

Aus der Psychiatrisch-Neurologischen Universitätsklinik Wien (Vorstand: Prof. Dr. H. HOFF), der I. Medizinischen Universitätsklinik Wien (suppliegender Leiter: Prof. Dr. H. JESSERER) und der II. Universitäts-Hautklinik Wien (Vorstand: Prof. Dr. A. WIEDMANN)

**Über ein familiäres Krankheitsbild mit seltener
neurologischer Symptomenkombination, Oligophrenie,
Demenz, multiplen Ulcerationen der Haut,
Splénomegalie und Aminosäurestoffwechselstörung**

Von

**J. BRUCK, F. GERSTENBRAND, P. PROSENZ, R. SANTLER
B. SCHOBEL und F. WEWALKA**

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 7. August 1963)

I. Biochemisch-genetische Einführung

Die Verfeinerung und Neuentwicklung biochemischer Methoden und die Vertiefung der Erkenntnisse in der Humangenetik in den letzten Decennien haben die klinische Bedeutung angeborener Stoffwechselfehler in ein neues Licht gerückt. Beide genannten Disziplinen führten zu einer Erweiterung des Begriffes der erblichen Stoffwechselkrankheiten und lieferten nicht nur theoretische Einsichten in biochemisch-genetische Relationen, sondern ermöglichten auch die symptomatische Therapie einer Reihe dieser Krankheiten. Ferner wurden durch die Erweiterung des Konzeptes beider jetzt als Molekulargenetik vereinigten Disziplinen eine Reihe relativ häufiger, bisher ätiologisch ungeklärter Systemerkrankungen — genannt seien etwa die neuromuskulären Systemerkrankungen und die Lipoidosen — zum Objekt intensiver biochemisch-genetisch orientierter Forschung.

Die an bestimmte konstante Stellen der Chromosomen gebundenen Gene stellen spezifisch strukturierte Makromoleküle vom Desoxy-Ribonucleinsäuretyp dar. Es bestehen bereits experimentell belegbare Beweise, daß einzelne Genorte das materielle Äquivalent des genetischen Potentials eines bestimmten Merkmales darstellen. Jene Genorte liefern dabei die Information über die molekulare Struktur und spezifische Funktion eines Enzyms oder eines anderen Proteins.

Nach der „Ein-Gen-ein-Enzym“-Theorie stellt für jede Stufe einer biologischen Reaktionskette ein bestimmtes Gen ein bestimmtes Ferment zur Verfügung. Gene und Fermente prägen aus der Sicht dieses

Konzeptes in ihrer Gesamtheit und der Vielfalt ihrer Wechselwirkungen untereinander und mit der Umwelt das Erscheinungsbild, den Phänotypus.

Gene stellen stabile Einheiten dar, deren Konstanz die Vererbung der Merkmale im Laufe der Generationen gewährleistet.

Es besteht jedoch die Möglichkeit der sprunghaften Änderung eines Merkmales durch die spontane oder experimentelle *Mutation*. Dabei kann wahrscheinlich schon eine geringfügige Änderung der Molekularstruktur zu einem Verlust der Fähigkeit des Gens zur Bildung eines bestimmten Fermentes führen. Darüber hinaus können Anomalien der Chromosomenzahl und -struktur sowie Mosaikbildungen auftreten und zu verschiedenen Krankheitsbildern führen.

Schon 1908 hatte GARROD die Vorstellung entwickelt, daß bei den sogenannten inborn errors of metabolism der kettenförmige Ablauf metabolischer Vorgänge durch das Fehlen eines Kettengliedes gestört sei, wobei einerseits das Auftreten unphysiologischer Substanzen, andererseits eine Anhäufung physiologischer Intermediärprodukte zu krankhaften Symptomen führen könne. Diese Hypothese konnte bei einer Reihe von Stoffwechselfehlern experimentell bestätigt werden.

Als Beispiel seien die klinischen Syndrome der Oligophrenia phenylpyruvica, der Tyrosinosis, des Albinismus und der Alkaptonurie genannt. Alle diese Krankheitsbilder werden durch Störungen im Aufbau oder Abbau von Tyrosin hervorgerufen.

Die methodisch korrekte Aufklärung einer angeborenen Stoffwechselkrankheit stößt allerdings auf beträchtliche Schwierigkeiten. Es müssen einerseits eine möglichst exakte und weitgehende erbbiologische Analyse inklusive Heterocygotenteste durchgeführt und andererseits eine Aufklärung der Art der biochemischen Störung angestrebt werden.

Bei diesen biochemischen Untersuchungen gelingt es häufig, eine quantitativ veränderte Ausscheidung physiologischer Substanzen im Harn oder eine Ausscheidung mehrerer Abbauprodukte oder pathologischer Zwischenstufen festzustellen. Bei einzelnen Störungen sind auch Plasmaproteine oder andere Proteine wie Hämoglobin verändert. Damit ist noch nichts über die Stelle des genetischen Blockes ausgesagt. Wenn es erst einmal gelungen ist, den genetischen Block bei einer erblichen Stoffwechselkrankheit zu identifizieren, öffnet sich unter Umständen der Weg zu einer kausalen therapeutischen Beeinflussung des Krankheitsbildes. Bisher sind jedoch nur wenige Stoffwechselstörungen in allen Details aufgeklärt.

II. Klinische Beobachtungen

An der II. Universitäts-Hautklinik Wien, der Universitäts-Nervenklinik Wien und der I. Medizinischen Universitätsklinik Wien kam das

Brüderpaar Friedrich und Karl M. zur Aufnahme. Das pathogenetisch unklare, offenbar familiäre Krankheitsbild sowie die Tatsache, daß die vorhandenen zahlreichen Symptome nicht in Übereinstimmung mit einem bekannten Syndrom zu bringen waren, veranlaßte eine genauere klinische Untersuchung.

Bei beiden Fällen sind allerdings bisher nicht alle zur Aufklärung einer familiären Stoffwechselkrankheit gestellten Forderungen erfüllt worden. Unsere Mitteilung ist daher eine vorwiegend klinische Analyse. Die bisher erhobenen Stoffwechselbefunde ermöglichen aber bereits eine Unterscheidung des nachfolgend beschriebenen Syndroms von Krankheitsbildern, die ähnliche klinische Symptome oder ebenfalls eine Aminosäurestoffwechselstörung aufweisen.

Fallbeschreibung

Zunächst sei eine Schilderung des Krankheitsverlaufes sowie anschließend eine Beschreibung der klinischen Untersuchungsbefunde gegeben.

Fall 1. Bei Friedrich M., 32 Jahre alt, besteht seit der normal verlaufenen Geburt eine mäßiggradige Ichthyose. Er lernte als Kind etwas verspätet gehen und seine Sprachentwicklung war verzögert. Patient kam nur bis zur 4. Volksschulklasse. Im 8. Lebensjahr traten kleine, meist durch Schuhdruck bedingte Geschwüre auf, die eine geringe Heilungstendenz zeigten. Seit dem 14. Lebensjahr bemerkt Patient eine zunehmende Atrophie der Wadenmuskulatur und eine Schwäche zunächst mehr in den peronealen Muskeln. Seither persistieren an den Unterschenkeln bis zu handtellergroße Ulcera, die sich bei geringster Heilungstendenz immer wieder schubartig verschlechtern. Gleichzeitig kam es zur Ausbildung einer Spitzfußstellung beiderseits, die seit dem 22. Lebensjahr so ausgeprägt ist, daß der Patient nur mehr auf den Zehenballen gehen kann. Seit dem 25. Lebensjahr beginnen Atrophien auch an den oberen Extremitäten und es entwickeln sich schwerere Hautveränderungen im Sinne chronisch rezidivierender Ekzeme.

Außerdem stellte sich eine zunehmende Sensibilitätsstörung in allen Extremitäten ein, besonders deutlich an den Beinen. Sie betraf zunächst die distalen Anteile und stieg langsam strumpfförmig bis zum Knie auf. Schließlich erfaßte sie auch beide Hände vornehmlich im ulnaren Bereich. Weiter muß erwähnt werden, daß in den letzten Jahren eine zunehmende Steigerung der bei vorherigen Untersuchungen nachgewiesenermaßen fehlenden Reflexen sowohl an den oberen als auch an den unteren Extremitäten aufgetreten ist.

Bei der klinischen Untersuchung bietet Friedrich M. eine Reihe degenerativer Stigmata und einen mongoloiden Habitus. Es bestehen ein Epicantus, eine Schiefnase, abstehende verbildete Ohren, plumpe kurze Mittelhände und Phalangen. Uhrglasnägel, eine Mikroglossie und eine Überstreckbarkeit der Gelenke (Abb. 1). Die Körperbehaarung ist übermäßig stark.

An abnormen *internen* Befunden findet sich eine deutlich diffus vergrößerte Schilddrüse. Pulmo: außer trockenen Rasselgeräuschen unauffällig. Cor normal groß, quergelagert mit etwas seichter Taille. Herztöne leise. RR 115/80. Hepar 2 QF unter dem Rippenbogen palpabel, geringgradig induriert. Lien 3 QF den Rippenbogen überragend, keine pathologische Resistenz palpabel. Bei weiteren Untersuchungen fanden sich im Thoraxröntgen pleurodiaphragmale Adhäsionen links.

ein etwas plumpes Herz mit kräftiger Rundung der Ventrikelbögen und seichter Taille. Das EKG ergab keinen pathologischen Befund. Die Röntgenuntersuchung des Magen-Darmtraktes bietet Zeichen für eine Dystonie des Bulbus duodeni und für einen Reizzustand im tieferen Dünndarm.

Neurologisch ist im Bereich der Hirnnerven kein pathologischer Befund erhebbar. Die Augenmotorik ist intakt, die Pupillen sind gering nach nasal dezentriert und träge auf Licht und Konvergenz reagierend. Die Fundi sind unauffällig.



Abb. 1. Patient Friedrich M., 32 Jahre, links, Patient Karl M., 34 Jahre, rechts. Formale Anomalien, mongoloide Züge

An den oberen Extremitäten ist neben den beschriebenen trophischen Veränderungen der Haut eine mäßige Atrophie im Bereich der kleinen Handmuskulatur, geringer auch an den Unterarmen, mit leichter Kraftreduktion nachweisbar. BSR und TSR sowie RPR sind allerdings lebhaft auslösbar. Sichere Pyramidenzeichen sind nicht vorhanden. Die Bauchdecken- und Cremasterreflexe sind sehr schwach und seitengleich auslösbar.

An den unteren Extremitäten bestehen ausgeprägte Atrophien der Wadenmuskulatur und der kleinen Fußmuskulatur, geringer auch der Oberschenkelmuskulatur, so daß der Aspekt von Storchbeinen gegeben ist. Die Füße sind dabei in extremer Spitzfußstellung fixiert (Abb. 2). Die Bewegungen im Kniegelenk erfolgen mit leicht reduzierter Kraft, die Bewegungen im Sprunggelenk, soweit nicht arthrogen fixiert, sowie in den Zehen mit deutlich reduzierter Kraft. Dabei finden sich gesteigerte Patellar- und Achillessehnenreflexe und als Pyramidenzeichen Babinski und Chaddock angedeutet positiv. Die Sensibilität zeigt eine Störung für alle Qualitäten an der oberen Extremität von distal bis zur Mitte des Unterarmes reichend mit ulnarer Betonung, an den unteren Extremitäten ab der Mitte des Unterschenkels mit distaler und peronealer Intensivierung. Darüber hinaus findet sich eine leichte Störung der Lageempfindung und Vibration, an den Beinen stärker ausgeprägt als im Bereich der Arme, was auf eine Läsion der Hinterstränge hinweist. Hirnpathologische Zeichen im Sinne von cerebellaren, frontalen oder parietalen Ausfällen sind nicht festzustellen.

*Psychisch*¹ handelt es sich bei Friedrich M. um eine undifferenzierte primitive Persönlichkeit mit Zeichen deutlicher intellektueller Unterbegabung. Es besteht ein Intelligenzquotient von 80, was als Unterbegabung im Sinne einer leichten Debilität aufzufassen ist. Bei den Demenzuntersuchungen ergaben sich Demenzerscheinungen leichten Grades und eine entsprechende Hirnleistungsschwäche. In den Projektionstests ergab sich ein — wie schon erwähnt — undifferenziertes Bild, das eine Fülle neurotischer Persönlichkeitsreaktionen, überwiegend im Sinne von Veränderungsmechanismen zeigt. Daneben war jedoch auch hier auf Grund einer deutlich erhöhten Perseveration und Stereotypie sowie einer Verlangsamung ein leichtes organisches Syndrom, am ehesten im Sinne von OBERHOLZER objektivierbar.

Dermatologisch findet man außer den schon erwähnten Veränderungen in weitgehender Übereinstimmung mit dem Bruder eine leichte Seborrhoe des Gesichtes und des Capillitiums. Das Integument der oberen und unteren Extremitäten und zwar fast ausschließlich der Streckseiten zeigt eine mäßige Ichthyosis mit ekzematösen Veränderungen. Die Haut des Handrückens ist atrophisch und livid verfärbt und läßt sich zigarettenpapierartig fälteln. Die Nägel zeigen Uhrglasform und fallen durch den bläulichen Farbton auf. Die Handflächen sowie die Fußsohlen zeigen während der Untersuchung eine beträchtliche Hyperhidrosis und sind stärker verhornt als der Norm entsprechend, wobei die umschriebenen Hyperkeratosen an den Zehenballen wohl als Reaktion auf die abnorme Belastung durch die Spitzfußstellung aufzufassen sind.

An den Unterschenkeln und zwar nahezu genau die distale Hälfte einnehmend, findet man die Haut, die gesamte Circumferenz umfassend, narbig-atrophisch verändert.

Die Haut kann an vielen Stellen, wenn auch nicht ideal, von der Unterlage abgehoben werden. Eine wesentliche und tieferreichende Gewebsverhärtung oder Verwachsung, wie man sie z. B. im Rahmen des postthrombotischen Syndroms häufig zu sehen bekommt, ist nicht nachweisbar. Die eben beschriebenen Merkmale reichen auf der Beugeseite fast bis zur Ferse und auf der Streckseite nahe an die Zehen heran.

Innerhalb dieser narbig-atrophischen Bezirke findet man multiple Ulcerationen von Stecknadel- bis Kinderhandtellergröße, wobei die größeren durch das Zusammenfließen kleinerer entstanden sind und sich durch eine polycyclische Begrenzung auszeichnen. Die Geschwüre bevorzugen mehr die ulnare Seite, sind größtenteils flach, vereinzelt aber auch echthymaartig tief. Um dieselben, aber auch völlig unabhängig davon, sind noch Zeichen älterer und frischerer Blutungsherde nachweisbar, während vorwiegend an der Außenseite der Vorfüße multiple,

¹ Die psychologische Testuntersuchung wurde von Herrn Dr. R. QUATEM vom Psychologischen Laboratorium der Psychiatrisch-Neurologischen Universitätsklinik Wien durchgeführt, wofür ihm gedankt wird.



Abb. 2. Patient Friedrich M., Atrophie der Unterschenkelmuskulatur, Storchbeine, Spitzfußbildung, Ulcera an den Unterschenkeln

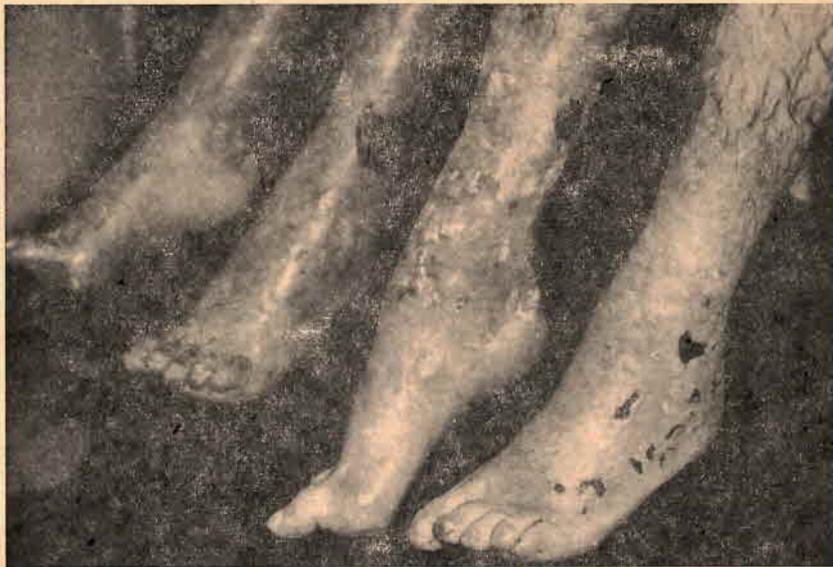


Abb. 3. Atrophien der Unterschenkel und Füße, Ulcera und Spitzfußbildung bei Friedrich M. (links) und Karl M. (rechts)



Abb. 4. Patient Friedrich M., Röntgen beider Hände: Kurze und plumpe Metacarpalknochen und Phalangen, dichtere und gröbere Struktur der Spongiosa

Durchschnitt stecknadel- bis erbsgroße Atrophie blanche-Herde zu erkennen sind (Abb. 3).

Die Haut im Bereich der Zehen und Fußsohlen ist in wechselndem Ausmaß ekzematös bzw. mykotisch verändert.

Mit großer Sicherheit kann ausgesagt werden, daß die Spitzfußstellung keine sekundäre Folge der narbig-atrophischen Hautveränderungen darstellt.

Weitere Hilfsbefunde. Die Röntgenuntersuchung des Skelets zeigt eine Reihe pathologischer Veränderungen und zwar eine abnorme Kürze der Metacarpalknochen und der Phalangen sowie ausgeprägte Pedes equinovari. Dabei zeigt sich insbesondere am Handskelet eine Verdichtung und gröbere Struktur der Spongiosa. Im Schädelröntgen fällt eine mangelhafte sekundäre Verzahnung der Nähte sowie eine sehr dünne Knochenstruktur der vorderen Schädelgrube auf, die außerordentlich groblüchtig strukturiert ist. An der Wirbelsäule sind bis auf die grobsträhnige Struktur der Spongiosa keine pathologischen Veränderungen nachweisbar (Abb. 4—6). Der Liquor ist mit Pandy + positiv, Nonne-Appelt + positiv, Brandberg 35 mg-% und 15/3 Zellen leicht grenzwertig. Die Wassermannreaktion war sowohl im Liquor als auch im Serum negativ.

Die Aminosäurebestimmung im Liquor ergab eine Erhöhung des Gehalts an Glykoll und Isoleucin auf ungefähr das Doppelte des Normalwertes; bei Karl M. waren auch Arginin und Lysin vermehrt.

Die Bestimmung der 17-Ketosteroide ergab einen Wert von 18,8 mg im 24-Std-Harn, die Bestimmung der Gesamt-17-O-HCorticosteroide erbrachte einen Wert von 25 mg im 24-Std-Harn, was noch im Rahmen der Norm liegt.



Abb. 5. Patient Friedrich M., Röntgen des rechten Sprunggelenkes und des Fußes: Pes equinovarus, grobsträhnige Spongiosastruktur, keine Zeichen von Osteolyse

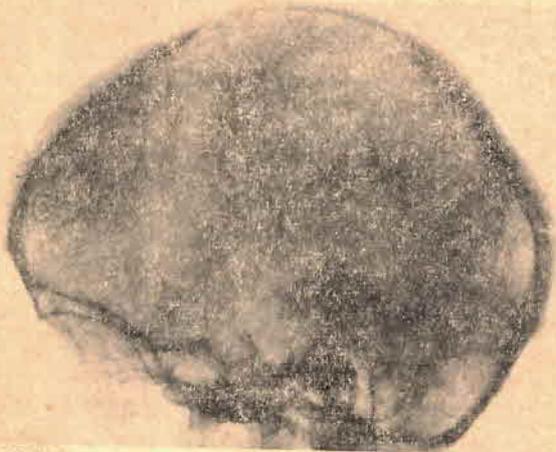


Abb. 6. Patient Friedrich M., Schädelröntgen, seitliche Aufnahme: Formanomalie der Schädelkapsel, mangelhafte sekundäre Nahtverzahnung, dünne groblüchtige Knochenstruktur der vorderen Schädelgrube

Im Elektromyogramm¹ läßt sich ein für eine neurogene Läsion charakteristischer Befund erheben. Auch die Bestimmung der Reizleitungsgeschwindigkeit ergab eine eindeutige Verlangsamung. Fasculationspotentiale oder sichere Zeichen für eine Läsion der Pyramidenbahn konnten nicht nachgewiesen werden.



Abb. 7. Patient Karl M. Atrophien der Unterschenkel-, gering auch der Oberschenkelmuskulatur, Ulcera und atrophische Hautbezirke an den Unterschenkeln, Spitzfußbildung, Genu recurvatum

Fall 2. Karl M., 34 Jahre alt. Sein Krankheitsverlauf gleicht weitgehend dem bei seinem Bruder Friedrich beschriebenen. Nur traten bei ihm die einzelnen Symptome später in Erscheinung: Die Ulcerationen an den Beinen beginnen im 9. Lebensjahr und werden erst seit dem 20. Lebensjahr persistent. Die Fersen beginnen sich erst seit dem 24. Lebensjahr vom Boden abzuheben. Seit dem 28. Lebensjahr kommt es zu einer rechts mehr als links ausgeprägten Spitzfußstellung. Ebenfalls seit dem 24. Lebensjahr machen sich Atrophien und Sensibilitätsstörungen bemerkbar. Die in den letzten Jahren eingetretene Reflexsteigerung ist bei Karl geringer als bei Friedrich.

Im klinischen Aspekt weist Karl deutlicher noch als sein Bruder allgemeine degenerative Stigmata und mongoloide Züge auf (Abb. 1). Die Überstreckbarkeit der Gelenke ist bei ihm ausgeprägter, es liegt sogar ein extremes Genu recurvatum links vor (Abb. 7).

¹ Die elektromyographische Untersuchung und Bestimmung der Reizleitungsgeschwindigkeit wurde dankenswerterweise von Herrn Dozent Dr. K. PATBISKY vom EEG-Laboratorium der Psychiatrisch-Neurologischen Universitätsklinik Wien durchgeführt

Das Elektrencephalogramm beschreibt ein flaches Kurvenbild mit diffuser Beta-vermehrung im Rahmen der Norm.

Die Leberbiopsie ergab einen normalen Läppchenaufbau und im Lichtmikroskop keine wesentlichen Veränderungen der Leberzellen mit Ausnahme geringgradiger Fetteinlagerungen. Die periportalen Felder sind unauffällig.

Das Sternalmark ist zellreich und zeigt ein Überwiegen der Granulopoese sowie eine geringgradige Vermehrung der eosinophilen Granulocyten und ihrer Vorstufen.

Eine Probeexcision und histologische Untersuchung eines Gewebstückes aus dem Unterschenkel, etwa handbreit oberhalb der pathologischen Hautveränderungen entnommen, zeigt eine leichte Atrophie der Epidermis und einzelne subepidermal gelegene Gefäße, die mit einer spärlichen Ansammlung von Rundzellen umgeben sind. Das Hautbindegewebe und die Subcutis sind weitgehend normal, während die Gefäße der Subcutis mäßig wandverdickt erscheinen und eine adventitielle Fibrose erkennen lassen. Das Muskelgewebe ist, wenn auch nicht sehr ausgeprägt, atrophisch. Ein sicherer Anhalt für einen dystrophisch-degenerativen Muskelprozeß kann nicht gefunden werden.

Es bestehen außerdem Mundwinkelrhagaden, die Zähne sind hochgradig defekt, diffuse beidseitige Struma. Röntgenologisch reicht der Strumaschatten substernal ohne Einengung der Trachea. Pulmo klinisch und röntgenologisch o. B. Cor in normalen Grenzen, röntgenologisch deutliche Rundung des rechten Ventrikelbogens, etwas seichte Taille. Herztöne mittellaut, rein. RR 110/80. EKG: kein pathologischer Befund. Leber nicht palpabel. Lien 1 QF unter dem Rippenbogen tastbar. Keine pathologische Resistenz im Abdomen. Bei der Magen-Darmpassage findet sich eine etwas größere Fundusgasblase, eine Dystonie des Bulbus duodeni mit flüchtiger Füllung und konstanter Luftblase. Die orale Hälfte der Duodenalschlinge zeigt ein etwas irritiertes Schleimhautrelief. Die Dünndarmpassage ist beschleunigt, das Dünndarmrelief stellenweise irritiert mit Neigung zu Hypotonie. Die Leberbiopsie ergab mit Ausnahme geringgradiger Fetteinlagerung in einzelnen Leberzellen keinen abnormen Befund. Sternalmark und Knochenmarksbefund der Knochenbiopsie: bis auf geringe Eosinophilie normaler Knochenmarksbefund. Bei der Knochenbiopsie wurde ein normaler Knochenbefund festgestellt.

Neurologisch bestehen bei Karl M. ebenfalls mäßige Atrophien der Hand- und geringer auch der Unterarmmuskulatur bei gesteigerten Sehnen- und Periostreflexen. An den unteren Extremitäten zeigen sich ausgeprägte Atrophien der Fuß- und Wadenmuskulatur, gering auch der Oberschenkelmuskulatur mit gesteigerten Patellar- und Achillessehnenreflexen sowie angedeutet positiven Pyramidenzeichen. Auch hier zeigt sich eine Sensibilitätsstörung für alle Qualitäten von distal bis zur Mitte des Unterarmes bzw. bis zum Knie reichend mit ulnarer bzw. peronealer Betonung. Eine leichte Störung der Lageempfindung und Vibration als Hinterstrangssymptome sind auch bei Karl M. nachweisbar.

Psychisch bietet Karl M. ebenfalls die Zeichen einer primitiven Persönlichkeit bei intellektueller Unterbegabung, wobei hier ein Intelligenzquotient von 77 erreicht wurde, der einer leichten Debilität entspricht. In der Demenzuntersuchung leichte Demenzercheinungen und eine Hirnleistungsschwäche leichten Grades. In den Projektionstests waren ein leicht ausgeprägtes organisches Syndrom und Hinweise auf neurotische Reaktionsmuster nachweisbar.

An weiteren *Untersuchungsbefunden* läßt sich im Schädelröntgen zusätzlich zu dem bereits bei seinem Bruder beschriebenen Befund eine Asymmetrie der Basis und Höherstehen der rechten Pyramide nachweisen. Das EEG zeigt eine vermehrte Theta-Einstreuung beidseits temporal und über den vorderen Schädelpartien noch im Rahmen der Norm.

Der Liquor ist mit Pandy +, Nonne-Appelt +, Brandberg 33 mg-% und 6/3 Zellen im Rahmen der Norm.

Im Augenbefund wurden nach Abheilen einer Trichiasis Hornhautnarben, ein Strabismus divergens links, ein myopischer Astigmatismus rechts und eine erhebliche Hypermetropie links festgestellt, Gesichtsfelder regelrecht.

Im reizelektrischen Befund wurde bei Karl M. wie bei seinem Bruder eine partielle Entartungsreaktion in den untersuchten kleinen Handmuskeln festgestellt.

Bei der *dermatologischen* Untersuchung finden sich die Zeichen einer Ichthyose geringer ausgeprägt und präsentieren sich im wesentlichen als Lichen pilaris. Es bestehen keine ekzematösen Veränderungen. Die Ulcera an den Beinen und die atrophischen Hautveränderungen imponieren jedoch im gleichen Ausmaß (Abb. 3).

III. Spezielle Laboratoriumsuntersuchungen

Wie aus den Tabellen 1—3 zu entnehmen ist, waren die biochemischen Veränderungen bei beiden Brüdern gleichsinnig. Bei beiden wurde im Harn vermehrt Urobilinogenausgeschieden, beide wiesen eine hochgradige

Tabelle 1. Laboratoriumsbefunde bei Friedrich und Karl M.

Art der Untersuchung	Normalwert	Friedrich	Karl
Serumgesamtweiß	7,2 ± 0,8 g-%	9,8 g-%	9,85 g-%
Albumine	4,15 ± 0,4 g-%	2,8 g-%	3,6 g-%
Globuline	3,05 ± 0,5 g-%	7,0 g-%	6,25 g-%
Elektrophorese:			
Albumin	54 — 62 rel. %	31,5 rel. %	38,4 rel. %
α_1 -Globulin	2,2 — 4,2 rel. %	5,0 rel. %	4,5 rel. %
α_2 -Globulin	6,5 — 10,5 rel. %	8,2 rel. %	8,2 rel. %
β -Globulin	10,0 — 13,0 rel. %	10,2 rel. %	10,8 rel. %
γ -Globulin	13,5 — 22,5 rel. %	45,1 rel. %	38,1 rel. %
Thymol	< 4 E	5 E/0	11 E/+ 3
Weltmann	0,4 — 0,6 ^{0/00}	0,3 ^{0/00}	0,3 ^{0/00}
Serumgesamtcholesterin	160 — 220 mg-%	165 mg-%	210 mg-%
Blutsenkung n. W.		65/95	15/63
Serumbilirubin	< 1,0 mg-%	0,37 mg-%	0,31 mg-%
Bromthaleinretention	< 5%	2%	5%
Glut. Oxal. Transaminase	< 40 E	38 E	28 E (52 E)
Leucinaminopeptidase	< 390 E	415 E	415 E
Kreatininphosphokinase	0 E	0 E	1,2 E
Prothrombin	80 — 100%	50%	50%
Blutzucker		95,7 mg-%	—
Galactoseprobe		negativ	—
Proteingebundenes Jod	3,0 — 7,6 γ -%	—	4,9 γ -%
Kongorotprobe	< 30% Schwund	29,5% Schwund	—

Tabelle 2. Laboratoriumsbefunde bei Friedrich und Karl M.

Art der Untersuchung	Friedrich	Karl
Rest-N	24,5 mg-%	21,8 mg-%
Plasmakreatinin	0,93 mg-%	1,0 mg-%
Alkalireserve	25,0 mval	21,1 mval
Glomerulusfiltrat	115 ml/min	128 ml/min
Serum — Na	159 mÄq/l	159 mÄq/l
— K	5,0 mÄq/l	4,4 mÄq/l
— Cl	100,0 mÄq/l	99,0 mÄq/l
Harn: Albumen	opal	negativ
Saccharum	negativ	negativ
Urobilinogen	1:8 vermehrt	1:8 vermehrt
Sulkowitsch	+	+
Uroporphyrine	negativ	—

Hyperproteinämie auf, welche durch eine Hypergammaglobulinämie bedingt war. In der Elektrophorese waren die γ -Zacken breitbasig; weder mit der Immun- noch mit der Stärkegelelektrophorese konnte ein Anhaltspunkt für das Bestehen einer Paraproteinämie gewonnen werden. Es handelt sich offenbar um eine reaktive Hypergammaglobulinämie, welche auch eine Verlängerung des Weltmannschen Coagulationsbandes und bei einem der Patienten eine positive Thymolprobe verursachte. Auch die Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit läßt sich auf diese Eiweißveränderung zurückführen.

Tabelle 3. Laboratoriumsbefunde bei Friedrich und Karl M.

Art der Untersuchung	Friedrich	Karl
Blutbild: Erythrocyten	4,38 Mill.	4,8 Mill.
Hämoglobin	70%	81%
Leukocyten	8.150	5.150
Differentialblutbild:		
Segmentierte L.	68%	70%
Stabkernige L.	6%	8%
Lymphocyten	20%	15%
Monocyten	5%	5%
Eosinophile L.	1%	2%
Reticulocyten	7/100	8/100
Erythrocyten-Resistenz	0,54 — 0,36% NaCl	0,52 — 0,40% NaCl

Untersuchungen der Leberfunktion ergaben normale Verhältnisse, insbesondere waren die Bromsulfophthaleinretention, die Galactoseprobe und das Serumbilirubin normal. Bei den Fermentuntersuchungen ist die geringgradige Erhöhung der Leucinaminopeptidase mit den Hautveränderungen zu erklären. Die Erhöhung der GOT bei Fall 2 ist wegen der gleichzeitigen Zunahme der Kreatininphosphokinase viel eher auf eine Muskelerkrankung als auf eine Leberparenchymveränderung zurückzuführen.

Auffallend ist die Verminderung der Prothrombinzeit bei beiden Fällen. Die Bestimmung der einzelnen Gerinnungsfaktoren ergaben mäßig von der Norm abweichende Werte ohne typische Veränderungen. Blutzucker und Prednisolon-Glucosurietest weisen auf normale Verhältnisse im Kohlenhydratstoffwechsel hin.

Die Elektrolytuntersuchungen und die Alkalireserve waren normal. Rest-N und endogene Kreatinin-clearance zeigten keine Veränderungen. Bei der Alkalibelastung stieg das p_H des Harns von einem schwach sauren p_H auf p_H 9,0, bei Belastung mit 270 cm³ n/10 HCl peroral kam es bei beiden Patienten nur zu einem Abfall auf p_H 7,0, somit bestand ein

vermindertes Ansprechen auf die Säurebelastung. Eine Vermehrung der Indolkörper war im Harn nicht nachweisbar.

Bei der papierchromatographischen Untersuchung der Aminosäuren des Harns fand sich eine hochgradige Vermehrung von ninhydrinpositi-

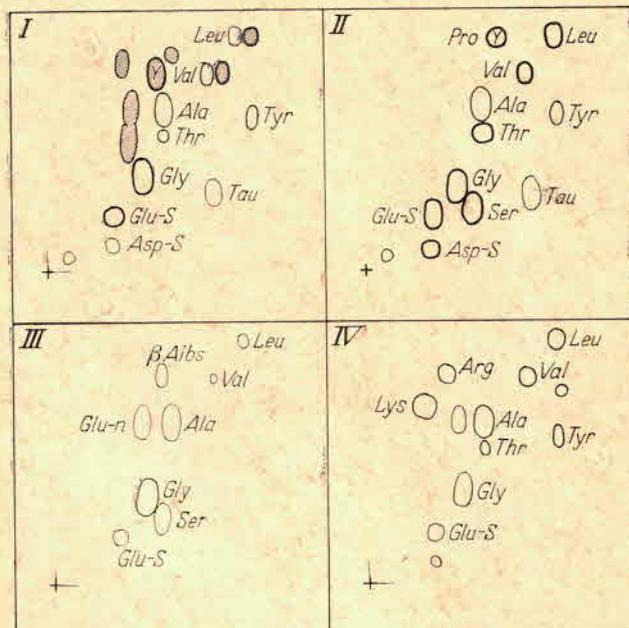


Abb. 8. Darstellung der papierchromatographischen Auftrennung von Aminosäuren und Peptiden. (Entwicklung der Papierchromatogramme mit Phenol-Lutidin und Reaktion mit Ninhydrin.) I. Harn von Karl M. (nahezu gleich dem Harn von Friedrich M.) Auftragsmenge 25 μ l. Durch Schraffieren sind jene Flecken gekennzeichnet, welche nach Hydrolyse nicht mehr aufscheinen und teilweise durch Peptide bedingt sind. y Fleck zuerst gelb, nach einigen Stunden blau. II. Harn von Karl M. nach Säurehydrolyse. III. Harn von normalem Vergleichsfall. IV. Duodenalsaft von Karl M. Auftragsmenge 15 μ l. Aminosäurenverteilung im Vergleich zu den Ergebnissen von RISSEL und WEWALKA normalen Verhältnissen entsprechend. Die Bezeichnung der Aminosäuren erfolgt mit den ersten drei Buchstaben

tiven Substanzen. Ninhydrin ist ein empfindlicher Indicator auf Aminosäuren, einzelne Amine und niedermolekulare Peptide. Normalerweise lassen sich im Urin mit der Papierchromatographie und Ninhydrinfärbung Glycin, Serin, Alanin und Glutamin nachweisen. Bei verschiedenen pathologischen Zuständen, den Aminoacidurien kommen, noch andere Aminosäuren im Urin in größeren Mengen vor (s. u. a. WEWALKA). Aus den Relationen der ausgeschiedenen Aminosäuren zueinander lassen sich Schlüsse auf bestimmte Stoffwechselstörungen ziehen. Bei beiden Untersuchten waren von den normalen α -Aminosäuren Glycin und Glutaminsäure stark, Tyrosin, Threonin und Valin geringgradig vermehrt. Zusätzlich waren bei beiden Brüdern ninhydrinpositive Flecken vorhanden, die in den Aminosäurefleckenkarten nicht aufscheinen. Sie verhielten sich

bei Vorbehandlung des Chromatogramms mit Kupfercarbonat nicht wie α -Aminosäuren. Diese vorerst unbekanntes ninhydrinpositiven Substanzen waren nach Hydrolyse nicht mehr nachweisbar (Abb. 8).

Der Anstieg von Threonin, Glutaminsäure, Prolin, Asparaginsäure, Alanin, Glycin, Serin und Leucin im Hydrolysat des Harns wies auf die Freisetzung der Aminosäuren aus Peptiden hin. Tatsächlich konnten durch Präparation des Harns einzelne ninhydrinpositive Substanzen über Amberlit-Ionenaustauschersäulen eluiert und als Peptide charakterisiert werden.

Weder im Schweiß, noch im Blut, noch im Duodenalsaft ließ sich (bei einer Untersuchungsmenge bezogen auf Glycin- und Tyrosingehalt) einer der abnormen ninhydrinpositiven Flecken nachweisen. Eine ausführliche Darstellung ist einer weiteren Mitteilung vorbehalten.

IV. Besprechung der erhobenen Befunde

Bei der Analyse der klinischen Symptomatik und der erhobenen Untersuchungsbefunde lassen sich folgende Punkte aufzeigen:

1. Beide Patienten weisen in annähernd gleicher Ausprägung zusammengefaßt folgende klinische Symptome auf:

- a) Eine Reihe formaler Anomalien und mongoloide Züge.
- b) Hautveränderungen in Form einer Ichthyosis seit Geburt oder früher Kindheit und progrediente Ulcerationen an den Beinen mit Ausbildung von Spitzfüßen.
- c) Progrediente neurologische Ausfälle mit der Symptomatologie einer neuralen Muskelatrophie, dazu die Zeichen einer Läsion des corticospinalen Traktes und der Hinterstränge.
- d) Eine Debilität und psychische Abbauerscheinungen im Sinne einer Demenz und eines leichten Psychosyndroms.
- e) Eine diffuse euthyreote Schilddrüsenvergrößerung, Splenomegalie und eine Hypergammaglobulinämie.

2. Es besteht eine Störung im Aminosäurestoffwechsel mit Aminoacidurie und Peptidurie.

3. Es handelt sich um ein familiäres Syndrom.

Beim Versuch, die einzelnen festgestellten Symptome untereinander in einen kausalen Zusammenhang zu bringen, ist bei den internen Untersuchungsbefunden folgendes hervorzuheben:

Bei beiden Patienten konnte eine deutlich vergrößerte Milz, bei einem der beiden auch eine vergrößerte Leber festgestellt werden. Unter den Befunden, die auf eine Erkrankung der Leber und Milz hinwiesen, war die starke Vermehrung des Serumgesamtweißes mit einer Verminderung der Albumine und einer Vermehrung der Globuline, wie bei manchen chronischen Lebererkrankungen, besonders auffällig. Durch die normale Bromthaleinprobe und durch die histologisch unauffällige Leberbiopsie

konnte eine Lebererkrankung weitgehend ausgeschlossen werden. Mit Hilfe spezieller Eiweißuntersuchungen wurde nachgewiesen, daß es sich bei den vermehrten γ -Globulinen um normale γ -Globuline und keine sogenannten Paraproteine handelt. Die hochgradige γ -Globulinvermehrung könnte durch die jahrelang bestehenden Ulcera an den Beinen bedingt sein. Die Annahme, daß die γ -Globulinvermehrung nur Folge einer reaktiven Stimulierung des antikörperbildenden Systems ist, wurde dadurch unterstützt, daß mit zunehmender Abheilung der Unterschenkelgeschwüre auch eine Abnahme der γ -Globuline und andererseits eine Zunahme der Albumine eintrat.

Bezüglich der neurologisch faßbaren Ausfallserscheinungen können wir die Atrophie und Schrumpfung der Wadenmuskulatur auf Grund der neuralen Muskelatrophie an den unteren Extremitäten als Ursache für die sekundär arthrogen fixierten Pedes equinovari bezeichnen. Auch die Ulcera können durch eine neurale Muskelatrophie mit sensotropher Verlaufsform im Sinne THEVENARDS ihre Erklärung finden. Die gesteigerten Reflexe an den unteren Extremitäten, die vor 2 Jahren noch völlig gefehlt hatten, die leichte Störung der Hinterstrangssensibilität, auf die auch die Überstreckbarkeit der Gelenke zurückgeführt werden kann, sowie die leichten Demenzzeichen lassen auf eine Progredienz des Krankheitsgeschehens schließen, das auch auf spinale und cerebrale Strukturen übergreift.

Bezüglich der Ätiologie des Krankheitsbildes kann vorläufig gesagt werden, daß es sich um eine familiär auftretende, langsam progrediente Erkrankung handelt. Vier Geschwister sind gesund, ebenso die Eltern und Großeltern; auch die Kinder der Geschwister, die sich allerdings noch alle im Kindesalter befinden, sind unauffällig.

Eine Einsichtnahme in das Sterberegister des Heimatortes sowie Nachfragen bei staatlichen und geistlichen Behörden ergaben für die letzte Zeit kein Vorliegen einer ähnlichen Erkrankung im Heimatbezirk. Ferner war auch keine Konsanguinität der Eltern nachweisbar.

Von den biochemischen Untersuchungsergebnissen war ein Befund besonders auffällig, nämlich die renale Ausscheidung von ninhydrinpositiven Substanzen (Aminosäuren und Peptide) in einem Aminosäuremuster, das von den normalen und den bisher bekannten pathologischen Aminoacidurien deutlich abwich. Auf Grund dieses Aminosäuremusters kann keine Zuordnung zu einem beschriebenen Symptom erfolgen, es läßt jedoch den sicheren Schluß auf eine Störung enzymatischer Natur im Aminosäurestoffwechsel zu. Die Annahme eines genbedingten Enzymblockes als Ursache ist dabei naheliegend. Diese genbedingte Stoffwechselstörung könnte gleichzeitig verschiedene Organe wie Niere, Nervengewebe und Haut betreffen und auch die angeborenen Mißbildungszeichen erklären. Allerdings konnte auch im Hinblick auf die relativ späte Mani-

festation der Erkrankung nicht ausgeschlossen werden, daß die renale Störung das Primäre darstellt und einen Verlust von Substanzen verursacht, welcher sekundär zur Schädigung anderer Organe führte. Weitere Nierenfunktionsstörungen waren jedoch nicht nachweisbar.

Aufgabe bleibt es weiterhin, den angenommenen Enzymdefekt und seinen Wirkungsort aufzufinden, wobei es allerdings keineswegs sicher ist, ob das beschriebene Erscheinungsbild zur Gänze mit dieser Stoffwechselstörung erklärt werden kann.

V. Versuch ein Einordnung des Syndroms

1. *Nach den neurologischen Ausfällen:* Auf der Suche nach bereits bekannten Syndromen, die eine Ähnlichkeit mit den bei unseren Probanden festgestellten Symptomen aufweisen, fanden wir, daß sowohl von seiten der klinischen Symptomatik als auch bezüglich der Stoffwechselstörung bei einigen Syndromen gewisse Ähnlichkeiten vorliegen, daß aber keine völlige Übereinstimmung in den Hauptsymptomen festzustellen ist.

Der klinische Aspekt unserer beiden Patienten kann zunächst mit dem in der Literatur als *Akroosteolyse* beschriebenen Krankheitsbild in Beziehung gebracht werden. Bei diesem Syndrom handelt es sich um ein seltenes Krankheitsbild mit dem Frühsymptom der Geschwürsbildung an den unteren Extremitäten. Häufig findet sich eine sogenannte aufgelockerte Pachydermie mit Hyperkeratosen. Weiter werden Sensibilitätsstörungen peripheren Typs, nach den Untersuchungen von THEVENARD auch degenerative Erscheinungen an Spinalganglien und Hintersträngen gefunden. Häufig bestehen Reflexausfälle. Relativ frühzeitig treten Osteolysen in Erscheinung, die als sekundär osteomyelitisch aufgefaßt werden und, weitgehend indolent, bis zur Verstümmelung voranschreiten. Ferner kommt es zur Ausbildung von Spitzfüßen. Es wird eine Androtropie bei den familiären Formen angegeben. Unter den Dachbegriff dieses von GIACCAI beschriebenen Syndroms fallen zweifellos die von THEVENARD als *L-acropathie ulceromutilante familiale* beschriebenen Fälle, ferner die von DENNY BROWN, KEHRER, JAKOB, SCHRADER und WILD angegebenen Fälle.

Eine Übereinstimmung mit den Symptomen des untersuchten Brüderpaares zeigt sich hier bezüglich der schon in der Jugend auftretenden Ulcera, die bei unseren Fällen später noch durchaus zu Osteomyelitiden führen können, bezüglich der allgemeinen Veränderung des Hautorgans im Sinne einer aufgelockerten Pachydermie, bezüglich der Spitzfußbildung, die allerdings bei der Akroosteolyse eben durch die Osteolyse bedingt sein soll und bezüglich der peripheren Sensibilitätsstörung sowie der Hinterstrangläsion.

Keine Übereinstimmung zeigt hier das Vorliegen einer Oligophrenie, allgemeiner formaler Anomalien und einer Läsion der Pyramidenbahn

mit gesteigerten Reflexen. Auch das Fehlen stärker ausgeprägter Knochenstrukturen, die bei der Acroosteolyse ein Hauptsymptom darstellen, spricht gegen eine Identität der Krankheitsbilder. Nähere Stoffwechseluntersuchungen wurden beim Acroosteolysesyndrom nicht durchgeführt, es wird nur eine unspezifische Hypergammaglobulinämie angegeben, die allerdings bei unseren Probanden ebenfalls vorliegt.

Eine weitere Ähnlichkeit besteht mit dem sogenannten *Rud-Syndrom*, das die Fälle des Marinesco-Sjögren- und Sjögren-Larsson-Syndroms umfaßt. Dazu gehören eine Ichthyosis, eine Oligophrenie, Kataraktbildung, Spastizität, eine spinocerebellare Ataxie sowie Maculadegenerationen. Es besteht eine Aminosäurestoffwechselstörung, der Erbgang ist gut geklärt und autosomal recessiv.

Keine Übereinstimmung ergibt sich bezüglich der Sensibilitätsstörung vom peripheren und Hinterstrangstyp sowie der Atrophien, der Spitzfußbildung und der Schwere der Ichthyosis, die bei unseren Probanden nur leicht ausgeprägt ist.

2. *Nach der Stoffwechselstörung:* Beim Versuch, von der Stoffwechselstörung her eine Brücke zu bekannten Syndromen zu schlagen, zeigt sich, daß die meisten der bereits bekannten Aminosäurestoffwechselstörungen, wie die Phenylketonurie, das Lowe-Syndrom, das Thelander-Imagara-Syndrom, die maple-sugar urine-disease usw. mit psychischen Abbausercheinungen verbunden sind. Alle diese Syndrome weisen zum Teil charakteristische Aminoacidurien auf. Daneben bestehen die verschiedensten Störungen, die alle Organe betreffen können.

Die größte Ähnlichkeit mit dem hier beschriebenen Krankheitsbild weist von diesen Krankheitsbildern das sogenannte *Hartnup-Syndrom* auf. Dieses ist klinisch durch pellagraähnliche Hautveränderungen, Oligophrenie, Demenz und anfallsartig auftretende cerebellare Ataxie gekennzeichnet. Auch über spastische Erscheinungen, vorwiegend an den unteren Extremitäten, wird im Rahmen dieser Erkrankung berichtet. Als Ursache wird ein genbedingter Ausfall der Tryptophanpyrrolase angenommen. Im Harn sind dabei neben Tryptophan noch eine Reihe anderer Aminosäuren und Indican nachweisbar. Der Erbgang des Hartnup-Syndroms ist autosomal recessiv. Es zeigt sich also auch bei diesem Krankheitsbild nur die Übereinstimmung einzelner Symptome.

Weiter sei noch erörtert, daß besonders der ältere Bruder mongoloide Züge aufweist. Auch beim *Mongolismus* sind häufig Hautveränderungen beschrieben worden, ferner oft Linsentrübungen. Der Stoffwechsel beim Mongolismus ist nicht gänzlich geklärt, eine Hyperaminacidurie konnte allerdings nachgewiesen werden. Die chromosomale Genese des echten Mongolismus kann heute als cytologisch sichergestellt gelten. Bei unseren Fällen liegt jedoch gewiß kein echter Mongolismus vor, sondern nur einzelne mongoloide Züge im Rahmen der abwegigen Konstitution.

In der Zusammenstellung (Tabelle 4) der Charakteristika der besprochenen Krankheitsbilder wird versucht, dem von uns untersuchten Syndrom eine Stellung innerhalb ähnlicher oder verwandter Syndrome zuzuordnen.

Tabelle 4. Zusammenstellung der klinischen Symptome, der bekannten Stoffwechselanomalien und des Erbganges bei den besprochenen Syndromen

Bezeichnung	Symptome	Stoffwechsel	Erbgang
Acroosteolyse-Syndrom (fam. Acropathie etc.)	Ulcera Hyperkeratosen Osteolyse Neurale Muskelatrophie Hinterstrangläsion	nicht näher bekannt	dominant ?
Rud-Syndrom (MARINESCO-SJÖGREN, SJÖGREN-LARSON)	Ichthyosis Oligophrenie Spastizität Spino-cerebellare Ataxie Katarakt	Aminoacidurie	autosomal recessiv
Hartnup-Disease	Pellagra-ähnlich Oligophrenie Demenz Cereb. Ataxie Spastizität	Störung im Tryptophan-Stoffwechsel Aminoacidurie	autosomal recessiv
Mongolismus	Deg. Stigmata Oligophrenie Anfälle Hautveränderung	nicht näher bekannt	zusätzliches drittes Chromosom
Hier beschriebenes Syndrom	Deg. Stigmata Ichthyosis Ulcera Oligophrenie Demenz Neurale Muskelatrophie Spastizität Hinterstrangläsion	Aminoacidurie und Peptidurie	recessiv ?

Eine Zusammenfassung der diesen Krankheitsbildern gemeinsamen Symptome zu einem Dachsyndrom könnte unter Berücksichtigung der charakteristischen Eigenheiten jedes Einzelfalles zu einer übersichtlicheren und den Kausalzusammenhängen besser entsprechenden Einteilung der Aminosäurestoffwechselstörungen beitragen. Weiter sei darauf hingewiesen, daß bei unklaren familiär auftretenden Krankheitsbildern immer auch nach einem genetischen Enzymdefekt gefahndet werden sollte.

Zusammenfassung

Es wurde an zwei Brüdern eine genetische, klinische und den Stoffwechsel betreffende Untersuchung durchgeführt, die beide ein bisher nicht beschriebenes Syndrom aufwiesen. Dieses umfaßt ulceröse Hautveränderungen, Spitzfußbildung und eine neurologische Symptomenkombination, bestehend aus neuraler Muskelatrophie sowie einer Läsion der Pyramidenstränge und der Hinterstränge, ferner einer Debilität, Demenz und allgemeiner formaler Anomalien. Weiters konnte eine Splenomegalie mit Hypergammaglobulinämie und eine Störung des Aminosäurestoffwechsels mit Aminacidurie und Peptidurie festgestellt werden, als deren Grundlage eine genetische Störung angenommen wurde.

Eine diesbezügliche nähere Klärung sowie ein sicherer Kausalzusammenhang zwischen den einzelnen pathologischen Symptomen konnte nicht erzielt werden.

Eine Ähnlichkeit, aber keine Deckung der Symptomatik, konnte bei einigen bisher beschriebenen Krankheitsbildern festgestellt werden, nämlich beim Syndrom der Acroosteolyse nach GIACCAI und dem Syndrom nach RUB. Von den bisher beschriebenen Syndromen, bei denen bereits eine Hyperaminacidurie und Oligophrenie nachgewiesen wurde, ergibt sich nur beim Hartnup-Syndrom eine entfernte Ähnlichkeit. Auch der Mongolismus wird in die Erörterung einbezogen.

Abschließend wird nochmals auf die klinische Bedeutung von genetischen Enzymdefekten bei unklaren familiären Krankheitsbildern hingewiesen.

Literatur

- BUREAU, Y., H. BARRIERE, J. P. KERNEIS, A. DE FERON et Y. BRUNEAU: Acropathies ulcero-mutilantes pseudosyringomyeliques non familiales des membres inferieurs Bull. Soc. franç. Derm. Syph. **64**, 187 (1957).
- GARROD, A. E.: Inborn errors of Metabolism. 2nd ed. London: Oxford Univ. Press 1923.
- GIACCAI, L.: Familiäre und sporadische neurogene Acroosteolysis. Acta radiol. (Stockh.) **38**, 1—17 (1952).
- GREITHER, A.: Über das Syndrom: Ichthyosis congenita, Schwachsinn und spastische Störungen. Hautarzt **10**, 403 (1959).
- JÄNNER, M., B. ROHDE u. G. JANNASCH: Zum Krankheitsbild der familiären Acroosteolyse. Z. Haut- u. Geschl.-Kr. **34**, 65 (1963).
- JAKOB, W., A. SCHRADER u. H. WILD: Klinische Beobachtungen zur Frage der sogenannten neurovasculären Dystrophie. Dtsch. Z. Nervenheilk. **172**, 309 (1954).
- JONXIS, J. K. P.: Oligophrenia phenylpyruvica und Hartnup-Krankheit. Ned. T. Geneesk. **12**, 569 (1957).
- KLEINSORGE, H., u. G. THIELE: Acroosteolyse. Msch. med. Wschr. **81**, 45—1785 (1956).
- LINNEWEH, F.: Erbliche Stoffwechselkrankheiten. München-Berlin: Urban & Schwarzenberg 1962.