

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Bonn (Direktor: Prof. Dr. H. HAMPERL)  
und der Universitäts-Kinderklinik Bonn (Direktor: Prof. Dr. H. HUNGERLAND)

## **Chromosomenanomalien bei Mißbildungssyndromen (sog. D- und E-Trisomie-Syndrom)\* \*\***

Von

**W. MARSCH, A. GROPP und H. W. ROTTHAUWE**

Mit 9 Textabbildungen

*(Eingegangen am 1. Juli 1964)*

Abweichungen von einem euploiden Chromosomenkomplement der somatischen Zellen sind beim Menschen zumeist mit Störungen der Körperentwicklung verknüpft. Dies gilt vor allem für eine Aneuploidie mit vollständigem Extra-Chromosom (Trisomie) oder mit einem überzähligen Chromosomenfragment (partielle Trisomie), wie etwa auch für kompliziertere Zahl- oder Struktur-anomalien des Chromosomensatzes. Nur in Fällen ausgeglichener Translokationen ohne wesentliche Verluste chromosomaler Substanz lassen sich auffällige Chromosomenanomalien auch bei phänotypisch Gesunden finden. Das Ausmaß chromosomal bedingter Entwicklungsstörungen hängt in einer allgemeinen Weise davon ab, ob ein Geschlechtschromosom oder ein Autosom betroffen ist und ob eine Chromosomenanomalie in allen somatischen Zellen in gleicher Weise oder nur in einem Teil der Zellen, also im Rahmen eines Mosaiks, vorhanden ist. Eine Zuordnung eines bestimmten abnormen Karyotypus zu einem umschriebenen Fehlbildungs-Syndrom ist, außer für die Geschlechtschromosomen, bisher nur für drei autosomale Anomalien möglich: die G-Trisomie (Nr. 21—22) findet sich regelmäßig beim Mongoloidismus, eine D-(Nr. 13—15)Trisomie (PATAU u. Mitarb. 1960) und eine E-(Nr. 17—18)Trisomie (EDWARDS u. Mitarb., 1960) treten ebenfalls jeweils bei kennzeichnenden Erscheinungsbildern auf, die im Schrifttum als sog. D<sub>1</sub>-Trisomie-Syndrom (vgl. SMITH u. Mitarb. 1963) und als sog. E<sub>1</sub>-Trisomie-Syndrom (vgl. ROHDE u. Mitarb., 1964) bezeichnet werden.

In dieser Arbeit sollen anhand von zwei kennzeichnenden Beobachtungen die charakteristischen Erscheinungsformen dieser beiden Mißbildungstypen herausgearbeitet werden. Durch ihren Vergleich mit den innerhalb der letzten Jahre mitgeteilten Fällen wird eine Beantwortung der Frage gesucht, inwieweit es sich um umschriebene Mißbildungssyndrome einheitlicher Ätiologie handelt, und welche Stellung und Bedeutung den chromosomalen Anomalien innerhalb der allgemeinen Ätiologie zukommt.

### **I. Charakterisierung der chromosomal bedingten Mißbildungssyndrome vom Typus des D- und E-Trisomie-Syndroms**

In der cytogenetischen Kasuistik lassen sich seit den erstmaligen Beschreibungen bisher insgesamt 23 Beobachtungen eines D-(Nr. 13—15)Trisomie-Syndroms und 37 Beobachtungen eines E-(Nr. 17—18)Trisomie-Syndroms, die durch

\* Herrn Professor Dr. H. HAMPERL zum 65. Geburtstag gewidmet.

\*\* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

den Chromosomenuntersuchungsbefund belegt sind, auffinden. Sie sind in der Tabelle 3 und 5 aufgeführt; allerdings wurde nur ein Teil der Fälle auch pathologisch-anatomisch untersucht. Ein Vergleich der klinischen wie auch der pathologisch-anatomischen Befunde an den aufgeführten Fällen der Tabellen 3 und 5 zeigt recht deutlich, daß die beiden Fehlbildungs-Syndrome in sich wohl umschrieben sind und gut voneinander unterschieden werden können.

Die Fälle eines D-(13—15)Trisomie-Syndroms treten etwas häufiger beim weiblichen Geschlecht auf. Die Kinder sterben meist in den ersten Stunden oder Tagen des Lebens, selten überleben sie Monate oder wenige Jahre. Wichtige Kennzeichen sind eine Mikrocephalie, Augenmißbildungen, ein tiefer Ohransatz mit mißbildeten Muscheln und Spaltbildungen im Lippen-, Kiefer-, Gaumenbereich, wobei alle diese Fehlbildungen im Einzelfall von sehr verschiedener Ausprägung sein können. Fast immer besteht eine rudimentäre Hexadaktylie. Unter den inneren Mißbildungen verdienen besonders diejenigen des Zentralnervensystems und des Herzens hervorgehoben zu werden: in 9 von 16 obduzierten Fällen bestand eine Arrhinencephalie; unter den übrigen obduzierten Fällen mögen sich noch einige finden, bei denen diese Hirnmißbildung einer Feststellung entging. Von den immer vorhandenen, in den einzelnen Fällen aber unterschiedlichen Herzmißbildungen ist die häufigste Form ein hoch-sitzender Ventrikel-Septum-Defekt mit Dextroposition der Aorta. Anomalien des Urogenitalsystems scheinen nicht zu den konstanten Symptomen dieses Mißbildungstypus zu gehören; immerhin sind in gut untersuchten Fällen cystisch-dysplastische Veränderungen in den Nieren (BLANCK u. Mitarb., 1964) aufgefunden worden.

Das sog. E-(17—18)Trisomie-Syndrom tritt deutlich häufiger bei weiblichem Geschlecht auf (Geschlechtsverhältnis ♀ zu ♂ 2,3 : 1). Die betroffenen Kinder sterben ebenfalls im frühen Kindesalter und werden selten älter als ein Jahr. Zu den kennzeichnenden Merkmalen dieses Syndroms gehören eine Mikrognathie, tiefer Ansatz des Ohres mit Innenohr- und Muschel-anomalien, vor allem aber Herzmißbildungen, unter denen ebenfalls ein Ventrikel-Septum-Defekt besonders häufig vorkommt. Überaus charakteristisch sind im äußeren Erscheinungsbild fernerhin Flexions- und Stellungsanomalien der Finger, darunter die sog. Kamptodaktylie.

In der nachstehenden Tabelle 1 sind die bevorzugt betroffenen Organsysteme bei dem D-(13—15) und E-(17—18)Trisomie-Syndrom hervorgehoben und die für beide besonders typischen Merkmale gegenübergestellt.

Tabelle 1 (vgl. Tabelle 3 und 5)

	D-(13—15) Trisomie- Syndrom	E-(17—18) Trisomie- Syndrom
Hirnmißbildungen (Arrhinencephalie u.a.) . . . . .	++	--
Augenmißbildungen (Anophthalmie, Mikrophthalmie, Iris- kolobom u.a.) . . . . .	++	--
Spaltbildungen im Lippen-, Kiefer-, Gaumenbereich. . . . .	++	--
Extremitätenmißbildungen. . . . .	++	+
Herzmißbildungen . . . . .	++	++
Ohrmißbildungen . . . . .	++	++
Flexions- und Stellungsanomalien der Finger . . . . .	--	++
Nierenmißbildungen. . . . .	+	+
Genitalmißbildungen . . . . .	+	(+)
Andere Mißbildungen (z.B. Fehlen einer Nabelarterie, Mesen- terium commune u.a.) . . . . .	+	+

Einige Mißbildungen, die im Rahmen der vorgenannten Syndrome auftreten, scheinen ziemlich uncharakteristisch zu sein, so etwa das Fehlen einer Nabelarterie (GOMORI und KOLLER 1964 u.a.) oder etwa Mißbildungen des inneren Genitale. Diese eher inkonstanten Einzel- oder Systemmißbildungen sind daher auch in der vorstehenden Tabelle unter einem Trennungsstrich aufgeführt.

Das Gemeinsame der in Tabelle 3 (a) und 5 (a) aufgeführten Fälle eines D-(13—15) und E-(17—18)Trisomiesyndroms besteht im Nachweis der entsprechenden Chromosomenanomalie (vgl. Abb. 5 und 9). In der Rückschau ließen sich vielleicht auch Fälle aus der Zeit, in der cytogenetische Untersuchungen beim Menschen noch nicht durchführbar waren, d.h. im wesentlichen vor 1960, als verursacht durch eine Chromosomenanomalie auffassen. Um die Bedeutung der Chromosomenanomalie als ätiologischen Faktor in diesen Fällen richtig einzuschätzen, wird man sich zwei Fragen vorlegen müssen: 1. Sind alle D- und E-Trisomien von einem entsprechenden klinischen Syndrom begleitet? Und 2. weisen alle Fälle mit dem klinischen Syndrom entsprechende Chromosomenanomalien auf? Die erste Frage kann man nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse wohl bejahen. Die zweite Frage müssen wir dagegen verneinen. In den Tabellen 3 und 5 sind Fälle in einer eigenen Gruppe (b) aufgeführt, bei denen zwar das klinische Syndrom vorhanden war, aber die Chromosomenuntersuchung normale Befunde ergeben hat. Gerade zu diesem sich hier eröffnenden Problem glauben wir, anhand einschlägiger Fälle Stellung nehmen zu dürfen.

## II. Klinische, anatomische und cytogenetische Falluntersuchungen

1. Kind J. V. Nr. 258 (s. Tabelle 3 und 4). Zweites Kind einer 35jährigen Frau und eines 42jährigen Mannes. Der ältere 5jährige Bruder leidet an einer Epilepsie. Das Vorkommen von

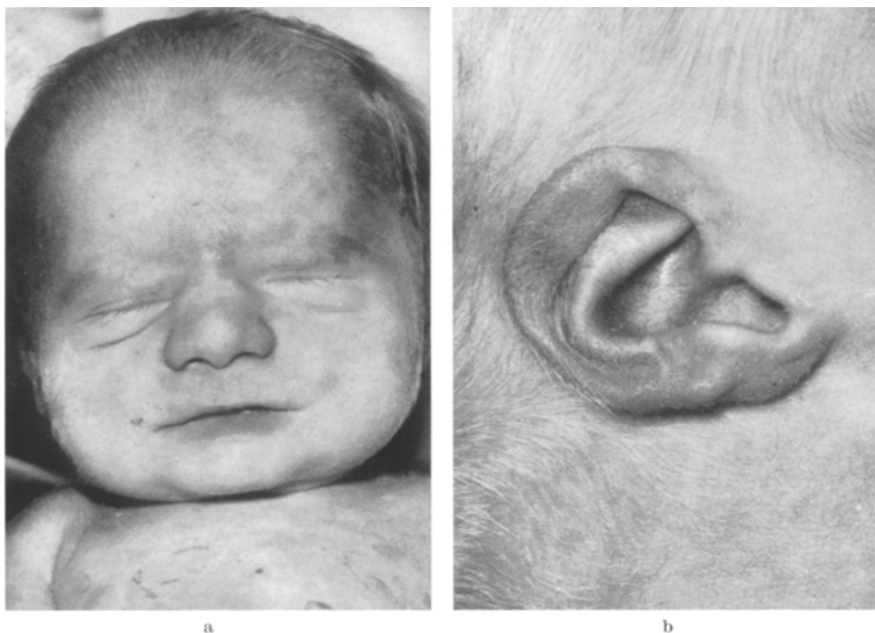


Abb. 1 a u. b. Kind J. V. (Nr. 258), sog. D-(13—15)Trisomie-Syndrom. — a Typischer Gesichtsausdruck mit plumper abgeflachter Nase, engen Lidspalten. — b Ohrmuschelanomalie (sog. „Katzenohren“)

Erbkrankheiten oder Mißbildungen in der Familie wird verneint. — Der Schwangerschaftsverlauf war unauffällig; keine Einnahme besonderer Medikamente; keine Strahlenbelastung während der Gravidität. Die Geburt erfolgte komplikationslos 14 Tage vor dem errechneten Termin. Geburtsgewicht: 2100 g, Länge: 45 cm, weibliches Geschlecht. Das unreife, lebensschwache Kind wurde sofort nach der Geburt in die Universitätskinderklinik Bonn verlegt.

*Klinischer Untersuchungsbefund.* Blaß-graue, cyanotische, in Falten abhebbare Haut mit starker Lanugobehaarung. Schädelumfang 32 cm. Plumpe, abgeflachte Nase. Enge Lidspalten (Abb. 1a) bei leichter Mikrophthalmie. Tiefer Ohransatz mit kaum modellierter Ohrmuschel und lappigem Überhängen der oberen Helixpartie (sog. Katzenohr, Abb. 1b). Kurzer gedrungener Hals. Ulnardeviation beider Hände; Kontrakturen aller Fingermittelgelenke. Beiderseits rudimentäre Hexadaktylie (Abb. 2), rechts mit hypoplastischer Knochenanlage. Beiderseitige Klumpfußstellung; rudimentäre, rein bindegewebig angelegte 6. Zehe als An-

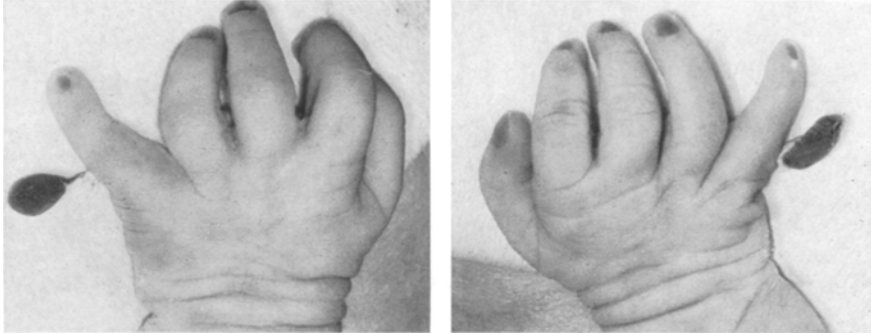


Abb. 2. J. V. (Nr. 285), sog. D-(13—15) Trisomie-Syndrom. — Rudimentäre Hexadaktylie

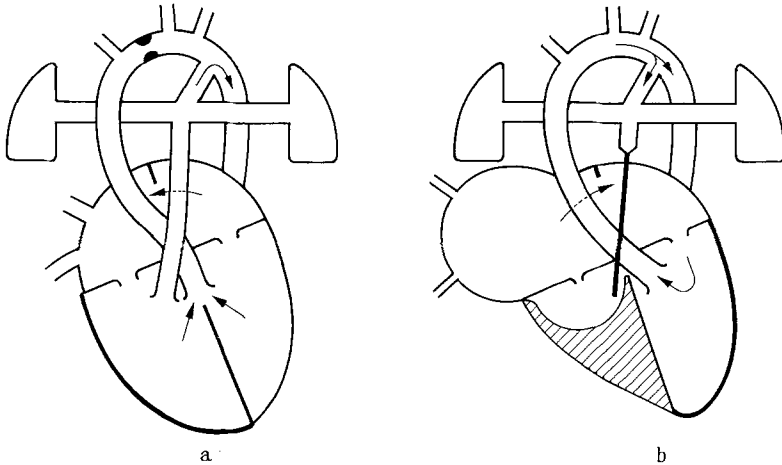


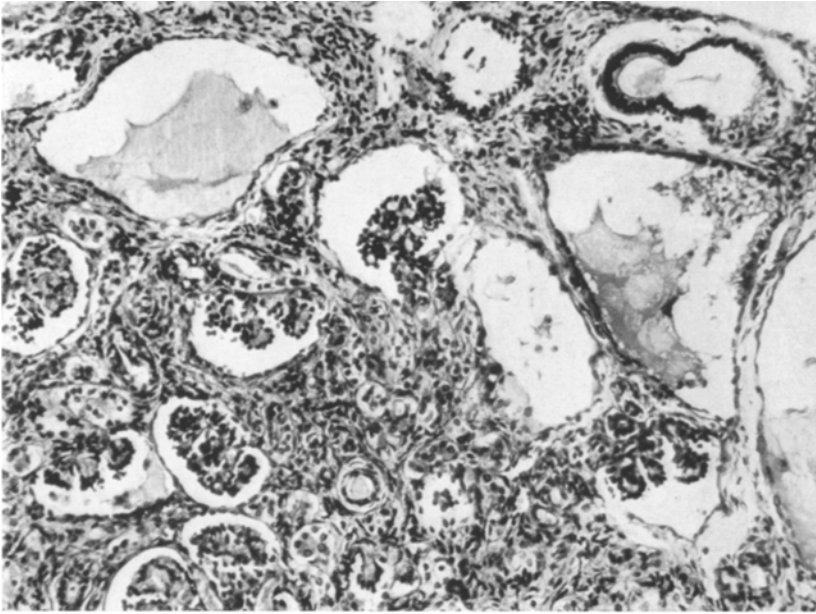
Abb. 3 a u. b. Schema der Herzmißbildungen. — a bei Kind J. V. (Nr. 258), sog. D-(13—15) Trisomie-Syndrom (s. Textbeschreibung). — b bei Kind A. R. (Nr. 248), sog. E-(17—18) Trisomie-Syndrom (s. Textbeschreibung)

hängsel an der linken Kleinzehe. Unauffälliges äußeres Genitale; keine Umbilical- oder Leistenhernien.

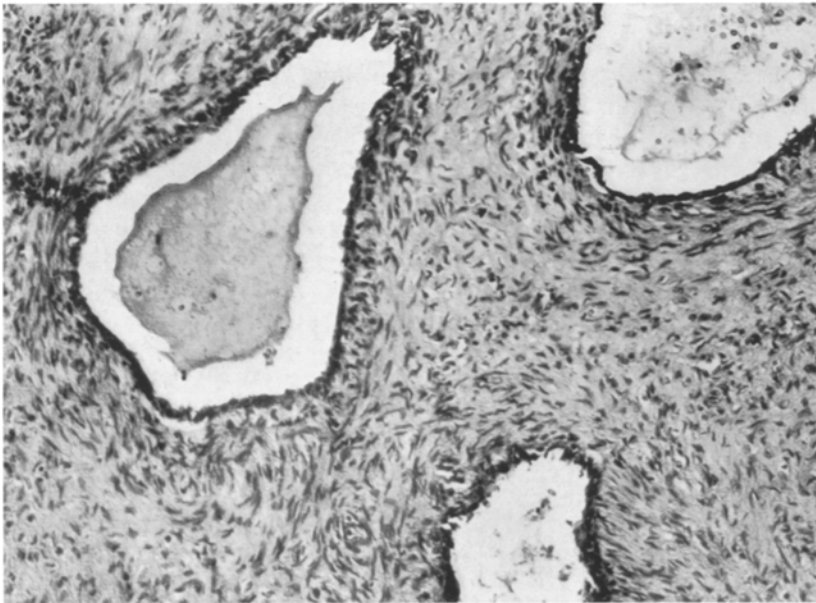
*Klinische Diagnose.* Ullrich-Feichtiger-Syndrom (Dyskraniohypogophalgie).

Am 7. Lebenstag trat der Tod unter dem Zeichen des akuten Herz-Kreislauf-Versagens ein.

Die *Obduktion* (S. Nr. 156/64) ergab über die geschilderten äußerlich sichtbaren Fehlbildungen hinaus folgende Befunde: Hirnmißbildung: Fehlen des Bulbus und Tractus olfactorius; Hypoplasie des Corpus callosum. Herzmißbildung (Abb. 3a): Ausgedehnter, hochsitzender Ventrikel-Septum-Defekt; Dextroposition der Aorta; Septum-Primum-Defekt der Vorhöfe; Hypertrophie des rechten Ventrikels; Aortenisthmusstenose zwischen dem Abgang des Truncus brachiocephalicus und der linken Arteria carotis communis; weit offener Ductus Botalli. Nierenmißbildung: Megapelvis beiderseits; Dysplasie der Nieren mit hypoplastischen Bezirken neben solchen eines normalen histologischen Aufbaus; cystisch erweiterte Tubuli in der Rinde unter der Nierenkapsel (Abb. 4a); die Markanteile zeigen ausgedehnte Herde eines



a



b

Abb. 4 a u. b. Kind J. V. (Nr. 258), sog. D-(13—15)Trisomie-Syndrom. — „Nierendysplasie“. — a cystische Tubuluserweiterungen unter der Nierenkapsel; daneben dysplastisch-hyperplastische Bezirke. — b Bezirk aus dem Mark mit zellreichem embryonalen Bindegewebe und mit von kubischem Epithel ausgekleideten cystischen Räumen

zellreichen, embryonalen Bindegewebes mit eingestreuten, von einem kubischen Epithel ausgekleideten cystischen Hohlräumen (Abb. 4b), neben anderen mit Bezirken von regelrechtem Aufbau aus Sammelröhren. Abnorme Lappung des Vorderrandes des rechten Leberlappens.

Vesica fellea mobilis. Lappung der Milz. Mesenterium commune. Fehlen der rechten Nabelarterie. Aberrierende Vene vom inneren Nabelring zur Mesenterialplatte mit einem davon sich abspaltenden Ast zum Colon ascendens. Hypoplasie der Ovarien. Uterus bicornis. Desquamativpneumonie in allen Lungenlappen.

Todesursache: Pneumonie, Herzversagen.

*Cytogenetische Analyse.* a) Geschlechtschromatin: Zur Bestimmung der Barrschen Geschlechtschromatinkörperchen wurden Leberschnitte mit Thionin nach der Methode von KLINGER und LUDWIG (1957) gefärbt. Die Auszählung ergab eine Häufigkeit von 34 %. Dieser Wert entspricht einem für das weibliche Geschlecht kennzeichnenden chromatinpositiven Befund.

b) Chromosomenuntersuchung: Aus sofort nach dem Tode mittels Herzpunktion gewonnenem Blut wurden Leukocyten abgetrennt (EDWARDS und YOUNG 1961) und 3 Tage in vitro gezüchtet. Nach der von MOORHEAD u. Mitarb. (1960) angegebenen Methode wurden die kultivierten Zellen (Lymphocyten, vgl. FISCHER u. GROPP 1964) zu einer Chromosomenanalyse aufbereitet.

Bei der 12 Std nach dem Tode durchgeführten Obduktion wurde Herzbeutelgewebe entnommen, zu kleinen Stückchen geschnitten, in Vierkantflaschen auf einen dünnen Film von Hühnerplasma explantiert und in einem Nährgemisch aus 85 % TCM 199, 10 % menschlichem Nabelschnurserum und 5 % Hühnerembryonalextrakt in vitro gezüchtet. In der zweiten Züchtungspassage, 40 Tage nach der Explantation, wurden die Kulturen für eine Chromosomenanalyse in einem nach HARNDEN (1960) modifizierten Verfahren wie folgt vorbereitet: 2 Tage nach Trypsinierung Zugabe von Colcemid  $8 \cdot 10^{-4}$  mg/ml für 5 Std zur Ansammlung von Metaphasen; 30 min Quellung in hypotonischer Kochsalzlösung; Fixierung in Alkohol-Eisessig 3:1; Färbung mit Orcein-Essigsäure.

Die Blutzellkulturen enthielten nur wenige ausgebreitete Mitosen, von denen auswertbare Metaphasen eine Chromosomenzahl von 47 zeigten. Den gleichen Befund von 47 Chromosomen ergab die Analyse von 31 Metaphasen aus dem gezüchteten Herzbeutelgewebe. In allen Mitosen war ein überzähliges akrozentrisches Chromosom der Gruppe D (Nr. 13—15) vorhanden, wie es die Abb. 5 eines typischen Karyogrammes aus einer Fibroblastenkultur von Herzbeutelgewebe erkennen läßt; danach handelt es sich um eine Trisomie der Chromosomen Nr. 13—15, entsprechend einer sog.  $D_1$ -Trisomie (PATAU u. Mitarb. 1960). Die übrigen Chromosomengruppen zeigen keine Auffälligkeiten; innerhalb der Gruppe C (Nr. 6—12) sind in Übereinstimmung mit dem weiblichen Geschlecht des Kindes zwei X-Chromosomen vorhanden.

**2. Kind A. R. Nr. 248** (s. Tabelle 5). Erstes (illegitimes) Kind einer 21jährigen Frau und eines 22jährigen Mannes. Erbkrankheiten oder Mißbildungen sind in der Familie der Eltern nicht bekannt. Zu einem Zeitpunkt, der vom Geburtstermin rückgerechnet zwischen der 1. und 4. Schwangerschaftswoche zu liegen kommt, wurde wegen einer „Lumbalgie“ (noch in Unkenntnis der Gravidität) eine Röntgenuntersuchung der Lendenwirbelsäule in 2 Ebenen durchgeführt. Der Schwangerschaftsverlauf war sonst unauffällig. — Die Geburt war komplikationslos. Geburtsgewicht: 2150 g, Länge: 44 cm, weibliches Geschlecht. — Wegen einer allgemeinen Lebensschwäche wurde das Kind sofort nach der Geburt in die Universitäts-Kinderklinik Bonn überwiesen.

*Klinischer Untersuchungsbefund.* Deutliche Zeichen der Unreife. Haut blaß und trocken. Cutis laxa im Bereich des auffällig kurzen Halses bei angedeuteter Flügelfellbildung. Tiefer Haaransatz im Nacken. Schädelumfang 29,5 cm; fliehende, flache Stirn (Abb. 6a); Hyper-telorismus; plumpe, breite Nase; tiefer Ohransatz mit abnorm geformten Ohrmuscheln (sog. Macacus-Ohr, Abb. 6b); Mikrognathie; mediane Gaumenspalte; Stellungs- und Flexionsanomalien der Finger (Abb. 7): Superposition des Zeigefingers über den Mittelfinger; eingeschlagener Daumen; Überstreckbarkeit der Daumen; Hypoplasie der Mittelphalanx des 5. Fingers beiderseits. Dystrophie und Hyperkonvexität der Fingernägel.

Das Kind gedieh sehr schlecht. In den letzten Lebenswochen traten anfallsweise verstärkt Cyanosen auf; das Kind verstarb am 83. Lebenstag unter den Zeichen des Herz-Kreislauf-Versagens.

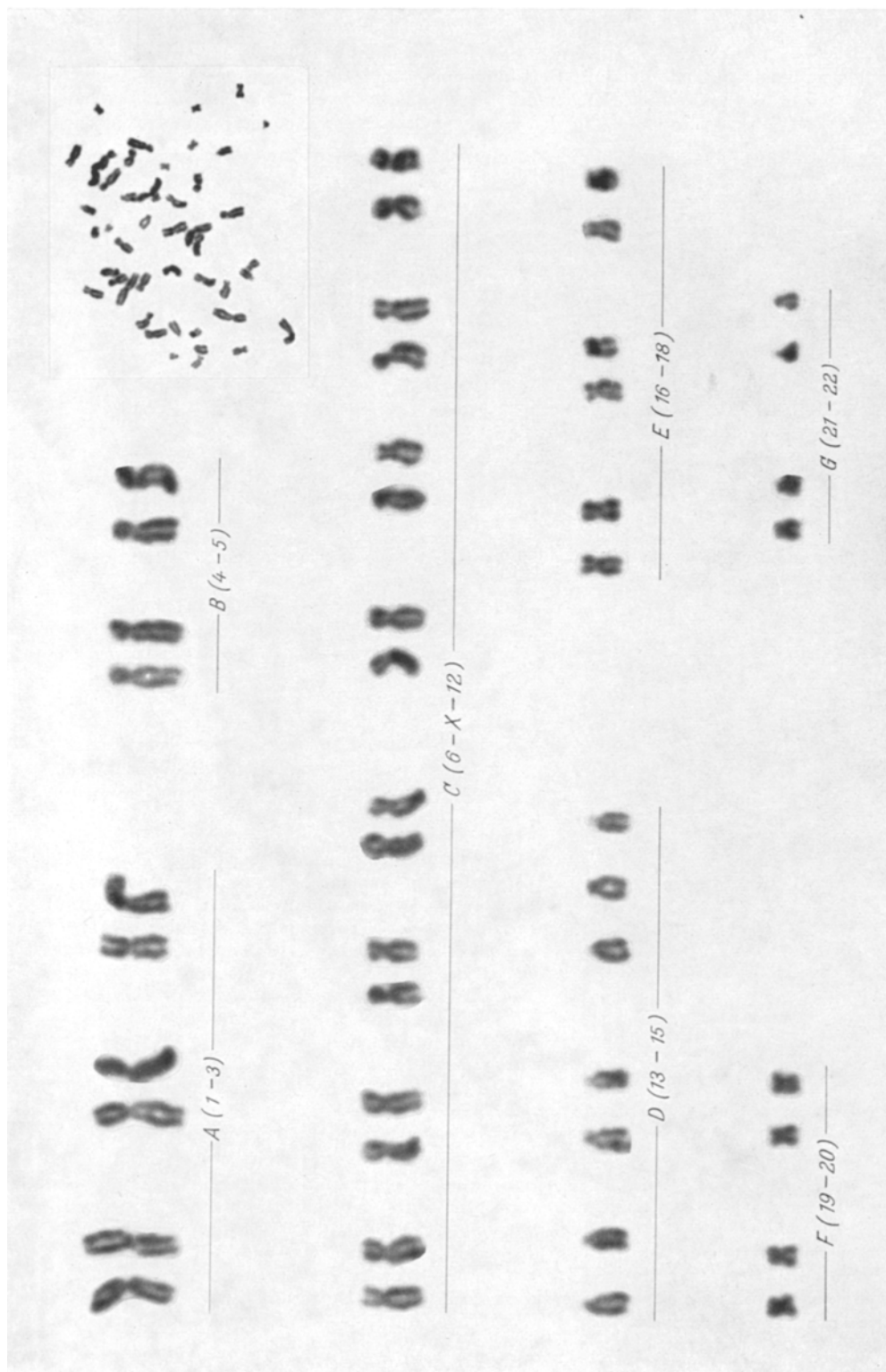


Abb. 5. Kind J. V. (Nr. 258), sog. D-(13-15)Trisomie-Syndrom. — Typisches Karyogramm einer D-(13-15)Trisomie. Mitose aus gezüchteten Fibroblasten von Herzbeutelgewebe

*Klinische Diagnose.* Sog. E<sub>1</sub>-(Nr. 17—18)Trisomie-Syndrom.

Die *Obduktion* (S. Nr. 186/64) ergab über die geschilderten äußerlich erkennbaren Fehlbildungen hinaus folgende Befunde: Herzmißbildung (Abb. 3b): Atresie der Arteria pulmonalis; Hypoplasie der rechten Herzkammer bei Knopflochstenose des Tricuspidalringes und eigenartiger Muskelwulstbildung in der Wandung der rechten Kammer; Erweiterung des

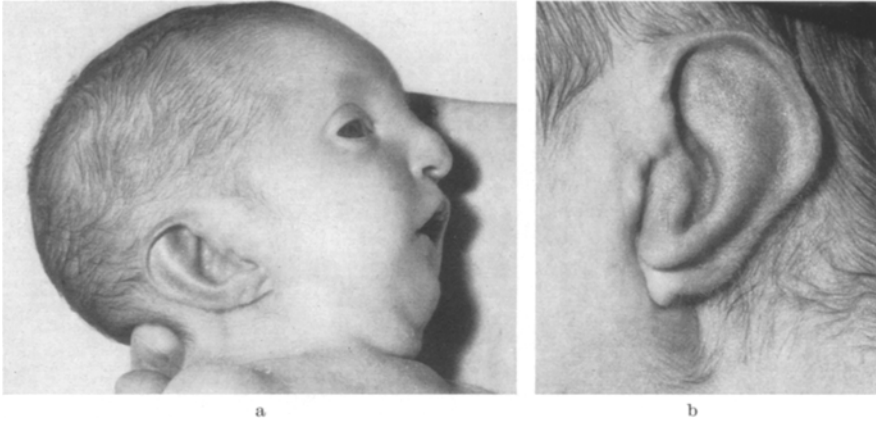


Abb. 6 a u. b. Kind A. R. (Nr. 248), sog. E-(17—18)Trisomie-Syndrom. — a Seitenansicht mit typischem Gesichtsausdruck, Mikrognathie und tiefem Ohransatz. — b Ohrmuschelanomalie (sog. „Macacus-Ohr“)



Abb. 7. Kind A. R. (Nr. 248), sog. E-(17—18)Trisomie-Syndrom. — Typische Flexions- und Stellungsanomalie der Finger: Kamptodaktylie

rechten Vorhofes; Septum-Primum-Defekt der Vorhofscheidewand; Hypertrophie der linken Herzkammer; weit offener Ductus Botalli mit beginnender physiologischer „Endarteriitis“; zahlreiche grobfleckige, frische Herzmuskelnekrosen in der linken Kammer, besonders aber in dem Muskelwulst der rechten Kammerwandung bei gehörigem Abgang, Verlauf und freier Lichtung der großen Stämme der Coronararterien. — Staphylo-Uranoschisis. Angedeutete abnorme Lappung der linken Lunge. Abnorme Form der Leber bei Fehlen eines Lobus quadratus. Nebenmilz am Pankreasschwanz. Mesenterium commune. Meckelsches Divertikel. Fehlen der rechtsseitigen Arteria umbilicalis. Persistierende offene Verbindung der linken Arteria umbilicalis mit der Arteria iliaca interna. Hypoplasie der linken Niere. Uterus bicornis. — Cyanose der Lungen; einzelne Blutungen und Herdpneumonie in beiden Unterlappen. Todesursache: Herzmuskelnekrosen. Herdpneumonien.

*Cytogenetische Analyse.* a) Geschlechtsschromatin: In gleicher Weise wie im Falle J.V. wurden

die Barrschen Geschlechtsschromatinkörperchen an Leberzellen ausgezählt. Mit einem Wert von 37% ergab sich ein dem weiblichen Geschlecht des Kindes entsprechender chromatinpositiver Befund.

b) Chromosomenuntersuchung: 40 Tage nach der Geburt wurde dem Kind Venenblut für eine Chromosomenuntersuchung entnommen. Die Abtrennung und Kultivierung der weißen Blutzellen (Lymphocyten) sowie die Gewinnung von Mitosen dieser Zellen für eine Chromosomenanalyse erfolgte nach der gleichen, S. 116 angeführten Methode nach MOORHEAD u. Mitarb. (1960) sowie EDWARDS und YOUNG (1961). — Eine weitere Chromosomenuntersuchung wurde auch hier an Fibroblasten von in vitro gezüchtetem Herzbeutelgewebe durchgeführt. Dieses bei der Obduktion (18 Std nach dem Tode) entnommene, in Stückchen explantierte



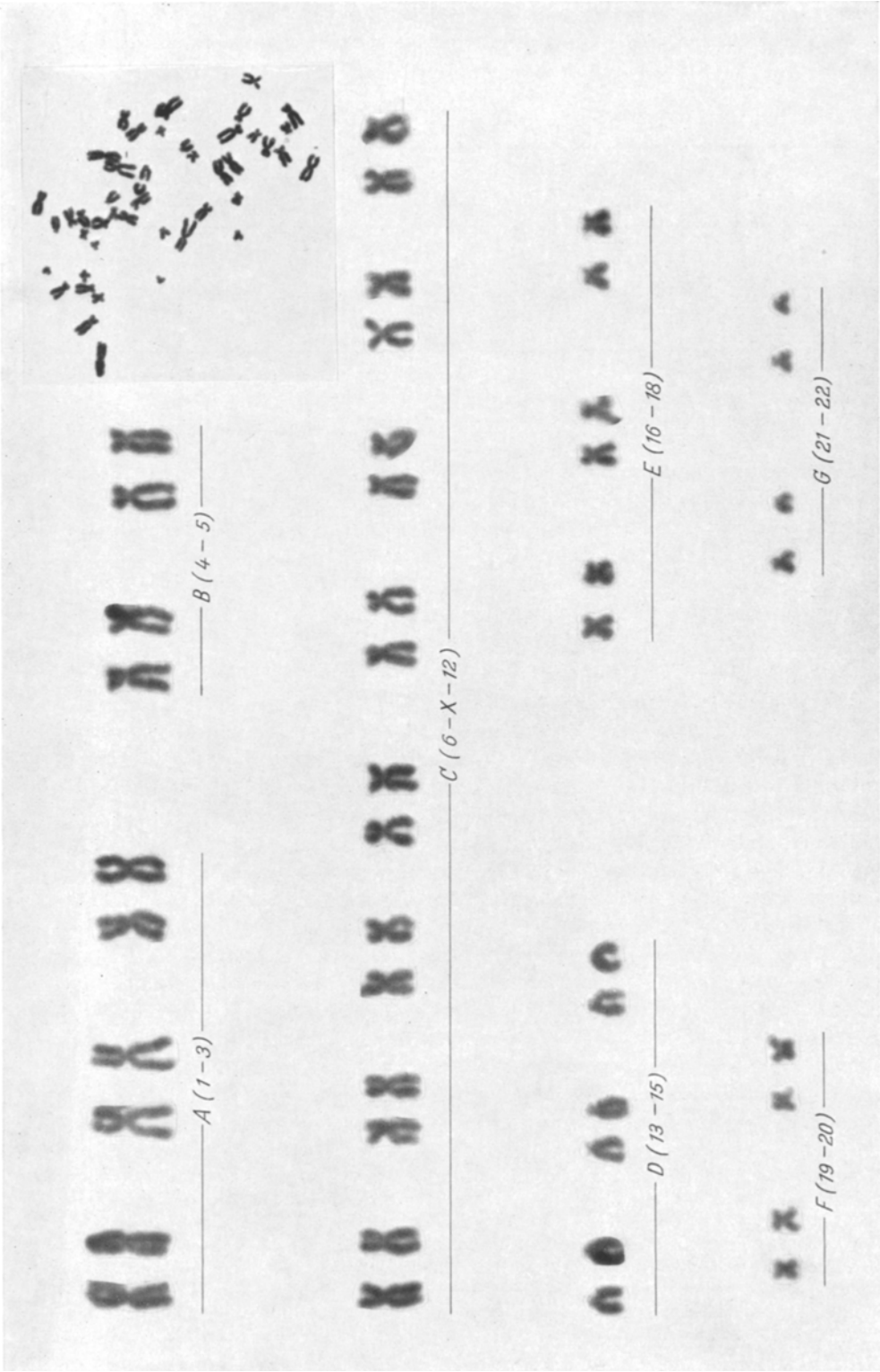


Abb. 8. Kind A. R. (Nr. 248), sog. E-(17-18)Trisomie-Syndrom — Karyogramm einer Mitose aus gezüchtetem Herzbeutelgewebe —  
Normales Karyogramm (ohne erkennbare Zahl- und Strukturanomalien der Chromosomen)

Gewebe wurde auf die gleiche Weise, wie es auf S. 116 für den Fall J.V. Nr. 258 beschrieben ist, nach insgesamt 20tägiger Kultivierung für die Chromosomenanalyse aufbereitet.

Das Ergebnis dieser Chromosomenuntersuchung gibt die Tabelle 2 wieder.

Tabelle 2

	Zahl der untersuchten Mitosen	Zahl der Chromosomen				Im einzelnen analysierte Mitosen	Geschlechtschromosom	Autosomen
		< 45	45	46	47			
Blut, intra vitam . .	50	4	3	41	2	10	XX	44
Herzbeutelfibroblasten (nach dem Tode entnommen, explantiert) . . .	36	4	2	30	—	8	XX	44
Zusammen		8 <sup>1</sup>	5 <sup>1</sup>	71	2 <sup>1</sup>	18		

<sup>1</sup> Diese abweichenden Chromosomenzahlen sind präparationsbedingt bzw. durch artifizielle Einwirkung auf Metaphasen entstanden.

Demnach weisen sowohl die gezüchteten Lymphocyten des peripheren Blutes, wie auch die Herzbeutelfibroblasten eine normale Chromosomenzahl von 46 auf, mit 2 X-Chromosomen und 44 Autosomen. Die genaue karyographische Analyse solcher Mitosen (Abb. 8) mit Einordnung der Chromosomen nach dem sog. Denver-System (1960) erweist, daß auch keine erkennbaren Strukturabweichungen der einzelnen Chromosomen bestehen.

### III. Besprechung der Befunde und Schlußfolgerungen

Chromosomale Anomalien nehmen innerhalb der allgemeinen Ätiologie eine besondere Stellung insofern ein, als ihre Entstehung auf verschiedene epigenetische, teils exogene, teils endogene, häufig noch unbekannte Faktoren zurückzuführen ist, andererseits aber die dadurch hervorgerufenen Veränderungen das genetische System selbst betreffen. Die in diesem Sinne wirksamen Faktoren führen entweder schon in der vorausgehenden Generation, also präzygotisch, über mehrere Mechanismen, z.B. in der Meiose durch ausbleibende Paarung, oder, postzygotisch, in der Mitose etwa durch eine sog. Non-disjunction, zu Trisomien und anderen Chromosomenanomalien. In bisher noch seltenen Fällen lassen sich durch Translokationen hervorgerufene Heterozygotien, die dann auch Ursache für Fehlentwicklungen werden können, über mehrere Generationen verfolgen (SCHMID 1962; GROPP u. Mitarb. 1964b). Es zeigt sich heute schon, daß neben den klassischen Formen der Vererbung als ätiologischer Faktor für die Entstehung anomaler Phänotypen eine weitere wichtige Form des Wirksamwerdens einer Genomveränderung in einer durch Chromosomenaberrationen bedingten Aneuploidie gesehen werden kann (BATEMAN 1964).

Unter den Anomalien der Geschlechtschromosomen sind offenbar die Beziehungen zwischen Genotypus und Phänotypus gut umrissen (DE LA CHAPPELLE 1962; LINDSTEN 1963; GROPP u. Mitarb. 1963 u.a.). Die Expressivität autosomaler Anomalien führt nach den gegenwärtigen Kenntnissen nur bei drei Typen von Trisomien, nämlich der D-(13—15), der E-(17—18) und der G-(21—22) Trisomie, zu kennzeichnenden Erscheinungsbildern. Bei diesen Trisomien ist ein Autosom mit einer Vielzahl wirksamer Gene in allen betroffenen Geweben zusätzlich vorhanden, wobei es über die entsprechenden Wirkungssysteme den phänotypischen Ausdruck mit prägt. Bei vielen anderen autosomalen Anomalien sind klare Zusammenhänge zwischen

Tabelle 3. Literaturübersicht von Fallbeobachtungen eines D-(13—15)-Trisomie-Syndroms

	Geschlecht	Überlebens- zeit (Tage)	Alter der Mutter	Alter des Vaters	Mikrocephalie	Augen- mißbildungen	Ohr- mißbildungen	Gesichts- spalten	Polydaktylie	Hämangiome	Hernien	Mißbildungen der äußeren Genitale	Hirn- mißbildungen	Herz- mißbildungen	Mesenterium comm.	Meckelsches Divertikel	Fehlen einer Nabelarterie	Vesica fellea mobilis	Nieren- mißbildungen	Mißbildungen des inneren Genitale
a) D-(13—15)-Trisomie bei nachgewiesener Chromosomenanomalie																				
PATAU (1960), Fall 5 .	♂	660	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Keine Sektion	+	—	+
THERMAN (1961), Fall 20	♀	?	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Keine Sektion	—	—	—
SMITH (1963), Fall 46	♂	81	43	47	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+	+	+
Fall 163	♂	25	34	41	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+	+	—
Fall 286	♂	?	43	44	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Keine Sektion	+	+	+
Fall 288	♂	35	24	25	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+	+	+
Fall 288	♂	60	25	30	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+	+	+
Fall 408	♂	?	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Keine Sektion	0	—	0
FERGUSON-SMITH (1961) .	♀	150	27	28	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Keine Sektion	0	—	—
ATKINS (1961) . . . . .	♂	45	30	29	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Keine Sektion	—	—	—
ELLIS (1961) . . . . .	♂	112	33	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Keine Sektion	—	—	—
LUBS (1961) . . . . .	♂	?	32	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Keine Sektion	—	—	—
SHAW-NISHIMURA (1961) .	♂	?	25	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Keine Sektion	—	—	—
NORTHGUT (1962) . . . . .	♂	90	23	25	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Keine Sektion	—	—	—
TOWNES (1962) . . . . .	♂	23	38	45	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Keine Sektion	—	—	—
CONEN (1962) . . . . .	♂	1	41	28	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Keine Sektion	—	—	—
BÜHLER (1962) . . . . .	♂	40 Std	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Keine Sektion	—	—	—
SCHADE (1962) . . . . .	♂	26	31	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Keine Sektion	—	—	—
ROSENFELD (1962) . . . . .	♂	210	26	30	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Keine Sektion	—	—	—
MILLER (1963) . . . . .	♂	7	38	35	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Keine Sektion	—	—	—
BLANCK (1964) . . . . .	♂	100	21	28	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Keine Sektion	—	—	—
PFEIFFER (1964), Fall 1 .	♂	20 Std	25	35	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Keine Sektion	—	—	—
Fall 2 .	♂	266	29	31	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Keine Sektion	—	—	—
Fall 3 .	♂	2	31	41	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Keine Sektion	—	—	—
SERGOVICH (1963) . . . . .	♂	3 Std	42	44	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Keine Sektion	—	—	—
Eigene Beobachtung J. V. Nr. 258 . . . . .	♀	7	35	42	+	(+)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

b) Bei fehlender Chromosomenanomalie

MARSHALL et al. (1964) .	♂	31 Std	23	26	+	+	+	+	+	+	+	0	+	+	+	0	0	0	0	0
--------------------------	---	--------	----	----	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Genotypus und Phänotypus noch nicht erkennbar. So etwa fand sich in einem Fall eines aus einem Chromosom Nr. 18 entstandenen abnormen ringähnlichen Chromosoms ein phänotypisches Bild, vergleichbar mit dem sog. E-(17—18)Trisomie-Syndrom (GROPP u. Mitarb. 1964a), während weitere Fälle einer ganz ähnlichen Strukturanomalie einen anderen Mißbildungstyp aufwiesen. Es bedarf der Synthese aus zahlreichen künftigen Einzeluntersuchungen, um die zum gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse noch unbekannten, sehr komplizierten Gliedketten zwischen Genotypus und Phänotypus beim Menschen näher aufzuklären.

Die im Abschnitt II im einzelnen geschilderten beiden Beobachtungen fügen sich, wie auch aus der vergleichenden Betrachtung mit dem Abschnitt I und den Tabellen 3—5 hervorgeht, nach ihrem klinischen und pathologisch-anatomischen Erscheinungsbild ohne Zweifel ganz in die Symptomengruppierungen des sog. D-(13—15) bzw. E-(17—18)Trisomie-Syndroms ein.

Tabelle 4. *Literaturübersicht von Fallbeobachtungen eines Ullrich-Feichtiger-Syndroms*

	Geschlecht	Überlebenszeit (Tage)	Alter der Mutter	Alter des Vaters	Mikrocephalie	Augenmißbildungen	Ohrmißbildungen	Gesichtsspalten	Polydaktylie	Mißbildungen des äußeren Genitale	Hirnmißbildungen	Herzmißbildungen	Mesenterium comm.	Fehlen einer Nabel- arterie	Nierenmißbildungen	Mißbildungen des inneren Genitale
ULLRICH-FEICH- TIGER (1943) .	♂	—	—	—	+	+	+	+	+	+	Keine Sektion					
WEYERS (1950) .	♀	2	—	—	+	—	+	—	+	+	0	0	0	+	+	+
RIETSCHEL (ULL- RICH (1951) . .	♀	90	—	—	+	+	+	+	+	—	0	+	+	—	+	+
HÖVELS-MÜLLER- EISERT (1955) .	♂	90	31	—	+	—	+	—	+	+	0	+	0	0	0	0
WEYERS (1955) .	♀	40	—	—	+	—	+	+	+	—	0	+	0	0	—	—
WEBER-SCHWARZ (1960) . . . .	♂	—	—	—	+	—	+	+	+	+	Keine Sektion					
Eigene Beobach- tung: J. V. Nr. 258 . . . .	♀	7	35	42	+	(+)	+	—	+	—	+	+	+	+	+	+

Die besonderen Symptome der sog. D-(13—15)Trisomie führen zur Frage, ob Beziehungen zu dem in seiner Symptomatik sehr ähnlichen Ullrich-Feichtiger-Syndrom (Dyskranio-pygo-phalangie, FEICHTIGER, ULLRICH 1943) bestehen (s. Tabelle 4). Dieser Mißbildungskomplex mit Schädel-, Ohr-, Extremitätenfehlbildungen und anderen Anomalien ging auch unter der Bezeichnung Typus degenerativus Rostockiensis vorwiegend in die deutschsprachige Literatur ein, in der er bis heute in etwa 6 Fällen beschrieben wurde. SMITH u. Mitarb. (1963) haben bereits darauf hingewiesen, daß möglicherweise einige der Fälle von Ullrich-Feichtiger-Syndrom ätiologisch den sog. 13—15-Trisomien zugeordnet werden könnten.

Der Fall des Kindes J.V. Nr. 258 war nach seinem äußeren Erscheinungsbild zunächst als Ullrich-Feichtiger-Syndrom aufgefaßt worden. Die notwendige Einordnung dieser Beobachtung in das sog. D-(13—15)Trisomie-Syndrom aufgrund des Chromosomenbefundes einer D-(13—15)Trisomie unterstreicht die semiologischen Gemeinsamkeiten des Ullrich-Feichtiger-Syndroms und des sog. D-(13—15)Trisomie-Syndroms. Bei der Gegenüberstellung der Fälle von sog. D-(13—15)Trisomie- und von Ullrich-Feichtiger-Syndrom (vgl. Tabelle 3 und 4) zeigen sich nämlich keine Anhaltspunkte für eine scharfe Trennung dieser beiden Syndrome nach ihrem Phänotypus; die gleichartige Symptomengruppierung in beiden Fällen läßt also durchaus die Vermutung zu, daß rückschauend bisher als Ullrich-Feichtiger-Syndrom bezeichnete Fehlbildungskomplexe wenigstens teilweise durch eine D-(13—15)Trisomie bedingt sind.

und daß andererseits aber auch der klinische Begriff des Ullrich-Feichtiger-Syndroms auf das Erscheinungsbild des D-(13—15)Trisomie-Syndroms zutrifft. Ähnliche Überlegungen darüber, daß durch eine entsprechende Chromosomenaberration bedingte Mißbildungskomplexe unter verschiedenen Bezeichnungen in der Literatur verstreut zu finden sein dürften, gelten für einzelne ältere Beschreibungen von verwandten Fehlbildungssyndromen, wie etwa für Beobachtungen von KUNDRAT (1882) eines Vorkommens multipler Mißbildungen zusammen mit Arrhinencephalie.

Die Benennung eines Mißbildungssyndroms als sog. D-(13—15) oder E-(17—18) Trisomie-Syndrom setzt eigentlich voraus, daß diese Mißbildungskomplexe von den entsprechenden chromosomalen Aberrationen (D- bzw. E-Trisomie) hervorgerufen werden. Es ist sicher zutreffend, daß bisher unter diesen Bezeichnungen bekanntgewordene Fälle in ihrer großen Mehrzahl tatsächlich von der jeweiligen Chromosomenanomalie nicht nur begleitet, sondern von ihr verursacht sind. Es ist jedoch hervorzuheben, daß eine ganz auf eine besondere Ätiologie abgestellte Benennung von Mißbildungssyndromen, wie des D-(13—15) bzw. E-(17—18)Trisomie-Syndroms, eine sinnvolle Zusammenordnung von Mißbildungskomplexen des gleichen Phänotypus, aber anderer Ätiologie als einer Chromosomenanomalie, verhindern muß.

Die beiden im einzelnen geschilderten Beobachtungen sind in dieser Hinsicht geradezu beispielhaft: Im Falle des Kindes J.V. Nr. 258 ist durch den Nachweis einer chromosomalen Anomalie, nämlich einer D-(13—15)Trisomie (Abb. 5), eine Einordnung in das entsprechende Trisomie-Syndrom gegeben; im anderen Falle des Kindes A.R. Nr. 248 steht dem charakteristischen klinischen und pathologisch-anatomischen Bild des sog. E-(17-18)-Trisomie-Syndroms der Befund eines normalen Chromosomensatzes (Abb. 8, vgl. dazu Abb. 9) gegenüber. Die Tabelle 5 enthält eine weitere Parallele dazu, die Tabelle 3 ein derartiges Beispiel für das sog. D-(13—15)Trisomie-Syndrom. Einer wahrscheinlich größeren Zahl von Fällen, denen als ätiologischer Faktor eine bestimmte chromosomale Aberration zugrunde liegt, steht demnach eine andere Gruppe mit normalem Chromosomensatz gegenüber. Fälle von der letzteren Art zeigen, daß ein sonst durch eine grobe Anomalie im genetischen System verursachter Phänotypus bei einem normalen Chromosomensatz kopiert werden kann. Die eigentliche Ursache für die Entstehung einer solchen Kopie ist etwa für die hier im einzelnen beschriebene Beobachtung des Kindes A.R. Nr. 248 ebenso wenig sicher zu klären wie für die im Vergleich dazu aus der Literatur angeführten Fälle. Allenfalls ließe sich bei der von uns geschilderten Beobachtung an eine geringgradige Röntgenstrahlenbelastung der Mutter in den ersten Wochen der Gravidität denken.

Die Annahme einer Kopie eines abnormen Phänotypus, der sonst durch eine grobe Störung im genetischen System der Zelle, nämlich durch eine Chromosomenanomalie, bedingt ist, legt einen Vergleich zu dem in der Genetik verwendeten Begriff einer Phänokopie bzw. bei Berücksichtigung der begrifflichen Klärung durch GOERTTLER (1964) zu demjenigen einer Phänotypokopie nahe. Wenn ursprünglich unter einer Phänokopie die Kopie eines sonst genbedingten Symptoms durch einen exogenen Faktor verstanden wurde, so läßt sich im übertragenen Sinne auch der Fall als Phänokopie bzw. besser als Phänotypokopie auffassen, bei dem das sonst durch eine Aneuploidie des Genoms verursachte Erscheinungsbild bei euploidem Genom und offenbar anderer, noch unbekannter Verursachung auftritt. Die Einführung des Begriffes einer Phänotypokopie für die

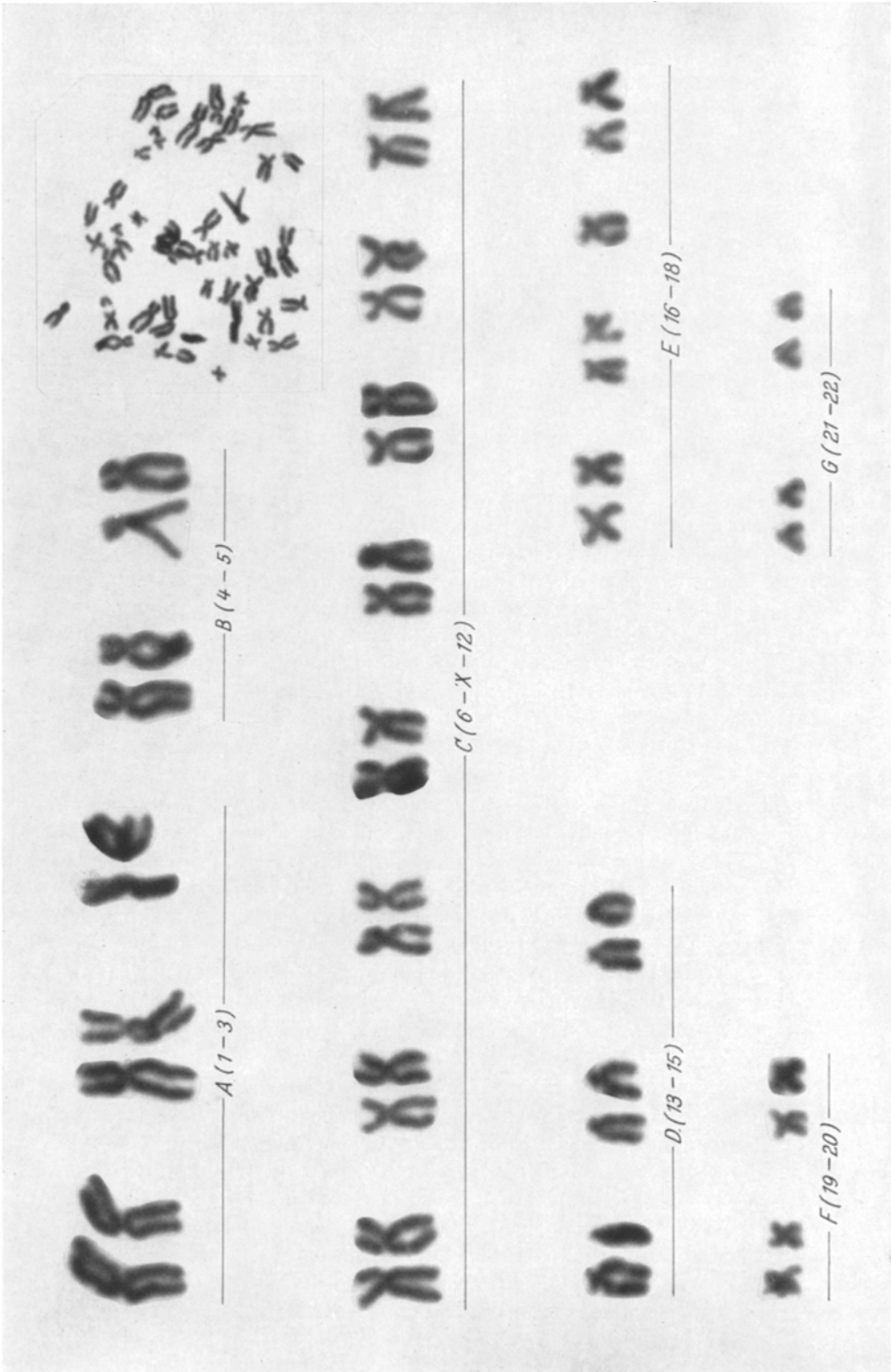


Abb. 9. Karyogramm mit einer E-(17-18)/Trisomie (Mitose aus einer Fibroblastenkultur von einem 3 Monate alten Foeten — Beobachtung von HOLE und GROPP, unveröffentlicht) zum Vergleich mit der Abb. 8

Tabelle 5. Literaturübersicht von Fallbeobachtungen eines E-(17—18)Trisomie-Syndroms

	Geschlecht	Überlebenszeit (Tage)	Alter der Mutter	Alter des Vaters	Mikrognathie	Augenmißbildungen	Ohrmißbildungen	Flexions- und Stel- lungsanomalie der Finger	Hacken- und Klumpfüße	Syndaktylie $\frac{2}{3}$ Zehe	Hernien	Herzmißbildungen	Mesenterium comm.	Meckelsches Divertikel	Nierenmißbildungen	Mißbildungen des inneren Genitale
a) Bei nachgewiesener Chromosomenanomalie: E-(17—18)Trisomie																
EDWARDS (1960)	+	120	31	32	+	—	+	+	—	+	—	+	—	0	—	—
SMITH (1962)																
Fall 8	+	75	48	49	+	—	+	+	+	—	+	+	—	+	+	—
Fall 19	+	60	46	46	+	+	+	+	—	+	+	+	—	+	—	—
Fall 11	+	480	37	35	+	—	+	+	+	—	+	—	—	+	+	—
Fall 27	+	111	30	32	+	—	+	+	—	—	+	+	+	+	+	—
Fall 34	+	90	21	25	+	—	+	+	—	—	+	+	+	+	+	—
Fall 41	+	150	39	48	+	+	+	+	—	+	—	+	—	0	—	—
Fall 215	+	75	43	46	+	—	+	+	—	—	+	+	—	Keine	Sektion	—
CRAWFORD (1961)	+	60	40	49	+	+	+	+	+	—	0	+	0	0	0	—
TOWNES (1962)	+	—	42	43	+	+	+	+	—	+	—	+	—	Keine	Sektion	—
TOWNES (1963)																
Fall 1	+	395	22	25	+	+	+	+	—	—	+	+	+	0	+	+
Fall 2	+	3	21	24	+	—	+	+	+	—	—	+	—	0	+	—
GERMAN (1962)																
Fall 1	+	37	29	31	+	—	—	+	+	—	0	+	0	0	+	—
Fall 2	+	149	36	37	+	+	+	+	+	+	0	+	—	Keine	Sektion	—
GOTTLIEB (1962)																
Fall 1	+	164	36	39	+	+	+	+	—	+	+	+	0	—	+	—
Fall 2	+	75	27	29	+	+	+	+	—	—	—	+	0	+	—	—
Fall 3	+	102	43	43	+	—	+	+	—	—	—	+	—	Keine	Sektion	—
VOORHESS (1962)																
Fall 1	+	120	40	40	+	+	+	+	—	—	+	+	0	0	0	—
Fall 2	+	150	29	29	+	+	+	+	—	+	+	—	0	0	+	—
Fall 3	+	60	33	42	+	—	+	+	—	—	+	+	0	0	0	—
ROSENFELD (1962)	+	118	39	42	+	—	+	+	—	—	+	+	—	0	—	—
STEINBERG (1963)	+	105	22	25	+	+	+	+	+	—	—	+	0	0	+	—
PFEIFFER (1963)	+	70	45	49	+	+	+	+	+	+	—	+	0	0	+	—
PFEIFFER (1964)																
Fall 1	+	105	27	28	+	0	+	0	0	0	0	+	0	+	+	+
Fall 2	+	21	—	—	+	+	+	+	+	—	0	+	—	Keine	Sektion	—
HOLMAN (1963)																
Fall 1	+	3	24	29	+	+	+	+	+	—	—	+	0	0	—	—
Fall 2	+	12	21	22	+	—	+	+	+	+	—	+	0	0	+	—
TOLKSDORF (1963)	+	—	47	—	+	+	+	+	—	+	—	+	—	Keine	Sektion	—
WAGSHAL (1963)																
Fall 1	+	201	24	30	+	+	—	+	+	—	+	+	0	—	+	—
Fall 2	+	20	37	43	+	—	+	+	+	—	0	+	0	—	—	—
Fall 3	+	51	38	38	—	—	+	+	+	+	0	+	0	0	—	—
Fall 4	+	66	18	34	+	—	+	+	+	—	—	+	0	—	+	—
ROHDE (1964)	+	73	21	21	+	+	+	+	+	—	—	+	0	0	+	—
UCHIDA (1962)																
Fall 1	+	—	26	26	+	0	+	+	+	—	+	+	—	Keine	Sektion	—
Fall 3	+	—	36	36	+	0	+	+	—	—	+	+	—	Keine	Sektion	—
Fall 5	+	—	33	38	+	0	+	+	+	0	0	+	0	0	0	—
Fall 6	+	—	40	48	+	0	+	+	+	0	+	+	—	Keine	Sektion	—
b) Bei fehlender Chromosomenanomalie																
VOORHESS (1962)	+	49	25	30	+	—	+	+	—	—	—	+	0	+	—	—
Eigene Beobach- tung: A. R., Nr. 248	+	83	21	22	+	—	+	+	+	—	—	+	+	+	+	—

Nachahmung sonst durch Chromosomenanomalien bedingter Mißbildungssyndrome bringt gerade für das hier besprochene D-(13—15) und E-(17-18)-Trisomie-Syndrom die Möglichkeit, über die Begrenzung einer rein ätiologischen und ganz allein nach der Verursachung durch eine bestimmte Chromosomenaberration orientierte Benennung des jeweiligen Mißbildungssyndroms hinauszukommen. Dieser Begriff schafft die Möglichkeit, die Fälle charakteristischer phänotypischer Merkmalsbildung auch bei normalem Karyotypus in sinnvoller Weise in das betreffende Mißbildungssyndrom einzuordnen.

Es gibt Fälle, in denen ein sonst genbedingter hereditärer abnormer Phänotypus durch bestimmte, zum Teil komplexe Chromosomenanomalien nachgeahmt wird. In einer eigenen Beobachtung (GROPP und Mitarb., 1964 b) einer Translokationsheterozygotie zweier Autosomen in drei aufeinanderfolgenden Generationen fand sich das Erscheinungsbild einer Neurofibromatose (v. Recklinghausenscher Erkrankung). Hier könnte ebenfalls von einer Phänotypokopie gesprochen werden. Es wäre jedoch in Anbetracht der Erhaltung der Durchsichtigkeit des in der allgemeinen Ätiologie sehr notwendigen Phänotypokopiebegriffes besser, in derartigen Fällen diese Bezeichnung zu vermeiden. Dies gilt um so mehr, als die Hoffnung besteht, daß mit zunehmender Kenntnis der Expressivität auch komplizierter chromosomaler Anomalien die durch sie verursachten Kopien sonst genbedingter Symptome und Syndrome in klarere ätiologische Gruppen eingeordnet werden können.

### Zusammenfassung

Von den durch Chromosomenanomalien hervorgerufenen Fehlbildungskomplexen des Menschen werden das sog. D-(13—15) und E-(17—18)Trisomie-Syndrom in Zusammenhang mit den in der Literatur mitgeteilten Fällen zusammenfassend dargestellt. Zwei eigene Beobachtungen werden diesen Mißbildungssyndromen zugeordnet, wovon ein Fall eines D-(13—15)Trisomie-Syndroms auch die entsprechende Chromosomenanomalie in den somatischen Zellen aufwies, ein anderer aber bei kennzeichnendem klinischen und anatomischen Befund eines E-(17—18)Trisomie-Syndroms einen normalen Chromosomensatz besaß. Diese Fälle bilden den Ausgangspunkt für eine Diskussion der Stellung und der Bedeutung chromosomaler Aberrationen als Ursache von Störungen der Körperentwicklung innerhalb der allgemeinen Ätiologie. Von den bisher bekannten Chromosomenanomalien gehört die D-(13—15) und E-(17—18)Trisomie zu denjenigen, die ein umschriebenes Mißbildungssyndrom verursachen, während bei manchen anderen Chromosomenaberrationen noch keine sicheren Beziehungen zu bestimmten Erscheinungsbildern zu erkennen sind. Umgekehrt ist bei den genannten Mißbildungssyndromen nicht immer eine Chromosomenanomalie als Ursache zu finden.

Es wird im Zusammenhang damit die Notwendigkeit des Phänotypokopiebegriffes hervorgehoben. Er dient als Ergänzung der Begriffsbestimmung von Mißbildungssyndromen von der Art des D-(13—15) und E-(17—18)Trisomie-Syndroms, bei denen chromosomale Anomalien zwar vielleicht die häufigste, aber nicht die einzige Ursache darstellen.

### Chromosomal Anomalies in Malformation Syndromes (Socalled D and E Trisomy Syndromes)

#### Summary

Of the various complexes of human malformations called forth by chromosomal anomalies, the socalled D-(13—15) and E-(17—18) trisomy syndromes are reviewed, with reference made to the cases reported in the literature. Two cases



personally studied are classified with these malformation syndromes. One of the cases, a D-(13—15) trisomy syndrome, showed the appropriate chromosomal anomalies in the somatic cells. The other case, however, had a normal set of chromosomes, although the characteristic clinical and anatomical findings were those of an E-(17—18) trisomy syndrome. Using these cases as the point of departure, the position and the importance of chromosomal aberrations as the cause of disturbances in the development of the body are discussed within the topic of general etiology. Of the chromosomal anomalies now recognized, the D-(13—15) and the E-(17—18) trisomies belong to those which cause a rather clear cut syndrome of malformations, whereas in many other chromosomal aberrations definite relationships to certain clinical manifestations cannot be recognized. Contrarily, a chromosomal anomaly is not always present with a specified malformation syndrome. In this regard, the necessity of considering the concept of phenotypocopy is emphasized. This concept supplements the definition of malformation syndromes of the type D-(13—15) and E-(17—18) trisomy syndromes, where chromosomal anomalies represent perhaps the most common cause, but not the only.

### Literatur

- ATKINS, L., and M. K. ROSENTHAL: Multiple congenital abnormalities associated with chromosomal trisomy. *New Engl. J. Med.* **265**, 314—318 (1961).
- BATEMAN, A. J.: Partial aneuploidy (a third mode of inheritance of human disease). *Lancet* **1964 I**, 310—311.
- BLANK, C., B. JALLING, J. LINDSTEN, and D. ZETTERQUIST: Trisomy 13—15: Report of a case with clinical cytogenetic and pathologic findings. *Acta path. microbiol. scand.* **60**, 36—46 (1964).
- BÜHLER, E. M., I. BODIES, R. ROSSIER, u. G. STALDER: Trisomie 13—15 mit cebocephalie. *Ann. paediat. (Basel)* **199**, 198—204 (1962).
- CHAFELLE, A. DE LA: Cytogenetical and clinical observations in female gonadal dysgenesis. *Acta endocr. (Kbh.)*, Suppl. **40**, 1—122 (1962).
- CONEN, P. E., K. G. PHILLIPS, and L. S. MAUTNER: Multiple developmental anomalies and trisomy of a 13—15 group chromosome (D-Syndrome). *Canad. med. Ass. J.* **87**, 709—712 (1962).
- CRAWFURD, M.: Multiple congenital anomaly associated with an extra autosome. *Lancet* **1961 II**, 22—24.
- Denver-System: A proposed standard system of nomenclature of human mitotic chromosomes. By an International Study Group. *Acta genet. (Basel)* **10**, 322 (1960).
- EDWARD, J. H., D. G. HARNDEN, A. H. CAMERON, V. M. GROSSE, and O. H. WOLFF: A new trisomic-syndrome. *Lancet* **1960 I**, 787—789.
- EDWARDS, J. H., and R. B. YOUNG: Chromosome analysis from small volumes of blood. *Lancet* **1961 II**, 48—49.
- ELLIS, J. R., and J. C. MARWOOD: Autosomal trisomy syndromes. *Lancet* **1962 II**, 263—265.
- FEICHTIGER, H.: Ein neuer, typischer, vorwiegend die Akren betreffender Fehlbildungskomplex. Rostock 1943 (Inaugural-Dissertation).
- FERGUSON-SMITH, M. A.: In medical genetics issue. *J. chron. Dis.* **14**, 38—42 (1961).
- FISCHER, R., u. A. GROPP: Cytologische und cytochemische Untersuchungen an normalen und leukämischen in vitro gezüchteten Blutzellen. *Klin. Wschr.* **42**, 111—118 (1964).
- GERMAN, J. L., J. K. RANKIN, P. A. HARRISON, D. J. DONOVAN, W. J. HOGAN, and A. G. BEARN: Autosomal trisomy of a group 16—18 chromosome. *J. Pediat.* **60**, 503—511 (1962).
- GÖMÖRI, Z., u. TH. KOLLER jr.: Über das Fehlen einer Arterie in der Nabelschnur. *Gynaecologia (Basel)* **157**, 177—190 (1964).
- GOERTTLER, K.: Kyematopathien. In: *Handbuch für Humangenetik*, Bd. II, S. 1—62. Stuttgart: Georg Thieme 1964.
- GOTTLIEB, M. I., K. HIRSCHORN, H. L. COOPER, N. LUSSKIN, R. E. MOLOSHOK, and H. L. HODES: Trisomy 17 Syndrome. *Amer. J. Med.* **33**, 763—773 (1962).

- GROPP, A., A. JUSSEN, and K. OFFERINGER: Multiple congenital anomalies associated with a partially ring-shaped chromosome probably derived from chromosome No. 18 in man. *Nature (Lond.)* **202**, 829—830 (1964a).
- GROPP, A., W. MARSCH, and J. BRODEHL: Structural (translocation) heterozygosity over three subsequent generations in man. *Nature (Lond.)* (in press).
- H. v. KROSIGK, F. ODUNJO, J. ZANDER, E. KERN u. G. BUNTRU: Chromosomenmosaik bei primärer Amenorrhoe. *Klin. Wschr.* **15**, 345—352 (1963).
- HARNDEN, D. G.: A human skin culture technique used for cytological examinations. *Brit. J. exp. Path.* **41**, 31—37 (1960).
- HÖVELS, O., u. F. MÜLLEREISERT: Der „Typus Rostockiensis“ als charakteristisches Kombinationsbild multipler Mißbildungen (Polydaktylie, Hypospadie, Kryptorchismus und Mikrogathie). *Z. Kinderheilk.* **77**, 454—467 (1955).
- HOLMAN, G. W., 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).
- KLINGER, H. P., and K. S. LUDWIG: A universal stain for the sex chromatin body. *Stain Technol.* **32**, 235—244 (1957).
- KUNDRAT, H.: Arrhinencephalie als typische Art von Mißbildung. *Wien. med. Bl.* **5**, 1390—1397 (1882).
- LINDSTEN, J.: The nature and origin of x-chromosome aberrations in Turner's syndrome. A cytogenetical and clinical study of 57 patients. Stockholm: Ahnquist & Wiksell 1963.
- LUBS, H. A., E. U. KOENIG, and I. K. BRANDT: Trisomy 13—15: A clinical syndrome. *Lancet* **1961 II**, 1001—1002.
- MARSHAL, R., R. E. NEWNHAM, J. R. RAWSTRON, J. R. ELLIS, and L. J. STEVENS: Features of 13—15 trisomy syndrome with normal karyotype. *Lancet* **1964 I**, 556.
- MILLER, J. Q., E. H. PICARD, M. K. ALKAN, S. WARNER, and P. S. GERALD: A specific congenital brain defect (Arrhinencephaly) in 13—15 trisomy. *New Engl. J. Med.* **268**, 120—124 (1963).
- MOORHEAD, P. S., P. G. NOWELL, W. J. MELLMAN, W. J. BATTIPS, and D. A. HUNGERFORD: Chromosome preparations of leucocytes cultured from human peripheral blood. *Exp. Cell Res.* **20**, 613—616 (1960).
- NORTHCUIT, R. C.: Multiple congenital anomalies in a negro infant with 13—15 trisomy. *Sth. med. J. (Bgham., Ala.)* **55**, 385—390 (1962).
- PATAU, K., D. W. SMITH, E. THERMAN, S. L. INHORN, and H. P. WAGNER: Multiple congenital anomaly caused by an extra chromosome. *Lancet* **1960 I**, 790—796.
- E. THERMAN, D. W. SMITH, and S. L. INHORN: Two new cases of D-trisomy in man. *Hereditas (Lund)* **47**, 239—245 (1961).
- PFEIFFER, R. A.: Chromosome abnormalities in children with congenital malformations. *Pers. communication.*
- , u. W. HÜTHER: Trisomie des Chromosoms Nr. 18 unter dem Bild einer Arthrogryposis multiplex congenita. *Med. Klin.* **58**, 1110—1114 (1963).
- ROHDE, R. A., J. E. HODGMAN, and R. S. CLELAND: Multiple congenital anomalies in the E-trisomy syndrome. *Pediatrics* **33**, 258—270 (1964).
- ROSENFELD, R. L., S. BREIBART, H. ISAACS, H. D. KLEVIT, and W. J. MELLMAN: Trisomy of chromosome 13—15 and 17—18: Its association with infantile arteriosklerosis. *Amer. J. med. Sci.* **244**, 763—779 (1962).
- SCHADE, H., L. SCHOELLER, und K. W. SCHULTZE: D-Trisomie mit congenitaler myeloischer Leukämie. *Med. Welt* **1962**, 2690—2692.
- SCHMID, W.: A familial chromosomal abnormality associated with repeated abortions. *Cytogenetics* **1**, 199—209 (1962).
- SERGOVICH, F., J. S. MADRONICH, M. L. BARR, D. H. CARR, and W. A. LANGDON: The D-Trisomy Syndrome-A case report with a description of ocular pathology. *Canad. med. Ass. J.* **89**, 151—157 (1963).
- SHAW, M. W., and F. NISHIMURA: *Zit. nach LUBS (s. dort).*
- SMITH, D. W., K. PATAU, E. THERMAN, and S. L. INHORN: A new autosomal trisomy syndrome: Multiple congenital anomalies caused by an extra chromosome. *J. Pediat.* **57**, 338—345 (1960).
- — — — The No. 18 trisomy syndrome. *J. Pediat.* **60**, 513—527 (1962).
- — — — and R. I. DE MARS: The D<sub>1</sub> trisomy syndrome. *J. Pediat.* **62**, 326—341 (1963).

- STEINBERG, J. B., and J. F. JACKSON: The 16—18 trisomy syndrome. *Amer. J. Dis. Child.* **105**, 213—215 (1963).
- TOLKSDORF, M., H. G. HANSEN, H. SINATBACHSCH, W. LEHMANN, K. NITSCH u. H. R. WIEDEMANN: Mißbildungssyndrome mit Trisomie der Gruppe 16—18. *Klin. Wschr.* **1963**, 354—355.
- TOWNES, P. L.: Observations on the pathology of the trisomy 17—18 syndrome. *J. Pediat.* **62**, 703—709 (1963).
- G. K. DE HART, F. HECHT, and J. A. MANNING: Trisomy 13—15 in a male infant. *J. Pediat.* **60**, 528—532 (1962).
- J. A. MANNING, and G. K. DE HART: Trisomy 18 (16-18) associated with congenital glaucoma and optic atrophy. *J. Pediat.* **61**, 755—758 (1962).
- UCHIDA, I.: The trisomy 18 syndrome. *New Engl. J. Med.* **266**, 1198—1201 (1962).
- VOORHESS, M. L., T. VAHARU, and L. GARDNER: Trisomy 16—18 syndrome. *Lancet* **1962 II**, 1962.
- WAGSHAL-IVES, R., and J. L. BERMAN: 17—18 trisomy syndrome. *Pers. communication.*
- WEBER, J. W., u. H. SCHWARZ: Der Typus Rostockiensis Ullrich-Feichtiger, Dyscraniopygo-phalantie. *Helv. paediat. Acta* **15**, 163—170 (1960).
- WEYERS, H.: Die Dyscrania-pygo-phalantie als Merkmalbild embryopathischer Dysplasie. *Das Medizinische Bild* 24—30 (1959).

Dr. W. MARSCH und  
Priv.-Doz. Dr. A. GROPP,  
Pathologisches Institut der Universität,  
53 Bonn-Venusberg  
Dr. H. W. ROTTHAUWE,  
Universitäts-Kinderklinik, Bonn