkeiten in Geschwisterreihen in der Humangenetik. *Arch. J. Klaus-Stiftung*, 30/3-4, 546-553, 1955.
- Statistische Prüf- und Schätzverfahren für die relative Häufigkeit von Merkmalsträgern in Geschwisterreihen bei einem der Auslese unterworfenen Material mit Anwendung auf das Retinagliom. *Arch. J. Klaus-Stiftung*, 30/3-4, 263-486, 1955.
- LOUIS-BAR M.: nach Centerwall u. Miller.
- MATHES A.: Cerebello-oculo-cutane Teleangiectasien. (Louis-Barsche Krankheit). *Zschr. Kinderheilk.*, 82, 292-300, 1959.
- PASTVA K.: Pozorovanie dvoch prípadov s fakomatózou ataxia-teleangiectasia (Louis-Barova). *Československá neurologie*, 27/2, 2, 1964.
- PELC S., VIS H.: Ataxie familiale avec télangiectasies oculaires. *Acta neurol. et psych. Belg.*, 60/10, 905-922, 1960.
- REYE C.: Ataxia-telangiectasia. *A.M.A.J. Dis. Child.*, 99/2, 238-241, 1960.
- SCHÉDA W., SZARVASSY G.: Ataxia telangiectatica (Louis-Barsches Syndrom). *Psych. Neurol. und med. Psych.*, 13/8, 291-294, 1961.
- SCHMITT J., TRIDON P., LAXANAIRE M.: Ataxie-télangiectasies. *Rev. neurol.*, 106/1, 34-42, 1962.
- SMITH J. L., COGAN D. G.: Ataxia-telangiectasia. *Arch. Ophthalm.* 62/3, 364-369, 1959.
- SZULC-KUBERSKA J.: Zespół Ataxia-telangiectasia. *Neurol, Neurochir. i Psych. Polska*, 12/3, 359-363, 1962.
- THIEFFRY S., ARTHUIS M., AICARDI J., LYON G.: L'ataxie télangiectasie. *Rev. neurol.*, 105/5, 390-405, 1961.
- VLACH V., ŠMÍDOVÁ A.: Ataxia-teleangiectasia (Syndróm Louis-Barové). *Československá neurologie*, 27/2, 104, 1964.
- ACKERMANNOVÁ B.: Klinický neurologický obraz ataxie-teleangiectasie. Vortrag. Die VIII. tschechoslowakische Konferenz über die Neurologie des Kindesalters, 5.-7. V. 1964, Starý Smokovec.
- VOGEL F.: Der Run-Test, ein neues statistisches Verfahren zur Prüfung von Mendel-Hypothesen. *Zschr. menschl. Vererbgs. -u. Konstit. lehre*, 33, 31-41, 1955.
- Methoden zur Prüfung der Reihenfolge von Merkmalsträgern und Gesunden in Geschwisterschaften. *Zschr. menschl. Vererbgs. -u. Konstit. lehre*, 34, 194-204, 1957.
- *Lehrbuch der allgemeinen Humangenetik*. Stuttgart, 1961.
- WELLS C. E., SHY G. M.: Progressive familial choreoathetosis with cutaneous telangiectasia. *J. Neurol. Neurosurgery Psych.*, 20/2, 98-104, 1957.

RIASSUNTO

Si è studiata, da un punto di vista genetico, la sindrome dell'ataxia-telangiectasia su di un materiale composto da sette casi personali di quattro famiglie e da 31 casi presi dalla letteratura. L'analisi citogenetica effettuata su uno dei pazienti ha indicato il normale numero diploide di cromosomi; l'applicazione del test di Brugger ha indicato una distribuzione casuale dei membri affetti nella fratria studiata. La frequenza osservata di individui affetti corrisponde a quella attesa, supponendo una eredità recessiva monofattoriale della sindrome. Considerando il basso numero di matrimoni consanguinei nei genitori degli individui affetti, si può concludere che l'ataxia-telangiectasia non è poi una condizione tanto rara quanto generalmente si credeva. Il gene responsabile dimostra un effetto pleiotropico e letale.

SUMMARY

The syndrome of ataxia-telangiectasia was studied from a genetic standpoint on a material consisting of 7 original cases from four families, and of 31 cases from the literature. A cytogenetic analysis in one patient showed the normal diploid chromosome number, while the application of Brugger's test showed a random distribution of affected members in the investigated sibships. The observed frequency of affected individuals corresponds to the one to be expected, assuming a recessive monofactorial inheritance of the syndrome. Considering the small number of consanguineous marriages observed between parents of affected individuals, the conclusion can be drawn that ataxia-telangiectasia is not so rare a condition as it is generally assumed. The responsible gene shows a pleiotropic and lethal effect.

RÉSUMÉ

Le syndrome de l'ataxie-téléangiectasie a été étudié au point de vue génétique chez un matériel consistant en 7 cas personnels de quatre familles et en 31 cas tirés de la littérature. L'analyse cytogénétique chez l'un des patients démontra le numéro chromosomique diploïde normal, tandis que l'application du test de Brugger indiqua une distribution casuelle des membres atteints dans les souches étudiées. La

fréquence observée d'individus atteints correspond à la fréquence attendue, supposant une transmission récessive monofactorielle du syndrome. Considérant le nombre limité de mariages consanguins chez les parents des individus atteints, l'on en peut conclure que l'ataxie-téléangiectasie n'est pas une condition si rare que l'on croit généralement. Le gène responsable présente un effet pléiotropique et létal.