

Originalarbeiten · Original Investigations · Travaux originaux

Aus dem Anthropologischen Institut der Universität Freiburg i. Br. (Direktor: Prof. Dr. Dr. H. BATTSCH) und der Universitäts-Kinderklinik Freiburg i. Br. (Direktor: Prof. Dr. W. KÜNZER)

Bericht über vier Trisomien 18 und ein Trisomie-18-Mosaik*

Von

U. WOLF, H. REINWEIN und RENATE SCHRÖTER**

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 20. November 1964)

Detailed clinical and cytological information on four trisomy 18 cases and one trisomy 18 mosaic is given. All patients were females. Within the families, no additional cases were detected. The patients, including the mosaic case (92% trisomic cells in the blood-culture), showed all the typical features of the syndrome. Some anomalies were observed which apparently are rather rare features of the syndrome (hare-lip and cleft-palate — 2 cases —; syndactyly of one hand — 1 case —; tracheoesophageal fistula — 1 case).

Cytological and dermatoglyphic findings are described.

Die Autoren berichten über vier Trisomien 18 und ein Trisomie-18-Mosaik. Die fünf Patienten waren weiblich. In der Familienanamnese waren keine Hinweise für die Verursachung der Trisomien erkennbar. Klinisch-pathologisch zeigen die Patienten alle typischen Merkmale der Trisomie; auch der Mosaikfall (92% trisome Zellen im Blut) unterscheidet sich in seinen Merkmalen nicht von dem üblichen Bild. Einige seltenere Mißbildungen sind beobachtet worden (Spaltbildung des Oberkiefers — 2 Fälle —; Syndaktylie an einer Hand — 1 Fall —; Oesophagotracheal-Fistel — 1 Fall).

Cytogenetische Daten und Hautleistenbefunde werden beschrieben.

A. Einleitung

Seit der Erstbeschreibung der Trisomie 18 (EDWARDS et al. 1960; PÁTAU et al. 1960) ist bis Januar 1964 über insgesamt 101 Fälle (Sammelstatistik bei WEBER et al. 1964) berichtet worden. Inzwischen sind weitere Fälle hinzugekommen (Übersichten z. B. bei ROHDE et al. 1964; NAUJOKS u. CARRASCO 1964).

Schon die ersten Beschreibungen ließen ein sehr charakteristisches klinisches Bild erkennen, das von den späteren Untersuchern immer wieder bestätigt gefunden wurde. Die fast sterotype Kombination von wenigen spezifischen Merkmalen gestattet dem erfahrenen Beobachter die Verdachtsdiagnose einer Trisomie 18. Zu diesen Merkmalen zählen: eine abnorme Flexionshaltung der Finger, charakteristische Deformierung und tiefer Ansatz der Ohrmuscheln, Mikrognathie, Häufung von Bogenmustern auf den Fingerbeeren. Zu diesen typischen Merkmalen treten in wechselnder Häufigkeit noch andere Mißbildungen hinzu.

Dem vollausgebildeten klinischen Status entspricht im Regelfall eine vollständige Trisomie eines Chromosoms der E-Gruppe (Nr. 18). Einige Abweichungen

* Mit Unterstützung durch das Bundesministerium für Wissenschaftliche Forschung.

** Wesentliche Teile der vorliegenden Arbeit werden von Fräulein RENATE SCHRÖTER als Dissertation der Medizinischen Fakultät der Universität Freiburg i. Br. vorgelegt.

von dieser Regel sind beschrieben worden: Partialtrisomien (z. B. CRAWFURD 1961; GUSTAVSON et al. 1962), Mosaikfälle (WEISS et al. 1962; KOULISCHER et al. 1963; WARKANY et al. 1964); auch wurde das typische klinische Bild bei solchen Fällen gefunden, die einen normalen diploiden Chromosomenstatus zeigten (BURKS u. SINKFORD 1964; SHAW, zit. bei ROHDE et al. 1964; MARSCH et al. 1964).

Einer gewissen Variabilität des klinischen Bildes läßt sich somit auch eine Variabilität des cyto-genetischen Befundes gegenüberstellen. Ob eine Beziehung besteht zwischen der klinischen und der cyto-genetischen Variabilität, läßt sich an Hand der bislang vorliegenden Arbeiten über dieses Syndrom noch nicht sagen. Nicht zuletzt ist dieser unbefriedigende Zustand zurückzuführen auf die unterschiedlich intensive Untersuchung der bislang beobachteten Fälle. Vergleichbare Daten sind nur zu gewinnen aus subtiler Kasuistik, die auf möglichst einheitlichen Beobachtungskriterien fußt. Bei dieser Sachlage schien es uns angebracht, fünf Fälle von Trisomie 18 aus dem Untersuchungsgut des Anthropologischen Instituts der Universität Freiburg i. Br. kasuistisch darzustellen.

B. Klinische und pathologisch-anatomische Kasuistik

Im Rahmen von routinemäßigen Chromosomenanalysen für die klinische Diagnose wurden von uns in einem Zeitraum von 22 Monaten 200 Fälle mit Mißbildungen aus dem Raum Südbaden untersucht. Unter diesen fanden sich innerhalb weniger Wochen vier Fälle von Trisomie 18; ein fünfter kam 8 Monate später zur Beobachtung.

Die Mißbildungen Neugeborener aus dem südbadischen Raum werden von uns nicht auslesefrei erfaßt. Die zur Untersuchung kommenden Fälle sind vielmehr als eine Gelegenheitsstichprobe anzusehen, deren Erfassung insbesondere abhängig ist von bestimmten Vorkenntnissen und dem Interesse der Ärzte, bei denen diese Fälle zur Beobachtung kommen.

Die anamnestischen und klinischen Daten unserer fünf Fälle von Trisomie 18 sind in Tabelle 1 zusammengefaßt und weiter unten beschrieben.

Tabelle 2 gibt die pathologisch-anatomischen Befunde wieder.

Fallbeschreibung

Fall 1. Corinna F., geb. 10. 4. 1964, verst. 11. 7. 1964 (Gewebekultur-Nr. 313). Stationäre Aufnahme des Frühgeborenen am 2. Lebenstag in der Universitäts-Kinderklinik Freiburg i. Br. (11/986) wegen Lebensschwäche, Vitium cordis und multiplen Mißbildungen.

F.A.: 23jährige Eltern, nicht verwandt, gesund. Keine Mißbildungen oder Zwillinge in der Verwandtschaft. 2. Schwangerschaft, keine Aborte. Zweijährige Schwester gesund. L. M. 21. 6. 1963, normaler Schwangerschaftsverlauf, keine Medikamente, keine Röntgenexposition. Geburt ohne Komplikationen 10 Tage nach e. T., Geburtsgewicht 2300 g, Länge 44,5 cm.

Status: Weibliche Frühgeburt (2300 g, 44,5 cm Länge, 33 cm Kopfumfang) mit graucyanotischer Hautfarbe und geringem Fettpolster. Adduktion der Extremitäten in Ellbogen und Kniegelenken. Äußerliche Gesichtsmißbildungen: Mikrognathie, Furche der Oberlippe, Atresie des rechten äußeren Gehörganges, auriculäre Anhänge rechts, Hypoplasie und tiefer Ansatz der linken Ohrmuschel; Flexion der Finger beiderseits, wobei der Zeigefinger über dem Mittelfinger liegt. Ulnare Deviation des Mittel-, Ring- und Kleinfingers. Verkürzung beider Großzehen mit Dorsalflexion. Hypoplasie der Zehennägel. Häutige Syndaktylie zwischen 2. und 3. sowie 4. und 5. Zehe beiderseits. Behaarung der Stirn, angedeutete Lidptose, geringe Reaktion auf äußere Reize, vermindertter Saugreflex. Lautes systolisches Geräusch über der Herz-basis, hebender Spitzenstoß, kurzes Sternum, Abduktionshemmung in beiden Hüftgelenken.

Diagnose: Vitium cordis congenitum mit multiplen Mißbildungen (Verdacht auf Trisomie 18).

Befunde: Röntgenologisch: Lungenstauung, vorwiegend linksseitige Herzvergrößerung und Brachybasophalangie beider Großzehen. EKG: Zeichen der Rechtshypertrophie.



Abb. 1. Kopfaufnahmen der Patienten. Anordnung von links nach rechts und von oben nach unten in der Reihenfolge unserer Fälle 1—4. Spaltbildung der Oberlippe (Fall 3), Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (Fall 4)

Verlauf: Schlechtes Gedeihen bei Sondenernährung, trotz Sauerstoffzufuhr grau-cyanotische Hautfarbe. Zunehmende Dyspnoe mit intercostalen Retraktionen. Colidyspepsie (O 128). Exitus letalis am 67. Lebenstag durch Herz- und Kreislaufversagen.

Fall 2. Beate J., geb. 25. 5. 1964, verst. 11. 7. 1964 (Gewebekultur-Nr. 332). Stationäre Aufnahme in der Universitäts-Kinderklinik Freiburg i. Br. (11/1421) am 2. Lebenstag wegen Vitium cordis und weiteren Mißbildungen.

F.A.: Die 40jährige Mutter erhielt seit Februar 1963 täglich 10 mg Cortison und alle 2 Wochen 50 mg Percorten bis zum 7. Monat der Schwangerschaft wegen Morbus Addison. Vorher war die Gravidität nicht erkannt worden(!). Röntgenaufnahme des Thorax im Januar 1964. — 5. Schwangerschaft. Das dritte Kind, ein jetzt zehnjähriger Junge, hatte eine Gaumenspalte, das vierte Kind wurde wegen Pylorusstenose operiert. Sonst keine Mißbildungen in der Familie bekannt. Keine Aborte, keine Zwillinge. Vermehrtes Fruchtwasser (Hydramnion?), Geburtsverlauf unkompliziert.

Status: Weibliche Frühgeburt (2300 g, 48 cm Länge, 31 cm Kopfumfang) in mäßigem AZ, Acrocyanose, vermehrte Behaarung an Rücken, Stirn und Extremitäten. Auffallend schrilles Schreien. Äußere Mißbildungen: Mikrognathie, Mikrostomie, tief ansetzende Ohrmuscheln

mit mangelnder Differenzierung, häutige Syndaktylie zwischen 2. und 3. Finger rechts, Pes equinovarus beiderseits mit Verkürzung der Großzehen, hypoplastische Zehennägel. Flexionshaltung der Finger beiderseits, wobei die Zeigefinger über den Mittelfingern sowie die Kleinfinger über den Ringfingern liegen. Vierfingerfurche beiderseits. Lautes systolisches Geräusch über der Herzbasis, kurzes Sternum. Vermehrter Opistotonus.

Diagnose: Verdacht auf Trisomie 18.

Befunde: Röntgenologisch: Lungenstauung, erhebliche Herzvergrößerung. — Brachybasophalangie beider Großzehen, ulnare Deviation der Phalangen III—V beiderseits. EKG: Überdrehter Rechtstyp, Hypertrophiezeichen des rechten Vorhofs und Ventrikels.

Verlauf: Schlechtes Gedeihen, kein Verschwinden der Cyanose nach Sauerstoff. Geistig wirkt das Kind retardiert, es reagiert kaum auf äußere Reize. Therapie: Digitalis, Antibiotica. Zunehmende Herzinsuffizienz, interkurrente Colidyspepsie (O 128). Exitus letalis am 48. Tag infolge Herz- und Kreislaufversagen.

Fall 3. Martina W., geb. 12. 3. 1964, verst. 13. 7. 1964 (Gewebekultur-Nr. 368). Stationäre Aufnahme in der Städtischen Kinderklinik Villingen/Schw. (Chefarzt Dr. BERTECKEN) (Aufn.-Nr. 64/297) nach Geburt wegen Verdachtes auf angeborenen Herzfehler und Lebensschwäche.

F.A.: Der 37jährige Vater und die 38jährige Mutter sind gesund, nicht blutsverwandt.

7. Schwangerschaft, 5 Geschwister sind gesund, 2 Brüder besuchen Hilfsschule. Die 6. Schwangerschaft war ein Abort (3. Monat). Keine Mißbildungen oder Zwillinge in der Familie. L. M. 8. 7. 1963, e. T. 8. 4. 1964. Kindsbewegungen wurden am Ende der Gravidität schwächer als



Abb. 2. Totalaufnahmen der Patienten 1—4. Anordnung wie Abb. 1

bei den früheren empfunden. Keine Medikamente, keine Röntgenexposition. Hydramnion, kleine Placenta.

Status: Weibliche Frühgeburt mit Zeichen der Unreife (1750 g, 42 cm Länge und 31,5 cm Kopfumfang), Acrocyanose. Äußere Mißbildungen: Mikrognathie, tiefer Ansatz der Ohren mit geringer Differenzierung der Ohrmuscheln, Einkerbung der Oberlippe median, Mikrostomie, hoher Gaumen, ausladendes Hinterhaupt, angedeuteter Spitzfuß rechts. Flexionshaltung der



Abb. 3. Typische Haltung der Finger der Patienten 1—4. Anordnung wie Abb. 1

Finger beiderseits mit 2. über 3. und 5. über 4. Finger, Klinodaktylie, Hypoplasie der Fingernägel, Verkürzung der Großzehen, weit offene Fontanelle. — Beugung der Extremitäten in den Ellbogen- und Kniegelenken, eingeschränkte Abduktion in den Hüftgelenken. Bogenmuster auf allen Fingerbeeren. Krächzendes Schreien. Lautes systolisches Geräusch über der Herzbasis.

Diagnose: Vitium cordis congenitum, multiple Mißbildungen der Extremitäten und des Gesichtes (Verdacht auf Trisomie 18).

Befunde: Röntgenologisch: Vermehrte Lungendurchblutung, linksseitige Herzvergrößerung. Verdacht auf Zwerchfellhernie. Linksseitig Knochendefekt im Bereich des Os frontale und parietale.

Verlauf: Schlechtes Gedeihen bei Sondenernährung. Zunehmende Herzinsuffizienz, fehlende Zeichen einer geistigen Entwicklung. Erhöhter Muskeltonus mit Adduktion der Extremitäten. Exitus letalis am 124. Tag infolge Herzinsuffizienz.

Fall 4. Iris Elisabeth H., geb. 30. 6. 1964, verst. 1. 7. 1964 (Gewebekultur-Nr. 369). Stationäre Aufnahme am Tage der Geburt wegen multipler Mißbildungen des Gesichtes, Vitium cordis und Lebensschwäche in der Kinderklinik Villingen/Schw. (Chefarzt Dr. BETTECKEN) (Aufn.-Nr. 64/801).

F.A.: Vater 23 Jahre, Mutter 26 Jahre alt, gesund. 1. Schwangerschaft, normaler Verlauf. Vorzeitige Geburt, Fruchtwasser nicht vermehrt. Geburtsgewicht 2320 g. Keine Mißbildungen oder Zwillinge in der Familie.

Status: Weibliche Frühgeburt (2320 g, 44 cm Länge, 35 cm Kopfumfang) Dyspnoe. Ausgeprägte Gesichtsmißbildungen: Vogelartiges Profil, Mikrognathie, breite rechtsseitige Lippen-Kiefer-Gaumenspalte. Atresie des rechten äußeren Gehörganges, Aplasie der rechten Ohrmuschel, rudimentäre Auricularbürtel vor dem Ohrrest gelegen, hypoplastische, tief ansetzende linke Ohrmuschel, flache breite Nasenwurzel. — Flexion der Finger beiderseits, 2. über 3. Finger gelegen. Hypoplastische Fingernägel. Verkürzung beider Großzehen. Herz buckel, systolisches Geräusch parasternal rechts.

Diagnose: Vitium cordis congenitum, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte sowie Mißbildungen des Ohres (Verdacht auf Trisomie 18).

Befunde: Postmortal erhaltene Röntgenaufnahmen ergaben: Dextrokardie, erhebliche ulnare Deviation der Phalangen III—V beiderseits in den Grundgelenken; punktförmige Verkalkungen im Bereich der proximalen Femurepiphyphen und der Ileosacralgelenke beiderseits.

Verlauf: Therapie: Sauerstoff, Digitalis. Zunehmende Verschlechterung. Exitus letalis unter dem Bilde der Ateminsuffizienz und des Herzversagens im Alter von 18 Std.

Fall 5. Maria Elke H., geb. 13. 12. 1964, verst. 16. 12. 1964 (Gewebekultur-Nr. 510). Stationäre Aufnahme am 2. Lebenstag in der Universitäts-Kinderklinik Freiburg i. Br. (11/3404) wegen Lebensschwäche bei Vitium cordis.



Abb. 4. Röntgenaufnahme der linken Hand (Fall 3). Ulnare Deviation der Phalangen II—IV, Klinodaktylie



Abb. 5. Röntgenaufnahme der Füße (Fall 2), Pes equinovarus beiderseits, Verkürzung der Großzehen beiderseits mit Brachybasophalangie

Tabelle 1. *Anamnestiche und klinische Befunde*

	Fall-Nr.				
	1	2	3	4	5
Alter der Mutter (Jahre)	23	40	38	26	33
Alter des Vaters (Jahre)	23	45	37	23	30
Schwangerschaftsdauer (Wochen)	42	35	35	40	42
Geburtsgewicht (g)	2300	2300	1750	2320	1850
Geschlecht	wbl.	wbl.	wbl.	wbl.	wbl.
Zahl der Schwangerschaft	2.	5.	7.	1.	2.
Aborte	—	—	1	—	—
Alter bis Exitus let. (Tage)	66	48	124	1	3
Hydramnion	—	+	+	—	+
Tiefsitzende deformierte Ohren (Abb. 1)	+	+	+	+	+
Aplasie des äußeren Ohres (Abb. 1)	+ re.	—	—	+ re.	—
Mikrognathie (Abb. 1)	+	+	+	+	+
Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (Abb. 1)	(+)	—	(+)	+	—
Prominentes Occiput (Abb. 1)	+	+	+	+	+
Hypertelorismus (Abb. 1)	+	+	+	+	+
Vitium cordis	+	+	+	+	+
Gedeihstörung	+	+	+	?	?
Hypertonus der Muskulatur	+	+	+	+	+
Vermehrte Lanugobehaarung	+	+	+	+	+
Kurzes Sternum	(+)	+	+	+	+
Schmales Becken	+	+	+	+	+
Flexionsstellung der Finger (Abb. 3)	+	+	+	+	+
Syndaktylie, Hände (Abb. 3)	—	+	—	—	—
		(2/3 re.)			
Syndaktylie, Füße	+ (2/3, 4/5 bds.)	—	—	—	—
Hypoplasie der Großzehe (Abb. 5)	+	+	+	+	+
Hypoplasie der Nägel (Abb. 3)	+	(+)	+	+	+
2. über 3. Finger re. (Abb. 3)	—	+	+	+	+
li. (Abb. 3)	(+)	—	+	(+)	+
Pes equinovarus (Abb. 2, 5)	—	+	—	—	—
Ulnardeviation der Finger (Abb. 4)	+	+	+	+	+
Vierfingerfurche	?	+	?	+	?
Häufung von Bogenmustern	+	+	+	+	+

Anmerkung: Wir haben davon abgesehen, das üblicherweise aufgeführte Merkmal „mental retardation“ hier zu berücksichtigen, da es sich um ein Symptom mit diffuser, kaum definierbarer Bedeutung handelt, das zudem noch bei nur kurzer Lebensdauer nicht sicher erkennbar ist. Bei den Fällen 1—3 war zweifellos eine verzögerte geistige Entwicklung feststellbar.

F.A.: Vater (30 Jahre) gesund, Mutter (33 Jahre) beiderseits doppeltes Nierenbecken, nicht verwandt. 2. Schwangerschaft, 1,3 Jahre alte Schwester gesund. — L. M. 20. 1964, e. T. 27. 11. 1964, Schwangerschaftsverlauf normal, verminderte Kindsbewegungen. Keine Medikamente oder Röntgenexposition. Hydramnion, Placenta normal. Geburtsgewicht 1850 g.

Status: Weibliches Neugeborenes (45 cm Länge, 1850 g Gewicht) mit Zeichen der Unreife. Reduzierter EZ und AZ, langer schmaler Rumpf, Acrocyanose, Dyspnoe mit Retraktionen intercostal, Exsiccose. Große Schamlippen bedecken nicht die kleinen. Äußerliche Mißbildungen: Mikrognathie, tiefer Ansatz der Ohren, mangelhafte Differenzierung der Ohrmuscheln, prominentes Occiput, Hypertrichose, Herz buckel links sternal. Extremitäten adduziert und in den großen Gelenken gebeugt, Hypertonus der Muskulatur, Flexion der Finger. Kein Herzgeräusch, Leber zwei QF vergrößert.

Tabelle 2. *Pathologisch-anatomische Befunde*

	Fall-Nr.				
	1	2	3	4	5
<i>Herz- und Gefäßmißbildungen:</i>					
Ventrikelseptumdefekt	+	+	+	+	+
Ductus arteriosus apertus Botalli	+	+	+	+	+
Offenes Foramen ovale	+	+	—	—	+
Valvuläre Anomalien	+	+	—	—	+
Anomale Position von Aorta und Pulmonalis	+	+	+	—	+
Aortenisthmusstenose	(+)	(+)	(+)	+	—
<i>Magen-Darm-Lunge:</i>					
Oesophagusatresie	—	—	—	—	+
Oesophago-tracheal-Fistel	—	—	—	—	+
Zwerchfellhernie	—	—	+ li.	+ li.	+ li.
Malrotation (Mesocolon)	+	+	—	—	+
Hypertrophische Pylorusstenose	+	—	—	—	—
Anomale Leberlappung	—	+	—	+	+
Anomale Lungenlappung	+	+	—	—	+
<i>Urogenitaltrakt:</i>					
Hufeisenniere	+	—	+	+	—
Ureter duplex	—	—	(+)	(+)	+
Pelvis renalis duplex bilateralis	—	—	—	—	+
Nierencysten	+	+	—	—	—
Vaginalatresie	—	—	—	+	—
<i>Skelet:</i>					
Aplasie des Innenohres	(+)	—	—	(+)	—
Dysplasia epiphysialis punctata	—	—	—	+	—
Hypoplasie der Schädelbasis	(+) re.	—	—	—	—
Knochendefekt im Os parietale und Os frontale links	—	—	+	—	—

+ = vorhanden; — = fehlt; (+) = einseitig bzw. gering ausgebildet.

Diagnose: Verdacht auf Trisomie 18.

Befunde: Röntgenologisch: Vermehrte Lungendurchblutung, ausgedehnte Atelektasen in beiden Oberfeldern, Kardiomegalie, verkürztes Sternum, a.p. Durchmesser des Thorax vergrößert. Klinodaktylie beiderseits, ulnare Deviation der Phalangen III—V in den Grundgelenken. Mäßige Brachybasophalangie beider Großzehen, fehlende Verknöcherung der Endphalangen der 4. und 5. Zehen beiderseits.

Verlauf: Wegen der Exsiccose Dauertropfinfusion. Keine Ernährung oral oder mit Sonde. Blutiger Schleim in der Mundhöhle. Keine Besserung des klinischen Bildes trotz Sauerstoffbeatmung und Digitalisverabreichung. Exitus letalis unter dem Bild der Ateminsuffizienz und Herzversagen.

C. Cytogenetik

Methodik

Bei vier Fällen wurden Kulturen aus peripherem Blut und Bindegewebe angesetzt. Von Fall 4 konnte nur eine Bindegewebskultur angelegt werden, da uns dieser Fall erst p.m. bekannt wurde.

Peripheres Blut: Die Kultivierung und Präparation erfolgte variiert nach MOORHEAD et al. (1960). Dabei wurden Lufttrockenpräparate hergestellt, die mit Orcein gefärbt und mit Krönigs-Zement verschlossen wurden.

Bindegewebe wurde steril von der Fascia lata oder vom Bauchfell (p.m.) entnommen und nach WHITE (1954) unter perforiertem Zellophan in Eagles Medium (Eagle's MEM und 20% f.K.S.) angesetzt. Subkulturen wurden colchiziniert und nach hypotonischer Behandlung in 50%iger Essigsäure oder Methanol-Eisessig 3:1 fixiert. Die Weiterverarbeitung erfolgte entweder nach der Quetschtechnik oder nach dem Lufttrockenverfahren. Färbung mit Orcein.

Chromosomenbefunde

Bei den Fällen 1 und 3 wiesen die Zellen mit 46 Chromosomen keinen einheitlichen Chromosomensatz auf. Auch bei Fall 2 fand sich eine Anzahl von Zellen

Tabelle 3

Fall-Nr.	Peripheres Blut					Bindegewebe					
	< 46	46	47	> 47	zus.	< 46	46	47	> 47	zus.	
1	0	0	2	0	2*	1	2	17	0	20	
2	7E	2	3	50	0	55	0	7	49	1	57
	6E	0	5	0	0	5	0	1	0	0	1
					<u>60</u>					<u>58</u>	
3	0	0	20	0	20	1	1	26	0	28	
4						0	0	24	0	24	
5	0	0	9	0	9	1	0	23	1	25	

* Das Material war so schlecht, daß keine weiteren Mitosen analysiert werden konnten; eine zweite Blutentnahme war nicht möglich.

mit 46 Chromosomen, von denen der größere Teil 6 Chromosomen in der E-Gruppe aufwies (normaler Karyotyp), ein Teil dagegen 7 E-Chromosomen (Trisomie 18). Wir haben deshalb in der Tabelle die analysierten Mitosen nach der Anzahl der E-Chromosomen geordnet.

Hautleistenbefunde

Bei drei Probanden (Fall 1, 2 u. 5) konnten die Hautleistenbefunde ausführlich erhoben werden; bei den Fällen 3 und 4 war dies aus äußeren Gründen nicht möglich. Wir müssen uns deshalb darauf beschränken, für die Fälle 3 und 4 nur die Angabe zu machen, daß nach Lupensicht auf den Fingerbeeren und auch auf den Zehenbeeren vorwiegend Bogenmuster ausgebildet waren; Fall 4 hatte zudem auf beiden Händen eine Vierfingerfurche.

Die Befunde für die Fälle 1, 2 u. 5 sind im folgenden formelmäßig zusammengestellt worden; die Detailklarheit der Merkmale ist durch die Größenverhältnisse und Epidermisbeschaffenheit an den Händen und Füßen teilweise eingeschränkt.

Fall 1

Finger links: I II III IV V rechts: I II III IV V
Musterform: R ? B TB R R B B B B

II links: durch atypische Fingerhaltung maceriert; beidseitig erreicht Digitum V nicht die distale Gelenkfurche von IV.

Handflächen:

links: 11 (— 11) . 0 id 0 . 5 — t' (= fast t'') — 0 . 0 . 0 . 0 . VD
 rechts: 11 . x(7) . 7 . 5 — t' — 0/0 . 0 . 0 . 0 . VL
 beidseitig ✕ at'd nicht bestimmbar, beidseitig lange Fünffingerfurche.

Zehen links: I II III IV V rechts: I II III IV V
 Musterform: B B B B B B B B B B B

Zygodaktylien II/III und IV/V beidseits; Weitstand I/II rechts > links

Fußflächen: Thenar 1. 2. 3. Areal Hypothenar

links: (T) . 0 . 0 . 0 . 0 . 0

rechts: (0*) . 0 . 0 . 0 . 0 . T

beidseits verläuft der tibiale Radiant von d atypisch, wahrscheinlich nach 13, dabei die drei Areale distalwärts schließend.

Fall 2

Finger links: I II III IV V rechts: I II III IV V
 Musterform: U 7 B B B B B B R 20—U 10 R 12

Dig. III—IV rechts: Syndaktylie bei fehlender distaler Phalangenfurche.

Handflächen:

links: 11 . 0 . 7 . 5' — t' — 0/0 . 0 . 0 . 0 . 0

rechts: 11 (12) . — . 6 (5'') — (t'?) — (0/0) . 0 . 0 . — . 0

links: C- und B-Linie evtl. auch: 0 id 0; beidseits ✕ at'd nicht bestimmbar;

links: fast klassische VFF und Zweifingerfurche, rechts: VFF sowie Hypothenarfurche (F 8 nach I. M. DEBRUNNER).

Zehen links: I II III IV V rechts: I II III IV V
 Musterform: B B B B B B B B (B?) B B

Fußflächen: Thenar 1. 2. 3. Areal Hypothenar

links: 0_t* . D . 0 . 0 . 0 . ?

rechts: 0_t . D . 0 . 0 . 0 . ?

Hypothenaren und übrige Abschnitte nicht beurteilbar (feinkraus bis aplastisch); * = AC nach WILDER.

Fall 5

Finger links: I II III IV V rechts: I II III IV V
 Musterform: B B B B B B B B B B B

beiden Fingern III fehlte die distale Gelenkfurche, beiden Fingern IV die distale und mittlere Gelenkfurche, und beide Finger V wiesen nur eine etwas distal verzogene proximale Gelenkfurche auf.

Handflächen:

links: 11 . 9 . 7 . 3(2) — t — 0 . 0 . 0 . L . 0

rechts: 11 . 0 . 7 . 5 — tt'' — Lu(W?) . 0 . 0 . 0 . 0

beidseits ✕ at'd nicht bestimmbar; beidseits tiefe Furchen vom radialen zum ulnaren Handrand (Vierfingerfurchen?).

Zehen links: I II III IV V rechts: I II III IV V
 Musterform: B B B B B B B B B B B

Fußflächen: Thenar 1. 2. 3. Areal Hypothenar

links: 0_t* . — W — . 0 . 0

rechts: 0_t . — S(?) — . 0 . 0

beidseits Fusion des 1. und 2. Areals, rechts wahrscheinlich mit einer doppelzentrischen Wirbelfigur; die Leisten der mittleren und proximalen Sohlenabschnitte verliefen figurenfrei transversal; * BC nach WILDER.

Die Befunde sind, soweit sie mit den Angaben in der Literatur vergleichbar sind, als durchaus typisch für Trisomie 18 anzusehen, insbesondere in der Häufung

von Bogenmustern auf Finger- und Zehenbeeren und im plantaren Thenarmuster. Bemerkenswert erscheint, daß bei drei unserer fünf Probanden auch radialgerichtete Fingerbeerenmuster in den selteneren Lokalisationen I, V und III zu beobachten waren.

D. Diskussion

Da diese Arbeit nur ein Beitrag zur Kasuistik sein soll, haben wir davon abgesehen, eine Übersicht über die bisher vorhandenen Daten dieser Trisomie zu geben, wie sie ja aus jüngster Zeit zum Beispiel von ROHDE et al. (1964), WEBER et al. (1964) und NAUJOKS u. CARRASCO (1964) zusammengestellt wurde. Es sollen nur einige Besonderheiten der hier vorliegenden Fälle diskutiert werden.

Alter der Mütter

Das Alter der Mütter entspricht der von HECHT et al. (1963) beschriebenen bimodalen Verteilung: zwei Kinder (Fall 2 u. 3) haben ältere Mütter (40 bzw. 38 Jahre). Keines der fünf Elternpaare zeigt eine auffällige Chromosomenaberration; die Trisomie 18 bei den Kindern kann also nicht in Zusammenhang gebracht werden mit einer Chromosomenaberration bei den Eltern. Nach HECHT et al. (1963) nimmt das Risiko für die Geburt von Kindern mit Trisomie 18 mit dem mütterlichen Alter deutlich zu. Diese Zunahme wird ursächlich interpretiert im Sinne eines höheren Risikos für non-disjunction in Abhängigkeit vom Alter der Mutter. Die Fälle 2 und 3 dürften hier einzuordnen sein. Die Tatsache, daß bei Fall 2 keine vollständige Trisomie, sondern ein Mosaik zu beobachten war, bedarf einer zusätzlichen Interpretation, die wir an anderer Stelle geben werden.

Bei den Fällen mit jüngeren Müttern läßt sich zunächst an ein Zufallsereignis denken oder aber an eine familiäre Tendenz zur Fehlverteilung (genetic tendency to non-disjunction, HECHT et al. 1963).

Familiengeschichte

Die Familien der Fälle 1 und 4 weisen keine anamnestischen Besonderheiten auf. Bei Fall 2 hat ein Bruder der Patientin eine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte und ein anderer Bruder eine hypertrophische Pylorusstenose. Die Mutter wurde wegen Morbus Addison schon einige Zeit vor der Schwangerschaft, die zur Geburt des Kindes mit Trisomie 18 führte, mit Cortison behandelt; diese Behandlung wurde im 7. Schwangerschaftsmonat abgebrochen, da erst dann die Schwangerschaft festgestellt wurde(!). Bei den Geschwistern der Patientin wurden keine Chromosomenuntersuchungen durchgeführt. Bei Fall 3 fällt anamnestisch auf, daß die Mutter vor Geburt der Patientin einen Abortus hatte und die beiden ältesten Söhne geistig retardiert sind. Da beide Eltern einen normalen Chromosomensatz und im Bereich des Bevölkerungsdurchschnitts liegende Hautleistenbefunde aufweisen, läßt sich auch hier ein Zusammenhang zwischen diesen anamnestischen Daten und dem Auftreten einer Trisomie 18 nicht herstellen. Bei der Mutter von Fall 5 wurde ein doppeltes Nierenbecken beiderseits festgestellt, eine Anomalie, die auch die Patientin aufwies. Im Hautleistensystem treten bei der Mutter zwar gehäuft bogenähnliche Muster auf den Fingerbeeren auf, der Befund hält sich aber durchaus noch im Rahmen der Durchschnittsnorm.

Schwangerschaftsverlauf, Geburtsverlauf

Schwangerschaftsverlauf, Schwangerschaftsdauer und Geburtsverlauf nicht wesentlich außerhalb der Norm. Alle fünf Neugeborenen wiesen Zeichen der Unreife auf. Bei einer Schwangerschaftsdauer von je 42 Wochen betrug das Geburtsgewicht bei Fall 1 2300 g, bei Fall 5 1850 g. Fall 2, 3 und 5 hatten bei der Geburt vermehrtes Fruchtwasser (Hydramnion), bei Fall 3 fand sich außerdem eine auffallend kleine Placenta.

Geschlecht und Lebensdauer der Probanden

Alle fünf Patienten sind weiblich; damit verschiebt sich das *Geschlechtsverhältnis*, das zuletzt mit 1 ♂ : 3,2 ♀ (NAUJOKS u. CARRASCO 1964) angegeben war, noch weiter. In der Arbeit von WEBER et al. (1964) fehlt ein Hinweis auf die Geschlechterverteilung. Die *Lebensdauer* der hier beschriebenen Fälle lag zwischen einem Tag (Fall 4) und 124 Tagen (Fall 3). Nach WEBER et al. (1964) beträgt die Überlebenschance für den ersten Monat 70%. Dem entspricht auch die Lebensdauer unserer Patienten.

Klinische und pathologisch-anatomische Symptomatik

Bei unseren Fällen treten die *typischen Merkmale* in einer Häufigkeit auf, wie sie auch sonst angegeben wird (SMITH et al. 1962; GOTTLIEB et al. 1962; ROHDE et al. 1964; WEBER et al. 1964).

An *selteneren Anomalien* hatte eine unserer Patientinnen (Fall 4) eine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte. Fall 1 und 3 wiesen eine Furchung der Oberlippe auf (Abb. 1). Syndaktylie an einer Hand fand sich bei Fall 2 (Abb. 3). Fall 5 hatte eine Oesophagus-Atresie und eine Oesophagotracheal-Fistel. Dysplasia epiphysialis punctata (SILVERMAN 1961), wie wir sie bei Fall 4 beobachtet haben, ist in der Literatur bisher bei Trisomie 18 noch nicht beschrieben worden.

In der von uns eingesehenen Literatur beschrieben SMITH et al. (1962), GOTTLIEB et al. (1962) und HUSTINX et al. (1964) je einen Fall mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalte. SMITH und GOTTLIEB berichten außerdem von je einem Fall mit Syndaktylie an den Händen. Diese Mißbildung scheint wesentlich seltener zu sein als Syndaktylie an den Füßen. Eine Oesophagotracheal-Fistel beobachteten auch HOLMAN et al. (1963) bei einem Kind mit Trisomie 18, jedoch keine Oesophagus-Atresie.

Cytogenetische Befunde

Vier der hier aufgeführten Patienten wiesen in den von uns untersuchten Zellen den typischen Chromosomenbefund der Trisomie 18 auf. Eine Ausnahme bildet Fall 2, bei dem es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um ein Mosaik handelt: neben einer überwiegenden Mehrzahl trisomer Zellen war eine Minderzahl von Zellen mit normal diploidem Chromosomensatz vorhanden (im Blut ca. 8%). Die Tatsache, daß wir in der Fibroblastenkultur kaum noch Hinweise auf ein Mosaik fanden, könnte durch eine Selektion in vitro bedingt sein; es läßt sich jedoch nicht ausschließen, daß die Proportionsunterschiede im Blut gegenüber Fibroblasten real sind.

Aus der Literatur sind uns drei Mosaikfälle von Trisomie 18 bekannt, die alle höhere Anteile normaler Zellen aufweisen: WEISS et al. (1962) und WARKANY et al. (1964) fanden 20% normaler Zellen, KOULISCHER et al. (1963) 36%.

Das klinische Bild des von uns beschriebenen Mosaikfalles unterscheidet sich nicht wesentlich von den vier anderen Fällen einer Trisomie 18. Auch WEISS et al. (1962) und KOULISCHER et al. (1963) hatten ein voll ausgeprägtes klinisches Bild beobachtet. Nur WARKANY'S Fall unterscheidet sich erheblich, allerdings nicht im Sinne einer Milderung der Symptomatik, sondern im Sinne einer Andersartigkeit des klinischen Bildes. Die Hypothese, daß Mosaikfälle eine klinisch mildere Form der voll ausgeprägten Trisomie zeigen, kann somit nicht gestützt werden.

Auf die Patienten 3 und 4 hat uns Herr Dr. med. F. BETTECKEN, Chefarzt am Städtischen Kinderkrankenhaus Villingen/Schw., aufmerksam gemacht und uns bei der Untersuchung der Patienten und deren Familien unterstützt. Die pathologisch-anatomischen Untersuchungen wurden bei Fall 1, 2 und 5 von Professor Dr. H. ZOLLINGER, Direktor des Pathologischen Instituts der Universität Freiburg i. Br., bei Fall 3 und 4 von Professor Dr. H. RÜBSAAMEN, Direktor des Pathologischen Instituts am Städtischen Krankenhaus Singen a. H., ausgeführt.

Wir möchten diesen Herren unseren herzlichen Dank für ihre Bemühungen und die freundliche Überlassung ihrer Befunde sagen.

Literatur

- BURKS, J. L., and S. SINKFORD: Clinical Trisomy E Syndrome (16—18): A Cytogenetic Enigma. *Clin. Pediat.* **3**, 233—35 (1964).
- CRAWFURD, M. d'A.: Multiple Congenital Anomaly associated with an extra autosome. *Lancet* **1961/II**, 22—24.
- EDWARDS, J. H., D. G. HARNDEN, A. H. CAMERON, V. M. CROSSE, and O. H. WOLFF: A new trisomic syndrome. *Lancet* **1960/I**, 787—790.
- GOTTLIEB, M. J., C. HIRSCHHORN, H. COOPER, L. STRAUSS, and H. L. HODES: Trisomy 17 Syndrome: Report of 3 Cases and a Review of the Literature. *Amer. J. Med.* **33**, 763 (1962).
- GUSTAVSON, K. H., B. HAYBERG, S. C. FINLEY, and W. H. FINLEY: An apparently identical extra autosome in two severely retarded sisters with multiple malformations. *Cytogenetics* **1**, 32—41 (1962).
- HECHT, F., J. S. BRYANT, A. G. MOTULSKY, and E. R. GIBLETT: The No. 17—18 (E) trisomy syndrome. *J. Pediatrics* **4**, 605—621 (1963).
- HOLMAN, G. H., B. ERKMAN, D. L. ZACHARIAS, and H. F. KOCH: The 18-trisomy syndrome — two new clinical variants. *New Engl. J. Med.* **268**, 982—988 (1963).
- HUSTINX, T. W. J., P. J. A. RUYSS, G. B. A. STOELINGA, and J. C. H. M. WJFFELS: Het syndroom met drie chromosomen 17—18 (17—18 of E₁ Trisomie). *Maandschr. Kinder-geneesk.* **32**, 655—672 (1964).
- KOULISCHER, L., S. PELC, and O. PERIER: A case of trisomy 18 mosaicism. *Lancet* **1963/II**, 945—946.
- MARSCH, W., A. GROPP u. H. W. ROTHAUWE: Chromosomenanomalien bei Mißbildungssyndromen (sog. D- und E-Trisomie-Syndrom). *Virchows Arch. path. Anat.* **338**, 111—129 (1964).
- MOORHEAD, P. S., P. C. NOWELL, W. J. MELLMAN, D. M. BATIPPS, and D. A. HUNGERFORD: Chromosome Preparations of Leucocytes Cultured from Human Peripheral Blood. *Exp. Cell Res.* **20**, 613—616 (1960).
- NAUJOKS, H., u. E. D. CARRASCO: Mißbildungen beim Neugeborenen und Trisomie 17—18. *Gynaecologica (Basel)* **157**, 329—342 (1964).
- PÁTAU, K., D. W. SMITH, E. THERMAN, S. L. INHORN and H. P. WAGNER: Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome. *Lancet* **1960/I**, 790—793.
- ROHDE, R. A., J. E. HODGEMAN, and R. S. CLEVELAND: Multiple congenital anomalies in the E₁-trisomy (group 16—18) syndrome. *Pediatrics* **33**, 258—270 (1964).
- SHAW, M. W.: zit. bei ROHDE, R. A., J. E. HODGEMAN, and R. S. CLEVELAND: Multiple congenital anomalies in the E₁-trisomy (group 16—18) syndrome. *Pediatrics* **33**, 266 (1964).

- SILVERMAN, F. N.: Dysplasies épiphysaires: entité protéiforme. *Ann. Radiol.* **4**, 833—867 (1961).
- SMITH, D. W., K. PÄTAU, E. THERMAN, and S. L. INBORN: The No. 18 trisomy syndrome. *J. Pediat.* **60**, 513—527 (1962).
- WARKANY, J., D. E. WEINSTEIN, S. W. SOUKUP, J. H. RUBINSTEIN, and M. C. CURLESS: Chromosome analysis in a children's Hospital: Selection of patients and results of studies. *Pediatrics* **33**, 290—305 and 454—465 (1964).
- WEBER, W. W., P. MAMUNES, R. DAY, and PH. MILLER: Trisomy 17—18 (E): Studies in long-term survival with report of two autopsied cases. *Pediatrics* **34**, 533—541 (1964).
- WEISS, L., A. M. DI GEORGE, and H. W. BAIRD III: Four infants with the trisomy 18 syndrome and one with trisomy 18 mosaicism. *Amer. J. Dis. Child.* **104**, 533 (1962).
- WHITE, M. J. D.: *Animal cytology and evolution*. 2nd rev. ed., pp. 454. London-New York: Cambridge Univ. Press 1954.

Dr. U. WOLF, 78 Freiburg i. Br., Albertstraße 11,
Anthropologisches Institut der Universität