

ÜBER 27 SIPPEN MIT INFANTILER AMAUROTISCHER IDIOTIE (TAY-SACHS)*

von
E. Hanhart
Zürich

In seinem Beitrag zum *Handbuch der Erbbiologie des Menschen* (1939) über die Vererbung des Schwachsinn betonte C. Brugger das Fehlen systematischer genetischer Untersuchungen der infantilen amaurotischen Idiotie (*Tay-Sachs*). Unsere genealogische Bearbeitung der in der Schweiz und Deutschland beobachteten Fälle dieser seltenen « Heredodegeneration » möge diese Lücke ausfüllen helfen.

Vor rund 70 Jahren hat der Londoner Augenarzt Warren Tay (1881) den seither als charakteristisch bekannten Augenhintergrundbefund bei schwerst schwachsinnigen und gelähmten Kleinkindern aus zwei ostjüdischen Familien beschrieben. Entsprechende Krankheitszustände wurden bald darauf von dem New Yorker Neurologen Bernard P. Sachs als hirnanatomisch einheitliches Leiden erkannt und höchst zutreffend mit « *arrested cerebral development* » bezeichnet. Beweist doch die anfänglich fast stets normale Entwicklung der betreffenden Säuglinge, dass es sich hier um keine originäre Oligophrenie handelt, sondern um eine hochgradigste Demenz als Folge einer « *Heredodegeneration* » im Sinne *Jendrassik's* mit einem ausgesprochenen Intervall postgenitaler Latenz und darauf homochronem sowie homotypischem Auftreten und nach progredientem Verlauf unfehlbar letalem Ausgang.

Der Erkrankungsbeginn fällt meist auf den Anfang des zweiten Lebenshalbjahres.

Radovici & Schachter (1935) hörten von besonders aufmerksamen Eltern, dass die nachter von TS befallenen Kinder in den Monaten zuvor « *stiller und weniger zu komplizierteren Bewegungen geneigt* » waren als ihre gesund bleibenden Geschwister, eine Beobachtung, die auch schon bei anderen « Heredodegenerationen » gemacht wurde. Eine kongenitale Form von TS haben Norman & Wood (1941), ferner Globus (1942) beschrieben. Letzterer Autor sah unter seinen 11 Fällen aber auch einen, bei dem die Krankheit erst mit 10 Monaten ausbrach, ähnlich wie bei einem Patienten Nathans (1930).

Im Falle von E. B. Smith (1910) hatte das betr. Kind niemals sitzen gelernt; es konnte aber erst mit 10 Monaten seinen Kopf nicht mehr halten und wurde erst dann blind; in dem von Berljand & Levin (1939) lag der Erkrankungsbeginn schon im 3. Monat und es stellte sich zunächst ein *starker Gewichtsanstieg* ein. Schon Sachs hatte auf dieses Phänomen aufmerksam gemacht, das Baumann, Klenk & Scheidegger (1936) als zerebral bedingt betrachteten.

* Herrn Prof. G. Dahlberg, Uppsala, zu seinem 60. Geburtstag gewidmet.

B. Sachs (1885) stellte zuerst fest, dass es bei der TS zu einer zunehmenden Schwäche aller Extremitäten und schliesslich vollständigen schlaffen oder auch spastischen Lähmung mit normalen, abgeschwächten oder erhöhten Tiefenreflexen bei fehlendem Babinski'schem Zeichen kommt, d. h. einem Zustand von «*Dezerebration*», bei dem die völlige Teilnahmslosigkeit, das Nichtlächelnkönnen und die mangelnde Esslust zunächst am meisten auffallen.

Häufig treten *epileptiforme Krämpfe* oder auch nur Zuckungen auf, vor allem auf akustische Reize, ferner ein oft sehr deutlicher *Hydrocephalus* (Falkenheim 1901, Kob 1907, Cohen & van Bogaert 1933, Lyon 1934, Berland 1935), der — wie wir sehen werden — als auffälligster Befund und Todesursache von den Hausärzten angegeben wird. Pathognomonisch ist nach Higier (1912) das Fehlen jeglichen Gleichgewichtsgefühls, das sog. «*Leichenphänomen*» (Kowarski 1913) und der *grosse weisse Fleck* mit *kirschrotem Zentrum* in der Gegend der *macula lutea* am fundus oculi.

Dieses letztere, einzigartige Zeichen scheint in seltenen Fällen fehlen zu können (Lukács & Markbreit 1907, Parkes Weber 1910, Lyon 1934) oder durch Pigmentanhäufungen in der Maculagegend bei einem «*Pfeffer- und Salz*»-Typ des Augenhintergrunds ersetzt zu sein (Cohen & van Bogaert).

Zu den bei TS auftretenden Augensymptomen gehören auch der *Nystagmus* und *Strabismus* (J. Epstein).

Da es noch davon völlig verschiedene *familiäre*¹ *Idiotien* mit *Erblindung* und *Beginn im zweiten Lebenshalbjahr* gibt, wie z.B. die von Peterson (1900) beschriebenen *ohne nachweisbare Augenveränderungen* (vgl. auch die von Sjögren entdeckten amaurotischen Epilepsien), ist es zweckmässig, die «*infantile amaurotische Idiotie*» von Tay-Sachs als Krankheit *sui generis* nach diesen Autoren zu bezeichnen, dh. abgekürzt als TS.

Schon Nettleship (1907), der um die Erbpathologie so hoch verdiente englische Ophthalmologe, hat die Frage aufgeworfen, ob nicht ein leichteres Befallensein der Macula verbunden mit geringerer Demenz als Abortivformen von infantiler amaurotischer Idiotie (TS) zu betrachten seien.

Er tat dies offenbar auf Grund der Mitteilung von Burnet (1907), wonach zwei wahrscheinlich an TS erkrankte Kinder ein Geschwister gehabt hätten, das vom 18. Monat bis zum 12. Jahr blind gewesen und nach Masern wieder sehend geworden sein soll.

Ogleich Abortivformen bei Nervenleiden sonst die Regel bilden, hat sich die *intra- und interfamiliäre Variabilität* des TS als recht gering herausgestellt, wenigstens hinsichtlich einer bloss rudimentären Ausprägung der Anlage. Trotz van Bogaert's Stammbaum eines möglichen, aber nicht gesicherten Vorkommens von TS und von *Splenohepatomegalie* (*Niemann-Pick*) in ein und derselben Geschwisterschaft einer ostjüdischen Sippe muss mit Th. Baumann (1936) betont werden, dass diese beiden Krankheiten klinisch, auch abgesehen von dem für TS besonders eigentümlichen, wenn auch

¹ Der Ausdruck «*familiär*» ist stets als bloss vorläufiger, genetisch noch näher zu präzisierender Begriff zu verwenden und nicht etwa — wie dies namentlich im anglo-amerikanischen Schrifttum immer noch geschieht — auf das Vorkommen eines Merkmals bei Geschwistern zu beschränken und zu «*hereditär*» in Gegensatz zu stellen (Löffler & Hanhart, 1949).

nach Rintelen (1936) keineswegs pathognomischen Augenhintergrundsbefund, zu dem übrigens noch eine Opticusatrophie gehört, doch recht verschieden sind; nicht dagegen allerdings im histologischen Bild (Scheidegger 1936). Ob sie als verschiedenartige Lipoidosen im Sinne Klenk's auseinandergehalten werden können, möchte ich nach den Einwänden Letterer's dahingestellt sein lassen.

Nach Klenk (1934/35) werden bei der TS hauptsächlich *Ganglioside*, bei der NP dagegen *Sphingomyeline* gespeichert.²

Beide unzweifelhaft sehr verwandten Affektionen beruhen nach Letterer auf einer zellulären *Dystrophie*, sodass sich die Frage aufwirft, ob die TS « nur eine sozusagen monosymptomatische Form der Erkrankung des Zentralnervensystems bei NP ist, während die eigentliche Niemann-Pick'sche Krankheit das ubiquitäre ausgedehnte Bild darstellt ». Ob die TS eine primäre Stoffwechselkrankheit oder eine primäre Systemerkrankung der Ganglienzellen ist, wissen wir nach Letterer (1939) noch nicht.

Letzterer auch experimentell auf diesem Gebiete erfahrene Anatom hob die Bedeutung des Zeitfaktors bei solchen Speicherungsprozessen hervor und warnte vor der Ueberschätzung der Ergebnisse chemischer Analysen von Einzelfällen; beim « *Aufbaustoffwechsel* » lägen die Verhältnisse anders wie beim « *Erhaltungsstoffwechsel* ». Rutishauser (1938) erwog, ob die Ablagerung von Lipoiden, die sowohl auf einer Störung in den Zellen, als im allgemeinen Lipoidstoffwechsel beruhen könne, nicht nur ein Anzeichen eines anderweitigen Defektes darstelle.

Das histologisch so äusserst charakteristische Bild des TS mit der hochgradigen Aufblähung fast aller Nervenzellen im zentralen Grau und den Spinalganglien ist von Schaffer zu Unrecht auf einen ausschliesslich *ektodermalen* Prozess bezogen worden. Es stellte sich jedoch heraus, dass sich die Auswirkungen des entsprechenden Erbfaktors nicht selten auch auf das reticulo- endotheliale System (Leber, Milz etc.) erstrecken, wie sich ja die Gene zumeist nicht bloss an den Abkömmlingen eines einzigen Keimblattes manifestieren. Spielmeier zeigte, dass diese Vergrösserungen der Ganglienzellen auf primären Einlagerungen von Lipoiden und nicht auf « *Abiotrophien* » beruhen und dass sie keineswegs für alle « *Heredodegenerationen* » typisch sind.

Angesichts der enorm schwierigen natürlichen Systematik der Lipoidosen können weitere Erkenntnisse nur von einer Zusammenarbeit von Neurologen, Ophthalmologen, Patho-Histologen mit Spezialisten auf diesem Gebiete der physiologischen Chemie sowie mit Erbforschern erwartet werden. Aehnlich wie bei den Myopathien d. h. den Formen der *Dystrophia musculorum progressiva*, brauchen nosologische Einheiten durchaus nicht genetischen zu entsprechen, doch wird letzten Endes auf die erbbiologische Zusam-

² Leider war in dem genannten einzigartigen Fall van Bogaert's (1953) die Untersuchung der beiden Geschwister mit TS und desjenigen mit NP auf bestimmte Lipide nach moderner Technik nicht möglich. Eine solche wurde nur mit dem Serum ihrer Mutter vorgenommen, das jedoch nicht abnorm verändert war.

Wenn U. Pfändler (1946) bei latenten Ueberträgern einer unregelmässig dominanten Anlage zu *adultem Morbus Niemann-Pick* sowohl eine *Hyperlipidämie* als *Hyperphosphorämie* feststellen konnte, so hängt dies offenbar mit dem betreffenden, anderweitigen Erbmodus zusammen. Bei Rezessivität gelingt es bekanntlich nur ganz ausnahmsweise, Heterozygoten als Träger von Mikrosymptomen eines Merkmals zu kennzeichnen.

mengehörigkeit abgestellt werden müssen, wenn es gilt, eine Unterscheidung zwischen phänotypisch ähnlichen Zustandsbildern und Prozessen zu treffen.

In einer weiteren Arbeit werden wir anhand sämtlicher Schweizer Fälle von *M. Niemann Pick* zeigen, dass dessen Abtrennung von der TS genetisch doch gerechtfertigter ist als die unitarische Auffassung der Aetiologie dieser beiden in mancher Hinsicht so überaus ähnlichen Lipoidosen.

Auffälligerweise ist auch der *M. Niemann-Pick* anfänglich fast einzig bei jüdischen Säuglingen gefunden worden, ähnlich wie die uns hier beschäftigende TS, bis unsere Sammelforschungen in der Schweiz bewiesen, dass beide Lipoidosen so gut wie ausschliesslich in alteingesessenen, sicher nicht jüdisch gemischten Bauernfamilien vorkommen.

Seit Kingdon (1892) und Carter (1894) galt die *jüdische Abkunft* als ein weiteres, wichtiges Indiz für die Diagnose eines TS, bis die Fälle von Claiborne (1900), Pooley (1900), Ochi (1912), v. Starck (1920), Levy (1923), Hoppe & Clay (1924), Tretiakoff & Pujol (1926), Scotti (1928), Cordes & Horner (1929), Caso (1930), Gil & Béranger (1930), Orel (1931), Mayeda & Kitamura (1932), Lyon (1934), Venuti & Santonoceto (1934), Roos (1935), Maitland-Jones (1936), Velhagen (1936) bekannt wurden, sowie die hier erstmals ausführlich dargestellten von Hanhart (1942, 1943 & 1952).

Die von Naville (1917) aus Genf beschriebenen Geschwister mit TS betreffen eine zugewanderte polnisch-jüdische Familie, die vielleicht ursprünglich aus dem benachbarten Russland stammte. Vor ca. 40 Jahren hat nämlich der polnische Neurologe Higier betont, dass die TS in seinem Lande selten sei, obwohl die Israeliten dort damals nicht weniger als 1/6 der Bevölkerung ausgemacht hätten. Schon Goldfeder (1927) bemerkte, dass weitaus die meisten Kinder mit TS, seien sie nun in Deutschland, Belgien, Frankreich, England oder Amerika wohnhaft, russisch-jüdischen Sippen angehören und zwar vor allem aus dem Raume Kowno, Wilna, Witebsk, aus dem nach meinen persönlichen Erfahrungen auch die meisten jüdischen Diabetiker in USA. herkommen. Deren Sippen zeichneten sich bis vor kurzem durch sehr starke Inzucht und einen weit überdurchschnittlichen Kinderreichtum aus, sodass sich einzeltne Mutationen darin weit ausbreiten konnten. Es ist also durchaus möglich, ja wahrscheinlich, dass die meisten Fälle von TS bei Ostjuden auf eine einzige, vor mehreren Jahrhunderten erfolgte Erbänderung zurückgehen. Obwohl die Schweiz unter allen hochzivilisierten Ländern noch weitaus die meisten Inzuchtgebiete umfasst, so ist die Bevölkerung in den einzelnen Kantonen und selbst Tälern oft nachweisbar ganz verschiedener Herkunft, so dass gleiche Erbmerkmale wie z.B. die Friedreich'sche Ataxie, die rezessive Taubstummheit oder die Haemophilie, die in den verschiedenen Landesteilen auftreten, kaum je auf identische Mutationen bezogen werden können. Die Ostjuden sind trotz gelegentlicher fremder Einschlüsse in bezug auf ihre Abstammung ungleich viel homogener als die geographisch weit mehr isolierten Schweizer.

Nach Goldfeder sind die Eltern der von ihm in der Augenklinik von Charkow (Ukraine) untersuchten Patienten mit TS während des ersten Weltkrieges aus Witebsk³ dort-

³ Diese weissrussische Stadt zählte 1926 ca. 90'000 Einwohner, von denen gegen 45% Juden gewesen sein sollen; Witebsk liegt nur rund 110 km von der damaligen polnischen Grenze.

hin evakuiert worden; ihre Heimatsorte seien sämtlich in weissrussischen Gouvernements gelegen. Auch die grösste aller bisher beobachteten Sippen (mit 13 Fällen von TS in 6 Einzelfamilien), die Falkenheim (1901) erforschte und die 1924 von L. & R. Rochliny vervollständigt wurde, stammt aus jener Gegend; die 6 von Kowarski (1913) beschriebenen Familien aus Wilna, die 14 Fälle von Lewin (1930) aus dem ebenfalls weissrussischen Minsk und die von van Bogaert (1953) bearbeiteten Sippen meist aus Kowno im früheren Litauen.

Die von früheren Autoren geäusserte Meinung, dass das Auftreten einer TS auf einen jüdischen Einschlag in einer sonst als nicht jüdisch geltenden Familie hindeute, ist nur ganz ausnahmsweise berechtigt (z.B. in Fällen von Higier, Rochliny, Leber und von Clausen). Sie wird am klarsten widerlegt durch die von T. Komai (1934) zusammengestellten Beobachtungen von sicherer TS in Japan, von denen die von Ochi (1912) durch die histologische Untersuchung von Hirn und Augen verifiziert wurde.

Von einem ausschliesslichen Befallensein der Juden mit TS kann keine Rede mehr sein. Auch ist es an sich unwahrscheinlich, dass, wie noch Franceschetti (1930) annahm — der Krankheitsverlauf bei nicht jüdischen Kindern «gewöhnlich nicht so foudroyant und meist etwas später ad exitum führend» — sei und daraus Folgerungen im Sinne eines verschiedenen Erbganges gezogen werden dürften.

Der einzige Unterschied zwischen der TS bei Juden und Nichtjuden besteht darin, dass bei jenen die Eltern der Merkmalsträger nur etwa halb so oft blutsverwandt befunden wurden als bei diesen. Nach Slome (1933) wären unter den nichtjüdischen Eltern beinahe dreimal so häufig Vettern I. Grades oder entfernter konsanguin. Sein Vergleich basiert aber bloss auf 144: 52 Familien von Juden bezw. Nichtjuden, während folgende Aufstellung sich auf die mehr als doppelt so grosse Zahl von nichtjüdischen Familien gründet.

Tab. 1 - Vergleich der elterlichen Konsanguinität von jüdischen und nichtjüdischen Familien mit infantiler amaurotischer Idiotie (*Tay-Sachs*)

	Anzahl	Vetternehen 1. Grades	Entfernere Konsanguinität	Konsanguinität total
Jüdische Familien mit TS	144	16 = 11,1%	17 = 11,8%	33 = 22,9%
Nichtjüdische Fam. mit TS	52	8 = 15,3%	14 = 27 %	22 = 42,3%
Alle Familien mit TS	196	24 = 12,2%	31 = 15,8%	55 = 28%

Trotz der beträchtlichen Vermehrung der nichtjüdischen Familien durch fremde und eigene Beobachtungen hat sich das von Slome berechnete starke Zurücktreten der elterlichen Blutsverwandtschaft in jüdischen Familien mit TS weiter bestätigt. Dieser hinsichtlich der totalen Konsanguinität nunmehr fast auf das 2 fache betragende Unterschied ist von L. Hogben (1933) auf die grössere Seltenheit der Affektion bei Nichtjuden zurückgeführt worden. Es fragt sich nun, ob die grössere Merkmalsfrequenz bezw. Genfrequenz allein von der Inzucht im jüdischen Volke herrührt oder auf eine höhere

Mutationsrate für TS in dieser « Rasse » zu beziehen ist. An und für sich haben sich echte Rassendispositionen nur für verschwindend wenige Erbmerkmale nachweisen lassen (zB. die *sick-lemia* und damit die *sickle-cell anemia*), was neuerdings auch noch in Frage gestellt wird. Auffällig ist immerhin, dass ausser der so ähnlichen, anderen Phosphatid-Lipoidose, dem M. Nieman-Pick, auch die infantile Form des *Morbus Gaucher*, einer Cerebrosid-Lipoidose, ferner die sehr seltenen *Pentosurien* und besonders auch der *Diabetes mellitus* mehr oder weniger stark gehäuft bei Juden gefunden werden, was auf eine gewisse Anfälligkeit der Stoffwechselsysteme wenigstens der östlichen Populationen dieses Rassengemisches schliessen lässt.

Es ist jedoch stets zu berücksichtigen, dass in israelitischen Kreisen eine grössere Neigung besteht, den Arzt aufzusuchen sowie wegen der so oft gehobenen wirtschaftlichen Verhältnisse auch eine grössere Möglichkeit der Untersuchung durch Spezialisten.

Wenn Gradle & Folk (1927) unter 36000 Patienten der Kinderabteilung des Michael Reese Hospitals in Chicago 11 jüdische und bloss 1 nichtjüdischen mit TS fanden, so mag dieses Verhältnis einigermaßen repräsentativ für USA. sein, nicht jedoch für die Schweiz, in der 28 nichtjüdische und 5 jüdische Fälle ermittelt wurden.

Überall wo Isolate vorkommen, muss man mit L. C. Dunn (1947) darauf verzichten, die Genfrequenz der TS aus der Zahl der Merkmalsträger (Homozygoten) berechnen zu wollen. Wegen der Frühletalität der TS wird die Zahl der in einem bestimmten Zeitpunkt lebenden Erkrankten immer nur relativ gering sein; man bleibt deshalb auf die einschlägigen Sterbefälle angewiesen, von denen mancher undiagnostiziert bleiben dürfte.

Zur Feststellung der Frequenz der TS eignet sich die Schweiz entschieden besser als Länder mit stärkerer Einwanderung von Ostjuden, wie Belgien, England und USA.

Vergleicht man die totale elterliche Konsanguinität der nichtjüdischen Fälle von TS mit der von Hanhart (1952) bei 62 Einzelfamilien mit 118 universellen Albinos festgestellten, so ergibt sich ein Verhältnis von 56,1: 17,7 dh. genau 3 : 1. Schätzt man die Frequenz des *Albinismus universalis* in der Schweiz und ihren Nachbarländern auf ca. 1 : 30 000, so ergäbe sich für die TS eine solche von ca. 1 : 100 000, was immer noch wesentlich zu hoch gegriffen sein dürfte, da die Schweizer Kinderkliniken seit 1945 keine Patienten mehr mit TS registrierten.

Wahrscheinlich ist die *Mutationsrate* des für die TS zu postulierenden Gens wesentlich kleiner als die von J. B. S. Haldane für die Chondrodystrophie und die Haemophilie berechnet.

Die Verteilung unserer Schweizer Fälle von TS über ein weites Gebiet und das Fehlen genealogischer Zusammenhänge zwischen den meisten betroffenen Familien spricht dafür, dass wir es hier mit einer Reihe einzelner, weit zurückliegender Mutationen zu tun haben, die bisher relativ lokalisiert blieben. Nur zwei unserer acht Familien stammen aus eigentlichen Inzuchtgebieten (Isolaten), die eine aus dem Oberwallis und die andere, erst neuerdings in die Schweiz eingewanderte, aus einem Gebirgsdorf der italienischen Provinz Brescia. Eine weitere Familie führt väterlicherseits auf benachbarte Gemeinden der Kantone Appenzell/ARh. sowie St. Gallen und mütterlicherseits in den Halbkanton Appenzell/IRh., die übrigen auf gleichfalls nurmehr als relative Inzuchtgebiete zu bezeichnende Dörfer der Voralpen und in einem Falle des Mittellandes.

An der rein hereditären Aetiologie der TS zweifelt heute wohl niemand mehr, ebensowenig an dem einfach-rezessiven Erbgang; ausserdem führen die von Herrn A. Kälin, dipl. math., Zürich, durchgeführten Berechnungen in den hier geschilderten Familien zum gleichen Resultat. Bei Anwendung der Reduktionsmethode von Just beträgt die relative Häufigkeit der Merkmalsträger in unserem neuen Beobachtungsgut, das auf 24 Geschwisterreihen mit 39 befallenen von total 77 Kindern basiert: $p = \frac{39 - 24}{77 - 24} = \frac{15}{53} = 28,3\%$ mit einem Standard-

fehler von $\sqrt{28,3\% \times 71,7\% / 53} = 6,2\%$. Die Abweichung der beobachteten Häufigkeit von den bei einfacher Rezessivität zu erwartenden 25% ist demnach als zufällig zu betrachten. Franceschetti (1930) hatte früher an die Dominanz eines Teils der Fälle gedacht, namentlich dort, wo, wie im Stammbaum von Falkenheim-Rochliny nicht weniger als fünf mal zugeheiratete Ehepartner entsprechend heterozygot gewesen sein müssen, was bei der Seltenheit der Anlage zunächst unwahrscheinlich wirkt, umsomehr als die selbe Annahme in der Sippe Goldfeder's vier mal und auch mehrmals in den von van Bogaert und Mitarbeitern beschriebenen grossen Familien zu machen wäre wenn, man an der monohybriden Recessivität festhält. Dies ist aber durchaus möglich, wenn man berücksichtigt, dass jene sämtlichen Sippen aus einer verhältnismässig einheitlichen, weil hochgradig endogamen Population stammen. Bei genügend weiter Verfolgung der Aszendenz der zugeheirateten Glieder wären jedoch — ähnlich wie in der gleich zu schildernden Schweizer Sippe aus dem Aargau — entfernte, auf ein gemeinsames Stammelternpaar konvergierende elterliche Blutsverwandtschaften für alle Einzelfamilien mit TS zum Vorschein gekommen. Die Häufigkeit des zugrundeliegenden Gens dürfte bei jenen weissrussischen Juden zeitweise so gross gewesen sein, dass es keiner näheren Konsanguinität mehr bedurfte, um Heterozygote zusammenzuführen und damit die Voraussetzung zum Herausmendeln von Homozygoten dh. Merkmalsträgern zu schaffen.⁴ Typisch für einfach-rezessiven Erbmodus ist u. a. die neuerdings ergänzte Sippe J. L. der belgischen Autoren Bertrand und van Bogaert (1934 & 1953), in welcher 2 Brüder der einen Familie mit 2 Schwestern der anderen unter ihren 7 bzw. 6 Kindern 3 bzw. 2 mit TS hatten und Vettern II. Grades waren. Noch beweisender, weil sich auf 4 Einzelfamilien beziehend, ist die von Hanhart (1943 & 1952) in je einer schweizerischen und französischen Uebersicht graphisch dargestellte, aber erst hier eingehend zu besprechende Sippe, die wir eben erwähnten. Schon Slome (1933) hat mit seiner Auswertung von 93 Familien mit 127 Fällen von TS aus der Literatur allgemein den statistischen Nachweis erbracht, dass diese Lipoidose von der Mutation eines einzigen Gens abhängt und recessiv vererbt wird.

Einen Ueberschuss an weiblichen Behafteten haben bereits B. Sachs & L. Hausman (1926) angegeben und zwar im Verhältnis von 3 : 1, während Slome (1933) bloss ein solches von 60 : 48 = 5 : 4 fand. Zählt man die dort noch nicht berücksichtigten, zT.

⁴ Der Genfer Neurologe F. Naville vermutete trotz Fehlens einer elterlichen Blutsverwandtschaft in der von ihm vorbildlich untersuchten polnisch-jüdischen Familie mit 4 von TS befallenen unter 6 Geschwistern, dass bei diesem Merkmal nur *Heredität* und zwar eine *einfach-recessive Mutation* als Aetiologie in Frage kommt.

neueren Fälle aus dem Institut van Bogaert's, sowie die von Venuti & Santonoceto (1934) und Baffi & Auricchio (1951), ferner den von Norman & Wood, die 2 von Rothstein & Welt (1941), die 11 von J. H. Globus (1942), den von O. Marburg (1942) und ausser den 4 von Naville (1917) unsere 25 hier darzustellenden bzw. genetisch ausgewerteten Fälle hinzu, so ergibt sich mit dem Verhältnis von $32 : 46 = 1 : 1,4$ ein weit über den dreifachen mittleren Fehler hinausgehendes Bevorzugtsein des weiblichen Geschlechts, das noch der Erklärung bedarf.

Die Meinung Naville's, dass jeweilen nur die männlichen oder die weiblichen Geschwister von TS befallen würden, beruht auf einer statistisch unzulänglichen Auszählung und wird durch die umfangreichen Sippentafeln von Falkenheim-Rochliny, Goldfeder, van Bogaert sowie die zT. grösseren Geschwisterschaften unseres eigenen Beobachtungsgutes widerlegt.

In Anbetracht der recht geringen interfamiliären Variabilität der TS kommt « Belastungen » mit andersartigem Erbschwachsinn sowie mit Psychosen, Psychopathien, Trunksucht, Suizid kaum eine genetische Bedeutung zu. Solche fehlen übrigens häufig gänzlich und können, wenn vorhanden, Ausdruck anderer, durch die Inzucht in ihrer Manifestation geförderter Erbanlagen sein.

Das Hauptproblem der TS ist heute nicht mehr der Erbgang, sondern — wie van Bogaert (1953) mit Recht betont — seine Abgrenzung von den übrigen Formen der amaurotischen Idiotie, vor allem den *spätinfantilen* von Bielschowsky, sowie den *juvenilen* von Spielmeyer-Vogt, ferner von der Niemann-Pick'schen Splenohepatomegalie.

Die Tay-Sachs'sche Krankheit (TS) ist als eine Störung des Lipoidstoffwechsels aufzufassen, die in besonders hohem Masse das Zentralnervensystem angreift, daneben aber auch noch andere innere Organe, wie Lungen, Leber, Milz etc. befallen kann, ohne dass dies klinisch und makroskopisch-anatomisch zum Ausdruck kommen müsste (Scheidegger 1941). Es besteht bei ihr weder eine Keimblatt- noch eine System- oder Segmentwahl, die Schaffer als Kennzeichen einer « Heredodegeneration » betrachtete, bis Spielmeyer zeigte, dass diese angeblichen Kriterien der Heredität eines Nervenleidens nicht zutreffen, da sie auch bei klar exogener Aetiologie vorkommen.

Ob ein genetischer Zusammenhang zwischen der TS und der *spätinfantilen* Form von Bielschowsky besteht, ist noch nicht ganz sicher. In einer Urnersippe mit 6 Fällen dieser letzteren, meist nicht bei jüdischen Kindern gefundenen Form, sind wieder die Familien zweier Brüder, die 2 Schwestern heirateten und mit diesen blutsverwandt sind, betroffen; während aus diesen beiden Ehen lauter spätinfantile amaurotische Idiotien hervorgingen, ist aus einer auf die gleichen gemeinsamen Ahnen zurückführenden Vetternhe II. Grades ein Mädchen mit einer *diffusen Hirnsklerose* (Krabbe) hervorgegangen. Da der Beginn dieses Leidens jedoch allgemein auf einen späteren Zeitpunkt fällt, wäre es nicht ausgeschlossen, dass es sich hier um eine *frühinfantile amaurotische Idiotie* (Tay-Sachs) handelte. Leider lässt sich dies nicht mehr nachprüfen, da eine Autopsie des mit ca. $1\frac{1}{4}$ Jahren verstorbenen Kindes verweigert wurde. Bis anhin haben sich die spät und frühinfantile Form der amaurotischen Idiotie noch nie in der gleichen Sippe, also vom gleichen Gen verursacht, gezeigt, denn der früher von van Bogaert gefundene Fall beider Affektionen in einer Sippe hat sich bei Nachuntersuchung nicht bestätigt.

Sicher genetisch verschieden ist die TS von der *juvenilen* amaurotischen Idiotie (Spielmeier-Vogt). Diese tritt in Schweden relativ gehäuft als ebenfalls einfach-recessives Merkmal auf, aber ohne jeden Zusammenhang mit Fällen von TS, wie aus den eingehenden Studien von Sjögren und von Sjövall erhellt. Auch fehlt eine Prädisposition der Juden bei dieser Form gänzlich. Der Erkrankungsbeginn fällt hier auf die Zeit des Zahnwechsels, dh. ca. auf das Alter von 7 Jahren. Völlig konstant ist dabei nur die zunehmende Demenz, annähernd regelmässig kommt es infolge einer tapetoretinalen Degeneration zur Erblindung.

In der bereits wegen der Vergesellschaftung von TS mit Morbus Niemann-Pick erwähnten Sippe Mi. hatten Bertrand & van Bogaërt (1934) bei einem weiteren Geschwister eine *juvenile amaurotische Idiotie* angenommen, die sich autoptisch aber nicht bestätigte (van Bogaërt 1953).

Auffallenderweise ist in der Schweiz bisher noch kein einziger autochthoner Fall von juveniler amaurotischer Idiotie beschrieben worden.

Ueber die Genetik der *adulten* (spätjuvenilen, virilen und senilen) Formen der amaurotischen Idiotie, die zuerst Kufs abgrenzte, sind wir noch ungenügend unterrichtet, da diese protrahiert verlaufenden Spätfälle anscheinend klinisch nie richtig diagnostiziert, dh. u. a. mit Friedreich'scher Ataxie, progressiver Paralyse oder Paralysis agitans verwechselt wurden. Dieses denkbar schwierige Erbmerkmal wird also erst bei der Autopsie erkannt, sodass von Familienforschungen nur unter selten günstigen Umständen eine Klärung zu erwarten ist. Geschwisterfälle dieser Art verdanken wir Borremans & van Bogaërt (1937), ferner Hallervorden (1939).

In einem Zeitraum von 20 Jahren, dh. zwischen 1925 und 1945, sind in der Schweiz 14 Familien mit zusammen 28 Fällen von TS beobachtet worden. Davon sind publiziert: eine deutsch-jüdische Familie von Vetteren I. Grades mit einem einzigen Kind, der Prob. R. Thea, geb. 1922, ferner die der von uns genealogisch erforschten Aargauer Sippe angehörenden Fälle Ha. Lilly und Ko. Hans, sowie der gleichfalls nicht jüdische Fall Bi. Enrico, 1920-1923, aus der nicht konsanguinen Ehe eines Tessiners mit einer Württembergerin (E. Schmuziger, 1925), dann der Fall P. René, 1934-1936, mit ebenfalls nichtjüdischen, im V. kanon. Grad blutsverwandten Eltern (Scheidegger, 1941), der im Gegensatz zu den in der Diss. Schmuziger unter Leitung E. Feer's veröffentlichten Fällen sowohl histologisch als unter Mitarbeit E. Klenk's auch physiologisch-chemisch eingehend untersucht wurde. Schliesslich hat E. Glanzmann den von ihm behandelten Knaben Le. Ewald 1938-1940 aus einer Walliser Familie mit Konsanguinität II./III. Grades in seiner « Einführung in die Kinderheilkunde » (1943) auf S. 314 beschrieben.

Alle diese 6 alten Fälle von klinisch und zT. auch anatomisch gesicherter TS bilden samt 21 weiteren die Unterlage für unsere genetische Bearbeitung. Einen unserer neuen Fälle verdanken wir dem seinerzeitigen Chefarzt der Augenabteilung des Kt. St. Gallen, Dr. Haessig, vier dem Direktor des Kinderspitals Zürich, Prof. G. Fanconi und einen deutschen Fall dem Leiter der Universitäts-Kinderklinik Erlangen, Prof. A. Adam.

Weitere unpublizierte Fälle aus Deutschland, die mit die Grundlage zu unseren Berechnungen bildeten, verdanken wir den nachstehend aufgeführten Herren Professoren und ihren Mitarbeitern:

Dr. Weingärtner, Oberarzt des Stadtkinderkrankenhauses u. Univ. Kinderklinik Leipzig (Dir. Prof. Dr. Peiper)	3 Fälle
Prof. Windörfer, Dir. der Kinderkrankenhäuser Stuttgart	1 Fall
Prof. O. Ullrich, Dir. der Univ. Kinderklinik Bonn	2 Fälle
Dr. Henckel, Oberarzt, Univ. Kinderklinik Heidelberg (Dir. Prof. Dr. Bamberger)	1 Fall
Dr. W. Lenz, Univ. Kinderklinik Hamburg-Eppendorf (Dir. Prof. Dr. Schäfer)	2 Fälle
Prof. Linneweh, Dir. der Univ. Kinderklinik Marburg/Lahn	1 Fall
Dr. Schönenberg, Doz. Oberarzt Univ. Kinderklinik Münster/WF (Dir. Prof. Dr. Dr. Mai)	2 Fälle

Die Schweizersippen mit frühinfantiler amaurotischer Idiotie.

Sippe 1: Es zeigte sich, dass die aargauische Bauernsippe in 4 Familien ausser den von *Schmuziger* beschriebenen Fällen noch 6 weitere enthielt, deren Eltern alle miteinander näher oder entfernter blutsverwandt sind. Die Tatsache, dass die Väter zweier Einzelfamilien mit Merkmalsträgern Brüder und dass die Mutter der einen und der Vater einer dritten Geschwisterkinder sind, wie auch Vater und Mutter der beiden in der Mitte unserer Tafel 1 verzeichneten Familien, spricht bereits in hohem Grade für die einfache Rezessivität des zugrundeliegenden Gens. Die Verfolgung der vollständigen Aszendenz aller 8 Eltern von Merkmalsträgern ergab als erstes gemeinsames Ahnenpaar den Kaspar Hochuli, geb. 1606, der 1635 die Katharina Müller heiratete und mit ihr 15 Kinder hatte, von denen 9 zur Verehelichung gelangten; er oder seine Frau müssen heterozygot für TS gewesen sein. Es ist unwahrscheinlich, dass die betreffende Erbänderung wesentlich früher erfolgte, da sich die sonst so überaus seltene Anlage bei dem bis neuerdings bestehenden Kinderreichtum weit über das Dorf Reitnau ausgebreitet haben müsste, insbesondere nach Zofingen, Rothrist und Safenwil, wohin sich dieses sehr alte Geschlecht im 17. Jahrhundert stark verzweigte, ohne zu Manifestationen von TS Anlass zu geben. Am Orte selbst dagegen scheint es bereits vor über 50 Jahren dazu gekommen zu sein:

Im Totenbuch sind nämlich eine Reihe von Diagnosen verzeichnet, die stark verdächtig auf TS sind, zumal sie von dem Hausarzte auch bei Fällen angegeben wurden, welche im Kinderspital Aarau und Zürich als sichere TS erkannt worden waren. So steht bei einem von 1893-1896 lebenden Knaben «*Hydrocephalus und Meningitis chronica*», ebenso bei einem vom April 1897-Jan. 1899 lebenden, ausserdem bei einem vom August 1880-Feb. 1882 lebenden Mädchen «*Meningitis tuberculosa granulosa*». Zwei dieser möglichen Fälle von TS stammen aus Vetternehen I. bzw. II. Grades und alle drei gehen dreifach auf das genannte Stammelternpaar zurück (s. Fig. 1.)

Die Tatsache des Fehlens einer näheren elterlichen Konsanguinität bei den 4 Einzelfamilien dieser Sippe zeigt, wie vorsichtig man die Verhältnisse in grösseren Isolatzen (R. zählte 1940 ca. 850 Einw.) hinsichtlich des Grades der Inzucht zu beurteilen hat und wie wenig man auf die Auszählung von Vetternehen I. und II. Grades abstellen kann.

Infant. amaurot. Idiotie, einfach rezessiv, (aus Aargauer Inzuchtgebiet)

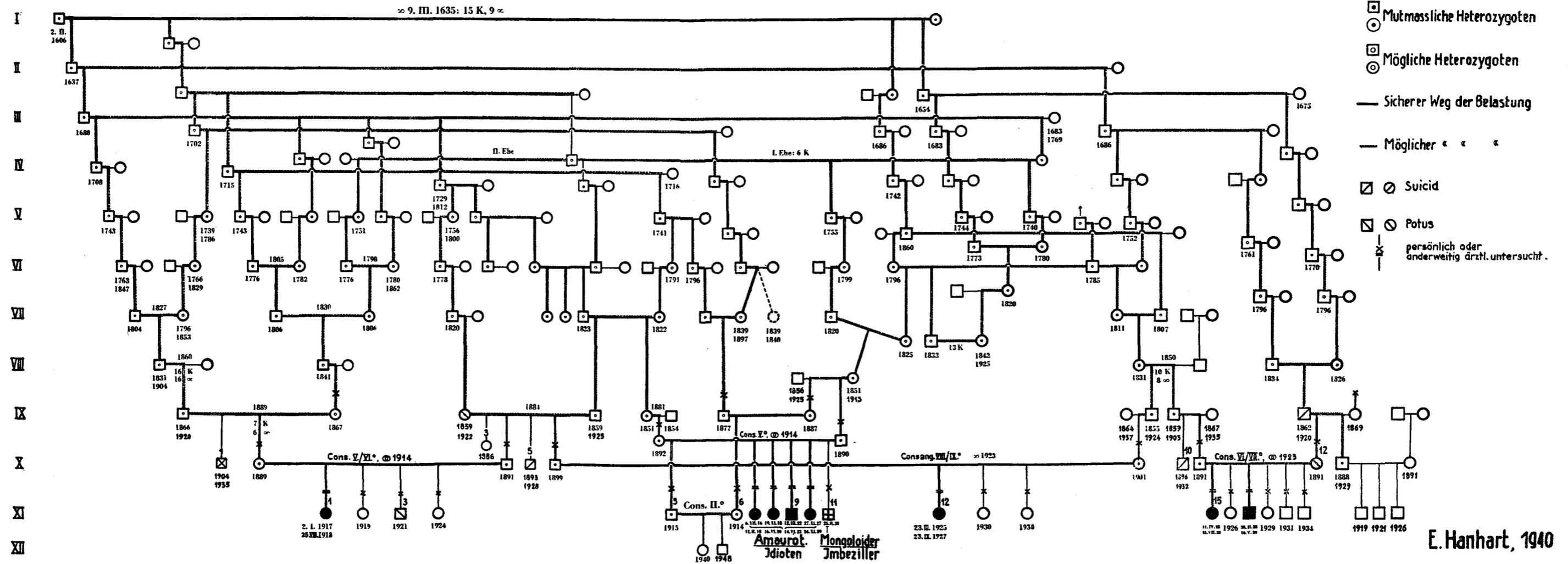


Fig. 1

E. Hanhart, 1940

Sind hier doch Ehen von bloss im V., VI., ja sogar im VIII.-IX. kanonischen⁵ Grade blutsverwandten Partnern ihren Kindern verhängnisvoll geworden!

Die hier durch besonders gute Kirchenbücher erleichterte Ermittlung der vollständigen Aszendenz aller 8 mutmasslichen Heterozygoten ergab deren Abstammung vom ersten gemeinsamen Stammelternpaar durch mehrere zT. bis 6 verschiedene Ahnenlinien; diese sind auf Tafel 1 gestrichelt markiert, um — wenigstens grösstenteils — die möglichen Wege der spezifischen Belastung dh. der Ausbreitung heterozygoter Anlagen zu TS darzustellen. Aus ihrer vielfältigen und dichotomischen Verzweigung geht hervor, wie viele Möglichkeiten die Eltern unserer Kranken hatten, eine heterozygote Veranlagung zu TS oder einem anderen einfach-rezessiven Merkmal von jenen gemeinsamen Stammeltern zu erben. Gerade dadurch erhöht sich die Wahrscheinlichkeit unserer Annahme dieses Erbganges sehr erheblich.

Leider sind wir in der links aussen stehenden Einzelfamilie dieser Sippe bezüglich der Diagnose allein auf die Angaben der Eltern angewiesen, da es sich hier um den ersten Fall von offener TS handelt, der erst retrospektiv richtig beurteilt wurde nach der auffällig gleichartigen Erkrankung der im Kinderspital Zürich behandelten zwei Patienten (s. unten).

Das betreffende Kind Ho. Maria, 25.I.1917-25.VIII.1918, sei anfänglich normal gewesen, habe dann einen leichten *Wasserkopf* bekommen und mit 6 Monaten weder sitzen noch sich aufrichten, noch Gegenstände fixieren können; es sei äusserst schreckhaft, immer schwächer und blind geworden.

Sein Vater Ho. Emil, 1891, 4. von 10 Geschwistern, ist Bruder von Ho. Hans, 1899, dem Vater der gleichartig erkrankten Ho. Margrit (s. u.). Er ist ein sehr kräftiger und gesunder Schuhfabrikarbeiter, im Militär Infanterist, der sich 23-jährig mit der gleichnamigen, damals 25-jährigen Ho. Maria, 1889, dem 1. von 7 Geschwistern, verheiratete. Diese seine Ehefrau steht seit dem 45. Jahr wegen einer *Biermer'schen Anaemie* in Behandlung von Prof. A. Alder, Aarau.

Die übrigen 3 Kinder: Hedwig, 1919, Werner, 1921, und Frieda, 1924, sind gesund und frei von sog. Degenerationsstigmata.

Als «*erbliche Belastung*» dieser ersten Merkmalsträgerin ist je 1 trunksüchtiger und durch Suizid geendigter Onkel väterlicher- sowie mütterlicherseits zu nennen, ferner der schwere Potus der Muttersmutter und einer Mutterschwester und schliesslich der mässige Diabetes mellitus eines Muttersbruders.

Genau dieselben Erscheinungen, wie Ho. Maria (1/XI) soll Ho. Margrit, 23.III.1925-24.IX.1927 (12/XI) dargeboten haben. Während bei ersterer noch «*Rachitis mit Lungenentzündung*» als Todesursache angegeben steht, so bei letzterer «*angeborener Hirndefekt mit Hirnlähmung*», was bereits auf eine TS hinweist.

Margrit's 2 Schwestern: Verena, 1930 und Beatrice, 1935, sind gesund.

⁵ Die Bevölkerung von R. ist protestantisch. Allgemein verwenden wir die von mir in die Erbbiologie eingeführte *kanonische* Bezeichnung der Konsanguinitätsgrade, weil sie kurz und klar ist und auch Generationsunterschiede leicht berücksichtigen lässt. In katholischen Gegenden gewinnt man aus den erteilten *Dispensen* sehr rasch einen Ueberblick über die durchschnittliche Blutsverwandtschaft eines Isolates.

Ihr Vater Ho. Hans, 1899, ebenfalls Schuhfabrikarbeiter, brachte es zum Infanteriewachtmeister und ist, wie seine Frau Ho-Ha. Berta, 1901, sehr tüchtig.

Belastung: Muttersvater wurde in der 2. Hälfte der 60er Jahre schwer arteriosklerotisch mit epileptiformen Anfällen; eine Mutterschwester ist leicht erregbar und hat Klinodaktylie beidseits.

Während diese beiden Einzelfamilien mit bloss je 1 Fall von TS ungefähr der Mendel'schen Durchschnittsproportion von 1 : 4 entsprechen, waren in der die untere Mitte unserer Abstammungstafel einnehmenden Familie allem nach nicht weniger als 4 der 6 Kinder daran erkrankt, nämlich:

Ko. Hanna, 6.VI.1916-12.II.1918, bei der als Todesursache «*chronische Hirnkrämpfe*» vermerkt sind, dann eine zweite Hanna, 19.XI.1918-16.VI.1920, mit der Diagnose: «*Englische Krankheit kompliziert mit allgemeinen Krämpfen*», darauf Hans, 12.III.1922-14.VI.1923, und schliesslich Luise, 27.XI.1927-24.XI.1929, die fast genau dasselbe Krankheitsbild wie ihr im Kinderspital Zürich behandelter Bruder Hans gezeigt haben soll.

Ko. Hans, (9/XI) figuriert als Fall 3 in Diss. *Schmuziger*.

Anamnese: Schwangerschaft und Geburt normal, anfänglich gutes Gedeihen, freies Sitzen und Fixieren mit 7 Mt., aber schon mit 3 Mt. auffälliges Zusammenzucken auf Geräusche. Mit 8 Mt. zu schwach zum Sitzen, *lässt Kopf baumeln und fällt beim Aufsetzen wie leblose Puppe um*. Kein Interesse mehr für die Umgebung, kein Lächeln mehr, *zunehmende Schreckhaftigkeit*. Trotzdem Zunahme von Grösse und Gewicht sowie normale Dentition. Hartnäckige Verstopfung trotz viel Obst und Gemüse. Fehlen fieberhafter Erkrankungen, keine Kinderkrämpfen und Ernährungsstörungen.

Status im Alter von 13 Mt.: Grösse 80 cm (+ 10), Gew. 11,47 kg (— 2 kg) 7 gut geformte, gesunde Zähne, kleine Leistenhoden. *Pirquet* und *Wassermann'sche* Reaktion im Blut negativ. Ermüdet rasch beim Fixieren, lässt Augen ziellos herumschweifen, leichter *Nystagmus horizontalis*, heller *Fundus* mit *gelblich-atrophischer Papille*, sehr wenig gefüllten Retinalgefässen, fehlendem *Maculareflex*, typisch *kirschroter, runder Fleck mit weissem Hof*. Gehör normal. Arme und Beine werden spontan, aber selten bewegt, Arme in Ruhe meist leicht abduziert und im Ellbogen etwas gebeugt, Beine auch in leichter Abduktion nach aussen rotiert und in Hüft- und Kniegelenken gestreckt gehalten. Füsse plantar flektiert mit gestreckten Zehen. *Patellarreflexe* gesteigert, im späteren Verlauf nurmehr schwer auslösbar, *Achillesreflexe* positiv, *Babinski* negativ.

Starkes Schwitzen und *Dermographismus*.

Liquor cerebrospinalis: Druck nicht erhöht, 2 Zellen pro mm². *Nonne- und Wassermann'sche* Reaktion negativ. *Nissl* ½ Strich.

Weiterer Verlauf: Oft nachts stundenlanges Schreien, in den letzten Lebenswochen tagelang *Streckkrämpfe*.

Pathologisch-anatomische Diagnose (Prof. v. Meyenburg): Infantile amaurotische Idiotie (Tay-Sachs) mit *Hydrocephalus externus*.

Normal in dieser sechsköpfigen Geschwisterschaft ist einzig:

Ko. Fritz, 1915, ein kräftiger Landwirt, der früher Kavallerist war und wegen einer leichten *Struma militärfrei* wurde. Dieser mit einer Wahrscheinlichkeit von 66,6% für TS Heterozygote hat seine Kusine I. Grades, Ho. Helene, 1914, geheiratet. Die beiden

dieser Ehe entsprossenen Kinder, eine Tochter und ein Sohn, geb. 1940 bzw. 1948, sind gesund geblieben, obwohl sich die Blutsverwandtschaft ihrer Eltern auf das so stark mit TS belastete Geschlecht Ho. bezieht.

Das jüngste Geschwister unseres Probanden Ko. Hans, ist

Ko. Werner, 1932(11/XI), ein Imbeziller mit sehr ausgesprochenem *Mongolismus*, der im 40. Altersjahr seiner Mutter erzeugt wurde. Er ist ziemlich kräftig und kann ganz ordentlich lesen und schreiben, hat aber — wie fast alle meiner ca. 1'000 Mongoloiden — kaum rechnen gelernt.

Ein genetischer Zusammenhang zwischen den zwei in dieser Familie aufgetretenen Schwachsinnformen ist kaum anzunehmen.

Der *Prob. Vater* Ko. Fritz, 1890, ein tüchtiger, wohlhabender Landwirt, war früher Traingefreiter und zeigt ausser einer Progenie keine konstitutionellen Abweichungen. Er heiratete 24-jährig die mit ihm 1mal im V. und 4mal im VIII. kanon. Grade konsanguine.

Prob. Mutter Ke. Luise, 1892, die vom 15.-50. Jahr stets regelmässig, wennauch bis zur Heirat nur unter sehr starken Schmerzen ihre Menses bekam, eine mächtige diffuse Struma hat, aber nie krank und immer sehr ausgeglichen war.

Weder in der näheren Aszendenz noch in der Seitenverwandtschaft dieser schwerst heimgesuchten dritten Familie unserer Sippe sind Psychosen, Psychopathien, Oligophrenien und Epilepsie vorgekommen. Es dürfte dies damit zusammenhängen, dass 2 von den 4 Grosseltern des Prob. gesunden, nach R. eingewanderten Bernersippen entstammen. Wegen des Fehlens einer manifesten «erblichen Belastung» haben diese Leute zeitweise an üble äussere Einflüsse, wie an die Wirkung des «bösen Blicks» gedacht.

In der vierten und letzten Einzelfamilie unserer Sippe 1 ist die Diagnose auf TS wenigstens beim einen der beiden behafteten Kinder im Zürcher Kinderspital (damals Prof. E. Feer) gesichert worden, allerdings nur klinisch (s. Fall 1 in Diss. Schmuziger):

Ha. Lilly, 11.IV.1923-28.VII.1925 (15/XI), war von jeher schwächlich und wurde bald so geräuschempfindlich, dass sie schon von dem kaum hörbaren Schmatzen am Schnuller zusammenzuckte; lernte nie sitzen und auch nur den Kopf heben und verlernte bald, nach der Flasche zu greifen und diese zu halten.

Status im Alter von 19 Mt.: Ist hilflos wie Neugeborenes, öffnet den Mund zum Trinken erst nach Berührung der Lippen durch den Sauger. Hellblondes Mädchen mit *Hydrocephalie* bei Kopfumfang von 51,5 (+ 2,5 cm), grosse Fontanelle noch offen, eher eingesunken, Stirn auffallend vorgewölbt, besonders über der Nase, deren Wurzel dadurch eingezogen erscheint. Starke Hypertonie der gesamten Körpermuskulatur, Patellarreflexe bds. lebhaft, Achillesreflexe nur schwach, Babinski?

Vestibulärfunktionen normal.

Fundus oculi: *Papille* leuchtend-weiss, scharf begrenzt, an Stelle der *Macula runder, kirschroter Fleck* mit grossem, weissem, rundem Hof, Gefässe unverändert.

Elektrische Erregbarkeit: KSZ 2,4 MA; AnSZ 2,0 MA; An0eZ 7,0 MA; KOeZ 10,0 MA.

Verlauf: Progressiv mit immer heftigeren, schon durch kleine Geräusche ausgelösten Streckkrämpfen bei Fehlen sonstiger Krämpfe.

Diagnose: Infantile amaurotische Idiotie (Tay-Sachs).

Sehr bezeichnend ist, dass der Hausarzt trotzdem wieder bloss «Wasserkopf» als

Todesursache eintrug. Es lässt dies Rückschlüsse auf die ähnlichen Angaben bei den übrigen weder klinisch noch anatomisch gesicherten und dennoch sehr wahrscheinlichen Fällen von TS in dieser Sippe zu.

Während das 2., 4., 5. und 6. Kind dieser Geschwisterschaft gesund blieben, litt das 3. nachweisbar wieder an TS:

Ha. Emil, 28.I.1928-10.V.1929, habe sich bis mit 5 Mt. normal entwickelt, dann Abszesse am Hinterhaupt bekommen, jedoch keinen Wasserkopf wie sein Schwesterchen Lilly. Das Kopfhaar dieses Patienten war dunkelbraun. Die Diagnose auf TS ist von dem hervorragenden Aarauer Pädiater, Dr. med. Ed. Jenny \boxtimes , Chefarzt der kinderärztlichen Abteilung des Kt.-Spitals Aarau gestellt worden, sodass auch hier kein Zweifel hinsichtlich der Natur des Merkmals besteht.

Der *Prob. Vater*, Ha. Emil, 1891, Landwirt, militärfrei wegen Leistenbruchs, war früher rothaarig, sonst aber einzig auffällig durch seinen übermässigen Fleiss.

Die *Prob. Mutter*, Mo. Susette, 1891, die mit ihrem Gatten im VI.-VII. Grade blutsverwandt ist, gilt ebenfalls als äusserst arbeitsam, sei aber gelegentlich dem Potus unterworfen und dann — wie ihre Mutter — depressiv. I. Menses mit 18 J., stets normal, Menopause mit 49 J. Keine Krankheiten ausser drei Tonsillarabszessen.

Epikrise von Sippe 1: In der relativ ingezüchteten Bevölkerung eines Aargauer Grenzortes von ca. 850 Einwohnern sind innert 11 Jahren dh. von 1918-1929 in 4 nahe miteinander blutsverwandten Familien, jedoch bei nur entfernter elterlicher Konsanguinität 8 Kinder im Alter von 13-30 Mt. (Durchschnitt 21 Mt.) an *infantiler amaurotischer Idiotie* (Tay-Sachs) gestorben. Zwei davon wurden in der Zürcher Universitäts-Kinderklinik längere Zeit beobachtet, eines auch autoptisch, aber unzulänglich histologisch untersucht. In einer dieser 4 Einzelfamilien, und zwar gerade der mit 2 exogamen Grossvätern, sind nicht weniger als 4 von 6 Kindern von TS befallen worden, was einen starken Rezessivenüberschuss für die ganze Sippe bedingt. Auffälligerweise sind in den letzten 25 Jahren keine neuen Fälle von TS mehr in dieser Gegend, sowie dem ganzen Kanton vorgekommen, obwohl die auf ein gemeinsames, vor fast 320 Jahren kopuliertes Stammelternpaar zurückzuführende, einfach-rezessive Erbanlage heterozygot weit ausgebreitet sein muss. Sie scheint im letzten Jahrhundert sich mindestens 3mal manifestiert zu haben. Die überdurchschnittliche « Belastung » mit Potus und Suizid dürfte mit dem Merkmal: TS in keinem genetischen Zusammenhang stehen.

Sippe 2: Aus Au. in den sog. Sonnenbergen zwischen dem Lötschental und Brig im Kanton Wallis kam im März 1939 das einjähr. Knäblein Le. Ewald, geb. 31.III.1938 in die Universitäts-Kinderklinik Bern (Prof. E. Glanzmann) sowie in die Berner Augenklinik (Prof. Goldmann). Die dort festgestellten klinischen Symptome einer typischen TS sind auf Seite 314 und 315 in Bd. 2 von E. Glanzmann's « *Einführung in die Kinderheilkunde* », Wien, Springer, 1943, beschrieben. Dieser Proband ist dann am 7. I. 1940 zuhause gestorben. Nach glaubwürdigen Angaben der Eltern sind ihre beiden übrigen Kinder: Ruth, 14.V.1934-4.II.1937 und Rosa, 25.XI.1936-29.VI.1938 ebenfalls bis mit ca. $\frac{1}{2}$ Jahr gesund gewesen und dann unter den selben Erscheinungen dahingerafft worden. Alle drei waren weissblond mit rötlichem Einschlag.

Der *Prob. Vater* Le. Theodul, 1908, ist ein sehr gesunder, rothaariger Schmied, der einige Jahre Bettnässer war und die 3. Primarklasse repetieren musste, aber normal intelligent ist. Er hat am rechten Handteller eine Vierfingerfurche und ist ambidexter. Seine Frau, die

Prob. Mutter Le.-Sch. Kath., 1916, ist mit ihm im II./III. Grad ⁶ blutsverwandt. Sie hat ihre Menses erst im 18. Lebensjahr, dann aber stets regulär bekommen und ist unauffällig. Sie hatte weder Aborte noch Frühgeburten und scheint seither nicht mehr konzipiert zu haben, obwohl der Wunsch beider Gatten nach Kindern sehr gross war.

Das Befallensein aller 3 Kinder dieses Ehepaares ist ein seltener Fall der Streuung. Eine solche 100 statt bloss 25%ige Manifestation eines einfach-rezessiven Merkmals ist durchschnittlich nur 1mal auf 56 derartige Familien zu erwarten.

Die *Prob. Eltern* hatten noch 10 bzw. 13 Geschwister, von denen 6 ebenfalls nähere Blutsverwandte heirateten und 41 Kinder zeugten, die das kritische Alter erreichten, jedoch alle von TS verschont blieben. Dies weist daraufhin, dass eines von den beiden Stammeltern des *Prob.* der erste entsprechende Heterozygot war. Diese: Leiggener Joh. Christian, 1834-1871 und Schmid, Maria Josepha, 1839-1864, starben relativ früh und hatten deshalb bloss jene 2 Kinder, die auf unserer *Sippentafel 2* als mutmassliche Ueberträger einer heterozygoten Anlage zu TS figurieren. Münden doch die trotz Kinderreichtums freigebliebenen 6 Vetternehen II. bzw. entfernteren Grades in der Seitenverwandtschaft unseres Probanden erst in dessen weitere Aszendenz ein (s. Fig. 2).

Das Geschlecht Leiggener stammt aus dem hochgelegenen, heute nurmehr im Sommer besiedelten Weiler Leiggenen, der früher eine eigene Gemeinde bildete, dessen kleine Bevölkerung besonders stark auf Verwandtenehen angewiesen war.

Erwin *Baur* hielt es für möglich, dass die Mutationsrate in dergleichen hochgradig ingezüchteten menschlichen Populationen erhöht sei. Hiefür spräche die gleiche Abstammung der Eltern einer 13köpfigen Geschwisterschaft mit 5 an *Myoclonusepilepsie* leidenden Kindern, die im benachbarten Dorfe St. German wohnt. Unsere *Tafel 2* zeigt den genealogischen Zusammenhang dieser beiden genetisch grundverschiedenen Erbkrankheiten; dass beide voneinander sicher unabhängigen Mutationen in dem selben kleinen Orte entstanden zu sein scheinen, ist auf jeden Fall bemerkenswert.

Nach Angabe des Pfarrherrn von Au. war diese nunmehr an die Lötschbergbahn angeschlossene Berggemeinde bis in die 90er Jahre nach Ernährung und Sauberkeit sehr rückständig und durch Trunksucht sowie endemischen Kretinismus geschädigt. Solche exogene Faktoren werden aber kaum Erbänderungen ausgelöst haben. Heute hat Au. eine überaus gesunde Bevölkerung mit ca. 150 Schulkindern auf seine 600 Bewohner.

Die übrige « Erbbelastung » dieser Sippe ist im Gegensatz zur letzten unterdurchschnittlich. Auffallen mag, dass eine Kusine des *Prob.* wieder einen sehr deutlichen *Mongolismus* aufweist:

Es handelt sich um das letzte von 11 Kindern einer damals bereits 45jähr. Mutter. Die *Mongoloide*, eine Sch. Creszenz, geb. 1935, hat ausser der typischen Physiognomie Flügelohren, eine *Lingua plicata* III. Grades, eine inkomplette Vierfingerfurche rechts, ein

⁶ Vetternehe I./II. Grades.

starkes systolisches Geräusch über der Herzspitze, eine kleine Nabelhernie; sie ist die einzige Oligophrene dieser Art in Au. Ihr Bruder Thomas, 1916, zeigt eine bloss durch « Pelzmützenhaar » und Aufbiss komplizierte Form von *Imbezillität*.

Ein Vetter I. Grades des Vaters von Creszenz hat aus seiner Vetternehe III. Grades 2 erethische Idioten, wovon die überlebende Sch. Monika, 1942, zwar die charakteristische Schrägstellung und Augenschlitzung, ferner eine Brachykephalie, sehr ausgesprochene Klinodaktylie sowie überstreckbare Glieder aufweist, jedoch trotzdem keine Mongoloide ist und auch keine Trägerin phenylpyruvischen Schwachsinnns, da ihr Urin nicht die typische Reaktion auf FeCl₃ ergab.

Diese 3 Fälle von Oligophrenie bilden die einzige Belastung der so schwer betroffenen Geschwisterschaft des Prob.

Die übrigen 58 Kinder der 18 Geschwister der Prob. Eltern sind von mir 1945 frei von degenerativen Zeichen befunden worden.

Epikrise von Sippe 2: Im ingezüchtetsten Geschlecht eines Oberwalliser Bergdorfes sind sämtliche 3 Kinder zweier gesunder Vettern I./II. Grades mit ca. 6 Mt. von infantiler amaurotischer Idiotie (Tay-Sachs) befallen worden und mit 33 bzw. 19 bzw. 21 Mt. daran gestorben. Klinisch gesichert ist nur Fall III, Autopsien fehlen. Trotz mehrerer, auf die selben gemeinsamen Ahnen konvergierenden, sehr kinderreichen Blutsverwandten ehen sind bis jetzt keine weiteren Fälle dieser Art in der Sippe aufgetreten. Die übrige Erbbelastung ist relativ gering. Auch hier ist ein Fall von *Mongolismus* zu verzeichnen und zwar bei einer Kusine I. Grades des Prob.; doch wird weder damit, noch mit der im gleichen Geschlecht aufgetretenen *Myoclonusepilepsie* eine genetische Beziehung zum Merkmal angenommen.

Von unseren nächsten Sippen wissen wir nicht, ob die betreffenden Erbanlagen väterlicher- und mütterlicherseits von identischen Mutationen herrühren. Im folgenden Falle ist dies so gut wie auszuschliessen, da der Prob. Vater aus Oberitalien und dem angrenzenden Mendrisiotto (Tessin) stammt, die Prob. Mutter dagegen aus Württemberg:

Sippe 3: Der Prob. Bi. Enrico, 7.VII.1920-2.VII.1923, figuriert als Fall 4 in der Diss. *Schmuziger*, der wir folgendes entnehmen:

Geburt angeblich 3 Wochen zu spät; wegen verschleppter Querlage Entbindung durch Wendung nach 20 stündiger Dauer. Schwere Asphyxie, Plexuslähmung des linken Armes, Flaschenernährung wegen ungenügender Saugfähigkeit. Kopfheben schon mit 6 Wochen, Fixieren und Greifen mit 3 Mt. *Lernte aber nie aufzusitzen*. Erste Aufnahme ins Zürcher Kinderspital wegen Otitis media purulenta. Das damals 1jährige Kind wird als kräftig entwickelt geschildert mit annähernd normaler Länge (67,5 cm), aber einem Gewichtsdefizit von 1750 gr, sowie einem Minus von 2,5 bzw. 3 cm an Kopf- bzw. Brustumfang. Sehr deutlicher « Rosenkranz », keine Craniotabes. Fehlende Bauchdeckenreflexe, starker Dermographismus, schwerste Obstipation. Mit 13 Mt. bei Wiederaufnahme wegen Keuchhusten starke Abmagerung, *Streckkrämpfe der hypertensischen Extremitäten* von ca. 30 Sek. Dauer, *Hin- und Herbaumeln des Kopfes*, *Nystagmus horizontalis*, « eigentümlicher Blick », grosse Schreckhaftigkeit, idiotenartiges Aufschreien. Mit 18 Mt. *zunehmende Hyperakusis* und Muskelstarre bei normalen Reflexen. *Fundus:*

Bds. *abgeblasste Papillen*, in *Maculagegend zentraler, dunkelroter Fleck* mit grossem, weissem Hof.

Sektionsbefund: Gehirn ziemlich gross, in Konsistenz so stark vermehrt wie nach Formalinfixierung. Gyri gut ausgesprochen, grob. Sulci ziemlich tief, Pedunculi cerebri und Brücke verschmälert und wie Kleinhirn sehr derb. Seitenventrikel sehr weit mit derbem Ependym; 3. und 4. Ventrikel mittelweit. Auf Sagittalschnitten Zeichnung des Grosshirns im Bereich der Stammganglien, Brücke und Medulla oblongata etwas verwischt.

Histologischer Befund von Gehirn, Leber und Milz fehlt.

Geschwister des Prob.:

Martina, 1915, Damenschneiderin, hat mässige *Trichterbrust*.

Mädchen, 1916, faultote Frühgeburt im 7. Mt.

Prob. Vater: Bi. Carlo, 1876, aus Como, Stukkateur in Zürich, kleiner, leicht erregbarer Pykniker mit essentieller Hypertonie und

Prob. Mutter: Bi.-Du. Kath., 1892, aus Seitingen b. Tuttlingen (Wttbg.), intelligente Küferstochter, mit 35 J. wegen Tbc. nephrektomiert und mit 38 J. Totalexstirpation des Uterus wegen Myomatosis.

Erbbelastung: 1 Kusine väterlicherseits des Prob. Vaters asyliert wegen Schizophrenie, Neffe des Prob. Vaters aus Vetternehe I. Grades nässte bis mit 5 J. das Bett, ist Linkshänder und zeigt von jung auf einen Kopf- und Gesichtstic, schwitzt abnorm leicht, wurde aber trotz rascher Kurzatmigkeit militärtauglich.

Mütterlicherseits hat 1 Onkel aus Vetternehe II. Grades unter 5 überlebenden Kindern 2 mit « *Retinitis pigmentosa sine pigmento* » und wahrscheinlich kongenitalem Nystagmus 1t. Bericht von Dr. med. M. Cremer, Augenarzt in Tuttlingen.

Epikrise von Sippe 3: Klinisch klassischer, autoptisch leider unvollständig untersuchter Fall von infantiler amaurotischer Idiotie (Tay-Sachs) aus Ehe zweier Eltern nichtjüdischer, aber sonst völlig verschiedener Abstammung. Auffällige Belastung des Prob. durch 2 Vettern mit wahrscheinlich kongenitalem Nystagmus und später aufgetretener *tapetoretinaler Degeneration*.

Obgleich die Grossmutter väterlicherseits des Prob. der Sippe 3 aus Co. im Mendrisiotto (Tessin) stammt, liess sich kein genealogischer Zusammenhang mit der folgenden, aus dem selben Kanton herkommenden.

Sippe 4 feststellen; ein solcher ist sogar eher unwahrscheinlich. Der Prob. Mo. Fabio, 21. XII. 1947 - 29. XI. 1949, hat nichtjüdische Eltern, die aus ganz verschiedenen Orten der Südschweiz stammen, sodass auch ihre entfernte Konsanguinität recht unwahrscheinlich ist.

Geburt 2 Wochen zu früh, Gewicht deshalb nur 2,7 kg. Das Kind habe sofort geschrien und bis zum 5. Mt. gut zugenommen, mit 4 Mt. den Kopf gehoben, aber *nie sitzen gelernt*. Mit 1 J. 5-6 mal im Tag plötzliches « *Wegsein* » mit nach oben starrenden Augen (Kinderspital Zürich, Prof. Fanconi).

Status mit 13 Mt.: Blonder, gutgenährter Knabe mit grüngrauen, braunefleckten Augen. Lässt Kopf schlaff hängen und greift nicht. Muskeltonus stark wechselnd, links

gegenüber rechts gesteigert, bei Stehversuch li. Fuss hyperextendiert. Patellarreflexe von Tibiakante aus auslösbar, Achillesreflexe auch gesteigert (Dauerklonus), Babinski positiv, ebenso *Rossolimo*. Bauchdeckenreflexe?

Elektrische Prüfung: KSZ 1,8; ASZ 3,5; AOZ und KOZ über 5.

Augenbefund (Ophthalmologische Univ.-Klinik Zürich, Prof. M. Amsler): Hyper-telorismus, Makrophthalmus. Pupillen bds. gleich rund, prompt reagierend, brechende Medien klar. Fundus: Papillen total abgeblasst, im Maculagebiet bds. über Papillen grosser grauer, unscharf begrenzter Herd mit kirschrotem Fleck im Zentrum.

Lumbalpunktion: Zellzahl und Pandy normal, Eiweiss erhöht (39), Druck erhöht (30), *Wassermann'sche* Reaktion wie im Blut negativ.

Encephalographie: Druck 18 cm, Liquorfluss langsam, Füllung schwierig. Ventrikel symmetrisch gefüllt, nicht erweitert; subdurale & tentoriale Luftansammlungen.

Elektroencephalographie (Neurochirurgische Klinik Zürich, Prof. Krayenbühl): ergab bei dem meist schlafen zu scheinenden Kind weder eine signifikante Asymmetrie, noch sichere epileptische Potentiale.

Hirnpunktat (Pathologisch-anatomisches Institut Zürich, Prof. v. Meyenburg): 6 mm langer, 1 mm dicker, in der Mitte unterbrochener Hirnsubstanzzyylinder unbestimmbarer Lokalisation. Die Färbung nach van Gieson zeigt im Parenchym zahlreiche etwas geschrumpfte, vor der Fixation sicher sehr grosse, blasige Zellen mit leicht exzentrischem, chromatinreichem Kern und schaumigem Protoplasma, also zweifellose *Speicherzellen*. Spezialfärbungen fehlen. *Diagnose*: *Lipoidthesauriose* des Gehirns.

Blutchemismus: Chloride 364, anorganische Phosphate 5,3, Calcium 10,2; Ca: P=1,9: 1; Gesamteiweiss 6,95; alkalische Phosphatase 6,0. Reststickstoff 39; Harnsäure 1,48; Albumin 5,0; Globulin 2,05. Alb.: Glob. = 2,44: 1. Gesamtcholesterin 174, freies Cholesterin 36. Cholesterinquote 79. Bilirubin 0,11. Thymolturbidität 2,5 E. Cadmiumreaktion pos. Alkalireserve (Bindungsvermögen von CO₂) 40 Vol. %. Nüchternblutzucker 93 mgr%.

Blutstatus: Leucocyten 10'000, Lymphocytose und Linksverschiebung.

Skelett-Röntgenbefund: Breite, etwas plumpe osteoporotische Knochen.

Autopsie: Fehlt.

Geschwister des Prob.: 1 Schwester Lucia, 1942-1943, scheint 1½j. ebenfalls an TS verstorben zu sein. Der Bruder Silvio, 1944, ist normal.

Prob. Vater: Mo. Pietro, 1913, aus Vi.-Ga., ist gesunder Bankprokurist und hat 2 ebensolche Geschwister. Sein Vater leidet seit dem 60.J. an leichtem Diabetes mellitus.

Prob. Mutter: Mo.-Ba. Maddalena, 1910, war nie ernstlich krank, hat 6 gesunde Geschwister und stammt väterlicherseits aus Ro. im Misox (Grb.) und mütterlicherseits aus Fr. im Verzascatal (Tessin) und aus Bergamo (Italien).

Epikrise von Sippe 4: In nichtjüdischer und nichtkonsanguiner Familie aus ganz verschiedenen Orten (teilweise Isolaten) der Südschweiz und des benachbarten Oberitalien sind 2 Kinder an TS gestorben. Das eine ist klinisch sehr eingehend untersucht und die Diagnose durch das Hirnpunktat gesichert worden. Die übrige Erbbelastung ist unterdurchschnittlich.

Sippe 5: Gehört abstammungsmässig nicht zur Schweiz, sondern ist aus dem alpinen Isolat Cortenedolo in der Provinz Brescia (Italien) nach Ma. (Grb.) eingewandert, sodass auch deren Proband in Behandlung des Zürcher Kinderspitals (Prof. Fanconi) kam. Seiner Krankengeschichte (6567/1942) entnehmen wir folgendes:

Ma. Bruno, 19.III.1940-17.II.1942, wurde fast 6 Mt. gestillt, habe mit 7 Mt. sitzen gelernt, schon einige Wochen vorher die ersten Zähne bekommen, aber nie sprechen können. Sei zunehmend schreckhafter geworden und habe seit einer hochfieberhaften, mit Krämpfen verbundenen Unterlappenpneumonie nur noch gelegentlich auf Anrufe reagiert.

Infantile amaurot. Jdiotie (aus Cort. Prov. Brescia)

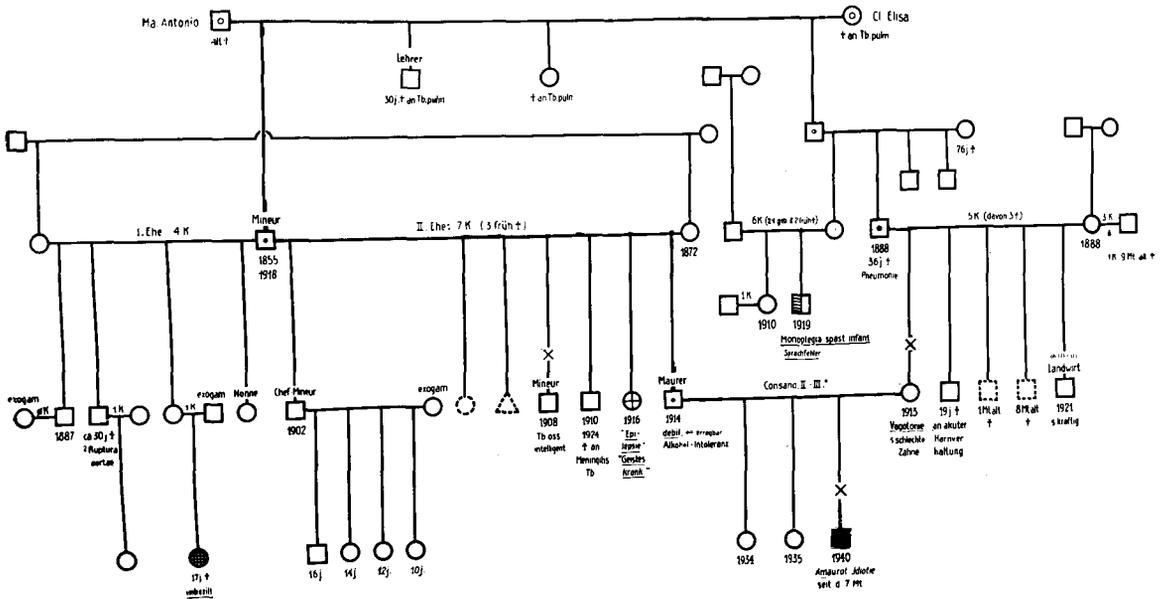


Fig. 3

Status mit 13 Mt.: Länge 76 cm, Kopfumfang 48 cm, Brustumfang 44 cm, Bauchumfang 46 cm. Grosse Fontanelle fingerkuppengross, etwas vorgewölbt, starker Dermo-graphismus bei gutem Hautturgor. Lage akinetisch, Sitzen & Stehen unmöglich. Muskulatur mässig entwickelt. Arm und Bein r. leicht parethisch, Babinski? Skelett normal ausser Tympanie des Schädels bei mässigem *Hydrocephalus*. Macht Abwehrbewegungen, fixiert aber nicht und ist offenbar blind. Myoklonische Zuckungen in Augenlidern & rechtem Arm. *Chvostek* negativ, Bauchdeckenreflexe negativ. Patellar- & Achillesreflexe positiv. *Babinski* 1. negativ, ebenso *Oppenheim* und *Gordon*, *Rossolimo* aber positiv, ebenso Umklammerungsreflex.

Elektrische Erregbarkeit: Am 1. Medianus normal.

Lumbalpunktion: Druck stark erhöht (70 cm³ Wasser), Pandy +, Zellen nicht vermehrt.

Augenbefund: Häufiger Lidschlag. Pupillen bds. gleich, auf Licht reag. Nystagmus horizontalis. Fundus: bds. *Opticusatrophie*, in *Maculagegend kirschroter Fleck* mit *weissem Hof*.

Leber: überragt Rippenbogen um 2 Querfinger in Mamillarlinie. Im Punktat glykogenreiches, leicht verfettetes Gewebe.

Milz: Nicht zu fühlen.

Blut: Hb. 74% Sahli, Erythrozyten 4,6 Mill. Färbeindex 1,0, Leukozyten 4,900, wovon 22,5% segmentierte & 2,5% stabkernige neutrophile; 3,5% eosinophile, 0,5% basophile; 3,5% Monozyten & 67,5% Lymphozyten (meist kleine Formen).

Plättchen zahlreich. Gerinnungszeit 4,5-6,5 Min. Blutungszeit 2 Min.

Quick-Test ca. 13,5 Sek.

Blutsenkungsgeschwindigkeit: 5 mm pro 1. Std.

Patholog.-anatom. Diagnose (Prot. Nr. 195): Infantile amaurotische Idiotie (Tay-Sachs) mit starker Lipoidspeicherung und Degeneration der Ganglien- und Gliazellen des Gehirns, das auch eine *diffuse Gliose* aufweist. Lipoidspeicherung auch in Lymphknoten, Milz und Thymus. Trübe Schwellung und leichte zentrale, feintropfige Verfettung der Leber.

Im Gegensatz zum letzten Fall besteht hier wieder eine stärkere aber unspezifische Erbbelastung, was mit der Abstammung der beiden, im II./III. kanon. Grad konsanguinen Eltern aus einem Isolat zusammenhängen dürfte.

Geschwister des Prob.: Lisa, 1934, gesund.

Wilma, 1935, gesund, hat aber Rundrücken.

Prob. Vater: Ma. Sebastiano, 1914, kräftiger Maurer, fast debil, alkoholintolerant, schwere Wutanfälle. Seine Schwester Lucia, 1916, wurde nach seit dem 12.J. bestehender *Epilepsie* stark dement und erkenne ihre Angehörigen nicht mehr. Die Tochter seiner Halbschwester Luisa konnte wegen *Schwachsinn*s die Schule nur kurz besuchen und starb 17j.

Prob. Mutter: Ma.-Ma. Durina, 1913, hat sehr schlechte Zähne und ist vegetativ stark stigmatisiert (Uebelkeit beim Eisenbahnfahren, Magenübersäuerung und spastische Obstipation, besonders nach Eiern. Einer ihrer Brüder starb 19j. an akuter Harnverhaltung nach Erkältung (?Nierenmissbildung); einer ihrer Vettern I. Grades hat einen Sprachfehler und zT. wohl wegen seiner schweren Geburt eine *Hemiplegia spastica infantilis* (er ist zugleich ein Vetter II. Grades des Prob. Vaters).

Epikrise von Sippe 5: Klinisch sehr eingehend untersuchter und autoptisch verifizierter Fall von TS beim 3. Kinde zweier, aus den Bergamasker Alpen in die Schweiz eingewanderter Vettern I.-II. Grades mit überdurchschnittlicher aber unspezifischer Belastung.

Die drei nächsten Sippen unserer sich auf die gesamte Schweiz erstreckenden Sammelforschung über TS stammen aus der *Ostschweiz*.

Sippe 6: Der Prob. Bi, Johann, 30.V.1930-9.X.1931, soll sich anfänglich normal entwickelt, dann aber die charakteristischen Erscheinungen einer TS gezeigt haben, die von

Kollegen *Haessig*, dem damaligen Leiter der augenärztlichen Abteilung des Kt.-Spitals St. Gallen diagnostiziert wurden.

Das darauffolgende Kind Marie, geb. 17.6.1931, ist ebenso wie seine Schwestern Margrit, geb. 5.VIII.1935 und Gertrud, geb. 8.III.1942, normal entwickelt und geweckt; dagegen ist das drittgeborene, das Söhnchen Johann, 11.V.1934-22.XI.1936, nach glaubwürdigem Bericht unter fast denselben Umständen gestorben.

Die *Prob. Eltern*, deren appenzellische Aszendenz 4 Generationen weit zurück verfolgt wurde, sind höchstens sehr weit entfernt blutsverwandt. Ihre 6 Geschwister und deren 12 Kinder sollen gesund sein.

Der *Prob. Vater* Bi. Joh., 1902, Metzger & Koch, von Eggersriet (St. G.), hat eine *Calvities præmatura*, ist sonst unauffällig. Seine Mutter ist aus dem protestantischen Re. (App. ARh).

Die *Prob. Mutter* Sch. Maria Magd., 1907, stammt dagegen aus dem katholischen Appenzell/JRh. Sie hat eine Progenie.

Epikrise von Sippe 6: Von den 5 Kindern zweier gesunder, nicht nachweisbar konsanguiner Eltern aus kleinbäuerlichen Geschlechtern des Appenzellerlandes und angrenzenden St. Gallischen sind die beiden Söhnchen an TS gestorben; der jüngere davon ist klinisch verifiziert. Beide erkrankten mit ca. 6 Mt., doch starb der eine schon mit 15, der andere erst mit 30 Mt. Die nächste.

Sippe 7: stammt ebenfalls aus der Ostschweiz, aber weder aus dem Appenzellerland, noch dem benachbarten St. Gallerdorfe E., sondern väterlicherseits mindestens drei Generationen weit zurück ausschliesslich aus dem Toggenburg und mütterlicherseits aus dem mittleren St. Gallischen Rheintal. Auch hier ergaben sich *keine* genealogischen Anhaltspunkte selbst für eine entfernte elterliche *Blutsverwandtschaft*.

Der *Grossvater* mütterlicherseits, Ha. Andreas, 1881, ein leicht erregbarer, wenig intelligenter Landwirt, *illegitim* geboren und seine väterliche Aszendenz unbekannt.

Der *Prob. Zi.* Werner, 3.V.1940-18.III.1942, ist das 2. von 7 Kindern. Nach normaler Gravidität rechtzeitig spontan geboren, soll er sich bis ins 2. Lebensjahr hinein gut entwickelt haben und dann erst allmählich wegen Aufschreiens beim leisesten Geräusch, häufiger Zuckungen der Arme, Unfähigkeit zu greifen und zu fixieren aufgefallen sein. Er weilte vom 7.VII.1941 bis zu seinem Exitus im Zürcher Kinderspital (J. Nr. 7124/1941):

Status mit 14 Mt.: Länge 75 cm, Kopf- & Brustumfang 45,5 bzw. 45 cm, Bauchumfang 43 cm. Grosse Fontanelle 9/9 mm, nicht gespannt. Passive Rückenlage. Ab und zu Drehen des grossen Kopfes und langsame Beinbewegungen. Muskulatur mittelkräftig, Tonus leicht erhöht. Keine Zeichen von Rachitis, *Chvostek* negativ. Oberlippe etwas schnauzenartig. Phimose, leichter Priapismus, Hoden deszendiert bohngross, Bauchdeckenreflexe negativ. Biceps-, Trizeps- und Radialreflexe positiv. Patellarreflexe klonisch gesteigert, Achillesreflexe gesteigert. *Babinski* positiv.

Elektrische Erregbarkeit: etwas träge KSZ auf 2 mA., ASZ id., AOZ & KOZ » 5mA.

Augenbefund: Nystagmus beim Blick nach aussen. Träge Pupillenreaktion auf Licht. Augenbewegungen frei.

Bulbus frei beweglich, Nystagmus b. Blick n. aussen. Lichtreaktion der Pupillen träge. Papillen blass, scharf begrenzt. Kirschroter Maculafleck mit weissem Hof.

Encephalogramm: Deutliche Rindentrophie von Frontalhirn, Operculum & Insula. Leichte Erweiterung der Seitenventrikel, *Hydrocephalus* externus et internus.

Röntgen: geringe Impressiones digitatae in der hinteren Schädelgrube, Sella turcica normal.

Hirnpunktion: Rundliche Zellen mit wabigem Protoplasma, vereinzelte Schaumzellen.

Blut: morphologisch & chemisch normal. Wassermann negativ.

Sternalpunktat: Erythroblasten & Lymphozyten leicht vermehrt, neutrophile vermindert, Megakariozyten relativ stark segmentiert.

Verlauf: Extremitäten bleiben spastisch. Lagophthalmus r. & Keratitis ulcerosa bei hochgradigem Marasmus. Exitus durch febrilen Lungeninfekt.

Pathologisch-anatomischer Befund (Prot. 313): Diffuse Lipoidinfiltration der Ganglien- & Gliazellen des Gehirns; ausgedehnte Gliavermehrung in Hirn & Rückenmark. Druckatrophie des knöchernen Schädels. Lipoidspeicherung im Endothel von Thymus & Reticulumzellen. Thymus hypoplastisch. Leber aus mittelbreiten Zellbalken & wechselnd grossen Zellen aufgebaut, Kupfer'sche Sternzellen nicht vergrössert, Glisson'sche Scheiden schmal, nicht infiltriert; die meisten Leberzellen mit grobmaschigem vakuolärem Protoplasma mit bloss Spuren von Glykogen & lockeren, regelmässigen Kernen. Kapillaren mittelweit. Untersuchung auf Fettstoffe fehlt.

Prob. Geschwister: Heinrich, geb. 4.II.1939, Karl, 6.V.1941, Arthur, 17.I.1944, Annemarie, 31.XII.1944, Paul 31.I.1946, Friedrich, 27.V.1948-31.I.1950, war vom 9.-23.VIII. 1949 im Ostschweiz. Säuglingsspital zu St. Gallen (Leiter: Dr. R. Rehsteiner).

Anamnese: 7. Kind. Geb. Gew. 3'000 gr. 4 Wo. gestillt. Normal entwickelt bis zum 6. Mt. Seither Rückgang, sitze & spreche nicht.

Status mit 26½ Mt.: Nimmt keine Notiz von Umwelt, fixiert gar nicht. Auf Schall leichte Schreckreaktion. Zieht Beine bei Berühren hoch. Arme meist nach vorn oder oben steif gestreckt. Beine neigen zur Ueberkreuzung, Adduktorensasmus bes. li. Starke *Opisthotonus* & grosser *Hydrocephalus*. Patellarreflexe bds. hochgradig gesteigert, Achillesreflexe positiv. *Babinski* negativ.

Lumbalpunktat: Liquor klar, Zellen 10/3, Druck 16 cm.

Pandy (+). Zucker 37,4 mgr%.

Augen: Déviation conjuguée, meist n. r. oben, grobschlägiger *Nystagmus horizontalis*, Lichtreaktion der Pupillen normal. Fundus nicht gespiegelt!

Diagnose: « Schwere zerebraler Schaden ».

Hier ist die in Anbetracht der TS des Prob. als höchst wahrscheinlich gleichartig anzunehmende Diagnose zunächst verfehlt worden.

Der Prob. Vater Zi. Heinrich, 1914, unterhält eine maschinell guteingerichtete Wagenei in Bü. (St. G.) und war Artillerist. *Bettnässen* bis zum 15. Altersjahr, feuchtkalte, zyanotische Hände, stark schwitzende Knick-Platt- & Spreizfüsse, zu kurze O-Beine, auffällig schwache Unterschenkel. *Intelligenz unterdurchschnittlich*.

Die Prob. Mutter Zi.-Ha. Marie, 1913, kam erst mit 8J. in die Schule & musste die I.Kl. dennoch repetieren; ist sicher *imbezill*, stottert von kleinauf & spricht verwaschen.

Kleinfinger bds. verkrümmt, r. mehr im Sinne einer Klino- & li. einer *Kamptodaktylie*. Auch sie war bis mit 12J. Bettnässerin & hat bds. Spreizfüsse.

Uebrige « Belastung »: 1 Vatersbruder musste die letzte Primarklasse repetieren, 1 Muttersbruder die 3. Kl., 1 Muttersschwester sogar 2 Klassen & der Muttersvater die 4.Kl.

Epikrise von Sippe 7: In einer St. Gallischen Familie kleinbäuerlicher Abkunft ohne elterliche *Blutsverwandtschaft* sind 2 Knaben, das 2. & 7. Kind, im Laufe des 2. Lebenshalbjahres an TS erkrankt und mit 22 bzw. 19 Mt. daran gestorben. Der erste Fall ist sowohl klinisch als autoptisch gesichert, der zweite, nach Symptomen und Verlauf sehr ähnliche kann sich kaum auf eine andere Affektion beziehen. Die starke Belastung mütterlicherseits mit gewöhnlichem *Erbschwachsinn* und durch beide Eltern mit *Enuresis nocturna*, sowie *Skelettinsuffizienz* dürfte mit unserem Merkmal genetisch nichts zu tun haben.

Unsere nächste Ostschweizersippe betrifft *klinisch atypische* Fälle bei 2 Geschwistern aus einer Zürcher Bauernfamilie ohne nähere elterliche *Blutsverwandtschaft*:

Sippe 8: Prob. Bi. Bruno, 7.VII.1944-15.V.1945, 5. von 5 Kindern.

Anamnese: Geburt 8 Tg. zu früh, Gew. 3400, Kind schrie nicht. Mit 7 Wochen I. Anfall v. Zuckungen m. Händen & Augen; mit 3 Wochen mehrmals Blauwerden b. Trinken, steif während einiger Min. Nie Lachen, nie Greifen, seltenes, schwächliches Schreien, Schluckstörungen. Zunehmende Zuckungen & Verkrampfung der oberen Extremitäten.

Status mit 4 Mt.: Aeusserlich normal entwickelt. Motorische Unruhe, Kopf viel hin & hergewendet, Arme & Hände in ständiger Bewegung, kurz- & ruckartig; hebt Kopf nicht, fixiert nicht, schreit nicht, lächelt nicht. Muskulatur stark hypertonisch. Beine überkreuzt, Zehen meist abduziert & wie Finger i. Pfötchenstellung, Skelett nicht deformiert; keine Rachitis. *Kopf wird weder gehoben, noch gehalten*, eher klein. Eigenreflexe normal, Babinski, Mendel, Rossolimo +. Beim Trinken zuweilen Schluckkrampf.

Encephalographie: Beträchtlicher *Hydrocephalus internus*.

2 Formen von *Krämpfen*:

1) Fast kontinuierliche myoklonische Zuckungen der Hände & Finger, zuweilen mit nystagmusähnlichen Augenbewegungen.

2) Wechselnd häufige Stösse m. Verwerfen des Kopfes & Auseinanderfahren d. Arme, wie b. Umklammerungsreflex; ausgelöst anfänglich d. akustische & daktische Reize, später nur noch durch Kneifen, sowie immer seltener.

Vegetative Zeichen: Häufiger Farbwechsel, zeitweise starke Schweisse, unabhängig v. Aussen- & Körpertemperatur.

Körperlänge stieg in 6 Mt. v. 60 auf 68 cm, Kopfumfang v. 39 auf 41,5 cm; Trophik nur etwas verzögert.

Augenbefund: Strabismus convergens. Pupillen eng, gleich, etwas träg auf Licht reagierend. *Fundus normal!*

Verlauf: Rigor dh. Enthirnungsstarre nicht immer gleich stark, aber im allgemeinen

deutlich progredient. Zustand immer ähnlicher dem bei seinem Schwesterchen Hanna (s.u.).

Klinische Diagnose: « Familiäre diffuse Hirnsklerose ».

Pathologisch-anatomischer Befund: Atrophie der Grosshirnwindungen, schwere diffuse Leberverfettung, Follikelschädigung der Milz.

Histologische Diagnose (Prof. F. Lüthy): *Infantile amaurot. Id.* (Tay-Sachs).

Sekundärfall: Bi. Hanna, 9.IV.43-26.X.1944 (Schwester d. Prob.!) Wurde erst retrospektiv von Prof. Lüthy als TS erkannt:

Anamnese: 3. von 5 Kindern, zweieiige Zwillingsfrühgeburt, Partner normal, Geb.-Gew. 2'000, erstmaliges Schreien erst nach einigen Wochen, Lächeln m. 3-4 Mt., fixiere vorgehaltene Gegenstände nicht, reagiere aber mit Augen oder durch Kopfdrehen auf Geräusche. Wurde von Mutter & Pflegepersonen von Anfang an nicht für normal gehalten! Mit 8 Wochen 1. Krampfanfall (leichenblass, Zuckungen am ganzen Körper, Anfall dauerte ca. 10 Min). Aehnliche Anfälle alle 2-8 Tage, besonders gehäuft bei Verstopfung.

Status mit 16 Mt.: Dystrophischer Säugling m. enormem Opisthotonus. dh. Kopf maximal nach hinten gebeugt, Wirbelsäule lordotisch durchgebogen. Oberarme innenrotiert vor dem Rumpf gehalten, Ellbogen leicht flektiert, Vorderarme maximal proniert, r. Hand volar flektiert, Finger d. li. Hand in Handfläche eingekrallt & passiv kaum bewegl. li. Bein völlig ausgestreckt, durch Kontraktur fixiert, li. ausgesprochene Klumpfusstellung, m. Grosszehe in Dorsalflexion. R. Bein in Kniegelenk flektiert, mobil, Zehen r. volar flektiert. Klonischer Krampf durch Untersuchung ausgelöst, Zuckungen r. stärker als li. Wenn Klonus intensiver, macht Kopf ruckartige Drehungen nach rechts, ebenso wie li. Körperseite. Scheint sich dauernd in einem Status epilepticus zu befinden, ist aber ablenkbar & dreht Augen einem leuchtenden Gegenstand zu, doch ohne ihn nachhaltig zu fixieren. Muskeln sehr rigide. *Mikrocephalie* (Kopfumfang 41 statt 47 cm!) Fontanelle nahezu geschlossen.

Eigenreflexe: Rechts Patellar- & Achillesrefl. + + +, Babinski neg., Gordon & Oppenheim neg., Rossolimo & Mendel-Bechterew +.

Augenfundus: Bds. Opticusatrophie m. bitemporaler Abblassung, Macula allem nach normal.

Röntgenaufnahme n. Encephalographie: Ventrikelsystem wenig erweitert, aber Hirnsubstanz offenbar hochgradig reduziert.

Klinische Diagnose: Fragliche diffuse Hirnsklerose.

Histologische Diagnose: Wegen Fehlens von Nissl-Färbungen nicht sicher zu stellen. In Anbetracht des Befundes beim Bruder Bruno (s.o.) ist TS auch hier anzunehmen trotz des enorm verdünnten, im Abbau begriffenen Marklagers.

Prob. Geschwister: 1. Knabe, geb. 12.I.1940, 6 Tg. alt, gest. an Geb.

2. Hans, geb. 8.VI.41, Strabismus conv. conc.

3. Hanna, geb. 9.IV.43, Sekundärfall m. TS.

4. Gertrud, geb. 9.IV.43, unauffällig.

Prob. Eltern: nicht nachweisbar blutsverwandt.

Prob. Vater: Bi. Johann, 1914, Melker, v. Eggiwil (Kt. Bern), normal.

Prob. Mutter: Bi.-Di. Anna, 1911, Bauerntochter aus Steg (Kt. Zch.) ebenfalls unauffällig.

Epikrise von Sippe 8: Von den 5 Kindern zweier nicht konsanguiner Eltern kleinbäuerlicher Abkunft erkrankten das 3. & 5. schon im I. Trimenon an zunehmenden Zeichen von Enthirnung, aber ohne den charakteristischen Maculabefund der TS. Bei beiden wird klinisch eine diffuse Hirnsklerose vermutet, bis die histologische Untersuchung des Gehirns des Probanden eine unzweifelhafte *infantile amaurotische Idiotie* (Tay-Sachs) ergibt.

Dank der Güte der Herren Prof. G. Fanconi (Zürich) und Prof. A. Adam (Erlangen) kann hier noch über folgende bisher nicht publizierte, sicher nichtjüdische Familien mit 4 weiteren Fällen von TS aus dem Ausland berichtet werden.

Sippe 9: *Prob. de Cu. Joelle*, geb. 15.V.1945 (Datum des mutmassl. Todes unbekannt). Nach normaler Gravidität 3 W. zu früh 2'750 gr. schwer geboren; soll mit 16 Mt. sitzen gelernt, mit 17 Mt. einige Schritte gemacht und einige Worte gesprochen haben. Schon damals aber Aufschreien, Krämpfe, Zuckungen in den Armen und Verdrehen der Augen. Kinderspital Zürich 7177/1948.

Status mit 3J. & 4 Mt.: Für sein Alter kleines, zartes Kind. Länge 81 cm. Gesichtsausdruck leer wie bei einem Idioten, enorme Schreckhaftigkeit. Sitzt, sich mit grosser Mühe aufrechthaltend. Reagiert auf Anrede und lächelt, spielt aber nicht mit seinen Händchen, sondern streckt die Arme sehr lange steif in die Luft hinauf, wo diese wie bei *Flexibilitas cerea* verbleiben. Ist arm an Mimik und Motorik. Skelett: normal, ausser leichtverdickten, aufgetriebenen Fingerphalangen.

Reflexe: alle sehr lebhaft, bes. Fluchtrefl. bei Reiben der Fuss-Sohlen.

Augenbefund: Bewegungen koordiniert. Pupillen rund, seitengleich, auf Licht reagierend. Papillen bds. etwas blass, in *Maculagegend kirschroter Fleck* inmitten *grauen Hofes*.

Blut: Hb. 90%, morphologisches Bild normal; Gesamtcholesterin 338, statt 150-200 mgr%, freies Cholesterin 98 statt max. 50 mgr%.

Prob. Geschwister: 1 Brüderchen 3j. an Krämpfen erkrankt, allmählich verblödet und an « *Encephalite* » gestorben, bezw. mutmasslich an TS! 2. Kind, Mädchen, ca. 10j. gesund.

Die *Prob. Eltern* sind im II. kanon. Grade konsanguin (Mütter Schwestern) aus dem französischen Adel.

Der *Prob. Vater*, de Cu. Louis, 1901, Ingenieur, in Paris.

Die *Prob. Mutter*, de Cu.-de la Ri., Rose, 1909, hatte 5 Aborte und eine Extrauterin-gravidität.

Epikrise von Sippe 9: Aus nichtjüdischer Ehe zweier Vettern I. Grades sind das 1. und 3. Kind, ein Knabe und ein Mädchen, auffallend spät an TS erkrankt, die im einen Fall klinisch sichergestellt werden konnte.

Sippe 10: *Prob. Hö. Christa*, geb. 22.I.1948 (Datum des mutmassl. Todes unbekannt).

Anamnese: Normale Geburt und Neugeborenenperiode, keine Krämpfe, Entwicklung

bis mit 6 Mt. annähernd normal, doch sei das Kind « nie etwas Rechtes gewesen »! Es habe sich jedoch mit 6 Mt. am hingehaltenen Finger zum Sitzen hochgezogen, was es dann wieder verlernte; verlor auch das Interesse an der Umgebung, liege teilnahmslos im Bett und könne hochgenommen den Kopf nicht freihalten. Seit dem 7. Mt. heftiges Zusammenzucken bei plötzlichen Geräuschen. Zunehmend erschwerte Nahrungsaufnahme. Antirachitische Behandlung erfolglos.

Status mit 12 Mt.: Gut ernährt, kann weder sitzen noch stehen, beim Aufsetzen haltloses Schwanken des Kopfes und Krümmung der Wirbelsäule nach vorn. Starke Hypertonie der gesamten Körpermuskulatur. Auffällige Schreckhaftigkeit, dh. heftiges Zusammenzucken bei Berührung und Geräuschen. Stumpfer Gesichtsausdruck, fixiert nicht, beziehungsloses Wandern der Augen, dabei gelegentlich *Nystagmus*. Sehnenreflexe gesteigert.

Augenbefund: Papillen normal. In *Maculagegend grauweisse Verfärbung mit zentralem, rundem rotem Fleck.*

Prob. Eltern: Nicht konsanguin (Aszendenz bis und mit sämtlichen Urgrosseltern des Prob. zeigt keine identischen oder auch nur aus gleichen Orten stammende Ahnen).

Prob. Vater: Hö. Franz, 1907, Lokführer, aus Reith (Kreis Weithofen a. d. Tayer, Oesterreich), gesund.

Prob. Mutter Hö.-Di. Marie, 1909, Schneiderin, aus Eger (Böhmen), gesund.

Prob. Geschwister: 1. Kind, kurz nach vollendetem 1.J. an « *Wasserkopf* » gestorben, stark verdächtig auf TS.

2 weitere Kinder gesund.

Epikrise von Sippe 10: Von den 4 Kindern zweier nicht einmal entfernt verwandter, kleinbürgerlicher, österreichischer bzw. sudetendeutscher Eltern ist eines sicher und ein weiteres wahrscheinlich an TS erkrankt. Eine sonstige erbliche Belastung scheint hier zu fehlen.

Zusammenfassung

Das Beobachtungsgut der vorliegenden Arbeit setzt sich aus 45 Fällen aus mindestens klinisch, zT. auch autoptisch gesicherten Beobachtungen zusammen und umfasst die 27 Familien bzw. Sippen von ausschliesslich in Kinderkliniken untersuchten Probanden. In der Schweiz dürften uns nur wenige einschlägige Fälle entgangen sein, sodass aus den dort festgestellten 13 Primär- und 14 Sekundärfällen allmählich eine ungefähre Schätzung der Frequenz der *infantilen amaurotischen Idiotie (Tay-Sachs)* möglich werden sollte. Die Frequenz scheint zeitlich zu schwanken und ist neuerdings ausserordentlich stark gesunken denn in den letzten 10 Jahren konnten hierzulande keine neuen Fälle mehr beobachtet werden.

Sämtliche 24 autochthonen Fälle aus der Schweiz⁷ sowie die uns gemeldeten 14 deutschen Fälle stammen aus nichtjüdischen, ausgesprochen alteingesessenen

⁷ Die von *Naville* 1947 aus Genf beschriebenen 4 Geschwisterfälle beziehen sich auf eine in die Schweiz eingewanderte, nicht ansässige jüdische Familie.

Familien, meist bäuerlicher Herkunft, in denen ostjüdische Einschläge höchst unwahrscheinlich sind.

Unsere insgesamt 27 Familien mit TS enthaltende Arbeit hat die von Slome auf Grund der Literatur vergenommen Gegenüberstellung jüdischer und nichtjüdischer Fälle hinsichtlich des Vorhandenseins elterlicher Blutsverwandtschaft zahlenmässig erheblich besser belegen lassen. Das von Slome errechnete beträchtliche Ueberwiegen der elterlichen Konsanguinität bei den nichtjüdischen Familien mit TS ist damit statistisch gesichert.

Anhaltspunkte für einen milderen, protrahierteren Verlauf der Fälle von TS aus nichtjüdischen Familien bestehen nur bei 2 Geschwistern in einer einzigen Sippe.

Als Erbgang kommt, wie schon Slome annahm, bloss ein *autosomal rezessiver, monohybrider* in Betracht. Obwohl in auffällig vielen Geschwisterschaften Rezessivenüberschüsse vorliegen, ergibt die für dieses Material am besten geeignete *Reduktionsmethode* nach G. Just einen Prozentsatz von $28,3 \pm 6,2$. Dieser kommt dem zu erwartenden Mendel'schen Viertel recht nahe und liegt jedenfalls innerhalb des einfachen Fehlers der zu kleinen Zahl.

Die Penetranz des Merkmals ist hundertprozentig, die Expressivität im allgemeinen sehr einheitlich und nur in wenigen Familien vom klinischen Vollbilde des *Tay-Sachs* abweichend. Die interfamiliäre und intrafamiliäre Variabilität ist gering. Andere Lipoidosen, vor allem die klinisch und pathologisch — anatomisch so nahe verwandte *Splenohepatomegalie* (*Niemann-Pick*) ist in keiner einzigen der von uns untersuchten Sippen mit TS aufgetreten, ebensowenig wie ein Fall von TS in den von uns demnächst zu schildernden Schweizersippen mit *Morbus Niemann-Pick*. Diese Tatsache spricht dafür, dass diese klinisch und anatomisch sehr ähnlichen Affektionen von verschiedenen Mutationen abhängen.

An eine Mitwirkung manifestationsfördernder Erbfaktoren ist in jenen Geschwisterschaften zu denken, in denen alle oder fast alle Kinder von TS befallen wurden. Manifestationsfördernde Umweltmomente kommen dagegen kaum in Frage.

Das nach der neueren Literatur immer noch stark überwiegende Auftreten von TS bei jüdischen Patienten in USA sowie die nach unserer Erkundigung auch neuerdings noch ziemlich häufig in Israel erfolgten Manifestationen dürften auf ein und dieselbe, vor gut 200 Jahren in einem bestimmten weissrussischen Bezirk erfolgte Mutation zu beziehen sein.⁸

⁸ Diese Arbeit wurde mit Unterstützung der Julius Klaus - Stiftung, Zürich, ausgeführt.

Literaturverzeichnis

- ABT: Amaurotic family idiocy. *Americ. Journ. of diseases of children.* 1, 59, 1911.
- APPERT: L'idiotie amaurotique familiale (Maladie des Tay-Sachs). *Semaine méd.* 1908, 3. *Ref. Jber. Ophthalm.* 1908, 465.
- APPERT et DUBUSE: L'idiotie amaurotique familiale. *Semaine Méd.* 1907. *Bull. Soc. Pédiatr. Paris*, 19. *Noc.* 1907. *Ref. Jber. Ophthalm.* 1907, 452.
- BAFFI, V. & G. AURICCHIO: Considerazioni sulla patogenesi dell'idiozia amaurotica familiare. *La Pediatria*, 7-8, 1951.
- BAUMANN, TH., E. KLENK u. S. SCHEIDEGGER: Die Niemann-Picksche Krankheit. *Erg. Path.* 30, 183, (1936).
- BECK: Familiäre amaurotische Idiotie. (Vortrag a. d. 19. Vers. d. Vereinig. südwestdt. Kinderärzte, Frankfurt a. M. 15.12.1912) *Zbl. f. d. ges. Kinderheilkd.* 4. Bd. 1913, S. 919.
- BENDERS: 2 Fälle von familiärer amaurotischer Demenz. *Psych. u. Neurol.* 1916, Heft 4, S. 20.
- BERGER: Ueber zwei Fälle der juvenilen Form der familiären amaurotischen Idiotie. *Z. Neur.* 15(1913)
- BERLAND, S.: Die amaurotische Idiotie (Morbus Tay-Sachs) bei Kleinkindern. *Sovet. Vrac. Gaz.* 5, 400-404, 1935 (russisch). *Ref. Zbl. f. d. gesamte Ophthalmologie und ihre Grenzgebiete*, 34. Bd. 1935, S. 352.
- BERLJAND, S. G. u. S. L. LEVIN: Sur le diagnostic précoce et les particularités cliniques de l'idiotie amaurotique chez les enfants. *Pediatr.* 2/3, 94-96, 1939 (russisch) *Ref. Zbl. f. d. gesamte Ophthalmologie u. ihre Grenzgebiete* Bd. 44, 1940, S. 704.
- BERTRAND, J. et L. v. BOGAERT: Etudes généalogiques, cliniques et histopathologiques sur la forme infantile de l'idiotie amaurotique familiale. *Encéphale* 29 (1934).
- BING: Die amaurotische familiäre Idiotie. *Med. Klinik*, Heft 8, 1909.
- BÖÖK, J. A., The Frequency of Cousin Marriages in three North Swedisch Parishes, 1948.
- BOGAERT VAN L.: Idiotie avec amaurose chez un enfant d'israélite polonais en dehors de la maladie de Tay-Sachs. (2. Congr. hollando-belge de neurol. et de psychiatrie, Gand et Bruxelles, 24.-25.IX. 1938) *J. belge Neur.* 39, 1939, S. 471-472.
- BOGAERT VAN L., Extrait. *Evolution de nos connaissances sur les neuropiloidoses dites phosphatidiques*, 1953.
- BONABA, J.: Familiäre Idiotie und Blutsverwandtschaft. *Arch. latino-amer. de pediatria* Bd. 17, Nr. 9, 1923, S. 652-656, *Ref. Zbl. f. d. gesamte Ophthalmologie und ihre Grenzgebiete*, 14. Bd. 1925, S. 944.
- BORREMANS & L. VAN BOGAERT: Ueber eine adulte sich bis ins Processium hinziehende Form der familiären amaurotischen Idiotie. *Z. Neurol.* 136, 157, 1937.
- BRUGGER C.: Handbuch der Erbologie des Menschen, V/2/1939.
- BUCHANAN: Amaurotic family idiocy. *Ophth. Record.* S. 299. *Ref.: Jb. ü. d. Leistg. u. Fortschr. im Gebiete der Ophthalmologie*, Jg. 38 1908, S. 460.
- BURNET: A case of amaurotic family idiocy. *Journ. of mental science*, 1905, January.
- CARTER, A.: A case of rare and fatal disease of infancy with symmetrical changes in the yellow-spot. *Arch. of ophthalmology*, New-York 1894. Vol. 23, S. 126.
- CASO, G.: Idiozia amaurotica familiare (Contributo clinico radiografico). VI Congresso della Società Italiana d'Oftalmologia e XXII Congresso dell'Associazione Oftalmologica Italiana. Roma 22.-24.X.1930. *Ref.: Zbl. f. d. gesamte Ophthalmologie und ihre Grenzgebiete*, 26. Bd. 1932, S. 633.
- CLAIBORNE: Infantile amaurotic family idiocy — report of a case and its autopsy. *Pediatr.* 1900. Vol. X. No. 1, S. 3.
- CLAUSEN: Vererbungslehre und Augenh. *Centralbl. f. g. O.* 1924, Bd. 13 H. 1/2.
- COHEN CH. u. L. VAN BOGAERT: Remarques cliniques sur un cas d'idiotie amaurotique du type infantile avec lésions oculaires atypiques. *J. belge Neur.* 33, S. 456-458, 1933.
- CORDES, F. C. u. W. D. HORNER: Infantile amaurotic family idiocy in 2 Japanese families. *Amer. J. Ophthalm.* 12, S. 558-561, 1929.
- CORRIAT, I. H., Amaurotic family idiocy (New England *pediatr. soc.* 1.3.1913) *Arch. of pediatr.* Bd. 30, Nr. 6, S. 404-415, 1913.

- DAVISON CH. u. S. A. JACOBSON: Generalized lipoidosis in a case of amaurotic familial idiocy. *Amer. J. Dis. Childr.* 52, 1936, S. 345-360.
- EPSTEIN J.: Amaurotic family idiocy of infantile amaurotic idiocy. *Med. rec.* Bd. 97, Nr. 6, 1920, S. 224-227. *Ref. Zbl. f. d. gesamte Ophthalmologie und ihre Grenzgebiete.* Bd. III, 1920, S. 173.
- Zur pathologischen Physiologie der Phosphatid-Zellverfettung bei Niemann-Pickscher Krankheit. *Klin. Wschr.* 12, Nr. 2, 56, 1933.
- FALKENHEIM: Ueber familiäre amaurotische Idiotie. *Jb. f. Kinderheilkde.* 54, 1901, S. 123.
- FANCONI, G.: Die Mutationstheorie des Mongolismus (M.). *Festschr. f. Prof. Dr. Alfr. Vogt, Zürich,* 1939, S. 81.
- FEYRTER, F.: Zur Frage der Tay-Sachs-Schafferschen amaurotischen Idiotie. *Virchows Arch.* 304, 481-512, 1939.
- FRANCESCHETTI A., *Die Vererbung von Augenleiden,* Berlin, 1930.
- FREY: Demonstration mikroskopischer Gehirnpräparate von einem Falle der Sachs'schen Idiotia amaurotica familiaris. *Pester med. chir. Presse.* 1899, Nr. 25. *Ref. Jb. ü. d. Leistg. ü. Fortschr. auf dem Gebiete der Neurologie und Psychiatrie.* III. Jg. Bericht über das Jahr 1899, S. 1099.
- GESSNER: Zur Kasuistik der familiären amaurotischen Idiotie. *Münch. med. Wschr.* S. 295, *Ref. Jb. ü. d. Leistg. u. Fortschritte im Gebiete der Ophthalmologie,* Jg. 34, 1904, S. 480.
- GIL, R. u. R. P. BERANGER: Familiäre amaurotische Idiotie oder Tay-Sachs'sche Krankheit. *Arch. Oftalm. hisp.-amer.* 30, 1930, 180-186 (spanisch) und *Arch. Oftalm. Buenos Aires* 5, 1930, 36-43 (Spanisch) *Ref. Zbl. f. d. gesamte Ophthalmologie und ihre Grenzgebiete,* 23. Bd. 1930 S. 647 u. 746.
- GLANZMANN, E.: *Einführung in die Kinderheilkunde.* Springer Wien, 1939.
- GLOBUS, J. H.: Amaurotic Family Idiocy. *J. Mount Sinai Hosp.* IX, No. 4, 451, 1942.
- GOLDFEDER, A. E.: Materialien zur Kasuistik und zur Frage über die Erbllichkeit der Tay-Sachs'schen Krankheit. *Klin. Mbl. Augenheilkd.* 79, 176 (1927).
- GOLDZIEHER: *Hirschberg's Zbl.* 1885, S. 219.
- GRADLE, H. S. u. M. L. FOLK: Amaurotic Family Idiocy. *Amer. J. of Ophthalmology,* Vol. 10, 1927, S. 600.
- GROSZ: Neuer Fall von Sachs'scher amaurotischer Familienidiotie. *Orvosi Hetilap.* 1899, S. 99. *Ref. Jb. ü. d. Leistg. u. Fortschr. auf dem Gebiete der Neurologie u. Psychiatrie.* III. Jg. Bericht über das Jahr 1899, S. 1099.
- HAGEDOORN, A.: Amaurotic idiocy and related conditions. Pathology of the retina in infantile amaurotic idiocy. *Am. J. Ophthalm.* III. 23, 735, 1940.
- HALBERTSMA, K. T. A. u. P. P. LEENDERTZ: Ueber familiäre amaurotische Idiotie. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* 1933, 377-385 u. *deutsch. Zusammenfassung* 385 (holländisch). *Ref. Zbl. f. d. gesamte Ophthalmologie und ihre Grenzgebiete,* 29. Bd. 1933, S. 479.
- HALLERVORDEN: 14. Tag. *Verh. Ges. Verdgskrkh.* Stuttgart 103, 1939.
- HANCOCK, W. I. u. G. COATS: Pathological examination of the freshly fixed eyes from a case of amaurotic family idiocy. *Brain* 33, 514, 1911. *Ref. Zbl. f. d. gesamte Kinderheilkde.* 1. Bd. 1912, S. 633.
- HANHART, E.: Zur Vererbung der amaurotischen Idiotie und anderer Speicherungskrankheiten. *Verhdlg. SNG (Med. Biolog. Sektion Basel)* 1941.
- Ueber subletale Mutationen beim Menschen; anhand neuer Stammbäume mit infantiler amaurotischer Idiotie (Tay-Sachs), progressiver spinaler Muskelatrophie (Werdnig-Hoffmann), Marmor-knochenkrankheit etc. *Arch. Jul. Klaus.-Stiftg.* XVII, H. 3/4, 1942.
- Ergebnisse der Erforschung von Erbkrankheiten und Missbildungen in der Schweiz. *Arch. Jul. Klaus.-Stiftg.* XVIII, H. 3/4, 1943.
- Ueber 18 lebende und 13 verstorbene Albinos in einem Dorf des Piemont nebst weiteren Beiträgen zur Populationsgenetik des Albinismus universalis. *Arch. Jul. Klaus.-Stiftg.* XXVII, H. 1/4, 1952.
- Aspects théoriques et pratiques de la Génétique Humaine. I. *Congrès Internat. d'Anthropologie Différentielle en Sept.* 1950 paru 1952.
- HANSEN S.: Die Erbllichkeitsverhältnisse bei amaurotischer Idiotie. *Hosp. tid.* 1930, 1, 72-83 (Dänisch) *Ref. Zbl. f. d. gesamte Ophthalmologie und ihre Grenzgebiete,* 23. Bd. 1930, S. 677.
- HEIMANN: A case of amaurotic family idiocy. *Arch. of Pediatr.* 1897, Vol. XIV, S. 268.
-

- HEVEROCH: Zwei Fälle von familiärer amaurotischer Idiotie (Sachs) mit einem Sektionsbefunde. *Casopis ceslék. Ref. Jb. ü. d. Leistg. u. Fortschr. im Gebiete der Ophthalmologie* Jg. 35, 1905, S. 452.
- HIGIER: Zur Klinik der familiären Opticusaffectionen. *Zschr. f. Nervenheilkd.* 1897, Bd. 10, S. 489.
- Ueber progressive zerebrale Diplegie und verwandte Formen, speziell über die juvenile und infantile Varietät der Tay-Sachsschen Krankheit oder der familiären amaurotischen Idiotie. *Dtsche. Zschr. f. Nervenheilkde.* 1910, Bd. 38, S. 388.
- Tay-Sachs'sche familiäre amaurotische Idiotie und epileptische Krämpfe. *Neurolog. Centralbl.* S. 369. *Ref. Jb. ü. d. Leistg. u. Fortschr. im Gebiete der Ophthalmologie*, Jg. 42, 1912, S. 493.
- HIRSCH, W.: The pathological anatomy of a fatal disease of infancy with symmetrical changes in the yellow-spot (Waren-Tay), Amaurotic family idiocy (Sachs). *Infantile cerebral degeneration (Kingdon and Russel)*. *Journ. of Nervous and Mental Disease*, 1898 Vol. XXV, S. 538.
- HOBGEN L.: *Nature and Nurture*, London, 1933.
- HOPPE, L. D. u. G. E. CLAY: Amaurotic family idiocy with report of a case in a gentile. *Arch. of pediatr.* Bd. 41, Nr. 6, 1924, S. 389-395.
- HUISMANS: Ein Fall von Tay-Sachsscher familiärer Idiotie. *Dtsche. med. Wschr.* 1906, S. 1737.
- HYMANSON: Metabolism studies of amaurotic family idiocy, with clinical and pathological observations. *Arch. of pediatr.* November XXI Nr. 11. *Ref. Jb. ü. d. Leistg. u. Fortschr. im Gebiete der Ophthalmologie* Jg. 43, 1913, S. 270.
- INGELRANS, L.: L'idiotie familiale amaurotique. *Echo méd. du Nor.* 10.9.1911. *Ref.: Zbl. f. d. ges. Kinderheilkd.* 3, Bd. 1913, S. 400.
- JACOBI: A Case of amaurotic family idiocy. Meeting of the Section on Ophthalmology of the New York Academy of Medicine. Feb. 21., 1898. *Ref. Zschr. f. Augenheilkd.* Bd. 1, 1899, S. 397.
- Fall von amaurotischer Idiotie. *New Yorker med. Mschr.* 1899, Nr. 5. *Ref. Jb. ü. d. Leistg. u. Fortschr. auf dem Gebiete der Neurologie und Psychiatrie.* III. Jg., Bericht über das Jahr 1899, S. 1100.
- JAKOBSON, J.: Un cas solitaire d'idiotie amaurotique juvénile de Spielmeyer-Stock. *Acta ophthalm. (Kobenh.)* 16, 366-374, 1938 *Ref. Zbl. f. d. gesamte Ophthalmologie und ihre Grenzgebiete*, Bd. 42 1939, S. 208.
- JENDRASSIK, E.: Die hereditären Krankheiten. *Hdb. der Neur. hgb. v. Lewandowsky* 2. Bd. *Spez. Neur.* I, Springer (1911) S. 421.
- JERVIS, G. A.: Familial Idiocy due to Neuronal Lipidosis (so-called late Amaurotic Idiocy). *Am. J. Psychiatry* 107, No. 6, 409, 1950.
- JONSCHER, K.: *Ref. Mt. Schr. f. Kinderh.* 1922, Bd. 20.
- KEARNEY J. A.: Amaurotic family Idiocy. *Amer. J. of Ophthalmology* Ser. 3, Vol. 4, 1921, S. 203.
- KELLER: Zur Kenntnis des Mongolismus. *Inaug. Diss. Zürich*, 1938 unter Leitg. von Hotz.
- KINGDON E. C.: A rare fatal disease of infancy, with symmetrical changes at the macula lutea. *Trans. of the Ophthalmological Soc.* Vol. XII, 1892, S. 126.
- Symmetrical changes of the macula lutea in an infant. *Trans. of the ophthalmological soc. of the United Kingdom* Vol. XIV, S. 129.
- KINGDON u. RUSSEL: Infantile cerebral degeneration with symmetrical changes at the macula. *Medico-Chirurgical Transactions.* 1897 Vol. LXXX, S.-A.
- Infantile cerebral degeneration. *Allbut, System of Medicine.* Vol. VII, S. 728.
- KLENK, E.: Lipoidosen. *Verhdlg. Ges. f. Verdauungs- u. Stoffwechselkrh.* XIV. Tag. Stuttgart 1938.
- Beiträge zur Chemie der Lipoidosen. *Hoppe-Seyler's Z.* 262, 1939, *Ref. Zbl. f. d. gesamte Ophthalmologie u. ihre Grenzgeb.* 46, 463, 1941.
- Ueber die Ganglioside des Gehirns bei der infantilen amaurotischen Idiotie vom Typ Tay-Sachs. *Ber. d. Dtsch. Chem. Ges.* 75, H. 12, 1632, 1942.
- Ueber die Verteilung der Neuraminsäure im Gehirn bei der familiären amaurotischen Idiotie und bei der Niemann-Pickschen Krankheit *Hoppe-Seyler's. Zschr. phys. Chem.* 282, 84, 1947.
- KNAPP: *Trans. of the Heidelberg Ophth. Soc.* 1885, S. 217.
- KOB: Ein Fall von familiärer amaurotischer (Tay-Sachs'scher) Idiotie. *Charité-Annal.* XXX.
- KOLLER: 2 cases of a rare fatal disease of infancy, with symmetrical changes in the macula lutea (Kingdon). *New York Medical Record* 1896, Vol. L. Nr. 8, S. 266.

- KOMAI, T.: *Pedigrees of Hereditary Diseases and Abnormalities Found in the Japanese Race*. Kyoto (1943) S. 46.
- KOPLIK: A fatal disease of infancy with paresis or paralysis, accompanied by idiocy or imbecility and progressive blindness; with symmetrical changes in the macula lutea (Tay-Kingdon) with report of 2 cases. (Amaurotic family idiocy of Sachs) *Arch. of Pediatr.* 1897, Vol. XIV, S. 736.
- KOWARSKI: Sechs Fälle von Idiotia amaurotica progressiva familiaris infantilis. *Jb. f. Kinderheilkd.* Bd. 76, S. 58, 1913.
- LAJE u. VALDES: *Ref. Centralbl. f. d. g. Kinderkr.* 1925, Bd. 19.
- LEBER, TH.: Die Krankheiten der Netzhaut. *Graefe-Saemischs Handb. d. ges. Augenheilk.* 2. Aufl. 7, Kap. 10 A, 1076, 1916.
- LETTERER, E.: Die Untersuchung eines weiteren Falles von Niemann-Pick'scher Krankheit mit Tay-Sachs'scher Idiotie in erbbiologischer morphologischer und chemischer Hinsicht. *Verh. Dtsch. Path. Ges.* 29. Tag. 1937.
- Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der Lipoidosen. *Verh. Ges. Verdauungs- u. Stoffwechselkr.* 14. Tag. 1939.
- Probleme der Speicherung und der Speicherkrankheiten. *Aerztl. Forschg.* II, H. 9/10, 137, 1948.
- LEVY, A.: Case of amaurotic family idiocy. *Proc. of the roy. soc. of med.* Bd. 16, Nr. 7 sect. of ophth. S. 17-18, 1923. *Ref. Zbl. f. d. gesamte Ophthalmologie und ihre Grenzgebiete*, 11. Bd. 1924, S. 77.
- LEWIN, S.: Ueber die amaurotische Idiotie des jüdischen Kindes in Weissrussland. *Clin. Pediatr. y Clin. Neurol. Univ. Minsk. Arch. argent. Neur.* 5, 66, 1930 (spanisch) *Zbl. f. d. ges. Ophth.* 23, 646, 1930.
- LÖFFLER, W. & E. HANHART: Ueber die verschiedenartige Bedeutung der Familiarität bei inneren Krankheiten. *Arch. Jul. Klaus-Stiftg.* XXIV, 399, 1949.
- LYON E.: Ueber einen Fall von Tay-Sachs'scher amaurotischer Idiotie ohne Maculabefund. *Z. Augenheilk.* 82, 1934, 188-191.
- LUKACS u. MARKBREIT: Fälle von Amaurosis idiotica. *Budapesti orvosi ujsag.* Nr. 3. *Ref. Jb. ü. d. Leistg. u. Forstschr. im Gebiete der Ophthalmologie*, 37. Jg. 1907, S. 430.
- MAGNUS H.: Eigentümliche congenitale Bildung der Macula lutea auf beiden Augen. *Klin. Mt. Blätter f. Augenheilkd.* 23. Jg. S. 42, 1885.
- MAITLAND-JONES A. G.: Amaurotic family idiocy (Tay-Sachs'Disease). *Proc. of the roy. soc. of med.* Bd. 29, 1936, S. 742-743. *Ref. Zbl. f. d. gesamte Ophthalmologie und ihre Grenzgebiete*, 37. Bd. S. 128.
- MANDEL: *Ref.: Centralbl. f.d.g. Kinderkr.* 1923, Bd. 15.
- MARBURG, O.: Studies on the Pathology and Pathogenesis of Amaurotic Family Idiocy. *Am. J. Ment. Def.* XLVI, No. 3, 312, 1942.
- Inclusion Bodies and Late Fate of Ganglion Cells in Infantile Amaurotic Family Idiocy. *Arch. Neurol. & Psych.* 49, 708, 1943.
- The Endocrine Glands in Infantile Amaurotic Family Idiocy. *J. Nervous & Ment. Dis.* 100, No. 5, 450, 1944.
- MARINA, *La Pediatria*, 13, 205, 1905.
- MAYEDA, T. u. T. KITAMURA: Amaurotic family idiocy of the Tay-Sachs kind. *Acta Soc. ophthalm. jap.* 36, 177-183 u. engl. Zusammenfassg. 15, 1932 (japanisch) *Ref.: Zbl. f. d. gesamte Ophthalmologie und ihre Grenzgebiete*. 27. Bd. 1932, S. 432.
- MASSOLONGO, *Riforma Medica*, 1907.
- MOHR: Die Sachs'sche amaurotische Idiotie. *Arch. f. Augenheilk.* Bd. 43, Heft 2, S. 285.
- MUGGIA e VITA, *Minerva Medica*, 1930.
- NATHAN, D.: Amaurotic family idiocy (Tay-Sachs'disease). Clinical report of a case. *J. nerv. Dis.* 71, S. 268-271, 1930.
- NAVILLE: Idiotie amaurotique familiale. *Soc. Suisse de Neurologie*, Avril 1911.
- Idiotie amaurotique familiale. *Soc. Suisse de Neurologie*, avril 1911. *Ref.: Jb. ü. d. Leistg. u. Forstschr. im Gebiete der Ophthalmologie*, Jg. 42, 1912, S. 493.
- *Schweizer Arch. f. Neur. u. Psych.*, 1917.
- A propos de l'idiotie amaurotique familiale de Sachs. *Schweiz. med. Wschr.* 1931, II, S. 850-852.
- NEURATH: 1 Fall von familiärer amaurotischer Idiotie. *Wiener klin. Wschr.* 1916, S. 1361.
-

- NORMANN, R. M. & N. WOOD: A congenital form of amaurotic family idiocy. *J. Neurol. & Psychiat.* 4 (new series) 175, 1941.
- OCHI: Ueber die Idiotia familiaris amaurotica (Tay-Sachs'sche Krankheit). *Klin. Mbl. f. Augenheilkd.* Jg. 1912, 13. Bd., S. 502.
- OREL, H.: Kleine Beiträge zur Vererbungswissenschaft. II. *Eugenik* 2, 1931, S. 31-33.
- PARKE WEBER, F.: Family amaurotic idiocy without characteristic ophthalmoscopic signs. *The Ophthalmoscope*, Vol. VIII 1910 S. 166.
- PETERSON: A case of amaurotic family idiocy with autopsy. *J. of nerv. and ment. disease* XXV, S. 529. Ref. *Jb. ü. d. Leistg. u. Fortschr. im Gebiete der Ophthalmologie*. Jg. 29, 1900, S. 561.
- PFAENDLER U., Niemann-Pick'sche Lipoidosen. III. Niemann-Pick'sche Krankheit und amaurotische Idiotie. *Hoppe-Seyler's Z.* 262, 128-143, 1939. Ref.: *Zbl. f. d. gesamte Ophthalmologie & ihre Grenzgebiete*, 46. Bd. 1941, S. 463.
- La maladie de Niemann-Pick dans le cadre des lipoidoses. *Schweiz. Med. Wschr.* 44, 1128, 1946.
- POOLEY: Idiotie amaurot. famil. *Pédiatrics* 1900.
- PROVOTELLE: L'idiotie amaurotique familiale. *Thèse de Paris* 1906 (s. hier ältere Literatur).
- PUGLISI, A. u. J. C. ROMERO: Tay-Sachs'sche Krankheit. *Semana méd.* 1929 II, S. 1054-1059 (spanisch) Ref. *Zbl. f. d. gesamte Ophthalmologie und ihre Grenzgebiete*, 22. Bd. 1930, S. 640.
- RABINOWITSCH: Ein Fall von Morbus Sachs. *Odess. ophth. Gesellsch.* 4. Mai. Ref. *Jb. ü. d. Leistg. u. Fortschr. im Gebiete der Ophthalmologie*, 41. Jg. 1911, S. 490.
- RADOVICI, A. H. E. & M. SCHACHTER: Contribution à l'étude de l'idiotie amaurotique du type Tay-Sachs. *Rév. franç. Pédiatr.* 11, 201, 1935. Ref. *Zbl. f. d. ges. Ophthalm. u. i. Grenzgeb.* 34, 190, 1935.
- RINTELEN, F.: *Arch. Augenheilkde.* 109, 332 (1936).
- ROCHLINY R. u. L.: Zur Kasuistik u. Aetiolog. d. T.-S. Kr. *Vracebnaje Delo* 1924, Nr. 8/9.
- ROGAZ: Un cas d'idiotie amaurotique familiale, maladie de Tay-Sachs. *Arch. méd. des Enf.*, 27, 378, 1924.
- ROOS A: Amaurotic idiocy (Infantile type of Tay-Sachs' disease). Report of another case in an infant of non-Jewish ancestry. *J. Pediatr.* 7, 1935, S. 488-490.
- ROSENMEYER: Demonstration eines Falles von famil. amaurotischer Idiotie. Ref. *Münch. med. Wschr.* 1909, S. 1711.
- ROTHSTEIN, J. L. & S. WELT: Infantile Amaurotic Family Idiocy. *Am. J. Dis. Child.* 62, 801, 1941.
- RUTISHAUSER, E.: *Schweiz. Med. Wschr.* 68, 369, 1938.
- SACHS B.: Arrested cerebral development. *J. of Nerv. and Ment. Disease*, 1887, September.
- Die amaurotische familiäre Idiotie. *Dtsch. med. Wschr.* Nr. 3 Ref.: *Jb. ü. d. Leistg. u. Fortschr. im Gebiete der Ophthalmologie* Jg. 29, 1900, S. 561.
- On amaurotic family idiocy. *J. of nerv. and ment. disease*, Jan. Ref. *Jb. ü. d. Leistg. u. Fortschr. im Gebiete der Ophthalmologie* Jg. 34, 1904, S. 480.
- Ein weiterer Beitrag zur amaurotischen familiären Idiotie, einer Erkrankung hauptsächlich der grauen Substanz des Zentralnervensystems. *Dtsch. med. Wschr.* Nr. 28. Ref. *Jb. ü. d. Leistg. u. Fortschr. im Gebiete der Ophthalmologie*, Jg. 34, 1904, S. 480.
- Amaurotic family idiocy and general lipoid degeneration. *Arch. of Neur.* 21, S. 247-253, 1929. Ref. *Zbl. f. d. gesamte Ophthalmologie und ihre Grenzgebiete*. 21. Bd., 1929, S. 863.
- SACHS, B. & L. HAUSMAN: *Nervous and Mental Disorders from Birth Through Adolescence*. New York, P. B. Hoeber, 1926.
- SAVINI-CASTANO, TH. & E. SAVINI: Beitrag zur Aetiologie, Pathogenese u. pathologischen Anatomie der Tay-Sachs'schen familiären amaurotischen Idiotie. *Zschr. f. Kinderheilk. Orig.* Bd. 7, H. 5, 6, S. 321-412, 1913. Ref. *Zbl. f. d. ges. Kinderheilkd.* 5. Bd. 1913, S. 696.
- SCHAFFER: Ueber die Anatomie und Klinik der Tay-Sachs'schen amaurotischen famil. Idiotie mit Rücksicht auf verwandte Formen. *Zschr. f. die Erforschung des jugendl. Schwachsinn.* III, 1909.
- Ueber die klinische Klassifizierung und Pathohistologie der familiären amaurotischen Idiotie. *Neurol. Zbl.* 1907.
- Der heutige Stand der Pathologie der amaurotischen Idiotie (Tay-Sachs) des Säuglings. *Orvosképzés* 27, S. 37-42, 1937 (ungarisch). Ref. *Zbl. f. d. gesamte Ophthalmologie und ihre Grenzgebiete*, 38. Bd. 1937, S. 430.

- SCHEIDEGGER, S.: Amaurotische Idiotie. *Schweiz. Zschr. Patholog. u. Bakteriolog.* IV, Fasc. 1-2, 1941.
- SCHLESINGER, B., J. G. GREENFIELD & R. O. STERN: A case of late infantile amaurotic idiocy, with pathological report. (London) *Arch. Dis. Childh.* 9 1-8, 1934, Ref. *Zbl. ges. Ophthalmologie u. i. Grenzgeb.* 31, 336, 1934.
- SCHMUZIGER, E.: Zur Kenntnis der familiären amaurotischen Idiotie. *Diss. Zürich.* 1925.
- SCHOB F.: Zur pathologischen Anatomie der juvenilen Form der amaurotischen Idiotie. (Heil- und Pflegeanstalt Dresden) *Zschr. f. die ges. Neur. und Psych., Orig.* 10, S. 303-324. 1912.
- Idiotie mit Amaurose. *Ges. f. Naturheilkde. Dresden. Münch. med. Wschr.* 1912.
- SCHÜTZ: Mikroskopische Befunde bei einem Falle von amaurotischer familiärer Idiotie. *Münch. Med. Wschr.* S. 1657, Ref. *Jb. ü. d. Leistg. u. Fortschr. im Gebiete der Ophthalmologie*, Jg. 34, 1904, S. 480.
- SCOTTI P.: Sulla idiozia familiare amaurotica (Contributo clinico e studio bibliografico). *Ann. di oftalmol. e clin. oculist.* Jg. 56, H. 4, S. 333-353, 1928.
- SJÖGREN, R.: Die juvenile amaurotische Idiotie. *Hereditas* XIV, 1931.
- SJÖVALL, E.: Die Bedeutung der pathologisch-histologischen Veränderungen im Zentralnervensystem bei der juvenilen amaurotischen Idiotie. *Zbl. Pathol.* 60, Erg. H. 185, 1934.
- SLOME, S.: The Genetic Basis of Amaurotic Family Idiocy. *J. of Genetics*, Vol. XXVII, Nr. 3, 1933, S. 363.
- SMITH, E. B.: Amaurotic family idiocy. *The Ophthalmoscope*, Vol. VIII 1910, S. 493.
- SMITH: Amaurotic family idiocy. *Boston med. and surg. J.* 7 March. Ref. *Jb. ü. d. Leistg. u. Fortschr. im Gebiete der Ophthalmologie* Jg. 43, 1913, S. 561.
- STARCK V.: Zur Kasuistik der familiären amaurotischen Idiotie. *Msschr. f. Kinderheilkd.* Bd. 18, Nr. 2, S. 139-141, 1920.
- STERLING: Zur Kasuistik der Tay-Sachs'schen Krankheit. (Idiotismus familiaris amauroticus). *Neurol. Zbl.* S. 55. Ref.: *Jb. ü. d. Leistg. u. Fortschr. im Gebiete der Ophthalmologie*, 37. Jg. 1907, S. 431.
- Ein Fall von Idiotismus familiaris amauroticus. (polnisch) *Gazeta lek.* Nr. 12, Ref. *Jb. ü. d. Leistg. u. Fortschr. im Gebiete der Ophthalmologie*, 35. Jg. 1905, S. 452.
- STEWART, D. D. ST.: Notes on a pedigree of amaurotic family idiocy (Tay-Sachs' disease). *Brit. med. J.* Nr. 3550, S. 101, 1929.
- SWATIKOWA: *Russ. Ophth. J.* 1923, Nr. 6.
- TAY, W.: Symmetrical changes in the region of the yellow-spot in each eye of an infant. *Trans. of the ophthalm. Soc. of the United Kingdom*, 1881, Vol. 1, S. 55.
- A third case of the same family of the symmetrical changes in the region of the yellow-spot in each eye of an infant, closely resembling those of embolism. *Trans. of the ophthalm. Soc. of the United Kingdom*, 1884, Vol. IV, S. 158.
- A fourth instance of symmetrical changes in the yellow-spot region of an infant closely resembling those of embolism. *Trans. of the ophthalm. Soc. of the United Kingdom*, 1892, Vo. XII, S. 125.
- TRETIAKOFF, C. u. A. PUJOL: Un cas de maladie de Tay-Sachs. (Forme paralytique à prédominance hémiplegique gauche). *Arch. Méd. Enf.* Bd. 29, 1926, S. 267.
- TURNER: Amaurotic Idiocy (Sitzung der pathologischen Sektion der Roy. Soc. Med. 16.I.1912). *Brit. med. Journ.* Nr. 2665, S. 187, 1912.
- VELHAGEN: Ein Fall von familiärer amaurotischer Idiotie. *Klin. Mbl. Augenheilkd.* 96, S. 537, 1936.
- VENUTI A. u. O. SANTONOCETO: Sopra un caso d'idiozia amaurotica familiare infantile (Malattia di Tay-Sachs). *Riv. Clin. pediatr.* 32, S. 21-39, 1934.
- VOGT, H.: Familiäre amaurotische Idiotie, histologische und histopathologische Studien. *Arch. f. Kinderheilkd.* 51. Bd. 1909, S. 1.
- WADSWORTH O. F.: A case of congenital, zonular, grayish-withe opacity around the fovea. *Trans. of the Amer. Ophthal. Soc.* 1887, S. 572.
- WESTPHAL, A.: Beitrag zur Lehre v. d. amaurotischen Idiotie. *Arch. f. Psych.* Bd. 58, Berlin 1917.
- WINKLER: Amaurotische Idiotie, Type Tay-Sachs. *N.T.G.* Bd. 1, S. 663, 1917.
-

SUMMARY

This paper is based on 45 cases in 27 families, all of which have been studied in Children Hospitals. In Switzerland almost all cases of *infantile anaurotic idiocy* (*Tay-Sachs*) have probably been collected, so that the stated 13 primary and 14 secondary cases may allow an estimation of the frequency of this character, which seems to oscillate temporarily. In the last 10 years no new cases have been observed.

All 24 autochthonous Swiss cases are from non-Jewish, mostly rural origin, in which Eastern Jews are not to be supposed as ascendants.

Our in all 27 families with TS make Slome's statistic of Jewish and non-Jewish cases in literature much more significant; the incidence of parental consanguinity is, as a matter of

fact, nearly twice as high in families with non-Jewish origin.

There is no evidence of a milder and longer course of TS in non-Jewish families.

The mode of inheritance is, according to Slome, *monohybrid autosomal recessive*, though in remarkably many sibships there is an accumulation of cases. The reduction method, however, gives a percentage of $28,3 \pm 6,2$, coming quite near to the expectation of the Mendelian quarter.

The penetrance of the character is total, the expressivity generally very equal, with only a few deviations from the well-known clinical picture of TS.

The interfamilial and intrafamilial variability therefore is small. In not even one of the families studied have there been found other forms of lipoidosis, principally no cases of *splenohepatomegalia Niemann-Pick*. All available respective cases in

Switzerland have been collected by the present author and will soon be published in these Acta. In none of these families with *M. Niemann-Pick* have cases of *M. Tay-Sachs* been seen. This fact is liable to prove that these clinically and anatomically very similar conditions derive from independent i. e. different mutations.

Modifying genes may account for the incidence of sibships in which all or almost all children died from *M. TS*.

Environmental influences do not seem to favour its manifestations.

If in the newer literature from the U.S.A. the Jewish cases of *M. TS* are still prevalent and if, as we heard, the concomitant manifestations occur fairly often in Israel, the origin may be sought in one at least 200 years old respective mutation in the Jewish population of a relatively restricted White-Russian era.