

Versuch einer Lösung des Problems der Vererbung der Chondrocalcinosis articularis

J. A. Valšík, Š. Šit'aj, D. Žitňan

In den letzten Jahren hatten wir Gelegenheit 27 Fälle einer relativ seltenen und wenig bekannten Gelenkserkrankung zu studieren, die durch eine Verkalkung der Gelenkknorpel charakterisiert wird. Diese Erkrankung wurde bisher nur sporadisch und unzulänglich in der Literatur erwähnt (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 15, 16, 17). Auf Grund einer komplexen Analyse des klinischen, röntgenologischen und morphologischen Bildes haben wir die Erkrankung «Chondrocalcinosis articularis» benannt (13, 14, 18, 19, 20, 21, 22).

Im Vordergrund der Erkrankung ist eine fortschreitende Verkalkung des hyalinen und fibrösen Knorpels der grossen und kleinen Gelenke (Abb. 1-2). Die Erkrankung manifestiert sich klinisch ehestens in der 3. Dekade und zwar mit einer Entzündung der befallenen Gelenke. Man kann annehmen, dass diese arthritischen Symptome infolge einer Reizung der Synovialmembran durch die Knorpelverkalkung hervorgerufen werden. Im weiteren Verlauf der Erkrankung treten in Erscheinung mehr sekundäre degenerative Knorpel- und Knochensymptome, hauptsächlich in den mechanisch belasteten Gelenken. Der histologische und histochemische Befund zeigt regressive und leichte destruktive Erscheinungen am Gelenkknorpel, weiter Ablagerungen, die bei einer Röntgendiffraktion als Carbohydrat-Apatit gedeutet wurden. Der Kalkstoffwechsel bei den Patienten zeigt keine wesentlichen Abweichungen vom Normalen.

Im Verlauf unserer Untersuchungen haben wir zuerst ein familiäres Auftreten dieser Erkrankung beobachtet und sind schliesslich, nachdem unsere Kenntnisse der Familienfälle sich gehäuft haben, vor das Problem einer möglichen erblichen Belastung gestellt worden.

Ein familiäres Auftreten spricht nicht unbedingt für Vererbung. Es können da auch andere Gründe für die Erkrankung existieren, z. B. eine familiäre Infektion, Karenzerscheinungen oder andererseits wieder Folgen von Überfütterung mit bestimmten Nährstoffen, Hypervitaminosen und dergleichen mehr.

In den folgenden Zeilen wollen wir zeigen, warum wir jetzt an eine hereditäre Übertragung dieser Krankheit denken.

Da in unserer Heimat praktisch ein jeder krankenversichert ist, war es nicht besonders schwierig, die Patienten in unser Forschungsinstitut einzuladen, zu hospitalisieren und sie so einer eingehenden Untersuchung zuzuführen. Da uns ferner daran lag, auch die häuslichen Verhältnisse und die eventuelle Vererbung dieser Krankheit zu erforschen, haben wir nach Möglichkeit auch alle nahen Verwandten unserer Patienten zur Untersuchung vorgeladen. Wir brauchen wohl nicht besonders hervorzuheben, dass eine grosse Anzahl dieser Verwandten nicht zur Untersuchung erschienen ist, besonders dann nicht, wenn keine auffallenden Krankheitssymptome vorlagen.

Es gelang uns, die bis jetzt grösste Patientenzahl zusammenzustellen. Wir haben in unserer Evidenz 27 Krankenfälle, von denen 6 Einzelfälle sind, bei denen es aus verschiedenen technischen Gründen bis jetzt nicht gelang, die ganze Verwandtschaft zu untersuchen. Die restlichen 21 Patienten gehören 5 verschiedenen Grossfamilien an, deren Stammbäume wir bringen. Es hat sich auch gezeigt, dass von den 27 Patienten 5 in verschiedenen Gemeinden wohnen, während die restlichen 22 Patienten auf eine kleine Anzahl von Gemeinden verteilt ist und eine, wenn auch entfernte Verwandtschaft zwischen ihnen angenommen werden kann. Unsere Fälle stammen vorwiegend aus der Südwestslowakei und der Ostslowakei. Die ersteren sind ungarischer, die letzteren slowakischer Volkszugehörigkeit.

Diese Krankheit tritt in 2 verschiedenen Formen auf:

1) die *oligoartikuläre* Form, die bei den Patienten später auftritt, betrifft für gewöhnlich nur eine kleinere Anzahl von Gelenken und hat einen weniger bösartigen Verlauf. Sie wird auch verhältnismässig bald stationär.

2) die *polyartikuläre* Form, beginnt für gewöhnlich früher, bereits im 3. Dezenium, und befällt eine grössere Anzahl von Gelenken. Verhältnismässig bald führt sie zu einer dauernden Invalidität und wird verhältnismässig spät stationär. Der soziale und ökonomische Effekt der Erkrankung ist daher ohne weiteres klar.

Beschreibung der Stammbäume

Die Familie Mik. (Abb. 3). Die I. Generation ist bereits verstorben. In der II. Generation sind 2 Individuen II/2 und II/13 beide mit einem oligoartikulären Typ der Erkrankung befallen. In der III. Generation sind 3 Kinder der älteren Schwester (II/2), und zwar III/1, III/6 und III/9 erkrankt. Alle haben die polyartikuläre Form der Erkrankung.

Die Familie For. (Abb. 4). Die I. Generation ist bereits verstorben. Von der II. Generation hat der älteste von 7 Geschwistern (II/1), eine oligoartikuläre Form der Erkrankung. Von seinen 4 Kindern sind 3 (III/2, III/4, III/8) erkrankt. Alle haben die polyartikuläre Form.

Die Familie Bal. (Abb. 5). Alle Mitglieder der I. und der II. Generation sind bereits gestorben. In der III. Generation sind 2 Schwestern (III/11, III/13) befallen und ihre



a) Anfangsstadium



b) fortgeschrittenes Stadium

Abb. 1. Verkalkung der Gelenkknorpel der Schulter bei Chondrocalcinosis articularis



Abb. 2. Verkalkung der Knorpel des Kniegelenks bei Chondrocalcinosis articularis. Fortgeschrittenes Stadium

Familie MIK.

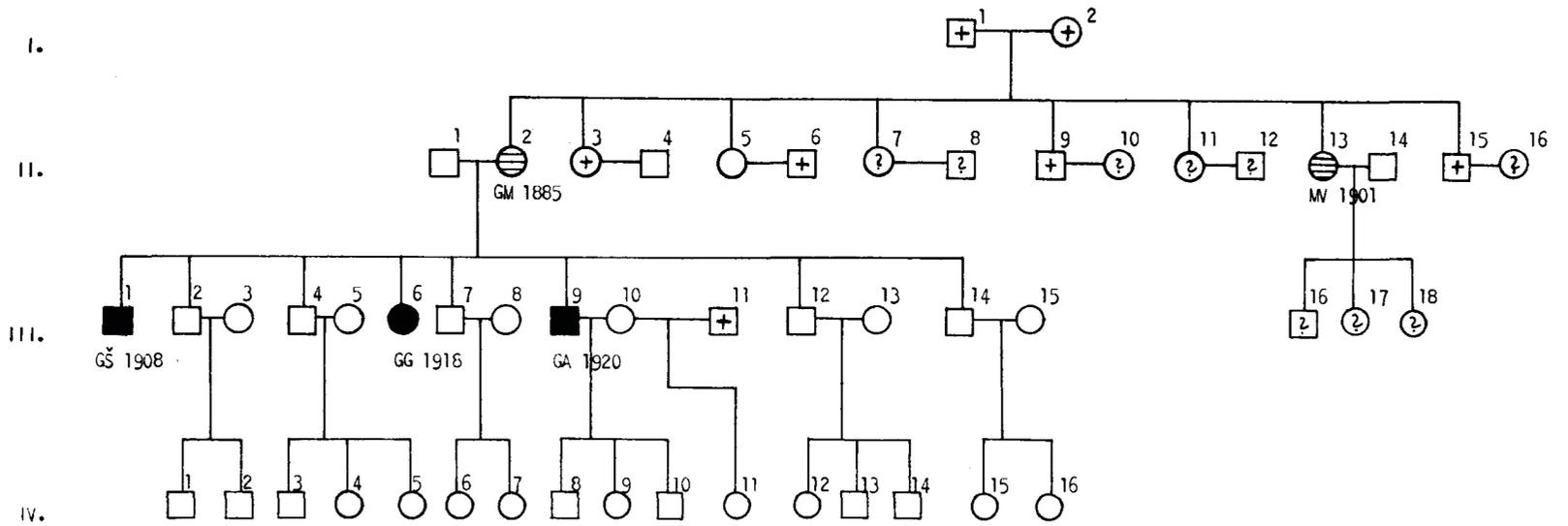


Abb. 3

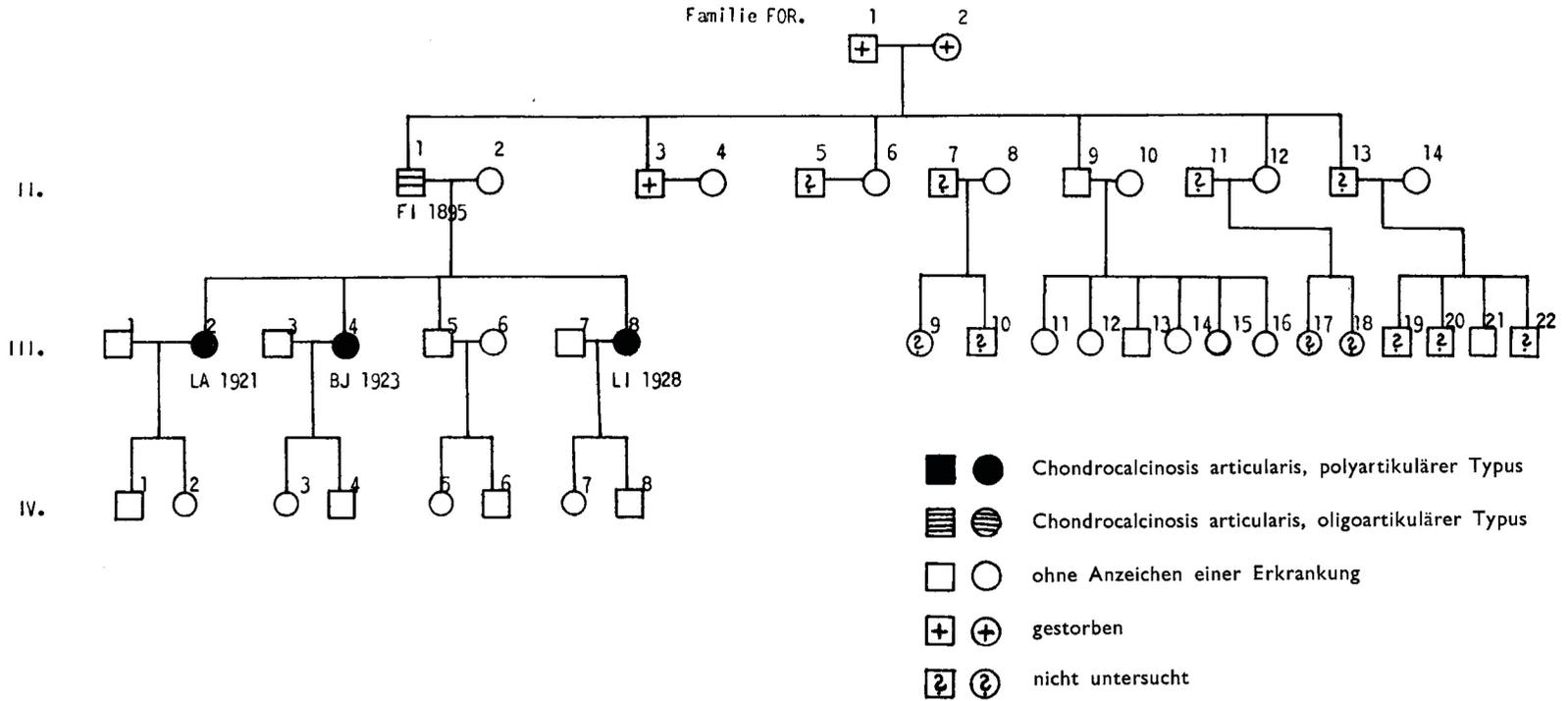


Abb. 4

Familie BAL.

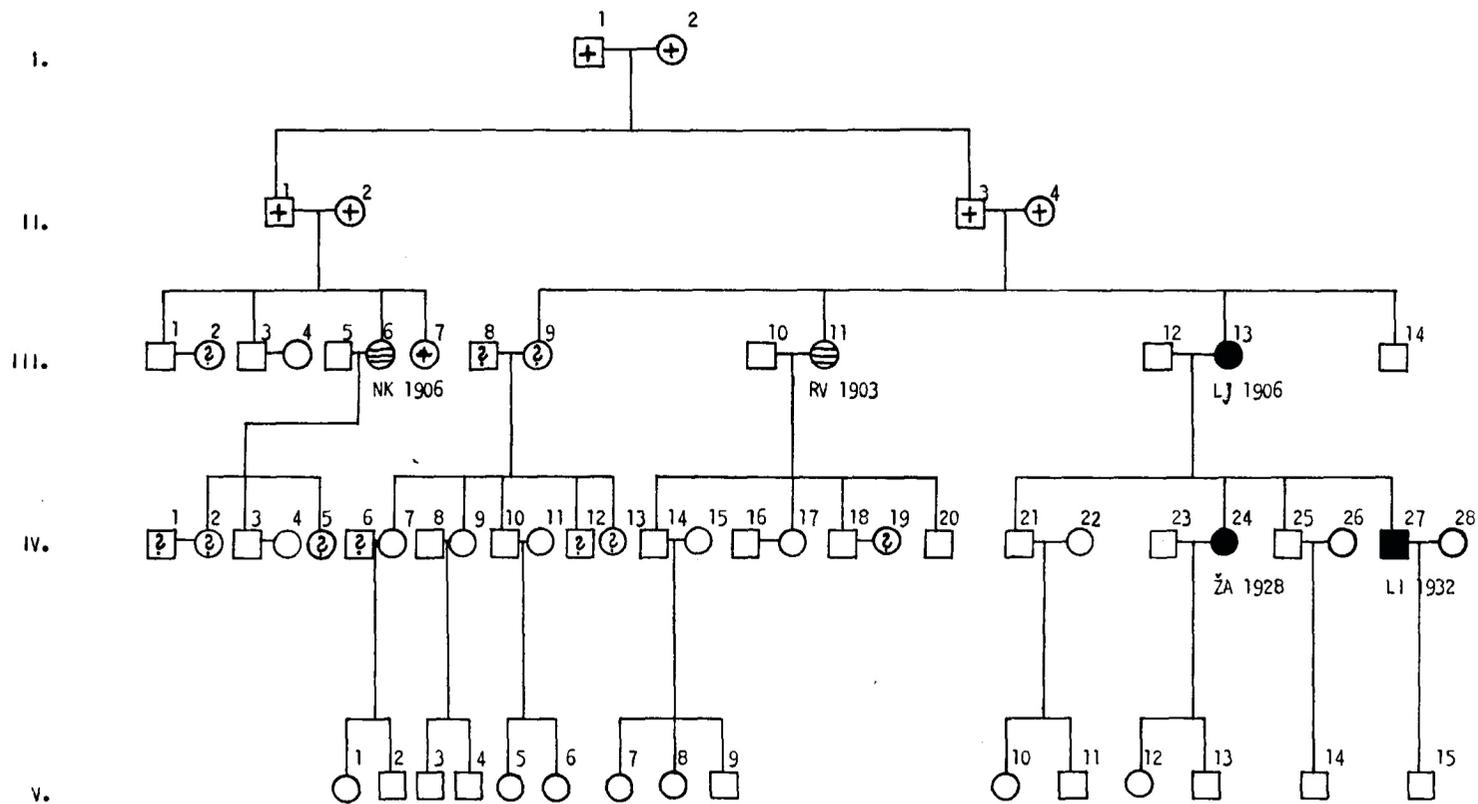


Abb. 5

Cousine III/6, III/6 und III/11 weisen eine oligoartikuläre Form auf, während III/13 und ihre beiden Kinder IV/24 und IV/27 die polyartikuläre Form aufweisen.

Die Familien Bug. (Abb. 6). Die Mitglieder der I. und der II. Generation sind bereits gestorben. In der III. Generation sind die Mitglieder III/3, III/5 und III/11 behaftet. Das erste Mitglied hat eine polyartikuläre Form, während die 2 Letzgenannten die oligoartikuläre Form aufweisen. In der IV. Generation sind nur 2 Mitglieder betroffen, und zwar IV/8 eine oligoartikuläre Form und IV/38 eine polyartikuläre Form.

Die Familie Pot. (Abb. 7). Die I. Generation ist bereits gestorben, in der II. Generation ist nur II/1 an einer polyartikulären Form erkrankt. Seine Tochter III/3 hat eine oligoartikuläre Form der Erkrankung. Mit Rücksicht darauf, dass es sich um eine junge Frau handelt, kann eine Verschlechterung des jetzigen Zustandes nicht ausgeschlossen werden. Ich möchte hier noch hervorheben, dass diese Familie in der Ostslowakei lebt, also in einem prinzipiell verschiedenen Milieu von dem der 19 Patienten der obengenannten Familien.

Analyse der Fälle

Auffallend ist, dass polyartikuläre und oligoartikuläre Formen in unseren Familien sich oft abwechseln und nur verhältnismässig selten kommt es vor, dass nach einer polyartikulären Form bei den Eltern auch polyartikuläre Formen bei den Kindern festgestellt werden. Siehe z. B. Stammbaum Bal.: III/13, IV/24, IV/27.

Die Krankheit meldet sich für gewöhnlich erst gegen den Anfang des dritten Jahrzehnts und in vielen Fällen sogar später. Deshalb sind in unseren Stammbäumen die allerjüngsten Familienmitglieder nicht krankhaft behaftet, ohne dass wir ein späteres Auftreten dieser Erkrankung ausschliessen könnten. Im genetischen Sinne handelt es sich um « Dominanzwechsel ». Dieser « Dominanzwechsel » ist wohl kaum genetisch bedingt, höchstwahrscheinlich wird er durch hormonale oder metabolische Veränderungen im Individuum hervorgerufen, die die phänotypische Realisation des Merkmals bedingen. Dies würde erklären, warum dieser, sich wahrscheinlich lange vorbereitende Prozess, erst im gegebenen Alter zur Geltung kommt. Ob schon so oder so, mit einem « Dominanzwechsel » muss in unseren Familien gerechnet werden. Dies erschwert allerdings bedeutend die richtige Erfassung des Erbgangs, da:

1) eine ganze Anzahl von Familienmitgliedern der jüngsten Generationen überhaupt nicht zur zahlenmässigen Erfassung der Vererbung herangezogen werden kann;

2) die Untersuchung wird auch dadurch erschwert, dass viele Familienmitglieder dauernd im Ausland leben. Grösstenteils sind unsere Fälle mit diesen Familienmitgliedern nicht in Verbindung, sodass sie über deren Gesundheitszustand nur sehr wenig wissen und oft nicht einmal die Namen der Kinder ihrer Verwandten nennen können;

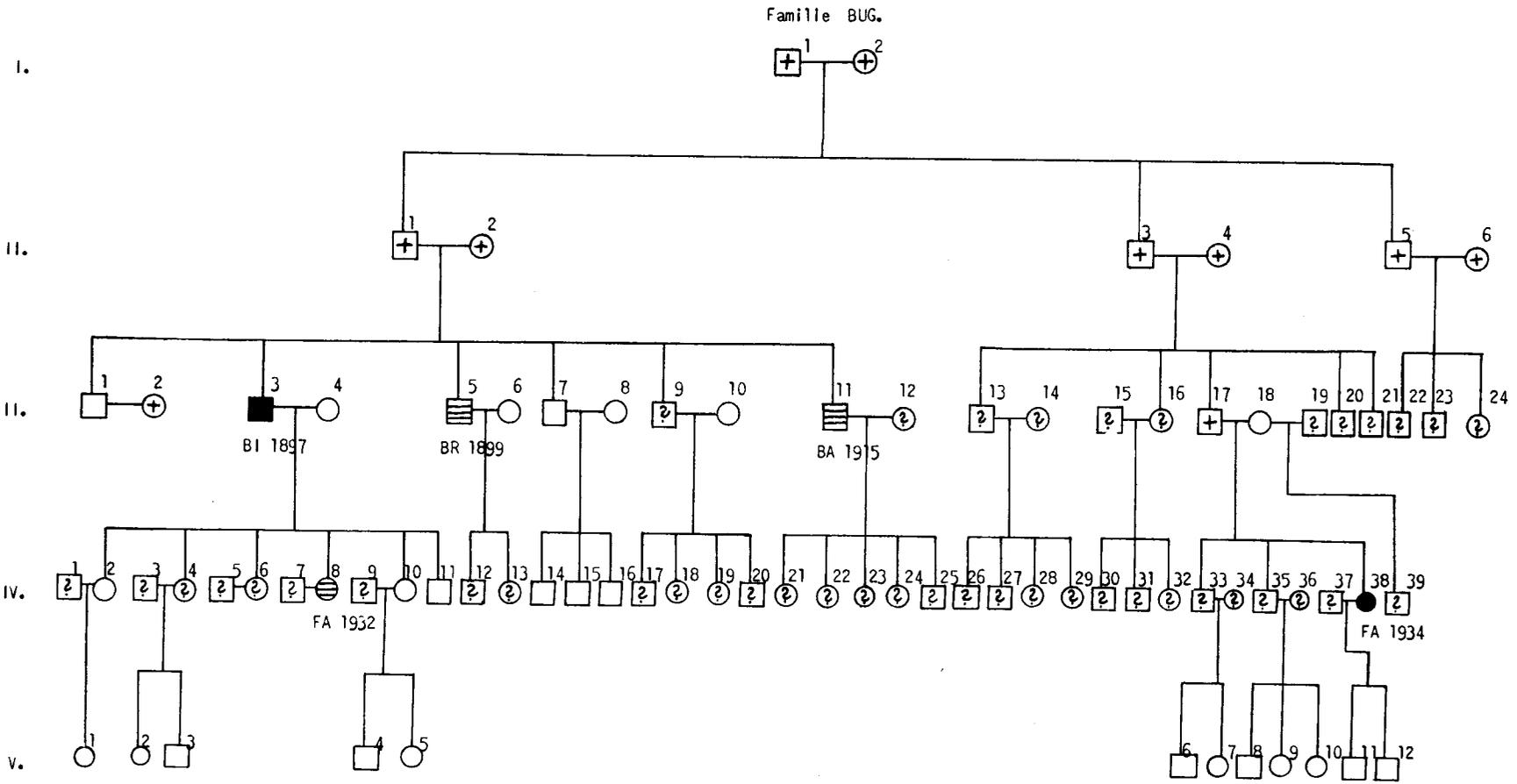


Abb. 6

3) anamnestische Angaben sind auch nicht immer verlässlich, und darum haben wir in unsere Stammbäume nur die Familien einbezogen, bei denen die Erkrankten klinisch und röntgenologisch untersucht werden konnten und über deren Diagnose kein Zweifel herrschen konnte. Alle nicht untersuchten Fälle wurden in den Stammbäumen mit einem Fragezeichen versehen. Fälle von Simulation sind hier nicht vorgekommen, aber wir haben 2 Fälle von Dysimulation beobachtet, die ziemlich wichtige Resultate tarnen könnten, wenn sie nicht rechtzeitig aufgedeckt

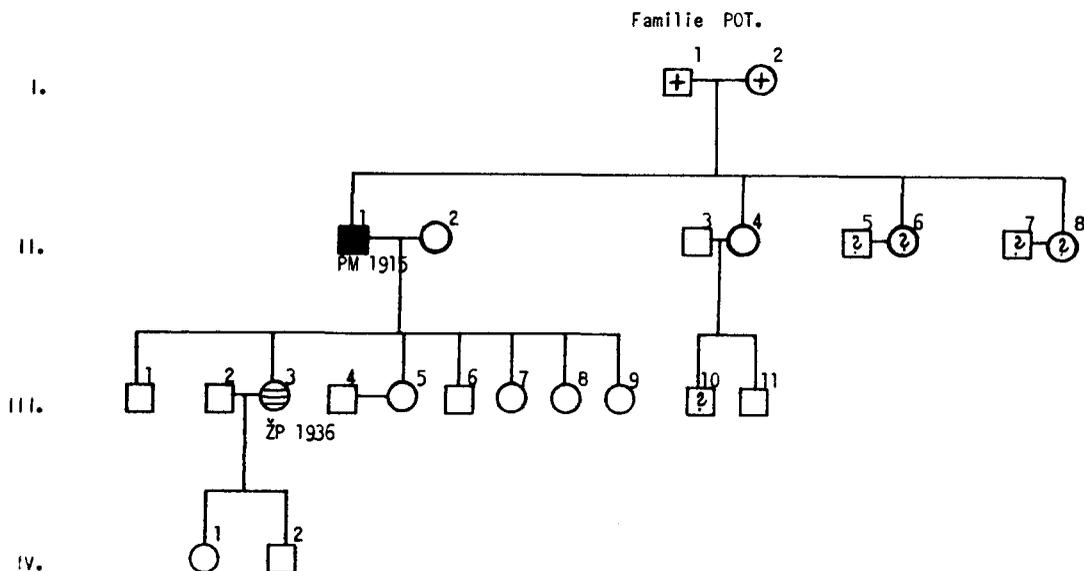


Abb. 7. Die Familie Pot

worden wären. Besonders bei alten Frauen, und zwar in der Familie Mik., haben wir in einem Falle mit Sicherheit festgestellt, dass es sich um eine oligoartikuläre Form handelt (II/2), und es ist anzunehmen, dass auch die Schwester II/7, die nur mit grosser Mühe gehen kann, aber einen klinische und röntgenologische Untersuchung hartnäckig verweigert, erkrankt ist. Ihre Schwester II/2 hat auch wiederholt behauptet, gesund zu sein und erst als sich das verhältnissmässig häufige Auftreten der Erkrankung unter ihren Kindern zeigte und sie mit ihrem Mann mit einem Personenwagen abgeholt und in unser Institut gebracht wurde, zeigte es sich, dass auch sie, trotz allen Ablehnungen, behaftet ist.

Aus den gemachten Erfahrungen kann gefolgert werden:

a) dass anamnestische Angaben allein unverlässlich sind und Erkrankte und möglichst auch « Gesunde » klinisch und röntgenologisch untersucht werden müssen, bevor sie in den Stammbaum eingetragen werden können.

b) dass auch anamnestische Angaben, die verstorbene Mitglieder der Familie betreffen, nicht in Betracht genommen werden können.

c) dass Kinder und junge Leute bis zum Alter von 25-30 Jahren für unsere Erwägungen praktisch wertlos sind.

d) selbstverständlich können auch Personen, die im Ausland leben und Personen, die aus irgendwelchen Gründen eine Untersuchung ablehnen, nicht in unsere Erwägungen einbezogen werden.

Unsere Stammbäume machen auf den ersten Blick den Eindruck eines dominanten Erbganges. Es kommt nur darauf an, diesen Erbgang zu beglaubigen. Zu diesem Zwecke haben wir die Tabelle Nr. 1 zusammengestellt, in der die, aus der Verbindung eines Kranken und eines gesunden Ehepartners stammende Kinder, nach Geschlecht und Gesundheitszustand eingeteilt werden. Siehe Tabelle Nr. 1.

Tab. 1

Familie	Von den Eltern ist behaftet	Geschlecht	Behaftete Kinder	Unbehaftete Kinder	Verhältniss	
					behaft.	unbeh.
Mik	II/2, ♀	♂+♀	III/6 III/1, III/9	— III/2, III/4, III/7, III/12, III/14	3	5
FOR	II/1, ♂	♂+♀	III/2, III/4, III/8 —	— III/5	3	1
BAL	III/6, ♀	♂+♀	— —	— IV/3	0	1
	III/11, ♀	♂+♀	— —	IV/17 IV/14, IV/18, IV/20	0	4
	III/13, ♀	♂+♀	IV/24 IV/27	— IV/21, IV/25	2	2
BUG	III/3, ♂	♂+♀	IV/8 —	IV/2, IV/10 IV/11	1	3
POT	II/1, ♂	♂+♀	III/3 —	III/5, III/7, III/8, III/9 III/1, III/6	1	6
					10	22

Aus der Tabelle ist zu ersehen, dass das Verhältnis von erkrankten zu gesunden Nachkommen aus Ehen, in denen einer der Partner erkrankt war, 10:22 ist. Die Anzahl aller aus diesen Ehen stammenden Kinder ist 32. Darunter sind 3 Söhne und 7 Töchter erkrankt und unter den Gesunden sind 15 Söhne und 7 Töchter. Es scheint also, dass unter den Erkrankten mehr Töchter als Söhne sind. Wenn wir nun

aus unseren Stammbäumen die Zahl der Erkrankten feststellen und nach dem Geschlecht aufteilen, sehen wir, dass von 21 Patienten 8 Männer und 13 Frauen sind. Von den 6 Einzelfällen sind 3 Männer und 3 Frauen. Von 27 Patienten sind daher 11 Männer und 16 Frauen. Auch dies scheint für ein Übergewicht der Erkrankungen bei Frauen zu sprechen.

Versuch einer Erklärung

Nehmen wir an, dass die Erkrankung in einem Locus in einem Allelpaar lokalisiert ist, weiterhin nehmen wir an, dass prinzipiell kein Unterschied im genetischen Sinne zwischen der oligo- und polyartikulären Form besteht. Dabei müssen wir mit dem Umstand rechnen, dass 4 von unseren 5 Familien in demselben Dorfe leben. Bei der in der Slowakei herrschenden grossen Tendenz zur Endogamie wäre da mit der Möglichkeit zu rechnen, dass die scheinbar gesunden Eltern dominante Heterozygoten sind und die erkrankten rezessive Homozygoten. Unter diesen Umständen wäre mit einem Verhältnis von 1 : 1 zwischen gesunden und behafteten Nachkommen zu rechnen. Die festgestellte Zahl der Nachkommen ist verhältnismässig sehr klein und das Verhältnis der Kranken zu den Gesunden ist 10 : 22. Wenn wir feststellen wollen, ob diese Zahl noch dem Verhältnis 1 : 1 entsprechen könnte, erhalten wir mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests auf Grund eines Freiheitsgrads $P=0,02 - 0,05$, d. h. also, dass die Differenz zwischen dem festgestellten und dem erwarteten Verhältnis real ist und gegen unsere Voraussetzung spricht.

Allerdings muss hervorgehoben werden, dass unter den, in unsere Tabelle aufgenommenen Individuen, eine verhältnismässig grosse Zahl von jungen Leuten ist, bei denen die Krankheit erst in Zukunft sich bemerkbar machen könnte. Wenn infolge eines « Dominanzwechsels » nur bei einem einzigen Mitglied der 22 « gesunden » Individuen noch eine Erkrankung auftreten sollte, verändert sich das Verhältnis der Gesunden zu den Erkrankten auf 11 : 21 und dieses Verhältnis kann schon mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests bei einem Freiheitsgrad mit $P=0,05 - 0,10$ in den Variationsbereich des Verhältnisses 1 : 1 eingereiht werden. Eine monofaktorielle Erbllichkeit, gleichgiltig, ob dominant oder rezessiv, kann daher vorausgesetzt werden.

Auch die Möglichkeit eines dominanten Erbgangs muss erwogen werden. Für den dominanten Erbgang spricht der Umstand, dass in unseren Stammbäumen keine Generation übersprungen wird. Falls die Erkrankten homozygot dominant wären, so müssten alle Nachkommen aus so einer Ehe krank sein. In unserem Material haben wir aber dies nicht beobachtet. Wenn wir aber annehmen würden, dass die Merkmalsträger heterozygot dominant sind, müsste das Verhältnis der Kranken zu den Gesunden auch 1 : 1 sein und es müsste dasselbe gelten, was von der rezessiven Vererbung gesagt wurde.

Wir hätten nun die Frage zu besprechen, ob das Geschlechtschromosom nicht Träger der Vererbung ist, wofür vielleicht die unterschiedlichen Zahlen der Erkrankungen bei Männern und Frauen sprechen könnten.

Unter den gegebenen Umständen kann diese Frage nur theoretisch behandelt werden, doch würde eine Lokalisation im X-Chromosom bei rezessiver Vererbung dem Bilde bei der Vererbung der Bluterkrankheit (Haemophilie) gleichen, d. h. Frauen wären nur Konduktoren, aber nicht krank, während die Krankheit nur Männer befallen würde. Wenn wir aber die Lokalisation eines dominanten Gens im Geschlechtschromosom annehmen würden, so würde, wenigstens theoretisch, das Verhältniss der Kranken zu den Gesunden in der I. Generation 1 : 1 betragen. Allerdings wäre das Verhältnis zwischen kranken und gesunden Söhnen und Töchtern 1 : 1 wenn die Mutter behaftet ist, wenn aber der Vater behaftet wäre, dann wären alle Töchter krank und alle aus dieser Ehe stammenden Söhne gesund. Siehe folgendes Schema Nr. 1 :

Schema Nr. 1 :



Verhältnisse:

Kinder:	1 gesund : 1 krank	1 gesund : 1 krank
Töchter:	1 gesund : 1 krank	0 gesund : 2 krank
Söhne:	1 gesund : 1 krank	2 gesund : 0 krank

Die Zahlen, die wir in unserem Material feststellen können, sind 3 kranke zu 15 gesunden Söhnen und 7 kranke zu 7 gesunden Töchtern. Damit soll nicht gesagt werden, dass diese Zahlen der Wirklichkeit entsprechen, denn die Zahl der erkrankten Töchter sollte doch bedeutend grösser sein und ungefähr dem Verhältniss 3 : 1 entsprechen, dh. ungefähr 9 : 3 oder 12 : 4 (siehe Schema Nr. 1). Die Zahl der gesunden und kranken Söhne wäre dann 1 : 3 oder 4 : 12 oder richtiger 4,5 : 13,5 was dem gefundenen Verhältnis 3 : 15 besser entspricht (siehe Schema Nr. 1).

Es muss allerdings wieder hervorgehoben werden, dass in Zukunft noch mit einer Erkrankung einiger Töchter zu rechnen ist, was dann allerdings unseren Voraussetzungen besser entsprechen würde.

Diskussion

Bei jedem Versuch der Klärung eines Erbganges ist nachzuweisen, ob dieser Erbgang den in den Stammbäumen dargestellten Verhältnissen entspricht. Von diesem Gesichtspunkt aus müssen wir dann alle vorliegenden Stammbäume analysieren. Falls also die Krankheit durch ein einziges dominantes, im Geschlechts-

chromosom liegendes, Gen verursacht werden sollte, so führt eine Analyse der Stammbäume zu folgenden Resultaten:

STAMMBAUM NR. 1 (FAM. MIK.)

Die I. Generation ist bereits verstorben, da aber die Tochter II/5 nicht behaftet ist, wäre mit der Möglichkeit zu rechnen, dass die Mutter I/2 Träger der Krankheit war. Die Vererbung der Krankheit unter der Nachkommenschaft von II/2 widerspricht der angenommenen Vererbungsweise nicht.

STAMMBAUM Nr. 2 (FAM. FOR.)

Das Auftreten der Krankheit bei II/1 führt uns dazu, an die Möglichkeit zu denken, dass die Mutter I/2 die Krankheit gehabt hat. Die Vererbung der Krankheit in der Nachkommenschaft von II/1 unterstützt unsere Hypothese, da alle Töchter behaftet sind, der einzige Sohn aber nicht.

STAMMBAUM Nr. 3 (FAM. BAL.)

Hier ist die I. und die II. Generation bereits verstorben. In der III. Generation sind nur Frauen von dieser Krankheit befallen, III/6, III/11, III/13. III/6 müsste mit Rücksicht darauf, dass auch Töchter ihres Onkels väterlicherseits erkrankt sind, diese Krankheit von ihrem Vater geerbt haben und dasselbe gilt für III/11 und III/13. So wären also II/1 und II/3 Krankheitsträger und wir müssten voraussetzen, dass sie diese Krankheit von ihrer Mutter, I/2, geerbt haben. In der Nachkommenschaft von III/13 ist die Hälfte der Kinder behaftet, darunter ein Mann (IV/27) und eine Frau (IV/24), was nicht gegen unsere Annahme sprechen würde.

STAMMBAUM Nr. 4 (FAM. BUG.)

Hier ist die I. Generation bereits verstorben und die II. Generation auch bis auf II/4. In der III. Generation tritt die Krankheit bei 3 Männern auf, die alle Nachkommen des verstorbenen Ehepaars II/1, II/2 sind. Aus diesem Grunde wäre anzunehmen, dass es die Mutter war, die die Krankheit in die Familie gebracht hat. In der IV. Generation ist nur IV/8 an einer oligoartikulären Form erkrankt. Dies würde einer Übertragung durch den Vater entsprechen, doch müssten, falls unsere Hypothese richtig ist, auch die Töchter IV/2 und IV/10 erkrankt sein, worüber aber nichts bekannt ist. Dieser Erbgang widerspricht also vorläufig unserer Hypothese. Um zu einem definitiven Standpunkt zu kommen, wird es unbedingt nötig sein, den Gesundheitszustand von IV/2 und IV/10, womöglich aber auch von IV/4 und IV/6 noch einmal klinisch und röntgenologisch auf das sorgfältigste zu überprüfen. Falls sich die Betreffenden auch nach wiederholten Untersuchungen als gesund erweisen sollten, wäre die oben ausgesprochene Hypothese unbegründet und man müsste nach einer neuen Erklärung suchen.

Weiter wäre dann noch der Erbgang bei IV/38 zu klären. Wenn unsere Voraussetzung, dass die Nachkommen von II/1, II/2 ihre Krankheit von ihrer Mutter II/2 geerbt haben, richtig sein sollte, dann stammt diese Krankheit bei IV/38 weder von II/3, noch von III/17. Es wäre vielleicht nicht ausgeschlossen, dass entweder die Grossmutter II/4 krank ist, oder dass die Mutter der Patientin III/18 krank war. Jedenfalls ist auch hier eine Nachuntersuchung bei II/4 notwendig.

STAMMBAUM Nr. 5 (FAM. POT.)

In der I. Generation sind beide Eltern tot, weil aber die Krankheit bei dem Mann II/1 auftritt, ist wohl anzunehmen, dass die Mutter des Patienten I/2 krank war. Die Tochter des Patienten III/3 hat die ersten Anzeichen einer beginnenden Erkrankungen. Die anderen Töchter sind vorläufig noch viel zu jung, um zu erkranken. Ob sie krank werden, wird erst die Zukunft zeigen.

Schlussbemerkungen

1. Die Chondrocalcinosis articularis ist eine Krankheit, die darin besteht, dass sich in der Oberfläche der Gelenkknorpel Kalksalze ablagern, die bei voller Entwicklung der Krankheit röntgenologisch verhältnismässig leicht zu diagnostizieren sind.

2. Die Chondrocalcinosis articularis wurde von uns in 27 Fällen beobachtet, von denen 6 Einzelfälle sind und 21 in 5 Stammbäume eingereiht werden können.

3. Die Stammbäume weisen ein auffallendes Übergewicht an erkrankten Frauen auf. Die Zahl der erkrankten Frauen zu der der erkrankten Männer ist 8 : 13.

4. Beim Studium der Stammbäume wurde ein « Dominanzwechsel » festgestellt der darin besteht, dass die Krankheit frühestens erst im dritten Dezenium auftritt. Früher sind keine eindeutigen Merkmale bekannt, die auf eine zukünftige Erkrankung hinweisen würden.

5. Für eine monofaktorielle rezessive Übertragung spricht der Umstand, dass die 4 Familien mit den grössten Stammbäumen aus einem einzigen Dorfe in der Südwestslowakei stammen. Bei der grossen Endogamie der Landbevölkerung in der Slowakei wäre mit der Möglichkeit zu rechnen, dass die Behafteten homozygot rezessiv und ihre merkmalsfreien Ehepartner heterozygot dominant sind. Dem widerspricht das Verhältnis der Behafteten zu den Unbehafteten in der I. Generation - 10 : 22 -, das einer Nachprüfung mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests nicht standhält. Doch muss hervorgehoben werden, dass, wenn unter den « Gesunden » Nachkommen in Zukunft nur noch ein Einziger erkranken sollte, sich das Verhältnis der Behafteten zu den Gesunden in 11 : 21 verändert, das bereits einem 1 : 1 mit 95% Wahrscheinlichkeit ($P=0,05-0,10$) entspricht.

6. Das auffallende Missverhältnis zwischen Männern und Frauen liesse vielleicht auf eine Lokalisation des betreffenden Gens im Geschlechtschromosom schlies-

sen. In dem Falle müsste es sich um eine dominante Mutation handeln, was praktisch bedeuten würde, dass unter den Nachkommen eines erkrankten Vaters alle Töchter, aber kein einziger Sohn, erkranken, während unter den Nachkommen einer erkrankten Mutter die Hälfte der Söhne und die Hälfte der Töchter erkrankt. Bis auf einen einzigen Fall, der noch einer klinischen und röntgenologischen Nachprüfung bedarf (was aber noch längere Zeit beanspruchen wird), widerspricht den obengesagten rein hypothetischen Annahmen vorläufig nichts.

Literatur

1. BUNJÉ H., COLE W. R., J. Bone Joint Surg. 38-B, 874, 1956.
2. EDWARDS D. A., DAVIS S., J. Bone Joint Surg., 35-B, 434, 1953.
3. HARMON P. H., J. Bone Joint Surg., 26, 838, 1944.
4. KELLY P. J., COVENTRY M. B., Proc. Mayo Clin., 32, 578, 1957.
5. LOSADA M. L., COX P. L., RODRIGUEZ J. V., RONBAN E. T., SILVA L. E., Ann. rheum. Dis., 16, 454, 1957.
6. MARZIANI R., Arch. « Putti » Chir. Org. Mov., 3, 220, 1953.
7. MÜHR H., Fortschr. Geb. Röntgenstr. Nuklearmed. 88, 650, 1958.
8. PRAČKE T., MIKEŠ K., Acta Chir. Orthop. Traum., Čechoslov., 26, 36, 1959.
9. RAVVAULT P. P., LEJEUNE E., MAITREPIERRE J., Rev. Lyon. Med., 8, 1905, 1959.
10. RAVVAULT P. P., VIGNON G., LEJEUNE R., MAITREPIERRE J., GAUTHIER J., J. Med. Lyon, 891, 65, 1961.
11. RUBENS-DUVAL A., VILLIAUMEY J., ARISTOFF H., Rev. Rhum., 28, 444, 1961.
12. DE SÈZE S., HUBAULT A., KAHN M. F., Rev. Rhum., 28, 439, 1961.
13. ŠIT'AJ Š., ŽITŇAN D., IV. Avrupa romatizma kongresi 1959, Istanbul, Turkey.
14. — TRNAVSKÁ Z., VALŠÍK J., Bratisl. lek. Listy, 42/II, 129, 1962.
15. SCHROP F. J., Fortschr. Geb. Röntgenstr. 76, 214, 1950.
16. WERWATH K., Fortschr. Geb. Röntgenstr. 37, 169, 1928.
17. WOLKE K., Acta radiol., 16, 577, 1935.
18. ŽITŇAN D., ŠIT'AJ Š., Bratisl. lek. Listy, 38/I, 217, 1958.
19. — — Radiol. diagnost (Berlin), 1, 498, 1960.
20. — — Ann. rheum. Dis. (im Druck).
21. VALŠÍK J., ŽITŇAN D., ŠIT'AJ Š., Ann. rheum. Dis. (im Druck).
22. ŽITŇAN D., ŠIT'AJ Š., HÜTTL S., ŠKROVINA B., HANIC M., MARKOVIČ O., TRNAVSKÁ Z., Ann. rheum. Dis., (im Druck).

RIASSUNTO

Sono stati esaminati 27 casi di condrocalcinosi articolare, di cui 6 individuali e 21 derivati da 5 alberi genealogici.

I quattro principali alberi sono di famiglie provenienti dallo stesso villaggio della Slovacchia sud-occidentale, in una regione altamente endogamica.

Sembrerebbe che la malattia non si manifesti prima del terzo decennio di vita e che in precedenza non vi sia alcun segno che possa far pensare ad una situazione morbosa.

La trasmissione potrebbe essere legata al sesso, il che spiegherebbe la maggiore frequenza nelle donne (13 casi) che negli uomini (8 casi).

SUMMARY

27 cases of articular chondrocalcinosis have been examined, 6 of which individual ones, and 21 derived from 5 pedigrees.

The four main pedigrees belong to families living all in the same village in south-western Slovakia, in a highly inbred region.

The disease is not supposed to manifest itself before the age of 20 to 30 years; before, no symptom can be detected, indicating a morbid condition. The inheritance could be sex-linked, which would explain the higher frequency in females (13 cases) than in males (8 cases).

RÉSUMÉ

Les Auteurs ont examiné 27 cas de chondrocalcinosose articulaire, 6 desquels étaient individuels et 21 dérivés de 5 arbres généalogiques.

Les quatres arbres principaux décrivent des familles qui habitent le même village de la Slovaquie sud-occidentale, dans une région très endogamique.

La maladie ne se manifeste pas — paraît-il — avant l'âge de 20 à 30 ans, avant lequel il n'y aurait aucun symptôme de condition morbide.

L'hérédité pourrait être liée au sexe, ce qui expliquerait la fréquence plus élevée chez les femmes (13 cas) que chez les hommes (8 cas).