

Opticusatrophie, Innenohrschwerhörigkeit und juveniler Diabetes mellitus — eine erbliche Symptomentrias

Paul Schmitz-Valckenberg und Heine Chüden

Universitäts-Augenklinik (Direktoren: Prof. Dr. G. Meyer-Schwickerath
und Prof. Dr. Th. Waubke)

Universitäts-Hals-Nasen-Ohrenklinik (Direktor: Prof. Dr. B. Minnigerode)
der Gesamthochschule Essen

Eingegangen am 28. Dezember 1972

Opticus Atrophy, High-Frequency Hearing Loss and Juvenile Diabetes mellitus — A Hereditary Triad

Summary. The case report deals with a syndrom very rarely seen and in only a few cases described in the literature. A family, of which three generations could be examined, showed the syndrom of opticus atrophy, high-frequency hearing loss and juvenile diabetes mellitus.

Three of nine children showed the complete picture of the syndrom, while parents and grandparents showed only one or two of the apparent symptoms.

Zusammenfassung. Es wird über ein Syndrom berichtet, welches in der Literatur nur durch wenige Fälle bekannt ist. Es handelt sich um die Trias frühkindlicher Diabetes mellitus mit Opticusatrophie und Hochtonsenke im Audiogramm.

Untersucht wird eine Familie, bei der 3 von 9 Kindern erkrankt sind. Weitere Familienmitglieder in insgesamt 3 Generationen zeigten analoge Krankheitsbilder im Sinne der obengenannten Symptomatik.

Das Vorkommen einer Opticusatrophie bei Diabetes mellitus wird heute allgemein nicht mehr als zufällig abgesehen, wobei ursächlich (Walsh und Hoyt, 1969) entweder eine Retrobulbärneuritis oder eine Arteriosklerose diskutiert werden.

Daneben finden sich innerhalb der Gruppe autosomal recessiver Syndrome einige, in denen primäre Opticusatrophie und Diabetes mellitus gelegentlich in Kombination mit weiteren Krankheitszeichen die Leitsymptome bilden (Tabelle 1).

Viel seltener jedoch und in ihrem genetischen Zusammenhang unbekannter ist das familiär gehäufte Auftreten von Opticusatrophie, Innenohrschwerhörigkeit und Diabetes mellitus, wie es zusammenfassend als autosomal recessives Syndrom 1969 von Königsmark be-

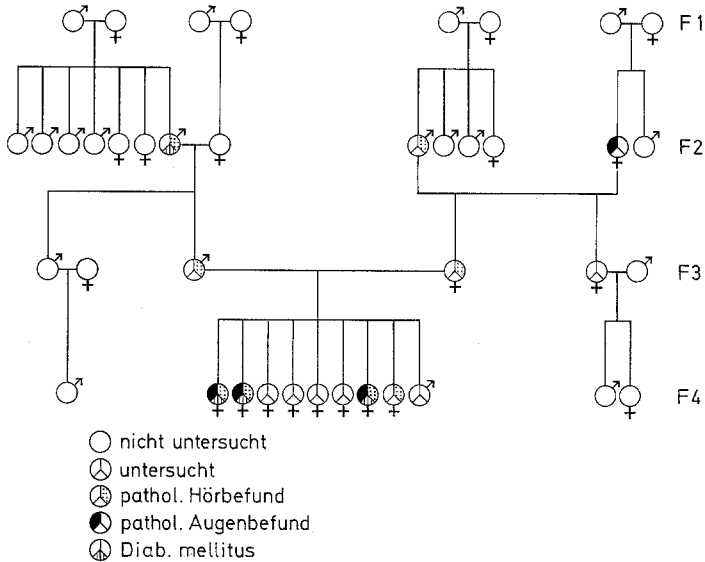


Abb. 1. Stammbaum der untersuchten Familie

Tabelle 1

	Alström-Syndrom	Friedreich-Syndrom in 20%	Laurence-Moon-Bardet-Biedl-Syndrom	Refsum-Syndrom
Diabetes mellitus	+	+		
Opticusatrophie		×		
Ret. pigment	×		×	×
Heredodeg. Innenohrschwerhörigkeit	×	×	×	×
Ataxie		×		
Obesitas	×		×	
Debilitas			×	
Hypogenit.			×	
Chron. Polyneur.				×
Ichthyosis				×

schrieben wurde. Insgesamt sind inzwischen ungefähr 30 Fälle mit dieser Symptomatik bekannt geworden (Ikkos *et al.*, 1970; Walsh und Hoyt, 1969; Stevens und MacFadyen, 1972).

Wir hatten Gelegenheit, erstmalig eine mit dem Syndrom von Konigsmark behaftete Familie auch in der Aszendenz zu untersuchen. Wir stellten bei drei von neun Geschwistern einen schweren juvenilen Diabetes mellitus fest, Opticusatrophie und eine Schallempfindungsstörung im Hochtonfrequenzbereich. Der abgebildete Stammbaum gibt darüber Auskunft (Abb. 1).

Kasuistik

1. Großvater väterlicherseits — Heinrich St. — geboren 1896

Bisher nie ernstlich krank gewesen, in beiden Weltkriegen voll tauglich, hat als Landwirt gearbeitet.

1970 wurde eine pathologische Zuckerbelastungskurve gefunden, jedoch kein behandlungsbedürftiger Diabetes.

Augenärztlicher Befund. Visus beiderseits 1,2 p, Gläser bessern nicht; der ophthalmoskopische Befund und die Prüfung der Gesichtsfelder sind unauffällig.

Hals-Nasen-Ohren-ärztlicher Befund.

Spiegelbefund: o.B.

Vestibularis: Kein Spontan- oder Provokationsnystagmus, ENG ohne pathologische Abweichung.

Hörprüfung: Das Atlas-Audiogramm zeigt einen beiderseitigen Innenohrsteilabfall oberhalb von 1000 Hz mit einer angedeuteten Senkenbildung bei 3000 Hz (Abb. 2).

2. Großvater mütterlicherseits — Heinrich P. — geboren 1909

Bisher keine ernsthaften Erkrankungen bekannt, als Landwirt tätig.

Augenärztlicher Befund. Visus rechtes Auge + 1,5 sph = 1,0 p., linkes Auge + 1,0 sph = 1,0 p, sonst kein pathologischer Befund.

Hals-Nasen-Ohren-ärztlicher Befund.

Spiegelbefund: o.B.

Vestibularis: Kein Spontan- oder Provokationsnystagmus, ENG ohne pathologische Abweichung.

Hörprüfung: Das Reinton-Schwelenaudiogramm zeigt eine vorwiegend ab 2000 Hz beiderseits ausgeprägte Innenohrschwerhörigkeit mit Senkenbildung von 60 dB bei 4000—6000 Hz.

3. Großmutter mütterlicherseits — Karoline P. geb. H. — geb. 1909

Außer häufigen rheumatoiden Beschwerden nie ernstlich krank gewesen.

Augenärztlicher Befund. Visus rechtes Auge - 0,75 sph - 0,5 cyl A 0° = 0,5; Visus linkes Auge - 1,25 sph = 0,5. Ophthalmoskopisch bot sich das Bild einer vor allem im temporalen Anteil abgeblaßten Papille beiderseits. Am Projektionsperimeter nach Goldmann fanden wir an beiden Augen eine konzentrische Einschränkung des Gesichtsfeldes auf 50°, ein Zentralskotom konnte nicht ermittelt werden.

Der gleiche Befund wurde bereits 1961 vorher bei einem Augenarzt erhoben. Die daraufhin veranlaßten neurologischen und röntgenologischen Untersuchungen ergaben keine pathologischen Befunde.

Hals-Nasen-Ohren-ärztlicher Befund.

Spiegelbefund: o.B.

Vestibularis: Kein Spontan- oder Provokationsnystagmus. Im ENG konnten bei geschlossenen Augen einige Nystagmusschläge nach rechts registriert werden.

Hörprüfung: Das Reinton-Schwellenaudiogramm zeigt eine vorwiegend links ausgeprägte Senkenbildung von 50 dB bei 6000 Hz. Rechts war das Audiogramm im wesentlichen altersentsprechend.

4. Vater — Heinrich St. — geboren 1927

Bisher nach eigenen Angaben nie ernstlich krank gewesen. Landwirt (keine Lärmanamnese).

Augenärztlicher Befund: o. B.

Hals-Nasen-Ohren-ärztlicher Befund.

Spiegelbefund: o. B.

Vestibularis: Kein Spontan- oder Provokationsnystagmus, ENG ohne pathologische Abweichungen.

Hörprüfung: Im Reinton-Schwellenaudiogramm zeigte sich beiderseits eine Senkenbildung von 50 dB bei 6000 Hz (Abb. 2).

5. Mutter — Erika St. geb. P. — geboren 1934

Keine schwereren Erkrankungen bekannt.

Augenärztlicher Befund: o. B.

Hals-Nasen-Ohren-ärztlicher Befund.

Spiegelbefund: o. B.

Vestibularis: Kein Spontan- oder Provokationsnystagmus, ENG ohne pathologische Abweichungen.

Hörprüfung: Das Reinton-Schwellenaudiogramm zeigte eine geringe Senkenbildung beiderseits bei einer Frequenz von 6000 Hz.

6. Kind — Gisela St. — geboren 1955

Anlässlich eines Komas wurde bei der obengenannten Patientin im Alter von 5 Jahren ein Diabetes mellitus festgestellt, der zur Zeit der Untersuchung mit einer Gabe von 20 E Komb.- und 10 E Depotinsulin eingestellt ist.

Die Sehbeeinträchtigung wurde erst bei Schuleintritt festgestellt. Hörstörungen sind bisher nicht bemerkt worden.

Augenärztlicher Befund. Visus beiderseits 1/35 bis 1/25 teilweise, Gläser bessern nicht. Die Pupillen sind beiderseits mittelweit und reagieren auf Licht und Konvergenz sehr träge. Ophthalmoskopisch fällt eine im ganzen blasse, scharf begrenzte, nicht prominente Papille auf. Die Gefäße zeigen keine Besonderheiten, insbesondere sind keine diabetischen Veränderungen vorhanden. Fluoreszenz-angiographisch erkennt man eine normal vascularisierte Papille. Es bestehen keine Fluorescein-Leckagen. Am Projektionsperimeter nach Goldmann wurden beiderseits mit der Marke V/4 erheblich eingeschränkte Außengrenzen bis fast auf 20° festgestellt und ein 10° großes Zentralskotom.

Elektroretinographisch¹ ergab sich eine deutliche subnormale bioelektrische Spannungsproduktion auf beiden Augen mit erheblichem Verlust im skotopischen Bereich.

Hals-Nasen-Ohren-ärztlicher Befund.

Spiegelbefund: o. B.

Vestibularis: Unter der Frenzel'schen Leuchtbrille findet sich ein leichter Richtungsnystagmus nach links. Bei Provokation durch Kopfschütteln kommt es

1 Für die Überlassung der elektroretinographischen Befunde, die in der Univ.-Augenklinik Münster (Direktor: Prof. Dr. F. Hollwich) ermittelt wurden, sagen wir Herrn Prof. Dr. Jünemann und Herrn Dr. Damaske unseren besonderen Dank.

ebenfalls zu einem kurz andauernden Nystagmus nach links. Im ENG läßt sich ein kurzer, nur über wenige Schläge andauernder Nystagmus nach links registrieren.

Hörprüfung: Audiometrisch findet sich ein annähernd normales Hörvermögen bis 3000 Hz, dann erfolgt ein Hörabfall für den hohen Frequenzbereich mit einer Senkenbildung bei 6000 Hz, die der des Vaters ungefähr gleichkommt (Abb. 2).

7. Kind — Irmgard St. — geboren 1956

Ein Diabetes mellitus ist seit dem 5. Lebensjahr bekannt, der zur Zeit mit einer einmaligen Gabe von 20 E Komb.-Insulin eingestellt ist.

Bei dem Mädchen bestehen außerdem eine Hydronephrose, ein Megaureter und ein Megacystoma.

Augenärztlicher Befund. Visus rechtes Auge 1/35, Visus linkes Auge 1/25, Gläser bessern nicht. Die Pupillen sind beiderseits mittelweit und reagieren träge auf Licht und Konvergenz. Die indirekte Lichtreaktion ist beiderseits vorhanden.

Es besteht eine total abgeblaßte, scharf begrenzte Papille; die Gefäße zeigen keinen pathologischen Befund. Am Goldmann-Perimeter können erheblich eingeschränkte Außengrenzen festgestellt werden, am rechten Auge bis zu 40° und am linken Auge bis zu 50°. Das absolute Zentralskotom ist hier 20° groß. Das Elektroretinogramm ergab folgenden Befund: regelrechte bioelektrische Spannungsproduktion mit regelrechter skotopischer Relation, Betonung des photopischen Systems bei höheren Intensitäten.

Hals-Nasen-Ohren-ärztlicher Befund.

Spiegelbefund: o. B.

Vestibularis: Kein Spontan- oder Provokationsnystagmus, ENG ohne pathologische Abweichungen.

Hörprüfung: Das Reinton-Schwellenaudiogramm zeigt bei normalem Hörvermögen bis 4000 Hz in den hohen Frequenzen einen Steilabfall, der bei 8000 Hz 50 dB erreicht hat (Abb. 2).

8. Kind — Martina St. — geboren 1964

Im 3. Lebensjahr wurde der Diabetes mellitus entdeckt, der zur Zeit mit einer täglichen Gabe von 4 E Insulin lente eingestellt ist. Bisher sei die Entwicklung des Kindes nach Angaben der Eltern unauffällig verlaufen.

Augenärztlicher Befund. Visus rechtes Auge +1,0 sph = 0,5; Visus linkes Auge +1,0 sph = 0,6 p. Die direkten und indirekten Pupillenreaktionen auf Licht und Konvergenz verlaufen träge.

Ophthalmoskopisch fällt eine im ganzen abgeblaßte, scharf begrenzte Papille auf. Die Gefäße sind unauffällig. Wegen des sehr unruhigen Verhaltens ist ein exaktes Gesichtsfeld am Perimeter nicht zu ermitteln. Es konnte aber festgestellt werden, daß beiderseits die Außengrenzen mit der V/4-Marke mit Sicherheit auf 50° eingeschränkt sind. Elektroretinographische Beurteilung: regelrechte bioelektrische Spannungsproduktion an beiden Augen mit Betonung des photopischen Systems mit normaler Intensitätsreaktionskurve der b-Welle und erhöhter negativer a-Welle bei hohen Intensitäten: photopische Prädominanz.

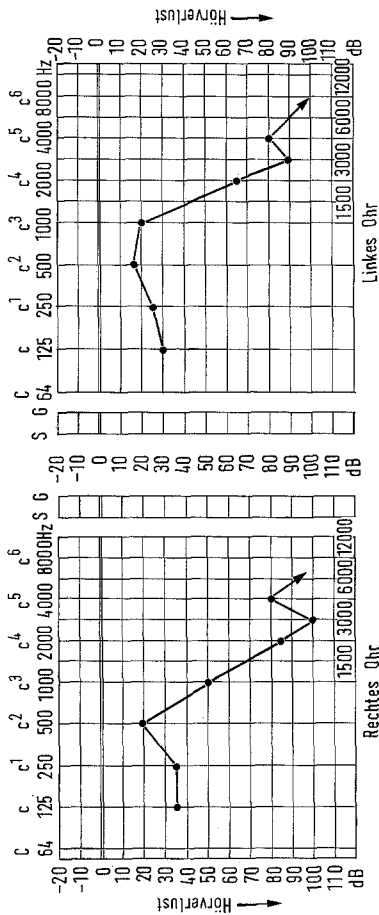
Hals-Nasen-Ohren-ärztlicher Befund.

Spiegelbefund: o. B.

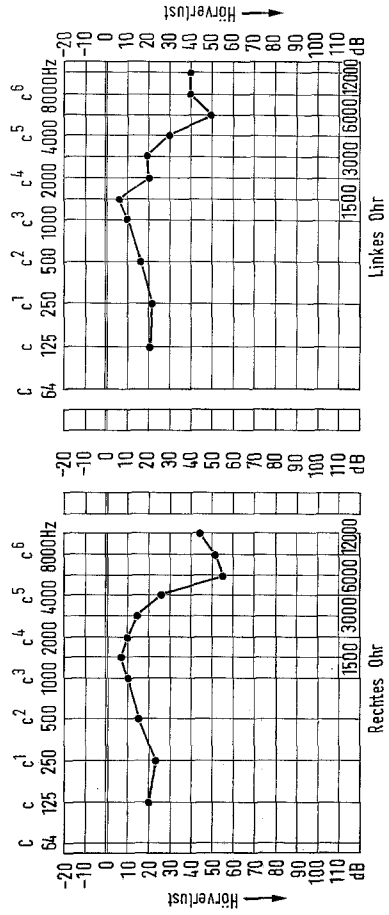
Vestibularis: Kein Spontan- oder Provokationsnystagmus, ENG ohne pathologische Abweichungen.

Hörprüfung: Das Reinton-Schwellenaudiogramm zeigte eine leichte Schallleitungsschwerhörigkeit mit geringem Hörabfall im Hochtonfrequenzbereich oberhalb von 4000 Hz.

Großvater Heinrich St. 75 J.



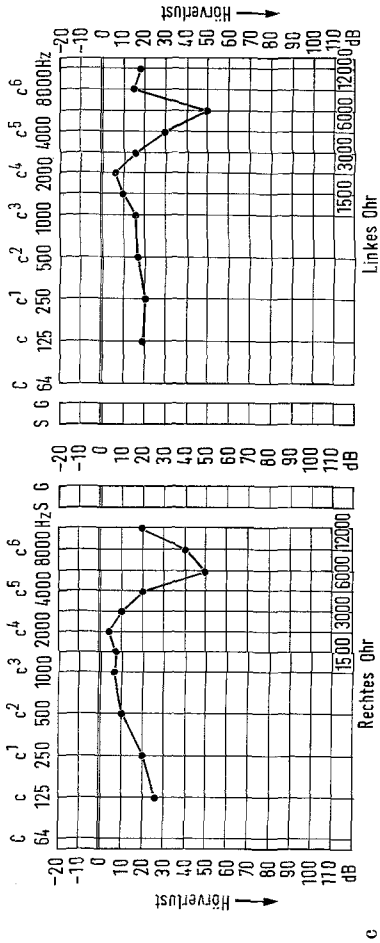
a



b

Kind Giselala St. 14 J.

Vater Heinrich St. 43 J.



Kind Irrgard St. 14 J.

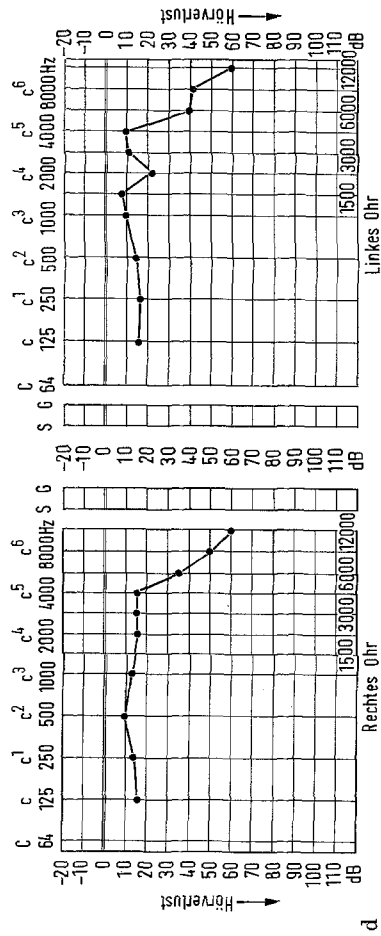


Abb. 2. Einzelne Audiogramme der Familie St.

Weitere Familienangehörige zeigten keine pathologischen Zuckerbelastungskurven, sie hatten normale Augenhintergrundbefunde und Hörschwellen-Audiogramme. Nur bei der vierjährigen Tochter Elke konnte eine rechtsseitige angedeutete Senkenbildung im Hochtonfrequenzbereich festgestellt werden; weitere analoge pathologische Befunde, wie sie bei den Geschwistern und Eltern vorhanden waren, zeigten sich jedoch nicht (Abb. 2).

Leider konnten die Untersuchungen nicht an allen Familienmitgliedern durchgeführt werden, da vielfach eine Untersuchung abgelehnt wurde.

Diskussion

In einer Familie mit 9 Kindern zeigten 3 Mädchen identische pathologische Veränderungen: juveniler insulinbedürftiger Diabetes mellitus, ausgeprägte primäre Opticusatrophie und Innenohrschwerhörigkeit mit Senkenbildung im Hochtonfrequenzbereich. Bei Untersuchungen der elterlichen und beider großelterlichen Linien wurden ebenfalls mehrfach Innenohrstörungen mit Senkenbildung von 50 dB bei ca. 6000 Hz, beim Großvater väterlicherseits eine pathologische Zuckerbelastungskurve und bei der Großmutter mütterlicherseits eine Opticusatrophie gefunden.

Pathologische Befunde bei der Vestibularisuntersuchung mittels Fahnden nach Spontan- und Provokationsnystagmus unter Ausschluß der Fixation und mittels Elektronystagmographie waren nur bei 2 der 15 untersuchten Familienmitgliedern feststellbar und durch das ENG objektivierbar.

Ein Verdacht auf Konsanguinität in dieser Familie bestätigte sich nicht nach Durchsicht der Kirchenbücher in den letzten 4 Generationen.

Es ist unwahrscheinlich, daß die ophthalmologischen und otologischen krankhaften Befunde Ausdruck einer erworbenen Krankheit sind, da sie gehäuft in allen drei untersuchten Generationen vorkommen. Aufgrund der elektoretinographischen Untersuchungen wird man diese Syndromtrias auch schwerlich zu den anfangs genannten Syndromen (Alström-, Refsum-, Laurence-Moon-Bardet-Biedl-Syndrom) zuordnen können, da die Opticusatrophie in unseren Fällen nicht mit einer tapetoretinalen Degeneration im Zusammenhang steht.

Die hier beschriebene Symptomentrias wurde von Königsmark zusammenfassend beschrieben. Nach Königsmark (1969) ist das Syndrom durch eine autosomal-recessive Übertragung gekennzeichnet. Der fortschreitende Visusverlust mit Opticusatrophie und der Diabetes mellitus setzen immer in der Kindheit ein. Gleichzeitig treten Hörstörungen auf, die häufig nur audiometrisch als Senkenbildung im Hochtonfrequenzbereich nachweisbar sind, zum Teil aber auch zur völligen Taubheit führen. Bei der Durchsicht der Literatur fanden wir einige Publikationen, in denen Familien mit diesen Veränderungen beschrieben wurden (Wolfram, 1938; Stansbury, 1948; Tunbridge und Paley, 1956; Shaw

und Duncan, 1958; Barjon u. Mitarb., 1964; einige Fälle von Rose u. Mitarb., 1966, und Ikkos u. Mitarb. 1970). In all diesen Fällen wurde ein juveniler Diabetes mellitus und eine primäre Opticusatrophie bei Geschwistern gefunden, während die otologischen Veränderungen nicht immer eindeutig angegeben wurden („Schwerhörigkeit“, fehlende Knochenleitung, Taubheit). Bei den von Wolfram (1938) beschriebenen 4 Geschwistern hatten 3 ein herabgesetztes Hörvermögen, jedoch werden keine ausführlichen audiometrischen Befunde wiedergegeben. Bei den von Tunbridge und Paley sowie von Shaw und Duncan angegebenen Fällen war audiometrisch in allen Frequenzbereichen keine Knochenleitung nachweisbar. Bei den von Barjon u. Mitarb., Rose u. Mitarb., sowie Ikkos u. Mitarb. beschriebenen Geschwistern wurde ein Ausfall der hohen Frequenzen im Audiogramm festgestellt, also mit den von uns erhobenen Befunden durchaus identische Ergebnisse.

In keiner der angegebenen Arbeiten sind ausgiebige ophthalmologische und insbesondere otologische Untersuchungen in der Aszendenz durchgeführt worden. Lediglich wird häufiger ein juveniler Diabetes mellitus in der Aszendenz erwähnt (Wolfram; Shaw und Duncan; Barjon u. Mitarb. sowie Rose u. Mitarb.), während Opticusatrophie oder Hörstörung in der F_2 - und F_3 -Generation außer in der von Shaw und Duncan untersuchten Familie nicht beschrieben wurde. Hier leiden Tante und Nichte an der gleichen Trias.

In der von uns untersuchten Familie fanden sich in der elterlichen und großelterlichen Generation gehäuft identische Veränderungen im Audiogramm, die subjektiv nicht empfunden wurden. Es ist deshalb notwendig in allen Fällen, in denen ein juveniler Diabetes mellitus familiär vorkommt, audiometrische Untersuchungen durchzuführen. Beim Aufstellen von Stammbäumen sind audiologische Untersuchungen möglichst aller Familienmitglieder empfehlenswert und nötig, da Hörstörungen auch bei sonst nicht befallenen Geschwistern beobachtet werden

Tabelle 2

	F_1	F_2	F_3	F_4
Opticusatrophie	0	1	0	3
Hochtonverlust	0	1	0	3
Hochtonsenke	0	1 (einseitig)	2	1 (angedeutet)
Diabetes mellitus juv.	0		0	3
Diabetes mellitus	0	1 (path. Belast.)	0	
Vestibuläre Symptomatik		(1)		1

können (Klein und Franceschetti, 1964) und die Hörstörung die genotypische Anlage verraten kann.

Neben den audiologischen sind auch die ophthalmologischen Untersuchungen mit Prüfung der Gesichtsfelder unbedingt erforderlich, wie in unserer Familie bei der Großmutter Karoline H. veranschaulicht werden kann. Hier wurde erst bei einer Routineuntersuchung im Alter eine Opticusatrophie festgestellt (Tabelle 2).

Literatur

- Alström, C. H., Hallgren, B., Nilsson, C. B., Asander, H.: Retinal degeneration combined with obesity, diabetes mellitus and neurogenous deafness. *Acta psychiat. scand.* **34**, Suppl. 129, 5—35 (1959).
- Barjon, P., Lestrade, H., Labauge, R.: Atrophie optique primitive et surdit e neurog ne dans le diab te juv nile. *Presse m d.* **72**, 983—986 (1964).
- Cooper, J. S., Rynearson, E. H., Bailey, A. A., MacCarty, C. S.: *Proc. Mayo Clin.* **25**, 320 (1950). Zit. nach Rose *et al.*
- Cordier, J., Reny, A., Raspiller, A.: Familial optic atrophy and juvenile diabetes. *Rev. Oto-neuro-ophthal.* **42** (5), 269—280 (1970).
- Graf, K.: Schwerh rigkeit als Symptom famili rer heredo-degenerativer Erkrankungen (Abiotrophien). *Acta oto-rhino-laryng.* **26**, 46—54 (1964).
- Ikkos, D. G., Fraser, G. R., Matsouki-Gaura, E., Petrochilos, M.: Association of juvenile diabetes mellitus, primary optic atrophy and perceptive hearing loss in three sibs, with additional idiopathic diabetes insipidus in one case. *Acta endocr. (Kbh.)* **65**, 95—102 (1970).
- Klein, D., Franceschetti, A.: Mi bildungen und Krankheiten des Auges in Human-genetik, ein Handbuch in f nf B nden, Bd. IV, herausgeg. v. P. E. Becker. Stuttgart: Thieme 1964.
- Konigsmark, B. W.: Hereditary deafness in man. *New Engl. J. Med.* **281**, 774—778 (1969).
- Rose, F. C., Fraser, G. R., Friedmann, A. J., Kohner, E. M.: The association of juvenile diabetes mellitus and optic atrophy: clinical and genetical aspects. *Quart. J. Med.* **35**, 385—405 (1966).
- Shaw, D. A., Duncan, L. J. P.: Optic atrophy and nerve deafness in diabetes mellitus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **21**, 47—49 (1958).
- Stansbury, D. R.: Optic atrophy in diabetes mellitus. *Amer. J. Ophthal.* **31**, 1153—1163 (1948).
- Stevens, P. R., MacFadyen, W. A. L.: Familial incidence of juvenile diabetes mellitus, progressive optic atrophy, and neurogenic deafness. *Brit. J. ophthal.* **56**, 496—500 (1972).
- Tunbridge, R. E., Paley, R. G.: Primary optic atrophy in diabetes mellitus. *Diabetes* **5**, 295—296 (1956).
- Walsh, F. B., Hoyt, W. F.: *Clin. Neuro-Ophthalmology*, vol. II, III. ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1969.
- Wolfram, D. J.: Diabetes mellitus and simple optic atrophy among siblings: report of four cases. *Proc. Mayo Clin.* **13**, 15—718 (1938).

Dr. Paul Schmitz-Valckenberg
Klinikum Essen, Univ.-Augenklinik
D-4300 Essen 1
Hufelandstra e 55
Bundesrepublik Deutschland