

# INTRAFAMILIÄRE VARIABILITÄT EINIGER TYPISCHER MISSBILDUNGEN

von

*Hans Grebe* und *Hans-Rudolf Wiedemann*

In der Humangenetik stehen uns zur Prüfung der Erbllichkeit eines bestimmten Merkmals die Zwillingsforschung und die Familienforschung zur Verfügung. Die Zwillingsforschung vermag uns durch Untersuchungen an eineiigen Zwillingspaaren Aufschluss über die Variabilität bestimmter Gene bei erbgleichen Menschen zu geben. Durch die Familienforschung ist uns einmal die Möglichkeit gegeben, die Frage nach bestimmten Erbtypen (Heterogenie bzw. Heterophänie) eines Merkmals zu prüfen, die ihren Ausdruck in der interfamiliären Variabilität findet. Zum anderen können wir durch Prüfung der intrafamiliären Variabilität eines bestimmten Erbmerkmals Anhaltspunkte über die Beeinflussbarkeit eines Gens durch Umwelteinflüsse (Peristase) oder durch modifizierende Nebengene (genotypische Gesellschaft) gewinnen.

Variabilitätsfragen bei der Manifestierung pathologischer Gene lassen sich am eindrucksvollsten in dem grossen Gebiet der menschlichen Missbildungen studieren.

Wir möchten deshalb im folgenden über einige Beobachtungen mit zum Teil überraschenden intrafamiliären Merkmalsverschiedenheiten berichten, die wir im Rahmen umfangreicher Untersuchungen über die Klinik und Aetiologie der sog. enchondralen Dysostosen (multiplen Epiphysenstörungen) anstellen konnten.

## 1. Chondrodysplasie

Aus umfangreichen auslesefreien Untersuchungen über die Erbllichkeit der Chondrodysplasie (Chondrodystrophia foetalis, Achondroplasie) wissen wir, dass abgesehen von den beiden von *Grebe* herausgestellten Typen (Mops- und Dackeltyp) nach Ausscheidung aller differentialdiagnostisch abgegrenzten Krankheitsbilder (Chondrohypoplasie, multiple Epiphysenstörungen, seltene Systemerkrankungen) alle echten chondrodysplastischen Zwerge einander auffällig ähnlich sind. Wer einen gesehen hat, hat alle gesehen. Seit den typischen Körperproportionen der ägyptischen Götter ist über die Zwerggladiatoren der Römerzeit und die Hofnarren der Renaissance bis zu den Zirkusclowns des 20. Jahrhunderts das klinische Bild der mit Chondrodysplasie Behafteten das gleiche geblieben.

Genetisch gesehen bedeutet dies, dass eine Anlage zu Chondrodysplasie die wir heute meist einfach dominant, seltener rezessiv antreffen (Heterogenie), in der Regel bei starker Penetranz jeweils auf ein entwicklungs- und umweltstabiles sog. starkes Gen zurückzuführen ist.

Wie *Landauers* jahrelange Untersuchungen beim sog. Krüperhuhn und anderen Mikromelieformen gezeigt haben, können neben Erbanlagen auch äussere Einflüsse auf den Keimling (Winterbrüten, Insulin, Pilocarpin) durch den gleichen physiologischen

und pathologischen Mechanismus entsprechende Gliedmassenverkürzungen herbeiführen wie ganz bestimmte, auf die Gliedmassenentwicklung gerichtete Gene. Für den Menschen stehen beweisende Unterlagen für die Annahme einer « exogenen » Chondrodysplasie bisher aus. Wir dürfen deshalb in den « isolierten » Fällen ebenso wie in solchen mit nachweisbarer Erblichkeit Mutationen als letzte Ursache vermuten.

Zu dieser Feststellung sind *Morch* und *Grebe* in gleichzeitig und unabhängig voneinander durchgeführten Untersuchungen in Dänemark und Deutschland gekommen. Ebenso geht aus beiden Serienuntersuchungen hervor, dass die chondrodysplastischen Mitglieder einer bestimmten Sippe untereinander noch ähnlicher sind als nicht miteinander blutsverwandte Zwerge.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit möchten wir nun über zwei Sippen berichten, in denen es bei typischer Chondrodysplasie vom *Mopstyp* (der häufigsten Form überhaupt) zu grösseren Merkmalsverschiedenheiten bei Geschwistern gekommen ist.

a) *Geschwistervariabilität bei gesunden Eltern.*

Unter 6 Kindern nicht nachweisbar miteinander blutsverwandter Eltern, von denen der Vater bei durchschnittlicher Körpergrösse ausser einem doppelseitigen Kolbendaumen unauffällig war (er ist seit Kriegsende vermisst und war Offizier) und die etwas klein gewachsene Mutter eine vermehrte Brustkyphose aufweist, konnten wir zwei Geschwister mit unterschiedlich ausgeprägter Chondrodysplasie untersuchen. Ein weiterer Knabe, der 1940 im Alter von 5 Jahren an einem Ileus gestorben ist, soll die gleichen Körperformveränderungen mit Mikromelie und eingezogener Nasenwurzel besessen haben wie seine älteste Schwester. Die jetzt 22 Jahre alte *Schwester*, von der wir unbedeutend ein Lichtbild nicht anfertigen konnten, zeigt bei einer Körpergrösse von 132 cm das klassische Bild der voll ausgeprägten Chondrodysplasie vom *Mopstyp*, das histologisch der Chondrodystrophia hypoplastica *Kaufmanns* entsprechen dürfte.

Die bekannten chondrodysplastischen Skelettveränderungen ergeben sich vor allem auch aus den *Röntgenbildern*.

Die *Hand* (Abb. 1) zeigt ausser den charakteristischen Auftreibungen der distalen Gelenkenden von Radius und Ulna die unverkennbare gleichmässige Verkürzung aller Röhrenknochen (Mittelhand und Phalangen). Klinisch bestand dabei das Bild der « main en trident ». Völlig analoge Veränderungen zeigt auch das Fuss skelett mit starker Verkürzung sämtlicher Zehen und pilzförmiger Auftreibung der Gelenkenden, besonders an den Zehengrundgelenken. Es bestehen ausgesprochene *Pedes plani*. Am *Kniegelenk* (Abb. 2) tritt die Gelenkverdickung der langen Röhrenknochen als Zeichen der gestörten enchondralen Verknöcherung besonders deutlich in Erscheinung. Die verkürzten Schäfte der Ober- und Unterschenkelknochen sind in ihrer Substanz und Dicke unverändert. Neben unauffälliger Gestaltung der Wirbelkörper (auf der Sagittalaufnahme tritt lediglich die vermehrte Lendenlordose in Erscheinung) zeigt auch das *Hüftgelenk* (Abb. 3) die für Chondrodysplasie typische Form des Schenkelkopfes mit kurzem Hals und grossen Trochantern.

Im Gegensatz zu dem voll ausgebildeten chondrodysplastischen Krankheitsbild der

---

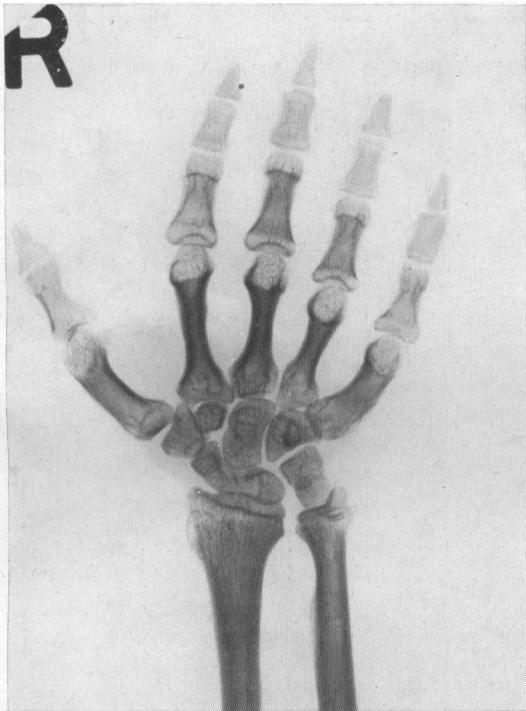


Abb. 1. Röntgenbild der rechten Hand einer 22-jährigen chondrodysplastischen Zwergin (vom Mopstyp) mit typischer Brachydaktylie, deren 8-jähriger Bruder mehr «abortive» Skelettveränderungen aufweist.

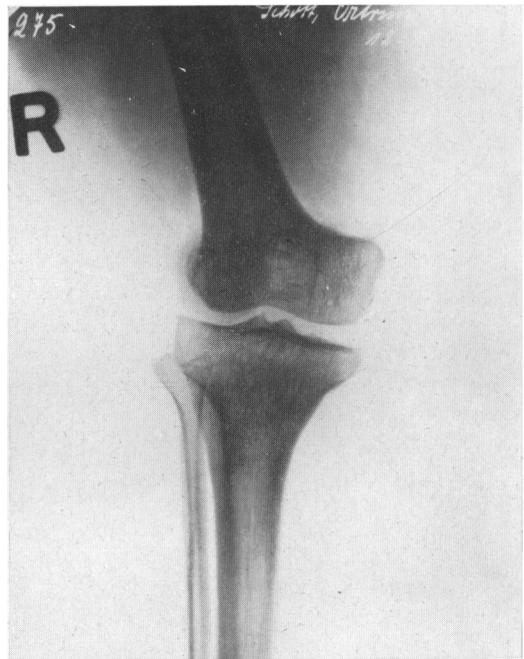


Abb. 2. Kniegelenk der gleichen Zwergin (vgl. Abb. 1).

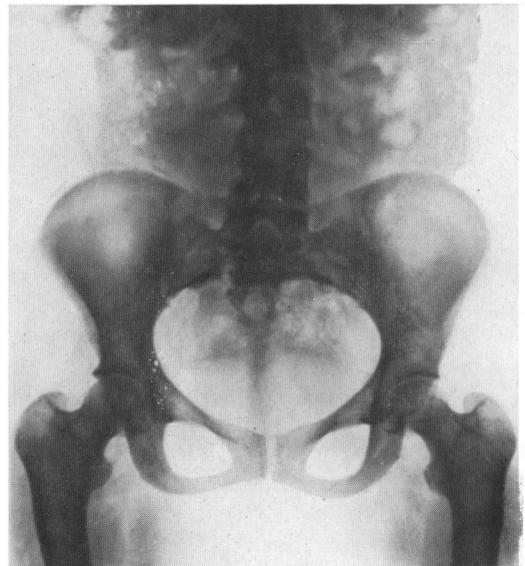


Abb. 3. Becken mit Hüftgelenken des Mädchens von Abb. 1 mit typischer Chondrodysplasie vom Mopstyp

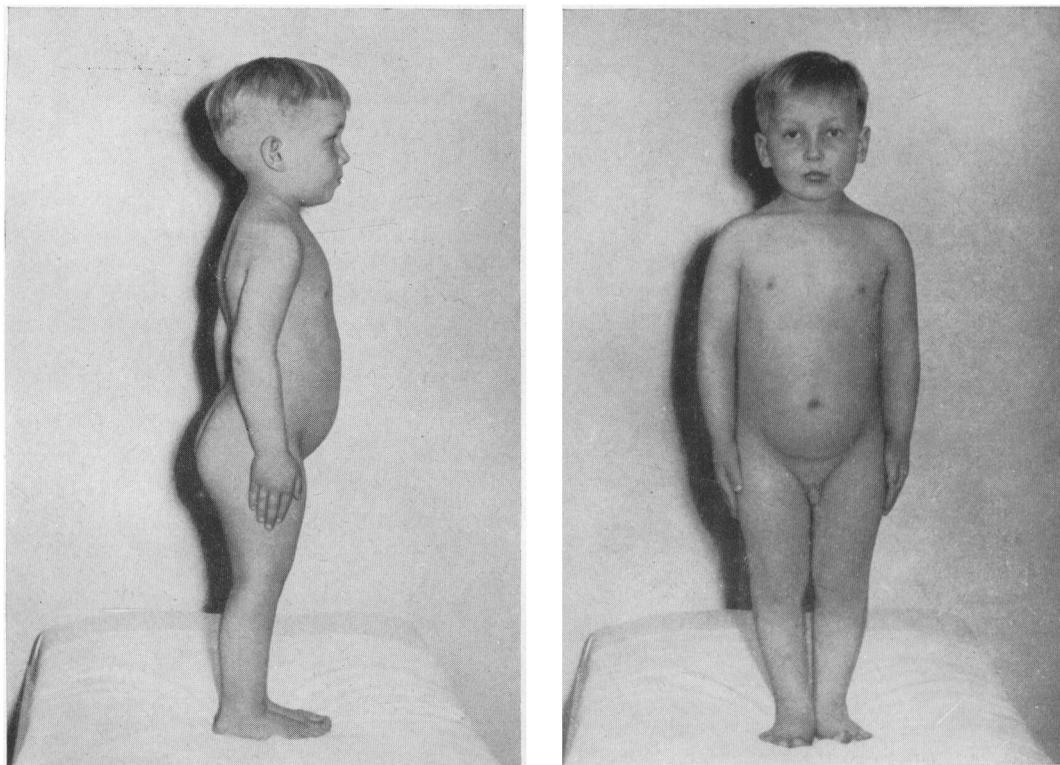


Abb. 4. a.b. 8 jähriger Bruder einer typischen chondrodysplastischen Zwergin (vgl. Abb. 1-3) mit geringeren Veränderungen im Sinne von Chondrohypoplasie

Schwester haben wir bei dem im Alter von 8 Jahren untersuchten Bruder (Abb. 4a u. b) geringere Wachstums- und Proportionsveränderungen gefunden, die man früher mit G. B. Gruber « abortive » Chondrodysplasie genannt hätte, und für die Grebe im Anschluss an einen erstmals von Ravenna gebrauchten Begriff die für alle Zwischenstufen zwischen der voll ausgeprägten Chondrodysplasie und dem Normalwüchsigen erwünschte Sammelbezeichnung Chondrohypoplasie vorgeschlagen hat.

Der mit einer Geburtslänge von 42 cm geborene Knabe ist im Alter von 8 Jahren nur 97 cm gross. Der Kopfumfang beträgt 56 cm. Nach den uns vorliegenden Röntgenbildern und auch nach den Berichten von Herrn Prof. Dr. O. Ullrich, Bonn, der den 1943 geborenen Knaben bereits 1944 untersuchen konnte, bestanden damals deutlichere chondrodysplastische Zeichen als jetzt. Auf den zu verschiedenen Zeitabschnitten innerhalb des 1. Lebensjahres angefertigten Röntgenaufnahmen sind die langen Röhrenknochen der Arme und Beine deutlich verkürzt und die Epiphysen becherförmig aufgetrieben. Dies gilt besonders für die Kniegelenke. Die Oberschenkelköpfe und die

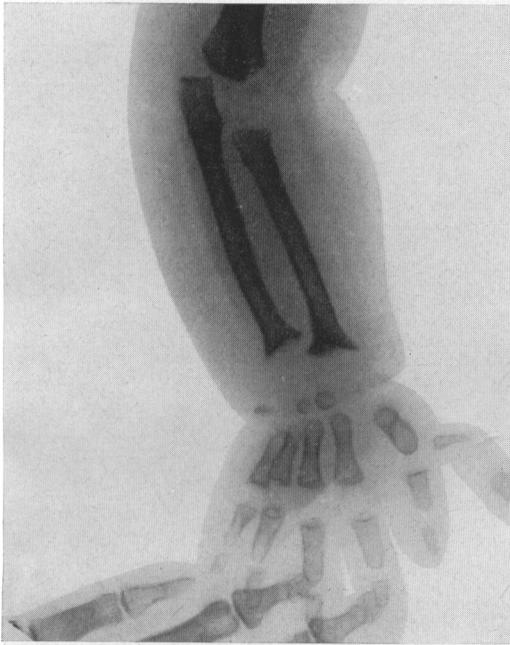


Abb. 5. Rechte Hand mit Unterarm des Knaben von Abb. 4 im 1. Lebensjahr. Man beachte den überzähligen Daumen

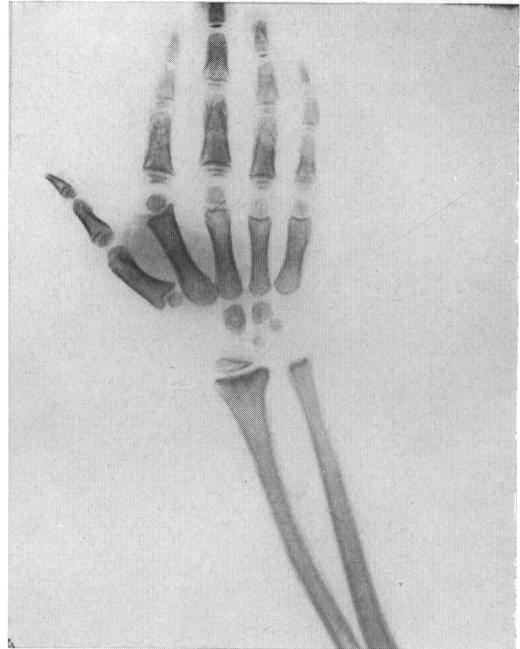


Abb. 6. Hand des gleichen Knaben (vgl. Abb. 4) im 8. Lebensjahr. Der überzählige Daumen ist operativ entfernt

Hüftgelenke sind hypoplastisch. Der grosse Schädel weist bei unveränderter Sella turcica eine etwas verkürzte Basis und eine grosse Kalotte auf. Das in Abb. 5 wiedergegebene Röntgenbild der linken Hand (einschl. Unterarm und Ellenbogengelenk) zeigt ausserdem einen verdoppelten Daumen (!). Der überzählige Daumen wurde im 2. Lebensjahr operativ entfernt. Wie auch aus Abb. 4b ersehen werden kann, zeigt der noch vorhandene eigentliche Daumen eine eigenartige Valgusstellung.

Bei der jetzigen Untersuchung fanden wir neben dem unverkennbaren Minderwuchs nur eine geringgradig ausgeprägte allgemeine körperliche Proportionsstörung. Nur die plumpen, kurz erscheinenden Hände, der verhältnismässig grosse Gehirnschädel und die etwas kurzen Beine, die bei vermehrter Lendenlordose nur einen etwas watschelnden Gang ermöglichen, erinnern an die echte Chondrodysplasie. Offensichtlich hat jedoch gegenüber den deutlicheren chondrodysplastischen Symptomen des ersten Lebensjahres eine gewisse Regression stattgefunden.

Dies zeigen auch die Röntgenbilder. Die langen Röhrenknochen sind weit weniger verkürzt und die Gelenkflächen weniger aufgetrieben als vor 7 Jahren. Auf der Handaufnahme (Abb. 6) ist die Becherform der distalen Enden von Radius und Ulna weitgehend zurückgebildet. Die Mittelhandknochen und die Phalangen erscheinen zwar kürzer als

beim Gesunden, jedoch bei weitem nicht so verkürzt wie bei der Schwester (vgl. Abb. 1). Die etwas zuckerhutförmigen einzelnen Phalangealglieder lassen nach der deutlichen Zeichnung im Epiphysenbereich eine vermehrte Zellproliferation und damit ein weiteres Wachstumsvermögen vermuten. Die Handwurzelbildung erscheint leicht verzögert.

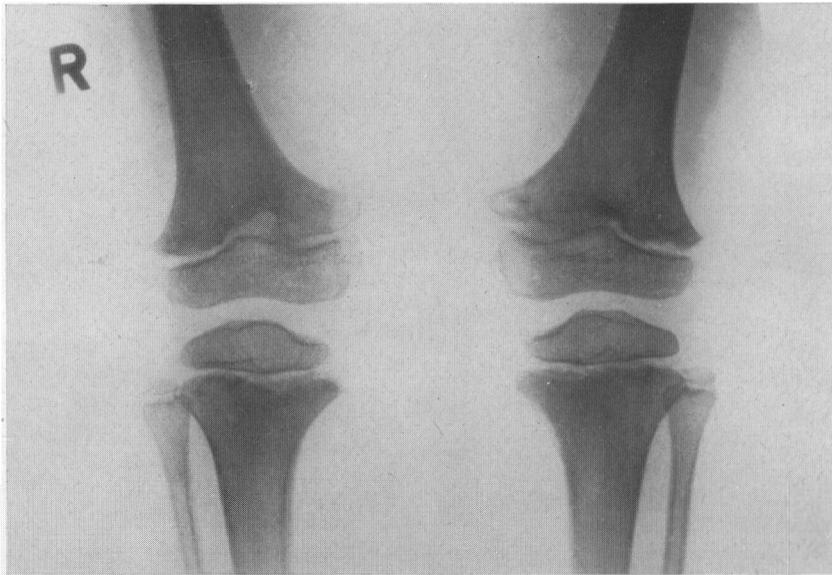


Abb. 7. Kniegelenke des in Abb. 4 wiedergegebenen Knaben im 8. Lebensjahr

Die Epiphysenfugen der langen Röhrenknochen sind dem Alter entsprechend noch offen. An den *Kniegelenken* (Abb. 7) erscheinen die Gelenkflächen breiter als nach dem äusseren Bild (vgl. Abb. 4) zu erwarten war. Ein deutlicher Unterschied gegenüber der Schwester findet sich auch am *Hüftgelenk* (Abb. 8). Die Verkürzung des Oberschenkelhalses und die Vergrösserung der Trochanteren, die bei der Schwester eine Zuordnung zur Chondrodysplasie erleichtern (vgl. Abb. 3), fehlen beim Bruder. Ebenso fehlen an den übrigen grossen Körpergelenken (z. B. Schultergelenk) und auch an der Wirbelsäule (nur geringe Lendenlordose) Veränderungen, die an Chondrodysplasie erinnern.

Es bestehen somit bei den beiden Geschwistern nach dem jetzt erhobenen Befund — auch unter Einrechnung des unterschiedlichen Lebensalters deutliche Unterschiede in der Ausprägung der offenbar bei beiden vorhandenen gleichsinnigen Anlage zu einer genbedingten Knorpelverknöcherungsstörung, die über eine sonst bei Chondrodysplasie zu beobachtende geringe intrafamiliäre Variabilität weit hinausgeht. Wir möchten deshalb in den Manifestationsverschiedenheiten bei den beiden Geschwistern eine Unterlage dafür sehen, dass die übrige Erbmasse in ihrer Sippe einen stärkeren Einfluss auf die Manifestierung des Gens zu Chondrodysplasie ausüben konnte als dies im allgemeinen

der Fall ist. Für eine äussere Ursache der Merkmalsverschiedenheiten haben wir keine Anhaltspunkte finden können.

Einzelheiten über das klinische und röntgenologische Bild des mit 5 Jahren verstorbenen Bruders haben wir nicht mehr erhalten können, da alle Klinikunterlagen durch Kriegseinwirkung zerstört sind. Dieser Bruder soll aber seiner zergwüchsigsten Schwester ähnlicher gewesen sein als der jüngste Bruder.

Die Vorfahren der Geschwister konnten jeweils bis 1750 zurück verfolgt werden. Eine Blutsverwandtschaft war nicht nachzuweisen. In der weiteren Sippe soll aber nach den privaten Forschungen des Vaters, der selbst Hochschullehrer war, eine Base 8. Grades (!) an « Achondroplasie » gelitten haben. Einzelheiten haben wir nicht in Erfahrung bringen können.

Anstelle einer Sippentafel seien die Geburtsdaten der Eltern und Kinder, aus der auch die Geschwisterreihe hervorgeht, kurz wiedergegeben:

*Eltern*; Vater geb. 1901, Mutter geb. 1900. Die väterlichen Vorfahren stammen aus Deutschland, Dänemark und Estland, die mütterlichen aus dem baltischen Adel. Gemeinsame Blutlinien sind nicht ausgeschlossen.

*Geschwister*; 1. Bruder, geb. 1927, bis auf Bronchialasthma gesund.

2. Schwester, geb. 1927, Probandin mit Chondrodysplasie.

3. Bruder, geb. 1931, Chondrodysplasie, mit 5 Jahren an Ileus gestorben.

4. u. 5. gesunde Schwestern, 1934 bzw. 1937 geboren.

6. Bruder, geb. 1943, Proband mit « Chondrohypoplasie ».

Totgeburten und Fehlgeburten sind angeblich in der Familie nicht vorgekommen.

Die unterschiedlichen Ausprägungsformen der Geschwister dieser Sippe weichen von den Beobachtungen ab wie sie *Morch* und auch *Grebe* bei den als erblich nachweisbaren Formen chondrodysplastischer Wachstumsverminderung finden konnten. Während *Morch* auch abortive Formen in seine weiter gefasste Diagnose « Chondrodystrophie » mit einbezogen hat, führte *Grebe* eine schärfere Trennung zwischen der klassischen, mit Zwergwuchs einhergehenden Chondrodysplasie und den Zwischenstufen zum Gesunden hin durch, die er unter der Diagnose Chondrohypoplasie vorläufig zu vereinen versucht hat. Chondrodysplasie bei Geschwistern (Kinder gesunder Eltern)

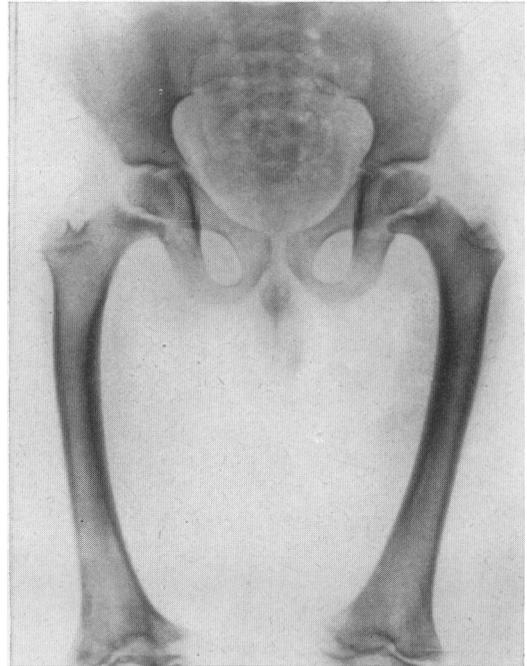


Abb. 8. Becken und Hüftgelenke des gleichen Knaben (vgl. Abb. 4)

haben inzwischen *Grebe*, *Hanhart* sowie *Helweg-Larsen* und *Morch* beobachten können. In keinem Falle waren die Unterschiede in Ausprägungsgrad bei den Geschwistern so gross wie bei den oben beschriebenen Geschwistern. Wir dürften deshalb nicht fehlgehen, wenn wir in der Sippe dieser Geschwister *einen besonderen Familientypus* mit einem *mehr entwicklungsstabilen*, also schwächeren Gen zu Chondrodysplasie vermuten. Die von *Grebe* nach den unterschiedlichen klinischen Formen und nach den Verschiedenheiten im Erbgang der scharf begrenzten reinen Chondrodysplasie angenommene *Heterogenie* erhält damit durch die obige Beobachtung *eine weitere Unterlage*.

#### b. Geschwistervariabilität bei chondrodysplastischer Mutter

Darf die vorausgegangene Beobachtung mit unterschiedlich ausgeprägten chondrodysplastischen Veränderungen bei Kindern gesunder (blutsverwandter?) Eltern als Anhaltspunkt für die Annahme eines möglicherweise schwachen, rezessiven Chondrodysplasiegens dienen, so möchten wir im folgenden über eine Sippe berichten, in der ein offensichtlich dominantes Gen zu Chondrodysplasie in unterschiedlichem Phänotypus in Erscheinung gestreten ist.

Es handelt sich um eine polnische Familie, die nach dem letzten Krieg als «displaced persons, D. P.» nach Deutschland gekommen und inzwischen nach Amerika ausgewandert ist. Die Sippe wurde uns dadurch bekannt, dass der Proband, ein 1941 geborener Knabe, mit 10 Jahren in der Univ.-Kinderklinik Münster (Prof. Dr. *Mai*) stationär behandelt werden musste.

Nach dem körperlichen Befund wie auch nach den Röntgenbildern liegt bei diesem Knaben eine ähnlich geringgradig ausgeprägte Chondrodysplasie vor wie bei dem Probanden der 1. Beobachtung (vgl. Abb. 4). Die Körpergrösse betrug mit 10 Jahren 113 cm (—21 cm) bei einem Kopfumfang von 53 cm (Abb. 9).

Es besteht nur eine geringgradige Mikromelie, besonders der Beine. Der Gesichtsausdruck und der Rumpf sind unauffällig. Auch auf dem Lichtbild ist eine deutliche *Cutis marmorata* erkennbar.

Die Ähnlichkeit des klinischen Erscheinungsbildes dieses Knaben mit dem gleichaltrigen Knaben der ersten Sippe ergibt sich auch aus den *Röntgenbildern*, die eine mässige Epiphysenaufreibung und — besonders an den Armen — auch nur eine mässige Verkürzung der langen Röhrenknochen erkennen lassen.

Auf der *Handaufnahme* (Abb. 10) sind die Handwurzelknochen altersgerecht ausgebildet und die Mittelhandknochen ebenso wie die Phalangen kürzer als normal. Jedoch findet sich keine solch ausgesprochene Brachydaktylie und auch Isodaktylie wie bei der reinen Chondrodysplasie. Die einzelnen Fingerglieder zeigen mit ihrer distalen Verjüngung auch eine ähnliche Zuckerhutform wie bei dem gleichaltrigen Knaben der ersten Sippe.

An den grossen Körpergelenken finden sich dem Alter entsprechende Epiphysenlinien. Der Oberschenkelhals ist etwas kürzer als bei dem Probanden von Sippe 1, doch nicht so kurz wie bei der voll ausgebildeten Chondrodysplasie. Es besteht auch nicht die für Chondrodysplasie typische *Coxa vara*. Die Gelenkfläche des Hüftgelenks ist aufgelockert wie bei leichteren Formen von multiplen Epiphysenstörungen (Abb. 11).

Nach seinem Gesamtbefund zeigt dieser Knabe somit Skelettveränderungen, die

Abb. 10. Röntgenbild der Hand des 10 jährigen Knaben von Abb. 9

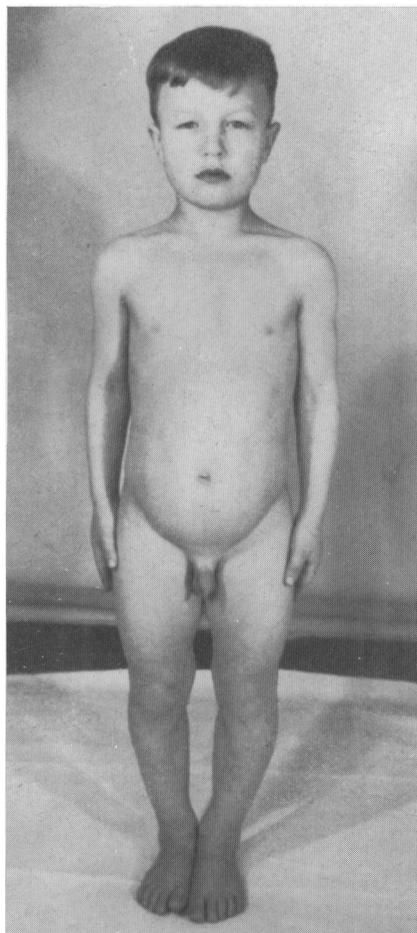
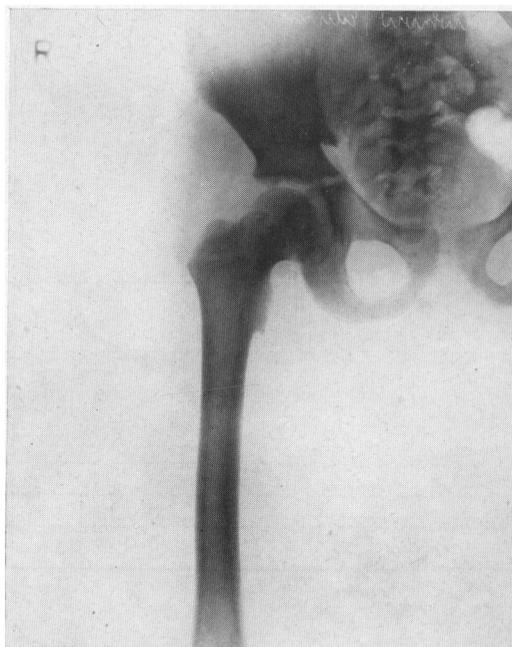


Abb. 9. 10 jähriger Knabe mit unvollständig zur Manifestierung gelangter, dominanter Anlage zu Chondrodysplasie

Abb. 11. Hüftgelenk mit Oberschenkel des gleichen Knaben (vgl. Abb. 9)



man — ohne Kenntnis des Sippenbefundes — als *schwache Manifestationsform* einer *chondrodysplastischen Knorpelverknöcherungsstörung* aufzufassen geneigt ist und die als *Uebergangsform zur Sammelgruppe Chondrohypoplasie* gedeutet werden kann.

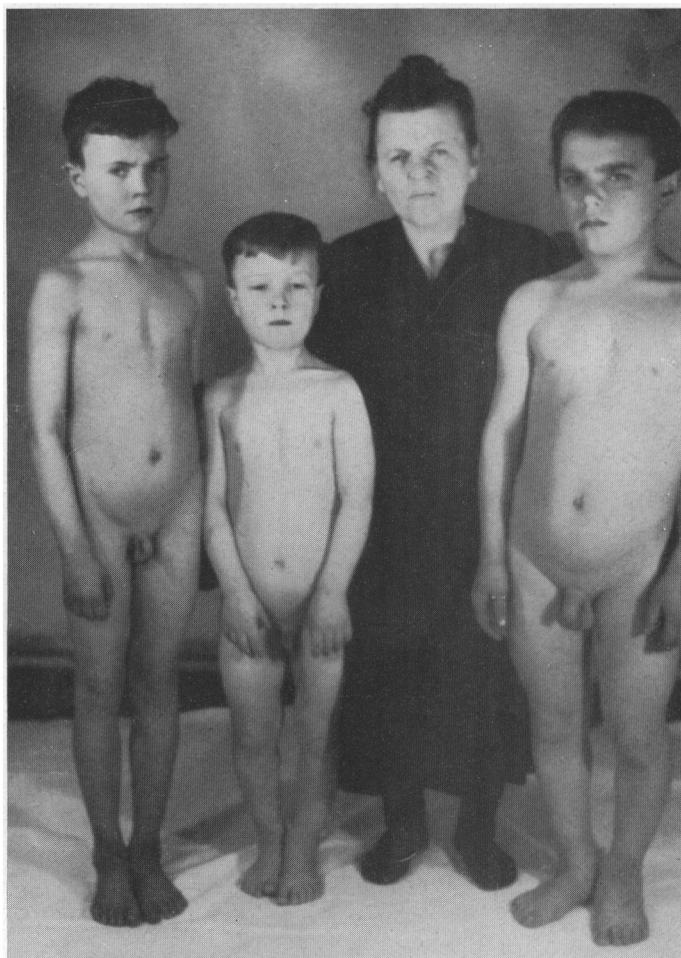


Abb. 12. Der minderwüchsige Knabe von Abb. 9 mit seinem zwergwüchsigen Bruder und seiner ebenfalls zwergwüchsigen Mutter. Links ein gesunder Bruder

Dass aber bei diesem Knaben offensichtlich ein Gen zu sonst schwererer, typischer Chondrodysplasie nicht voll zum Durchschlag (Penetranz) gekommen ist, zeigen die Veränderungen bei anderen Familienmitgliedern.

Wie aus Abb. 12 hervorgeht, die den Probanden zusammen mit seinem normal grossen, 12jährigen Bruder, seinem 16 jährigen chondrodysplastischen Bruder und seiner 133 cm grossen Mutter mit klassischer Chondrodysplasie vom Mopstyp zeigt, sind sowohl der älteste Bruder als auch die Mutter des Knaben von Abb. 9 ausgesprochene chondrodysplastische Zwerge.

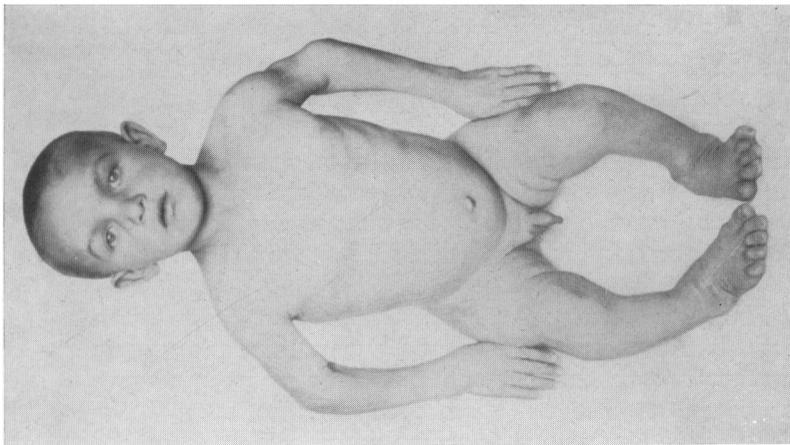
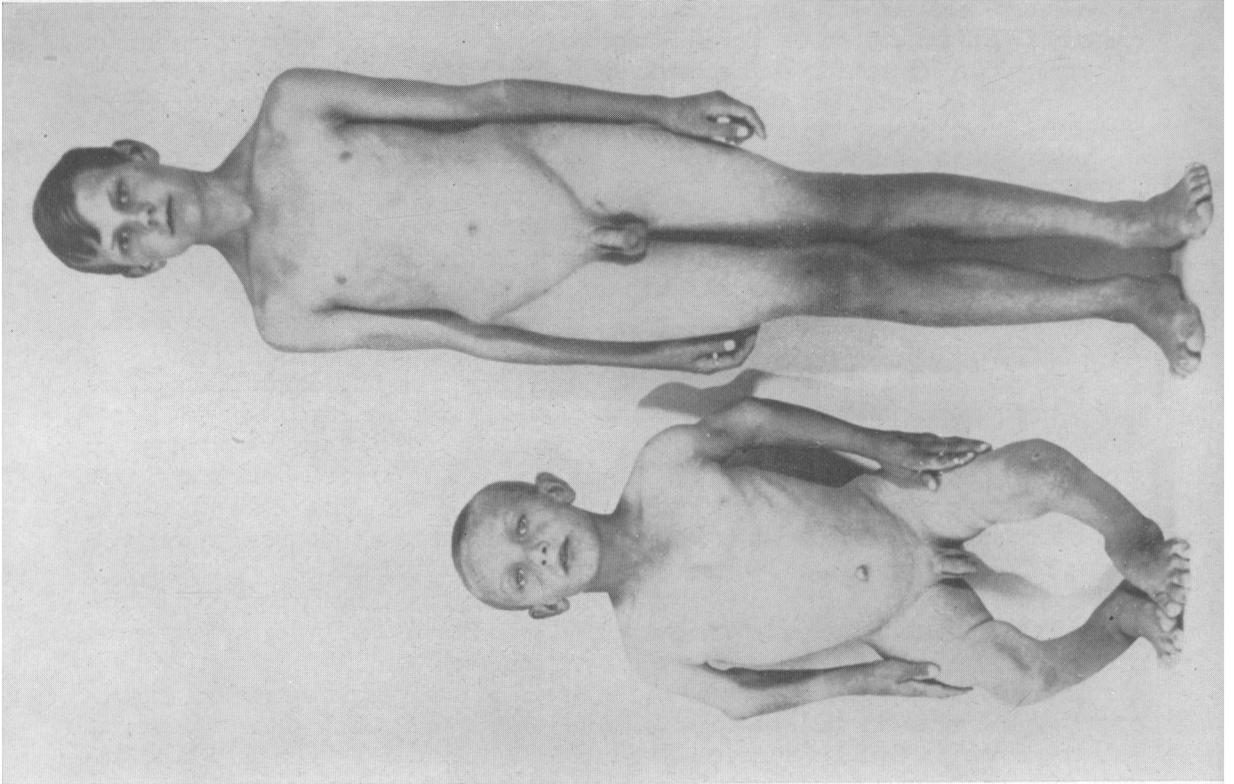
Auffällig bei dem älteren Bruder ist lediglich, dass er mit 16 Jahren noch nicht voll geschlechtsreif ist. Gehört doch die volle Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale zum Bild der Chondrodysplasie. Die häufig angegebene Uebergrösse des Membrum virile beruht dagegen auf einer optischen Täuschung im Vergleich zu den besonders stark verkürzten Beinen. Zur Beurteilung der Genitalentwicklung des 16jährigen Bruders unseres Probanden bleibt zu berücksichtigen, dass er unterernährt aus seiner Heimat flüchten musste und offenbar alimentäre Schäden durchgemacht hat.

Nach den in der Med. Univ.-Klinik Münster angefertigten Röntgenbildern dieses chondrodysplastischen Zwerges von 16 Jahren zeigen sich die für Erwachsene mit Chondrodysplasie typischen Epiphysenformveränderungen mit teilweiser Verbiegung der verkürzten (langen) Röhrenknochen. Die eingezogene Nasenwurzel bestimmt ebenso wie bei der mit dem Vollbild der Chondrodysplasie behafteten Mutter die Zuordnung zum Mopstyp. Auf eine Wiedergabe von Röntgenbildern, die gleichartige Veränderungen zeigen wie sie in Abb. 1-3 wiedergegeben sind, sei verzichtet.

Nach Angabe der Mutter der unterschiedlich stark von Chondrodysplasie betroffenen Brüder dieser Sippe soll unter ihren 10 Geschwistern ein Bruder gewesen sein, der noch kleiner als sie selbst war. Genaueres war nicht in Erfahrung zu bringen. Aertzliche Unterlagen sind nicht vorhanden. Auch über Tot- und Fehlgeburten waren brauchbare Angaben nicht zu erhalten. Wir können somit nach den Befunden in dieser aus Polen stammenden Familie feststellen, dass von 3 Söhnen einer 49 Jahre alten chondrodysplastischen Zwergin (Unterlagen über den verstorbenen Ehemann fehlen) der älteste mit 16 Jahren ausgesprochen zwergwüchsig und der jüngste mit 10 Jahren minderwüchsig sind, während der mittlere mit 12 Jahren unauffällig erscheint.

Wie in einer von *Lange-Cosack* (1939) beschriebenen Sippe und einer von *Morch* (1941) in seiner Monographie wiedergegebenen Familie mit gehäufter Chondrodysplasie ist es in zwei aufeinander folgenden Generationen zu Unterschieden im Manifestationsgrad der Anlage zu chondrodysplastischem Zwergwuchs gekommen. Dabei geht die intrafamiliäre Variabilität in der Geschwisterreihe in unserer Sippe mit einem kranken Elternteil ebenso wie in der ersten Beobachtung mit Eltern, die anscheinend merkmalsfrei sind, auch über die von *Lange-Cosack* und von *Morch* erhobenen Geschwisterbefunde hinaus. Wir möchten deshalb in den beiden mitgeteilten Sippen mit verschieden stark von Chondrodysplasie befallenen Geschwistern jeweils einen auf ein besonderes Gen zurückzuführenden Familientypus sehen.

Beide Familienbefunde mit ähnlichen Unterschieden bei Geschwistern, aber unterschiedlicher Belastung von Seiten der Eltern mögen darüber hinaus zeigen, wie wichtig im Falle menschlicher Wachstumsstörungen der Versuch einer Genanalyse nicht nur zur weiteren klinisch-morphologischen, sondern vor allem auch zur genetischen Differenzierung ist. Dies vermag die folgende Beobachtung noch zu unterstreichen.



a.

Abb. 13. Seltene, mit Chondrodysplasie verwandte Systemerkrankung bei einem 8-jährigen Knaben mit progredientem Zwergwuchs - b. Der in Abb. 13a dargestellte Knabe im Alter von 13 Jahren mit einem gesunden Gleichaltrigen

b.

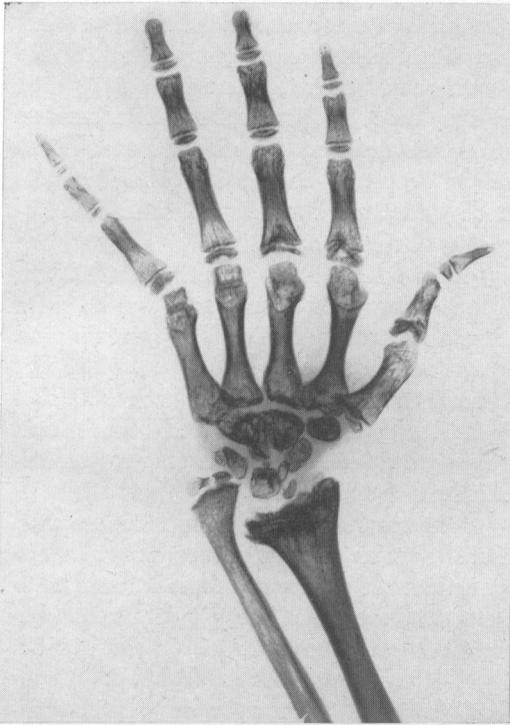


Abb. 14. Röntgenbild der Hand des Knaben von Abb. 13

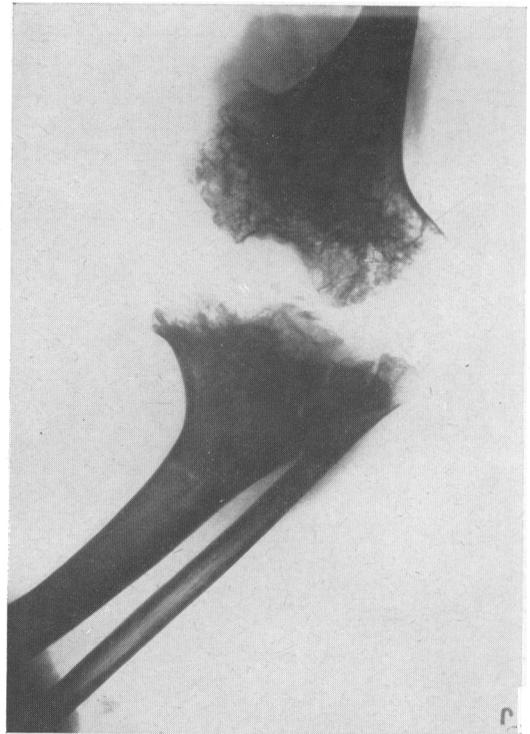


Abb. 15. Das schwer gestörte Kniegelenk des Knaben von Abb. 13

## 2. Seltene, mit Chondrodysplasie verwandte Systemerkrankung.

In diesem Falle haben wir 1952 zwei Geschwister nachuntersuchen können, die Grebe 1938 schon einmal in ihrem württembergischen Heimatdorf aufgesucht hat, und die er nach ihrem klinischen Erscheinungsbild vorläufig mit anderen « seltenen Systemerkrankungen » von der Chondrodysplasie abgetrennt hat.

Der 1918 geborene Proband war seinerzeit Grebe mit der Diagnose « Chondrodystrophie » vom zuständigen Amtsarzt gemeldet worden. Da uns jetzt fotografische Aufnahmen nicht ermöglicht wurden und Grebes Lichtbild- und Röntgenunterlagen den Kriegereignissen zum Opfer gefallen sind, sei in Abb. 13a eine Aufnahme wiedergegeben, die im Alter von 9 Jahren in der Univ.-Kinderklinik Tübingen angefertigt wurde. Abb. 13b zeigt den Probanden im Alter von 13 Jahren mit einem gleichaltrigen gesunden Knaben. Mit 20 Jahren wurde bei einem Kopfumfang von 57 cm eine Körperhöhe von 106 cm gemessen. Bei unserer Nachuntersuchung im Alter von 34 Jahren betrug die Körpergröße bei gleichem Kopfumfang nur noch 104 cm. Die schon auf den Kinder-

bildern erkennbaren schweren Verkümmierungen und Verkürzungen der Beine sind jetzt noch deutlicher ausgeprägt. Bei der sehr mühsamen Fortbewegung rutschen die *glutaei* fast auf der Erde. Dabei holen die Beine weit nach beiden Seiten aus.

Schon auf den Kinderbildern fällt weiterhin auf, dass die proximalen Gliedmassen (wie bei Chondrodysplasie) stärker verkürzt sind als die distalen. Die Hände und Füße zeigen Veränderungen, die erheblich von dem typischen Befund bei Chondrodysplasie abweichen.



Abb. 16. Die schwer veränderten Beine des in Abb. 13 Wiedergegebenen im Alter von 20 Jahren

Die schon auf den Kinderbildern erkennbaren schweren Veränderungen im Bereich der Hand- und Fusswurzeln sind später noch stärker geworden. Bei der letzten Untersuchung zeigte sich eine Deformierung im Bereich der Hand- und Fusswurzel, die nur noch als grotesk bezeichnet werden kann.

Die namentlich an den Händen und Füßen, aber auch an den grossen Körpergelenken schon äusserlich feststellbaren, schweren Veränderungen, treten besonders auf den Röntgenbildern hervor.

Die Handaufnahme (Abb. 14) zeigt bei geringeren Störungen der Metacarpal- und Phalangealentwicklung (vgl. Basis der Grundphalangen I-III) eine hochgradige Reduktion der proximalen Carpalknochen und schwere Zerstörungen der distalen Gelenkflächen der Unterarmknochen, namentlich des Radius. Bemerkenswert sind auch die Bajonettstellung des gesamten Handgelenks und die seitlichen Abweichungen der Finger 1 u. 5.

Besonders schwere Zerstörungen finden sich auch im Bereich des Kniegelenks (Abb. 15). Humerus- und Tibiakopf sind weitgehend aufgerissen. Im Gelenkspalt finden sich offensichtlich von der Tibia abgesprengte Knochenbestandteile in Form freier Gelenkkörper. Eine Patella ist nicht nachzuweisen. An den Hüft- und Schultergelenken ist es zu Arrosion der Gelenkköpfe von Femur und Humerus gekommen. An der Hüfte reicht der Trochanter major bis zur Spina iliaca. Der vom übrigen kurzen und verbogenen Oberschenkel abgesprengte Kopf sitzt zwar in der — allerdings deformierten — Hüftgelenkspfanne. Ein Schenkelhals fehlt jedoch. Der Oberschenkelhals ist neben dem Hüftgelenk nach oben geschoben und wird durch die verformte Spina gehalten. Der stark verkürzte Humerus ist nicht nur am Schultergelenk, sondern auch am Ellenbogengelenk in seiner Struktur aufgelockert und schwer zerstört. Grotesk sind auch die Unterschenkelknochen (Tibia und Fibula) und die Fusswurzelknochen verformt. Dabei ist der gesamte Fuss

über den inneren Knöchel nach oben luxiert. Ein Sprunggelenk ist nicht nachzuweisen. Talus und Calcaneus bilden eine verschmolzene unförmige Knochenmasse. Die jetzige schwere Beinverformung mag auch aus Abb. 16 ersehen werden.

Nach seinem Gesamterscheinungsbild lässt somit der Proband dieser Sippe lediglich in seinem mikromelen Zwergwuchs mit unauffälligem Kopf und Rumpf ein mit Chondrodysplasie verwandtes Krankheitsbild vermuten. Die schweren Zerstörungen der grossen Körpergelenke gehen jedoch über die bei Chondrodysplasie üblichen Knorpelverknöcherungsstörungen weit hinaus. Dies gilt für das Knie- und Hüftgelenk ebenso wie für das Ellenbogen- und Schultergelenk. Darüber hinaus zeigen die schweren Hand- und Fusswurzelbildungen mit den bajonettartig medialwärts verschobenen, in ihrer Länge und den einzelnen Röhrenknochen wenig veränderten Händen und Füßen, dass ein *nicht anderweitig einzuordnendes selbständiges Krankheitsbild vorliegt*. Wie es Grebe schon früher (1942) versucht hat, bleibt auch heute nur eine vorläufige Vereinigung der einmaligen Skelettanomalien des in Abb. 13 wiedergegebenen Mannes mit anderen Krankheitsbildern ohne Parallelbeobachtung als «seltene Systemerkrankungen mit Zwergwuchs».

Unter den 12 Geschwistern des Probanden (die Mutter hatte ausserdem 2 Fehlgeburten) fanden wir eine ältere Schwester (Nr. 8 in der Geschwisterreihe, Prob. Nr. 10), die gleichartige Skelettveränderungen wie ihr Bruder in abgeschwächter Form aufweist. Bis auf ein mit 1 Jahr an unbekannter Ursache gestorbenes Mädchen und eine weibliche Tot-

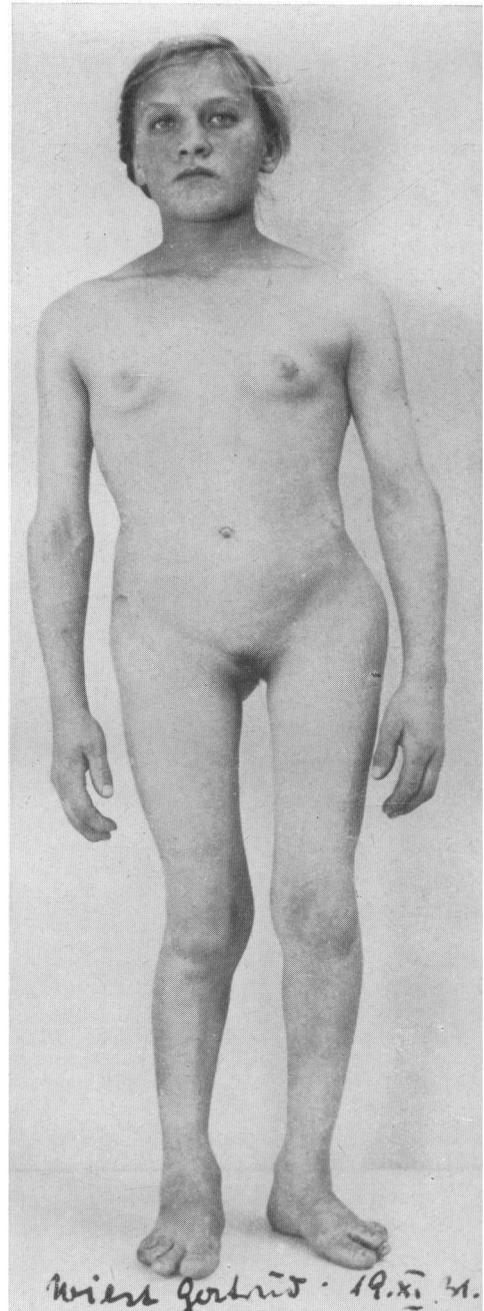


Abb. 17 Die wesentlich geringer von der gleichen, einfach rezessiven Zwergwuchsanlage betroffene Schwester des Zwerges von Abb. 13-16 im Alter von 16 Jahren

geburt, die nicht untersucht wurde (Nr. 1 und 12 der Geschwisterreihe) sind alle übrigen, lebenden Geschwister gesund und auffallend gross. Ueberdurchschnittlich gross sind auch die *blutsverwandten Eltern* (Vetter und Base 2. Grades). In der weiteren Sippe fanden sich vermehrt Totgeburten und frühverstorbene Kinder.

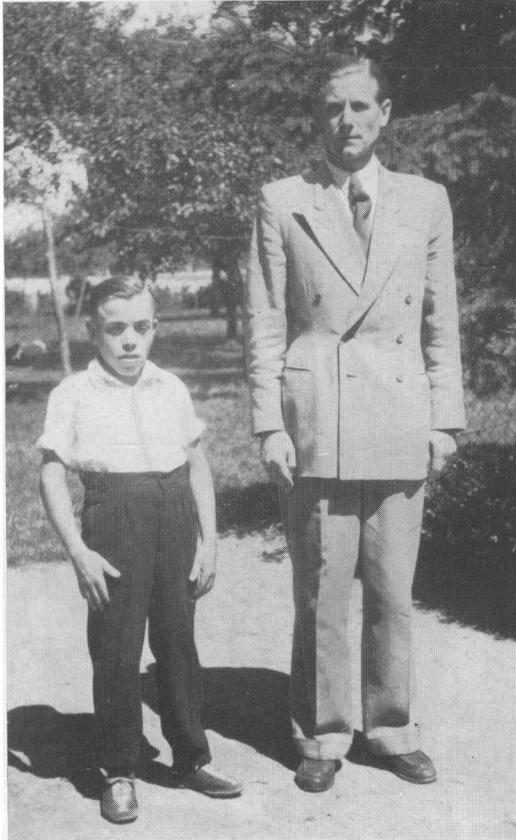


Abb. 18. Seltene dysostotische Zwergwuchsform bei einem 16jährigen mit 122 cm Körpergrösse; daneben ein gesunder 180 cm grosser Mamm.

Die 1915 geborene Schwester des Probanden war 1938 139, 0 cm und 1952 134,5 cm gross. Der Kopfumfang ist mit 54,5 cm gleich geblieben. Ein Lichtbild in unbedecktem Zustand konnte weder 1938 noch 1952 angefertigt werden. Stattdessen sei in Abb. 17 eine Aufnahme aus dem Jahre 1931 (mit 16 Jahren) wiedergegeben, aus der neben erheblichen Beckenformveränderungen (durch Hüftgelenkzerstörung) nur geringere Allgemeinveränderungen (Hand- und Fusswurzel, verkürzt erscheinende Oberarme und Beine) ersichtlich sind. Auf einer noch aus dem Jahre 1934 erhaltenen Röntgenaufnahme des Beckens findet sich eine hochgradige Coxa vara mit Zerstörung des Schenkelkopfes und kurzem Hals beiderseits.

Nach dem 1938 und 1952 festgelegten Untersuchungsprotokoll haben die Hand- und Fusswurzelveränderungen und die subjektiv bestehenden Kniebeschwerden zugenommen. Eine Röntgenkontrolluntersuchung wurde 1952 ebenso wie 1938 abgelehnt. Nach unseren Untersuchungsbefunden haben wir aber keinen Zweifel, dass bei dieser Schwester *wesensmässig die gleichen Skelettentwicklungsstörungen* vorliegen wie bei dem so schwer missbildeten Bruder. Die quantitativen Merkmalsverschiedenheiten bei beiden Geschwistern sehen wir in einer *besonders*

*grossen intrafamiliären Variabilität* der offenbar entwicklungs labilen Anlage zu der schweren Systemerkrankung des Skeletts, für die wir eine Parallelbeobachtung in der medizinischen Literatur nicht gefunden haben.

Die Tatsache, dass die Eltern der beiden Geschwister miteinander blutsverwandt sind, macht die Annahme eines rezessiven Erbgangs wahrscheinlich. Anhaltspunkte für eine « exogene » Entstehungsmöglichkeit wurden nicht gefunden. Da die Eltern unau-

fällig sind, hat sich eine Unterlage für eine — wenn auch nur geringe — Manifestation der Anlage bei Heterozygoten nicht ergeben. Die etwaige Auffassung, dass der hochgradig zwergwüchsige Bruder Homozygoter und die weniger in ihrer Skelettentwicklung gestörte Schwester heterozygote Trägerin der Missbildungsanlage sein könnten, lässt sich durch nichts stützen. Am zwanglosesten scheint uns deshalb die Erklärung, dass *beide Geschwister Homozygote* sind und die phänotypischen Unterschiede durch *Genmanifestationsverschiedenheiten* bedingt sind. Damit kann dieser Geschwisterbefund neben den Sippen mit intrafamiliärer Variabilität eines Gens zu klassischer Chondrodysplasie als Beweis dafür angesehen werden, dass in der Erbpathologie menschlicher Skelettsystemerkrankungen nicht nur zahlreiche Einzelgene zu typischen Störungen der Knorpelverknöcherung, sondern auch Gene mit unterschiedlicher Durchschlagkraft und wechselnder Manifestationsform innerhalb einer Familie existieren.

Offenbar gilt dies nicht nur für Chondrodysplasie und den Kreis der an diese eindrucksvolle Störung der enchondralen Verknöcherung erinnernden Wachstumsanomalien, sondern auch für andere Systemerkrankungen mit Zwergwuchs.

Zum Abschluss der vorliegenden Untersuchung über intrafamiliäre Variabilität bei typischen menschlichen Missbildungen möchten wir deshalb über eine Familie berichten, in der bei einer dysostotischen Zwergwuchsform auffällige Unterschiede in der phänotypischen Manifestierung gefunden wurden.

### 3. Seltene Form von dysostotischem Zwergwuchs.

Im Sommer 1952 haben wir eine niederrheinische Bauernfamilie in ihrem Heimatdorf untersuchen können, in der ein zur Zeit unserer Untersuchung 16jähriger Sohn mit 123 cm Körpergröße bereits nach seinem äusseren Habitus an eine dysostotische Zwergwuchsform (*de Rudder*) im Sinne einer Dysostosis (multiplex) *Pfaundler-Hurler* bzw. *Dysostosis Morquio* denken liess (Abb. 18).



Abb. 19. Die blutsverwandten Eltern und 2 Geschwister des Zwerges von Abb. 18. Der 17 jährige Bruder (2. von links) ist 147 cm gross und von der Zwergwuchsanlage weniger betroffen

Bei der weiteren körperlichen Untersuchung fanden wir bei geistiger Unauffälligkeit und altersentsprechender Genitalentwicklung bei Knick-Plattfüßen keine auffälligen X-Beine. Die Ellenbogengelenke sind nicht voll streckbar. Die Handgelenke sind nicht überstreckbar, eher in der Dorsalflexion etwas behindert. Das Gesicht erscheint etwas platt und verhältnismässig grob. Die Augenbrauen sind stark buschig. Der Gaumen ist

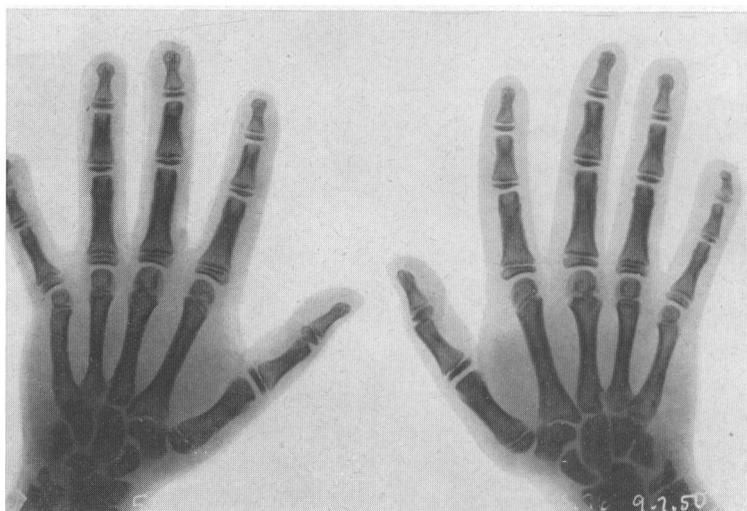


Abb. 20. Röntgenbild der Hände des in Abb. 18 wiedergegebenen Zwerges. Man beachte die relativ geringe Hypoplasie des os naviculare sowie die Kleinfinger.

hoch und spitz; keine Zahnstellungsanomalien, kein Nabelbruch. Die Fingerendglieder (bes. des fünften Fingers) sind verkürzt. Auf der Handfläche zeigt sich eine deutliche Vierfingerfurche. Eine Hornhauttrübung lässt sich nicht sicher nachweisen. Der Proband lernte mit 14 Monaten laufen und war vom 7. bis zum 16. Lebensjahr in der Normalschule. Zur Zeit unserer Untersuchung bediente er auf dem Hof des Onkels die Erntemaschinen.

Wie die 165 cm grosse Mutter auf unsere Frage spontan antwortete, ist sie mit ihrem 175 cm grossen Ehemann weitläufig blutsverwandt (nach Angabe Vetter und Base 3. Grades). Eine entsprechende Anfrage an das zuständige Pfarramt blieb unbeantwortet.

Der Familienbefund gewinnt für unsere Fragestellung deshalb besonderes Interesse, weil wir feststellen konnten, dass der 17jährige Bruder (Altersunterschied 13 ½ Monate!) bei 147 cm Körperhöhe im Erscheinungsbild seinem kleineren Bruder ähnlich ist (vgl. Abb. 19). Bei der auf diesem Bild zusammen mit den Eltern mit festgehaltenen Schwester (14jährig) haben wir eine Körpergrösse von 158,5 cm gemessen. Vor und

nach den beiden Brüdern hatte die Mutter je eine Fehlgeburt. Eine jüngere Schwester ist 1940 geboren und gesund.

Die nach dem äusseren Bild des zwergwüchsigen Probanden nahe liegende Zuordnung der Habitusveränderungen in eine der hauptsächlichsten und gut bekannten Formen enchondraler Dysostosen, scheint uns nach dem Ergebnis der Röntgenuntersuchung nicht gerechtfertigt.

Die Handaufnahmen (Abb. 20) zeigen ausser einer geringen Hypoplasie des os naviculare, die Grebe als ein Leitsymptom zur Einordnung in die enchondralen Dysostosen (multiplen Epiphysenstörungen) angesehen hat, keine hervorstechenden Besonderheiten. Die kurzen Kleinfinger sind im Grundgelenk nach lateral gerichtet. Es besteht eine gewisse Brachytelephalangie.

Das Becken ist schmal, klein und relativ hoch (Abb. 21). Der Epiphysenschluss ist offensichtlich verzögert. Die Hüftgelenksflächen sind unscharf. Bei kleinem Schenkelhalswinkel besteht das Bild einer Coxa vara. Die Spinae iliaca erscheinen vergrössert.

Geringe Epiphysenstörungen zeigen sich auch am Ellenbogen- und Schultergelenk. Dabei ist der Humerus ebenso wie der Radius und die Ulna lang und schmal. Am Handgelenk erscheinen die Gelenkflächen der Unterarmkochen grazil und unterentwickelt. Die Wirbelsäule zeigt abgeflachte und an den Gelenkflächen aufgerauhte Wirbelkörper, doch keine ausgesprochene Platyspondylie.

Entsprechend dem klinischen Bild finden sich am Skelettsystem des älteren Bruders im Röntgenbild noch weniger ausgeprägte charakteristische Veränderungen als beim jüngeren.

Bei den beiden Brüdern dieser Sippe liegen somit unterschiedlich ausgeprägte Allgemeinveränderungen vor, die nach dem äusseren Bild in höherem Masse als nach dem Röntgenbild an eine enge Verwandtschaft mit Dysostosis Pfaundler-Hurler oder Dysostosis Morquio denken lassen. Wir gehen aber wohl nicht fehl, wenn wir in dieser Sippe ein besonderes Gen annehmen, das zu einem einmaligen Familientypus mit Manifestationsverschiedenheiten geführt hat, die bei dysostotischen Zwergwuchsformen ebenso ungewöhnlich sind wie bei Chondrodysplasie.

Es zeigt somit dieser Familienbefund mit Wachstumsunterschieden bei zwei (homo-



Abb. 21. Becken und Hüftgelenke des Zwerges von Abb. 18 mit graziler, steiler Form und geringgradigen Epiphysenstörungen

zygoten) Söhnen unauffälliger (heterozygoter), blutsverwandter Eltern, dass ähnlich wie im Formenkreis der klassischen Chondrodysplasie auch bei den verschiedenen dysostotischen Zwergwuchsformen, um deren klinische und genetische Analyse sich in den letzten 10 Jahren *Ulrich* und *Wiedemann* besonders bemüht haben, neben *Heterogenie* auch mit *unterschiedlicher Genpenetranz* gerechnet werden darf. Eine weitere differentialdiagnostische Klärung und eine erbpathologische Sichtung der dysostotischen Zwergwuchsformen wollen wir in unserer kurz vor dem Abschluss stehenden Monographie über die enchondralen Dysostosen (multiplen Epiphysenstörungen) versuchen.

Die vorliegenden Ausführungen schienen uns deshalb einer besonderen Veröffentlichung wert, weil wir bei Durchsicht des Schrifttums der letzten Jahre immer wieder klinischen und vor allem genanalytischen Unsicherheiten begegnet sind, die sich bei Berücksichtigung der Vielzahl an Genen zu Wachstumsstörungen und deren entwicklungsmechanischen Möglichkeiten beseitigen lassen. Wie aus den mitgeteilten Familienbefunden ersehen werden kann, lässt sich in der Regel eine unerwartet grosse intrafamiliäre Variabilität mit uns heute nur unzureichend bekannten Kräften erklären, die in der Anlage selbst, also in dem zur Manifestation drängenden Gen zu einer typischen Missbildung begründet sind.

### Zusammenfassung

Es wird über 4 Familienbeobachtungen berichtet, in denen es bei mindestens 2 Geschwistern zu *unterschiedlich ausgeprägten Skelettsystemerkrankungen mit Zwergwuchs* gekommen ist.

In der *ersten Sippe* kann als Ursache einer bei *drei Kindern gesunder Eltern verschieden stark aufgetretener Chondrodysplasie* ein *einfach rezessives, entwicklungslabiles Gen* vermutet werden.

In der *zweiten Sippe* hatten zwei Brüder mit einer *phänotypisch divergierenden Chondrodysplasie* eine mit dem gleichen *einfach dominanten Gen* behaftete Mutter.

In der *dritten Sippe* war es unter 13 (!) Kindern gesunder, *blutsverwandter Eltern* bei einem *hochgradig zwergwüchsigen Sohn* und einer *knapp zwergwüchsigen Tochter* zu *verschiedenen Phänotypen* bei *Homozygotie eines einfach rezessiven Gens* zu einer *seltene*, mit *Chondrodysplasie* verwandten *Systemerkrankung* gekommen.

In der *vierten Sippe* konnten schliesslich zwei Söhne gesunder, *blutsverwandter Eltern* mit *unterschiedlicher Wachstumsverminderung* angetroffen werden, die wir als *seltene Form der dysostotischen Zwergwuchsformen* auffassen möchten.

Die mitgeteilten Beobachtungen zeigen auf, wie *gross die Zahl der Einzelgene* ist, mit denen wir in der *Erbpathologie des Menschen* zu rechnen haben. Darüber hinaus mögen die gefundenen phänotypischen Unterschiede gleicher Anlagen zu Wachstumsstörungen als Anhaltspunkt dafür dienen, dass auch bei *typischen menschlichen Missbildungen* eine *Abhängigkeit von der jeweiligen Gengesellschaft* besteht.

### Literatur

- GREBE, H.: Die Chondrodysplasie (Chondrodystrophia foetalis, Achondroplasia), ihre Klinik, Differentialdiagnose und Erbpathologie. Erscheint nach Vernichtung im letzten Krieg demnächst als Monographie in Rom (durch das Entgegenkommen von Herrn Prof. L. Gedda).
- GREBE, H. u. H. R. WIEDEMANN: Die enchondralen Dysostosen (multiple Epiphysenstörungen). Erscheint demnächst als Monographie im A. Metzner-Verlag in Frankfurt-a.-Main.
- GRUBER, G. B.: Chondrodystrophia foetalis, in Schwalbe-Gruber: Die Morphologie der Missbildungen des Menschen und der Tiere. III Teil 1. Abt. 7. Kap. Fischer-Jena 1937.
- HANHART, E.: Arch. Jul. Klausstiftg. 17 (1942) 485; 18 (1943) 632.
- HELWEG-LARSEN: u. E. T. Morch: s. Morch.
- HURLER, G.: Z. Kinderheilk. 24 (1919-20) 24.
- KAUFMANN, E.: Untersuchungen über die sog. foetale Rachitis (Chondrodystrophia foetalis) Berlin 1892.
- LANDAUER, W.: Zahlreiche Arbeiten seit 1928 vgl. J. Genet. 23 (1938) 155; J. exp. Zool. 105 (1947) 145; 109 (1948) 283; 117 (1951) 559; Growth symposium 12 (1948) 171.
- LANDAUER, W. u. C. DUNN: J. Genet. 23 (1930) 298.
- LANDAUER, W. u. M. B. RHODES: J. exp. Zool. 119 (1952) 221.
- LANGE-COSACK, H.: Z. menschl. Vererb. u. Konstl. 23 (1939) 94.
- MORCH, E. T.: Chondrodystrophie Dwarfs in Denmark Munksgaard Kopenhagen 1941.
- MORQUIO, L.: Arch. Méd. Enf. 32 (1929) 32; 38 (1935) 5.
- RAVENNA, F.: Nouv. Iconogr. Salpêtr. 26 (1913) 155.
- DE RUDDER, B.: Fortschr. Erbpath. usw. 6 (1943) 57.
- ULRICH, O.: Erg. in. Med. 63 (1943) 929.
- WIEDEMANN, H. R.: Z. Kinderheilk. 66 (1949) 391; 70 (1951) 81.

### RIASSUNTO

Relazione intorno a 4 famiglie con due o tre figli mononati affetti da malformazioni diverse del sistema scheletrico e da difetti di crescita. Nella prima famiglia le grandi e differenti condrodiplosie di tre figli nati da parenti sani furono causate da un gene recessivo a manifestazione instabile.

Nella seconda famiglia si trovò che una madre nana aveva due

figli con differenze fenotipiche di condrodiplosia.

Nella terza famiglia una sorella che era meno deforme e un fratello molto al di sotto della statura media (fra 13 mononati) presentano dei fenotipi differenti di una rara malattia del sistema scheletrico, in stretta relazione con la condrodiplosia. La consanguineità dei genitori sostiene l'ipotesi di un gene recessivo.

Nella quarta famiglia furono riscontrati due fratelli che ave-

vano genitori sani e consanguinei. Le deformazioni del sistema scheletrico di tali fratelli vengono interpretate come una forma rara di rachitismo disostotico.

Le osservazioni indicate possono dimostrare come la genetica medica umana debba tener conto di molti geni speciali. Le differenze fenotipiche di speciali deformità umane sembrano comprovare una dipendenza da una corrispondente associazione genotipica.

## RÉSUMÉ

Rapport sur 4 familles avec deux ou trois « siblings » affligés de malformations différentes du système squelettique et de défaut de croissance.

Dans la première famille on croit que les grandes chondrodysplasies différentes de trois enfants nés de parents robustes furent causées par un gène récessif qui se manifeste de manière instable.

Dans la seconde famille on a

trouvé qu'une mère naine avait deux garçons avec des différences phénotypiques de chondrodysplasie.

Dans la troisième famille une sœur qui était moins déformée, et un frère beaucoup au dessous de la taille ordinaire (parmi 13 « siblings ») présentèrent des phénotypes différents d'une maladie rare du système squelettique, tout à fait en relation avec la chondrodysplasie. La consanguinité de leurs parents semble être l'expression d'un gène récessif unique.

Dans la quatrième famille on a trouvé deux frères qui avaient des parents sains, et consanguins. Les déformations de leur système squelettique sont supposées être une forme rare de rachitisme dysostotique.

Les observations ci-dessus indiquées peuvent montrer combien de gènes spéciaux existent dans la génétique humaine pathologique. Les différences phénotypiques des difformités spéciales humaines semblent prouver une dépendance d'une association génotypique respective.

## SUMMARY

Report of 4 families with two or three siblings who suffered from different malformations of skeleton system and dwarfism.

In the first family is supposed, that the different severe chondrodysplasia of three children who descended from healthy parents was caused by a recessive gen which is unstable in manifestation.

In the second family was

found that a dwarfic mother had two sons with phenotypical differences on chondrodysplasia.

In the third family a sister who was less deformed and a brother with severe dwarfism (among 13 siblings) showed different phenotypes of a rare (skeleton) system sickness in any way related to chondrodysplasia. Consanguinity of their parents seems to be expression of a single recessive gen.

In the fourth family were

found two brothers who had healthy, blood related parents. The abnormalities of their skeleton system are supposed to be a rare form of dysostotic dwarfism.

The observations above communicated may show how many special gens exist in pathological human genetics. The phenotypical differences of special human deformities seem to prove a dependence from a respective genotypical association.