

Aus der Abteilung für Medizinische Genetik  
im Institut für Humangenetik der Universität Würzburg  
Leiter: Professor Dr. med. T. Grimm

---

**Erklärungsversuche der Ursachen des Down-Syndroms nach  
der Erstbeschreibung im Jahre 1866 bis zur Entdeckung  
der Trisomie 21 im Jahre 1959**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Petra Sanftl

aus Rosenheim

Würzburg, September 2006

Referent: Prof. Dr. med. T. Grimm  
Korreferent: Prof. Dr. med. H. Höhn  
Dekan: Prof. Dr. med. G. Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 17. April 2007

Die Promovendin ist Ärztin.

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2. Heutiges Wissen über Ätiologie, Pathogenese und Klinik der Trisomie 21</b>	<b>1</b>
<b>3. Erstbeschreibung durch Langdon Down im Jahre 1866</b>	<b>6</b>
<b>4. Hinweise auf das Down-Syndrom vor 1866 – „Down Syndrome before Down“</b>	<b>9</b>
<b>5. Thesen zur Entstehung / Ätiopathogenetische Überlegungen und Untersuchungen</b>	<b>11</b>
5.1. Zusammenhang zwischen Tuberkulose und Down-Syndrom	11
5.2. Kinder mit Down-Syndrom als Erschöpfungsprodukte von Müttern fortgeschrittenen Alters	12
5.3. Hinweise auf eine erbliche Ursache des Down-Syndroms	14
5.4. Unbekannte Schädigung der Keimzelle oder der befruchteten Eizelle	15
5.5. Familiäre und fragliche regionale Häufung des Down-Syndroms	15
5.6. <i>Mongoloid, Pseudomongoloid und Mongoloide Debilität</i>	18
5.7. Intelligenzgrade - <i>Idiotie, Imbezillität und Debilität</i>	20
5.8. Störungen endokriner oder vegetativer Organe als Ursache	21
5.9. Korrelierende morphologisch-anatomische Auffälligkeiten als Hinweis auf Erblichkeit	23
5.10. Psychische Besonderheiten, charakteristische Verhaltensweisen und höhere intellektuelle Leistungen	25
5.11. Amniondrucktheorie	27
5.12. Chemische Antikonzeptiva als schädigendes Agens auf das mütterliche Keimplasma	28
5.13. Funktionsstörung der Eierstöcke bei Müttern fortgeschrittenen Alters	29
5.14. Genetische Ursache für familiäre Häufung charakteristischer Merkmale	32
5.15. Erbliche Entwicklungsstörung des embryonalen Medullarrohres	32

5.16. Gegenüberstellung konkurrierender Hypothesen	33
5.17. Tierexperimente liefern Hinweise auf den Einfluss exogener Faktoren	37
5.18. Down-Syndrom als gelegentliches genetisches Phänomen	39
5.19. Misslungene Abtreibungsversuche als Ursache für Fehlbildungen	39
5.20. Genetische Beratung	40
5.21. 47 Chromosomen anstelle von 46 Chromosomen - Trisomie	42
5.22. Präsentation und Prüfung von Fakten und ätiopathogenetischer Hypothesen	42
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>53</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	<b>56</b>

## **1. Einleitung**

Die vorliegende Arbeit liefert einen historischen Abriss über Erklärungsmodelle des Down-Syndroms im Zeitraum von 1866 bis 1959. Es wird dargestellt, wie ausgehend von Einzelsymptomen das Syndrom Down definiert wurde. Besonders interessant erscheinen dabei die Thesen, die in Bezug auf Ätiologie und Pathogenese aufgestellt wurden und wie man sich der tatsächlichen Ursache nähert. Es sei darauf verwiesen, dass unter anderem Ausdrücke verwendet werden, wie sie dem damaligen Sprachgebrauch entsprechen.

Aus Gründen der Authentizität werden Begriffe, wie „*Mongolismus/Mongoloide*“, „*Mongoloide Idiotie*“, „*Schwachsinnigkeit*“, „*Neger*“, etc. aus dem Schrifttum übernommen und in dieser Abhandlung beibehalten, obwohl sie nicht zeitgemäß sind und auch nicht der heutigen Nomenklatur entsprechen. Es wird ausdrücklich betont, dass diese Ausdrücke weder aus ethischer noch aus medizinischer Sicht korrekt sind, und nicht dem üblichen Sprachgebrauch der Autorin entsprechen <sup>1</sup>

## **2. Heutiges Wissen über Ätiologie, Pathogenese und Klinik der Trisomie 21**

### Autosomale Chromosomenaberration als Ursache der Trisomie 21

Dem Down-Syndrom liegt nach heutigem Wissen eine autosomale Chromosomenaberration zugrunde. Statt einer zweifachen Ausführung des Autosoms 21 liegt ein weiteres Chromosom 21 innerhalb einer Zelle vor. Anstelle einer Disomie homologer Chromosomen, wie sie in humanen Zellen physiologisch ist, liegt das Chromosom 21 in einer ansonsten diploiden Zelle dreifach vor und man spricht von einer Trisomie 21. Damit erhöht sich der Chromosomensatz im Falle eines männlichen Karyotyps von 46, XY auf 47, XY, +21 (das zusätzliche Autosom wird mit einem „+“ gekennzeichnet).

---

<sup>1</sup> Aus dem Schrifttum übernommene Passagen/Ausdrücke werden kursiv dargestellt, wörtliche Zitate in Anführungszeichen gesetzt. Jahreszahlen in Klammern verweisen auf Quellen, die im Literaturverzeichnis aufgeführt sind.

### Inzidenz des Down-Syndroms bei Neugeborenen

Die Inzidenz bei Neugeborenen beträgt mit einer Tendenz zum männlichen Geschlecht (Männlich : Weiblich = 1,3 : 1) zwischen 1:600 und 1:800. Insbesondere das mütterliche Gebäralter, aber auch pränatale diagnostische Untersuchungen, beeinflussen die Inzidenz. *Würden alle Schwangeren über 35 Jahren systematisch gescreent werden, so würden 20-30% der Feten mit Trisomie 21 bereits vor Geburt entdeckt.*

### Pathogenetischer Hintergrund der Trisomie 21- Freie Trisomie, Translokationstrisomien und Mosaik

*Etwa 95% der Fälle sind Folge eines Teilungsfehlers, der zu 90% im mütterlichen Genom (ca. 2/3 Meiose I, 1/3 Meiose II), zu 5% im väterlichen Genom und zu 5% postzygotisch stattfindet.* Durch eine Nichttrennung der homologen Chromosomen 21 (Nondisjunction) kommt es zu einem zusätzlichem, dritten Chromosom 21, in diesem Falle spricht man von einer „freien Trisomie“ (95% der Trisomien). Diese Form der Trisomie zeigt eine Abhängigkeit vom mütterlichen Gebäralter, da die *Rate der Teilungsfehler im mütterlichen Genom* mit dem Alter signifikant steigt. Ein anderer Pathomechanismus liegt den Translokationstrisomien (3% der Trisomien) zugrunde. Im Wesentlichen unterscheidet man dabei 2 Typen:

- *14;21-Translokationen*, die in etwa 50% von *balancierten Trägern* (in den meisten Fällen von Seiten der Mutter) vererbt werden (familiärer Typ) und
- *21;21-Translokationen*, die *praktisch immer neu entstehen*.

Die restlichen 2% der Trisomien entfallen auf sogenannte *Mosaik*, die in einigen Fällen eine geringe Ausprägung der phänotypischen Merkmale aufweisen und dadurch häufig unerkant bleiben. Mosaik entstehen meist durch einen *sekundären somatischen Verlust eines Chromosoms 21* bei ursprünglich *trisomer Zygote*.

### Phänotyp des Down-Syndroms

Personen mit Trisomie 21 zeichnen sich durch charakteristische Dismorphiemuster, fakultativ angeborene Fehlbildungen, ein Wachstumsdefizit und Intelligenzdefekte aus. Der Phänotyp bei Trisomie 21 ist in seiner Ausprägung sehr variabel. Verschiedene Merkmale sind geradezu typisch, möglicherweise allerdings

erst nach einigen Jahren vollständig ausgeprägt. Als klassische Dysmorphien gelten:

- *Brachyzephalie*
- *Kleine Ohren mit gefalteter Helix*
- *Nach lateral ansteigende Lidachsen*
- *Brushfield-Irisflecken (weiß, radiär im äußeren Drittel)*
- *Tendenz zu Lidentzündungen*
- *Epicanthusfalten*
- *Kurze Nase mit eingesunkener Wurzel*
- *Rissige Lippen*
- *Große, dunkelrote Zunge*
- *Irregulär stehende Zähne mit Anfälligkeit zu Karies*
- *Kurzer und breiter Hals mit überschüssigen Hautfalten als Überbleibsel der sichtbaren Nacken-Transparenzverbreiterung in über 50% der Feten*
- *Breiter Thorax*
- *Im Röntgenbild eine typische Beckenkonfiguration mit flachem Iliakal- und Acetabularwinkel*
- *Kurze breite Hände und Finger*
- *Vierfingerfurchen (in ca. 50% der Fälle)*
- *Klinodaktylie*
- *Brachymesophalangie der 5. Finger, nicht selten mit Ausbildung nur einer Beugefurche, breite (Sandalen-) Furche zwischen Großzehen und 2. Zehen*

Das Spektrum angeborener Fehlbildungen ist sehr weit. Fakultativ treten auf:

- *Herzfehler (50% der Fälle), wie zum Beispiel Atrio-Ventrikular-Kanal, Fallot-Tetralogie*
- *Duodenalstenose oder -atresie*
- *Ösophagus- und Analatresie*
- *Omphalozele*
- *Präaxiale Polydaktylie*
- *Hypothyreose*



- *Aganglionäres Megakolon*
- *Fehlbildungen der oberen Zervikalwirbel, einhergehend mit atlanto-okzipitaler Instabilität, u. a.*

### Morbidität und Mortalität

Bereits pränatal sind Kinder mit Down-Syndrom in ihrem Wachstum retardiert. Dieser Wachstumsrückstand setzt sich postnatal fort. Gleichzeitig besteht insbesondere während der ersten Lebensjahre eine erhöhte *Anfälligkeit gegenüber Infekten*, wodurch vor der Entwicklung von Antibiotika *mehr als 90% der erkrankten Kinder vor dem 10. Lebensjahr an Infektionskrankheiten* verstarben. Inzwischen beträgt die Mortalität lebend geborener Patienten bis zum 10. Lebensjahr etwa 15%, meist in Folge eines Herzfehlers oder einer frühkindlichen Leukämie. Frühkindliche Leukämien sind ca. 50-mal häufiger. Anschließend verläuft die Mortalitätskurve bis ins mittlere Erwachsenenalter ähnlich derjenigen von Kontrollgruppen, *um danach wieder anzusteigen*. Diesem erneuten Anstieg liegen u. a. verfrühte *Alterungsprozesse* (z. B. präsenile Demenz) zugrunde. Erwachsene Patienten wirken oft um *Jahre bis ein Jahrzehnt* vorgealtert, insbesondere infolge fortgeschrittener Veränderungen der Haut, die auf akzelerierte Alterungsprozesse zurückzuführen sind. Heutzutage übersteigt die mittlere Lebenserwartung das 60. Lebensjahr. Verschiedene Epilepsieformen, einhergehend mit einem *für das Down-Syndrom unterdurchschnittlichem Intelligenzprofil*, treten ebenso wie eine Katarakt mit erhöhter Häufigkeit auf. Bei beiden Geschlechtern tritt die Pubertät spontan ein, wobei Frauen fertil sein können. Mit einer *Wahrscheinlichkeit unter 50%* können sie das zusätzliche Chromosom an ihre Kinder vererben. Betroffene Männer hingegen sind extrem selten zeugungsfähig.

### Intelligenz- und Sozialquotient

Das Intelligenz- und Sozialprofil des Down-Syndroms gilt als charakteristisch. So ist der Sozialquotient höher als der Intelligenzquotient. Insbesondere *höhere intellektuelle Funktionen* und *mathematische Fähigkeiten* sind defizitär, wohingegen die Sensibilität und Fähigkeit, bekannte Personen zu imitieren, bemerkenswert ist. Wachsen erkrankte Kinder unter ungünstigen Umständen auf, kommt es nicht selten zu *Autismus und Neurosen*. Mit zunehmendem Alter fällt der Intelligenzquotient und beträgt im jungen Erwachsenenalter zwischen 40 und 60.

### Genetische Beratung

Im Hinblick auf eine mögliche Prophylaxe ist die genetische Beratung entscheidend. Da sich phänotypisch freie Trisomien von (potentiell familiären) Translokationstrisomien nicht unterscheiden lassen, ist auch bei klinisch eindeutiger Diagnose eine Chromosomenanalyse zur Unterscheidung essenziell. Die häufigste Translokation 14;21 wird mit einem *Risiko von ca. 10%* von weiblichen Trägern und mit einem Risiko von *<1%* von männlichen Trägern auf die Nachkommen übertragen. Trotz typischem Phänotyp kann ein Karyogramm in sehr seltenen Fällen unauffällig sein. Unter solchen Umständen sind *weitere Untersuchungen angezeigt*:

- *FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung)* zum Ausschluss partieller Trisomien
- *Familien-Untersuchungen mit Mikrosatelliten aus der Region 21q22.1, deren Duplikation in erster Linie für den Phänotyp des Down-Syndroms verantwortlich ist sowie*
- *Untersuchung eines zweiten Gewebes (meist Haut-Fibroblasten) im Hinblick auf Mosaizismus* (Schinzel, 2006).

### **3. Erstbeschreibung durch Langdon Down im Jahre 1866**

„Those who have given any attention to congenital mental lesions, must have been frequently puzzled how to arrange, in any satisfactory way, the different classes of this defect which may have come under their observation“

(Down, 1866). So lauten die ersten Worte in J. Langdon H. Downs Arbeit „Observations on an Ethnic Classification of Idiots“.

Der englische Arzt Langdon Down (1828-1896) kam sehr früh nach seinem Abschluss am London Hospital mit geistig behinderten Kindern in Berührung. Aus verschiedenen Gründen fordert er, die verschiedenen Formen der geistigen Behinderung sinnvoll zu klassifizieren. Bis dato bestehende Klassifikationen ohne Berücksichtigung ätiologischer Aspekte haben seiner Meinung nach keine praktische Bedeutung für die Patienten. Für den praktizierenden Arzt erachtet er es jedoch als überaus wichtig, Aussagen zur Diagnose, zu möglichen Ursachen und zur Prognose treffen zu können, was laut Down mit der bisherigen Einteilung nicht gelingt. Ihm war aufgefallen, dass manche seiner Patienten Ähnlichkeit mit anderen Menschenrassen aufwiesen. Down versucht nun, geistig Behinderte nach ethnischen Gesichtspunkten zu klassifizieren und unterteilt sie in die „Kaukasische Familie“, in die „Äthiopische“ und „Malaische Varietät“, in „das Volk, das ... ursprünglich den Amerikanischen Kontinent bewohnte“ und in die „große Mongolische Familie“, die er sehr ausführlich beschreibt (Down, 1866).

In jeder dieser Bevölkerungsgruppe glaubt er, unterschiedliche Merkmale des Krankheitsbildes zu erkennen. Besondere Aufmerksamkeit lenkt Down allerdings auf die *Mongolische Rasse*. Seinen Beobachtungen zufolge entfällt ein überdurchschnittlicher Teil der von Geburt an geistig Behinderten auf Patienten mit *Mongolischem* Aussehen. Diese seien einander hinsichtlich Verstandeskraft und Phänotyp so ähnlich, dass Down keinen Unterschied zwischen der Volksgruppe der Mongolen und geistig Behinderte mit *Mongolischen* Zügen macht und beide als „*Mongolen*“ bezeichnet: „The number of idiots who arrange themselves around the Mongolian type is so great ... that I shall describe an idiot member of this racial division...“ (Down, 1866).

Laut Down haben *Mongoloide* im Gegensatz zu den *echten Mongolen* kein schwarzes, sondern glattes und spärliches Haar von bräunlicher Farbe. *Das Ge-*

sicht wirke flach und breit mit rundlichen, zur Seite ausgedehnten Wangen. Die Augen lägen weiter auseinander als normal, hätten schräg stehende Lidachsen und einen engen Lidspalt. Wenn die Augen geöffnet werden, liege die Stirn in schräg verlaufenden Falten, da die Lidhebermuskeln vom Musculus occipito-frontalis abstammten. Die Lippen seien groß und dick mit queren Furchen, die Zunge sei lang, dick und von besonderer Rauigkeit. Die Nase sei klein. Die Haut habe einen leicht schmutzig wirkenden, gelblichen Farbton und zeige wenig Spannkraft, so als ob sie für den Körper zu groß sei.

Unter all den geistig Behinderten, die Down vorgestellt wurden, betrüge der Anteil Mongoloider mehr als 10%, wobei sie alle von Geburt an behindert seien und nicht als Folge von Ereignissen außerhalb der Gebärmutter. In den meisten Fällen seien sie Ausdruck einer Degeneration (Rückentwicklung), wie sie aufgrund einer Erkrankung der Eltern an Tuberkulose entsteht.

Ferner berichtet Down über die ausgeprägte Imitationsgabe, die sogar an Schauspielerei grenze. Sie hätten Humor und oft färbe ein lebhafter Sinn für das Lächerliche ihre Nachahmerei. In der Regel könnten sie sprechen, wobei die Sprache dumpf und undeutlich sei. Allerdings könne sie mit wohlgezielter Zungengymnastik in besonderem Maße verbessert werden. Die Koordinationsfähigkeit sei anomal, jedoch nicht so unvollkommen, als dass sie nicht außerordentlich gestärkt werden könne. Mit systematischem Training könne beträchtliche Kraft erreicht werden, das Kreislaufsystem hingegen sei schwach. Des Weiteren müsse man damit rechnen, dass geistige Fortschritte, die im Sommer gemacht wurden, im Winter sich bis zu einem gewissen Grad zurückentwickeln. Geistige und körperliche Kräfte verhielten sich genau gesagt direkt wie die Temperatur. Die Verbesserung, die durch Training erzielt werden könne, übertreffe die Erwartungen derjenigen, die nicht über die Eigenschaften Mongoloider Bescheid wissen. Die Lebenserwartung liege deutlich unter dem Durchschnitt. Gegenüber der Tuberkulose, die Down als erbliche Quelle der Degeneration sieht, wiesen sie eine erhöhte Anfälligkeit auf. Abgesehen von dem praktischen Nutzen, wenn man sich um eine solche ethnische Klassifikation bemüht, verbinde sich damit eine erhebliche philosophische Bedeutung. Laut Down werde die Ansicht immer mehr abgelehnt, verschiedene Rassen seien eine Mannigfaltigkeit der menschlichen Art mit gemeinsamem Ur-

*sprung. Gleichzeitig werde beharrlich behauptet, dass das Klima oder andere Einflüsse nicht für die Verschiedenheit der Vertreter der Menschheit verantwortlich sein könnten. Mongolismus führt er als Beispiel für eine Rückentwicklung an, auf alle Fälle jedoch als ein Abweichen von dem einen Typus unter Aneignung der Eigenschaften eines anderen Typus. Falls diese großen Rassentrennungen festgelegt und endgültig wären, wie könne es dann sein, dass eine Krankheit in der Lage wäre, diese Barriere zu durchbrechen und so exakt die Merkmale eines anderen Typus nachzuahmen. Deshalb folgert Down anhand seiner schriftlich niedergelegten Beobachtungen, dass Unterschiede zwischen den Rassen nicht endgültig festgelegt und spezifisch, sondern veränderlich seien. Mongoloide als Beispiele für die Degeneration der Menschheit scheinen für Down ein Argument zugunsten der Einheit der menschlichen Spezies zu sein (Down, 1866).*

#### **4. Hinweise auf das Down-Syndrom vor 1866 – „Down Syndrome before Down“**

Trotz fehlender, eindeutiger Beweise liegt der Verdacht nahe, dass bereits vor der Beschreibung des Krankheitsbildes durch Langdon Down die Erkrankung existierte. Schriftstücke, Ausgrabungen, Gemälde und Porzellanfiguren liefern dabei wertvolle Hinweise. Es sei ausdrücklich betont, dass eine eindeutige Abgrenzung gegenüber anderen Krankheitsbildern, wie z. B. dem *Kretinismus*, letztendlich nicht erfolgen kann. Darüber hinaus ist umstritten, inwiefern die im Folgenden angeführten Hinweise tatsächlich mit dem Syndrom Down in Verbindung gebracht werden können und die These des „Down Syndrome Before Down“ tatsächlich stützen.

In den Veröffentlichungen der Ärzte Jean Etienne Dominique Esquirol (1782-1840) und Edouard Onesimus Séguin (1812-1880) glauben P. F. Cranefield (1966), H. Zellweger (1977), J. E. Rynders und S. M. Püschel (1982) und B. Stratford (1996) eine Darstellung des Down-Syndroms zu erkennen, wohingegen J. M. Berg und M. Korossy (2001) darin keine überzeugende Beschreibung des Krankheitsbildes sehen.

Die ältesten erwähnten archäologischen Funde reichen bis ca. 5200 v. Chr. zurück: Auf einem Friedhof auf Santa Rosa Island wurden die Überreste des Skeletts einer Indianerin gefunden und 1991 auf dem Annual Meeting of the American Association of Physical Anthropologists vorgestellt. Eine eindeutige diagnostische Zuordnung erfolgt dabei nicht, wobei das Down-Syndrom als am wahrscheinlichsten rangiert (Berg, 2003). Der Schädel einer 18-20-jährigen Frau (350 v. Chr.) aus Tauberbischofsheim zeigt laut A. Czarnetzki (1980) im Vergleich mit anderen, aus derselben Population stammenden Schädeln morphologisch deutliche Abweichungen, so dass Czarnetzki diesen ohne weitere Begründung einer Down-Patientin zuweist.

Des Weiteren führen Berg und Korossy (2001) Beispiele von Figuren an (aus Porzellan oder anderen Materialien), die bis in die Jungsteinzeit zurückreichen. Allerdings äußern sie gleichzeitig erhebliche Zweifel, inwiefern die körperlichen Auffälligkeiten der Figuren mit den äußeren Symptomen des Down-Syndroms zur Deckung gebracht werden können.

Ähnlich vorsichtig verfahren sie bei der Beschreibung zahlreicher Gemälde. Als von ihnen untersuchte Beispiele sind zu nennen Fra Filippo Lippis (1406-1469) „Madonna della Humilità“, Andrea Mantegnas (1431-1506) „Virgin and Child“ oder Jacob Jordaens (1593-1678) „The Peasant and the Satyr“. Auch wenn die Physiognomie der Figuren in manchen Gemälden frappierende Ähnlichkeiten mit den Gesichtszügen von Patienten mit Down-Syndrom aufweist, machen Berg und Korossy (2001) darauf aufmerksam, dass unter anderem keine sichere Abgrenzung zu weiteren Formen der geistigen Behinderung oder des *Kretinismus* möglich ist. Dass Berg und Korossy (2001) zu Recht sehr vorsichtig vorgehen, zeigt folgendes Beispiel: In Joshua Reynolds' (1723-1792) Werk „Lady Cockburn and Her Three Eldest Sons“ beschreibt I. H. Tumpeer (1939) einen Sohn als „typisch Mongoloid“. Diese Diagnose wurde unhaltbar, als gerade dieser als *Mongoloid* bezeichnete Sohn 1815 als Sir George Cockburn, Admiral der britischen Flotte, Napoleon Bonaparte in das Exile nach St. Helena überführte. Es ist davon auszugehen, dass das Down-Syndrom bereits vor Downs Beschreibung existierte. Nichtsdestotrotz mangelt es dafür bisher an eindeutigen Beweisen.

## **5. Thesen zur Entstehung / Ätiopathogenetische Überlegungen und Untersuchungen**

### **5.1. Zusammenhang zwischen Tuberkulose und Down-Syndrom**

#### **Tuberkulose als Ursache für eine Degeneration - Down-Syndrom als Ausdruck dieser Rückentwicklung**

Langdon Down (1866) vermutet als eigentliche Ursache eine Erkrankung der Eltern an Tuberkulose und sieht das Krankheitsbild des Down-Syndroms als Ausdruck einer Degeneration. Weitere Hypothesen zur Ätiologie werden noch nicht aufgestellt, zumal die Medizin vor allem einen deskriptiv-beobachtenden Charakter hat.

So werden *Mongoloide* zum Beispiel als *geschwächte Individuen* bezeichnet, deren Lebenszeit verkürzt ist und die eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionskrankheiten, insbesondere der Tuberkulose, aufweisen (Hother, 1910).

#### **Down-Syndrom als Hemmungsmisbildung und Ursache für eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionskrankheiten**

S. Hother (1910) greift Downs Hypothese auf und prüft anhand von 58 Fällen einen möglichen Zusammenhang zwischen Tuberkulose und dem Down-Syndrom. Aus seinen Untersuchungen schließt er, dass kein ursächlicher Zusammenhang besteht, sondern der *Mongolismus als Hemmungsmisbildung* zu sehen ist, welche wiederum die Anfälligkeit für Tuberkulose erhöht.

Der Pädiater F. Siegert (1911) beschreibt den *Mongolismus* bzw. die *Mongoloide Idiotie* als *eine durch angeborene, äußere Kennzeichen des Gesichts ausgezeichnete Form des angeborenen, nicht erworbenen Schwachsinn, als Ausdruck einer unfertigen, innerhalb und außerhalb der Gebärmutter gehemmten Entwicklung.*



## **5.2. Kinder mit Down-Syndrom als Erschöpfungsprodukte von Müttern fortgeschrittenen Alters**

Gleichzeitig weist Siegert (1911) auf die scheinbar erhöhte Beteiligung Erst- und Letztgeborener hin. Dazu untersucht er in Shuttleworth 277 Fälle aus kinderreichen (> 6 Kinder) Familien.

In 60% der Fälle erkrankt ein letztgeborenes, in 14,4% ein erstgeborenes Kind an Down-Syndrom. Von 138 Müttern sind bei der Geburt des erkrankten Kindes 38% über 40 Jahre, 51% über 30 Jahre alt und 10% jünger als 30 Jahre.

Daraus folgert Siegert (1911), diese Kinder seien *als Erschöpfungsprodukte entweder alter, durch zahlreiche Wochenbetten geschädigter Mütter aufzufassen, oder solcher, die durch Tuberkulose, Syphilis usw. herabgekommen sind.*

So ist also bereits 1911 klar, dass das Alter der Mutter anscheinend eine Rolle spielt.

### **Korrelation mit dem mütterlichen Gebäralter als Beweis einer Schädigung des Keimplasmas zum Beispiel aufgrund eines chronischen Alkoholkonsums**

Siegert (1911) postuliert eine erhöhte genetische Belastung Erstgeborener.

Der Sanitätsrat W. Weinberg (1920) greift diese These auf und versucht, die angebliche *Minderwertigkeit* der Erstgeborenen anhand von eigenen statistischen Untersuchungen zu objektivieren.

Weinberg (1920) schlussfolgert, dass es sich hier um ein *statistisches Trugbild handelt, das teils durch Unsicherheit über die faktische Geburtenstellung der Minderwertigen, hauptsächlich aber durch eine falsche, die möglichen Fehlerquellen nicht berücksichtigende Methodik des Vergleiches der erwartungsmäßigen und faktischen Verteilung der Minderwertigen nach der Geburtenstellung zustande kommt.*

Dazu entwickelt Weinberg (1920) die "Methode B". Er stellt in einer Tabelle Siegerts Zahlen (1911), nach der Pearson-Hansen Methode berechnet, welche Weinberg als *falsche summarische Methode A bezeichnet*, seinen eigenen Ergebnissen gegenüber.

<b>1</b>		<b>2</b>		<b>3 - 5</b>		<b>6 - 10</b>		<b>11 - x</b>	
A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
110	<b>78</b>	92	<b>71</b>	84	<b>88</b>	116	<b>182</b>	167	<b>286</b>

Die oberste Zeile zeigt die **Geburtensnummer**, so entspricht zum Beispiel die Ziffer **1** der/dem Erstgeborenen, **6** der 6. Lebendgeburt.

In der zweiten Zeile der Tabelle steht A für die **Methode** nach Pearson-Hansen, B für Weinbergs Methode.

In der letzten Zeile wird die **Zahl der Fälle** aufgeführt.

Aus dieser Gegenüberstellung wird deutlich, dass es sich um einen statistischen Fehler handelt, wenn Siegert (1911) behauptet, Erstgeborener seien höher belastet.

Zudem zeigt Weinbergs Aufstellung - wie inzwischen weitgehend akzeptiert - eine Korrelation zwischen der Inzidenz und dem mütterlichen Gebäralter. Weinberg (1920) zieht aus diesen Ergebnissen einen weiteren Schluss: *Die faktisch erhöhte Minderwertigkeit der späten und letzten Kinder kann als ein Beweis von Änderungen des elterlichen Keimplasmas mit zunehmenden Alter angesehen werden, wofür die sich verstärkende Wirkung des chronischen Alkoholismus eine verständliche Erklärung bietet. Sie gilt nur für bestimmte Familien und bildet daher ebenso wenig ein Argument für die Beschränkung der Kinderzahl, wie die angebliche Minderwertigkeit der ersten Kinder ein Argument gegen diese darstellte.*

Bis ca. 1913 wird die *Mongoloide Idiotie* (Down-Syndrom) dem Mongolentum hinsichtlich der Namensgebung mehr oder minder gleichgesetzt und in manchen Fällen sogar synonym verwendet: Der damalige Oberarzt der Hamburger *Idioten- und Epileptikeranstalt Alsterdorf* H. Kellner (1913) nennt seine Patienten schlichtweg *Mongolen* und versucht erst gar keine Abgrenzung im anthropologischen Sinne. F. Lenz (1912) kritisiert dies mit folgenden Argumenten: „Mongolen im anthropologischen Sinne sind doch keineswegs durch geistige Minderwertigkeit, Mikrozephalie, Sprachstörung oder rissiger Zunge gekennzeichnet. Es wäre also eine strenge Sondierung dieser Idioten von den nicht-pathologischen Mongoloiden Elementen

der europäischen Bevölkerung dringend erforderlich".

Er fordert Kellner (1913) auf, seinen *Vorwurf noch einmal ausführlicher* (zu) *bearbeiten*.

### **5.3. Hinweise auf eine erbliche Ursache des Down-Syndroms**

#### Down-Syndrom väterlicherseits vererbt?

J. Paulsen (1924) liefert kasuistische Beiträge zur Vererbungslehre aus seiner Praxis. Neben Fallbeispielen zu Krebs, Verkürzung des kleinen Fingers, Hammerzehen, Finger- und Zehenanomalien, *Colica mucosa* (Colon irritabile) u.a. beschreibt er eine Familie, in der vermutlich das Down-Syndrom auftritt:

*Der Vater ist einziges Kind und hat als Kind an Krämpfen gelitten. Auffällig ist ein rundlicher Schädel und besonders weit auseinanderstehende Augen.*

*Die Mutter hat als Kind ebenfalls an Krämpfen gelitten, ist aber, wie angeblich auch ihre Brüder, sonst völlig gesund.*

*Das zweite Kind hat rundlichen Kopf, weit auseinanderstehende etwas schief stehende Augen, als Kind Krämpfe.*

*Das dritte Kind ist an Krämpfen gestorben; das vierte Kind leidet an Mongolismus mit Krämpfen. Das fünfte Kind ist normal.*

Bisher wird in der Literatur als ätiologischer Gesichtspunkt die *Erschöpfung der Mutter* bei den letzten Kindern angeführt.

Paulsen (1924) folgert aus seiner Beobachtung, dass wohl noch weitere Aspekte als Ursachen für das Down-Syndrom zu berücksichtigen sind. So vermutet er, dass die Neigung in oben beschriebenem Fall von väterlicher Seite stammt, da der Vater, ebenso wie das fünfte Kind, in Kopfform und Augenstellung an *Mongolismus* erinnert. Er erwähnt eine weitere Familie, bei der das mittlere von fünf Kindern erkrankt ist, was seine Vermutung stützt.

#### Ergebnisse der Zwillingsforschung

Einige Jahre später berichtet A. Bauer (1931) über die *Ätiologie des Mongolismus an Hand der bisherigen Ergebnisse der Zwillingsforschung*.

Bei der Untersuchung von 38 Zwillingspaaren stellt Bauer (1931) fest, dass bei zweieiigen Zwillingen nie beide Kinder erkrankt sind. Deshalb folgert er, das

Krankheitsbild könne nicht *paratypisch* (=nicht-erblich), sondern müsse *genotypisch* (=erbmäßig) bedingt sein.

#### **5.4. Unbekannte Schädigung der Keimzelle oder der befruchteten Eizelle**

H. Orel (1931) hingegen hält in einer Zeitschrift für Kinderheilkunde die *Erblichkeit als Ursache des Mongolismus (für) unwahrscheinlich. Unbekannte Schädigung der Keimzellen oder der befruchteten Eizelle bewirkt wohl die Krankheit.*

Gestützt wird diese These von einem Artikel in *Eugenics Review*, „The cause of mongolism“ (1933), in dem 96 Fälle untersucht werden. Auch diese Publikation hält die Erschöpfung der Mutter für die eigentliche Ursache. Das Down-Syndrom sei *nicht in erster Linie erblich*. So wird in nur acht Fällen eine erbliche Belastung bei geistigen Störungen, welche allerdings nicht näher klassifiziert werden, gefunden. Dem gegenüber stehen 83 Fälle (96 Kinder, davon subtrahiert 13 Einzelkinder), wobei 51 Kinder jeweils als letztes in einer Geschwisterreihe geboren wurden. Auch hier wird in vielen Fällen ausdrücklich ein relativ hohes Alter der Mutter berichtet.

#### **5.5. Familiäre und fragliche regionale Häufung des Down-Syndroms**

B. Schulz (1931) befasst sich mit der *Genealogie* (Stammbaumforschung) des Down-Syndroms.

Anhand seiner Untersuchungen von 80 Probanden und deren Angehörigen findet er heraus, *dass zwar in der Verwandtschaft Mongoloider sich ein wenig mehr Schwachsinnige finden als in der Durchschnittsbevölkerung, und unter diesen, wenn man auch entferntere Verwandtschaftsgrade mitberücksichtigt, wohl auch mehr Mongoloide als sonst unter Schwachsinnigen, dass jedoch die Erblichkeit des Mongolismus noch nicht hinreichend bewiesen bzw. geklärt sei, um weitergehende praktische Schlussfolgerungen etwa für die Eheberatung daraus zu ziehen.*

*In manchen Gegenden scheint der Mongolismus häufiger (so im Bayerischen Wald häufiger als im bayerischen Schwaben).*

## Erhebungen über regionale und überregionale/internationale Unterschiede in der Inzidenz des Down-Syndroms

Da man davon ausgeht, dass Häufigkeit und Verteilung von Krankheiten für die Ätiologie Hinweis gebend sein könnten, stellt H. Hellsten (1936) Daten aus verschiedenen Ländern über bestimmte Zeitabschnitte zusammen.

Ihnen ist nur zu entnehmen, dass der Anteil *Mongoloider am Gesamtmaterial von Schwachsinnigenanstalten große Schwankungen aufweist, die weniger auf örtlichen und zeitlichen Verschiedenheiten als auf Unterschieden im Altersaufbau und Schweregrad des Anstaltsmaterials beruhen*. Auch Schulz (1931) schätzt die Ergebnisse seiner Erhebungen in deutschen Anstalten für statistische Zwecke als *nur sehr bedingt verwertbar* ein.

Unter den gleichen Gesichtspunkten müssen Zahlen aus anderen Ländern betrachtet werden.

Laut M. Edelhaus (1932) beträgt der Anteil der Down-Patienten an den Aufnahmen in die Polikliniken Neapels nur 2 ‰ der Gesamtaufnahmen. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt Vas (nach Portius, 1938) in Budapest, der in einer älteren Auszählung des poliklinischen Patientenkollektivs eine Häufigkeit von 5 ‰ antrifft. Laut W. Portius (1938) existieren nur wenige Erhebungen aus der Durchschnittsbevölkerung, deren Aussagekraft er außerdem bezweifelt.

Worin die Ursache dieser lokalen und von verschiedenen Forschern beschriebene Häufung liegen könne, wird Gegenstand weiterer Überlegungen.

So nennen L. Doxiades und Portius (1938) zum Beispiel eine kleine Heidestadt mit sehr hoher Inzuchtrate, in der auf 1500 Einwohner 4 Erkrankte fallen.

Hanhart (nach Portius, 1938) berichtet über Beobachtungen in armen Gegenden der Schweizer Gebirgskantone. Dort ist geistige Behinderung sehr häufig, das Down-Syndrom hingegen relativ selten anzutreffen.

Berichte über die Stadt-Land Verteilung sind ebenso kritisch zu bewerten.

Laut Doxiades und Portius (1938), die einen Berliner Stadtbezirk mit 340 000 Einwohnern und einer Häufigkeit von 0,13‰ einem ländlichen Bezirk mit 75 000 Einwohnern und einer Häufigkeit von 0,14‰ gegenüberstellen, scheint kein großer Unterschied zwischen Großstadt und Land zu bestehen.

Allerdings mangelt es auch hier an umfangreicheren Erhebungen, so dass insgesamt keine repräsentative Aussage zur Frage der regional verschiedenen Inzidenz getroffen werden kann.

Berichte aus verschiedensten Ländern vermitteln den Eindruck, dass das Down-Syndrom fast bei allen Rassen und Völkern bekannt ist.

Als Beispiele sind zu nennen A. G. Mitchell und W. C. Cook, die 1932 über 11 *Mongoloide Neger* berichten. Dem gegenüber steht die Meinung von J. E. Dunlap (1933) und A. C. Rambar (1935), die das Down-Syndrom bei Schwarzen für deutlich seltener als in der weißen Bevölkerung halten. Gesell und Scott (nach Portius, 1938) hingegen schätzen es in der Afroamerikanischen Bevölkerung für viel häufiger ein als bisher angenommen. Um zu veranschaulichen, wie umstritten die Inzidenz innerhalb der schwarzen Bevölkerung ist, wird auch W. J. Johnson (1936) angeführt, der schließlich der Überzeugung ist, *Mongolismus* sei in der schwarzen und weißen Bevölkerung fast gleich verteilt.

Die Literatur benennt Fälle in anderen Ländern, wobei deren Zahl aus verschiedenen Gründen schwankt.

So erklärt L. K. Sweet (1934) das sehr vereinzelt Auftreten in China damit, dass hier nur Angehörige sozial höher gestellter Schichten den Arzt aufsuchen. So meldet zum Beispiel das Peiping-Hospital unter 80 000 Aufnahmen nur zwei Fälle.

Ähnliches gilt für Indien: A. Chand (1932) berichtet über den angeblich ersten Fall im Jahre 1932. Laut C. Juarros (1934) liegen 1934 auch Meldungen über *Mongolismus* in Malaysia vor.

Bis zu diesem Zeitpunkt vorliegende Angaben lassen keine Aussage über die tatsächliche Häufigkeitsverteilung zu, so dass darin auch keine Hinweise auf die Ätiologie zu erkennen sind. Allerdings ist man sich einig, dass das Down-Syndrom bei allen Rassen und Völkern und in allen sozialen Schichten auftritt.

### Geschlechterverteilung

In Hinblick auf die Geschlechterverteilung liegen zahlreiche Meldungen vor.

Übereinstimmend beträgt das Verhältnis Erkrankter männlichen Geschlechts zu Betroffenen weiblichen Geschlechts 4:3.

Bereits H. Orel (1927) berichtet von einem Überwiegen der männlichen Fälle.

H. Schröder (1937) bestätigt diese Beobachtung mit seiner Auswertung von 2229 Erkrankten: Hier stehen 1259 (56,4%) Jungen 970 (43,6%) Mädchen gegenüber.

Berücksichtigt man Angaben aus dem späteren Schrifttum (nach Portius, 1938), so ergibt sich ein Verhältnis von 1564 (56,4%) Jungen zu 1207 (43,6%) Mädchen, was oben genannter Relation von 4:3 entspricht.

### **5.6. Mongoloid, Pseudomongoloid und Mongoloide Debilität**

Wie bereits L. Down (1866) beschrieben hat, fallen erkrankte Kinder nicht nur durch morphologische Merkmale auf, sondern auch aufgrund einer ausgeprägten zerebralen Entwicklungsstörung, die sich in Psyche und Verhalten äußert.

Diese Tatsache trägt mit dazu bei, dass die Diagnose inzwischen sehr früh und mit großer Sicherheit gestellt werden kann. Allerdings bezieht sich dies auf die klassische bzw. *reine* Form. Die *unreinen* oder *Abortivformen* hingegen, auch als *formes frustes* bezeichnet, bereiten häufig Schwierigkeiten in der Diagnosefindung.

J. S. Galant führt 1926 die Begriffe *Mongoloid* (Vollbild des Down-Syndroms) und *Pseudomongoloid* (*Mongoloide* Züge, aber keine psychischen Auffälligkeiten) ein, Später ergänzend noch den Begriff *Mongoloide Debilität* (*Mongoloide* Züge, leichte geistige Behinderung), um weitgehend alle Ausprägungsgrade des Down-Syndroms zu erfassen (Portius, 1938).

### Mongoloide Stigmatisierung

I. Mende weist 1926 in einer Veröffentlichung auf das gemeinsame Auftreten von *Mongoloidem Einschlag*, Taubstummheit und Hasenscharte in einer Familie hin, wobei sich der *Mongoloide* Gesichtsausdruck und die Taubstummheit über 4 Generationen erstreckt. Dabei zeigen von 20 Taubstummen 7 Personen ein *Mongoloides* Aussehen, während von 32 normal hörenden Familienmitgliedern nur 3 An-

gehörige *Mongoloide* Züge aufweisen.

Weitere sogenannte *abortive* Fälle berichten J. V. C. Braithwaite (1926), A. Martinelli (1930), A. Elschmig (1932), F. Merlini (1933) und C. Brisard (1934).

W. Malz (1937) schließt sich seinen Vorgängern an, wenn er neben der klassischen Form mit der vollen Ausprägung des Krankheitsbildes eine rudimentäre oder latente Form postuliert. So findet er bei seinen Patienten mit Epicanthus weitere Zeichen des Down-Syndroms in verschieden starker Ausprägung.

J. F. Rittmeister (1936) liefert 15 weitere Fälle, die zwar "Mongoloid stigmatisiert", aber *geistig normal* bzw. nur *leicht geschädigt* sind. Alle diese von ihm beschriebenen Fälle weisen eine charakteristische Vierfingerfurche auf.

Neben dieser führt er als morphologische Zeichen der *Mongoloïden Stigmatisierung* eine starke Überstreckbarkeit der Gelenke, eine *Mongoloïde Facies* und Kamptodaktylie auf.

Als psychische Merkmale der Abortivformen nennt er einen ausgesprochenen Sinn für Musik und Rhythmik, Nachahmungstrieb, Neigung zu *Phantastereien* und Depressionen.

B. Schulz (1931) macht allerdings darauf aufmerksam, dass beschriebene morphologische Auffälligkeiten wohl überhaupt erst dadurch auffallen und mit dem Down-Syndrom in Zusammenhang gebracht werden, weil in den Familien dieser Fälle ein vollständig ausgeprägtes Krankheitsbild vorkommt. Daraus dürfe man aber nicht automatisch auf *erbbiologische Zusammenhänge* schließen.

Aus diesem Grund führt H. Schröder (1937) systematische Familienuntersuchungen durch. Er kommt zu dem Ergebnis, dass bei vielen Blutsverwandten der Patienten mit Down-Syndrom oben beschriebene, morphologische Zeichen in wechselnden Kombinationen auftreten.

So beschreibt er zum Beispiel eine Familie, in der 6 nahe Verwandte eine ausgesprochene Hyperflexibilität der Gelenke, 28 eine schräggestellte Lidspalte präsentieren.

Des Weiteren macht Schröder (1937), in Übereinstimmung mit den Erfahrungen von C. Herrman (1917), H. Orel (1927), W. M. van der Scheer (1927), L. Doxiades



und W. Portius (1938) u.a. ähnliche Beobachtungen für die Einzelsymptome Brachycephalie, Klinodaktylie und Epicanthus, ohne diese Fälle alle als *Abortivformen* zu bezeichnen.

Portius (1937) folgert aus diesen Befunden, dass *über das Zufällige hinausgehende Zusammenhänge zwischen dem Mongolismus und solchen als Abortivfälle bezeichneten Bildern bestehen.*

#### Abgrenzung vereinzelt auftretender Symptome gegen sogenannte *Abortivformen*

Es ergibt sich damit die Notwendigkeit, den Begriff *Abortivform* von Einzelsymptomen abzugrenzen und zu definieren: Zu den *Abortivformen* werden alle Fälle gerechnet, die vor allem aufgrund ihres Gesichtsausdrucks auffallen. Im Allgemeinen weisen sie keine schweren *Intelligenzdefekte* auf. Darüber hinaus sind in ihrer Verwandtschaft Personen, die durch mehr oder weniger ausgeprägte geistige Behinderung auffallen. Als Nebenerscheinungen sind körperliche Symptome des Down-Syndroms vorhanden.

Besonders Schröder (1937) weist darauf hin, dass bislang noch kein statistischer Beweis für die Häufung *Mongoloider Stigmata* - und damit für genetische Zusammenhänge - in der Verwandtschaft Erkrankter vorliegt, die bisherigen Ergebnisse aber eine Häufung wahrscheinlich machen.

#### **5.7. Intelligenzgrade - Idiotie, Imbezillität und Debilität**

Kreyenberg (nach Portius, 1938) schätzt die Intelligenz der Personen mit Down-Syndrom zwischen Idiotie (schwerste geistige Behinderung; völlig schulunfähig, oft sprachunfähig und pflegebedürftig) und Debilität (leichte geistige Behinderung; oft schulunfähig, meist gut angepasst, ein. In den meisten Fällen findet er *Imbezillität* (mittelgradige geistige Behinderung; Hilfsschule, gelegentlich anstaltsbedürftig).

Diese Einteilung kommt auch bei der Beschreibung der *formes frustes* (*Abortivformen*) zur Anwendung, welche sich bei vorhandenen morphologischen Merkmalen durch eine weniger stark ausgeprägte Intelligenzminderung auszeichnen.

Kreyenberg hat angeblich niemals äußerlich typische *Mongoloide* gesehen, die sich als psychisch unauffällig (*≈Pseudomongoloid*) erwiesen.

Auf die Schwierigkeit, ältere *Mongoloide* von *Abortivformen* abzugrenzen, macht W. Portius (1938) aufmerksam.

Beim Vergleich zweier Fotografien eines Erkrankten als Einjähriger und im Alter von 16 Jahren fällt auf, dass *der 16-jährige äußerlich fast nicht mehr als Mongoloide erkennbar war, obwohl bei ihm früher alle klassischen Symptome stark ausgebildet waren. Besonders auffällig war die völlige Zurückbildung des beidseitigen Epicanthus und der Makroglossie. Psychisch zeigt er jedoch die für das Leiden charakteristischen Intelligenzdefekte und Reaktionsweisen.*

Auch Schulz (1931) berichtet von einem vergleichbaren Fall, als er erst im Nachhinein einen geistig Behinderten als *Mongoloid* klassifizierte.

### **5.8. Störungen endokriner oder vegetativer Organe als Ursache**

Bisher beschränkt sich das Schrifttum vor allem auf die Beschreibung äußerer Charakteristika und psychischer Kennzeichen des Down-Syndroms. Der Grund hierfür ist wohl darin zu sehen, dass weitere Befunde in ihrer Ausprägung stark variieren und den einzelnen Veränderungen an den Organen sehr unterschiedliche Bedeutungen zugemessen werden. Diesen Beobachtungen folgen z.T. gezielte Untersuchungen des Endokrinums, der humoralen Verhältnisse und der Anatomie von Patienten mit Down-Syndrom.

So ist man sich einig hinsichtlich einer *pluriglandulären Störung. Drüsen mit innerer Sekretion* werden als *in ihrer Funktion gestört* und anatomisch als hypoplastisch oder atrophisch verändert beschrieben.

Diese Aussage basiert auf Histologien der Schilddrüse (Angioni, 1936), der Hypophyse und der Nebenniere (Angioni, 1931) sowie des Ovars (Pennacchiotti, 1932). Um sich der Ursache der endokrinen Funktionsstörung zu nähern, führt N. Parenti (1937) Intrakutanproben mit Hormonextrakten durch. Seine Ergebnisse scheinen für eine Schilddrüsenunterfunktion zu sprechen, was laut W. Portius (1938) zwar *glaubhaft erscheint, aber nicht davon überzeugt, dass diese und andere endokrine Störungen während der Fötalzeit mitverantwortlich zu machen sind für die Entstehung des Mongolismus.*

Zu einem ähnlichen Schluss kommt G. A. Piana (1936), der als mögliche Ursache eine funktionell insuffiziente Schilddrüse anführt, aber auch eine *Schädigung der*

*vegetativen Zentren im Dienzephalon* in Erwägung zieht. Dazu stellt er bei 5 Patienten pharmakodynamische Versuche an und findet ein *geringes, aber deutliches Überwiegen des parasympathischen Anteils des vegetativen Systems*.

Im Zusammenhang mit dem Biedlschen Syndrom berichtet F. Panse (1938) von einer Familie, in der sowohl einer am Biedlschen Syndrom als auch einer an Down-Syndrom Erkrankter vorkommt.

Als *Organisationsfeld der Störung* führt er für beide Erkrankungen eine *erbliche Störung des Hypophysen-Zwischenhirnsystems* an.

#### Ausprägung der Geschlechtsmerkmale und die Frage nach der Fruchtbarkeit

Zur Entwicklung der Geschlechtsorgane sind die Aussagen zum Teil widersprüchlich, wobei grobe Störungen übereinstimmend beschrieben werden. Kryptorchismus wird schon häufig im Schrifttum vor 1938 diagnostiziert. Des Weiteren erwähnen R. Turpin et al. (1937) einen männlichen Patienten mit Zeichen des Hermaphroditismus, L. Doxiades und W. Portius (1938) berichten über Hypergenitalismus und über sekundäre Geschlechtsmerkmale, sistierend auf einer intersexuellen Stufe. In zwei Fällen werden Erektion und Ejakulation beobachtet.

Uneinigkeit besteht in der Frage der Fruchtbarkeit weiblicher Patientinnen. So behauptet A. G. Mitchell (1932), die Menstruation komme selten vor, wohingegen A. Jaensch (1933) von regelmäßiger Menstruation berichtet, allerdings keine sichere Aussage über die Menarche trifft.

Doxiades und Portius (1938) geben den Zeitraum vom Auftreten der Menarche vom 11. bis über das 16. Lebensjahr an, wohingegen gelegentlich eine Menstruation *praecox* beobachtet wurde.

Trotz auftretender Menstruation bei Down-Patientinnen sind im Schrifttum kaum Fälle von Schwangerschaft und Geburt beschrieben.

Gelegentlich wurde bei erkrankten Frauen mit regelmäßiger Menstruation mehrmaliger Geschlechtsverkehr beobachtet, ohne dass diese dabei konzipieren (Portius, 1938).

Als Erklärung dafür kann die Feststellung eines *infantilen Uterus* dienen, ebenso die Angaben zur Hypoplasie der äußeren und inneren Geschlechtsmerkmale sowie den fehlenden sekundären Geschlechtsmerkmalen (Portius, 1938).

M. Pennacchiotti (1932) Beschreibung eines 13-jährigen erkrankten Mädchens mit hypoplastischen Ovarien ohne reife Follikel, Portius und Doxiades (1938) Diagnose zystisch degenerierter Ovarien und Schröders (1937) Fall eines *Uterus bicornis* kommen ebenso dafür in Betracht.

### **5.9. Korrelierende morphologisch-anatomische Auffälligkeiten als Hinweis auf Erblichkeit**

Bisher werden - neben den klassischen Symptomen (vgl. L. Down) - gleichzeitig vorliegende Fehlbildungen tendenziell als Nebenbefunde klassifiziert. W. Portius (1938) macht darauf aufmerksam, dass sie aber gerade *im Hinblick auf die später näher ausgeführten vergleichend-genetischen Betrachtungen eine große Rolle spielen.*

Bereits G. E. Shuttleworth (1909), F. Siegert (1911), W. Weygandt (1927) und J. Comby (1927) stimmen darüber überein, dass das Krankheitsbild des Down-Syndroms häufig mit vielen anderen Fehlbildungen gemeinsam auftritt.

Wie Siegert 1911 in einer Publikation veröffentlicht, zählt er dazu:

Angeborene Herzfehler, Hernien, überzählige Finger und Zehen, Gaumenspalten, Gebiss- und Kieferanomalien (degeneratives Gebiss), Exostosen, Trichterbrust und Zwergwuchs. Da diese Fehlbildungen als erblich bekannt sind, stellt C. Herrman die Hypothese auf, das Down-Syndrom sei erblich und viele der auftretenden Anomalien seien *embryologisch verwandt.*

Später werden noch zusätzlich beschrieben: Hasenscharte, Atresien, Zystenieren, Ureterenerweiterung, Klumpfuß, Klumphand und Flughautbildung am Hals (Pterygium colli) (Portius, 1938).

Obwohl zuverlässige Aufstellungen zur Häufigkeitsverteilung fehlen, so stehen wohl an erster Stelle die Herzfehler und Herzfehlbildungen, gefolgt von Fehlbildungen der Extremitäten: W. Portius und L. Doxiades (1938) beschreiben in 6 von 121 Fällen Syndaktylie. Zudem finden sie Polydaktylie und Verdoppelung von Zehen und Fingern, meist des Daumens, sowie in 4 von 121 Fällen einen Klumpfuß.

In zwei Fällen erwähnen sie eine angeborene Hüftluxation. L. C. Cook (1936) berichtet von einem Fall, der durch angeborene Muskeldefekte der unteren Extremitäten

täten auffällt.

Als weitere anatomische Besonderheiten werden erwähnt (Portius, 1938):

- Nabel- und Zwerchfellhernien
- Megakolon
- Analtresie
- Brachycephalie, Hydrozephalus und Turmschädel
- Wabenlunge, Spina bifida aperta
- Hämangiom
- Sehnervenatrophie
- schwere Zahn- und Kieferfehlbildungen
- Katarakt
- Hyperopie, Astigmatismus

#### Vierfingerfurche als charakteristisches Merkmal und die Frage nach der Erbllichkeit von Handlinien

Bereits 1909 wird das regelhafte Auftreten der Vierfingerfurche als wichtiges Merkmal beschrieben. So formuliert L. Downs Sohn Reginald: „It was a feature so frequently present, that it might be regarded as an aid to diagnosis in conjunction with other characters“ (nach Portius, 1938).

Daran knüpft W. M. van der Scheers (1927) Aussage an, wenn er bei eigenen Untersuchungen die „Handlinien...(von Down-Patienten als) nicht deutlich ausgeprägt“ beurteilt.

I. S. Wile und S. Z. Orgel (1928) finden in **50%** von 25 Fällen eine quer *über die Handfläche verlaufende, ungebrochene Linie*.

Ähnliche Zahlen wissen J. F. Rittmeister (1936), L. Doxiades und W. Portius (1938) zu berichten:

11 von 27 (**40,7%**) Erkrankte bzw. 53 von 94 (**56,3 ± 5,1%**) Fälle weisen diese Anomalie im Handfurchenbild auf.

Zum Vergleich untersucht Portius (1938) die Durchschnittsbevölkerung Berlins.

Stellt man oben angeführten Zahlen stellvertretend die Zahlen aus Berlin (**1,65 ± 0,39%**) gegenüber, so zeigt sich eine hohe Korrelation zwischen Vierfingerfurche

und dem Down-Syndrom. Rittmeister (1936) bestätigt Portius Wert für die Durchschnittsbevölkerung und liefert einen ähnlichen durchschnittlichen Wert (**1,5%**). Aufgrund einer familiären Häufung und der mehrfach berichteten Konkordanz der Vierfingerfurche, wird die Frage nach der Erbllichkeit von Handlinien gestellt. Hierzu untersucht Würth (nach Portius, 1938) histologisch Embryonen im 2. und 3. Monat. Demnach existieren bereits *Handfurchenanlagen* zu einem Zeitpunkt, an dem aufgrund des noch nicht vollständig entwickelten Skeletts keine Bewegungen der Hand möglich sind. So schließt Würth die Handlinien als Folge von Hand- und Fingerbewegungen aus. Grüneberg und Meyer-Heydenhagen (nach Portius, 1938) führen ausgedehnte Zwillingsstudien durch und bestätigen Würths Schlussfolgerung, „die Beugefurchen...(seien) erblich festgelegt“, wobei der Erbmodus nicht näher klassifiziert werden kann. Portius (1938) behauptet, es handle sich um einen einfach rezessiven Erbgang, Rittmeister (1936) setzt entgegen, aufgrund von *Unregelmäßigkeiten in der Manifestation* liege Dominanz vor. Gestützt wird die Theorie der Erbllichkeit durch die Untersuchung der Handabdrücke in der Verwandtschaft Erkrankter: Es ergibt sich *eine jenseits der Fehlergrenze liegende Häufung der Vierfingerfurche, sowie ihrer Übergangsbilder*.

#### **5.10. Psychische Besonderheiten, charakteristische Verhaltensweisen und höhere intellektuelle Leistungen**

Wie oben bereits erwähnt, zeichnen sich Patienten mit Down-Syndrom durch eine Reihe von Auffälligkeiten in ihrer Persönlichkeitsstruktur aus, welche bis ins hohe Alter erhalten bleiben. Sie gelten als charakteristisch für das Krankheitsbild des Down-Syndroms und können zur Diagnosefindung herangezogen werden, da die körperlichen Auffälligkeiten im Alter angeblich z.T. rückgebildet sind und sich die Erkrankung dadurch schwieriger erkennen lässt. Gleichzeitig erlauben sie unter Berücksichtigung weiterer Merkmale eine Abgrenzung gegenüber anderer Formen der geistigen Behinderung.

Im klinischen Alltag, in Studien und bei verschiedenen Testmethoden zeigt sich ein sehr einheitliches Bild in Bezug auf Charakter, Psyche und Verhaltensweisen. Als die häufigsten und markantesten Eigenschaften werden beobachtet:

- *Besondere Imitationsgabe*

- *Große Anhänglichkeit*
- *Zärtlichkeitsbedürfnis*
- *Kontaktbereitschaft*
- *Vorliebe für Musik*
- *Sinn für Humor*
- *Gutmütigkeit*
- *Hilflosigkeit* (Portius, 1938)

Laut L. Pichler und F. Tremel (1926) sind die sprachsensorischen Fähigkeiten besser entwickelt als die sprachmotorische Veranlagung. So würden gewisse Redewendungen oder angelerntes Wissen oft ohne Bezug zur augenblicklichen Situation heruntergeplappert (Vergleich mit einem Papagei!). Es gelänge den Down-Patienten nicht, ihr "Wissen" zu benutzen.

Im Einklang mit L. Downs Beobachtungen wird verschiedentlich die Erfahrung gemacht, dass durch Training (*Drill*) gelegentlich ein "Kenntnisstand" erreicht wird, der im Gegensatz zu den sonstigen Intelligenzleistungen steht.

R. v. d. Steinen (1927) berichtet, dass 3 von 80 Patienten mit Down-Syndrom das Schreiben erlernen können, das Rechnen hingegen so gut wie nie funktioniert.

Diese Erfahrung wird durch das Beispiel eines 18-jährigen Patienten Schröders (1937) bestätigt. Der junge Mann fiel aufgrund seiner besonderen Fähigkeiten auf. Er konnte schreiben und lesen, arbeitete in einer Gärtnerei, spielte Rommé und Dame, konnte aber nicht rechnen und sprach sehr undeutlich.

### Gehirn-anatomische Untersuchungen

Da das Gehirn die anatomische Grundlage der Psyche darstellt, sind diesbezügliche Untersuchungen von besonderem Interesse.

W. M. van der Scheer (1927) exploriert 18 Gehirne Erkrankter und berichtet von einer Hypoplasie der Infundibulargegend, des Bodens des 3. Ventrikels, der Regio subthalamica, der Regio interpeduncularis, der Corpora mammillaria und der Hypophysis cerebri.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt A. Jakob (1927), der 20 Gehirne untersucht. P. Verga (1928) beschreibt asymmetrische Hemisphären - vor allem in den Fron-

tallappen - und an manchen Stellen atrophische und wenig gegliederte Gyri. Auch S. Levi bestätigt 1936 die allgemeine Hirnatrophie, die besonders im Frontalhirn ausgeprägt zu sein scheint.

Jakob (1927) und W. Weygandt (1927) stimmen überein, wenn sie bei ihren Untersuchungen eine Ganglienzellarmut der 3. Großhirnrindenschicht betonen. Zu diesen weitgehend ähnlichen Befunden kommen weitere vereinzelte Diagnosen hinzu. So ist die Rede von *heteropieartigen Gebilden* im Kleinhirn (Jakob, 1927), von *Porenzephalie*, *Zysten in der rechten Zentralwindung* (Orefice, 1932) und in der *Zirbeldrüse* (Gordon, 1930).

Bei der *zytoarchitektonischen* Untersuchung der Rinde fällt J. M. de Villaverde (1931) das *Fehlen vieler zelliger Elemente, darunter auch Purkinjezellen, rudimentäre oder nicht ausgebildete Körbe bei normaler Körnerschicht* auf.

W. Stefko et al. (1935) deuten die stark unterschiedlichen Zellhäufungen in bestimmten Feldern des Frontal- und Temporalhirns als Hinweis auf *Schichtenverlagerungen*, wobei sie in einigen Feldern Zeichen eines *umgekehrten Entwicklungsgangs* beobachten.

Einen ähnlichen Befund beschreibt G. Mascanzoni (1930), der in einem Gehirn die Hirnrinde in einem *fetalen Zustand* findet und Ausfälle von Tangentialfasern beschreibt.

### **5.11. Amniondrucktheorie**

1938 existieren zahlreiche, von verschiedenen Ergebnissen gestützte Hypothesen zur Ätiologie und Pathogenese des Down-Syndroms, die aber auch von überzeugenden Gegenargumenten entkräftet werden. Als solche wird van der Scheers (1927) Hypothese genannt, die seiner Meinung auch eine Erklärung für die Konkordanz eineiiger Zwillinge bei exogener Ursache liefern würde.

W. M. van der Scheer zieht dazu das korrelierende Auftreten bestimmter körperlicher Fehlbildungen gemeinsam mit dem Krankheitsbild des Down-Syndroms heran, wie es seit 1866 beschrieben wird.

1. *Bei den Mongoloiden wird eine große Zahl von akzidentellen, konstanten, kongenitalen Missbildungen angetroffen. Sie treten sowohl bei Mongoloiden auf wie auch bei den Zebozephalen, Arhinenzephalen, Zyklopen usw. Das*



*gleiche gilt auch für Septumdefekte und andere Missbildungen des Herzens.*

- 2. Nicht nur die Mongoloid Missbildeten, sondern auch deren Familienmitglieder (besonders Geschwister) zeigen auch relativ oft andere, ernsthafte Missbildungen.*
- 3. Gehirnanatomische Befunde weisen häufig Hypoplasien im Bereich des Hirnstamms auf.*
- 4. Das Alter der Mütter Mongoloider ist relativ hoch. Auch werden bei ihnen nicht selten Störungen von Seiten der Genitalorgane angetroffen.*

Als Ursache vermutet van der Scheer (1927), dass *eine Affektion der Gebärmutter-schleimhaut eine normale Entwicklung des Amnionsackes* verhindert, weshalb dieser relativ zur Frucht zu eng sei. Als Konsequenz würde der wachsende Kopf auf die Brustwand gepresst, seine eigene Entwicklung und die Entwicklung des Herzens seien behindert. Da der Kopf mechanisch auf den Brustkorb einwirkt, würde dieser eingedellt und es entstehe eine Trichterbrust. Das *Gesetz der schnell wachsenden Zellen* sei ganz besonders bei all jenen Entwicklungsstörungen von Bedeutung, bei denen van der Scheer als Ursache ein *zu enges Amnion* postuliert.

Schröder (1937) erhebt gegen diese Hypothese den Einwand, dass zum einen eine exogene Schädigung, die nach Intensität, Ort und Zeitpunkt der Einwirkung wechseln könnte, wohl kaum imstande sein würde, ein so gleichförmiges Bild hervorzurufen, zum anderen vermisst er darin eine Erklärung für andere typische Erscheinungen des Down-Syndroms wie zum Beispiel Greifzehe, Hyperflexibilität, Vierfingerfurche, Epicanthus, etc.

#### **5.12. Chemische Antikonzeptiva als schädigendes Agens auf das mütterliche Keimplasma**

Aufgrund einer angeblichen steigenden Inzidenz versucht man eine Erklärung in der Schädigung des Keimplasmas durch einen anderen exogenen Faktor zu finden. So verzeichne man seit dem Gebrauch chemischer Antikonzeptive bzw. Abtreibungsmittel ein gehäuftes Auftreten des Down-Syndroms (Stoeltzner, 1935).

Dagegen spricht allerdings, dass bereits 1866 Langdon Down vor deren Einsatz das Bild des Down-Syndroms beschreibt. Gegenuntersuchungen (Vaillant, 1934; Schröder, 1937) führen dazu, dass antikonzipitionellen Mitteln im Folgenden keine ätiologische Bedeutung mehr zugemessen wird.

W. Weygandt (1937) verwirft alle Hypothesen, denen ursächlich ein exogener Faktor zugrunde liegt: „...Die Erklärung einer so mannigfachen und dabei wieder in vielen Zügen typischen Abartigkeit durch bestimmte äußere Einflüsse, wie chemische Einwirkung auf Ei- oder Samenzelle oder Störung der Gebärmutterschleimhaut, kann ich nicht anders als für recht unwahrscheinlich und schwer vorstellbar halten. Beachtlich ist auch, dass wenigstens in körperlicher Hinsicht nicht voll ausgeprägte Fälle, Abortivformen, *Formes frustes*, ziemlich selten sind, während, wenn äußere Schädlichkeiten zugrunde lägen, je nach deren Intensität viel häufiger leichte und mittelschwere sowie abortive und partielle Fälle zu erwarten wären.“

### **5.13. Funktionsstörung der Eierstöcke bei Müttern fortgeschrittenen Alters**

R. L. Jenkins (1931) stellt eine direkte Korrelation zwischen dem Alter der Mutter und der Geburt kranker Kinder fest. Er spricht den Ovula älterer Mütter die Fähigkeit ab, sich regelrecht zu teilen und weiterzuentwickeln. Für eine potentielle familiäre Häufung findet er die Begründung in einer erblichen Funktionsanomalie der Eierstöcke. A. J. Rosanoff und L. M. Handy (1934) stützen diese These und führen als altersbedingtes, anatomisches Korrelat narbige Veränderungen der Eierstöcke an, die z. B. von früher gesprungenen Graaf'schen Follikeln rühren.

Ähnliche Überlegungen stellt H. Geyer (1937) an, der sich ebenfalls intensiv mit der Frage nach der erblichen Belastung durch das Down-Syndrom beschäftigt. Hierzu untersucht er Eltern und Geschwister von 33 erkrankten Probanden. Von insgesamt 290 Personen untersucht Geyer 112 (39%) persönlich. Seinen Ergebnissen zufolge existiert bei den *Sippenmitgliedern* weder eine Häufung *Mongoloider* Teilsymptome, noch sind sie aussagekräftig genug, um eine erbliche Belastung zu stützen oder abzulehnen.

## Ovarielle Insuffizienz der Mütter und Plasmaschädigung der Eizellen als anatomisches Korrelat

Bei den späteren Erhebungen konzentriert sich Geyer (1939) auf Zeichen einer *ovariellen Insuffizienz* bei den Müttern, wozu er Störungen der Menarche, persistierende Menses während der Schwangerschaft, das Klimakterium, Zyklusstörungen, ovarielle Erkrankungen, Allgemeinerkrankungen (*Lungentuberkulose, allgemeine Körperschwäche*) und *innersekretorische* Krankheitszeichen (*klimakterische Fettsucht, Hirsutismus*) rechnet. Da er nur bei 3 Müttern keine Zeichen einer *Ovarialinsuffizienz* findet und er umgekehrt die *Ovarialinsuffizienz* als gemeinsamen Nenner der meisten Mütter erkrankter Kinder sieht, formuliert er seine Arbeitshypothese wie folgt (Geyer, 1939): "...dass ein großer Teil der Mongoloiden Idioten als Folge einer Plasmaschädigung der mütterlichen Eizellen anzusehen ist", wobei es sich "sowohl um unreife (aus der Zeit der Menarche stammende), als auch um gewissermaßen überalterte (aus der Zeit der Klimax stammende) Eizellen, sowie schließlich um solche Eizellen handeln kann, die durch pathologische Zustände verschiedenster Art in ihrem Plasma fehlentwickelt sind".

Darüber hinaus kommt Geyer (1939) zu folgendem Schluss: „Eine Unterfunktion der weiblichen Eierstöcke kann nun nicht die chromosomalen Anteile der Eizelle treffen, da diese ja schon seit der Entstehung des Organismus angelegt sind; Schädigungen infolge krankhafter Zustände der weiblichen Keimdrüsen können sich daher nicht in der Erbmasse, sondern nur am Eiplasma auswirken.“

In seiner Hypothese findet Geyer auch eine Erklärung für die Konkordanz eineiiger Zwillinge (7 *erbgleiche* Paare, alle konkordant; 19 *erbungleiche*, nur 2 konkordant): Eine Schädigung des Eiplasmas bedinge die Konkordanz beider *aus dem Plasma entstehenden Keime*.

Er bezeichnet solche Keimzellen als *dysplasmatische Eizellen* und spricht die Vermutung aus, dass es sich auch bei einem Teil von *schweren Schwachsinnzuständen (Idioten)* um Entwicklungshemmungen infolge plasmatisch geschädigter, mütterlicher Eizellen handelt, die er als *dysplasmatische Idioten* zusammenfasst. Diese Schlussfolgerung veranlasst ihn, die These der Erblichkeit für unwahrscheinlich zu erklären, da es sich in seinen Augen bei *Mongoloider Idiotie* um *sicher exogenen Schwachsinn* handle, *der durch Schädigung des Kindes innerhalb*

*des Mutterleibes bedingt wird. Die Annahme über die Mitwirkung von Erbfaktoren bei der Entstehung des Mongolismus stünde zu allen größeren Erhebungen in Widerspruch.* Allerdings gesteht er selbst ein, dass die Diskrepanz zwischen seiner These und den Ergebnissen anderer Autoren eine weitere Prüfung seiner "Arbeitshypothese" notwendig macht.

Bei seinen Untersuchungen der Sippenmitglieder betont Geyer (1939) vor allem die *wertvollen Erbanlagen in Mongoloidensippen* und legt dabei Wert auf den Unterschied zum *Sippenbild des erblichen Schwachsinn*s.

Geyer prangert an, dass von anderen Erbforschern *Mongolismus* dem Mongolentum nach wie vor mehr oder minder gleichgesetzt wird (Geyer, 1939):

"...es hat direkt den Anschein, als ob die betreffenden Erbforscher ihr Augenmerk wie hypnotisiert nur auf die negativen Seiten gerichtet hätten!"

H. Schröder (1937) bestreitet dies und bezeichnet dabei Geyers Aussage als *Vorwurf, der unseres Wissens jeder sachlichen Begründung entbehrt.*

In einer Publikation über *embryonale Entwicklungsstörungen, Frühgeburt, Geburtstrauma und ihren Beziehungen zum Schwachsinn*, verweist Peiper (nach Kranz, 1937/ 38) auf seine histologischen Untersuchungen.

Er versucht zu belegen, dass einige charakteristische Zeichen des *Schwachsinn*s - wie zum Beispiel ein schwacher Saugreflex - nicht als Folge von Asphyxie oder einer Hirnblutung im Rahmen eines Geburtstraumas entstanden sein können.

Vielmehr würden geistig behinderte Kinder, Zwillinge, Kinder mit Spina bifida oder Paresen, als *anomale Uterusinhalt*e früher geboren werden als *normale Früchte*.

Zudem wird auf eine *erhebliche Frequenz von Spätgeborenen unter den Mongoloiden* hingewiesen und - wie bereits zuvor schon mehrfach berichtet - der Verdacht geäußert, dass bei fortgeschrittenem, mütterlichem Gebäralter die Inzidenz des Down-Syndroms steigt.

#### **5.14. Genetische Ursache für familiäre Häufung charakteristischer Merkmale**

Bei der Beschreibung äußerer Kennzeichen des Down-Syndroms fällt auf, dass es *durch eine Reihe sehr konstant zusammentreffender und charakteristischer körperlicher Merkmale gekennzeichnet* ist.

So versucht man zum Beispiel das typische Gesicht eines Erkrankten in morphologische Einzelheiten wie *Knopfnase, Epicanthus, Ohrmuschelverbildungen, Kerbzunge* (Lingua plicata), nach medial abfallenden Lidspalten einzuteilen.

Viele Merkmale der Physiognomie und andere körperliche Merkmale, wie *Hypotonie der Muskulatur mit extremer Überstreckbarkeit in den Gelenken, Kleinfingerkrümmung, Zahnstellungsanomalien und Zehendiastase*, kommen nicht ausschließlich bei Patienten mit Down-Syndrom vor, sondern auch häufiger bei deren Angehörigen.

Diese Auffälligkeiten treten auch einzeln in der Allgemeinbevölkerung auf. Deshalb stellt sich die Frage, ob die gemeinsame Erscheinungsform dieser Merkmale im *Genotypus* begründet ist.

Zur Klärung dieser Frage wird versucht, *das morphologische Gesamtbild in Einzelheiten aufzuteilen, um für diese genetische Radikale zu bestimmen*.

Dieses Vorhaben scheitert, da keine einheitliche Messtechnik vorhanden ist. Zusätzlich ist es nicht möglich, hinreichend große *Sippenuntersuchungen* durchzuführen und einen Vergleich mit der Durchschnittsbevölkerung zu ziehen (nach Portius, 1938).

#### **5.15. Erbliche Entwicklungsstörung des embryonalen Medullarrohres**

Nach wie vor besteht das vorrangige Ziel darin, für möglichst viele der mannigfaltigen, gemeinsam auftretenden Symptome eine einzige Ursache zu finden. Ein Beispiel aus der Tierwelt weist erstaunliche Parallelen zum Down-Syndrom auf.

Untersuchungen an Embryonen eines bestimmten Mäusestamms, der wegen variabler Ausprägungen gewisser Augen- und Fußanomalien auffällt, liefern ein schlüssiges Erklärungsmodell für fast alle Erscheinungen des Down-Syndroms. Auch sehr variierende und in schwankender Expressivität auftretende morphologische Anomalien der Augen und Füße lassen sich auf eine Entwicklungsstörung des embryonalen Medullarrohres zurückführen. Dieser Entwicklungs-

störung liegt ein einziger, rezessiver Erbfaktor zugrunde. Auch wenn K. Bonnevie (1935) es für unwahrscheinlich hält, so schließt er nicht aus, dass auch ein exogener Faktor diese Anomalie des Medullarrohrs hervorrufen kann.

Übertragen auf das Down-Syndrom hätte man für fast alle Erscheinungen eine biologisch verständliche Erklärung: *Die Korrelation zwischen zerebralen und körperlichen Symptomen, die Variabilität in der Kombination und die Stärkeverschiedenheit der Merkmale (Expressivitätsschwankungen), das gehäufte Auftreten von Missbildungen und die Eigenheiten ihrer Lokalisation lassen sich jetzt zwanglos als sekundäre Folgen einer primär im Bereich des Medullarrohres aufgetretenen embryonalen Entwicklungsstörung erklären.* Andere Faktoren, wie das hohe Alter der Mutter, würden *günstige Manifestationsbedingungen* für das Krankheitsbild des Down-Syndroms schaffen.

Bonnevies (1935) Ergebnisse weisen eindeutig nach, dass auch ein einziger Faktor ein sehr komplexes Bild hervorrufen kann. Bisher brachten die gängigen Methoden, wie Zwillings- und Familienforschung, keine klaren Ergebnisse hinsichtlich eines eindeutigen Erbgangs. Man vermutet *verschiedene Erbfaktoren (Polymerie)*, durch deren Zusammenwirken das Down-Syndrom entsteht (Herrman, 1917; Macklin, 1929; Orel, 1931; Schachter, 1936; Schröder 1938).

Beschriebene Untersuchungen an den Mäuseembryonen zeigen weiterhin, dass bei nachgewiesener einfacher Rezessivität die Mendelschen Gesetze nur bedingt anwendbar sind, da schwere embryonale Entwicklungsstörungen häufig zur Fruchtabstoßung führen. Übertragen auf den Menschen findet sich darin eine Erklärung für die fraglich herabgesetzte Konzeptionsfähigkeit bzw. für die lange Pause zwischen der Geburt des letzten gesunden Kindes und des Kindes mit Down-Syndrom (Portius, 1938).

#### **5.16. Gegenüberstellung konkurrierender Hypothesen**

Wie sehr die Meinungen über die Ätiologie des Down-Syndroms auseinander gehen, ist den damaligen Forschern durchaus bewusst. Viele Veröffentlichungen kasuistischer Fälle fallen dadurch auf, dass sie häufig mit einer neuen Hypothese oder einer bereits bestehenden, leicht veränderten Hypothese zur Ätiologie enden.

W. Weygandt (1937) bringt die Situation auf den Punkt: Bis dato existierende Hypothesen stünden „in unversöhnlichem Gegensatz“ zueinander.

Um das Jahr 1939 konkurrieren im Wesentlichen folgende Hypothesen:

1. *Amniondrucktheorie*
2. Down-Syndrom aufgrund einer plasmatischen Schädigung z. B. bei *Ovarialinsuffizienz*
3. Down-Syndrom aufgrund einer erblichen Disposition
4. Down-Syndrom nach einer chemischen Schädigung der Keimzelle, wie z. B. durch Präventivmittel

Für jede dieser Thesen werden in unterschiedlichem Ausmaße Pro- und Kontraargumente geliefert, ohne dass es gelingt, eine These zu verwerfen oder hinreichend zu untermauern. Fast ausschließlich das hohe Alter der Mütter gilt als statistisch gesichert (Schulz, 1931; Schröder, 1938) und wird allgemein anerkannt. Zudem existieren weitere Ansatzpunkte, die oben aufgeführte entweder ergänzend stützen oder im Widerspruch dazu stehen. Als solche sind zu nennen:

- Gynäkologische Anomalien (späte Menarche, herabgesetzte Konzeptionsbereitschaft, Schwangerschaftsblutungen, Gebärmutterknickungen, Senkungsbeschwerden)
- Alkohol- und Opiumabusus
- Infektionskrankheiten, z. B. Lues (nach Portius, 1938)

Die These, dem Down-Syndrom könne eine Form der *Nondisjunction* zugrunde liegen, wird weitgehend ignoriert. Obwohl unabhängig voneinander P. J. Waardenburg im Jahre 1932, A. Bleyer (1934) und G. Fanconi (1939) dahingehende Überlegungen anstellen, wird dies als Ursache nicht diskutiert. Waardenburg formulierte folgendermaßen (nach Allen, 1974): „Ich möchte die Zytologen anregen zu untersuchen, ob es nicht möglich wäre, dass hier beim Menschen ein Beispiel einer bestimmten Chromosomenaberration vorläge... Man sollte einmal beim Mongolismus untersuchen, ob hier vielleicht „chromosomal deficiency“ durch „nondisjunction“ oder dass umgekehrt „chromosomal duplication“ vorliegt.“

Eine nicht näher klassifizierte *chromosomale Anomalie*, wie sie von R. Turpin

(1937), W. E. Southwick im Jahre 1939 (nach Carter, 2002) und L. S. Penrose 1939 (nach Carter, 2002) vorgeschlagen wird, erhält ebenso wenig Beachtung.

W. Portius (1941) versucht, die einzelnen Hypothesen zusammenzufassen und unter Berücksichtigung aktueller Untersuchungen einander gegenüberzustellen. W. M. van der Scheers (1927) *Amniondrucktherorie* erachtet er ohne weitere Begründung als nicht mehr haltbar.

Er widerspricht H. Geyer (1939), der Erbfaktoren ursächlich bei der Entstehung ausschließt, und weist sowohl auf Ergebnisse der Zwillings- und Familienforschung als auch auf die Tatsache hin, dass viele als erblich bekannte Anomalien mit dem Down-Syndrom gemeinsam auftreten. Gleichzeitig gesteht er ein, dass ein eindeutiger Beweis für eine Erblichkeit bisher nicht erbracht ist. Auch spricht laut Portius (1941) eine Korrelation mit dem mütterlichem Gebäralter gegen eine *vorwiegend erbliche Natur des Leidens*. Vielmehr müsse angenommen werden, dass der Zeitpunkt des eigentlichen, auslösenden Ereignisses noch vor oder spätestens in der Zeit der Verschmelzung von Spermium und Eizelle liegt. Als Beispiel hierfür nennt er Geyers (1939) Theorie der *Ovarialinsuffizienz*, die von einer Plasmaschädigung der unbefruchteten Eizelle ausgeht und gleichzeitig eine Erklärung für den Zusammenhang mit dem mütterlichen Alter liefert.

Um diese Theorie zu prüfen unterzieht H. Schröder (1940) Geyers Befunde einer erneuten Untersuchung und führt eigene Erhebungen durch. In 16 von 33 von Geyers beschriebenen Fällen sieht er die Voraussetzung einer *ovariellen Insuffizienz* als nicht gegeben. Dem gegenüber stellt er seine eigenen Ergebnisse: Von 60 untersuchten Müttern von Kinder mit Down-Syndrom erfüllen zum Zeitpunkt der Konzeption nur 11 das Kriterium der *Ovarialinsuffizienz*, wohingegen 49 Mütter keine derartigen Symptome aufweisen. Schröders Erhebungen in der Durchschnittsbevölkerung (60 Mütter gesunder Kinder) zeigen, dass bei 18 Müttern Zeichen der *ovariellen Insuffizienz* vorlagen, ohne dass diese zu einer Erkrankung des Kindes führten.

Portius (1941) bezeichnet Schröders (1940) Untersuchungen als *methodisch einwandfrei*, so dass er gegenüber Geyers (1939) Ergebnissen Zweifel hegt und in selbigen erst recht keinen Beleg für dessen Hypothese sieht.



In diesem Zusammenhang sei auf G. Fanconis (1939) Hypothese hingewiesen, der *eine mit dem mütterlichen Alter steigende Mutationsrate* postuliert. Fanconi vermutet als Entstehungsursache eine *semiletale (nicht fortpflanzungsfähige) Mutation*. Darin findet er zum einen eine Erklärung für die mit dem mütterlichen Alter korrelierende Inzidenz des Down-Syndroms, zum anderen wertet er phänotypische Auffälligkeiten, wie sie familiär gehäuft beschrieben sind, als Ausdruck einer erhöhten *Mutationsbereitschaft* innerhalb der Familie. Da Down-Patienten in den meisten Fällen als nicht fortpflanzungsfähig gelten, sei eine familiäre Häufung des Down-Syndroms selbst selten. So sieht er die eigentliche Ursache durchaus im *Genotypus* verankert. Allerdings schließt Fanconi (1939) das Down-Syndrom als *Erbleiden* weitgehend aus: Gegen Erblichkeit spricht laut Fanconi *die Seltenheit der Konsanguinität in der Aszendenz und das Fehlen von ausgesprochenen Abortivformen*.

Eine weitere mögliche Erklärung für den Zusammenhang des Down-Syndroms mit dem mütterlichen Alter sieht Schröder (1940) in der *mit dem Alter zunehmenden Unfähigkeit des Uterus, missbildete Früchte frühzeitig abzustößen. Oder aber die als Selbstschutz der Natur aufzufassende Neigung des Uterus, minderwertige Früchte abzustößen, wird gegen Ende der generativen Fähigkeiten abgelöst durch die Tendenz, auch die weniger lebensfähigen Früchte noch zur Reifung kommen zu lassen*.

Zusammenfassend stellt Portius 1941 fest, dass noch immer keine schlüssigen Beweise für oder gegen bisher aufgestellte Hypothesen zur Ätiologie des Down-Syndroms vorliegen. Geyers (1939) Theorie der *Plasmaschädigung* aufgrund einer *Ovarialinsuffizienz* habe in Schröders (1940) Nachuntersuchungen allerdings keine Bestätigung gefunden, wohingegen er das *Mitwirken von Erbfaktoren* an der Entstehung als wahrscheinlich erachtet. Dazu führt er folgende Argumente an:

- *Ein bestimmtes Geschlechtsverhältnis zugunsten der Knaben*
- *Eine sippenmäßige Häufung des Mongolismus trotz der relativen Seltenheit familiären Auftretens*
- *Zwillingsstudien, die für eine maßgebende Mitwirkung von Erbfaktoren sprechen*

- *Eine Häufung von Verwandtenehen 1. Grades unter den Eltern Mongoloider kann mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen werden*
- *Für mehrere Teilsymptome des Leidens liegt anscheinend eine Erhöhung bei den Blutsverwandten gegenüber der Durchschnittsbevölkerung vor*
- *Eine häufige Kombination des Leidens mit anderen als erblich bekannten Missbildungen kann beobachtet werden (nach Portius, 1941).*

### **5.17. Tierexperimente liefern Hinweise auf den Einfluss exogener Faktoren**

T. H. Ingalls (1947) wirft die These auf, die eigentliche Ursache sei zwischen der 6. und der 9. Schwangerschaftswoche zu suchen. Die Auslöser selbst schätzt er als zahlreich, wobei die daraus resultierenden Veränderungen auf den plazentaren Kreislauf begrenzt seien und die jeweiligen Mechanismen sich vorwiegend in der 8. Schwangerschaftswoche abspielen. Er bezieht sich dabei auf epidemiologische Daten und verknüpft diese mit klinischen Beobachtungen und tierexperimentellen Untersuchungen. Als Auslöser nennt er: Schwangerschaftsblutungen (A<sup>1</sup>: 19,5%, B<sup>2</sup>: <1%), eine versuchte Abtreibung bzw. drohender Spontanabort (A: 24%), pathologische Anomalien des Uterus (A: 26%, B: 5,5%) und akute Infektionen (Röteln). Des Weiteren vermutet er Mechanismen aufgrund einer Anhäufung toxischer Stoffe oder Stoffwechselprodukte, eines fetalen Sauerstoffmangels oder vorübergehender Mangel- oder Unterernährung. Dabei verweist er u.a. auf C. R. Stockards (1910) Experimente:

Stockard schuf einäugige Fische, indem er die Fischeier auf einer sehr frühen Entwicklungsstufe einer schwachen Magnesium-Chlorid Lösung aussetzte. Zuvor konnten sich die Eier fünfzehn Stunden in normalem Meereswasser entwickeln und befanden sich in einem Vier- oder Achtzellstadium. Wurden die Eier zu einem späteren Zeitpunkt in eine Magnesium-Chlorid-Lösung gegeben, entstanden deutlich weniger „Zyklopfische“. Daraus schließt Ingalls (1947) zum einen auf eine *vulnerable* Phase des „Urauges“ und sieht zum zweiten darin einen Beleg für die Bedeutung exogener Faktoren in der Entwicklung eines Embryos.

Experimente mit Chlorobutanol, Äther und Chloroform (Stockard, 1910) liefern

---

<sup>1</sup> A ≡ Mütter von Kindern mit Down-Syndrom

<sup>2</sup> B ≡ Mütter gesunder Kinder

weitere Hinweise auf den Einfluss exogener Faktoren. Bereits in einer niedrigen Konzentration hemmen sie ganz allgemein die Entwicklung. Diese Narkotika setzen die Sauerstoffaufnahme in Geweben herab und bewirken dadurch einen allgemeinen Entwicklungsstopp und morphologische Anomalien. Ähnliche Versuche an Meerschweinchen- und Kükenembryonen (Stockard, 1912 und 1913) bestätigen Stockards Beobachtungen.

#### Mangel- oder Unterernährung während der Schwangerschaft

Eine Schädigung des Fötus durch Mangelernährung wurde ebenso tierexperimentell festgestellt: Das Kalb einer trächtigen, unterernährten Kuh (Hart et al., 1911) zeigte bei Geburt verschiedene Fehlbildungen. Die Nachkommenschaft von Ratten (Warkany and Nelson, 1940), welche einer bestimmten Diät unterzogen wurden, wies Deformitäten wie Syndaktylie, Zwergwuchs, zusammengewachsene Rippen oder eine Schien- und/ oder Wadenbeinagenesie auf.

B. S. Burke et al. (1943) analysieren die Ernährungsgewohnheiten von 216 Frauen während der Schwangerschaft: Der Nachwuchs von insgesamt 31 Frauen, deren Ernährung in der Schwangerschaft gut bis exzellent war, wies nur in einem Fall eine Anomalie des Herzens auf. Dem gegenüber stehen 36 mangel- bis unterernährte Mütter, deren Kinder in acht Fällen Geburtsfehler hatten. Als solche werden Herzfehler, Katarakt, geistige Retardierung, Gaumenspalten und Hydrozephalus beschrieben.

#### Einfluss exogener Faktoren auf normale Keimzellen

Aufgrund seiner Ergebnisse folgert C. R. Stockard (1909), dass zwei Mechanismen bei einer *anormalen* Entwicklung zum Tragen kommen:

Der erste sei in den Keimzellen begründet oder erblicher Art, wie es z. B. bei Albinismus oder Polydaktylie der Fall sei. Der zweite Mechanismus beruhe auf der Entwicklung einer normalen Eizelle unter *anormalen* Bedingungen oder ungewöhnlichen Umständen. F. P. Mall (1908) äußert sich auf ähnliche Weise: Er führt sämtliche *Anomalien* auf äußere Einflüsse auf normale Eizellen zurück, wodurch es zu einer fehlerhaften Einnistung des Eis komme und die Versorgung des Embryos nicht mehr gewährleistet sei („All monsters are produced by external influences

upon normal ova which affect the nutrition of the embryo due to faulty implantation of the ova“; Mall, 1908).

### **5.18. Down-Syndrom als gelegentliches genetisches Phänomen**

S. Levi (1951) unterzieht bis dato existierenden Theorien zur Ätiopathogenese einer kritischen Überprüfung. Er kommt zu dem Schluss, dass keine dieser Theorien die relevanten Fragen schlüssig zu beantworten vermag. Bei der Analyse der als pathogenetisch wichtig erachteten Faktoren zeigt sich, dass keiner in einer solchen Häufigkeit auftritt, als dass er als wirklich signifikant eingeschätzt werden kann. Darüber hinaus scheint ihm, dass das Down-Syndrom unabhängig davon auftritt, ob bei den Eltern normale oder *anomale* Rahmenbedingungen vorliegen. Berücksichtigt man die Tatsache, dass das Down-Syndrom als unvorhersehbar gilt, es bis auf wenige Ausnahmen nicht unter Geschwistern bekannt ist, ohne dass weitere psychosomatische Auffälligkeiten vorliegen und es auch nicht sporadisch in aufeinanderfolgenden Generationen innerhalb einer Familie auftritt, kann laut Levi die These ausgeschlossen werden, es sei das Ergebnis pathologischer Bedingungen bei den Eltern oder das Resultat einer *Heredodegeneration* im klassischen Sinne. Zahlreiche Betrachtungsweisen führten zu der Annahme, bei dem Syndrom handle es sich um ein gelegentliches genetisches Phänomen, und zu der Feststellung, dass ein *bizzarer Typ Mensch von vollständiger, biologischer Minderwertigkeit* existiert („a casual genetic phenomenon... a digressive human type endowed with total biological inferiority“; Levi, 1951).

### **5.19. Misslungene Abtreibungsversuche als Ursache für Fehlbildungen**

In einem Artikel über das Alter der Mutter und die Geburtenstellung als Hinweis auf Umwelteinflüsse macht T. McKeown (1956) darauf aufmerksam, dass bereits seit geraumer Zeit der Zusammenhang zwischen dem mütterlichen Gebäralter und einer damit korrelierenden Inzidenz des Down-Syndroms bekannt ist, bisher allerdings nur wenige Versuche unternommen wurden, diesen hinsichtlich einer ätiologischen Bedeutung zu untersuchen. Nur in Zusammenschau mit weiteren klinischen und pathologischen Hinweisen könnten laut McKeown daraus sinnvolle Schlussfolgerungen gezogen werden:

Aufgrund des Charakters der beschriebenen Fehlbildungen datiert er den Zeitpunkt für deren Entstehung auf die ersten Wochen der Schwangerschaft. Das Alter der Mutter und die Geburtenstellung wiederum lenken die Aufmerksamkeit auf Einflussfaktoren auf die Gebärmutter in genau diesem Zeitraum. Es sei allgemein bekannt, dass Abtreibungen sehr häufig seien, insbesondere im ersten Drittel der Schwangerschaft, wobei ein beträchtlicher Teil - McKeown schätzt diesen auf ca. die Hälfte aller Abtreibungen - selbst herbeigeführt sei. McKeown gesteht ein, dass bisher nur sehr wenig über die Pathologie spontaner Fehlgeburten oder darüber bekannt ist, inwiefern misslungene Abtreibungsversuche den Fötus oder dessen Blutversorgung beeinträchtigen können. Von dahingehenden Untersuchungen verspricht er sich Fortschritte im Verständnis der Ätiologie bestimmter Fehlbildungen (McKeown, 1956).

## **5.20. Genetische Beratung**

1959 erscheint ein Artikel, worin das praktische Vorgehen in der genetischen Beratung in Bezug auf das Down-Syndrom beschrieben wird. Der Autor D. Klein (1959) unterscheidet dabei vier verschiedene Kategorien. So berichtet er

1. von Müttern, die sich aufgrund einer bloßen, unbegründeten Vermutung vorstellen,
2. von Ehepaaren, in denen entweder in beiden Familien oder auch nur in einer Familie ein Krankheitsfall bekannt ist,
3. von Personen, die vor der Heirat eine Risikoeinschätzung bezüglich eigenen Nachwuchses wünschen, da entweder deren Bruder oder Schwester an Down-Syndrom erkrankt ist und schließlich
4. von Familien, in denen bereits ein Kind mit Down-Syndrom existiert.

Das Risiko innerhalb der ersten Gruppe (Kategorie 1) ist seiner Meinung nach ausschließlich vom Alter der Mutter abhängig. Fortgeschrittenes Alter prädisponiere für das Down-Syndrom. Dabei verweist er auf L. S. Penroses (1954) Erhebung:

Alter der Mutter (in Jahren)	Inzidenz (auf 1000 Geburten)
15 – 19	0,6
20 – 24	0,5
25 – 29	0,8
30 – 34	0,8
35 – 39	<b>2,8</b>
40 – 44	<b>7,6</b>
45 – 49	<b>27,5</b>
Durchschnitt	1,5

Inzidenz des Down-Syndroms bezogen auf das mütterliche Alter (nach Penrose, 1954)

Auch ohne familiäre Belastung rät Klein Müttern über 40 Jahren von der Geburt eines Kindes ab.

Trotzdem das Down-Syndrom eine Tendenz zur familiären Häufung aufweist (Hanhart, 1944, 1959; Penrose, 1954), sei der statistische Unterschied zwischen familiär gehäuften und sporadischen Fällen so gering, dass er in Hinblick auf eine genetische Beratung vernachlässigt werden könne. Auch in diesen Fällen (vgl. Kategorie 2) sei das Risiko allein vom Alter der Mutter abhängig.

Für Brüder oder Schwestern (Kategorie 3) eines Down-Patienten gelte das gleiche Risiko wie für die Allgemeinbevölkerung:

Häufigkeit in der Allgemeinbevölkerung	Alter der Mutter (in Jahren)						
	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	≥45
1 : 500	0,11	0,09	0,09	0,16	0,54	1,97	6,01
1 : 1000	0,05	0,04	0,05	0,10	0,26	0,97	3,18
1 : 1500	0,04	0,03	0,03	0,06	0,18	0,70	2,12

Empirisches Risiko für das Down-Syndrom (in Prozent) bezogen auf das mütterliche Alter (nach Böök and Reed, 1950)

In Fällen, in denen bereits ein Kind mit Down-Syndrom zur Welt gebracht wurde (Kategorie 4), geht Klein von einem Wiederholungsrisiko von 4% (Böök and Reed, 1950) für jedes weitere Kind aus. Für eine Mutter zwischen 15 und 35 Jahren entspreche dies einem 20 bis 60-fach erhöhtem Risiko. Diesen Müttern rät Klein in Anbetracht der Schwere des Krankheitsbildes von einem weiteren Kind ab (Klein, 1959).

### **5.21. 47 Chromosomen anstelle von 46 Chromosomen - Trisomie**

Im selben Artikel verweist Klein (1959) auf die Entdeckung eines zusätzlichen Chromosoms bei Erkrankten (Lejeune et al., 1959; Ford et al., 1959; Jacobs et al., 1959; Böök, 1959), so dass statt 46 Chromosomen 47 vorliegen. Er spricht von einer „Trisomie“ und vermutet, dass damit die bisher so umstrittene Ätiologie des Down-Syndroms endlich aufgeklärt sein könnte. Allerdings ziehe diese Entdeckung bis dato keine Möglichkeit hinsichtlich einer Prophylaxe nach sich. Er betont, dass jede Mutter ab dem 35. Lebensjahr sich darüber im Klaren sein müsse, in einen Lebensabschnitt eingetreten zu sein, in dem das Risiko ein Kind mit Down-Syndrom zu gebären künftig immer mehr anwächst. Seit dieser Entdeckung sei es für den Arzt in psychologischer Hinsicht leichter, einer Mutter von einer weiteren Schwangerschaft abzuraten, indem er als eigentliche Ursache besagte Chromosomenanomalie anführt (Klein, 1959).

### **5.22. Präsentation und Prüfung von Fakten und ätiopathogenetischer Hypothesen**

Am 19. Oktober 1959 findet eine inoffizielle Tagung der „National Association for Retarded Children“ (NARC) statt. In dieser „Conference on the Etiology of Mongolism“. werden sämtliche Fakten und Theorien zur Ätiologie des Down-Syndroms geprüft. J. Warkany (1960) präsentiert eine Liste über insgesamt 39 Theorien, die in der Vergangenheit aufgestellt wurden. Er versucht diese zu ordnen und teilt sie in vier Hauptgruppen:

- 1. Mongolismus als Rückfall in einen primitiven Urtyp*
- 2. Mongolismus aufgrund einer genetischen Ursache, die ein oder mehrere Gene betrifft, aufgrund von Mutationen, Keimzellschädigungen oder*

*aufgrund einer Wechselwirkung zwischen der genetischen Ausstattung des Embryos und Bedingungen innerhalb der Gebärmutter*

3. *Mongolismus aufgrund von Störfaktoren in der Umwelt, worunter auch Unfälle während der Schwangerschaft, Krankheiten, fortgeschrittenes Alter der Mutter oder alternde Eizellen gerechnet werden*
4. *Mongolismus aufgrund von Veränderungen innerhalb des Kindes selbst, insbesondere endokriner Mangelzustände*

Bei der Vorstellung dieser Theorien macht Warkany (1960) darauf aufmerksam, dass es gerade in Hinblick auf die neuesten Erkenntnisse von ganz besonderem Interesse sei, dass bereits A. Bleyer (1934) und G. Fanconi (1939) behaupteten, eine Chromosomenanomalie könne ein grundlegender Faktor in der Ätiologie des Down-Syndroms sein.

Ferner wird nachgeprüft, inwiefern die gesammelten Daten und daraus abgeleiteten Theorien miteinander in Einklang stehen.

#### Positive Korrelation zwischen mütterlichen Alter und Inzidenz

Einig ist man sich, dass ein direkter Zusammenhang zwischen dem mütterlichen Gebäralter und der Inzidenz der Erkrankung besteht. Zahlreiche weitere Faktoren, wie der Gesundheitszustand der Mutter, die Häufigkeit von Totgeburten, Abtreibungen, oder der zeitliche Abstand zwischen den Geburten, etc. werden sorgfältig untersucht, wobei keine konstanten Korrelationen festgestellt werden können (Warkany, 1960).

#### Familiäre Häufung und Mikrosymptome als Hinweise auf Erbllichkeit

Möglicherweise gibt es eine familiäre Häufung. Anhand zahlreicher Familienuntersuchungen konnte in der Vergangenheit gezeigt werden, dass diese scheinbare Häufung kein Zufall ist. Gerade Familien, in denen mehrere Kinder betroffen sind, liefern dafür gute Belege. Noch dazu existieren gut dokumentierte Berichte über Down-Patientinnen, die Kinder mit Down-Syndrom gebären, aber auch Beispiele, bei denen Mütter mit Down-Syndrom gesunde Kinder zur Welt brachten. Dabei fällt auf, dass die Mütter in Familien mit mehreren an Down-Syndrom erkrankten Kindern - wenn auch nur leicht, so doch signifikant - jünger sind, als die Mütter in



Familien mit nur einem betroffenen Kind. Beispiele, bei denen ein Verwandter mütterlicherseits erkrankt ist, fallen ebenfalls durch ein leicht herabgesetztes Alter der Mutter auf. Weitere Belege für einen möglichen genetischen Einfluss sind in der Häufigkeit von sogenannten Mikrosymptomen zu sehen: Epicanthus, *gefurchte Zunge*, palmarseitige, *quer verlaufende Handfurchen* oder die *Struktur der Haut an Händen und Füßen* werden als solche aufgeführt.

Obwohl diese Charakteristika als Beweise zum Teil unsicher erscheinen, so sind sie anscheinend bei Eltern, Geschwister und den engeren Verwandten Betroffener doch häufiger vorzufinden. Insbesondere mütterlicherseits sei diese Häufung zu verzeichnen. Des Weiteren verweist L. S. Penrose (1954) auf eine möglicherweise leichte Zunahme, falls es sich bei den Großeltern mütterlicherseits um Blutsverwandte handelt. Auf diese Weise könne die Mutter *homozygot für ein rezessives Gen sein, welches sie für die Geburt eines Kindes mit Down-Syndrom prädisponiere* (Warkany, 1960).

#### Ergebnisse der Zwillingsforschung weisen auf den Entstehungszeitpunkt hin

G. Allen berichtet sowohl über Ergebnisse der Zwillingsforschung in der Literatur (Warner, 1949) als auch über seine eigenen Zwillingsbefunde (Allen and Baroff, 1956): Die Inzidenz bei zweieiigen Zwillingen beträgt ungefähr 3% und ist damit wahrscheinlich nicht höher als bei später geborenen Geschwistern. Darüber hinaus lässt sich kein gehäuftes Auftreten *Mongoloider* Mikrosymptome bei dem gesunden Zwilling erkennen, insbesondere auch dann, wenn er mit den anderen, gesunden Geschwistern verglichen wird. Folglich sind die Bedingungen im Mutterleib während der Schwangerschaft mit einem an Down-Syndrom erkrankten Kind und die bei jeder weiteren Schwangerschaft im Wesentlichen die gleichen. Bei ein-eiigen Zwillingen hingegen beträgt die Konkordanz möglicherweise 100%, was unweigerlich zu der Schlussfolgerung führt, dass das Down-Syndrom sehr früh und noch vor der Teilung der Zygote seinen Ursprung hat. Über den genauen Zeitpunkt variieren die Schätzungen, allerdings ist man sich einig, dass die Erkrankung nicht nach der ersten Schwangerschaftswoche festgelegt sein kann.

### Einführung des Begriffs „Chromosom $V_h$ “ als Bezeichnung für das 47. Chromosom

Die Entdeckung eines *anormalen* Chromosomensatzes bei Kindern mit Down-Syndrom wurde von Fraser (nach Warkany, 1960) nachgeprüft, indem er Objektträger mit normalen und *anormalen* Chromosomensätzen untersuchte, die ihm von R. Turpin (1959) zur Verfügung gestellt wurden. Inzwischen ist nachgewiesen, dass der normale menschliche Chromosomensatz 46 zählt (Ford et al., 1958; Puck et al., 1958) und dass bei kranken Kindern 47 Chromosomen zu finden sind (Lejeune et al., 1959; Ford et al., 1959). Das zusätzliche Chromosom ist klein, hat die Form eines „V's“ und weist an einem Ende eine *heterochromatine* Region auf. Es ähnelt stark einem normalen Chromosomenpaar und man vermutet, es sei ein zusätzliches Glied dieses Paares. R. Turpin und J. Lejeune (1959) gaben diesem Chromosom die Bezeichnung „ $V_h$ “. Diese Entdeckung wird inzwischen von verschiedenen Forschern bestätigt und es scheint sehr wahrscheinlich, dass die *Trisomie* die grundlegenden Veränderungen der Erkrankung bewirkt. Fraser führt Erkenntnisse an, die in Einklang mit der Trisomie stehen: Die Zwillingbefunde, die Abhängigkeit vom mütterlichen Alter, die geringe Tendenz zur familiären Häufung und das Auftreten von Mikrosymptomen bei nahen Verwandten ließen sich damit erklären (Warkany, 1960).

### Die Abhängigkeit von Begleitumständen als Voraussetzung für unterschiedliche klinische Erscheinungsbilder bei Vorliegen eines *anormalen* Karyogramms

So sei es möglich, dass das zusätzliche Chromosom  $V_h$ :

- bei manchen Trägern keine Erkrankung bewirkt
- von einem Elternteil an das Kind mit Down-Syndrom weitergegeben wird
- bei gesunden Trägern Mikrosymptome hervorruft oder
- bei einem Embryo eher zum Vollbild des Down-Syndroms führt, falls dieser in einer mütterlichen Gebärmutter fortgeschrittenen Alters heranwächst.

Schließt man diese Möglichkeit aus, so muss man annehmen, dass die Chromosomenanomalie irgendwann zwischen dem Beginn der Keimzellbildung und der ersten Teilung der befruchteten Eizelle auftritt. In diesem Fall könne man einen besonderen genetischen „background“ postulieren, der wiederum von einigen, über den gesamten Chromosomensatz verteilten Genen bestimmt ist.

Bei Individuen mit genau dieser genetischen Konstellation träten dann Mikrosymptome des Down-Syndroms auf und die Wahrscheinlichkeit einer Nondisjunction steige. Obwohl es keinen einleuchtenden Grund für eine solche Konstellation gäbe, könne diese Hypothese geprüft werden. Falls dies tatsächlich zutreffe, dann:

1. würde man ebenfalls Mikrosymptome bei all denjenigen erwarten, in deren nahen Verwandtschaft sich Patienten mit *Turner-* oder *Klinefelter-Syndrom* oder mit anderen Krankheitsbildern befinden, denen möglicherweise eine Nondisjunction zugrunde liegt
2. sollten mehrere Fälle von Down-Syndrom mit *Turner-* oder *Klinefelter-Syndrom* existieren, als man bei einer unabhängigen Verteilung erwarten würde
3. sollten Anomalien der Chromosomenpaarung in der Meiose auch bei Personen mit Mikrosymptomen des Down-Syndroms nachzuweisen sein (Warkany, 1960).

#### Auftreten der Erkrankung nur bei Trisomie und gleichzeitig vorhandenen Genen für *Mongolismus* auf Chromosom $V_h$

J. Lejeune (1959) schlägt eine dritte Theorie vor, bei der nur bestimmte  $V_h$  Chromosomen Gene für das Down-Syndrom tragen, wohingegen dies bei anderen  $V_h$  Chromosomen nicht der Fall ist. Personen, die diese Gene für das Down-Syndrom tragen, würden nur gelegentlich Mikrosymptome aufweisen. Liegt jedoch eine Trisomie des  $V_h$  Chromosoms vor und sind gleichzeitig Gene für das Down-Syndrom vorhanden, würde daraus das Krankheitsbild des Down-Syndroms resultieren.

Falls jedoch kein Chromosom  $V_h$  mit den relevanten Genen vorhanden ist, würde die betreffende Person vielleicht kein Vollbild des Down-Syndroms zeigen, aber möglicherweise geistig behindert sein, ohne dabei weitere Symptome des Krankheitsbildes zu präsentieren. Dies würde bedeuten, dass es trotz einer Trisomie für das Chromosom  $V_h$  phänotypisch gesunde, vermutlich allerdings geistig behinderte Individuen gibt.

### Down-Syndrom als Dosiseffekt einer „Substanz V<sub>h</sub>“

Eine vierte Theorie wird von Fraser vorgeschlagen (nach Warkany, 1960):

1. Das Down-Syndrom ist eine Art „Dosiseffekt“, der durch die exzessive Produktion einer Substanz zustande kommt, die normalerweise von dem Chromosomenpaar V<sub>h</sub> erzeugt wird.
2. Ein *chromosomales Rearrangement*, wie *Inversion*, *Duplikation* oder eine veränderte Position des *Heterochromatins*, würde die Produktionsrate dieser Substanz V<sub>h</sub> durch das Chromosom steigern. Disome Träger dieses umgestalteten Chromosoms hätten folglich häufiger Mikrosymptome.
3. Dieses *Rearrangement* beeinträchtigt die Paarung der V<sub>h</sub> Chromosomen in der Meiose und erhöhe somit die Häufigkeit einer Nondisjunction. Fortgeschrittenes Alter der Mutter steigere ebenfalls die Häufigkeit einer Nondisjunction.
4. Eine Nondisjunction führe zu einem zusätzlichem Chromosom V<sub>h</sub> in der Eizelle.
5. Dieses zusätzliche Chromosom verursache eine beträchtliche Produktionssteigerung der Substanz V<sub>h</sub> und führe damit zum Vollbild des Down-Syndroms.

Demnach sollte man bei Personen mit Mikrosymptomen des Down-Syndroms erwartungsgemäß Anomalien der Chromosomenpaarung der V<sub>h</sub> Chromosomen in der Meiose finden.

### Herkunft des Chromosoms V<sub>h</sub> und zeitliche Einordnung in die unterschiedlichen Zyklen der Oo- und Spermatogenese

Um sich den Ursprung der Trisomie zu erklären, wird auf derselben Konferenz über Oogenese und Spermatogenese gesprochen. B. Mintz (Mintz and Russell, 1957; Mintz, 1959) betont, dass die Urkeimzellen früh in der embryonalen Entwicklung entstehen. Alle reifen Keimzellen stammten ausschließlich von diesen und deren direkten Tochterzellen aus mitotischen Teilungen ab. Bei Frauen, anders als bei Männern, ende die Verdoppelung der Eizellen (*gonia*) in der Mitose während der Fetalzeit und die Veränderungen der meiotischen Prophase beginnen. Es bestehe jedoch eine lange Verzögerung zwischen dem Beginn der Rei-

fung und der Vollendung der ersten meiotischen Teilung (Reduktionsteilung), die erst kurz vor dem Eisprung stattfindet. E. H. Y. Chu (Chu and Giles, 1959) macht darauf aufmerksam, dass das zusätzliche Chromosom entstehen könne:

- noch vor der ersten meiotischen Teilung aufgrund eines Fehlers in der Mitose
- aufgrund einer Beeinträchtigung der Chromosomenpaarung
- aufgrund einer vorzeitigen Teilung
- aufgrund einer fehlerhaften Trennung der homologen Chromosomen in der ersten meiotischen Teilung oder aber
- wegen eines Fehlers in der Mitose bei der zweiten meiotischen Teilung.

Er verweist mit Nachdruck darauf, dass die Bezeichnung „*Nondisjunction*“ sich in ihrem ursprünglichen Sinn auf eine fehlerhafte Trennung der homologen Chromosomen in der ersten Reduktionsteilung beschränkt, wodurch die homologen Chromosomen zu einem Pol wandern. Die falsche Trennung zweier Schwesterchromatiden in der Anaphase der Mitose würde ebenfalls oft auf eine *Nondisjunction* zurückgeführt, die zum gleichen Endergebnis einer trisomen und einer monosomen Tochterzelle führe. Experimente weisen darauf hin, dass einer *Nondisjunction* sowohl genetische Ursachen als auch andere Ursachen zugrunde liegen können. Theoretisch könne das Ereignis der *Nondisjunction* entweder während der Spermatogenese oder aber während der Oogenese eintreten. Eine weitere Möglichkeit für das Zustandekommen einer Trisomie ist eine *Nondisjunction* des betreffenden Chromosoms in der ersten Furchungsteilung einer befruchteten Eizelle.

In Bezug auf die verschiedenen Möglichkeiten der Herkunft des zusätzlichen Chromosoms, macht Mintz (1959) darauf aufmerksam, dass weder eine fehlerhafte Mitose der Eizelle noch eine gestörte Chromosomenpaarung in der Eizelle während der meiotischen Prophase zu Bedingungen führen, die mit einem fortgeschrittenem, mütterlichen Alter korrelieren. Diese Fehler müssten während der fetalen Entwicklung entstanden sein, als die Keimzellen der Mutter eines Kindes mit Down-Syndrom sich gerade teilten oder in die Meiose eintraten. Falls die Anomalie allerdings erst bei der Trennung eines Chromosomenpaares in der End-

phase der Meiose zustande kommt, könnte Jahre später - bei einem Eisprung - ein Zusammenhang mit dem fortgeschrittenen Alter der Mutter hergestellt werden.

### Morphologie des Chromosoms V<sub>h</sub>

Chu (Chu and Giles, 1959) spricht als nächstes über den menschlichen Karyotyp. Insgesamt seien bei gesunden Personen einschließlich der Geschlechtschromosomen 23 Chromosomenpaare nachweisbar. Die bisherigen zytologischen Untersuchungen an Down-Patienten zeigen ziemlich sicher, dass es sich bei dem zusätzlichen Chromosom um ein *kleines, akrozentrisches Autosom der Nr. 21 handelt, welches einen Satelliten an seinem kurzen Arm trägt.*

Inzwischen ist es möglich, menschliche Zellen verschiedener Herkunft für die Chromosomenanalyse in vitro zu kultivieren. Sehr vielversprechende Methoden, die auch für klinische Untersuchungen einsetzbar sind, werten Knochenmark (Ford et al., 1958, 1959), Haut (Puck et al., 1958) und Leukozyten aus dem peripheren Blut (Hungerford et al., 1959) aus.

### Trisomie als Ursache auffälliger, endokriner Befunde und möglicher Hinweis auf die chromosomale Lokalisation bestimmter Gene

Befunde über endokrine Drüsen von Patienten mit Down-Syndrom werden von Landing (nach Warkany, 1960) vorgestellt. Im Vergleich mit Kontrollgruppen führt er als morphologische, statistisch signifikant erhöhte Gesichtspunkte auf:

- *Eine Verminderung des Kolloids in den Follikeln der Schilddrüse*
- *Eine schmälere Zona glomerulosa in der Nebennierenrinde*
- *Eine geringere Zahl und Größe der Langerhans Inseln im Pankreas*
- *Eine höhere Variabilität der Größe azidophiler Zellen des Hypophysenvorderlappens*

In Bezug auf die Geschlechtsdrüsen können keine übereinstimmenden Veränderungen berichtet werden. Landing präsentiert diese Erkenntnisse nicht, um ein neues Licht auf die Ätiologie des Down-Syndroms zu werfen. Vielmehr versucht er, bestimmte Anomalien oder den Überschuss mancher Enzyme mit der Existenz eines zusätzlichen Chromosoms in Verbindung zu bringen. Möglicherweise könnten biochemische Untersuchungen der betroffenen, endokrinen Organe zum Bei-

spiel zeigen, dass in - Übereinstimmung mit der Trisomie - ein oder mehrere Enzyme im Überschuss vorliegen. Solche Darstellungen lassen nicht nur erkennen, dass das zusätzliche Chromosom für mehrere Gene zuständig ist, sondern liefern ebenfalls einen Anhaltspunkt dafür, welche Gene sich auf dem Chromosom befinden (Warkany, 1960).

#### Down-Syndrom als komplexe Stoffwechselstörung auf dem Boden einer Trisomie

Armstrong (nach Warkany, 1960) legt nahe, dass das zusätzliche Chromosom bei Down-Patienten zu einer anderen Art von Stoffwechselerkrankung führt, als es die Forschungsergebnisse der vorangegangenen Jahre andeuteten. Den Untersuchungen solcher Stoffwechselstörungen lag die Vorstellung zugrunde, dass eine Enzym anomalie - von einem einzigen Gen determiniert - zahlreiche, mannigfaltige Symptome hervorrufen kann. Dahingehende Forschung zielte darauf ab, eine primäre, biochemische, krankhafte Veränderung zu entdecken, für die eine irgendwie geartete Berichtigung möglich ist.

Krankheitsbilder wie das Down-Syndrom, gekennzeichnet durch ein zusätzliches Chromosom, haben zur Folge, dass die bisher bekannten Gene von einer großen Menge zusätzlichen genetischen Materials ergänzt werden.

Quantitative Unterschiede innerhalb zahlreicher Enzymsysteme verursachen ein Stoffwechselungleichgewicht. In Anbetracht dieser Erkenntnis sollten solche Experimente von Erfolg gekrönt sein, die auf die Messung quantitativer Unterschiede in den verschiedenen Enzymsystemen betroffener Patienten abzielen. Man könne Patienten mit Down-Syndrom entweder Testsubstanzen verabreichen und Stoffwechselmetaboliten im Urin messen oder den Spiegel enzymatischer Systeme in verfügbaren Geweben analysieren. Alle bestätigten, positiven Ergebnisse sind in zweierlei Hinsicht von Nutzen:

1. Man gewinnt Information über die *chromosomale Lokalisation derjenigen Gene*, die Einfluss auf die untersuchten metabolischen oder enzymatischen Reaktionen haben.
2. Erkenntnisse über die Natur des Stoffwechselungleichgewichts bei Down-Patienten bieten möglicherweise Anhaltspunkte für eine partielle Linderung (Warkany, 1960).

### Trisomie als morphologisches Korrelat einer überreifen Eizelle oder einer gestörten Befruchtung

Sowohl E. Witschi (1952) als auch R. J. Blandau (Blandau and Young, 1939; Blandau, 1952) äußern die Vermutung, das zusätzliche Chromosom sei Ausdruck einer viel fundamentaleren Ursache, wie z. B. einer *überreifen Eizelle* oder einer *fehlerhaften Befruchtung*. Amphibien liefern Belege dafür, wie überreife Eier zu morphologischen Anomalien führen: Schäden in der Entstehung des Nervensystems, Verdoppelungen und Vervielfältigungen werden beobachtet. Die Arbeit an Säugetiereizellen ergibt eine beträchtlich steigende Zahl der Anomalien in der frühen Entwicklung der Zygote. Ferner konnte auf diese Weise gezeigt werden, dass verspätet befruchtete Eizellen nicht lebensfähig sind.

### Möglichkeit einer zytologischen Diagnose seit Entdeckung des Chromosoms $V_h$

G. A. Jervis (1953) betont die Bedeutung der bisherigen Erkenntnisse: *Sollte die Spezifität der Trisomie 21 für das Down-Syndrom gesichert sein, sei das klinische Verständnis für das Krankheitsbild um ein Vielfaches erweitert, da der Erkrankung eine exakte zytologische Diagnose zugrunde läge und sie nicht nur auf der Konstellation physischer Merkmale basiere*. Möglicherweise wird auf diese Art das alte Problem der „formes frustes“ gelöst, welches häufig in der medizinischen Literatur wiederkehrt. Vielleicht könne sogar das *nosologische Konzept über das Down-Syndrom ausgedehnt und auf andere Formen der geistigen Retardierung übertragen werden, die sich der bisherigen Klassifikation entzogen*.

### Auswirkungen dieser Entdeckung in Hinblick auf künftige Forschungsarbeit

Zuletzt unterstreicht J. Warkany, dass nun ein *Umdenken in der Medizin* notwendig sei und macht eine Reihe von Vorschlägen, die Ausdruck dieser Neuorientierung sind. Zukünftige Forschungsarbeit müsse beinhalten:

1. *Untersuchungen über den Mechanismus der Nondisjunction, die Auswirkungen einer Trisomie auf die Entwicklung, die Struktur und Funktion des zusätzlichen Chromosoms*



2. *Erforschung chromosomaler Anomalien bei den nächsten Verwandten von Down-Patienten, bei Patienten mit Mikrosymptomen, bei Zwillingen, Totgeburten und bei Personen mit Geburtsfehlern und geistiger Behinderung*
3. *Untersuchungen hinsichtlich der Auswirkungen des Alters auf zellulärer und chromosomaler Ebene und hinsichtlich möglicher physiologischer Veränderungen bei der Mutter, die zu einer Nondisjunction führen*
4. *Epidemiologische Studien über chromosomale Aberrationen und eine erneute Auswertung der Häufigkeit von Mikrosymptomen bei Verwandten*
5. *Untersuchungen darüber, wie chromosomale Anomalien in Form biochemischer, physiologischer und anatomischer Veränderungen zum Ausdruck kommen und*
6. *Die Entwicklung schneller Screeningverfahren für den klinischen Gebrauch*  
(Warkany, 1960)

## 6. Zusammenfassung

Das Down-Syndrom in seinem phänotypischem Erscheinungsbild ist schon seit mindestens 150 Jahren bekannt, möglicherweise existierten sogar bereits im Zeitalter der Jungsteinzeit die ersten Krankheitsfälle. Im 19. Jahrhundert besteht nur bedingtes Interesse, den verschiedenen Ursachen der geistigen Behinderung auf den Grund zu gehen. Vielmehr werden in dieser Zeit verschiedene Krankheitsbilder sehr ausführlich beschrieben, ätiologische Überlegungen hingegen werden nur vereinzelt angestellt.

J. L. H. Down war medizinischer Leiter eines Heimes für geistig Behinderte und stellte eine Ähnlichkeit zwischen seinen Patienten und bestimmten Menschenrassen fest. Mit dem Versuch einer Klassifikation nach ethnischen Gesichtspunkten im Jahre 1866 geschehen die ersten Überlegungen in Hinblick auf mögliche Ursachen des von ihm als *Mongolismus* beschriebenen Syndroms. Down sah das Krankheitsbild als Ausdruck einer Rückentwicklung. Dieser Rückfall auf eine niedrigere Entwicklungsstufe sei z. B. durch die Erkrankung der Eltern an Tuberkulose bedingt. So sah Down die Tuberkulose als eine mögliche und gleichzeitig auch erbliche Ursache der Degeneration, das Syndrom als Ausdruck dieser Rückentwicklung.

Jahrzehnte später (1911) vermutet man ursächlich eine prä- und postnatal gehemmte Entwicklung, so dass das Down-Syndrom als *Hemmungsmissbildung* angesehen wird. Gleichzeitig stellt man fest, dass insbesondere Mütter fortgeschrittenen Alters häufiger Kinder mit Down-Syndrom gebären. Als Erklärung dient eine Erschöpfung der Mütter aufgrund vorheriger Schwangerschaften, aufgrund von Infektionen (Tuberkulose, Syphilis) oder eine Veränderung bzw. Schädigung des elterlichen Keimplasmas z. B. wegen eines chronischen Alkoholkonsums.

Fallbeispiele und Ergebnisse der Zwillingsforschung lenken den Verdacht auf eine erbliche Ursache. In derselben Zeit (ca. 1931) erscheinen allerdings zahlreiche Gegenbeispiele, so dass die Erbllichkeit für unwahrscheinlich erklärt und eine unbekannte Schädigung der Keimzellen oder der befruchteten Eizelle angenommen wird. Der Zusammenhang mit dem mütterlichen Gebäralter wird ausdrücklich betont. Stammbaumd Forschungen und Erhebungen weisen auf eine mögliche familiäre und auch regionale Häufung hin, liefern aber in ätiologischer Hinsicht keine

neuen Erkenntnisse. Allerdings wird dabei klar, dass neben dem Vollbildes auch deutlich geringer ausgeprägte Formen des Down-Syndroms existieren und bestimmte Merkmale, wie sie für das Down-Syndrom als charakteristisch gelten, auch einzeln oder kombiniert mit einer familiären Häufung auftreten können. Zwischen 1932 und 1938 befassen sich verschiedene Forscher mit den endokrinen und vegetativen Verhältnissen. Als mögliche, aber nicht als überzeugend gewertete Ursachen werden endokrine Störungen während der Fetalzeit (zum Beispiel Schilddrüsenunterfunktion), eine Schädigung vegetativer Zentren im Zwischenhirn oder aber eine erbliche Störung des Hypophysen-Zwischenhirnsystems erwähnt. Bereits sehr früh stellen Forscher unabhängig voneinander fest, dass neben der klassischen und für das Down-Syndrom als typisch geltende Merkmale weitere Fehlbildungen auftreten. Man vermutet eine *embryologische Verwandtschaft* zwischen diesen und der Auffälligkeiten des Down-Syndroms. Da für diese Fehlbildungen Erbllichkeit anerkannt war, rückt die Frage nach Erbllichkeit und einem etwaigen Erbmodus des Down-Syndroms erneut ins Licht.

Eine andere Erklärung für die Entstehung morphologischer Auffälligkeiten versucht W. M. van der Scheer (1927) mit seiner Theorie des zu *engen Amnions*. Diese findet im weiteren Verlauf ebenso wenig Beachtung wie eine mögliche Schädigung des mütterlichen Keimplasmas durch chemische Antikonzeptiva.

Weitere Theorien, die dem Einfluss des mütterlichen Alters Rechnung tragen sollen, beziehen sich auf eine Funktionsstörung der Eierstöcke. Als Begründung für eine familiäre Häufung wird eine erbliche Funktionsanomalie der Eierstöcke postuliert. Eine Insuffizienz der Eierstöcke führt laut Geyer (1939) zu einer Plasmaschädigung der mütterlichen Eizellen, woraus eine Entwicklungshemmung und das Bild des Down-Syndroms resultieren. Geyer selbst hält eine Erbllichkeit für unwahrscheinlich.

Nachdem das Down-Syndrom durch das gemeinsame Auftreten bestimmter Merkmale gekennzeichnet ist und diese wiederum sowohl gehäuft bei Angehörigen Betroffener als auch einzeln in der Allgemeinbevölkerung vorkommen, vermutet man hinter der Erkrankung eine genetische Ursache. Ein Beispiel aus der Tierwelt stützt diese Vermutung und zeigt, dass eine genetische Ursache verschiedene morphologische Veränderungen mit wechselnder Expressivität bewirken kann. So

liegt diesem Beispiel ein einziger, rezessiver Erbfaktor zugrunde, der eine Entwicklungsstörung des Medullarrohres mit weitreichenden Konsequenzen für die zerebrale und körperliche Entwicklung hervorruft.

Vorschläge und Überlegungen (1932 bis 1939), das Down-Syndrom könne in einer Chromosomenaberration oder einer anderen Form einer chromosomalen Anomalie begründet sein, finden keine Beachtung. 1939 konnte das Mitwirken von Erbfaktoren weder ausgeschlossen werden, noch galt das Down-Syndrom als Erb-leiden.

Fanconi (1939) schlägt als Ursache eine semiletale (nicht fortpflanzungsfähige) Mutation vor, vermutet eine mit dem mütterlichen Gebäralter steigende Mutationsrate und erklärt eine familiäre Häufung mit einer familiär erhöhten Mutationsbereitschaft. Eine andere Erklärung für den Zusammenhang zwischen dem mütterlichen Alter und der Inzidenz des Down-Syndroms liefert Schröder, indem er dem Uterus mit zunehmendem Alter die Fähigkeit abspricht, kranke Feten auszustoßen.

Knapp 10 Jahre später verweist Ingalls (1947) auf Tierexperimente, die Auswirkungen exogener Faktoren in einer bestimmten, vulnerablen Entwicklungsphase veranschaulichen. Anhand von klinischen und epidemiologischen Daten versucht er, dies auf die bisherigen Erkenntnisse über die Ätiologie des Down-Syndroms zu übertragen und Parallelen aufzuzeigen. Er vermutet die eigentliche Ursache in der Wirkung exogener Faktoren auf normale Keimzellen.

1956 datiert McKeown den Entstehungszeitpunkt für die klassischen Merkmale des Down-Syndroms auf die ersten Gestationswochen. Als möglichen exogenen Faktor schlägt er zum Beispiel einen misslungenen Abtreibungsversuch vor, der den Fötus selbst oder dessen Blutversorgung beeinträchtigt.

1959, mehr als 20 Jahren nachdem Waardenburg (1932) auf die Möglichkeit einer Chromosomenaberration hinwies, entdecken Lejeune und seine Mitarbeiter ein zusätzliches Chromosom im Karyogramm von Down-Patienten, so dass anstelle der 46 Chromosomen 47 Chromosomen vorliegen und dem Down-Syndrom eine Trisomie zugrunde liegt.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Allen, G. (1974). Aetiology of Down's Syndrome inferred by Waardenburg in 1932. *Nature* 250: 436-437
2. Allen, G., and Baroff, G. S. (1956). Mongoloid Twins and Their Siblings. *Acta genet. et statist. med.* 5: 294
3. Angioni, G. (1936). Contricuto alla conoscenza dei reperti anatomico-patologici del mongolismo. *Endocrin. et Pat. Costit.* 11: 273-288
4. Bauer, A. (1931). Über die Ätiologie des Mongolismus anhand der bisherigen Ergebnisse der Zwillingsforschung. *Archiv für Kinderheilkunde* 90: 169-180
5. Berg, J. M. (2003). Down Syndrome Before Down: A Postscript. *Am. J. Med. Genet.* 116A: 97-98
6. Berg, J. M., und Korossy, M. (2001). Down Syndrome Before Down: A Retrospect. *Am. J. Med. Genet.* 102: 205-211
7. Blandau, R. J. (1952). The Female Factor in Fertility and Infertility; Effects of Delayed Fertilization on the Development of the Pronuclei in Rat Ova. *Fertil. and Steril.* 3: 349
8. Blandau, R. J., and Young, W. C. (1939). The Effects of Delayed Fertilization on the Development of the Guinea Pig Ovum. *Am. J. Anat.* 64: 303
9. Bleyer, A. (1934). Indications that mongoloid imbecility is a gametic mutation of degressive type. *Amer. J. Dis. Childr.* 47: 342-348
10. Bonnevie, K. (1935). Vererbare Missbildungen und Bewegungsstörungen auf embryonale Gehirnanomalien zurückführbar. *Erbarzt* 2: 145
11. Böök, J. A. (1959). Chromosomal variations in man and their clinical significance. *Acta Soc. Med. Upsal.* (sous presse, 1959)
12. Böök, J. A., and Reed, S. C. (1950). Empiric risk figures in mongolism. *J. Amer. Med. Ass.* 143: 730-732
13. Braithwaite, J. V. C. (1926). The relation of hypertelorism to mongolism; with description of a case. *Arch. Dis. Childh.* 1: 369-372
14. Brisard, C. (1934). Un cas de déformation congénitale du type mongolien des phalanges des deux auriculaires. *Ann. Méd. Lég. etc.* 14: 897-899
15. Burke, B. S., Beal, V. A., Kirkwood, S. B., and Stuart, H. C. (1943). *Am. J. Obst. and Gynec.* 46: 38

16. Carter, K. C. (2002). Early conjectures that Down Syndrome is caused by chromosomal nondisjunction. *Bull. Hist. Med.* 76(3): 528-563
17. Chand, A. (1932). A case of Mongolism in India. *Brit. J. Childr. Dis.* 29: 201-205
18. Chu, E. H. Y., and Giles, N. H. (1959). Human Chromosome Complements in Normal Somatic Cells in Culture. *Am. J. Human Genet.* 11: 63
19. Comby, J. (1927). Nouvelles observations de mongolisme. *Arch. Méd. Enf.* 30: 5-25
20. Cook, L. C. (1936). Amyoplasia congenita associated with mongolism. *Arch. Diss. Childh.* 11: 261-270
21. Cranefield, P. F. (1966). Historical perspectives. In: Philips I., editor. *Prevention and treatment of mental retardation.* New York: Basic Books Inc. S. 3-14
22. Czarnetzki, A. (1980). A possible trisomy 21 from the late Hallstatt period. Abstract in *Papers on Paleopathology presented at 3<sup>rd</sup> European Members Meeting of the Paleopathology Association.* Caen, France, Sept. 1980. S. C6.
23. Down, J. L. H. (1866). Observations on an Ethnic Classification of Idiots. In: *London Hospital Reports* 3: 259-262
24. Doxiades, L., und Portius, W. (1938). Zur Ätiologie des Mongolismus unter besonderer Berücksichtigung der Sippenbefunde. *Z. menschl. Vererb.-u. Konstit.lehre* 21: 384-446
25. Dunlap, J. E. (1933). Mongoloid idiocy in a negro infant. *J. Pediatr. (Am.)* 2: 615-616
26. Edelhaus, M. (1932). Alcune considerazioni su 23 casi di idiozia mongoloide. *Boll. Soc. ital. Pediatr.* 1: 305-306
27. Elschnig, A. (1932). Starbildung bei mongoloider Idiotie. *Med. Klein.* 1: 217
28. Fanconi, G. (1939). Die Mutationstheorie des Mongolismus (M). *Schweiz. med. Wschr.* 2: 995-996
29. Ford, C. E., Jones, K. W., Miller, O. J., Mittwoch, U., Penrose, L. S., Ridler, M., and Shapiro, A. (1959). The chromosomes in a patient showing both mongolism and the Klinefelter syndrome. *Lancet* 1: 709-710
30. Ford., C. E., Jacobs, P. A., Lajtha, L. G. (1958). Human Somatic Chromosomes. *Nature, London* 181: 1565

31. Galant, J. S. (1926). Der Mongolismus. Die mongoloide Idiotie, das Mongoloid, das Pseudomongoloid, mongolischer und Kalmückentypus. *Fschr. Med.* 44: 805-807
32. Geyer, H. (1937). Die rassenhygienische Bedeutung der Keimschädigung mit besonderer Berücksichtigung der mongoloiden Idiotie. *Dtsch. Ärzteblatt* 2: 115-117
33. Geyer, H. (1939). Zur Ätiologie der Mongoloiden Idiotie. Georg Thieme Verlag, Leipzig
34. Gordon, M. B. (1930). Morphological changes in the endocrine glands in Mongolian idiocy with report of two cases. *Endocrinology (Am.)* 14: 1-6
35. Hanhart, E. (1944). Neue familiäre Fälle von mongoloidem Schwachsinn als Beweis für die Mitwirkung von Erbfaktoren. *Arch. Klaus-Stift. Vererb. Forsch.* 19: 549-550
36. Hanhart, E. (1959). Communication faite à la Soc. Suisse Génétique, Zurich, 6-7 Juin, 1959. Voir Klein, D. (1959). *J. Génét. Hum.* 8: 79-81
37. Hart, E. B., McCollum, E. V., Steenbock, H., and Humphrey, G. (1911). *Research Bulletin* 17. Wisconsin Agricultural Experiment Station
38. Hellsten, H. (1936). Über das Vorkommen der mongoloiden Idiotie, sowie ein Beitrag zur Kasuistik der mongoloiden Zwillinge. *M Schr. Kinderk.* 66: 400-405
39. Herrmann, C. (1917). *Arch. Pediatr. (Am.)* 34: 494
40. Hertwig, P. (1942). *Allgemeine Erblehre* 3. Teil. Erbpathologie 6: 1-31
41. Hother, S. (1910). Der infantile Mongolismus und die Tuberkulose. *Zeitschrift für die Erbforschung und Behandlung des jugendlichen Schwachsinn* 4: 45-60
42. Hungerford, D. A., Donnelly, A. J., Nowell, P. C., and Beck, S. (1959). The Chromosome Constitution of a Human Phenotypic Intersex. *Am. J. Human Genet.* 11: 215
43. Ingalls, T. H. (1947). Etiology of Mongolism - Epidemiologic and Teratologic Implications. *Am. J. Dis. Childr.* 74: 147-165
44. Jacobs, P. A., Baikie, A. G., Court Brown, W. M., and Strong, J. A. (1959). The somatic chromosome in mongolism. *Lancet* 1: 710
45. Jaensch, A. (1933). *Mongoloide Idiotie und innere Sekretion*. Diss. Hamburg

46. Jakob, A. (1927). Über das pathologisch-anatomische Bild der mongoloïden Idiotie. Jahresversammlung des Deutschen Vereins für Psychiatrie Wien. Sitzung vom 13.-14.09.1927
47. Jenkins, R. L. (1931). Small head size associated with mental defect. Psychol. Clin. (Am.) 20: 193-204
48. Jervis, G. A. (1953). A Note on the Etiology of Mongolism. Quart. Rev. Pediat. 8: 126
49. Johnson, W. J. (1936). Multiple incidence of mongolism in the same family. Amer. J. Psychiatry 93: 533-538
50. Juarros, C. (1934). Heredolues und genitale Erschöpfung der Eltern als Ursache des Mongolismus (54 Fälle). Arch. Espan. Pediatr. 18: 705-727
51. Kellner, H. (1913). Die Mongoloïde Idiotie. Münch. Med. Wochenschr. 14: 746-748
52. Klein, D. (1959). Le questionnaire génétique - le pronostic génétique dans le mongolisme. J. Génét. Hum. 8: 218-220
53. Kranz, H. (1937/ 38). Drei Jahre Erbforschung über den angeborenen Schwachsinn (1935-1937). Erbpathologie 1: 281-322
54. Lejeune, J., Gautier, M., et Turpin, R. (1959). Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. C. r. séances Acad. Sci. 248: 1721-1722
55. Lejeune, J., Turpin, R., et Gautier, M. (1959). Le mongolisme. Premier exemple d'aberration autosomique humaine. Ann. Génét. 1: 41
56. Lenz, F. (1912). Kritische Besprechungen und Referate. Archiv für Rassen- und Gesellschaftsbiologie 12: 785
57. Levi, S. (1936). Studio sulla morfologia cerebrale nella idiozia mongoloïde. Riv. Clin. Pediatr. 34: 769-838
58. Levi, S. (1951). Nature and Origin of Mongolism. Riv. Clin. Pediatr. 39: 171
59. Macklin, M. T. (1929). Mongolian idiocy: The manner of its inheritance. Amer. J. med. Sci. 178: 315-337
60. Mall, F. P. (1908). J. Morphol. 19: 1
61. Malz, W. (1937). Ein Beitrag zur Frage der mongoloïden Idiotie. Gibt es einen latenten Mongolismus? Mschr. Kinderhk. 70: 376-380



62. Martinelli, A. (1930). Considerazioni su due casi di mongolismo. *Lattante* 1: 475-478
63. Mascanzoni, G. (1930). Mongolismo o idiozia mongoloide. *Prat. Pediatr.* 8: 435-437
64. McKeown, T. (1956). Maternal age and birth order as indices of environmental influence. *Am. J. Human Genet.* 8: 8-19
65. Mende, I. (1926). Über eine Familie hereditär degenerativer Taubstummer mit mongoloidem Einschlag und teilweisem Leukismus der Haut und Haare. *Arch. Kinderhk.* 79: 214-222
66. Merlini, F. (1933). Contributo allo studio del mongolidismo. *Note Psichiatr.* 62: 369-377
67. Mintz, B. (1959). Continuity of the Female Germ Cell Life From Embryo to Adult. *Arch. anat. micr. et morph. exper.* (in press, 1959)
68. Mintz, B., and Russell, E. S. (1957). Gene-induced Embryological Modifications of Primordial Germ Cells in the Mouse. *J. Exper. Zool.* 134: 207
69. Mitchell, A. G., and Cook, W. C. (1932). Mongolism in the negro. *J. Amer. Med. Assoc.* 99: 2105-2106
70. Orefice, E. (1932). Contributo allo studio del mongolismo. *Boll. Soc. ital. Pediatr.* 1: 177-178
71. Orel, H. (1927). Zur Klinik der mongoloiden Idiotie. *Z. Kinderhk.* 44: 449-472
72. Orel, H. (1931). Mongolismus bei Zwillingskindern. *Z. Kinderhk.* 51: 31-38
73. Panse, F. (1938). Chorea Huntington. *Fortschr. Erbpath. usw.* 2: 40
74. Parenti, N. (1937). Contributo clinico-biologico sul mongolismo. *Ops. Psichiatr.* 5: 111-124
75. Paulsen, J. (1924). Kasuistische Beiträge zur Vererbungslehre. *Archiv für Rassen- und Gesellschaftsbiologie* 16: 304-308
76. Pennacchietti, M. (1932). Idiotie mongolienne et hyperthyreoidisme. *Rev. Neur. (Fr.)* 39: 276-288
77. Penrose, L. S. (1954). Observations on the Etiology of mongolism. *Lancet.* 2: 505-509
78. Penrose, L. S. (1954). *The Biology of Mental Defect.* London, Sidgwick and Jackson, Ltd.

79. Piana, G. A. (1936). Orientamenti neurovegetativi in bambini affetti da mongolismo. *Clin. Pediatr.* 18: 613-631
80. Pichler, L., und Tremel, F. (1926). Das Intelligenzprofil des Mongoloiden. *Eos (Ö.)* 18: 146-155
81. Portius, W. (1937). Beitrag zur Frage der Erbllichkeit der Vierfingerfurche. *Z. Morph. u. Anthrop.* 36: 382-392
82. Portius, W. (1938). Mongolismus. *Erbpathologie* 2: 281-320
83. Portius, W. (1941). Mongolismus. *Erbpathologie* 5: 194-212
84. Puck, T. T., Cieciura, S. J., and Robinson, A. (1958). Genetics of Somatic Mammalian Cells. 3. Long-Term Cultivation of Euploid Cells From Human and Animal Subjects. *J. Exper. Med.* 108: 945
85. Rambar, A. C. (1935). Mongoloid imbecility in the negro. *Arch. Pediatr. (Am.)* 52: 58-60
86. Rittmeister, J. F. (1936). Über die Affenfurche (Vierfingerfurche) mit besonderer Berücksichtigung der Mikrodegeneration und des Problems des Mongolismus. *Z. Anat.* 106: 276-314
87. Rosanoff, A. J., and Handy, L. M. (1934). Etiology of mongolism with special reference to its occurrence in twins. *Amer. J. Dis. Childr.* 48: 764-779
88. Rynders, J. E., and Pueschel, S. M. (1982). History of Down syndrome. In: Pueschel, S. M., Rynders, J. E., editors. *Down syndrome: Advances in biomedicine and the behavioral sciences*. Cambridge, MA: The Ware Press. S. 3-9
89. Schachter, M. (1936). Un cas d'imbécillité mongolienne; rôle probable des tentatives d'avertement avec reflexions sur l'état actuel du problème du mongolisme. *Rev. franc. Pédiatr.* 12: 551-560
90. Scheer, W. M. v. d. (1927). Beiträge zur Kenntnis der mongoloiden Mißbildung (Mongolismus). Berlin. S. Karger
91. Schinzel, A. (2006). Klinische Beispiele von Chromosomenaberrationen. In: Murken, J., Grimm, T., Holinski-Feder, E. (Hrsg.). *Taschenlehrbuch Humangenetik*. Stuttgart, New York: Thieme Verlag, 7. Auflage
92. Schröder, H. (1937). Die Sippschaft der mongoloiden Idiotie. *Z. Neur.* 160: 73-154
93. Schröder, H. (1938). Haben gynäkologische Erkrankungen eine Bedeutung für die Genese des Mongolismus? *Z. Neur.* 163: 390-396

94. Schröder, H. (1940). Zur Frage der ovariellen Insuffizienz bei Mongoloidenmüttern. *Z. Neur.* 170: 148
95. Schulz, B. (1931). Zur Genealogie des Mongolismus. *Z. Neur.* 134: 268-324
96. Shuttleworth, G. E. (1909). *Brit. Med. J.* 2: 661-665
97. Siegert, F. (1911). Der Mongolismus. *Ergebnisse der neueren Medizin und Kinderheilkunde* 6: 565-600
98. Stefko, W., et Ivanowa, L. (1935). L'anatomie et la pathologie du mongoloidisme. *Bull. Soc. roum. Neur. etc.* 16: 57-79
99. Steinen, R. v. d. (1927). Schicksale und Charakteristik mongoloider Kinder. *M Schr. Kinderhk.* 35: 495-504
100. Stockard, C. R. (1909). *Am. J. Obst.* 59: 582
101. Stockard, C. R. (1910). *Am. J. Anat.* 10: 369
102. Stockard, C. R. (1912). An Experimental Study of Racial Degeneration in Mammals treated with Alcohol. *Arch. Int. Med.* 10: 369
103. Stockard, C. R. (1913). *Proc. New York Path. Soc.* 13: 83
104. Stoeltzner, W. (1935). Der Mongolismus vor und nach dem Weltkriege. *Med. Klein.* 1: 201-202
105. Stratford, B. (1996). In the beginning. In: Stratford, B., Gunn, P., editors. *New approaches to Down syndrome.* London: Cassell. S. 3-11
106. Sweet, L. K. (1934). Mongoloid imbecility in the Mongolian races. Report of two cases in Chinese children. *J. Pediatr. (Am.)* 5: 352-358
107. The cause of Mongolism (1933). *Eugen. Rev.* 23: 333-334
108. Tumpeer, I. H. (1939). The ease of erring in the diagnosis of mongolism from premedical portraits. *Society for the Social History of Medicine Bull.* 5: 88-104
109. Turpin, R., Caratzali, A., and Rogier, H. (1937). Etude étiologique de 104 cas de mongolisme et considérations sur la pathogénie de cette maladie. 1<sup>er</sup> Congr. Latin d' Eugénique. Paris, Masson
110. Turpin, R., Lejeune, J., and Gautier, M. (1959). Les chromosomes humains en culture de tissus. *Compt. rend. Acad. Sc.* 248: 602
111. Vaillant, E. (1934). Beitrag zum Krankheitsbild der mongoloiden Idiotie. *Diss. Berlin* 1934

112. Verga, P. (1928). Ricerche anatomo-patologiche sull' encefalo e le ghiandole a secrezione interna in un caso di idiozia mongoloide. *Pediatria (Riv.)* 36: 1261-1289
113. Villaverde, J. M. de (1931). Les lésions cérébelleuses dans l' idiotie mongoloïdes et quelques considérations sur la pathologie du cervelet. *Trav. Labor. Rech. biol. Univ. Madr.* 27: 111-149
114. Warkany, J. (1960). Etiology of Mongolism. *J. Pediat.* 56: 412-417
115. Warkany, J. and Nelson, R. C. (1940). *Science* 92: 383
116. Warner, R. (1949). Mongolism in One of Twin and in Another Sibling. *Am. J. Dis. Childr.* 79: 573
117. Weinberg, W. (1920). Über die Frage der Minderwertigkeit der Erstgeborenen. *Archiv für Rassen- und Gesellschaftsbiologie* 12: 193-195
118. Weygandt, W. (1927). Zur Pathologie des Mongolismus. *Vereinigg. D. nordwestdtsh. Psychiater u. Neurol., Lübeck, Sitzung vom 22.-23.10.1927*
119. Weygandt, W. (1937). Ist mongoloide Entartung eine Erbkrankheit? *Psychiatr.-neur. Wschr.* 1937: 355-359, 368-372
120. Wile, I. S., and Orgel, S. Z. (1928). A genetic study of mongolism. *Med. Journ. A. Rec. (Am.)* 127: 431-434
121. Witschi, E. (1952). Overripeness of the Egg as Cause of Twinning and Teratogenesis. *Review, Cancer Res.* 12: 763
122. Zellweger, H. (1977). Down syndrome. In: Vinken P. J., Bruyn, G. W., editors. *Handbook of clinical neurology-congenital malformations of the brain and skull, Part II. Vol. 31.* Amsterdam: Elsevier/ North-Holland Biomedical Press. S. 367-471

## **Dank sei**

- Herrn Prof. Dr. med. T. Grimm für die freundliche Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung der vorliegenden Arbeit.
- Herrn Prof. Dr. med. H. Höhn für die Übernahme des Korreferats.

# Lebenslauf

## Persönliche Daten:

Name: Petra, Anna Sanftl  
Geburtsdatum: 18.12.1979  
Geburtsort: Rosenheim  
Familienstand: ledig  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Adresse: Sanderglaxisstraße 1  
97072 Würzburg

## Schulausbildung:

1986 - 1990 Grundschule Rosenheim-Aising  
1990 - 1999 Ignaz-Günther-Gymnasium Rosenheim  
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

## Studium:

SS 2000 - SS 2006 Studium der Medizin an der Bayerischen  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
3`2002 Ärztliche Vorprüfung  
3`2003 1.Teil der Ärztlichen Prüfung  
4`2005 2.Teil der Ärztlichen Prüfung  
6`2006 3.Teil der Ärztlichen Prüfung  
6`2006 Approbation zur Ärztin

Würzburg, September 2006

Petra Sanftl