Aus der Medizinischen Universitätsklinik Zürich
(vorm. Dir. Prof. W. Löffler)
und der Universitätskinderklinik Zürich
(Dir. Prof. G. Fanconi)

Ueber einfache Rezessivität bei Mikrocephalia vera, spuria et combinata und das herdweise Vorkommen der Mikrocephalia vera in Schweizer Isolaten

E. Hanhart

Die *Mikrocephalie* (M.) dh. die abnorme Kleinheit des Gehirns und der es umgebenden Schädelkapsel haben sich die älteren Autoren exogen entstanden gedacht. So stellten R. Virchow (1855, 1867) und später auch noch Mingazzini (1902) Hypothesen auf, dass die M. auf einer *vorzeitigen Verknöcherung der Schädelnähte* beruhe. Schon der Pariser Hirnforscher *Gratiolet* bestritt dies. Tatsächlich sind die Nähte nur bei einer Minderzahl von mikrocephalen Schädeln vorzeitig verknöchert; vor allem aber fällt der Zeitpunkt der Entstehung einer M. auf eine so frühe Entwicklungsphase, dass die dann stets noch weiche Bildung des Schädels dabei gar keine Rolle spielen kann.

Von anderer Seite wurde die M. als Folge von Uterustraumen oder von fötalen oder in der Kindheit überstandenen Meningitiden angesehen.

Seit dem Aufkommen der Deszendenztheorie lag es näher, endogene Aetiologien in Betracht zu ziehen und vor allem, sich die M. als « *Atavismus* » vorzustellen. In diesem Sinne bezeichnete Carl Vogt (1867) die Mikrocephalen als « Affenmenschen ». Schon Ch. Aeby (1878) erhob dagegen Einspruch und betonte, dass der Beginn der « mikrocephalen Hemmung in sehr verschiedene Entwicklungsperioden zu verlegen ist » und dass es sich dabei um eine « Folge krankhafter *Entartung* » handeln müsse.

Darauf sind Schüle (1872), dann Chiari (1879, 1880) sowie Marchand (1889) zur Auffassung der M. als einer *primären Agenesie* i.e. eines Mangel in der Ausbildung der ersten Anlage (vitium primae formationis) gelangt, also eines Zurückbleibens der Hirnentwicklung auf embryonaler Stufe.

Ein weiterer Fortschritt war, dass Giacomini (1890, 1896) eine Einteilung der M. in echte (M. vera) und Pseudo-Formen zu begründen suchte. Unter echter M. wollte dieser Turiner Neurologe nur die Formen mit ausschliesslicher Verkleinerung des Hirnvolumens ohne sonstige pathologische Veränderungen verstanden wissen, während solche bei der falschen M. primär vorhanden seien. Die Schule Constantin

v. Monakows setzte an dieser Definition aus, dass sie der *Vielgestaltigkeit des Missbildungskomplexes* « *Mikrocephalie* » nicht gerecht werde, weil das für die Teratologie so wichtige Merkmal der *Selbstdifferenzierung* dabei zu wenig Berücksichtigung finde.

Giacomini unterschied:

1. *Mikrocephalia vera* als reine Entwicklungshemmung ohne pathologischen Befund.

2. *Mikrocephalia spuria* als Missbildung, nur durch pathologische Prozesse hervorgerufen.

3. *Mikrocephalia combinata*, wobei neben echter Mikrocephalie noch pathologische Prozesse bestehen.

In seiner Monographie der Verbildungen des Zentralnervensystems möchte B. Ostertag, der zunächst *statt Mikrocephalie*[1] die Bezeichnung *Mikrencephalie* einführen will, folgende 2 pathogenetische Gruppen unterscheiden:

a) Die *harmonische Form* mit allgemeiner Verkleinerung sämtlicher Hirnanteile.

b) Eine *dysharmonische* Form, welche oft nur symmetrische Verkleinerungen bestimmter Hirnanteile aufweist, so zB. bei Mikropolygyrie, bei der meist Stammhirn und oft auch Kleinhirn intakt sind. Kleinheit des Gehirns infolge einer Fehlmesenchymation und — vascularisation, welche die Entwicklung beeinträchtigen können, gehören im Prinzip nicht hierzu.

Leider sprächen jedoch die meisten Untersucher auch in diesen Fällen von Mikrocephalien.

Oft werde man den Anlagemangel der Nervensubstanz bzw. dessen weitere Fehldifferenzierung nicht von dem Ergebnis bei *Fehlmesenchymation* trennen können. Auch sei die Frage eines äusseren, evtl. infektiösen oder geburtstraumatischen Einflusses auf die weitere Entwicklung des Gehirns gerade bei den Mikroencephalen nicht immer leicht zu beantworten. Die besonders anfälligen, vorzeitig geborenen Früchte sowie Kinder mit endogen hypoplastischen Anlagen seien sowohl zu Geburtstraumen und etwaigen Infektionsschäden prädisponiert, sodass man bei einem gewissen Prozentsatz von Verbildungen und hypoplastischen Anlagen nicht sagen könne, ob das *Exogene* oder *Endogene* vorherrsche. Eine *fötale Meningitis* hemme die Abwanderung des Keimmaterials zur Hirnrinde in ganz erheblichem Masse.

In dem Falle eines 5½ Monate alten Mikrocephalen von Stringaris (1929), bei dem das nur 180 g schwere Gehirn symmetrisch und die Primärfurchen bei sonstiger Gliederungsarmut des Grosshirnmantels gut angelegt waren, sei mit Sicherheit das Ueberlagern einer Entzündung anzunehmen. Ebenso in dem von Ostertag durch die Seitenansicht des Gehirns illustrierten Falle des gleichen Autors (St.), bei dem ein 9 jähriger, 65 cm grosser Mikrocephaler eine weitgehende Hypoplasie des Grosshirns, aber ein normal entwickeltes Kleinhirn und Rückenmark zeigt. Hier habe der Windungsaufbau des Grosshirns nichts Auffälliges dargeboten.

[1] Eine *Mikrocephalie* bedeute Kleinheit des *Kopfes* (Gesichts Hirnschädel). Obgleich dies zutrifft, hat sich der Ausdruck M. eben doch allgemein eingebürgert.

In seiner eingehenden histologischen Studie der *Rindenveränderungen* bei einigen Fällen von M. aus dem Zürcher Hirnanatomischen Institut gelangte M. Minkowski (1955) zur Anschauung einer *enormen morphologischen* und *klinischen Verschiedenartigkeit* dieses Merkmals und zwar in Bezug auf die mehr oder weniger starke Verkleinerung der Hemisphären, als auch auf andere begleitende Hirnanomalien. Dieser erfahrene Hirnpathologe hebt hervor, dass auch die Aetiologie der M., die übrigens oft dunkel bleibe, stark variiere, aber dass darin die *Heredität* eine wesentliche Rolle spiele.

Von den übrigen Hirnforschern hat sich E. Grünthal besonders mit M. beschäftigt; er hält nach einer mir freundlicherweise gemachten persönlichen Mitteilung auch heute daran fest, dass das *Gehirn bei M. vera* eben *nur verkleinert und im Windungstyp primitiv* sei, sonst aber keine grösseren Fehlentwicklungen und Missbildungen aufweise und dass diese Formen wohl meist auf erblicher Grundlage entständen.

Das Schrifttum enthält allerdings auch Beispiele von ausgesprochen *familiärer M.* mit sehr *anderweitigen Hirnmissbildungen:*

So die von Dannenberger (1912) sehr eingehend anatomisch untersuchte *Mikrocephalen-Familie Becker* aus Bürgel (Hessen). Hier waren von 9 Kindern 5 sicher mikrocephal und ausserdem eines ein Grenzfall. Von den im Alter von 35, bzw. 9, bzw. 7 Jahren 8 Monaten, bzw. nur 3 Monaten, bzw. 3 Tage alt gestorbenen mikrocephalen Kindern hatte das ältest gewordene einen *Kopfumfang* von 40,1 cm., das 7 Jahre 8 Monate alt gewordene einen solchen von 28,5 cm. und ein Hirngewicht von 219 g. Ihre Gehirne zeigten übereinstimmend ein *Fehlen* der 3. *Frontalwindung* und eine *abnorme Gestaltung* des *Windungsreliefs* der *Frontal-* und *Scheitellappen.*

Trotzdem nimmt Dannenberger an, dass hier die M. durch entzündliche Prozesse des Nerven- und Stützgewebes bedingt war, die sich um die Mitte des intrauterinen Lebens abspielten.

Der Probandenvater in dieser Familie war dreimal verheiratet. Die 5 mikrocephalen Geschwister stammten aus seiner 2. Ehe. Die Mutter dieser 5 Kinder gab an, nur während jener Schwangerschaften Schmerzen im Leib verspürt zu haben, doch fehlen sonstige Anhaltspunkte für eine exogene Aetiologie der M. in dieser Familie.

Auf Grund seiner ebenfalls sehr genauen Untersuchung der Gehirne zweier von drei mikrocephalen Geschwistern, die an gleicher Stelle in allen vier Hemisphären eine bis in Einzelheiten ähnliche *Entwicklungsstörung im Inselgebiet* aufwiesen, hat Jacob (1936) auf eine «*familiäre konstitutionelle Anlageschwäche*» dieser Hirnregion geschlossen.

Aus dem Münchner Pathologisch-Anatomischen Institut von M. Borst hat Stringaris (1929) die 21 damals publizierten Beobachtungen über *familiäre M.* zusammengestellt. Darunter auch jene Geschwisterschaft, in welcher Pilcz (1899) sowohl Fälle von M. als solche von *Hydrocephalie* angetroffen hatte. Hier waren unter 11 Kindern 4 *mikrocephal* und 6 *hydrocephal.* Letzteres, sowie die Tatsache, dass eine gesunde Schwester 4 imbezille Kinder ohne Schädelanomalie hatte, könne damit zusammenhängen, dass der Vater und Vatersvater der 11 Geschwister Säufer waren. Es könnte sich aber auch um eine Erbanlage mit polyphäner Auswirkung gehandelt haben, wie zB. allem nach in der von Brenner (1951) beschriebenen Familie:

Hier hatte der eine von zwei 4 Monate alten, eineiigen Zwillingsknaben einen atypischen *Mikrocephalus* mit verbreiterter, vorgewölbter Stirn bei tiefstehender Haargrenze, der andere dagegen einen mächtigen *Hydrocephalus* mit Porencephalie, während ihr Vater, Vatersvater und ein Vatersbruder abnorm kleine Köpfe gezeigt haben sollen. Ein Bruder und ein Vetter dieser EZ litten an Hydrocephalus. Der merkwürdige Umstand, dass die männlichen Angehörigen dieser Familie im Gegensatz zu den weiblichen schlecht lernten, lässt an einen dominanten Erbgang mit Geschlechtsbegrenzung denken. Ein entsprechendes Gen könnte auf dem Wege über dysraphische Störungen das eine Mal zu *Hydrocephalie*, das andere Mal zu M. geführt haben.

Die M. wird also gelegentlich kompliziert durch eine *Hydrocephalie*. Diese ist — im Gegensatz zum Säugetier, vor allem der Maus [2] — beim Menschen viel seltener erblicher Natur als die M. und entsteht am häufigsten auf entzündlicher Basis dh. nach Meningitiden, sowie Blutungen infolge von Traumen bei oder nach der Geburt, ferner durch Entwicklungsstörungen [3] und Geschwülste (D. S. Russell, 1949). Die Entwicklungsstörungen, ja selbst die Geschwülste können allerdings auch auf erblichem Wege zustandekommen, ebenso wie die M.

Bei Säugetieren hat man es nach H. Nachtsheim (1939) ausser mit Hydrocephalie mehr mit Otocephalie, Pseudencephalie, Encephalocele, Spina bifida, Syringomyelie und Agenesie des Balkens als Entwicklungsstörungen zu tun.

Aehnlich wie Mikrocephalien können selbst sehr erhebliche *Hydrocephalien*, wenn sie auf einem Verschluss beruhen, mit bloss geringfügigen psychischen Nachteilen verbunden sein (J. Pennybacker, 1953). Dies gilt aber mehr für Kinder, während beim Erwachsenen weniger augenfällige Formen von Hydrocephalus in Gestalt von Erweiterungen der Hirnventrikel nach Lafon, Gros u. Enjalbert (1950) öfters mit anderweitigen Missbildungen, Epilepsien, psychischen Abnormitäten und endokrinvegetativen Störungen verbunden sein sollen. Die *hereditäre Hydrocephalie* scheint mindestens 3 Biotypen zu umfassen:

1. den *Hydrocephalus occlusivus* oder *obstructivus*, der sowohl durch ein X-chromosomales, als auch ein autosomales dominantes Gen mit (absoluter oder relativer?) Geschlechtsbegrenztheit bedingt sein kann.

2. den *Hydrocephalus hypersecretorius*, der vielleicht rezessiv vererbt wird, wie in einer Beobachtung von Ford (1946) und

[2] Bei der Maus scheint die *Hydrocephalie* ein häufigeres einfach-rezessives Erbmerkmal zu sein, das jedoch eine *Heterogenie* zeigt, indem die von Zimmermann (1953) bei Berlin entdeckte Mutante auch anatomisch sehr weitgehend mit der von Clark (1934) in USA gefundenen, gleichfalls einfach-rezessiven, aber damit nicht allelen Hydrocephalusform übereinstimmt.

Es dürfte sich bei der Hydrocephalie von Mensch und Tier ähnlich verhalten wie bei der *Syringomyelie*, die bei ersterem noch viel seltener familiär gefunden wurde, dagegen beim Kaninchen als deutlich einfach-rezessive Erbkrankheit von H. Nachtsheim (1936) festgestellt ist.

[3] Ein *angeborener Hydrocephalus* kann u.a. auch — ähnlich wie die Embryopathie nach Röteln (rubellae) — dann entstehen, wenn die Mutter des betr. Kindes im 2.-3. Schwangerschaftsmonat eine *Hepatitis epidemica* durchmachte, wie in dem Fall von A. Käss (1951) aus Bergen in Norwegen.

3. den « *Hydrocephalus dysraphicus* » auf Grund eines meist unregelmässig dominanten Gens mit polyphäner Wirkung.

Diese vorläufige Einteilung des *hereditären Hydrocephalus* stammt von Klein, Bersot u. Borle (1953), die ein männliches eineiiges Zwillingspaar mit konkordantem klinisch und röntgenologisch eindeutigem Hydrocephalus aus der Ehe zweier nicht nachweisbar blutsverwandter Eltern beschrieben und bei dem ältesten Bruder dieser 3 köpfigen Geschwisterschaft eine abnorme Schädelgrösse feststellten.

Mit *Hydrocephalie* hat die *Mikrocephalie* sonst genetisch wenig Beziehungen und damit auch nicht zu der sich damit häufig verbindenden *Anencephalie* und vor allem der *Spina bifida*, mit welcher die Hydrocephalie das Syndrom von Arnold-Chiari [4] bildet, das oft noch von anderen Missbildungen, zB. tuberösen Angiomen, Atresia ani, Klumpfüssen etc. begleitet ist, wie in den Fällen von P. Desclaux, A. Soulairac et G. Morlon (1950), oder Hirnmissbildungen, wie in den Beobachtungen von A. Polman (1950). Dieses Syndrom scheint einfach-dominant mit variabler Expressivität vererbt werden zu können unter epistatischer Wirkung eines die unvollkommene Penetranz bewirkenden « Verhinderungs-Gens » (C. A. Larson, 1954). Sonst entsteht die *Hydrocephalie* nach der Monographie von D. S. Russell (1949) meist exogen. Nur selten tritt sie familiär und dann allem nach einfach-rezessiv vererbt auf, wie E. Hanhart (1952) gelegentlich seines 1950 in Royaumont (bei Paris) anlässlich des des I. Congrès International d'Anthropologie Différentielle gehaltenen Vortrags anhand eines eindrucksvollen Stammbaumes zeigte:

Die sZt. noch von dem hervorragenden Zürcher Pädiater E. Feer untersuchte Probandin hatte postnatal einen starken *Hydrocephalus* bekommen; sie war das letzte von 4 sonst gesunden Kindern und stammte aus einer Vetternehe I.-II. Grades. Von ihren beiden vollwertigen Eltern hatte der Vater, ein tüchtiger Lehrer, 12 Geschwister, die — bis auf ein 7 Wochen alt aus unbekannten Gründen gestorbenes — alle gesund und grösstenteils verheiratet waren. Ein Vatersbruder hatte aber eine *Kusine II.-III. Grades* geheiratet und neben einer gesunden Tochter einen wegen *infantiler Cerebrallähmung* idiotischen Sohn.

Die *Probandenmutter* hatte 4 Geschwister und zwar neben 3 gesunden einen Bruder, der seit früher Jugend an *Epilepsie* litt, für die sich keine exogene Entstehungsursache finden liess. Seine Eltern, dh. die Grosseltern mütterlicherseits der Probandin, waren näher, nämlich im IV. kanonischen Grade blutsverwandt.

Alle drei konsanguinen Ehen dieser Sippe führen auf das selbe 1772 kopulierte Stammelternpaar zurück und bilden also miteinander in sich geschlossene Blutverwandtschaftskreise.

Es ist deshalb anzunehmen, dass sowohl die postnatale *Hydrocephalie*, als die *infantile Cerebrallähmung* (bei einem Vetter der Probandin), sowie auch die *Frühepilepsie* (bei ihrem

[4] Schon in den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts haben Arnold und Chiari das seither nach ihnen benannte *Syndrom* beschrieben, das sich aus einem Hydrocephalus occlusivus und einer Dysraphie des Kleinhirns mit Ataxie und Nystagmus, ferner aus Kompressionserscheinungen des Hirnstammes und des Rückenmarkes mit Lähmungen oder Spasmen, tetanoiden oder epileptiformen Krampfanfällen zusammensetzt und noch mit anderen Missbildungen, wie dem Syndrom von Klippel-Feil, ausserdem mit Platybasie, Sympodie etc. verbunden sein kann.

Onkel mütterlicherseits) polyphäne Aeusserungen des gleichen, einfach-rezessiv vererbten Gens sind.

Eine solche Deutung kann sich auf weitgehend übereinstimmende Befunde in einem Mäusestamm stützen, wie mir H. Grüneberg vom Galton Laboratory, London, freundlicherweise persönlich mitteilte.

Auch die Beobachtung von K. Zimmer (1952), dass die Mütter zweier Kinder mit *Hydrocephalie* Schwestern waren, spricht für einfache Rezessivität.

Mit dem oben erwähnten Paar von Klein, Bersot u. Borle sind in der Weltliteratur 6 Paare *eineiiger Zwillinge* mit *Hydrocephalie* bekannt, von denen 4 konkordant und 2 diskordant befunden wurden.

Was die *Mikrocephalie* betrifft, sei schon jetzt betont, dass wir unter unseren einfach-rezessiv vererbten Fällen nur einmal eine *Encephalocele* feststellen konnten. Unsere übrigen Probanden und ihre nächsten Blutsverwandten liessen dagegen Zeichen von Spaltbildungen des Rückenmarkes (spina bifida) und der Wirbelsäule (status dysraphicus) vermissen; ebenso *fehlen* in den von uns untersuchten 20 Familien mit mutmasslicher M. vera Fälle von *Anencephalie*. Diese unterhält zur *Hydrocephalie*, *Encephalocele* und *Spina bifida* genetische Beziehungen und kann auch auf einem einfach-rezessiv Erbfaktor beruhen, wie vor allem H. Grebe (1954) nachwies, wobei er nachdrücklich auch auf entsprechende *Phänokopien* aufmerksam machte.

A. Polman (1950) hatte in den von ihm eingehend studierten 181 holländischen Familien mit *Totgeburten* infolge von *Anencephalie*, *Hydrocephalie*, *Encephalocele*, *Spina bifida* und anderen Entwicklungsstörungen des Zentralnervensystems keine Anhaltspunkte für exogene Faktoren gefunden, aber auch nicht genügend danach gefahndet. Er hält sie am wahrscheinlichsten durch monomer-rezessive Mutationen bedingt und warnt entsprechend nicht nur vor Blutsverwandtenehen, sondern auch vor wechselseitigen Heiraten zwischen Angehörigen von Sippen, in welchen solche Missbildungen auftraten.

Noch mehr als für manche andere Merkmale gilt für die M., dass die klinisch und anatomisch gut belegten Fälle genetisch nicht genügend untersucht sind und umgekehrt. Die Gefahr ist nicht von der Hand zu weisen, dass insofern im Sinne einer petitio principii geschlossen wird, als man aus dem *Nachweis* einer *elterlichen Konsanguinität* einen *einfach-rezessiven Erbgang* und daraus ohne weiteres das Vorliegen von *M. vera* annimmt.

Dass Fürstenheim (1929) die M. eines Kindes *nahe blutsverwandter Eltern* als Folge des *infantilen Uterus* seiner Mutter betrachtete, war in erster Linie deshalb ein Fehlschluss, weil wir keine solche Ursache für M. anerkennen können.

Die beiden phänotypisch entscheidenden Kennzeichen einer M. bestehen in einer hochgradigen Verkleinerung namentlich der vorderen Teile des Hirnschädels auf Grund einer entsprechenden Unterentwicklung des Grosshirns, sowie in einem hohen Grad von Schwachsinn.

Wenn Fanconi (1927) in seiner, ein damals neues Krankheitsbild heraushebenden Arbeit über die «*familäre infantile perniziosa-artige Anämie*» bei drei Kindern mit

Kopfumfängen von statt 50, nur 42 bzw. 42,5 und 44,5 cm im Alter zwischen 5-7 Jahren, von einer « *guten Intelligenz* » trotz ihrer *Mikrocephalie* spricht, ist dies nicht etwa « cum grano salis » zu verstehen.

Nicht lange zuvor hatte Spencer (1920) einen Fall von Horsley zitiert, der einen anscheinend mikrocephalen und trotzdem normalen Engländer betrifft, welcher sich im I. Weltkriege als Soldat so auszeichnete, dass er dafür dekoriert wurde.

Offenbar existieren solche *äussersten Minusvarianten* der *Norm*. E. Grünthal (schriftl. Mitteilung) bestätigt mir, dass es Menschen gibt, die mit einem Hirngewicht von bloss 800 g mikrocephal wirken, aber intellektuell vollkommen in Ordnung sein können, weil ihr Gehirn normal gebildet ist. Allerdings pflegen Gehirne von 800 g Gewicht meist nicht mehr normal zu funktionieren, auf alle Fälle, wenn sie missgebildet sind. Hirngewichte unter 700 g dürften fast immer mit Schwachsinn verbunden sein.

In einem Fall von B. Hechst (1932) fand sich bei einer geistig gesunden 72 jährig verstorbenen Frau zwar ein Schädelumfang von 50,1 cm, jedoch ein nur 350 g schweres Gehirn; die Zellzahl und Zelldichte entsprachen der Norm im Gegensatz zum Falle von Inaba [5] bei dem eine Verdreifachung der Zellzahl die Kleinheit des Gehirns kompensierte. Hechst fand dagegen ein eigenartiges Missverhältnis zwischen dem äusseren und inneren Entwicklungsgrad der Hirnoberfläche, die ebenso wie das Hirngewicht dem äusseren Entwicklungsgrad eines 6-8 Monate alten Kindes entsprach, sodass eine primär endogene, genotypisch bedingte Missbildung angenommen wurde.

Mit unserem Merkmal hat jene M. nichts zu tun, die nach C. E. Benda (1941) als Folge der bei der *mongoloiden Idiotie* vorhandenen *Hyperbrachycephalie* allmählich entstünde.

Eine M. auf konstitutioneller, wenn auch nicht immer hereditärer Grundlage kann Bestandteil folgender Syndrome sein:

1. des von Curtius beschriebenen kongenitalen *partiellen Riesenwuchses* mit *Ektodermaldysplasie* und endokrinen Störungen, der als erblich betrachtet wird.

2. des Syndroms von Bloch-Sulzberger eine, ebenfalls erbliche *multiple Abartung*, die vorzugsweise im Säuglings — und Kindesalter auftritt und durch Hautpigmentationen, Alopezie, Nageldystrophien, Störungen der Zahnentwicklung sowie verschiedenartigen Augenveränderungen (Strabismus, Gliom, Trübungen von Kornea und Linse, Opticus atrophie, Mikrophthalmus etc.) charakterisiert ist und das weibliche Geschlecht bevorzugt.

3. des Syndroms von Norman-Wood, das die *kongenitale* Form der *amaurotischen Idiotie* (Tay-Sachs) darstellt.

4. des Syndroms von Gregg, jener 1941 in Australien entdeckten, typischen Missbildungskombination bei Kindern, deren Mütter in den ersten Schwangerschaftsmonaten an Röteln erkrankten (*Embryopathia rubeolaris*).

Phänokopien von M., verbunden mit *Störungen der Augenentwicklung* (Mikrophthalmia, Coloboma, Opticusatrophie, Ankyloblepharon, Epicanthus, Strabismus u.a.) können auch entstehen, wenn Mütter während der ersten Schwangerschaftsmonate starken *Röntgenbestrahlungen* ausgesetzt werden, wie zuerst Zappert (1927) an einer Serie von Fällen festgestellt haben dürfte. Einen entsprechenden Fall von leichterer M. kompliziert durch Nystagmus hat M. Hirvensalo (1937) bei einem 8jährigen Mädchen mit Kopfumfang von 45 cm und Debilitas mentis (Intelligenz-quotient: 60) aus der Kinderklinik von A. Ylppö in Helsinki beschrieben.

Murphy, Shirlock u. Doll (1942) sahen ein 14¼ Monate altes, *mikrocephales* Knäbchen mit Kopfumfang von 37,7 cm und einem I.Q. von .38, dessen *Mutter* während der Schwangerschaft, zur Herbeiführung eines Abortes in der Beckengegend eine entsprechend hohe Dosis von *X-Strahlen* bekommen hatte. Ueber einen weiteren solchen Fall berichtet Glass (1944): hier war das 7½ Jahre alt gestorbene Kind, dessen *Mutter* im Anfang der Schwangerschaft bestrahlt worden war, idiotisch und *mikrocephal* geworden und zu Krampfanfällen geneigt gewesen; in seinem kleinen Gehirn, speziell in der oberflächlichsten Rindenschicht, wurden fast keine Zellen gefunden.

Die mit *Verkalkungsprozessen des Gehirns* verbundenen Formen von M. scheinen meist *exogen* verursacht zu sein:

So zB. in drei Fällen von J. Hallervorden (1950) mit M., diffuser symmetrischer Kalkablagerung und Anzeichen für eine abgelaufene *Meningoencephalitis;* auch bei dem von Bogdan (1951) geschilderten Fall eines 5 Monate alten *mikrocephalen* Mädchens mit *Hydrocephalus internus*, Chorioretinopathie und Schwachsinn; ferner bei dem von Jervis (1954) anatomisch untersuchten 2 jährigen Mädchen mit M. sowie ausgedehnten Kalkablagerungen und Entmarkungen des Gehirns.

In seinen « *Grundlagen der Vererbung* », die 1955 von W. Lehmann deutsch herausgegeben wurden, meint L.H. Snyder, dass die M. « in der Mehrzahl der Familien, in der sie auftritt, nicht erblich » sei, weil Beweise für deren Entstehung durch Röntgenbestrahlung der Mütter in der frühen Schwangerschaft vorlägen und auch andere Traumen vor der Geburt ein ähnliches Ergebnis haben könnten. Mit dieser Auffassung weicht dieser amerikanische Genetiker aber von der Erfahrung aller neueren Autoren, die sich eingehend mit der M. beschäftigten, vollständig ab.

Ubrigens soll der von Snyder in seinem genannten Buche abgebildete, überaus hochgradig mikrocephale 30 jährige Idiot mit einem Intelligenzalter von I Jahr, eine ihm gleichende Schwester haben.

Zur Erbpathologie der Mikrocephalie

Beobachtungen an Zwillingen

Obgleich die M. *nicht* zu den *sehr* seltenen Merkmalen gehört, verfügen wir noch nicht einmal über eine grössere Zahl von genügend genau studierten, einzelnen *Zwillingsfällen*, geschweige denn über unausgelesene *Serien* ein- und zweieiiger Zwillinge. Es verdient deshalb jede entsprechende Beobachtung publiziert zu werden.

Ein offenbar eineiiges, weil in jeder Hinsicht auffallend ähnliches Paar von ac. 9 jährigen Zwillingen armenischer Abstammung mit sehr hochgradiger M. habe ich schon vor 35 Jahren in der Zürcher Anstalt für bildungsunfähige Schwachsinnige in Uster gesehen, aber leider nicht eingehend untersuchen können.

Auch in der Literatur ist die *Eiigkeit* der beschriebenen Zwillingspaare mit konkordanter oder diskordanter M. nicht immer gesichert, wie schon aus der Zusammenstellung der bis 1950 bekannten Fälle in dem monumentalen Werk von L. Gedda (1951) über die *Physiologie und Pathologie* der Zwillinge hervorgeht. Die M. ist hier nicht, wie sonst, bei den Erbmerkmalen des zentralen Nervensystems zu finden, sondern bei den Missbildungen des Schädels, also in wörtlicher Auffassung des Ausdrucks « *Mikrocephalie* », die vielleicht doch mit der Zeit durch die zutreffendere Bezeichnung « *Mikrencephalie* » ersetzt werden sollte.

Die von Whitney (1929) bezüglich M. *konkordant* befundenen Zwillingspaare sind *wahrscheinlich eineiig;* eines davon ist hinsichtlich der Komplikation mit *epileptiformen Anfällen* konkordant, das andere diskordant.

Noch sicherer *eineiig* dürften die sehr ähnlichen Zwillingsmädchen von Jacob (1936) gewesen sein, die ebenfalls beide *mikrocephal* waren und von denen der Autor das Gehirn des einen Paarlings sowie das eines mikrocephalen Bruders anatomisch untersucht hat. Auch diese mikrocephalen Idioten waren *Epileptiker* und ausserdem *hypogenital;* die beiden Mädchen menstruierten nie.

Zwei weibliche *eineiige Zwillinge* mit *konkordanter M.* und schwerer *Idiotie* beschrieben Böök, Schut u. Reed (1953) als erste Kinder einer 12 köpfigen, deutsch-amerikanischen Geschwisterschaft, deren jüngstes Glied, ein Sohn, ebenfalls *mikrocephal* war.

Die *Elektroencephalogramme* dieser 3 Merkmalsträger zeigten deutliche Anomalien mit durchschnittlichen Wellen von tiefer Spannung in einem der Fälle; dagegen fehlten Anhaltspunkte für herdförmige Schäden oder Krampfbereitschaft.

Ganz sicher *eineiig* waren die 2 Zwillingsknaben von Liebenam (1938) mit einer allerdings nur *mässigen Mikrocephalie* bei gleichzeitiger *Dysostosis cranio-facialis* (Crouzon).

Sicher *zweieiig* waren die von Grebe (1940) beschriebenen weiblichen Zwillinge mit *diskordanter* M.

Beobachtungen an Sippen

Weit besser orientiert sind wir über die öfters vorkommende *Familiarität* der M., wennauch nur ausnahmsweise Sippen bekannt wurden, in denen dieses genetisch kaum einheitliche Merkmal sowohl klinisch als anatomisch zureichend studiert wurde. Es gibt immerhin genügend viele Fälle von *Mikrocephalia vera* in der Literatur, um den Schluss auf den einfach-rezessiven Erbgang einer entsprechenden Anläge äusserst wahrscheinlich zu machen.

Schon 1921 hat T. Watanabe aus Japan einen 25jährigen mikrocephalen Idioten mit 435 gr. Hirngewicht beschrieben, dessen *Eltern Geschwisterkinder* waren. Der Windungsbau seines Gehirnes war einfach, ohne Heterotopien, ein Teil der rechten Insel war unbedeckt.

Geschwisterkinder waren auch die Eltern der beiden *mikrocephalen Schwestern*, die W. G. Spencer (1920) aus England beschrieben hatte. Der populäre englische Ausdruck für Mikrocephale ist « *pinheads* ».

L. S. Penrose (1938) erwähnt 2 *mikrocephale Imbezille* in einer Geschwisterschaft von 4 Kindern aus einer *Ehe* zwisehen *Onkel* und *Nichte;* letztere war wie eine ihrer Schwestern *manisch-depressiv.*

Aus Deutschland hat Kürbitz (1931) zwei Falle von M. vera mit Minderwuchs aus *Verwandtenehen* beschrieben:

1. ein 8½ jähriges Mädchen mit *Kopfumfang* 44 cm und Intelligenzquotient 35 aus einer *Vetternehe I. Grades* und

2. einen 9jährigen Knaben mit *Kopfumfang* 40 cm, einem I.Q. von 31 aus einer *Ehe zwischen Onkel und Nichte.*

Im Gegensatz zu dem Mädchen litt der Junge an *epileptiformen Anfällen.* Die Röntgenbilder beider Fälle zeigten eine beträchtliche Verdickung des Schädeldachs.

Auch die 3 gleichfalls mit *Minderwuchs* verbundenen *Geschwisterfälle* von Kappers (1942) stammen aus einer *Vetternehe I. Grades.*

Von den 3 Sippen mit M., die F. Ruttner (1944) aus den oesterreichischen Alpen beschrieb — zT. mit Obduktionsbefunden — ist bei zweien *elterliche Blutsverwandtschaft wahrscheinlich,* aber genealogisch nicht nachgewiesen. Bei den Verwandten der Merkmalsträger fanden sich *Kleinköpfigkeit, Intelligenzdefekte* und Zeichen von *Entwicklungsstörungen.*

Wie verhängnisvoll *Verwandtenehen* für die Manifestation von M. sein können, zeigt folgende seltene Beobachtung von Van den Bosch (1955):

Hier hatte eine gesunde Holländerin sich mit zwei Brüdern verheiratet, die ihre Vettern I. Grades waren. Aus der I. Ehe gebar sie 3 *mikrocephale Kinder* und überhaupt keine normalen; aus der II., nach dem Tode des ersten Gatten eingegangenen Ehe erzeugte sie *ebenfalls* 3 *mikrocephale Kinder* und ausserdem 4 normale. Es müssen also beide Brüder, ebenso wie die Frau selbst, heterozygot für M. gewesen sein und ausserdem ist es hier in stark überdurchschnittlichem Masse zur Homozygotie des spezifischen einfach-rezessiven Gens gekommen.

Die theoretische Erwartung für ein solches Ereignis ist an sich gering. Es handelt sich in sehr hohem Masse um einen Ausnahmefall.

Keine elterliche Konsanguinität scheint in jener Familie deutscher Abkunft bestanden zu haben, über die C. Bernstein (1922) aus dem Staate New York berichtete und von deren 10 Kindern nicht weniger als 5 (4 männliche ein 1 weibliches) mikrocephal gewesen sein sollen.

Waren hier, sowie in Spencers Fall, die Eltern und Grosseltern der Mikrocephalen

normal, so handelt es sich in der Beobachtung von Whitney (1830) um Verbindungen deutscher und schwedischer leicht Schwachsinniger, aus denen in 4 aufeinanderfolgenden Generationen insgesamt 28 schwerer Schwachsinnige hervorgingen, darunter eine 11köpfige Geschwisterschaft mit 6 *mikrocephalen*, 4 sonstwie schwachsinnigen Kindern und nur 1 normalen.

Sehr eingehend hat Grebe (1940) die Verwandtschaft der bereits oben erwähnten, bezüglich M. diskordanten ZZ untersucht und einen weiteren Fall von M., sowie eine Häufung anderweitiger Erbfehler darin gefunden. Sein Sekundärfall von M. ist mit der Zwillingsprobandin entfernt blutsverwandt. Die beiden *Eltern* dieser zweiten Mikrocephalen sind *beschränkt*, ebenso 2 Geschwister ihres Vaters. 2 Vettern I. Grades von Probandin 2 sind leicht mikrocephal, wovon die eine weibliche als *beschränkt* und ihr Bruder als *debil* bezeichnet wird.

Auch in dem Stammbaum von Allan, Herndon u. Dudley (1944) mit 3 Fällen (2 männlichen und 1 weiblichen) von M. in 3 Generationen einer Sippe besteht *keine Blutsverwandtschaft* zwischen den gesunden Eltern der einzelnen Merkmalsträger; der Zusammenhang der 3 Fälle liegt darin, dass der älteste ein Vetter der Mutter des zweitältesten ist und die Mutter des jüngsten eine Kusine II. Grades des Mikrocephalen in der mittleren von den 3 befallenen Generationen. Dieser Stammbaum ist sehr schwer zu deuten. Die drei Autoren halten es für möglich, dass die M. in dieser Sippe auf ein Gen zurückzuführen ist, dessen Wirkung zunächst (« in simplex state ») bloss darin bestände, den Fötus besonders empfänglich für störende Einflusse zu machen. Wieso dann aber bei 3 relativ so weit von einander entfertnen Sippengliedern gerade in Form einer M.? Bei der Seltenheit der M. ist aber keinesfalls mit dem rein zufälligen dreimaligen Auftreten in einer Sippe zu rechnen.

Von den beiden von Böök, Schut u. Reed (1953) aus Minnesota mitgeteilten Stammbäumen mit M. vera haben wir den ersten bereits oben bei den Zwillingsfällen von M. erwähnt; er umfasst eine Geschwisterschaft von 12 Kindern aus der Ehe *nicht* nachweisbar *blutsverwandter Eltern.* Der zweite Stammbaum dieser Autoren betrifft eine mit dem ersten nicht verwandte Sippe, ebenfalls *ohne elterliche Konsanguinität* Hier hat sich der *debile* Probandenvater zweimal verheiratet: aus seiner I. Ehe stammen 5 gesunde Kinder und aus seiner II. Ehe mit einer normal intelligenten, aber abnorm *kleinköpfigen Frau* sind 7 Kinder, wovon nicht weniger als 5 *mikrocephale*, hervorgegangen; von den beiden einzigen Kindern, die dieses Merkmal nicht aufweisen, ist nur das eine intellektuell normal, das andere jedoch *debil*, sodass es im Gegensatz zum ersteren als *heterozygot* bezüglich M. betrachtet wird. Auch von den 2 *debilen Kindern* des Probandenvaters aus I. Ehe werden beide als mutmassliche *Heterozygoten* für M. gekennzeichnet bzw. postuliert, ebenso die beiden *debilen* unter den 6 Kindern seiner verheirateten *debilen Tochter.* So einleuchtend diese Schlüsse vom Phänotyp auf den Genotyp hier sein mögen, ist doch zu berücksichtigen, dass die mit Sicherheit als heterozygot zu betrachtende Probandenmutter zwar *kleinköpfig*, aber nicht intellektuell debil befunden wurde.

Aus den damals zur Verfügung stehenden Literaturangaben — der Stammbaum von Allan, Herndon u. Dudley blieb dabei unberücksichtigt — schlossen Böök,

Schut u. Reed (1953), dass das genetische Syndrom der M. vera folgende Symptome umfasst: *Mikrencephalie* mit *Schwachsinn*, Hypofunktion des pyramidalen Systems und gelegentlich *Krampfbereitschaft*, ferner *Mikrocephalie* mit typischer Schädelform sowie allgemeinem *Minderwuchs*.

Die erste *unausgelesene Serie* von M. vera haben T. Komai, K. Kishimoto & Y. Ozaki (1953) aus Japan publiziert und zwar aus mehreren dortigen Inselgebieten. Aus ihrer in Englisch verfassten vorläufigen Mitteilung geht hervor, dass mehr als die Hälfte, nämlich 63 ihrer 119 einschlägigen Fälle aus 61 Geschwisterschaften von *Vettern I. Grades* und ausserdem ein guter Teil aus sonstigen näheren Blutsverwandtenehen stammten. Einige ihrer Probanden mit M. vera sind überdies durch gleichartige Fälle in Seitenlinien belastet. Daraus, sowie aus dem *Verschontbleiben der Eltern fast aller ihrer Merkmalsträger* schlossen die Autoren, dass die meisten Fälle von M. von einem einfach-rezessiv vererbten Gen abhängen, welche Annahme sie mit der A priori-Methode von Apert-Bernstein bestätigen konnten. Der Umstand jedoch, dass die erwartete Zahl von Merkmalsträgern mit 105, 689 gegenüber der beobachteten Zahl von 119 um 13,311 zurückblieb und damit den mittleren Fehler von 6,60 leicht überschreitet, weise darauf hin, dass ausser einem rezessiven Erbfaktor noch andere Momente bei der Entstehung von M. mitspielten.

Zu einem weitgehend gleichen Resultat war schon Halperin (1944) bei seiner sich grösstenteils auf europäische Fälle beziehenden Zusammenstellung der Beobachtungen aus der Literatur gelangt: hier standen den 24,60 zu erwartenden Fällen von M. deren 33 beobachtete gegenüber (« standard error » 6,40).

8 Geschwisterschaften der japanischen Autoren enthalten mehr Mikrocephale als unter Annahme eines einfach-rezessiven autosomalen Gens mit einer Wahrscheinlichkeit unter 0,05 zu erwarten war. In diesen Sippen sei entweder ein anderer genetischer oder nicht-genetischer Faktor anzunehmen. Nach Ausschluss dieser 8 Geschwisterschaften ergäben sich nurmehr 91 beobachtete Merkmalsträger gegenüber 93,73 erwarteten, was mit 2,73 erheblich unter dem « standard error » von 6,32 liege.

Die *Frequenz des Gens* für M. wird auf Grund obiger Sammelforschung in Japan auf 1/159-1/249 berechnet. Dieser Wert stimmt weitgehend mit dem von Böök, Schut u. Reed (1953) kurz zuvor in *Schweden* eruierten Wert überein, während der durch Van den Bosch (1955) in *Holland* festgestellte mit 1/477 erheblich geringer ist.

Van den Bosch, der — ähnlich wie ich für die Schweiz — auf die *Uneinheitlichkeit* der niederländischen Bevölkerung *in Bezug auf Inzucht* aufmerksam macht, fand jedoch in 8 Isolaten seines Landes weit höhere Gen-Frequenzen für M. (q = 1/35-1/61); diese 8 Isolate umfassen 68.427 Personen der holländischen Bevölkerung. In den zusammen 2.333.346 Menschen ausmachenden 4 Grosstädten (Amsterdam, Rotterdam, Den Haag, Utrecht) stellt sich die Gen-Frequenz für M. hingegen bloss auf 1/536. Sie ist also dort ca. 10 mal geringer als in jenen 8 Isolaten mit ihrer durchschnittlichen Gen-Frequenz für M. von 1/45.

Aehnlich wie in der Schweiz ist in Holland die Bevölkerung durch geographische und vor allem religiöse Schranken weitgehend getrennt und nur in den grossen Städten ein höherer Grad von Panmixie vorhanden, sodass für das ganze Volk weder die Formel von

Dahlberg, noch der Koeffizient von Wright zur Berechnung von Gen-Frequenzen verwendet werden kann.

Vor allem ist der Prozentsatz der Vetternehen I. Grades nicht repräsentativ für die bestehende Inzucht, da solche namentlich in katholischen Gegenden möglichst vermieden werden; umso häufiger pflegen dort Vetternehen II. Grades vorzukommen.

Als *totalen Prozentsatz der Blutsverwandtenverbindungen bei M.* fand Van den Bosch 70,58%, darunter 23,52% *Vetternehen I. Grades.* Einer seiner *Mikrocephalen* stammte aus einem *Inzest* zwischen *Bruder und Schwester.*

Aehnlich wie Penrose sowie Komai fand Van den Bosch (1957) ein signifikantes Ueberwiegen der männlichen gegenüber den weiblichen Trägern von M., allerdings nicht in so hohem Masse. Während die *Geschlechtsproportion* 70 : 40 also fast 2 : 1 in dem grossen Beobachtungsgut Komais ausmacht, beläuft sie sich bei Van den Bosch bloss auf 23 : 8 dh. ca. 3 : 1. Wir werden sehen, dass die Sex-Ratio in unserem, das niederländische nur wenig an Zahl übertreffenden Schweizer Beobachtungsgut, mit dem Verhältnis von 17 : 18 fast genau der durchschnittlichen entspricht. Dies kommt schon in der gleich zu besprechenden ersten und grössten Mikrocephalen-Sippe aus dem Safiental zum Ausdruck, zu welcher 6 männliche und 6 weibliche Träger von M. vera gehören.

EIGENE FALLE VON FAMILIARER MIKROCEPHALIE

I. Der Grosse Bündner von Mikrocephalia vera

Die erste grössere Sippe von M., die bisher publiziert wurde, habe ich in meiner Uebersicht: « *Ergebnisse der Erforschung von Erbkrankheiten und Missbildungen in der Schweiz* » (1943) graphisch dargestellt, ohne näheren Kommentar. Die betreffende Sippentafel aus dem *Safiental*, einem *Isolat* des Kantons Graubünden, enthält 10 Fälle von M. vera und zeigt die für ein einfach-rezessives Merkmal charakteristische Manifestation in den Seitenlinien und die Bedeutung der elterlichen Blutsverwandtschaft. In jener seit gut 5 Jahrhunderten sowohl geographisch wie konfessionell stark abgeschlossenen, kleinen Population von protestantischen Walsern ist bekanntlich in dem hochgelegenen Dörfchen Tenna ein s. Zt. grösserer Herd von *Bluterkrankheit* entstanden, der sich vor allem auf den benachbarten Heinzenberg ausdehnte, wo noch heute zwei Bluter leben, während diese früher zeitweise ebenso häufige wie bösartige Anomalie im Safiental ausgestorben ist.

Auffälligerweise scheint diese zum klassischen klinischen Bilde der *Hämophilie* führende, X-chromosomal vererbte Mutante, gerinnungsphysiologisch der sog. *Hämophilie* B von F. Koller (1954) zu entsprechen dh. jener Sonderform, die Biggs et al. (1952 & 1953) mit dem sonderbaren Namen « *Christmas disease* » bezeichnet hatten.

Die — wie wir sehen werden — ebenfalls auf eine Mutation, aber eine autosomale zurückzuführende *M. vera*, die offenbar auch schon Jahrhunderte lang in jenem Tal

aufgetreten ist, scheint nicht in Tenna, sondern im Hauptorte Safien-Platz entstanden zu sein; auf jeden Fall dürfte sie in diesem Isolat autochton und nicht etwa von auswärts eingeschleppt sein.

In Fig. 1 ist die Abstammungstafel jener 10 Mikrocephalen wiedergegeben, für die sich genealogische Zusammenhänge nachweisen liessen. Die übrigen beiden Mikrocephalen, die aus dem Safiental stammen, aber wegen der zu wenig weit zurückreichenden Kirchenbücher dem obigen Stammbaum nicht eingeordnet werden konnten, sind im Anhang zu diesen 10 Fällen beschrieben.

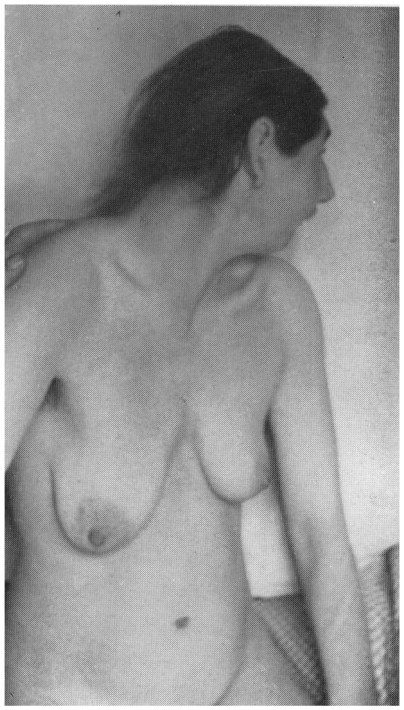

Fig. 2. Bu. Elsbeth, mit *Mikrocephalia vera*, im Alter von 34 Jahren

In den genauer bekannten beiden jüngsten Generationen sind nicht weniger als 3 von 7 Merkmalsträgern früh gestorben, was für die Zugehörigkeit des Gens für M. vera zu den *semiletalen Faktoren* spricht.

Besonders charakteristisch war der von mir 1943 erhobene Befund bei der einige Monate nachher gestorbenen Probandin Bu. Elsbeth, geb. 13.8.1909, die als älteste einer vierköpfigen Geschwisterschaft links aussen auf der Tafel verzeichnet ist und von deren 3 früh verstorbenen Schwestern nach zuverlässiger Erkundigung noch 2 mit M. behaftet waren, wovon die eine mit 6 Wochen und die andere mit 5 Jahren starb, letztere im Spital Ilanz.

Die Probandin *Bu. Elsbeth* ist angeblich nach normaler Schwangerschaft rechtzeitig geboren worden. Sie habe nie Krämpfe gehabt und mit 2½ Jahren bereits gehen gelernt, jedoch nie sprechen gekonnt. Schon mit 12 Jahren und seither ziemlich regelmässig habe sie die Menses bekommen.

Status: typische Mikrocephale mit sehr stark fliehender Stirn (s. Fig. 2), die horizontal tief gerunzelt ist. *Kopfumfang* an der Glabella 42 cm., am oberen Stirnrand bloss 41 cm. Reicher Kopfhaarwuchs. Nase, Ohren und Mund im Verhältnis zu gross. Gebiss stark defekt.

Haltung pithekoid. Sekundäre Geschlechtsmerkmale normal.

Beim Blick nach rechts deutliches Abweichen des rechten Auges nach aussen (Strabismus divergens). Bauchdeckenreflexe fehlend. *Spasmen in beiden Beinen* mit *Dauerklonus* an Knien und Füssen, hochgradigem *Babinski-Reflex* und Fächerphänomen der Zehen.

Elsbeth starb am 20. Dezember 1943, also etwas über 34 Jahre alt, an « allgemeiner Schwäche ».

Nach neueren experimentellen Hirnbefunden bei Katzen von W. R. Hess ist dieses völlig *symmetrische, spastische Zustandsbild nicht* auf eine *Pyramidenläsion*, vielmehr auf *kortikale Defekte*, wie sie für die *Mikrocephalie* in erster Linie typisch sind, zu beziehen.

Die 1907 verheirateten Eltern dieser Probandin sind, wie aus der Tafel ersichtlich, *Vettern II. Grades.*

Der *Vater*, Bu. Christian, geb. 1880, war früher Reisender in einer Zürcher Tuchfirma und danach Kleinlandwirt in Sils (Domleschg). Er war wegen « Plattfüssen » militäruntauglich. Dieser rothaarige Mann mit bräunlich-grauen Augen hatte einen *Kopfumfang* von 56 cm. und erschien 1943 als geistig normal.

Die *Mutter* Bu.-Ju. Elabeth, geb. 1875, war damals trotz ihrer 68 Jahre noch recht rüstig. Auch sie habe ihre ersten Menses schon als Schulkind bekommen und keine ernstlichen Krankheiten durchgemacht. Ihre Intelligenz war normal; ihr *Kopfumfang* 54,5 cm.

In der näheren Seitenverwandtschaft der beiden Probandeneltern sind keine eigentlichen Mikrocephalen vorgekommen, doch hat eine *Muttersschwester* geb. 1899, eine sehr schmale Stirne und einen *Kopfumfang von bloss* 52 *cm.*, aber ohne Intelligenzdefekt.

Der genetische Zusammenhang dieser Familie Bu.-Ju. mit den übrigen Merkmalsträgern jenes Tals besteht darin, dass eine Tochter der ersten beiden gemeinsamen Stammeltern der Probandin 1 als Urgrossmutter der beiden vom Talarzte als *mikrocephal* geschilderten Brüder: Gr. Leonhard, 22.4.1899 bis 21.10.1911 und Gr. Martin, 16.1.1905 - 12.10.1942, figuriert.

Beim ersteren ist als Todesursache im Sterbebuch Safien-Platz ein « Gehirnödem » angegeben. Vom letzteren ist bekannt dass er von seinem, kurz nach der Geburt dieses Sohnes verwitweten Vater, Gr. Martin, geb. 1868, in einem geräumigen *Käfig* gehalten wurde, wo er sich ähnlich wie ein Menschenaffe bewegte und mehr tierische, unartikulierte Laute ausstiess. Seine Körperausdünstung sei ähnlich wie die eines Tieres in einem Zoo gewesen, obschon ihn sein Vater sauber gehalten habe. Der Talschaftsarzt Dr. Truog beschrieb mir diesen *Mikrocephalen* recht genau: Schädel sehr klein, Stirn stark fliehend mit weit vorstehenden Supraorbitalwülsten, Gesichtsbehaarung gering, stark kontrakturierte Finger, besonders rechts, ferner ausgesprochene Spitzfusstellung.

Während die eben besprochenen zwei mikrocephalen Brüder mütterlicherseits auf beistehender Abstammungstafel als Vettern III. Grades der Probandin 1 zu erkennen sind, so sind sie auch väterlicherseits entsprechend belastet, nämlich durch einen Vetter I. Grades, geb. 1903, der seinerseits aus einer Vetternehe II. Grades ein mikrocephales Kind erzeugte, nach bzw. vor je einem gesunden Mädchen.

Nach Angabe von Herrn Kollegen Truog hatte dieses 1934 geborene und schon nach 3 Tagen gestorbene Mädchen, G. Ursula nur 27 cm Kopfumfang, bei stark fliehender Stirne und fehlender Hinterhauptswölbung.

Die *Blutsverwandtschaft der Eltern* dieses offenbar *mikrocephal* gewesenen Mädchens besteht darin, dass sein Grossvater väterlicherseits, 1872-1928, und seine Grossmutter mütterlicherseits, geb. 1875, die 1943 noch lebte, Vettern I. Grades waren. Aus unserer

Sippentafel in Fig. 1 ergibt sich erstens ein Zusammenhang mit den 5 bisher genannten Fällen von M., indem der Grossvater mütterlicherseits, geb. 1878, ein Vetter I. Grades der Mutter der beiden 1899 bzw. 1905 geborenen mikrocephalen Brüder ist; zweitens findet sich ein Zusammenhang mit den übrigen 4 Fällen rechterseits der Tafel, indem der Urgrossvater mütterlicherseits, 1848-1920, der Grossvater väterlicherseits unseres nächsten Prob. *Bu. Fidel*, geb. 27.6.1938, ist.

Der *Mikrocephale Bu. Fidel*, geb. 1938, soll nach normaler Schwangerschaft rechtzeitig, aber durch Sturzgeburt zur Welt gekommen sein; er fiel wegen seines kleinen Kopfes, den

Fig. 3 & 4. Bu. Fidel, mit *Mikrocephalia vera*, im Alter von 5 Jahren

er ungewöhnlich weit zurückbog, auf. Krämpfe habe er nie gehabt. Bettnässen bestand nur bis zum Alter von 5 Jahren, doch sei er noch jetzt zeitweise unruhig und schlaflos.

Status: typischer *Mikrocephaler* mit stark fliehender Stirn und *Kopfumfang* von nur 41 cm; die Kleinheit des Hirnschädels war durch den Wust des ziemlich langen, mittelblonden Kopfhaares etwas verdeckt. Augenfarbe bräunlich-grünlich. *Körperwuchs annähernd normal*, ebenso die Handlinien. Zeigefinger beidseits auffällig kurz. Rechts wie links halbdeszendierte Leistenhoden.

Der nach 2 frühgestorbenen Zwillingen geborene Junge ist einziges Kind und macht einen sehr ängstlichen Eindruck. Er kann nur Papa und Mamma, sowie « heiss » sagen, springt aber recht gewandt herum (s. Fig. 3 & 4).

Sein *Vater* Bu. Fidel, geb. 24.11.1891 ist Landwirt auf dem Heimwesen Zalön im Safiental und diente im Militär als Säumer. Er hat einen *Kopfumfang* von 56 cm und eine eher überdurchschnittliche Intelligenz, die vielleicht zT. von seiner mütterlichen Abstammung aus dem Engadin herrührt. 8 seiner 11 Geschwister sind verheiratet.

Seine *Mutter* Bu.-Gr. Maria Barbara, geb. 5.3.1909, war eine gute Schülerin und erscheint intelligent trotz ihres *Kopfumfangs* von nur 54 cm. Von ihren beiden Brüdern war der ältere, Christian, 1906-1941, der an Lymphogranulom starb, normalköpfig; der jüngere, Jakob, 4.2.1911 - 30.6.1929, war *mikrocephal* und von 1914-1928 in der Anstalt Bühl ob Wädenswil versorgt. Er habe mit 3 Jahren noch nicht sitzen und sprechen gekonnt, sei von dunkler Komplexion gewesen und 18 jährig an der dritten Lungenentzündung gestorben.

Nach zuverlässigen Angaben war auch der Grossonkel von Bu.Fidel und Onkel väterlicherseits von Gr. Jakob, der 1860-1896 lebende Gr. Albrecht, ein fast sprechunfähiger *mikrocephaler* Idiot, der gleichfalls an Lungenentzündung starb.

Wir haben also in dem rechts von der Mitte gelegenen Teil unserer Abstammungstafel in den Seitenlinien dreier aufeinanderfolgender Generationen 3 Mikrocephale, dh. ein für monohybride Rezessivität sehr charakteristisches Bild.

Während zwischen den bisher besprochenen 9 Fällen von Mikrocephalie die genannten näheren genealogischen Zusammenhänge bestehen, trifft dies für den 10. rechts aussen auf der Tafel verzeichneten Fall in weit geringerem Masse zu; hier konnte nur für die Mutter, 1843-1918, der betreffenden Merkmalsträgerin, 1886-1894, eine blutsverwandtschaftliche Beziehung zu den besprochenen Mikrocephalen gefunden werden, indem sich eine Urgrossmutter dieser anamnestisch festgestellten Trägerin von M. als Halbschwester eines Urgrossvaters der Mutter, 1880-1911, des zuletzt beschriebenen Mikrocephalen Gr. Jakob, 1911-1929, erwies. Etwas weiter zurückreichende Kirchenbücher hätten höchst wahrscheinlich auch auf Seiten ihres Vaters, Fi. Lucius, 1842-1918, einen Zusammenhang mit der übrigen Sippe ergeben.

Die letztangeführte *Mikrocephale* heisst Fi. Ursula, 1886-1894. Sie war nach zuverlässiger Angabe des früheren Zivilstandsbeamten von Safien-Platz, Christian Buchli, eine auffällig kleinköpfige Idiotin, die 8 jährig an Diphtherie starb. Ihre Mutter war bei ihrer Geburt 43 jährig. Von ihren 3 Geschwistern ist das älteste, ein Bruder Lienhart, 1872, zweimal verheiratet gewesen, mit 1 Kind aus erster und 2 aus zweiter Ehe; sein Sohn Luzi, 1922, von einer exogamen Mutter, leidet an anscheinend genuiner *Epilepsie*. Die 2 ebenfalls verheirateten Schwestern von Fi.Ursula, eine Veronika, 1874, und eine Elsbeth, 1879, sollen unauffällig sein.

Es bestehen sehr triftige Gründe zur Annahme, dass ein spezifisches, sich einfachrezessiv vererbendes Gen für M. nicht nur im *Safiental*, sondern auch auf dem benachbarten *Heinzenberg* sowie in der nordwärts gelegenen Talschaft Domleschg und vielleicht

auch in dem wieder ein eigenes Isolat bildenden Bergdörfchen *Mutten* eine erheblich vermehrte Frequenz hat. Dafür spricht die Beobachtung folgender weiterer Fälle von M., die trotz zT. bis ins 17. Jahrhundert zurückreichenden Kirchenbüchern noch nicht mit der auf dem Stammbaum der Safier Mikrocephalen (s. Fig. 1) in genealogische Verbindung gebracht werden konnten:

Schon am 25.9.1925 konnte ich in der *Kantonalen Bündner Heilanstalt Realta* den — wie Fig. 5 & 6 zeigten — äusserst typischen Mikrocephalen *Bu. Georg*, 15.4.1864 - 1.1.1940 untersuchen.

Dieser damals 61 jährige, hochgradige *Idiot* vermochte nur wenige unartikulierte Laute auszustossen. Sein *Kopfumfang* betrug bloss 44 cm. Die Kopfhaut war bei ihm in eine Reihe

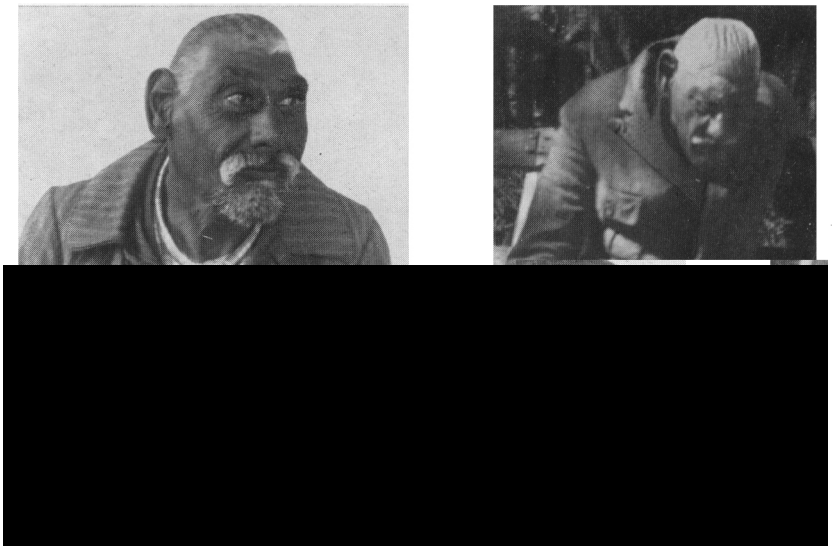

Fig. 5 & 6. Bu. Georg, mit *Mikrocephalia vera* und *Cutis verticis gyrata*, im Alter von 58 sowie 72 Jahren

von Längswülsten entsprechend dem Bilde einer *Cutis verticis gyrata*[6] gefaltet. Seine mindestens ca. 176 cm betragende Körpergrösse war wegen eines starken Rundbuckels nicht genau zu messen.

[6] Bei der *Cutis vertici gyrata* ist die Kopfhaut, wie schon J. Jadassohn betonte, zu weit. Es handelt sich dabei um eine besonders auch bei Kretinen, sowie zuweilen auch selbst bei Schizophrenen gefundene, bei Geistesgesunden noch nie angetroffene, recht seltene, schon kongenital entstandene Missbildung hereditärer Grundlage. Ihre Zurückführung auf eine rein mechanische Ursache, d.h. das Scheuern des Kopfes auf harter Unterlage (W. v. Speyr 1939) erfolgte auf Grund einer einzigen Beobachtung aus der Zeit der Zwangsjackenbehandlung von Katatonen und ist sehr zweifelhaft. Die *Cutis vertici gyrata* bildet auch einen Bestandteil des von G. Miescher (1920) beschriebenen Syndroms von Akanthosis nigricans, Diabetes mellitus und Infantilismus nebst Schwachsinn, das als Syndrom II dieses Autors in das « *Wörterbuch der klinischen Syndrome* » von B. Leiber & G. Olbrich (1957) aufgenommen wurde. Sie ist keineswegs bloss ein sekundäres Stigma und entstand bei dem obigen Mikrocephalen sicher nicht durch Reiben der Kopfhaut.

nicht konstant auslösbar, Patellarsehnenreflexe stark gesteigert mit verbreiterter Reflexzone. Achillessehnenreflexe klonisch gesteigert. Babinski beidseits positiv.

Blutbild: starke Anisozytose, Erythrozyten blass, zT. oval, Poikilozytose. Plättchen reichlich. Leukozyten nach Verteilung und Aussehen normal.

Serumwerte: Phosphate 3,4; Phosphatase 2,7, also erniedrigt; Calcium 9,5; Eiweiss 7,6; Cholesterin 194; Eisen 5 mg%, statt 90-110!

Wassermann'sche Reaktion im Blut *negativ.*

Encephalogramm: Hirnsubstanz durch Hydrocephalus externus hochgradig reduziert. Nach Ablassen von 115 ccm Liquor und Zuführung von 61 ccm Luft, Druck 1-2 cm. Liquor leicht blutig,

3. *Martha,* geb. 21.3.1942, Geburt rechtzeitig normal, Gewicht ca. 7 Pfd. Habe sofort geschrien, wurde 10 Wochen gestillt. Hatte mit 1 Jahr Krämpfe dh. ruckartige Zuckungen im Gesicht und Armen unter Verdrehen der Augen. Nach der Hebamme sei die Fontanelle bei der Geburt zu klein gewesen.

War vom 19.10.-7.11.1944 in der *Zürcher Universitätskinderklinik* (Nr. 5691).

Status: klein, schwächlich, weint häufig mit kräftiger Stimme. Von Zeit zu Zeit Zuckungen wonach sie ins Leere starrt, blickt oft abwesend, reagiert kaum auf ihre Umgebung. Kann weder lächeln, fixieren, greifen, noch sitzen.

Schädel auffallende *Mikrocephalie* (*Kopfumfang* 41 statt 49 cm); bei normal grossem Gesichtsteil läuft das kleine Schädeldach steil und spitz aus. Ohren wenig modelliert. Intaktes Milchgebiss.

Körpermasse: Länge 82 cm (—7), Gewicht 8,75 kg (—2,65). Brust- bzw. Bauchumfang 46 bzw. 43 cm. Beinmuskulatur wenig entwickelt, erweist sich bei Bewegungsversuchen abwechselnd hypo- und hypertonisch. Keine Zeichen von Rachitis. Leichte Knochenverdickung im Verlauf der Sagittal naht; geringe Skoliose im Bereich der unteren Brust- u. Lendenwirbelgegend. Hals und Thorax normal. Kleine Nabelhernie. Hände kalt, blau, Finger flaschenförmig aufgetrieben, Uhrglasnägel.

Reflexe: an den Bauchdecken nicht auslösbar, Patellarsehnenreflexe allmählich auch von der Tibiakante auslösbar. Babinski beidseitig positiv, Gordon'sches Zeichen angedeutet, Oppenheim'sches Zeichen negativ, Rossolimo positiv, Peronaeusreflexe negativ. Facialisphänomen positiv.

Augen: weder Nystagmus noch Strabismus. Papille links deutlich blasser als rechts, aber beidseits gut begrenzt.

Encephalographie: Druck? Abgelassener Liquor 66, zugeführte Luft 58. Liquor wasserklar. Zellen 1 (2/3 Ly, 1/3 Se.) rote 0. Eiweiss 19,5, Globulin 1,9/Albumin 17,6. Zucker 72, Chloride 443.

Reduktion der Hirnsubstanz durch ausgesprochenen Hydrocephalus externus; die Ventrikel, soweit sie zur Darstellung gelangen, erscheinen relativ erweitert.

Blut: SR 1:2:5. Rote 6,18 Mill. Hb. 68%, Blutbild normal.

Serum: Calcium 7,5, Phosphate 3,7, später 4,2, Eiweiss 7,5 (75:25) Cholesterin 185 mmg.

Verlauf: Zeitweise Zustände wie bei Absenzen. Hebt bei der Entlassung den Kopf und kann einige Zeit frei sitzen.

Diagnose: familiäre diffuse Hirnsklerose mit *Mikrocephalie.* Nebenbefund: dystrophischer Pflegeschaden mit Anaemie (vermutlich durch Eisenmangel).

4. *Christine,* geb. 19.10.1943, wegen Placenta praevia durch Kaiserschnitt entbunden. Geburtsgewicht 5 Pfd. Längere Zeit asphyktisch. Arzt stellte zu kleine Fontanelle fest. 10 Wochen gestillt. Entwicklung ordentlich, Lächeln mit 4 Monaten.

War vom 9.10. - 7.11.1944 in der *Zürcher Universitätskinderklinik* (JNr. 5690).

Status: greift und fixiert noch nicht, kann weder sitzen noch stehen. Gesicht ausdruckslos, schläft viel und zeigt wenig Interesse für ihre Umgebung. Stimme heiser, fast aphonisch. Keine Rachitis.

Deutliche *Mikrocephalie* (Kopfumfang 40,5 dh. um 5,5 cm zu gering). Schädeldach steil, fast pyrgocephal. Gesichtsschädel eher zu gross.

Epikrise: Von den 8 Kindern zweier *Vettern II. Grades* aus einem *Isolat* des Kantons Nidwalden zeigte das 2., 3., 4. sicher und das 6. sehr wahrscheinlich ein mit allgemeiner Unterentwicklung und Eisenmangel-Anaemie verbundenes Zustandsbild von *diffuser Sklerose* und — offenbar damit zusammenhängend — von *Mikrocephalie.* Die 3 älteren Probanden sind Mädchen, die in der *Zürcher Universitätskinderklinik* (Dir. Prof. G. Fanconi) klinisch beobachtet wurden. Sie erreichten ein Alter von 4 9/12, 5 9/12 und 5 Jahren, ihr nur vom Hausarzt untersuchter allem nach neurologisch ähnlich behafteter Bruder, das von 8 4/12 Jahren. Von den übrigen 4 Kindern, alles Söhne, ist der älteste, jetzt 19 jährige körperlich schwächlich; das 5. Kind der Geschwisterschaft ist 7 Monate alt angeblich an angeborenem Herzleiden gestorben. Autoptische Befunde fehlen. Primär dürfte eine *einfach-recessiva diffuse Sklerose* vorliegen, die zu einer *Mikrocephalia combinata* als Folge dieses Prozesses führte.

Diskussion unserer Ergebnisse

Das hier besprochene Beobachtungsgut mit dem Merkmal *Mikrocephalie* wurde im Verlauf meiner seit über 30 Jahren betriebenen *erbbiologischen Bestandesaufnahme* der Isolate und Pflegeanstalten der Schweiz und ihrer italienischen Nachbargebiete gewonnen. Es kann als repräsentativ für die ganze Schweiz gelten und bildet eine *auslesefreie Serie*, die sich allerdings fast ausschliesslich auf die deutsch und italienisch sprechenden Landesteile erstreckt. Man kann an sich mit grosser Wahrscheinlichkeit annehmen, dass sich in der stärker durchmischten Bevölkerung der welschen Schweiz weniger Fälle von M. befinden und wir sind denn auch bei unserer Durchforschung der Pflegeanstalten der Kantone Fribourg, Waadt und Wallis nur auf vereinzelte Mikrocephale gestossen. Auch ist dieses Merkmal bisher von den rührigen Erbforschern, Psychiatern und Neurologen der Suisse Romande — wenigstens in genetischer Hinsicht nicht — und von anderen Gesichtspunkten aus kaum bearbeitet worden.

Das hier geschilderte Beobachtungsgut lässt sich in *vier Gruppen* einteilen, von denen die erste weitaus die wichtigste ist, da sie sich auf jene Fälle bezieht, die auf Grund eines einheitlichen Erbfaktors und zwar eines *spezifischen, einfach-rezessiv vererbten Gens* entstanden sein dürften, da hierfür sowohl klinische und zT. auch anatomische, als vor allem genetische Anhaltspunkte vorhanden sind.

I) *Gruppe mit sicherer bzw. mutmasslicher Mikrocephalia vera*

Als Träger von *Mikrocephalia* i.e. *Mikrencephalia vera* wurden nur solche Individuen aufgefasst, bei denen der *Kopfumfang stark verringert*, die *Stirne sehr niedrig und fliehend*

gefunden wurden und deren *hochgradiger Schwachsinn* auf eine primäre Unterentwicklung und *Kleinheit des Gehirns* schliessen liess.

Folgende Tabelle zeigt die zahlenmässig erfassbaren Besonderheiten dieser Kerngruppe:

Uebersicht unserer 23 Geschwisterschaften mit 33 Fällen von sicherer bzw. mutmasslicher Mikroccphalia vera

Merkmalsträger			Merkmalsfreie Gesohwister			Konsanguinität	Herkunft
♂	♀	Total	♂	♀	Total	Kanon. Grad	
	3	3		1	1	III	
2		2		1	1		
	1	1	2	2	4	III	
1		1	2		2		
1		1	1	1	2		Safiental (Gr)
1		1	2	2	4		
	1	1	1	2	3		
1		1	3		3		
	1	1	1		1	II	
1	1	2	3	3	6		
2		2	1		1		
1	1	2		2	2	IV./V.	Napfgebiet (Bern)
1	4	5	5	3	8		Ernen (Wallis)
1	1	2	1	3	4		Hinterland (LU)
1		1	2	2	4	III	Bezirk Baden (AG)
1		1		2	2	II	
1		1	1	1	2	IV./V.	Glarus
	1	1	3	1	4		Netstal
1	1	2	3	1	4		Wangs (SG) Le Locle (Neu)
	1	1	5	1	6	II./III.	Giubiasco (Ti)
	1	1	1	1	2	II	Viconago (Italia)
	1	1					Meggen (LU)
1		1	1		1	I	Bündner-Oberland
17	18	35	38	29	67	10	

Aus obiger Uebersicht geht hervor, dass wir über 23 *Geschwisterschaften* mit insgesamt 35 *Trägern* von sicherer oder mutmasslicher *M. vera* verfügen, wovon 17 *männlich* und 18 *weiblich* sind.

Dieses *Geschlechtsverhältnis* von fast 1 : 1 weicht von dem durch van den Bosch (1957) für Holland festgestellten (23 : 8 = ca. 3 : 1) ganz erheblich ab und ebenso auch von den damit ungefähr übereinstimmenden Werten von Penrose in England und Komai in Japan. Der Fehler der zu kleinen Zahl lässt diesen Unterschied nicht erklären; dass unter den merkmalsfreien Geschwistern unseres Beobachtungsguts 38 männliche 29 weiblichen gegenüberstehen, weicht von 1 : 1 nicht signifikant ab.[20]

In unsern 23 Geschwisterschaften figurieren 15 Mal nur je ein Merkmalsträger, 6 Mal deren zwei und je 1 Mal deren drei bzw. fünf Die Zahlen der merkmalsfreien Geschwister sind ausgeglichener, indem wir es hier nur 5 Mal mit einem, 6 Mal mit zwei, 2 Mal mit drei, 5 Mal mit vier, 2 Mal mit sechs und 1 Mal mit acht gesunden bzw. nicht mit M. vera behafteten Geschwistern zu tun haben. Die *durchschnittliche Kinderzahl* unserer 23 Geschwisterschaften beläuft sich auf 4,4.

Eine *elterliche Konsanguinität* liess sich 10 Mal dh. in 43,5% in diesem Beobachtungsgut mit M. vera feststellen.

In 2 Fällen handelte es sich zwar nur um eine entfernte Blutsverwandtschaft der Eltern, nämlich im IV.-V. kanonischen Grad, der sonst nur in wenigen Statistiken mitberücksichtigt wird.

Vetternehen I. und II. Grades figurieren nur je 3, dh. in je 13% darunter; ausserdem eine Vetternehe I.-II. Grades, was dem II.-III. kanonischen Grad entspricht.

In *Holland* fand van den Bosch (1957), der allerdings seine Mikrocephalie-Familien 6-8 Generationen weit zurück verfolgte, 70,58% elterliche Konsanguinität und 23,52% Vetternehen I. Grades.

Die von mir in die Humangenetik eingeführte *kanonische Bezeichnung der Konsanguinitätsgrade* erlaubt auch eine übersichtliche Angabe bei Generationsunterschieden. Sie hat aber den Nachteil, die in ihrer Auswirkung durchschnittlich doppelt so verhängnisvollen *Vater- Tochter-Inzeste* nicht von den *Geschwister-Inzesten* zu unterscheiden; jene gefährden jedes 8te daraus hervorgehende Kind, diese jedoch bloss jedes 16te.

Unter einer Konsanguinität I. Grades stellt man sich eine Verbindung zwischen Geschwistern vor, da man eine solche zwischen Geschwisterkindern als II. und zwischen Geschwisterenkeln als III. kanonischen Grades bezeichnet.

Zu unterst auf unserer Uebersichtstabelle haben wir eine Konsanguinität I. Grades angegeben, die einen *Vater-Tochter-Inzest* betrifft, aus dem zwei Kinder, wovon eines mit M. vera, hervorgingen. Van den Bosch (1957) fand einen Mikrocephalen als

[20] Für dieses Verhältnis berechnet sich das χ^2 auf 1,290, während es für das unserer Merkmalsträger (17 männliche: 18 weiblichen) 0,614 beträgt. Diese und die nachfolgenden Berechnungen bei Anwendung der Geschwistermethode verdanke ich Herrn Dipl. Math. Jos. Kälin, Zürich.

Produkt eines *Inzestes* zwischen *Bruder und Schwester*. Solche Beobachtungen zeugen in hohem Masse für die Bedingtheit der M. vera durch *einfach-rezessive Mntationen.*

Der Umstand freilich, dass meine systematische Erfassung möglichst vieler *Inzeste mit Folgen* bisher erst einen Fall von M. vera ergab, spricht gegen eine stärkere Verbreitung eines solchen spezifischen Gens.

Die *Frequenz des Gens für M. vera* ist in der *Schweiz* schwierig zu ermitteln, da lange nicht alle im mittleren Alter stehenden Fälle asyliert sind. Sie scheint hierzulande beträchtlich geringer zu sein als in *Schweden*, wo sie nach den Berechnungen von Böök zwischen 1/162 und 1/230 liegt. In *Holland* konnte sie durch van den Bosch für die im Alter zwischen 5 und 5 Jahren dort so gut wie sämtlich asylierten Fälle von M. mit weitestgehender Sicherheit auf 1/477 für die Gesamtbevölkerung und auf durchschnittlich 1/45 für die 8 ausgesprochenen *Isolate* bestimmt werden.
Dieser Autor fand aber insgesamt bloss 31 Fälle von M. vera. Nimmt man an, es seien ihm mit den unter 5 Jahre alten Merkmalsträgern ca. 19 Fälle entgangen, sodass in Holland total 50 lebende Mikrocephale vorkämen, so würde das auf die rund 10 Millionen Niederländer bloss eine Frequenz der M. vera von 1:200.000 ausmachen.

In der *Schweiz* leben von den von mir eruierten 35 Fällen mit M. vera zZt. nur noch 18 Auch die genaueste weitere Nachforschung dürfte diese Zahl kaum höher als auf 50 anwachsen lassen, was für die gesamte Schweizer Bevölkerung (rund 5 Millionen) eine Häufigkeit der M. vera von ca. 1:100.000 ergäbe. Sehr wahrscheinlich ist die Häufigkeit der M. vera bei uns wesentlich geringer und ungefähr von der gleichen Grössenordnung wie in Holland.

Das Verhältnis der mit M. vera behafteten zu den davon freien Geschwistern beträgt 35:67 dh. rund 1:2. Bei Anwendung der *Weinbergschen Geschwistermethode* ergibt sich für das Verhältnis der Behafteten zu sämtlichen Geschwistern der Wert von $24{,}2\% \pm 6{,}2\%$, als eine *sehr weitgehende Annäherung* an die *theoretische Rezessivenhäufigkeit von* 25%.

Die Annahme eines *einfach-rezessiven Erbgangs der M. vera* ist somit auf Grund unseres Beobachtungsgutes gerechtfertigt, obgleich es erheblich kleiner als das von Komai und Mitarbeitern in Japan gewonnene ist.

So erwünscht eine solche Bestätigung des Erbmodus der M. vera sein mag, sehen wir doch darin nicht das wesentlichste Ergebnis unserer Sammelforschung über Mikrocephalia vera. *Eugenisch* von weit grösserer Bedeutung ist die Feststellung, dass die Eltern unserer Probanden, dh. die als sichere *Heterozygoten* für M. vera zu betrachtenden Personen *nur ganz ausnahmsweise* eine *verminderte Intelligenz* oder gar einen leichten Grad von *Schwachsinn* aufwiesen und auch nur verhältnismässig selten einen verringerten Kopfumfang. Unter den Geschwistern unserer Träger von M. vera fanden sich nur 8 Schwachsinnige und zwar 4 Debile mit normalem und einer mit zu kleinem Kopfumfang, ferner 1 Imbezille und 1 Idiot.

In unserem Schweizer Beobachtungsgut kommt die von Böök, Schut u. Reed (1955) entdeckte *Kennzeichnung der mutmasslichen Heterozygoten* deutlich, obgleich bei den Eltern etwas weniger ausgeprägt, zum Ausdruck; auch sind unter den Probandengeschwistern weniger Schwachsinnige und Beschränkte, als solche mit zu kleinen

Köpfen festzustellen. Man wird indessen künftig sowohl die debilen, als die mit zu kleinen Köpfen ausgestatteten Geschwister unserer Probanden besonders im Auge behalten müssen, da sie meist heiratsfähig sind und die Anlage weiterverbreiten.

Wir haben im Verlauf unserer Sammelforschung der Schweizerfälle von M. den bestimmten Eindruck erhalten, dass die einfach-rezessiv vererbte *Mikrocephalia vera weitaus die häufigste Form der M.* darstellt.

Zu den häufigsten *Begleitscheinungen* der M. vera gehören bei unseren Probanden Komplikationen mit *Epilepsie.* Diese kann sich in grossen Anfällen, aber auch bloss in Aequivalenten (Absenzen etc.) äussern oder in zeitweisen *Erregungszuständen* — oft mit starker Tendenz zu Aggressionen —, die auch ohne epileptiforme Erscheinungen auftreten können. Zustände von *allgemeiner Spastizität* kommen vor, jedoch eher selten, sodass wir sie nicht wie Böök, Schut u. Reed als eigentlich pathognomonisch anerkennen können. Diese Autoren verzeichnen unter ihren 8 Fällen von M. vera nicht weniger als 7 Mal spastische Symptome, worunter 5 Mal *allgemeine Spastizität* und 1 Mal allgemeine *Rigidität,* doch nur in einem einzigen Fall eine Neigung zu Krampfanfällen; sämtliche ihrer 8 Merkmalsträger werden als *zwergwüchsig* aufgeführt. Auch wir haben meist einen *Minderwuchs,* jedoch nur ein einziges Mal einen *Zwergwuchs* gefunden, gelegentlich aber auch bei schwerst Mikrocephalen, wie zB. bei dem in Fig. 5 u. 6 dargestellten Probanden, *überdurchschnittliche Körpergrössen.* Vielleicht sind solche Verschiedenheiten Ausdruck einer *Heterogenie* der *M. vera.*

Abgesehen von einem einzigen Fall von M. vera mit einer angeborenen *Encephalocele* zeigten unsere Merkmalsträger *keine Symptome von Dysraphie.* Auch fand sich in ihren Familien keine überdurchschnittliche Belastung mit infantilen Cerebrallähmungen, genuinen Epilepsien, Hirntumoren, Phakomatosen, Heredo-Ataxien und anderen Systemaffektionen des Zentralnervensystems, ferner mit Psychosen und Psychopathien, dagegen eine deutliche Häufung von *Oligophrenien ohne M.* in den *Seitenlinien,* sowie — namentlich in einigen Sippen — eine gewisse Häufung von äusseren Missbildungen, die zT. den Charakter von Stigmen tragen.

Aus den in der Literatur niedergelegten Erfahrungen geht hervor, dass die *Hydrocephalie,* weit mehr als die *Mikrocephalie,* mit *Spaltbildungen* bzw. *mangelhaftem Verschluss im Bereiche des Zentralnervensystems* verbunden ist, aber sehr viel häufiger als die M. auf *exogener Basis* entsteht. Unsere obigen Ergebnisse stimmen damit überein und beweisen, dass die *Mikrocephalie* selbst wenn sie *zusammen mit anderweitigen Hirnaffektionen* auftritt, also nicht mehr als M. vera bezeichnet werden kann, in erster Linie von Erbfaktoren und zwar fast immer von *einfach-rezessiven Genen* abhängt.

II) Unsere *zweite Gruppe* umfasst jene Fälle von M. die *keine Geschwister* hatten bei denen — mit einer Ausnahme — das Merkmal weniger hochgradig und typisch ausgebildet ist, sodass man dabei nicht so sicher auf eine M. vera schliessen kann. Den *Sonderfall* der schwer idiotischen und hochgradig *mikrocephalen* sowie *zwergwüchsigen* Probandin Si. Elsa, die auch ein *einziges Kind* ist, haben wir als mutmassliche M. vera in unsere erste Gruppe (s. Uebersichtstabelle) aufgenommen. Andererseits wurde der aus Mutten in der Nähe des Safientales unter den dortigen Fällen be-

schriebene leichte Mikrocephale aus einer Vetternehe I. Grades nicht als genügend sichere M. vera aufgefasst und, da auch er ein *einziges Kind* betrifft, zu dieser zweiten Gruppe gezählt. Sein *Kopfumfang* beträgt 48 cm und der seiner beiden Eltern auch nur 52 cm; seine *Mutter* ist ausserdem *imbezill.*

Solche Fälle von *ausgesprochenem Schwachsinn aber nur leichter Verkleinerung des Hirnschädels* sind häufig als Ausdruck *einfach-rezessiver Gene* festzustellen. Sie können — wie zB. in der oben erwähnten, von Grebe erforschten Sippe — zusammen mit Fällen von stärker ausgeprägter M. auftreten. Vermutlich haben wir es dabei mit *besonderen Genen* (Mutationen) zu tun, die sich unter dem Einfluss des jeweiligen genotypischen Milieus und vielleicht auch der intrauterinen Umwelt variabler auswirken als das gewöhnliche Gen für M. vera. Ob unsere in dieser zweiten Gruppe eingereihten sporadischen Fälle von M. dem Begriff der *Mikrocephalia spuria* von Giacomini entsprechen, ist ebenso fraglich wie dieser Begriff selbst, umsomehr als wir bei diesen Fällen überhaupt keine autoptischen Kontrollen zur Verfügung haben.

III. Eine mögliche *M. spuria* besteht in jener besonderen Sippe, in welcher der eine von *zwei Vettern I. Grades* eine *Idiotie mit leichterer M.* und der andere eine *Hydrocephalie* mit Schwachsinn aufweist.

Aehnliches gilt für jene Urner Sippe mit sehr wahrscheinlich *einfach-rezessiv* vererbter, durch *Taubstummheit* komplizierter *Idiotie*, in der eines der beiden Geschwisterprobanden deutlich, wennauch nicht hochgradig *mikrocephal* befunden wurde. Der hier in Betracht kommende Erbfaktor scheint besonders variable Auswirkungen zu haben.

IV. Unsere *vierte Gruppe* umfasst nur eine einzelne Geschwisterschaft, in der zwei gesunde Eltern Vettern II. Grades sind und nach den eingehenden klinischen Beobachtungen der Zürcher Universitätskinderklinik an 3 dort längere Zeit behandelten Kindern dieser Familie die Diagnose einer *diffusen Sklerose* verbunden mit *Mikrocephalie* gestellt wurde. Hier könnte es sich um eine *Mikrocephalie combinata* im Sinne von Giacomini handeln, wenn sich anatomisch neben echter M. noch die mutmasslich vorhandenen anderweitigen pathologischen Prozesse gezeigt hätten. Eine Autopsie liess sich aber gerade hier nicht erreichen.

Wir sind uns darüber klar, wie schwierig die Fälle dieser unserer II. u. III. Gruppe anhand rein klinischer und dazu grossenteils allzu spärlicher Befunde zu beurteilen sind. Die festgestellten genetischen Daten fordern aber dazu auf, künftig etwas mehr auf mögliche erbbiologische Zusammenhänge zwischen solchen Symptomen und Symptomkomplexen zu achten und sie in ihrem weiteren Verlauf zu verfolgen. Die Notwendigkeit einer *vermehrten Zusammenarbeit* nicht nur der *Kliniker* mit den *Anatomen*, sondern auch mit den noch am ehesten auf langfristige Beobachtungen eingestellten *Erbpathologen* wird hier als vordringliche Aufgabe fühlbar.

Die der vorliegenden Arbeit zugrundeliegenden Forschungen konnten mit Unterstützung der *Julius Klaus-Stiftung für Vererbungsforschung, Sozialanthropologie und Rassenhygiene, Zürich*, ausgeführt werden, was hiemit bestens verdankt wird.

Zusammenfassung

Nach den Ergebnissen der Literatur ist die « Mikrocephalie » — besser *Mikrencephalie* — ein *pathogenetisch* verschiedenartiges und oft *ungeklärtes Syndrom.* Seine *Aetiologie* kann rein *exogen* sein, ist aber — weniger nach den noch unzulänglichen Erfahrungen an *Zwillingen*, als denen der *Familienforschung* — sehr oft *hereditär* im Sinne *monomerer Rezessivität.*

Der klinisch und anatomisch umschriebene Begriff der *Mikrocephalie vera* entspricht dieser *einfach-rezessiv vererbten Form.*

Das vorgelegte Beobachtungsgut wird in 4 Gruppen eingeteilt:

Gruppe I umfasst 35 Fälle von gesicherter oder doch sehr wahrscheinlicher *M. vera* in 23 Geschwisterschaften. Die Diagnosen werden grösstenteils durch *klinische Daten* und *Lichtbilder*, sowie in 4 Fällen durch *autoptische Befunde* dokumentiert; in dreien davon sind die Gehirne unter Leitung von Hirnanatomen wie C. v. Monakow, M. Minkowski und E. Grünthal genauestens untersucht und zum Gegenstand ausführlicher Publikationen gemacht worden.

Die *Geschlechtsproportion* beträgt fast 1:1, da auf 17 männliche 18 weibliche Träger von *M. vera* kommen. Sie weicht also von der in *Japan* gefundenen *Sex Ratio* von 2:1 und noch mehr von der in *England* und *Holland* festgestellten ab.

Bei Anwendung der *Weinbergschen Geschwistermethode* auf unsere weitgehend durchforschte, *auslesefreie Serie* ergibt sich ein Verhältnis von 24,2% ± 6,2%, entspricht somit sehr weitgehend der theoretischen Erwartung bei Annahme *einfacher Rezessivität.*

Eine *elterliche Konsanguinität* liess sich nur in 10 Familien (43,5%) nachweisen, obwohl 2 mal auch der IV.-V. kanon. Grad mitberücksichtigt wurde und ein Drittel unserer Probanden aus Isolaten stammen. *Vetternehen I. und II. Grades* kommen nur je 3 (zusammen 26%) vor; ausserdem 1 *Vater-Tochter-Inzest.*

Die häufigsten *Komplikationen* unserer Fälle von M. vera waren *epilepsieartige* Anfälle und *Erregungszustände* mit aggressiven Tendenzen. Abgesehen von 1 Fall mit *Encephalocele* traten Dysraphien nirgends in den Vordergrund; ebensowenig Hirntumoren, Phakomatosen und andere Systemaffektionen des ZNS, Stoffwechselkrankheiten und Missbildungen. Auch besteht weder damit, noch mit Psychosen eine überdurchschnittliche Belastung der betreffenden Sippen.

Die zum Syndrom der M. vera gerechnete *allgemeine Spastizität* liess sich nur in einer Minderzahl unserer Fälle feststellen, was auf die Möglichkeit einer *Heterogenie* hinweist, da andere Autoren dieses Symptom fast konstant vorfanden. Die *Häufigkeit der M. vera* ist für die Schweiz schwer zu bestimmen, da lange nicht alle Patienten je in eine Klinik oder Pflegeanstalt gelangen; auch sterben weit überdurchschnittlich viele Mikrocephale schon im frühen Kindesalter, da das entsprechende Gen offenbar zu den semiletalen Erbfaktoren gehört.

Wachstum und *Lebensdauer* können selbst bei hochgradig Mikrocephalen normal sein, doch ist *Minderwüchsigkeit* die Regel, eigentlicher *Zwergwuchs* dagegen selten.

Bei den *Geschwistern* mancher unserer Probanden bestätigt sich die Erfahrung aus der Literatur, dass eine auffällig grosse Zahl davon einen meist leichteren Grad von *Schwachsinn*, oft aber nicht immer, verbunden mit *verringertem Kopfumfang* aufweist; bei den *Probandeneltern* — den sicheren Heterozygoten — haben wir jedoch nur ausnahmsweise Schwachsinn oder auch nur Beschränktheit und auch nicht oft einen reduzierten Kopfumfang feststellen können, obgleich wir seit 1943 darnach fahndeten. Eine körperliche und geistige Normalität schliesst das latente Bestehen einer Erbanlage zu Mikrocephalie keineswegs aus, was für die *eugenische Beratung* wichtig ist.

Adresse der Autors: a Prof. Dr. med. E. Hanhart, Ascona (Ti), Schweia

Literatur - Verzeichnis

Aeby, Chr.: Ueber das Verhältnis d. Mikrocephalie z. Atavismus. Ferd. Enke, Stuttgt. (1878).

Allan, W., Herndon, N., Dudley, Fl.: Some examples of the inheritance of mental deficiency: Apparently Sex-Linked Idiocy and Microcephaly. American Journ. of Ment. Def., Vol. XLVIII, 4 (1944).

Benda, C. E.: Microcephaly. Amer. J. Psychiat., 97:1135-1146 (1941).

Bernstein: Microcephalic people sometimes called « pinheads ». J. Hered., 13 (1922).

Bogdan, Andrew: Microcephaly with chorioretinopathy, cerebral calcification and internal hydrocephalus. Proc. Roy. Soc. Med., 44, 225-226 (1951).

Böök, J. A.: The incidence of congenital diseases and defects in a South Swedish population. Acta Genet. and Stat. Med. 1930.

Böök, J. A., Schut, J. W., Reed, S.C.: A clinical and genetical study of Mikrocephaly. Americ. Journ. of Ment. Def., Vol. 57,4 (1953).

Bosch, Van den, J.: Mikrocephale Kinder aus Verwandtenehen. Ned. T. Geneesk. 99, 3773 (1955).

— Microcephaly in the Netherlands. Proceedings of the First Intern. Congress of Human Genetics, Copenhagen (1956) S. 398-402.

Bradel, C.: Zur Kenntnis erblicher neuroektodermaler Dysplasien. Familiäre Mikro (hydro) cephalie u. Melanose mit weiteren Verbildungen. Diss. Berlin 1942.

Brander, T.: Microcephalus u. Tetraplegie bei einem Kinde nach Kohlenmonoxyd-Vergiftung d. Mutter während d. Schwangerschaft. Acta Paediatrica, Vol. XXVIII, I. (MCMXL).

Brenner, W.: Zur Frage der Erblichkeit von Mikrocephalie und Hydrocephalie. Z. menschl. Vererbgs.-u. Konstit. lehre, 30, 375-402 (1951).

Chiari: Ueber einen Fall von Mikrogyrie bei einem 13 monatl. Kinde. Ebenda Bd. 14 1879, S. 21.

— Encephalie bei einem 6jährig. Mädchen. Jahrb. f. Kinderkrankh. Bd. 15 1880. S. 323.

Clark, F.H.: Anatomical basis of hereditary hydrocephalus in the house mouse. Anat. Rec., 58, 225-233 (1934).

Curtius, F.: Kongenitaler partieller Riesenwuchs mit endokrinen Störungen. Dtsch. Arch. klin. Med. 147 (1925) 310.

Dahlberg, G.: Mathematical Methods for Population Genetics. Basel, (1948).

Dannenberger: Die Microcephalenfamilie Becker in Bürgel, Sommers Klin. f. psychiatr. u. nerv. Krankh., B. 7 (1912).

Dunn, L. C.: The effect of isolates on the frequency of a rare human gene. Proc. Nat. Acad., 33. (1947).

Fanconi, G.: Familiäre infantile perniziosaartige Anämie. Jb. f. Kinderheilkunde (1927) Bd. 65, S. 257.

Feremutsch, Kurt: Das Grosshirn einer Mikrocephalia vera. Mschr. Psychiat. Neurol. 129, Nr. 1-3 (1955).

Franceschetti, A. et Klein, D.: Oxycephalie chez trois paires de jumeaux unvittellins associée dans un des cas à une Cutis frontis gyrata. (Clin. Opthalmol., Univ., Genéve) Acta Genet. med. (Roma) L., 48-66. 1952.

Fürstenheim: Verh. Ges. phys. Anthrop. (1929) 41.

Gedda, L.: Studio dei Gemelli. Edizione Orizzonte Medico, Roma (1951).

Giacomini: I cervelli dei mikrocefali. Giornale d.R.A. di Med. di Torino. 1890.

— Contributo allo studio della mikrocefalia. Atti della Accad. d. Med. di Torino. Bd. 6.
— Una mikrocefalia. Osserver. anat. et anthrop. Torino. 1896.
— Familienbefunde bei letalen Anomalien der Körperform (Roma, A.Ge.Mc.Ge. III, 1, 93-110 (1954).
GILLMAN, GILBERT and SPENCE: A preliminary report on hydrocephalus, spina bifida and other congenital anomalies in the rat produced by trypan blue. South Afr. Journ. Med. Sc. Nr. 13 (1948).
GLASS, S. J.: Dwarfism associated with microcephalic idiocy and renal rickets. J. Clin. Endocrinol., 4-47-53 (1944).
GOLDSTEIN, L.: Radiogenic microcephaly. Arch. Neur. Psych., 102-115 (1929).
— and MURPHY, D.P.: Etiology of the ill-health in children born after maternal pelvic irradiation. Pt. 2. Defective children born after post-conception pelvic irradiation. Am. J. Roentgenol., 22, 322-331 (1929).
GOTTI, DEMOS: Problemi patogenetici nel decorso clinico della microcefalia. Aggiorn. pediatr. (Roma), 3, 185-191 (1952).
GREBE, H.: Beitrag zur familiären Mikrocephalie. Zschr. f. Menschl. Vererb. u. Konst. Lehre, B. 24, 4. (1940).
— Erbliche und nicht erbliche Anencephalie. Fol. hered. et path. Pavia 2, 99-114 (1953).
— Gene und Phänokopien in der Aetiologie menschlicher Missbildungen (Roma, A.Ge.Mc.Ge., Vol. III Mai 1954).
— Die Ursachen frühkindlicher Hirnschäden. Med. Klin. J., 50, 2 (1955).
— Mikrocephalie als diagnostisches und ätiologisches Problem. Vortrag a.d. Dt. Anthropol. Kongress Homo 5 (1955) 2.-4. Heft.
GREENFIELD, J.G. and WOLFSOHN, J.M.: Microcephalia vera. Arch. Neurol. & Psychiat., 33: 1296-1316 (1935).
GREGG, N.M.: Congenital cataract following German measles in the mother. J. Opht. Soc. Australia, 3: 35-46 (1941).
GYSI, P.: Erbbiologische Bestandesaufnahme einer abgelegenen Bündner Walsergemeinde. Diss. Zürich (1951).
HALLERVORDEN, J.: Ueber diffuse symmetrische Kalkablagerungen bei einem Krankheitsbild mit mikrocephalie und Meningocephalitis. Arch. f. Psychiat. u. Ztschr. f. Neurol. 184: 7: 579-600 (1950).
HALPERIN, S. L.: Three Pedigrees of Microcephaly. J. Hered. XXXV, 7 (1944).
HANHART, E.: Ergebnisse der Erforschung von Erbkrankheiten und Missbildungen in der Schweiz. Arch. Jul. Klaus-Stiftg. B. XVII, 3/4 (1943).
— Aspects Théoriques et Pratiques de la Génétique Humaine. Premier Congrès Internat. d'Anthropologie Différentielle (Royaumont, 1950).
— Zur Mendelistischen Auswortung einer 33 Jahre langen Erforschung von Isolaten. Instituto Greg. Mendel, Roma (1956).
— E.: Sull'Eziologia del Mongoloidismo in base a 72 nnove osservazioni di casi familiari. Annuario Accadem. Istit. G. Mendel, Roma (1958) Conferenza tenuta a Roma 1957.
HILTY, O.: Geschichte u. Gehirn d. 49 jährg. Mikrocephalin Cäcilia Gravelli. Diss. Zürich, 1906.
HIRVENSALO, M.: Ueber röntgenogene fetale Mikrocephalie. Acta Paediatr. XXI (1937).
JACOB, H.: Eine Gruppe familiärer Mikro- u. Mikrencephalie. Ztschr. Neur. u. Psychiat. 156: 4 (1936).
JERVIS, GEORGE, A.: Microcephaly with extensive calcium deposits and demyelination. J. of Neuropath., 13, 318-329 (1954).
KASS, A.: Congenital hydrocephalus in a newborn infant-epidemic hepatitis in the mother in the second-third month of pregnancy. Acta paediatr. (Stockholm) 40, 239-248 (1951).
KAPPERS, A. J.: Ein mikrocephaler Schädel. Beitr. z. Path. Anat. u. z. Allg. Path., 107: 199-218 (1942).
KARPLUS: Variation und Vererbung am Zentralnervensystem, Bl. Wien: Franz Deuticke (1921).
KLEIN, D., BERSOT, H. u. BORLE, A.: Hydrocéphalie familiale avec manifestation concordante chez deux jumeaux univitellins. Confinia neurol. (Basel) 13, 158-160 (1953).
KOMAI, TAKU: Genetic Studies of Human Microcephaly. Jap. Acad. V. 29. 5. (1953).
KÜRBITZ, W.: Microcephalie und Schwachsinn. Arch. f. Psychiat., 94: (1931).
LAFON, R., GROS, C. u. ENJALBERT, J.-M.: Les hydrocéphalies latentes en psychiatrie. Revue neur. 82, 435-437 (1950).
LARSON, C.A.: Hydrocephalus and incomplete fusion of fetal clefts. Report on a kindred Amer. J. Hum. Gen., 6 (1954).

LAUBENTHAL, F. u. HALLERVORDEN, J. Ueber ein Geschwisterpaar mit einer eigenartigen frühkindlichen Hirnerkrankung nebst Mikrocephalie und über seine Sippe. Arch. f. Psychiat. u. Nervenkrankh. 111: 712-741 (1940).

MARCHAND: Beschreibung dreier mikrocephaler Gehirne nebst Vorstudien zur Anatomie der Mikrocephalie. Nova acta d. kaiserl. Leop. Carol. D. Akad. d. Naturforscher. Bd. 53,3. Halle, 1889.

MINGAZZINI: Il cervello in relazione con i fenomeni psichici (nei Microcephali, pag. 136). Torino 1895.

— Beiträge z. klinisch-anatomischen Studium d. Mikrocephalie. Monatsschr. f. Psych. u. neurol. Bd. VII. 1902.

MINKOWSKI, M.: Sur les altérations de l'écorce cérébrale dans quelques cas de microcéphalie. Arch. Suisse de Neurol. et de Psychiat. Vol. 76, Zürich (1955) Orell Füssli.

MONTESANO, Ueber einen Fall von Mikrocephalie. Z. jugendl. Schwachsinn, 1, (1906).

MURPHY, D. P., SHIRLOCK, M.E. and DOLL, E.A.: Microcephaly following maternal irradiation for the interruption of pregnancy. Am. J. Roentgenol., 48: 356-359 (1942).

— Congenital Malformations. Philadelphia (1947).

— Congenital Malformations, 2nd ed. J.P. Lippincott Co. Philadelphia-London-Montreal. 127 p. 1940.

NEEL, J.V., KODANI, M., BREWER, R. and ANDERSON, R.C.: The incidence of consanguineous matings in Japan, etc. Am. J. Hum. Genet., 1, 156-178 (1949).

OSTERTAG, B.: Grundzüge d. Entwicklung u. Fehlentwicklung. Die formbestimmenden Faktoren. Handb. d. Spez. Pathol. Anatomie u. Histologie Die Einzelformen d. Verbildungen (einschl. Syringomyelie) Handb. d. Spez. Pathol. Anat. u. Hist. (1955).

— Die systematische Einordnung d. Verbildungen des ZNS u. ihre Bedeutung f.d. Konstitutionsforschung. Sonderdruck a.d. Verhandl. d. Deutschen Ges.f.Pathol. 39. Tag. 1955.

PENNYBACKER, J.: Obstructive hydrocephalus. Ann. Roy. Coll. Surg. 12, 51-62 (1953).

PENROSE, L.S.: A clinical and genetic study of 1280 cases of mental defect. Med. Res. Council Spec. Report Nr. 229, London, 159 p. 1938.

— Some genetical problems in mental deficiency. J. Med. Sci. 84 (1938).

— Familial data on 144 cases of anencephalie, spina bifida and congenital hydrocephalie (Ann. Eugen. 13, 1946).

PILCZ: Ein weiterer Beitrag zur Lehre von der Mikrocephalie nebst zusammenfassendem Bericht über die Erfolge der Kraniektomie bei der Mikrocephalie. Jb. Psychiatr., 18 (1899).

PLUMMER, G.: Anomalies occurring in children exposed in utero to the atomic bombs in Hirosima. Pediatrics, 10, 687-693 (1952).

POLMAN, A.: Anencephaly, spina bifida and hydrocephaly. A contribution to our knowledge of the causal genesis of congenital malformations. Genetica ('s-Gravenhage) 25, 29-78 (1950).

RUSSELL, D.S.: Observations on the pathology of hydrocephalus. Med. Res. Council. Spec. Rep. Ser. Nr. 265, London: 1949, VI.138 S.

RUTTNER, FRIEDR.: Beitrag zum Erbbild der Mikrocephalie. Sonderdr. « D. Erbarzt » Bd. 12, H.7/8 (1944).

SCHULE: Morphologische Erläuterung eines mikrocephalen Gehirns. Arch. f. Anthropologie. Bd. 5. 1872.

SNYDER, H. L.: Grundlagen der Vererbung, Lehrb. d. allg. Genetik, Herausgeb. W. Lehmann, 1955. Verlag Alfr. Metzner, Frankfurt a.M.-Berlin.

SPENCER, W.G.: Microcephaly in two sisters, children of first cousins, exhibited shortly after craniectomy. Proc. Roy. Soc. Med. 13 (1920).

STRINGARIS: Mikrenkephalie. Ein Beitrag zur Lehre und Kasuistik der Missbildungen. Frankf. Z. Path. 37 (1929).

THELANDER, H.E. and GOEBEL, G.: Microcephaly as a complication of pneumococcic meningitis. Am.J.Dis. Child. 77: 642-646 (1949).

TRAMER, M.: Studien zur Rindenstruktur und Oberflächengrösse des Gehirns der 49jähr. Mikrocephalin Cäcilia Gr. Arb. aus d. Hirnanatom. Inst. Zürich, 9 (1914).

VIRCHOW, R.: Verhandlungen d. phys.-med. Gesellschaft. Würzburg. II. 1857 S. 167 u. Ges. Abt. 1855, S. 998.

— Zur patholog. Anatomie d. Gehirns. Heterotopie d. grauen Substanz. Virchow's Archiv. Bd. 38 1867 S. 138.

Vogt, C.: Ueber die Mikrokephalen oder Affenmenschen. Arch. f. Anthrop. 2 (1867).

VOGT, H.: Ueber die Anatomie, das Wesen u. die Entstehung mikrocephaler Missbildungen, Verlag J.F. Bergmann, Wiesbaden, 1905.

WATANABE, T.: Ueber einen Fall von Mikrocephalie. Mitt. med. Fak. Tokyo 28, 77 (1921).

WHITNEY, E. A.: A microcephalic family. Eugenics, 3: 104-106 (1930).
ZAPPERT, J.: Ueber röntgenogene fœtale Mikrozephalie. Arch. Kinderheilk. 80 34-50 (1927).
ZIMMER, K.: Ueber familiäres Auftreten von Hydrocephalus. Geburtsh. u. Frauenheilk., 12, 447-451 (1952).
ZIMMERMANN, K.: Eine neue Mutation der Hausmaus: « hydrocephalus » Z. ind. Abst.-u. Vererbgsl., 64, 176-180 (1933).
ZVEREV, A. F. und Bachtijarov, V.A.: Zum Problem der Morphologie der angeborenen Encephalocelen. Arch. Pat., 12, H. 4, 80-85 (1950) (Russisch).
ZWAN, A. VAN DER: Over de genese van anencephalie, rhachischisis posterior en anterior Diss. Groningen 1940.

RIASSUNTO

Secondo i risultati finora pubblicati nella letteratura, la *microcefalia* — o meglio *micrencefalia* — è una *sindrome* a patogenesi differente e spesso non sufficientemente chiara.

Le esperienze presso gemelli mono — o dizigotici, per quanto ancora insufficienti, depongono piuttosto a favore di un'eziologia ereditaria come anche e soprattutto le ricerche genealogiche.

Ciò che si chiama *microcefalia vera* può essere considerato coincidere con la forma *ereditaria* ed essere trasmessa come unità *semplice recessiva.*

Le nostre osservazioni personali possono essere suddivise nei quattro gruppi seguenti:

Gruppo I, molto più largo e importante questo gruppo abbraccia 35 casi in 23 fratrie, verificati come appartenenti o molto probabilmente appartenenti alla cosidetta *microcefalia vera.* Fra questi casi, documentati con dei rapporti clinici e fotografie, figurano anche quelli della scuola di C. v. Monakow e di M. Minkowski, come pure di E. Grünthal. Essi pertanto vengono esaminati con i metodi moderni dell'anatomia del cervello.

La proporzione fra i portatori di *M. vera* di sesso maschile e di sesso femminile è all'incirca di 1:1, e pertanto non dimostra l'eccesso di microcefalia maschile segnalato altrove.

L'applicazione del metodo di Weinberg a questa serie non selezionata conduce a una percentuale di 24,2 ±6,2 di portatori del carattere; ciò corrisponde pressapoco all'attesa teorica, cioè al quarto mendeliano supponendo la recessività semplice del presunto gene.

Una consanguineità fra i due genitori fino al IV-V grado canonico non fu riscontrata che in 10 delle nostre 23 famiglie (34,5%), benchè un terzo di esse derivi da popolazioni isolate da secoli. I matrimoni fra cugini germani o nati da germani si riscontrano ciascuno tre volte. Inoltre vi è un caso d'incesto fra padre e figlia.

Le *complicazioni* più numerose nei nostri casi di *M. vera* sono degli *accessi di epilessia* e di *stati maniacali* con tendenze aggressive. A parte un solo caso di encefalocele non si trovano dei sintomi disrafici; neppure — presso i pazienti e le loro famiglie — si riscontrano dei tumori cerebrali, delle facomatosi nè altre affezioni nervose sistematiche, nè delle malattie e anomalie del metabolismo, nè accumulo di malformazioni, nè idiozia mongoloide. Lo stesso può dirsi delle psicosi.

La *spasticità generale,* considerata peraltro come un sintomo regolare nel quadro della *M. vera,* non si riscontrava che in una minoranza dei nostri casi. Non è impossibile che la presenza o l'assenza di questo carattere particolare rappresenti l'espressione fenotipica di un'eterogenia della nostra sindrome.

In Svizzera un numero considerevole di *M. vera* non fu mai ricoverato; un altro grande numero muore in giovane età essendo evidentemente il gene rispettivo semi-letale. Per queste ragioni torna difficile di calcolare la sua frequenza. Soltanto qualcuno dei microcefali raggiunge un'età avanzata. La maggioranza dimostra degli arresti dell'accrescimento, ma raramente un vero nanismo.

Siamo in grado di confermare l'esperienza, compiuta altrove, che un considerevole numero di fratelli e sorelle dei nostri microcefali hanno una circonferenza della testa inferiore ai limiti della norma; deviazione che spesso, ma non sempre, è accompagnata da un'oligofrenia più o meno leggera. È probabile che queste persone siano dei portatori del gene in metà dose. Ad ogni modo dobbiamo rilevare che relativamente pochi dei genitori dei nostri microcefali veri, cioè dei sicuri eterozigoti, qualora si ammetta un'eredità semplice recessiva, dimostrano dei deficit intellettuali oppure delle teste troppo piccole. La normalità psichica e fisica di una persona non esclude dunque che essa non possa essere conduttrice della tara latente, cioè di un gene specifico recessivo, il quale in duplice dose

condiziona la microcefalia vera. La profilassi eugenica non è dunque ancora molto facile.

Gli altri nostri tre gruppi si riferiscono a dei casi di microcefalia piuttosto secondaria e perciò isolati. Su uno stipite vi è rapporto di un caso siffatto con un caso di idrocefalia. In un altro stipite con sordo-mutismo e idiozia apparentemente di eredità recessiva semplice. In una terza famiglia con quattro fratelli e sorelle colpiti da sclerosi cerebrale diffusa una microcefalia molto netta complica questa rara malattia che sembra anche dipendere in questo caso da un gene specifico semplice recessivo ma particolare.

RÉSUMÉ

D'après les résultats publiés jusqu'à présent dans la littérature, la *microcéphalie* — ou mieux *micrencéphalie* — est un *syndrome* de pathogenèse différente et souvent ne pas suffisamment clarifié.

Les experiences chez des jumeaux mono- ou dizygotes, bien qu'encore insuffisantes, parlent plutôt en faveur d'une étiologie héréditaire comme surtout aussi les investigations de familles avec recherches généalogiques.

Ce que l'on appelle *microcéphalia vera* peut être considérée identique avec cette forme *héréditaire* et transmise comme unité *simple-récessive.*

Nos propres observations peuvent être divisées dans les quatre groupes suivantes:

Groupe I, de beaucoup le plus large et important, embrasse 35 cas dans 23 fratries, vérifiés ou très problablement appartenants à ce que l'on appelle la *microcéphalie vera.* Parmi ces cas, documentés par des rapports cliniques et des photos, figurent aussi ceux de l'école de C. v. Monakow et de M. Minkowski, ainsi que de E. Grünthal. Ils sont examiné donc avec les méthodes modernes de l'anatomie du cerveau.

La proportion entre les porteurs de M. vera de sexe mâle et de sexe féminin est presque 1:1, ne montrant pas alors l'eccès de microcéphaliques mâles trouvé ailleurs.

L'application de la *méthode de Weinberg* à cette série non séléctionée donne un pourcentage de 24,2 ± 6,2 de porteurs du caractère; il corréspond presque avec l'expectation i.e. le quart mendélien en supposant la recéssivité simple du géne présomptif.

Une consanguinité entre les deux parents allant jusqu'au IV/V degré Canonique ne fut trouvé que dans 10 de nos 23 familles (34,5%), quoique un tiers d'entre elles soit originaire de populations isolées depuis des siècles. Les marriages entre cousins germains et issus de germains s'y trouvent 3 fois chacun. En outre il y à un cas d'inceste entre père et fille.

Les *complications* les plus nombreuses dans nos cas de M. vera sont des *accès d'épilépsie et* des *états maniacs* avec tendances agréssives. A part d'un seul cas *d'encéphalocèle* il ne se trouvaient pas de symptômes dysraphiques; non plus — ni chez les patients ni dans leurs familles — des tumeurs cérébrales, des phacomatoses ni d'autres affections systématisées nerveuses, ni des maladies et anomalies du métabolisme ni des malformations accumulées, ni d'idiotie mongoloide. Le même vaut pour les psychoses.

La *spasticité générale,* regardée ailleurs comme un symptôme régulier dans l'ensemble de la M. vera, ne se trouvait que dans une minorité de nos cas. Il n'est pas impossible que la présence ou l'absence de ce trait particulier soit l'expression phénotypique d'une *hétérogénie* de notre syndrome.

En Suisse un nombre considérable de M. vera n'est jamais asilé; un autre grand nombre meurt jeune, le géne réspéctif étant évidemment semi-léthal. Pour ces raisons il est difficile de calculer sa fréquence. Seulement quelques uns des microcéphales survivent à un âge avancé. La plupart montre des arrêts de croissance, mais rarement un vrai nanisme.

Nous pouvons confirmer l'expérience, faite

ailleurs, qu'un assez grand nombre de frères et sœurs de nos microcéphales ont une circonférence de la tête au dessous des limites de la norme; deviation qui est souvent — mais nullement toujours — accompagné d'une oligophrénie plus ou moins légère. Il est probable que ces personnes soient des porteurs du géne en demi-dose. Toutefois nous devons relever que relativement peu des parents de nos microcéphales vrais, c'est à dire les hétérozygotes sûres, si l'on admet une hérédité simple-récéssive, montrent des défauts intellectuels ou des têtes trop petites. La normalité psychique et physique d'une personne n'exclue donc pas qu'elle ne soit conductrice de la tare latente, i.e. d'un géne spécifique récéssif, conditionnant en double dose la microcéphalie vraie. La prophylaxie eugénique n'est donc pas encore très facile.

Nos trois autres groupes se rapportent à des cas de microcéphalie plutôt secondaire et pour cette raison isolés. Dans *une* souche il y a une relation d'un tel cas avec un cas *d'hydrocéphalie*. Dans une autre souche avec *surdi-mutité et idiotie*, apparemment simple-récéssives, une patiente est en outre nettement microcéphale. Dans une troisième famille avec quatre frères et sœurs atteints de *sclérose cérébrale diffuse* une microcéphalie très nette complique cette maladie rare qui semble aussi dépendre ici d'un gène spécifique simple récéssif mais particulier.

SUMMARY

According to the results found in literature *Microcephaly* — better *Micrencephaly* — is a syndrom with a very *heterogenous pathogenesis* which often remains unclarified. Its *etiology, though* occasionally purely exogenous, seems to be mostly hereditary in the sense of monomeric recessivity, as the experiences, so far rather scanty, of research in families and in twins show.

The so-called *Microcephalia vera* is to be considered identical with this *mono-recessive form.*

Our data may be divided in four groups:

Group I comprises 35 cases of verified or almost sure M. vera in 23 sibships. The diagnosis are mainly assured by clinical data and photos and in 4 cases by post mortems, 3 of them having been most carefully examined under the guidance of brain-anatomists like C. v. Monakow, M. Minkowsky and E. Grünthal whose publications in detail are referred to here. The *Sex-Ratio* in our cases (17 male and 18 female) is practically 1:1, therefore deviating considerably from that found in *Japan* and even more from that found in *England* and in *Holland.*

The application of *Weinberg's sib-Method* to our thoroughly studied, non-selected series gives the percentage of 24,2 ± 6,2 largely corresponding with the theoretical expectation for the assumption of simple recessivity.

A parental consanquinity was only found in 10 families though even the IV. - V. Canonical degree was also considered twice and though about a third of our patients originate from isolates. The number of I. and II. cousin-marriages occur but three times each (together 26%). Further, 1 case of *incest* between *father and daughter is described.*

The main *complications* in our cases of M. vera are *epileptic fits* and fits of excitement with aggressive tendencies. An *encephalocele* was found only once and other states of dysraphy nowhere prevailed; neither did cerebral tumors, phacomatosis and other systematised nervous affections, as well as mongoloid idiocy, disturbances of metabolism and somatic malformations. Also psychoses were not above the average in the kinships concerned.

General spasticity, a symptom found regularly in their cases by other authors was only met with in a minority of our cases. Possibly there may exist *heterogenity* in M. vera, which phenotipically manifests itself by the presence or absence of general spasticity.

Since in Switzerland by far not all cases of M. are interned, the frequency of M. vera is difficult to ascertain. About half of our patients died in early childhood and maybe many die through abortions, the gene involved being *semilethal.*

Growth and *life-span* can rarely be normal even in high-grade microcephalic idiots. Most of them, however, are undersized, exceptionally real dwarfs.

Among the non microcephalic sibs of our patients we found a considerable number of feebleminded and bordeline cases, showing — but not always — a lessened head-circumference. In the parents of our microcephalics, however, only exceptionally an intellectual deficiency was stated, more frequently as a matter of fact a lessened head-circumference. The very heterozygotes are not at all always characterised physically and mentally or even in one respect.

Our three other groups seem to refer to a secondary microcephaly and therefore are restricted to isolated cases. In one kinship a microcephalic boy is first cousin of an idiot with *hydrocephaly.* In another kinship with apparently simple recessive deaf-mutism and idiocy one patient shows microcephaly. In a third family with four sibs of clincally diagnosed cases of *diffuse cerebral sclerosis* each affected member was also microcephalic; here we have to deal probably — as the parents are II. cousins — with a particular specific simple recessive gene.