

Aus der Kinderklinik der Westfälischen Wilhelmsuniversität Münster
(Direktor: Prof. Dr. Dr. H. MAT)

Dominant erbliche Akrocephalosyndaktylie

Von

R. A. PFEIFFER

Mit 11 Textabbildungen

(Eingegangen am 3. Juni 1964)

In seiner vollen Ausprägung erscheint das Syndrom der Akrocephalosyndaktylie (Acs) so charakteristisch und unverwechselbar, daß es sich erübrigen möchte, auf diagnostische Kriterien hinzuweisen. Unter dieser von APERT 1906 recht glücklich gewählten Bezeichnung haben sich jedoch in der Literatur nicht wenige Beschreibungen angesiedelt, welche allenfalls unter dem Oberbegriff einer Dyskranio-Symphalangie (GÜNTHER) zusammengefaßt werden dürfen (z. B.: Fall DEDERICH). Mehrfach wurde über familiäres Vorkommen der Acs berichtet und als Hinweis auf die genetische Bedingung des Leidens bewertet, doch läßt sich unschwer nachweisen (GREBE), daß diese Fälle mit dem Apertschen Syndrom nur in lockerem oder keinem, jedenfalls noch ungeklärtem Zusammenhang stehen. Da unsere Beobachtung den Anspruch erhebt, als Schwachform der Acs betrachtet zu werden, müssen die bereits von PARK, VALENTIN, HAASE, GREBE und BLANK ausführlicher dargestellten Befunde beim Acs unserer Untersuchung vorangestellt werden.

1. Die charakteristischen Merkmale des Acs sind die Akrobrachycephalie, eine durch Oberkieferhypoplasie, antimongoloide Lidstellung, Exophthalmus und evtl. Strabismus divergens und Opticusatrophie, relative Progenie, hohen Gaumen und Zahnengstand ausgezeichnete Gesichts- und Schädelkonfiguration und häutige oder auch knöcherne Syndaktylien der 2. bis 4. Finger sowie eine Mißbildung des Daumens und der Großzehe. Die Syndaktylie kann das Ausmaß der sog. Löffelhand durch Verschmelzung aller Finger mit einem einzigen Nagel erreichen.

2. Es handelt sich mit großer Wahrscheinlichkeit um ein erblich bedingtes Leiden, welches deshalb niemals in familiärer Häufung, weder in einer Geschwisterreihe noch in mehreren Generationen, beobachtet wurde, weil die Träger der Anomalie nicht zur Fortpflanzung gelangen. Nur in zwei Fällen wurde das Leiden bei Mutter und Kind beobachtet (WEECH, WAARDENBURG). In allen anderen Fällen müßte es sich demnach um Neumutationen handeln. Das Alter der Eltern bei der Geburt des Kindes, insbesondere das des Vaters, liegt über dem des Bevölkerungsdurchschnitts.

3. Die Manifestationsphase der Genwirkung wurde in die 5. bis 6., bzw. 9. Schwangerschaftswoche lokalisiert (DEGENTHARDT, MARTISCHNIG). Die pathogenetische Bedeutung eines Hydramnion wurde von GREBE und LENZ diskutiert.

Eigene Beobachtung

Im Jahre 1961 beobachteten wir in der Universitäts-Kinderklinik Münster einen Säugling mit den Zeichen der Acs, der wegen länger bestehender fieberhafter Bronchitis eingewiesen worden war. Bei dem Vater

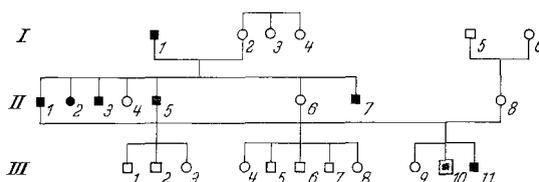


Abb. 1. Sippentafel der Familie H. Die ausgefüllten Symbole bezeichnen die Träger der Anomalie, die Doppelkontur den Probanden

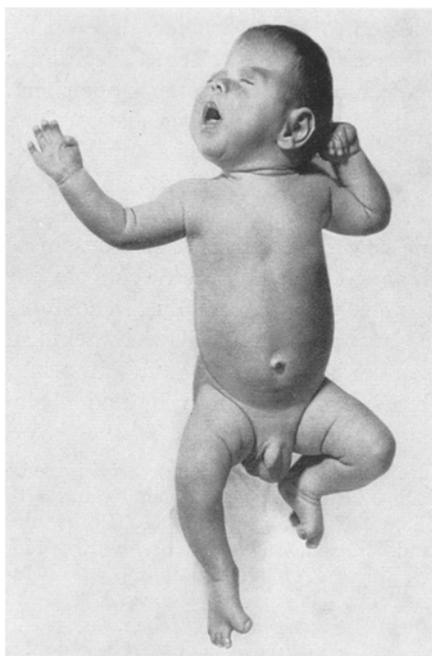


Abb. 2. Der Proband im Alter von 10 Wochen (Man beachte die Kopfform, die Syndaktylie zwischen den Fingern II—IV der rechten Hand, die abgespreizte plumpe Großzehe)

und einigen seiner Geschwister wurden vergleichbare Mißbildungen festgestellt. Ein 1963 geborenes Geschwister wies ebenfalls diese Erscheinungen auf (Abb. 1).

1. *Proband*: Markus H., geb. 9. 2. 1961 (Klin. KrbI. Nr. 630/61). Das Kind war nach komplikationsloser Schwangerschaft mit einem Gewicht von 4000 g und einer Körpergröße von 57 cm entbunden worden. In der Folge einer Schlingenbildung der Nabelschnur hatten kurzfristige cyanotische Anfälle bestanden.

Wir finden einen jetzt 10 Wochen alten, 6200 g schweren und 63 cm großen eutrophen männlichen Säugling. Das Kind weist einen im sagittalen Durchmesser deutlich verkürzten, occipital abgeflachten Schädel auf (Kopfumfang 40 cm), die Coronarnaht, Sagittalnaht und Lambdanaht, besonders aber Frontalnaht klaffen, die vordere große Fontanelle hat einen Seiten-zu-Seitendurchmesser von 5 cm. Die Nasenwurzel ist tief eingezogen, der Nasenrücken abgeflacht, es besteht Hypertelorismus mit Exophthalmus und Strabismus divergens. Der harte Gaumen ist zeltartig verformt. Die Ohrmuscheln erscheinen tief angesetzt, jedoch gut modelliert, die Helix ist durch ein Darwinsches Höckerchen ausgezeichnet. Am Augenhintergrund sind keine pathologischen Veränderungen festzustellen (Abb. 2).

Die Daumen sind verkürzt, plump geformt und im Endglied nach radial abgewinkelt. Die 2. bis 4. Finger sind bis zur Basis des Endglieds häutig verbunden, der Kleinfinger ist frei. An den Füßen fällt eine verdickte, abgespreizte Großzehe auf, die Syndaktylie zwischen 2. und 3. Zehe erstreckt sich bis zur Endphalanx, die der 3.—4. Zehe zur Mittelphalanx.

Die inneren Organe zeigen keine pathologischen Veränderungen. Der Nabelring erscheint tief und ist für einen Zeigefinger offen. Beide Testikel sind deszendiert.



Abb. 3. Der Proband im Alter von 3 Jahren

Im Röntgenbild des Schädels stellt sich die vordere Schädelgrube verkürzt dar, die Basis ist steil gestellt, Keilbein und Maxilla sind hypoplastisch. Es besteht eine leichte, gleichmäßig verteilte Wolkenzeichnung der Kalotte.

Zwei Handwurzelkerne sind altersentsprechend angelegt. Die Daumengrundphalanx ist nach ulnar abgewichen und hat den Umriss eines Dreiecks, dessen Spitze Metacarpus und Endglied, welches ebenfalls dreieckig geformt ist, auseinanderdrängt. Die Grundphalangen der Finger haben unregelmäßige Kontur, die Mittellglieder erscheinen ungleichmäßig lang. Das Metatarsale I ist ungewöhnlich breit, die kleine Grundphalanx rundlich konturiert und nach fibular verdrängt, die Endphalanx trapezoid geformt. Die Metatarsalia II—V sind normal angelegt, die Grundglieder erscheinen verdickt. Die Mittelphalangen fehlen.

Entwicklung: Das Kind entwickelt sich normal, Laufen und Sprechen erfolgt frühzeitig und mühelos. Die operative Trennung der Syndaktylien wird bereits im 2. und 3. Jahr vorgenommen und führt zu einem befriedigendem Ergebnis. Die plumpe Großzehe verlangt besonderes Schuhwerk, hindert aber nicht beim Laufen. Bei der Nachuntersuchung 1964 finden wir einen jetzt 3 Jahre alten, kräftig entwickelten Jungen von normaler Intelligenz. Die Kopfform ist die der Akrobrachycephalie, das Gesicht erscheint sehr breit, das Profil flach, die Nase vorspringend.

Ein Fontanellenbuckel ist nicht nachweisbar. Es besteht Hypertelorismus und Strabismus divergens. Gehör- und Nasengänge sind eng, der Gaumen ist spitzbogig verformt, der Zahnstand gedrängt (Abb. 3).

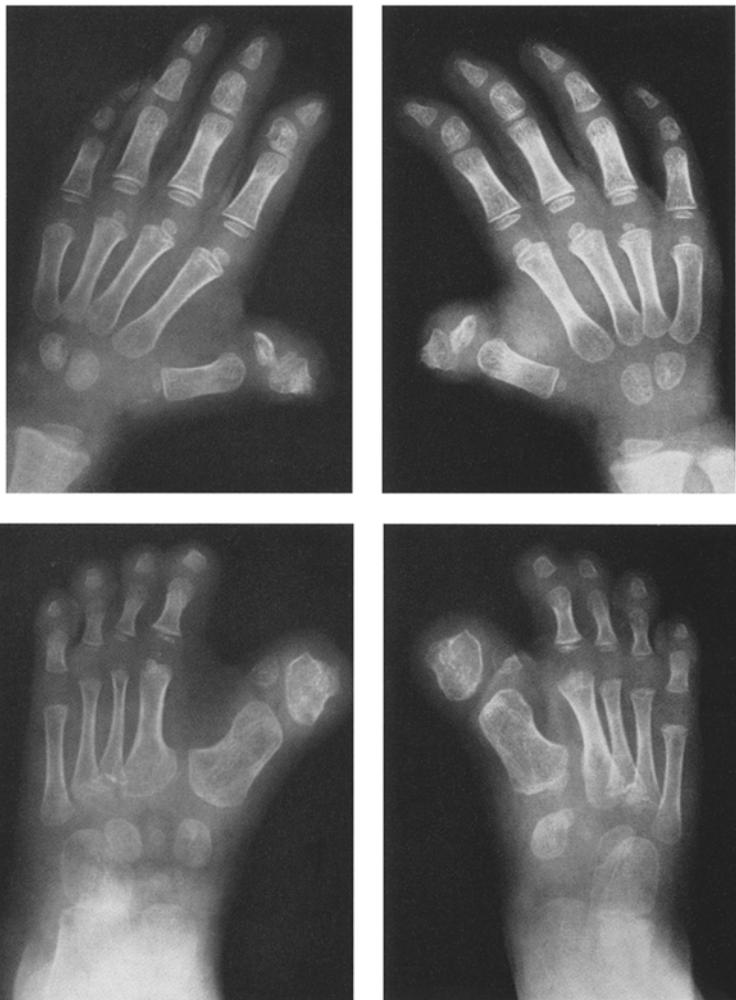


Abb. 4. Röntgenbilder der Hände und Füße des Probanden im Alter von 3 Jahren
(Beschreibung im Text)

Außer den reizlosen Operationsnarben zwischen den 2. bis 4. Fingern finden sich unverändert plumpe Daumen und Großzehen, alle kleinen und großen Gelenke sind frei beweglich.

Im Röntgenbild hat sich der Turmschädel mit steiler Schädelbasis und schmaler vorderer Schädelgrube nicht verändert. Die leichte Wolkenzeichnung ist noch nachzuweisen. Die Knochenkernentwicklung erscheint altersentsprechend. Die Mittel-

phalangen sind verkürzt. Das Grundglied des Daumens wird von einem schmalen, nach lateral abgedrängten Knochen gebildet, der an der rechten Hand die Tendenz zeigt, mit dem wabig aufgelockerten Endglied zu verschmelzen. Das Metatarsale I ist verdickt, die Metaphyse des Metatarsale II kolbig aufgetrieben. Die distale Epiphyse wird unregelmäßig begrenzt. Das Grundglied der Großzehe ist nach lateral verdrängt, ihm auf sitzend stellt sich ein dreieckig konturiertes Endglied dar. Die Mittelphalangen fehlen (Abb. 4).

2. *Schwester* Birgit H., geb. 21. 2. 1960. Normal entwickeltes, unauffälliges Kleinkind ohne besondere Merkmale oder Mißbildungen.

3. *Der Bruder* Christof H. wurde am 12. 7. 1963 nach komplikationsloser Schwangerschaft geboren. Ein Hydramnion lag bei allen Schwangerschaften sicher nicht vor. Im Alter von 6 Monaten finden wir einen kräftig entwickelten, lebhaften Säugling, der ähnliche

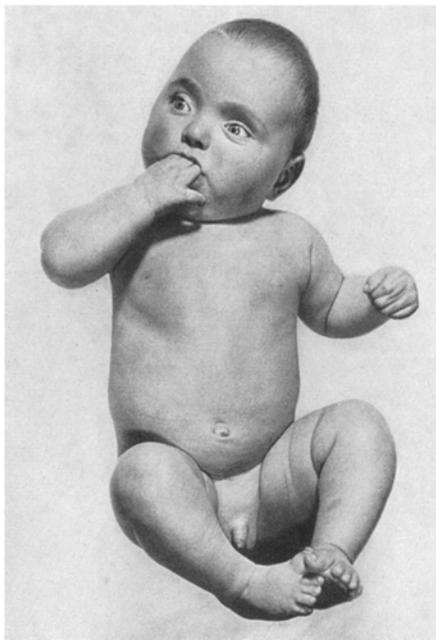


Abb. 5. Bruder des Probanden im Alter von 6 Monaten (Man beachte die Kopfform, den Hypertelorismus und Strabismus divergens, die Syndaktylie an Händen und Füßen und die abgespreizte, verdickte Großzehe)

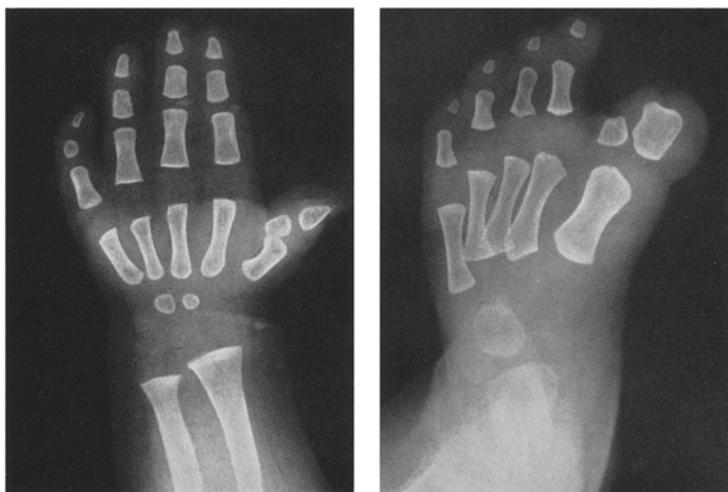
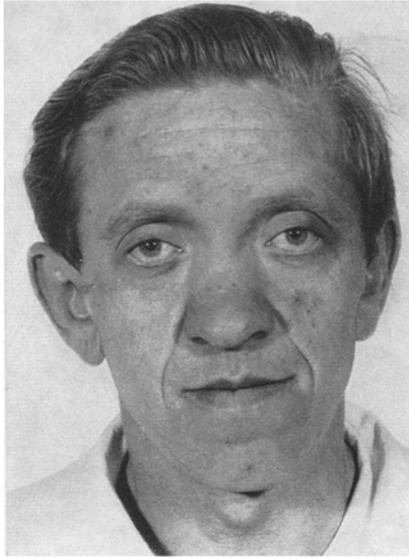


Abb. 6. Röntgenbilder der rechten Hand und des linken Fußes von III/11



a



b



c

Abb. 7. Kopf- und Gesichtskonfiguration des Vaters (II/1) und zwei seiner Brüder (II/5 und II/7)

Merkmale, jedoch in schwächerer Ausprägung zeigt: Akrobrachycephalie, Abflachung des Hinterkopfes, weit offene große Fontanelle, klaffende Stirn- und Sagittalnaht, Exophthalmus, Strabismus divergens, hoher, eine submuköse Spalte vortäuschender harter Gaumen (Abb. 5). Die Daumen und Großzehen sind plump, verkürzt und nach medial abgebogen, die häutigen Syndaktylien zwischen dem 2. bis 4. Finger reichen bis zu den Mittelgelenken.

Im Röntgenbild ist die sagittale Verkürzung, die Verschmälerung der vorderen Schädelgrube, Steilstellung der Basis nur wenig ausgeprägt. Das Handskelet ist mit Ausnahme des trapezoid geformten Daumengrundglieds und eines spitz zulaufenden

Endglieds unauffällig. An den Füßen stellt sich ein verbreitertes Metatarsale I, ein würfelförmig konfiguriertes Großzehengrundglied und ein eckiges Endglied dar. Die Mittelglieder der Zehenphalangen fehlen (Abb. 6).

Familie. Der Vater der Kinder weist ähnliche Fehlbildungen auf. Sein Vater wiederum, der Großvater des Probanden, habe nach übereinstimmenden Berichten

seiner Schwägerin und eines Hausarztes die gleichen Erscheinungen geboten, sie waren vielleicht sogar noch stärker ausgebildet. Er sei von normaler Intelligenz gewesen und hat als Weber gearbeitet. Seine Vorfahren konnten nicht ermittelt

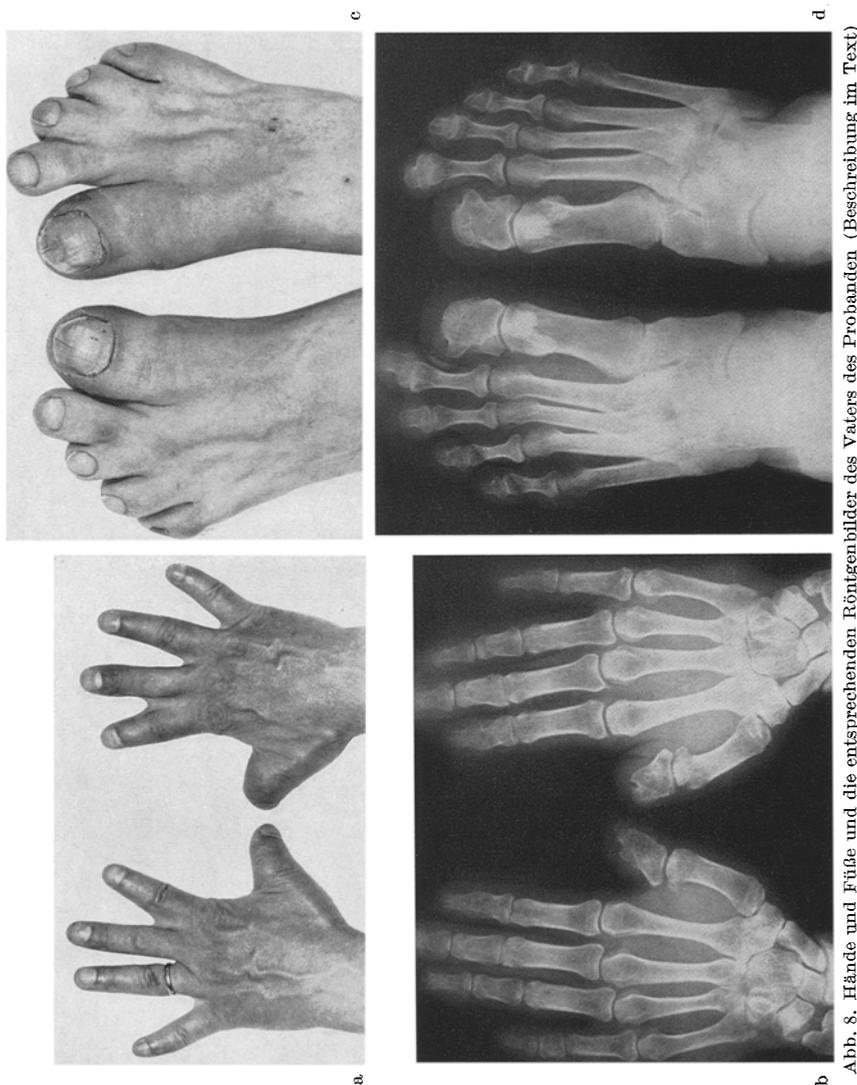


Abb. 8. Hände und Füße und die entsprechenden Röntgenbilder des Vaters des Probanden (Beschreibung im Text)

werden, da er ein uneheliches Kind war. Geschwister bzw. Halbgeschwister sind nicht bekannt. Der Vater ist im Alter von 57 Jahren an den Folgen einer Lungenentzündung, die Mutter, die von unauffälligem Äußeren war, mit 47 Jahren an Herzschwäche verstorben.

Von den Kindern konnten außer dem Vater des Probanden zwei Brüder und eine Schwester untersucht werden. Ein weiterer Bruder, der, wie eine Fotografie deutlich

erkennen ließ, die gleiche Symptomatik aufwies, war im Alter von 22 Jahren an Lungenentzündung gestorben, eine weitere Schwester und ihre fünf Kinder konnten aus äußeren Gründen nicht untersucht werden, doch liegen nach glaubwürdigen Berichten keine entsprechenden Anomalien vor.



Abb. 9. Röntgenbilder der Daumen und Großzehen von II/5

1. *Vater des Probanden*, geb. 1920 (Abb. 7 a). Intelligenter Mann von athletischer Konstitution. Als Angestellter beschäftigt. Die Kopfform ist durch die breit ausladende Stirn und Parietalia sowie das flache Occiput charakteristisch verändert. Es besteht Hypertelorismus und Strabismus divergens ohne Einschränkung des Sehvermögens. Der Gaumen ist spitzbogig deformiert, das Gebiß defekt, der Zahnstand unregelmäßig. Es besteht eine relative Progenie durch Abflachung des Gesichtspröfils. Beide Daumen sind verkürzt, plump, das Endglied nach radial abgewinkelt.

Die Finger erscheinen besonders durch die häutige Syndaktylie zwischen II/III bis zur Basis des Mittelglieds verkürzt, Bewegungen der Endgelenke sind nicht möglich. Die Großzehe ist verdickt, abgespreizt, zwischen der 2. bis 4. Zehe besteht eine häutige Syndaktylie. Im Röntgenbild stellt sich ein relativ kleiner, disproportio-



Abb. 10. Röntgenbilder der Hände und Füße von II/7

nierter Hirnschädel dar, die Nebenhöhlen erscheinen ungewöhnlich groß, die Sattelrinne ist nur undeutlich markiert. Die Daumengrundphalanx wird durch einen zackig begrenzten, an der Spitze eingekerbten Knochen gebildet. Rechts sind die Mittelphalangen der 2. und 5. Finger verkürzt und mit dem Endglied ankylosiert. Links sind ebenfalls 2. und 5. Mittelphalanx verkürzt, nur am 2. Finger findet sich diese Synostose. Das Metatarsale I ist breit und plump, die Großzehenphalanx wird von einem einzigen, breiten, nach lateral spitz ausgezogenen Knochen gebildet. Die Mittelphalangen fehlen, die Endglieder sind normal geformt (Abb. 8a—d).

2. *Schwester*, geb. 1922. Gesund und von normaler Intelligenz. Es besteht Exophorie und Myopie, der Gaumen ist spitzbogig verformt. Hände und Füße weisen die gleiche Anomalie des 1. Strahls und basale Syndaktylie zwischen 2 bis 4 auf. Eine röntgenologische Untersuchung war nicht möglich.

3. *Schwester*, geb. 1926. Keine Anomalien.

4. *Bruder*, geb. 1928. Kräftiger, gesunder Mann von normaler Intelligenz, Hilfsarbeiter. Ähnlich konfigurierter Schädel, Exophorie, Hypertelorismus, Nasenrücken eingesunken nach Fraktur. Spitzbogengaumen und unregelmäßiger Zahnstand. Progenie. Anomalie des Daumens und der Großzehe, jedoch ohne Syndaktylien an den Händen. Soweit die Röntgenbilder der Hände und Füße erkennen lassen, liegt die gleiche keilförmige Verbildung und Dislokation der Grundphalanx des 1. Strahls ohne Verschmelzung mit dem Endglied, das nach medial abgewinkelt ist, vor. An den Füßen fehlen die Mittelphalangen der Zehen (Abb. 7 b u. 9 a u. b).

5. *Bruder*, geb. 1933. Gesunder, intelligenter, als Krankenpfleger beschäftigter Mann. Ähnliche Kopfform und Gesichtskonfiguration, Exophorie, hoher Gaumen, Progenie. An den Händen und Füßen ähnliche Verbildungen und Syndaktylien. Röntgenologisch stellt sich die Daumenphalanx als aus zwei einzelnen Knochen zusammengesetzt dar. Die Grundphalanx ist verkürzt und nach ulnar abgewichen. Die Phalangen der Finger sind normal konfiguriert, die Interphalangealgelenke frei. Der Großzehenstrahl ist verdickt, das Grundglied klein, dreieckig, nach lateral verdrängt (Schaltknochen), die Mittelglieder fehlen, es besteht eine knöcherne Ankylose zwischen den beiden Phalangen des 2. Strahls (Abb. 7 c u. 10 a u. b).

6. *Mutter des Probanden*, geb. 1924. Gesunde Frau von unauffälliger Erscheinung.

Kinder von 4.: Zwei Knaben, ein Mädchen, gesund, frei von den beschriebenen Fehlbildungen.

Epikrise

Ausgehend von einem männlichen Säugling mit Akrobrachycephalie und Syndaktylien an Händen und Füßen sowie Aplasien und Fehlstellungen von Hand- und Fußskelettknochen, bei dem die klinische Diagnose einer Acs gestellt wurde, ließen sich bei dem Vater und vier seiner Geschwister folgende Fehlbildungen nachweisen: Brachycephalie, Hypertelorismus, Exophorie, hoher Gaumen, Fehlbildungen des Daumens bzw. Großzehenstrahls, basale Syndaktylien, Ankylosen der Interphalangealgelenke und Aplasie der Mittelphalangen der Zehen. Ein später geborener Bruder des Probanden wies die gleichen Mißbildungen auf, so daß eine einfach dominante Vererbung angenommen werden darf.

Diskussion

Für die Behauptung, daß das Erscheinungsbild unseres Probanden und — in abgeschwächter Form — in der Familie als echte Acs bezeichnet werden darf, sollen zunächst Beweise erbracht werden. Zwar wurden Dyskranio-Dysphalangiengien meist als Turmschädel-Syndaktylien mehrfach, einem einfach dominanten Erbgang folgend, beschrieben (CHOTZEN, SAETHRE, MOHR, WAARDENBURG; CARPENTER, GÜNTHER, SITTING, s. b. HAASE, GREBE, BLANK), doch müssen sie mit BLANK als *atypische Acs*

abgegrenzt werden, da ein gleichzeitiges Vorkommen mit typischen Erscheinungsbildern in einer Sippe, also verschiedene Expressivitätsstufen darstellend, nicht bekannt ist. Es scheint deshalb unentbehrlich, morphologische Kriterien für die Kennzeichnung und Differenzierung beider Typen herauszuarbeiten. Für die echte Acs sieht LENZ diese Merkmale in der Fehlbildung des 1. Strahls, welche sich, an den Füßen stärker und regelmäßiger ausgeprägt, „als eine Vergrößerung und trapezförmige Deformierung der terminalen Großzehenphalangen mit fibularer Abweichung der Grundphalanx“ darstellt. Die gleiche Deformation findet sich auch an der oberen Extremität, wenngleich hier das Daumengrundglied meist weniger stark nach ulnar abgedrängt ist. Diese Daumenanomalie wurde bereits von HANHART als *Pollex varus* bezeichnet. Eine zweite charakteristische Erscheinung ist die „Zweizahl der Zehenphalangen“, welche durch die Aplasie der Mittelglieder zustande kommt. In der Tat ist diese Form der Brachybasophalangie I mit Verkantung und späterer Verschmelzung (Assimilation) der beiden unregelmäßig konfigurierten Phalangen, der dadurch entstehenden Varusstellung außerhalb der Acs sehr selten. Bei dem von ROCHLIN u. SIMONSON beschriebenen 25jährigen Patienten fanden sich neben der Brachybasophalangie des Daumens mit Varusstellung Aplasien mehrerer Fingergelenke, ESAU gab ein Beispiel für die Verkürzung des Daumengrundgelenks bei mehreren Mitgliedern einer Familie. Die erbliche Brachybasophalangie ist für die Sippe FARABEES ebenfalls mit einer Reduktion der Mittelphalange verbunden, doch weicht die verkürzte und deformierte Grundphalanx nicht aus der Achse ab. WERTHEMANN erwähnt SCHINZ, der betont, daß „die Brachybasophalangie in reiner Form immer nur am 1. Strahl aufträte und immer nur dann, wenn gleichzeitig Brachymesophalangie oder Brachyhypophalangie an den anderen Strahlen vorhanden sei“. Diese Feststellung wird auch durch unsere Beispiele bestätigt. Offenbar folgt die Phänogenese trotz verschiedenartiger Ätiologie dem gleichen Entwicklungsschema. Im Rahmen der Acs möchten wir diese Anomalien als pathognomonisch betrachten. Die wechselnde Ausprägung der gleichen Fehlbildungstendenz wird in den von LENZ zusammengestellten Röntgenskizzen aus der Literatur und in fünf eigenen Beobachtungen der Universitäts-Klinik Münster (Tabelle 1) deutlich. Der Nachweis der Anomalie wird freilich erschwert, wenn Knochenbrücken zwischen dem 1. und 2. Strahl ausgebildet sind.

Ein weiteres Kennzeichen sehen wir in der Hyperplasie des 1. Metatarsales, welches als Vorstufe für die Gabelung oder Doppelung aufgefaßt werden kann (Beispiele bei VERGER u. Mitarb. und GHIGO u. MAGRINI). Unregelmäßigkeiten der Länge und Dicke, damit der Form der einzelnen Phalangen II—V, Ankylosen, Aplasien besonders der Mittel- aber auch gelegentlich der Endglieder lassen dann ein Skeletgerüst entstehen, welches im Fall der kompletten Syndaktylie oder Löffelhand aus der

Tabelle 1. Zusammenstellung der wichtigsten Befunde bei Beobachtungen von sporadischer Acs aus der Universitäts-Kinderklinik Münster Die Unterlagen zu Fall R6. verdanken wir der Städtischen Kinderklinik Pforzheim (Prof. Dr. O. H. BRAUN).

	Geschlecht	Alter		Geschwister	Schwangerschaft	Extremitäten (Röntgenzeichnungen)				Schädel	Bemerkungen
		Väter	Mütter								
Ma. geb. 4. 9. 41	♀	37	32	♀ ♂ 1933 1935	Unauffällig, erschwerte Geburt aus Gesichtslage, Geb.-Gew. 3000 g					Brachysphenoakrocephalus. Weite Nähte u. Fontanellen. Spaltung von Gaumen und Zäpfchen. Hydrocephalus internus	Pat. lebt noch. Schwachsim erheblichen Grades
Tr. geb. 20. 1. 56	♀	21	23	♂ ♀ 1957 1958 1961	Pyelitis in Mens VII, Entbindung durch Forceps, Geb.-Gew. 3100 g					Brachysphenoakrocephalus. Weite Nähte u. Fontanellen. Submucöse Gaumenspalte u. Spaltung des Zäpfchens. Hydrocephalus internus. Cisterna interventricularis	Im Alter von 7 Mon. gestorben
Ha. geb. 23. 4. 59	♀	32	21	♂ ♀ 1960 1961 1964	Unauffällig, Geb.-Gew. 3200 g					Brachysphenoakrocephalus. Weite Nähte u. Fontanellen. Spitzbogengaugen, Einkerbung d. Zäpfchens. Geringer Hydrocephalus internus, Cyste d. Septum pellucidum	Pat. lebt noch. Völlig reaktionslos. Gelenkkontrakturen, Fontanellenbuckel
R6. geb. 28. 4. 63	♂	32	27	Ab. ♂ 1962	Unauffällig, „viel Fruchtwasser“, Geb.-Gew. 2080 g					Brachysphenoakrocephalus. Weite Nähte u. Fontanellen. „Hirnmißbildung.“ Gaumenspalte	Pat. lebt noch. Schwere Dystrophie. Völlig reaktionslos. (Icterus gravis in der 1. Lebenswoche)
Fl. geb. 17. 9. 63	♀	26	23	♂ ♀	Unauffällig, Geb.-Gew. 4300 g					Mäßiger Akrocephalus. Weite Nähte und Fontanellen. Spitzbogengaugen	Pat. lebt. Erhebliche Verzögerung der stationomotor. Entwicklung. Neigung zu Gelenkkontrakturen und Skoliose

zweidimensionalen Handplatte ein dreidimensionales konisches Gerüst bildet. Syndaktylien verschiedener Ausprägung sind vielleicht nur mit Ausnahme des Falles von NOACK, welchen wir auf Grund der Fehlbildung des Daumens als echte Acs ansehen möchten, immer zwischen dem II.—III. bzw. II.—IV. Strahl ausgebildet. Isolierte Syndaktylien zwischen III—IV oder IV—V (s. LENZ) scheiden aus. Ein weiteres charakteristisches, wenn auch nicht spezifisches Merkmal stellt die Aplasie der Mittelglieder der unteren Extremität II—V und erhebliche Längenschwankungen, ja Aplasien an der oberen Extremität dar. VALENTIN hatte noch ein Fehlen der Endglieder angenommen, doch spricht neben der Konfiguration der Endphalanx dafür die Erfahrung, daß gerade die Mittelglieder der Reduktion unterworfen sind, welche offenbar lateral beginnt und besonders am Fuß als von phylogenetischer Bedeutung bezeichnet wird (WERTHEMANN).

Die teratologische Reihe der Symbrachydaktylien und des Pollex varus bei Acs kann etwa folgendermaßen abgestuft werden:

1. Deformation der Phalangen des 1. Strahls mit lateraler Dislokation des Grundglieds, häutige Syndaktylie 2—3 (NOACK, LENZ, SCHMID).

2. Pollex varus mit Reduktion oder Aplasie der Mittelglieder, Ankylosen, Syndaktylien II—IV (V).

3. Pollex varus, Aplasie der Mittelglieder an der unteren und oberen Extremität, Ankylosen, ossäre Syndaktylien, vollständige häutige Verschmelzungen aller Finger- und Zehenstrahlen mit ungegliederter Nagelplatte (Löffelhand).

Diese Reihe deckt sich teilweise mit der von DEGENHARDT aufgestellten, berücksichtigt jedoch stärker die Differenzierung der einzelnen Strahlen.

Das zweite Merkmal der Acs ist die Akrobrachycephalie (Brachysphenoakrocephalie nach DEGENHARDT), doch sind verschiedene Ausprägungsstufen zu beobachten, welche sich mit der einfachen Turricephalie und der Dysostosis craniofacialis überschneiden. WAARDENBURG betont gegenüber der Dysostosis craniofacialis bei der Acs neben einer Tendenz zur Lordose der Schädelbasis, der tieferen Einbuchtung der mittleren Schädelgrube, stärkerem Hypertelorismus, die Abflachung des Gesichts und besonders der Stirn sowie die Breite des bisphenoidalen Abstands und die Gesichtsasymmetrie und Plagiocephalie. Bereits VOET hatte auf den ausgeprägten Exophthalmus bei Morbus Crouzon hingewiesen, wenngleich er beide Typen als Erscheinungsformen der gleichen Störung betrachtete, die sich besonders in der Verkürzung des Zwischenkiefers mit nachfolgender Prognathia inferior und Spitzbogengauamen äußert.

Die Akrobrachycephalie ist bereits vor der Verknöcherung der Schädelnähte, also der Coronar- und Lambdanaht vorhanden. Die Nähte

selbst und die Fontanellen erscheinen fast immer ungewöhnlich groß, so daß an eine Ossifikationsstörung durch eine Anomalie der in der Dura vorgebildeten Nahtstelle gedacht wurde (Diskussion bei SCHÖNENBERG). Auch auf die Hypoplasie des Keilbeins, der Maxilla und der Orbita muß hingewiesen werden. Die Schädelbasis steht fast vertikal, die vordere Schädelgrube ist verkürzt. Die häufig beobachtete Wolkenzeichnung der Kalotte wird im Sinne einer primären Knochendysplasie und weniger als Folge des Hirndrucks interpretiert, doch ist auch dieser häufig gesteigert und führt zu charakteristischen Symptomen. Wichtig erscheint auch das Vorliegen von Baustörungen des Gehirns als Hydrocephalus internus, Septum pellucidum-Cyste oder Balkenagenesie, schließlich sogar Porencephalie. Da diese Veränderungen formalgenetisch verkettet sein müssen, liegt es nahe, eine Störung des prosencephalen Kopforganisators zu suchen.

Vergleichen wir nun die Anomalien unseres Probanden, seines Vaters und weiterer Merkmalsträger in der Familie mit der geschilderten Symptomatik der Acs, so können wir feststellen, daß ein zwar schwacher Manifestationsgrad vorliegt, die diagnostischen Kriterien jedoch erfüllt sind. Wir halten es also für berechtigt, von einer *abortiven Form* der *typischen Acs* zu sprechen. Die intrafamiliäre Variabilität ist nicht stark ausgeprägt, die spezifischen Merkmale sind stets vorhanden: Pollex varus und Brachycephalie mit Hypertelorismus, Exophorie und hohem Gaumen. Hingegen tritt der Turmschädel in der zweiten Generation nur wenig hervor. Der Proband weist aber deutlich stärkere Merkmalsprägungen auf, ihm nahe steht das Erscheinungsbild des Vaters, am schwächsten ausgebildet erscheint es beim Bruder II/7.

Man könnte deshalb versucht sein, diese Expressivitätsschwankungen der Erbanlage soweit auszudehnen, daß sie fehlender Penetranz gleichzusetzen wären, d. h., daß das Gen nicht zur Manifestation gelangt. Obwohl nicht alle Mitglieder in dieser Familie untersucht und Röntgenbilder nur in einigen Fällen angefertigt werden konnten, scheint es jedoch, daß diese alternative Manifestation nicht aufgetreten ist. Die Schwester II/3 sowie die drei Kinder des Bruders II/4 sind sicher frei von diesen Fehlbildungen. Ausgehend von der Vorstellung, daß das Leistenbild der Hohlhand einen Hinweis auf die Skeletanomalie zu geben vermöchte, um so mehr, als für die Acs von GREBE bereits 1941 einige charakteristische Anomalien der Papillarmuster nachgewiesen werden konnten, haben wir bei allen erreichbaren Personen Papillarleistenanalysen vorgenommen (Tabelle 2), müssen jedoch feststellen, daß die Muster durch die Skeletanomalie nicht modifiziert werden. Die Tendenz zu hohen Leistenzahlen der Fingerbeeren und einem relativ distalen karpalen Triradius läßt sich nicht als Hinweis auf die Anomalie verwerten, da sie sich bei Merkmalsträgern und Gesunden gleichermaßen findet. Die

Tabelle 2. *Ergebnisse der Papillarleistenanalyse der Fingerbeeren (a) und Hohlhand (b)*

Ziffer der Sippentafel	I	II	III	IV	V	Winkel ald
II/1 re.	18—9 Zwil.Schl.	17—15 W(Seitent.)	>25—20 W	>25— >25 W	17—0 Schl.	47(40)
li.	20—0 Schl.	16—20 W	>30— >20 W(Seitent.)	>20— >20 W	15—0 Schl.	50
II/2 re.	21—0 Schl.	1—0 Schl./Bog.	2—11 Zentralt.	21—18 W	16—0 Schl.	48
li.	22—0 Schl.	2—16 Zentralt.	0—21 Schl.	18—0 Schl.	17—0 Schl.	48
II/4 re.	23—0 Schl.	17—0 Schl.	15—0 Schl.	20—0 Schl.	22—0 Schl.	57
li.	21—2 Zwil.Schl.	0—17 Schl.	16—0 Schl.	18—0 Schl.	20—0 Schl.	54
II/6 re.	19—12 Zwil.Schl.	27—30 W	>35—27 W	27—31 W	21—0 Schl.	46(36)
li.	16—22 Zwil.Schl.	>25—0 (Musch.)Schl.	23— >30 W	28—32 W	22—0 Schl.	63(48)
II/7 re.	28—0 Schl.	20—27 W	37—25 W	29—20 W	19—0 Schl.	67
li.	20—4 Dop.Schl.	17—26 W	>30— >25 W	31—28 W	21—6 Seitent.	60
II/8 re.	0—0 Bog.	16—0 Schl.	15—19 W	18—? W	0—15 Schl.	47
li.	0—0 Bog.	11—11 W	0—10 Schl.	14—19 W	0—18 (Musch.)Schl.	44
III/1 re.	20—14 Seitent.	16—8 Seitent.	18—18 W	19—16 W	18—0 (Musch.)Schl.	45
li.	16—0 Schl.	13—0 Schl.	14—10 Dop.Schl.	19—19 W	17—0 (Musch.)Schl.	58
III/2 re.	25—19 W	0—17 Schl.	21—19 W	21—15 W	20—0 Schl.	70(46)
li.	18—19 W	0—19 Schl.	22—18 W	17—14 W	18—17 W	55(45)
III/3 re.	22—22 W	19—21 W	19—22 W	21—14 W	17—0 Schl.	60(48)
li.	19—22 W	20—22 W	18—18 W	23—16 W	14—0 Schl.	55
III/9 re.	17—19 W	0—15 Schl.	3—0 Schl.	24—0 (Musch.)Schl.	16—0 Schl.	52
li.	15—0 Schl.	18—0 (Musch.)Schl.	16—0 Schl.	6—18 Zentralt.	12—0 Schl.	57
III/10 re.	15—? Seitent.	17— >17 W	>29— >19 W	19— >22 W	13—0 Schl.	45
li.	9—0 Schl.	13— >15 W	>20— >15 W	16—0 Schl.	10—0 Schl.	47

W = Wirbel, Schl. = Schleife, Bog. = Bogen, Zwil.Schl. = Zwillingsschleife, Seitent. = Seitentasche, Zentralt. = Zentraltasche, (Musch.)Schl. = Muschelschleife, Dop.Schl. = Doppelschleife. — Beschreibung der Palma n. CUMMINS.

Bemusterung des fehlgebildeten Daumens (Schleife und Doppelschleife) ist nicht ungewöhnlich und entspricht den von CUMMINS gezeigten Stufen der Reihe 9—23 bzw. 10—24. Obwohl keine systematischen Untersuchungen der Palma bei Acs vorliegen, und es meist nicht möglich ist, brauchbare Abdrücke zu erhalten, (auch unsere Versuche scheiterten an Kontrakturen sowie der Feinheit der Leisten), könnte man für die

Tabelle 2b

Ziffer der Sippen-tafel	Hauptlinien				Karp. achs. Tri-radius	Hypo-thenar	Thenar	Interdigitalfelder		
	D	C	B	A				11	9	7
II/1	9	9	5'	5	t/t'	L ^u	O	O	V	V
	9	7	5'	5	t'	A ^c	O	O	O	L/V
II/2	9	7	5'	5/4	t	A ^c	O	O	O	L
	9/9	7	5'	5	t	L ^r /V	O	O	O	L
II/4	9	7	5'	5	t	A ^c	O	O	O	V
	7	5'	5'	5/4	t	A ^c	O	O	O	L
II/5	9	7	5'	5	t/t'	W ^s	O	O	W/V	O
	7/9	7	5	1	t/t'	t/W ^s	O	O	O	L/L
II/7	9	8/7	5'	5/4	t	A ^c	O	O	O	L
	7/9	7	5'	5/4	t	A ^c	O	O	V	L
II/8	11	11	9	5	t	A ^c	O	L	L	O
	11	7	9	5	t	A ^c	O	O	V	O
III/1	11	0	7	5	t	A ^u	O	O	V	L/V
	10/11	x	7	5	t	A ^c	V	O	O	O
III/2	7/11	9	7	11/5	t/t'	L ^u	O	L	V	L
	7/11	7	7	5	t/t'	L ^u	V	L/V	O	W/V
III/3	11/11	9	7	5	t/t'	L ^u	O	O	L	L
	11/11	9	7	5	t	A ^u	V	O	L	L
III/9	11/11	9	5'	5	t	A ^u	O	O	L(W)	L(W)
	9/9	x	5'	5	t	A ^u	O	O	O	O
III/10	(11)	0	0	5	t'	A ^c	O	O	O	L
	7/9	0	0	5	t	A ^c	A/V	O	O	L/V

Schwachform der Acs ableiten, daß spezifische Muster fehlen. Die Abweichungen der Papillarmuster sind vielmehr durch die Störung des Bauplans der Hand und der damit verbundenen Verlagerung embryonaler Ballen und Faltenzüge zu erklären (CUMMINS 1926, vgl. Bilder von GEIPEL; Abb. 11).

Da die Beobachtungen von WEECH und WAARDENBURG die genetische Verursachung der Acs beweisen — der von NOACK beschriebene Fall ist nicht voll ausgewertet, verdient aber um so größeres Interesse, als hier der Vater Merkmale des Acs aufweist —, müßte erklärt werden, welche Beziehung zu den hier dargestellten Manifestationen der Erbanlage besteht. Die Einschränkung der Expressivität in unserem Fall könnte gedeutet werden als eine Mutationsstufe der Erbanlage, so daß an eine multiple Allelie gedacht werden müßte. Die Annahme einer Heterogenie, welche für die Gruppe der atypischen Acs angenommen wurde (BLANK),

fügt sich nicht in unsere Vorstellung einer morphologischen Reihe gleichgerichteter Anomalien. Eher ist noch an ein zweites, die Wirkung der eigentlichen Erbanlage modifizierendes Gen zu denken, welches z. B. in unserem Falle im Sinne einer Suppression der primären Genwirkung

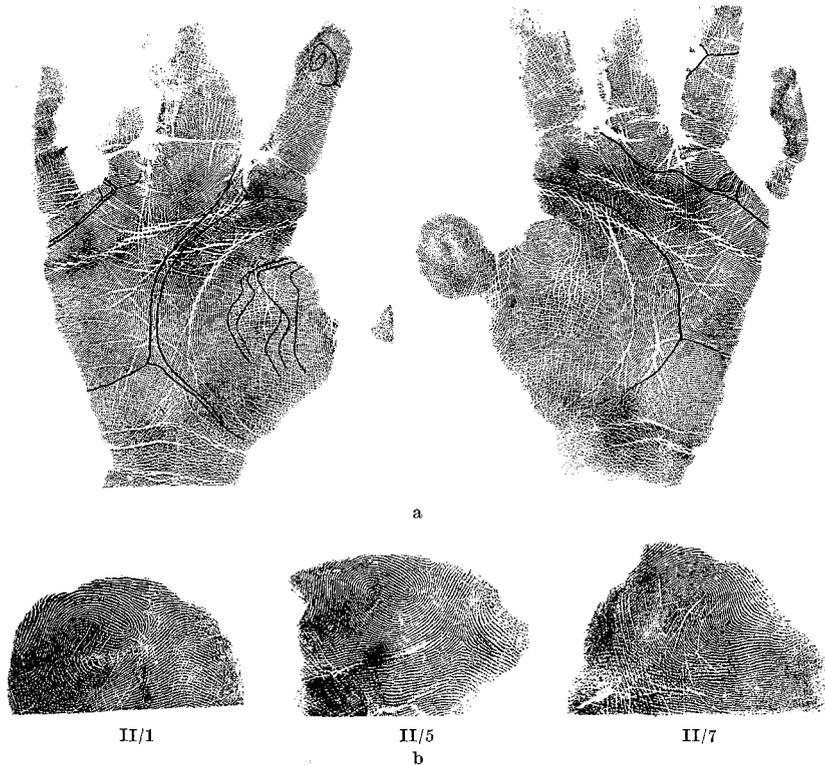


Abb. 11. Abdrücke der Hände des Probanden nach der operativen Trennung der Syndaktylien (a). Papillarmuster des rechten Daumens von II/1, II/5, II/7

zu deuten ist, ohne daß aber dadurch eine qualitative Änderung folgt. Wenig Wahrscheinlichkeit hat u. E. die Hypothese, daß ein exogener Realisationsfaktor erforderlich ist, um die vollständige Manifestation der Erbanlage hervorzubringen.

Die Betrachtung von VEST wirft die Frage auf, ob die Acs als Phäno- kopie auftreten kann, im ersten Fall dieses Autors nach Rubeolopathie. Allerdings können gegen die Wahl dieser Fälle erhebliche Einwendungen gemacht werden: In dem genannten Fall 1 fehlen die typischen Zeichen der Rubeolopathie bei dem Kind mit Acs, im Fall 2 scheint keine typische Acs vorzuliegen. — DEGENHARDT und MARTISCHNIG haben versucht, den Zeitpunkt der Realisation der Störung in der Embryogenese zu bestimmen und legten etwa die 5. bis 6. bzw. 9. Schwangerschaftswoche als

kritische Phase fest. Obwohl, wie die Rubeolen- und Thalidomidembryopathie zeigten, exogene Faktoren umschriebene phasenspezifische und organ- oder gewebsspezifische Wirkung besitzen können, erscheint es doch recht unwahrscheinlich, daß eine Systemmißbildung von der Art der Acs phänokopiert werden kann, auch wenn das gemeinsame Substrat der Mißbildung des Chondrokraniums und Skleroblastems des Autopodiums noch nicht bekannt ist. Einzelmißbildungen innerhalb des Acs, Turmschädel oder Dyscephalien, Syndaktylien oder Extremitätenmißbildungen im Rahmen der atypischen Acs sind hingegen als Phänokopie denkbar.

Auf eine die Ätiologie und Pathogenese des Acs betreffende Bemerkung soll schließlich noch kurz eingegangen werden. Die Vorstellung einer Neumutation wird nach den Untersuchungen von BLANK in England mit dem Alter des Vaters, also ähnlich wie bei der Chondrodystrophie, korreliert. Das Krankheitsbild ist so selten (nach BLANK 1:160 000), daß noch größere Untersuchungen erforderlich sind, um diese Frage zu klären. Bemerkenswert an unseren eigenen Befunden erscheint uns, daß es sich viermal um erste Kinder junger Eltern handelt. GREBE und LENZ wiesen auf das Vorkommen eines Hydramnion in der Schwangerschaft des Kindes mit Acs hin, doch kann diesem Befund keine ätiologische Bedeutung beigemessen werden, wenn die Ursache des Acs in einer abnormen Erbanlage zu suchen ist. Es sei vielmehr an die Häufigkeit von Hirnmißbildungen erinnert, welche mit fehlenden oder ungenügenden Trink- und Schluckbewegungen des Feten in Verbindung gebracht werden, weil dadurch die normale Fruchtwasserzirkulation unterbrochen ist. Eine Vermehrung des Fruchtwassers kann bei Fehlbildungen der Frucht (Zentralnervensystem, oberer Intestinaltrakt u. a.) symptomatisch sein (RAHIMTULLA), sie tritt aber auch in Verbindung mit Chondrodystrophie auf. Es mag weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, diese Zusammenhänge zwischen genetisch bedingter Dysostose und Hydramnion auch im Hinblick auf die Acs zu analysieren.

Zusammenfassung

Die durch drei Generationen einfach dominant (autosomal) vererbten Anomalien der Hände und Füße sowie des Kopfes werden als Schwachform der Akrocephalosyndaktylie (Acs) (APERT) angesehen, da die diagnostischen Kriterien der typischen Acs (Pollex und Hallux varus, Aplasie bzw. Verkürzung der Mittelphalangen und Brachycephalie mit Hypertelorismus, Exophorie und Spitzbogengauamen) erfüllt sind. Die intrafamiläre Variabilität ist gering. Diese Beobachtung kann als Beweis für die Erbbedingtheit der Acs und als Beispiel für eine genetisch fixierte Expressivitätsstufe des Gens (durch ein Modifikationsgen oder als multiple Allelie) betrachtet werden.

Literatur

- APERT, M. E.: De l'acrocéphalosyndactylie. Bull. Soc. med. Hôp. Paris **23**, 1310 (1906).
- BLANK, C. E.: APERT's syndrome (a type of acrocephalosyndactyly)-observation on a British series of thirty-nine cases. Ann. Hum. Genet. (Lond.) **24**, 151 (1960).
- CARPENTER, G.: zit. n. F. A. PARK.
- CHOTZEN, F.: Eine eigenartige familiäre Entwicklungsstörung. (Akrocephalosyndaktylie, Dysostosis craniofacialis und Hypertelorismus.) Mschr. Kinderheilk. **55**, 97 (1932).
- CUMMINS, H., and CH. MIDLO: Finger prints, palms and soles. New York: Dover Publ., Inc. 1961.
- DEDERICH, R.: Akrocephalosyndaktylia. Z. Orthop. **93**, 159 (1960).
- DEGENHARDT, K. H.: Zum entwicklungsmechanischen Problem der Akrocephalosyndaktylie. Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.-Lehre **29**, 791 (1950).
- Mißbildungen des Kopfes und der Wirbelsäule in Humangenetik, Bd. 2. Hrsg. von P. E. BECKER. Stuttgart: Thieme 1964.
- ESAU, G.: Zur Brachyphalangie des Daumens. Fortschr. Röntgenstr. **33**, 203 (1921).
- FARABEE, zit. n. COCCHI in SCHINZ-BAENSCH-FRIEDL-UEHLINGER: Lehrbuch der Röntgendiagnostik, 5. Aufl. Stuttgart: Thieme 1950.
- GEIPEL, G.: in K. H. DEGENHARDT.
- GHIGO, M., e M. MARIGNI: Sull'acrocefalosindattilia di APERT. Radiol. med. (Torino) **47**, 940 (1961).
- GREBE, H.: Untersuchungen über Papillarlinienveränderungen bei Syndaktylie und Polydaktylie. Z. Morph. Anthrop. **39**, 62 (1941).
- Die Akrocephalosyndaktylie. Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.-Lehre **28**, 209 (1944).
- GÜNTHER, H.: Der Turmschädel als Konstitutionsanomalie und als klinisches Symptom. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **40**, 40 (1931).
- HAASE, L.: Über das Syndrom der Akrocephalosyndaktylie. Veröffentl. Konstit.-Wehrpathologie. **11**, H. 51 (1943).
- HANHART, E.: Zur Genetik einiger Deformitäten (Mikrotie, Peromelie, Pollex varus, Hydrocephalie, Mikrocephalie) und zur Genese sog. amniotischer Abschnürungen. Arch. Klaus-Stift. Vererb.-Forsch. **22**, H. 3/4 (1947).
- LENZ, W.: Zur Diagnose und Ätiologie der Akrocephalosyndaktylie. Z. Kinderheilk. **79**, 546 (1957).
- MARTISCHNIG, F., u. O. THALHAMMER: Akrocephalosyndaktylie (Erörterung der Genese vom Gesichtspunkt der Embryopathie). Helv. paediat. Acta **7**, 257 (1952).
- MOHR, O. L.: Dominant Acrocephalosyndactyly. Hereditas (Lund) **25**, 193 (1939).
- NOACK, M.: Ein Beitrag zum Krankheitsbild der Akrocephalosyndaktylie. Arch. Kinderheilk. **160**, 168 (1959).
- PARK, E. A., and G. F. POWERS: Acrocephaly and scaphocephaly with symmetrical ly distributed malformations of the extremities. Amer. J. Dis. Child. **20**, 235 (1920).
- RAHIMFULLA, K. A.: Hydramnios in relation to fetal mortality. Arch. Dis. Childh. **36**, 418 (1961).
- ROCHLIN, D. G., u. S. G. SIMONSON: Über die angeborene Fingergelenkversteifung. Fortschr. Röntgenstr. **46**, 193 (1932).
- SAETHRE, H.: Ein Beitrag zum Turmschädelproblem. (Pathogenese, Erbllichkeit und Symptomatologie.) Dtsch. Z. Nervenheilk. **117**, 533 (1931).
- SCHMID, F., u. G. WEBER: Röntgendiagnostik im Kindesalter. München: Bergmann 1955.

- SCHÖNENBERG, H.: Zur Pathogenese des Turmschädels, der Dysostosis craniofacialis sowie der Akrocephalosyndaktylie. *Z. Kinderheilk.* **79**, 502 (1957).
- SITTIG, O., u. K. O. BAUMBRUCK: Ein Fall von Akrozephalosyndaktylie. *Med. Klin.* **34**, 502 (1938).
- VALENTIN, B.: Die Korrelation (Koppelung von Mißbildungen). Erläutert am Beispiel der Akrocephalosyndaktylie. *Acta orthop. scand.* **9**, 235 (1938).
- VERGER, P., M. TRAISSAC, CL. MARTIN, J. LASSERRE et J.-J. BATTIN: L'acrocephalosyndactylie (Syndrome d'APERT). *Arch. franç. Pédiat.* **19**, 91 (1962).
- VEST, M.: Rubeolenembryopathie als Ursache von Akrocephalosyndaktylie und Turmschädel. *Ann. paediat. (Basel)* **184**, 14 (1955).
- VOGT, A.: Dysenkephalie (Dysostosis craniofacialis, maladie de CROUZON 1912) und eine neuartige Kombination dieser Krankheit mit Syndaktylie der vier Extremitäten (Dysenkephalodaktylie). *Klin. Mbl. Augenheilk.* **90**, 441 (1933).
- WAARDENBURG, P. I. (Hrsg.): *Genetics and Ophthalmology*, Vol. 1. Royal van Gorcum, Publ. Assen (Netherlands) 1961.
- WEECH, A. A.: Combined acrocephaly and syndactylism occurring in mother and daughter. A case report. *Johns Hopk. Hosp. Bull.* **40**, 73 (1927).
- WERTHEMANN, A.: Die Entwicklungsstörungen der Extremitäten. In *Handb. spez. patholog. Anat. Histol.* Bd. 9/VI. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1952.