

Novant'anni delle leggi mendeliane, 1865-1955 / del professore Luigi Gedda, con la collaborazione di Giacomo Arrigoni [and others].

Contributors

Gedda, Luigi.

Mendel, Gregor, 1822-1884.

Publication/Creation

Roma : Istituto Gregorio Mendel, 1956.

Persistent URL

<https://wellcomecollection.org/works/sqrr7akh>

License and attribution

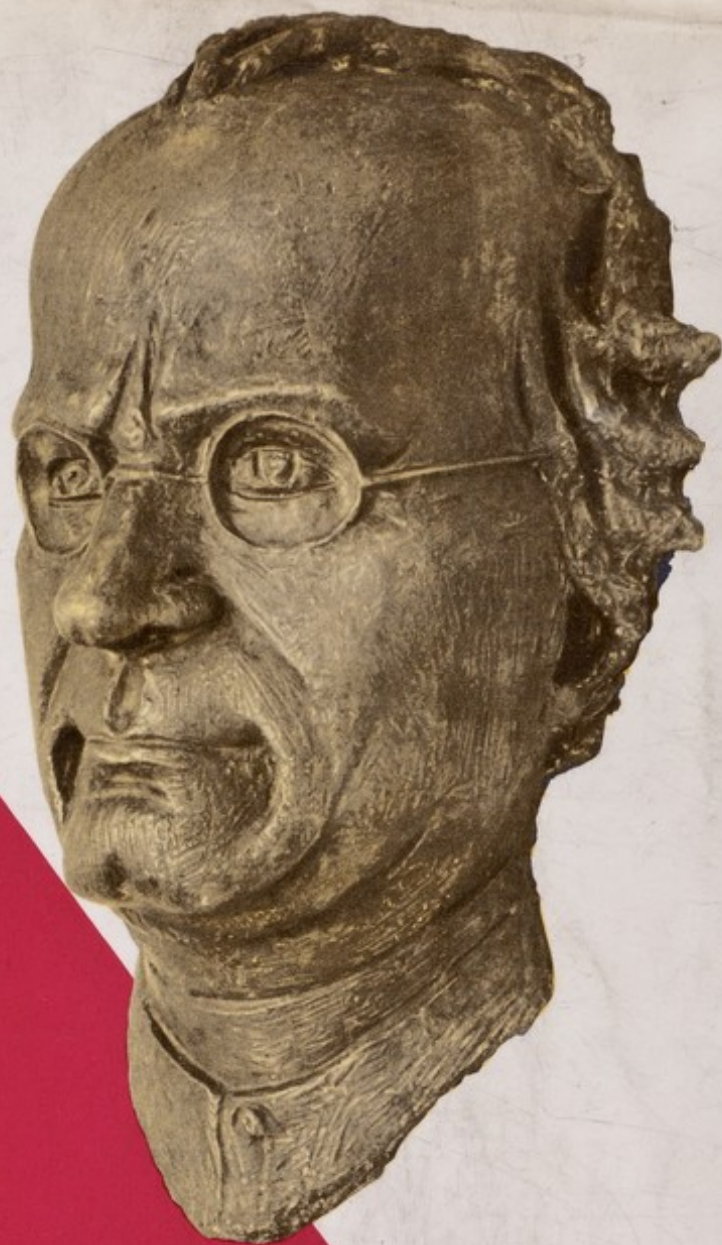
You have permission to make copies of this work under a Creative Commons, Attribution, Non-commercial license.

Non-commercial use includes private study, academic research, teaching, and other activities that are not primarily intended for, or directed towards, commercial advantage or private monetary compensation. See the Legal Code for further information.

Image source should be attributed as specified in the full catalogue record. If no source is given the image should be attributed to Wellcome Collection.



Wellcome Collection
183 Euston Road
London NW1 2BE UK
T +44 (0)20 7611 8722
E library@wellcomecollection.org
<https://wellcomecollection.org>

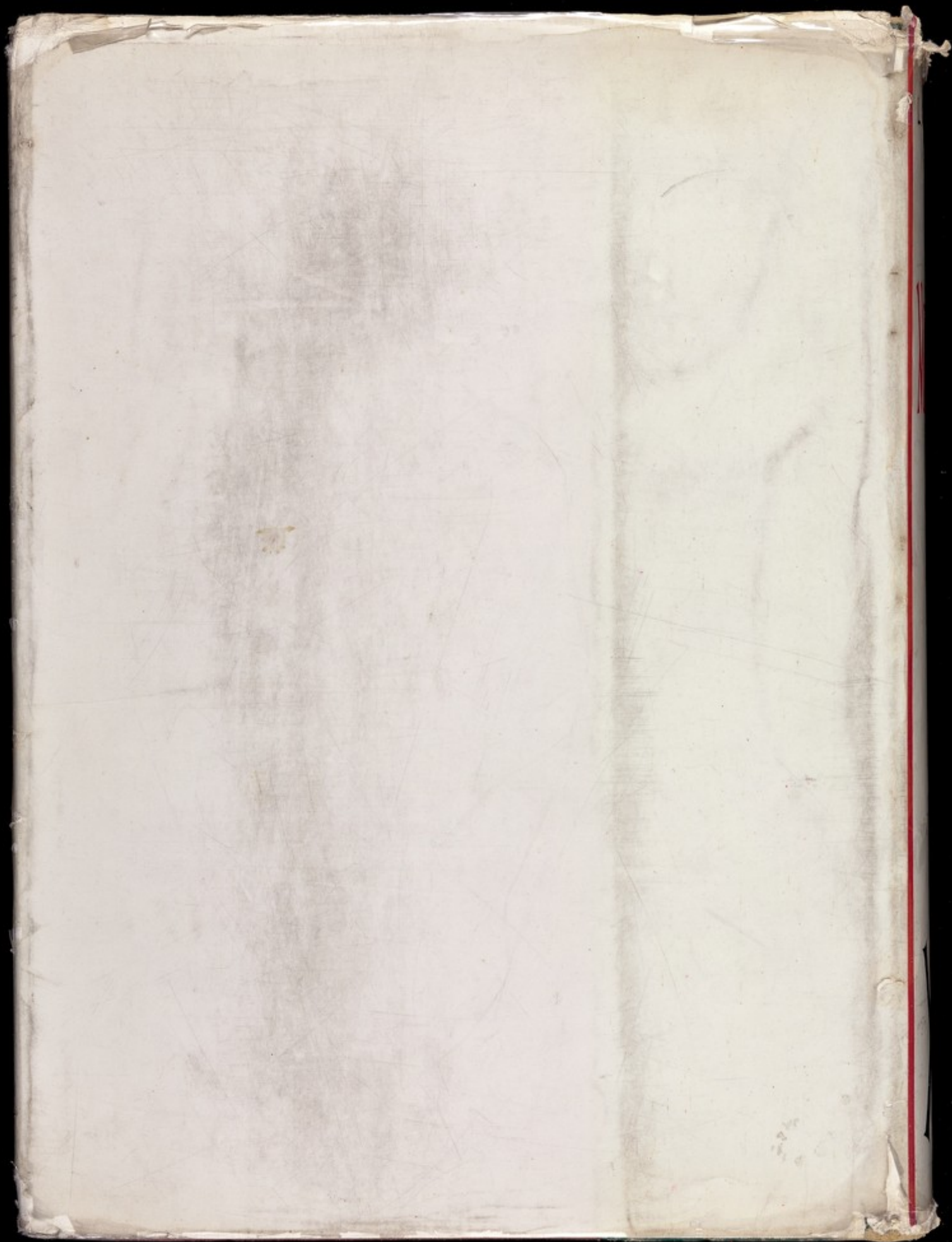


1865 - 1955

XC

DELLE LEGGI MENDELIANE
des lois mendeliennes

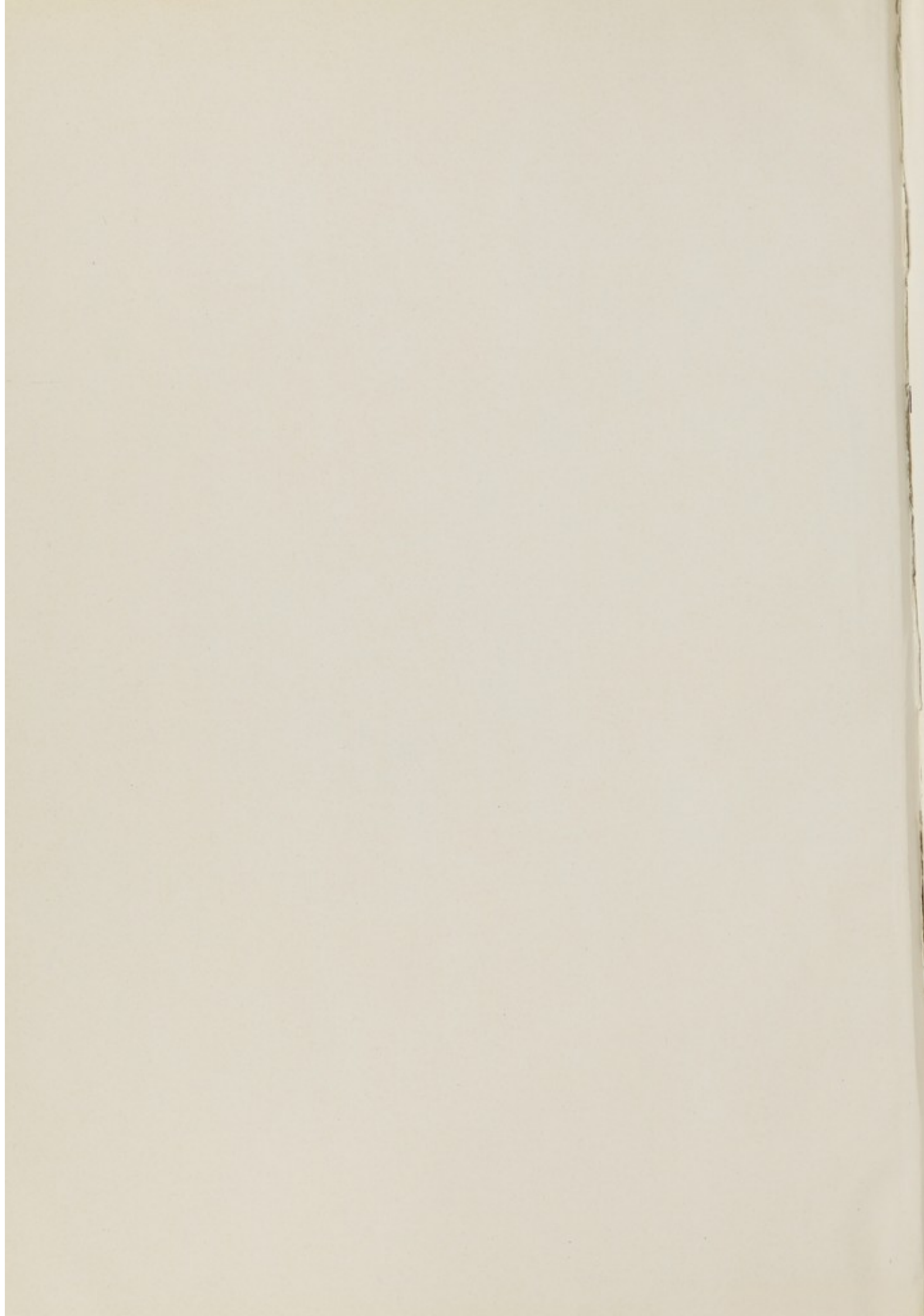
of the mendelian Laws
DER MENDELSCHEN GESETZE





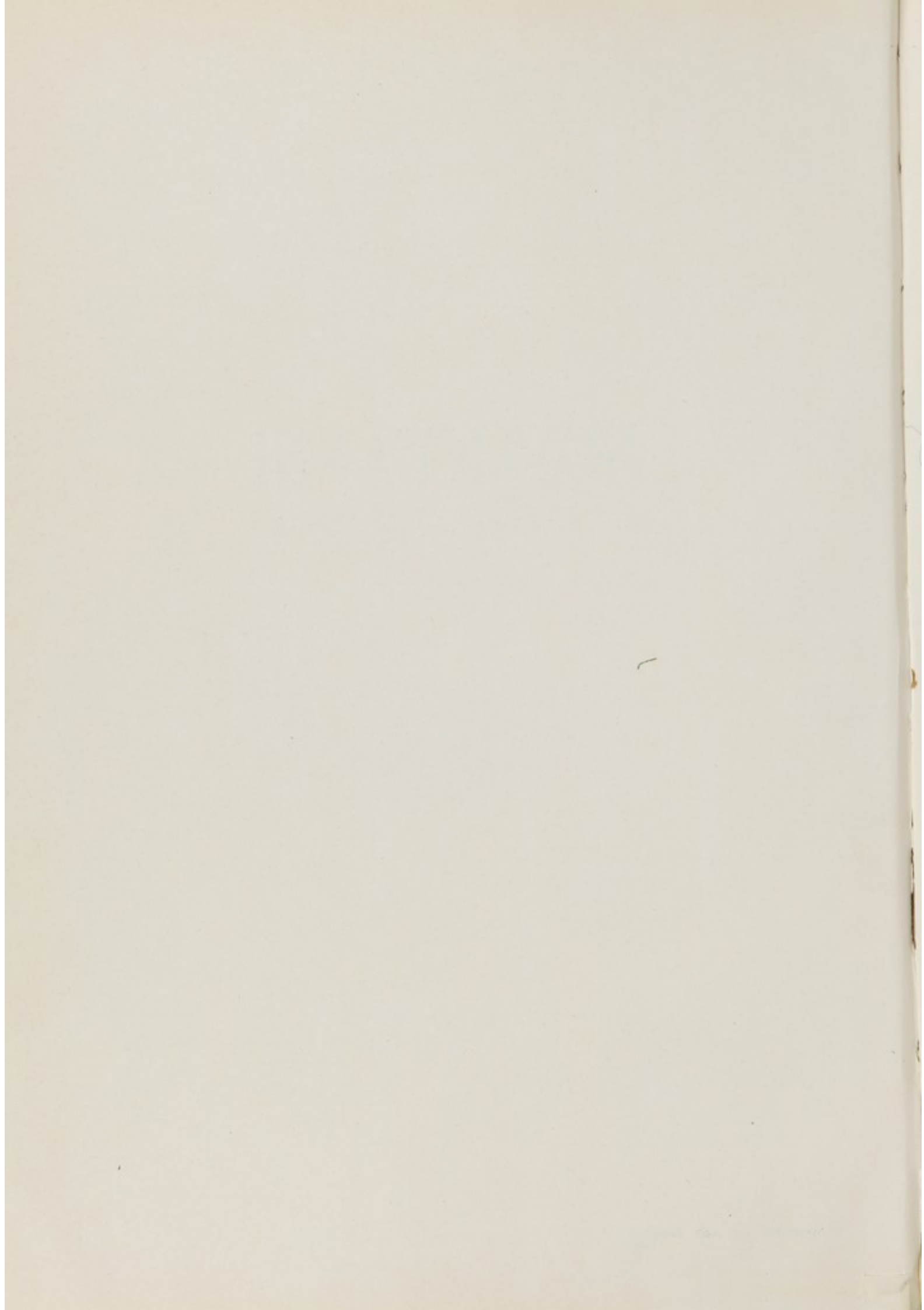
D. 2.4239





NOVANT'ANNI

delle Leggi Mendeliane



NOVANT'ANNI

delle Leggi Mendeliane

del Professore

LUIGI GEDDA

con la collaborazione di

Giacomo	ARRIGONI	(Milano)	Jérôme	LEJEUNE	(Paris)
Berta M.	ASCHNER	(New York)	William G.	LENNOX	(Boston)
Domenico	CASA'	(Roma)	John F.	LONG	(Columbus)
Jürgen	CHELIUS	(Kiel)	Giuseppe	LOVATI	(Milano)
Angelo	CRESSERI	(Milano)	Felix	MAINX	(Wien)
Arthur	FALK	(New York)	A. Agostino	MALTARELLO	(Roma)
Norma	FORD-WALKER	(Toronto)	Giuseppe	MORGANTI	(Milano)
Jules	FRANÇOIS	(Gand)	L. Benedict	NIXON	(London)
F. Clarke	FRASER	(Montreal)	Rodolfo	PINKUS	(Roma)
Jean	FRÉZAL	(Paris)	David C.	RIFE	(Columbus)
Eldon J.	GARDNER	(Utah)	Gladys C.	SCHWESINGER	(Ventura)
Luisa	GIANFERRARI	(Milano)	Yosito	SINOTÔ	(Tokio)
Lester O.	GILMORE	(Wooster)	Esko	SUOMALAINEN	(Helsinki)
Françoise	GOSSET	(Gand)	Jean	SUTTER	(Paris)
Ernest	HANHART	(Zürich)	Erich	TSCHERMAK	(Wien)
Harry	HARRIS	(London)	Raymond	TURPIN	(Paris)
Léon	HAUSTRATE	(Gand)	P. Canisio	VAN LIERDE	(Vaticano)
F. Josef	KALLMANN	(New York)	Otmar Frhr.	v. VERSCHUER	(Münster)
Heinrich	KRANZ	(Mainz)	P. Joannes	WAARDENBURG	(Arnhem)
Guido	IANNACCONE	(Roma)	Irving B.	WEXLER	(Brooklyn)
Maurice	LAMY	(Paris)	Margarete	WENINGER	(Wien)
Carl A.	LARSON	(Lund)	Alexander S.	WIENER	(Brooklyn)
Wolfgang	LEHMANN	(Kiel)	Herbert	ZWIAUER	(Wien)



ISTITUTO «GREGORIO MENDEL». ROMA — MCMLVI

U896215

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY	
Coll.	weIMOmec
Call	
No	CH

INDICE

GEDDA, Luigi: Prefazione	IX
------------------------------------	----

PARTE I

La Figura e l'Opera di Gregorio Mendel

MENDEL, Gregor: Versuche über Pflanzen-Hybriden	3
VAN LIERDE, Pietro Canisio: Carattere e religiosità di Gregorio Mendel	101
TSCHERMAK VON SEYSENEGG, Erich: Gregor Mendels Versuchstätigkeit und die Zeit der Wiederentdeckung seiner Vererbungsgesetze	113
SINOTÔ, Yosito: Nippon ni okeru Mendelism no Hatten to sono ôyô	119

PARTE II

Lavori di Genetica Generale e di Genetica Umana in onore di Gregorio Mendel

WIENER, Alexander S. and WEXLER, Irving B.: The interpretation of blood group reactions, with special reference to the serology and genetics of the Rh-Hr types	147
LEHMANN, Wolfgang und CHELIUS, Jürgen: Ueber das Verhalten der Mischfarbigen Iris bei Eltern und Kindern	163
WAARDENBURG, Joannes P.: Die Bedeutung von X-Chromosomalenen Genen für die normale Funktion des menschlichen Organismus	170

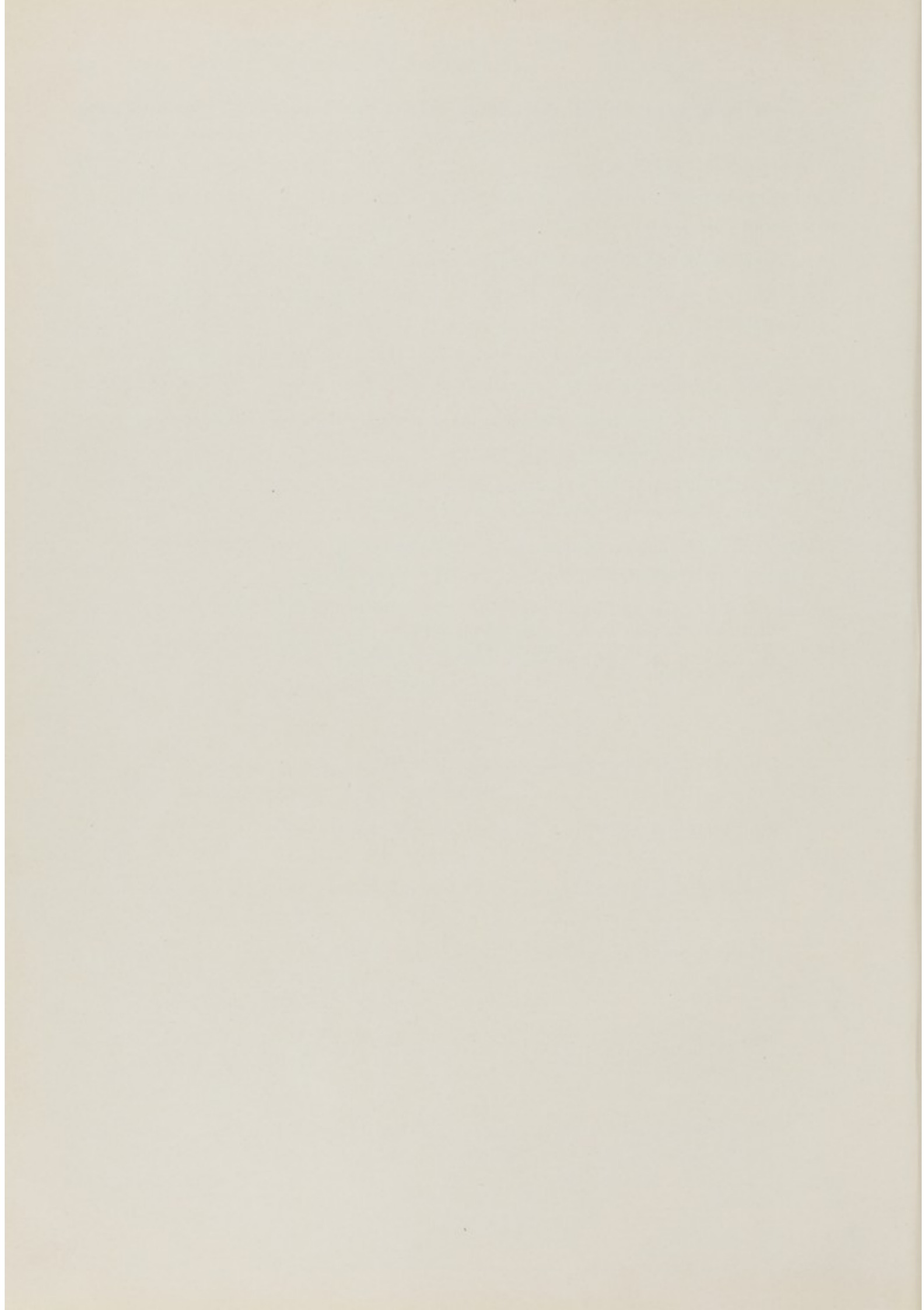
FORD WALKER, Norma: Determination of the zygoty of the Lyon quintuplets born in 1896	176
LONG, John F., GILMORE, Lester O. and RIFE, David C.: Heritability of thyroid status as indicated by the protein-bound iodine in the blood serum of man and cattle	188
TURPIN, Raymond et LEJEUNE, Jérôme: Sur la notion de pénétrance en Génétique généalogique (Cas d'un gène dominant autosomique rare)	192
SCHWESINGER, Gladys C.: Heredity and environment in the development of intelligence	199
HARRIS, Harry: Genes and Enzymes in man	206
SUOMALAINEN, Esko: Hännättömyyden periytymissuhteista kissalla	220
NIXON, W. L. Benedict: On the diagnosis of twin-pair ovularity and the use of dermatoglyphic data	235

PARTE III

Lavori di Genetica Medica, di Genetica Clinica e di Genetica della Popolazione in onore di Gregorio Mendel

GEDDA, Luigi e IANNACCONE, Guido: La sindrome di Klippel-Feil nel quadro della <i>schisosinostosi assiale congenita familiare</i>	249
LENNOX, William G.: Transmission of the cerebral dysrhythmias and seizures of epilepsy	303
LARSON, Carl A.: The absence of phenylketonuria in 8,220 individuals not known to be mental defectives	311
V. VERSCHUER, Otmar Frhr.: Die Bedeutung der erblichen Veranlagung für den Ablauf der Tuberkulose Nachuntersuchung nach 20 Jahren an einer Serie von Tuberkulosen Zwillingen	313
GARDNER, Eldon J.: Mendelian pattern of dominant inheritance for a syndrome including intestinal polyposis, osteomas, fibromas and sebaceous cysts in a human family group	321
KALLMANN, Franz J., ASCHNER, Bertha M. and FALEK, Arthur: Comparative data on longevity, adjustment to aging, and causes of death in a senescent twin population	330

GIANFERRARI, Luisa, ARRIGONI, Giacomo, CRESSERI, Angelo, LOVATI, Giuseppe e MORGANTI, Giuseppe: Ricerche genetiche e clinico-statistiche sulle neoplasie della vescica	340
KRANZ, Heinrich: Genetische Probleme des Schlafes, dargestellt an einer Familie mit gehäuften abnormen Schlafzuständen	351
FRASER, Clarke F.: Dominant inheritance of absent nipples and breasts . . .	360
LAMY, Maurice et FRÉZAL, Jean: La dysplasie chondroectodermique (Ellis-van Creveld)	363
FRANÇOIS, Jules, GOSSET François et HAUSTRATE, Léon: Liaison entre les gènes de l'hémophilie et de la dyschromatopsie	376
HANHART, Ernst: Zur Mendelistischen Auswertung einer 33 Jahre langen Erforschung von Isolaten	397
WENINGER, Margarete: Die Bedeutung der zufälligen Aenderungen der Allelenfrequenz (<i>Random Drift</i>) für die Stammes-und Rassengeschichte des Menschen	416
MAINX, Felix: Der Chromosomale Struktur-Polymorphismus natürlicher Populationen als Problem der Genetik und der Evolution	425
SUTTER, Jean: Génétique de Population et connaissance de l'Homme	454
MALTARELLO, A. Agostino e CASA, Domenico: Megacolon idiopatico in madre e due figli gemelli MZ	472



PREFAZIONE

Sono lieto di consegnare alla bibliografia scientifica questo volume che, in forme diverse, ricorda e onora la scoperta delle leggi ereditarie rese note da Gregorio Mendel novant'anni or sono.

Nel progettare e nel comporre quest'opera sono stato mosso dal pensiero che la conoscenza del nome di Mendel è inversamente proporzionale alla conoscenza della sua personalità. Eppure al suo ingegno dobbiamo se l'eredità è passata da empirismo a esperienza, da intuizione a scienza.

Quello che succede per la figura di Mendel, succede anche per il suo scritto fondamentale « Versuche über Pflanzen-Hybriden » che pochi hanno letto e meditato. Eppure da quelle pagine, equilibrate come l'architettura del Partenone e distillate come un liquore, emana il sottile, inebriante profumo della ricerca scientifica, quasi un'essenza che rigenera le forze di chi lavora per strappare alla natura i suoi segreti, per comprendere ed estendere l'opera di Dio. Quindi ho pensato di premettere ad ogni altro lavoro la riproduzione del testo autografo di Mendel con la traduzione italiana a fronte. Così gli studiosi di oggi potranno conoscere meglio gli albori della genetica, ma soprattutto potranno ricevere da Gregorio Mendel un insegnamento di costume e di stile: il suo costume è l'onestà, il suo stile è la semplicità.

La figura storica dell'Abate Mendel viene rievocata da S. E. Mons. P. C. van Lierde, suo confratello nell'ordine di Sant'Agostino. La storia delle leggi mendeliane, nella fase critica della riscoperta, è affidata alla penna di un riscopritore, Tschermak v. Seysenegg. La storia del mendelismo negli anni successivi viene esemplificata attraverso lo sviluppo della genetica in un paese che ha assorbito, utilizzato e sviluppato, con particolare assiduità, i canoni della genetica, cioè il Giappone, ad opera di Y. Sinotô di cui si riporta il testo nella lingua originale, accompagnato da ampi riassunti nelle lingue occidentali più conosciute.

Segue la seconda parte dedicata a lavori originali di Genetica Generale e Umana, in onore di Mendel. Più che insistere sulla linea dello sviluppo storico della genetica che avrebbe portato a ripetere quella storia della genetica che il nostro Istituto ha già pubblicato in occasione della sua inaugurazione con un pregiato scritto di C. F. Mayer (*Genesis of Genetics: « Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae »*, Vol. II, N. 3, Septembris 1953, pp. 237-332), ho preferito dimostrare vivente la dottrina mendeliana attraverso i problemi, le discussioni e le conquiste di oggi. I nomi illustri di N. Ford-Walker, H. Harris, W. Lehmann, W. L. B. Nixon, D. C. Rife, G. C. Schwesinger, E. Suomalainen, R. Turpin, P. J. Waardenburg, A. S. Wiener, e dei loro Collaboratori, danno la sensazione della fioritura genetica in atto, nei diversi settori esplorati dalle scienze biologiche.

Fra i campi di ricerca dove la genetica è oggi chiamata ad operare con urgenza per rimediare al tempo perduto e per offrire le sue conclusioni, in modo più immediato, a servizio dell'uomo, vi è certamente la medicina, la quale oggi si apre al pensiero mendeliano e neomendeliano per ricevere e applicare un tesoro di esperienza e di dottrina, ma anche per offrire la sua esperienza e la sua dottrina agli sviluppi della genetica. Non vi è dubbio che l'avvenire della medicina e l'avvenire della genetica saranno profondamente segnati da questa intima collaborazione. Per rispecchiare obiet-

tivamente l'importanza di tali studi e come auspicio di un domani fecondo, ho dedicato agli studi di Genetica Medica, di Genetica Clinica e di Genetica della Popolazione la terza parte dell'opera a cui hanno collaborato J. François, F. C. Fraser, E. J. Gardner, L. Gianferrari, E. Hanhart, F. J. Kallmann, H. Kranz, M. Lamy, C. A. Larson, W. G. Lennox, F. Mainx, J. Sutter, O. Fhr. v. Verschuer, M. Weninger, e dei loro Collaboratori.

Mi pare che non sia presunzione affermare che un libro così organizzato non solo corrisponde ad una tesi storica, ma segna la presenza del pensiero mendeliano nella fase germinativa della scienza, conferendogli un timbro particolare di verità e di attualità.

La scienza è come un mare che manda a riva le sue onde di varia altezza, l'una dopo l'altra. Nel 1865 una grande onda è giunta sulla costa del sapere scientifico, in una località allora deserta e nessuno se ne accorse. Ma quell'onda ha lasciato sulla scogliera un tesoro di fermenti che oggi alimentano la vita di una scienza, ed è giusto che al silenzio di allora corrisponda la celebrazione di oggi.

Penso che lo spirito geniale e concreto di Gregorio Mendel possa compiacersi dello stile di questa rievocazione intesa a sviluppare quegli studi ai quali Egli diede, con il sigillo della ricerca scientifica, una sicura partenza.

LUIGI GEDDA

Roma, Istituto Gregorio Mendel, 8 dicembre 1955.



PREFACE

Je suis heureux de confier à la bibliographie scientifique cet ouvrage qui, sous des formes diverses, rappelle et honore la découverte des lois de l'hérédité faite par Grégoire Mendel voici quatre-vingt-dix ans.

En concevant et en composant cet ouvrage, j'ai été conduit par la pensée que la célébrité du nom de Mendel est inversement proportionnelle à la connaissance de sa personnalité. C'est pourtant à son génie que l'hérédité doit d'être passée du stade de l'empirisme à celui de l'expérience, du domaine de l'intuition à celui de la science.

Ceci est également vrai pour son livre fondamental: « Versuche über Pflanzen-Hybriden », que peu de personnes ont lu et médité. Et pourtant il émane de ces pages, équilibrées comme l'architecture du Parthénon et distillées comme une fine liqueur, le léger et enivrant parfum de la recherche scientifique, une essence qui régénère les forces du savant qui peine pour arracher à la nature ses secrets, qui s'efforce de comprendre et d'étendre l'œuvre de Dieu. Aussi ai-je estimé devoir donner la première place à la reproduction du texte autographe de Mendel avec, en face, la traduction italienne. Ainsi, les chercheurs d'aujourd'hui pourront mieux connaître les origines de la génétique, mais surtout ils pourront recevoir de Grégoire Mendel un enseignement de morale et de style: sa morale, c'est l'honnêteté; son style, la simplicité.

La figure historique de l'Abbé Mendel est réévoquée par S. E. Mgr. P. C. van Lierde, son confrère dans l'ordre de Saint-Augustin. L'histoire des lois de Mendel, dans la phase critique de leur redécouverte, est confiée à la plume de l'un de ses artisans, Tschermak v. Seysenegg. L'histoire du mendélisme, pendant les années qui suivirent, est illustrée par le développement de la génétique dans un pays qui, plus que tout

autre, a assimilé, appliqué et étendu les règles de la génétique, à savoir le Japon, grâce à Y. Sinotô, dont nous reportons le texte original, accompagné d'amples résumés dans les langues occidentales les plus connues.

Vient ensuite la partie dédiée à des travaux originaux de Génétique Générale et Humaine, en l'honneur de Mendel. Plutôt que d'insister sur le développement historique de la génétique, ce qui nous aurait amenés à en répéter l'histoire, déjà publiée par notre Institut, à l'occasion de son inauguration, dans une brillante étude de C. F. Mayer (*Genesis of Genetics: «Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae»*, Vol. II, n. 3, Septembris 1953, pp. 237-332), j'ai préféré montrer combien la doctrine mendélienne vivait dans les problèmes, les discussions et les conquêtes actuelles. Les noms illustres de N. Ford-Walker, H. Harris, W. Lehmann, W.L.B. Nixon, D. C. Rife, G. C. Schwesinger, E. Suomalainen, R. Turpin, P. J. Waardenburg, A. S. Wiener nous donnent cette sensation de floraison génétique active dans les divers secteurs explorés par les sciences biologiques.

Parmi les différents terrains de recherche, où l'application de la génétique s'impose aujourd'hui avec urgence, afin de rattraper le temps perdu et de mettre ses conclusions le plus rapidement possible au service de l'homme, se place certainement celui de la médecine, qui s'ouvre aujourd'hui à la pensée mendélienne et néo-mendélienne pour recevoir et appliquer un trésor d'expérience et de doctrine, mais aussi pour offrir son expérience et sa doctrine aux développements de la génétique. Il ne fait aucun doute que l'avenir de la médecine et l'avenir de la génétique seront profondément marqués par cette étroite collaboration. C'est précisément pour refléter objectivement l'importance de ces études et en signe d'heureux présage pour un avenir fécond, que j'ai consacré aux études de Génétique Médicale, de Génétique Clinique et de Génétique de la Population la troisième partie de cet ouvrage, auquel ont collaboré J. François, F. C. Fraser, E. J. Gardner, L. Gianferrari, E. Hanhart, F. J. Kallmann, H. Kranz, M. Lamy, C. A. Larson, W. G. Lennox, F. Mainx, J. Sutter, O. Fhr. v. Verschuer, M. Weninger et leurs Collaborateurs.

Il ne me semble pas de faire preuve d'une présomption excessive en affirmant qu'un tel livre non seulement correspond à une thèse historique, mais marque la présence de la pensée mendélienne dans la phase germinative de la science génétique, en lui conférant un accent particulier de vérité et d'actualité.

La science est comme une mer qui pousse vers le rivage des vagues de dif-

férente hauteur, l'une après l'autre. En 1865, une grande vague a balayé la côte du savoir, dans une localité qui était alors déserte, de sorte que personne ne s'en aperçut. Mais cette vague a laissé sur la falaise des richesses qui aujourd'hui alimentent la vie d'une science et il est juste que le silence d'alors soit compensé par la célébration d'aujourd'hui.

Je pense que l'esprit à la fois génial et concret de Grégoire Mendel puisse se complaire de cet ouvrage, qui n'a pas uniquement un contenu historique, mais entend développer les études auxquelles Lui-même imprima, avec le sceau de la recherche scientifique, un élan définitif.

LUIGI GEDDA

Rome, Institut Gregorio Mendel, le 8 Décembre 1955.

PREFACE

I am very happy to be able to add to the existing scientific literature on this subject this volume which, in various ways, recalls and honors the discovery of the laws of heredity first presented by Gregory Mendel ninety years ago.

While planning and writing it, I was struck by the thought that the name of Mendel does not coincide with any knowledge of the man himself or of his personality. Yet it is from his genius that heredity has passed from empiricism to experience, from intuition to science.

What has happened to Mendel personally also happened to his fundamental writings, « Versuche über Pflanzen-Hybriden », which few people have really read or digested. Yet it is from his writings, as balanced as the architecture of the Parthenon and as distilled as a fine liqueur, that the subtle perfume of scientific research emerges almost as an essence reviving the strength of those who work to uproot the secrets of Nature in order to better understand and carry on the works of God. Thus, I have decided to begin this work with a reproduction of Mendel's text, together with an Italian translation there of, so that scholars of today may receive a clearer conception of the birth of genetics and, above all, receive a lesson from Gregory Mendel in form and style; his presentation is honesty, his style is simplicity.

The historical figure of Father Mendel has been evoked by Monsignor P. C. van Lierde, also of the Order of St. Augustine. The history of the Mendelian laws, during the critical period of their rediscovery, had been entrusted to the pen of a rediscoverer, E. Tschermak v. Seysenegg. The history of Mendelism in later years is demonstrated by the development of genetics in a country which, with great

ardor, absorbed, utilized and developed the foundations of genetics, i.e. Japan, in a work by Y. Sinotô, whose text is reproduced here in its original language with full explanations in the betterknown western languages.

The second part of the book is dedicated to the original works on General and Human Genetics, in honor of Mendel. Rather than insist on the historical development of genetics, which would have meant repeating the history of genetics, already published by our Institute on the occasion of its inauguration under the title of «Genesis of Genetics» and ably written by C. F. Mayer in "*Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae*". Vol. II, No. 3, Septembris 1953 (pages 237-332), I chose instead to prove that in the problems, discussions and achievements of today, the Mendelian doctrines are still alive. The illustrious names of N. Ford-Walker, H. Harris, W. Lehmann, W. L. B. Nixon, D. C. Rife, G. C. Schwesinger, E. Suomalaïen, R. Turpin, P. J. Waardenburg, A. S. Wiener, who are all connected with such doctrines, give us the sensation that the study of genetics still lives and flourishes in the various exploratory sectors of biological science.

In the fields of research, genetics is frequently and urgently called upon to make up for lost time and to reach direct conclusions in the service of mankind, while medicine today certainly turns to Mendelian and neo-Mendelian thought in order to receive and apply a treasure of experience and also to offer its own experience and doctrines to the development of genetics. There is no doubt that the future of both medicine and genetics will be profoundly influenced by such a close collaboration. In order that the importance of such studies may be revealed objectively and as auspices of a fruitful tomorrow, I have dedicated the third part of the book to the studies of Medical Genetics with the collaboration of J. François, F. C. Fraser, E. J. Gardner, L. Gianferrari, E. Hanhart, F. J. Kallmann, H. Kranz, M. Lamy, C. A. Larson, W. G. Lennox, F. Mainx, J. Sutter, O. Fhr. v. Verschuer, M. Weninger, and their own collaborators.

I do not think it presumptuous to affirm that a book organized in this way is not only of historical but also of actual value in marking the presence of Mendelian thought in the germinative phase of science, giving it a particular tone of truth and actuality.

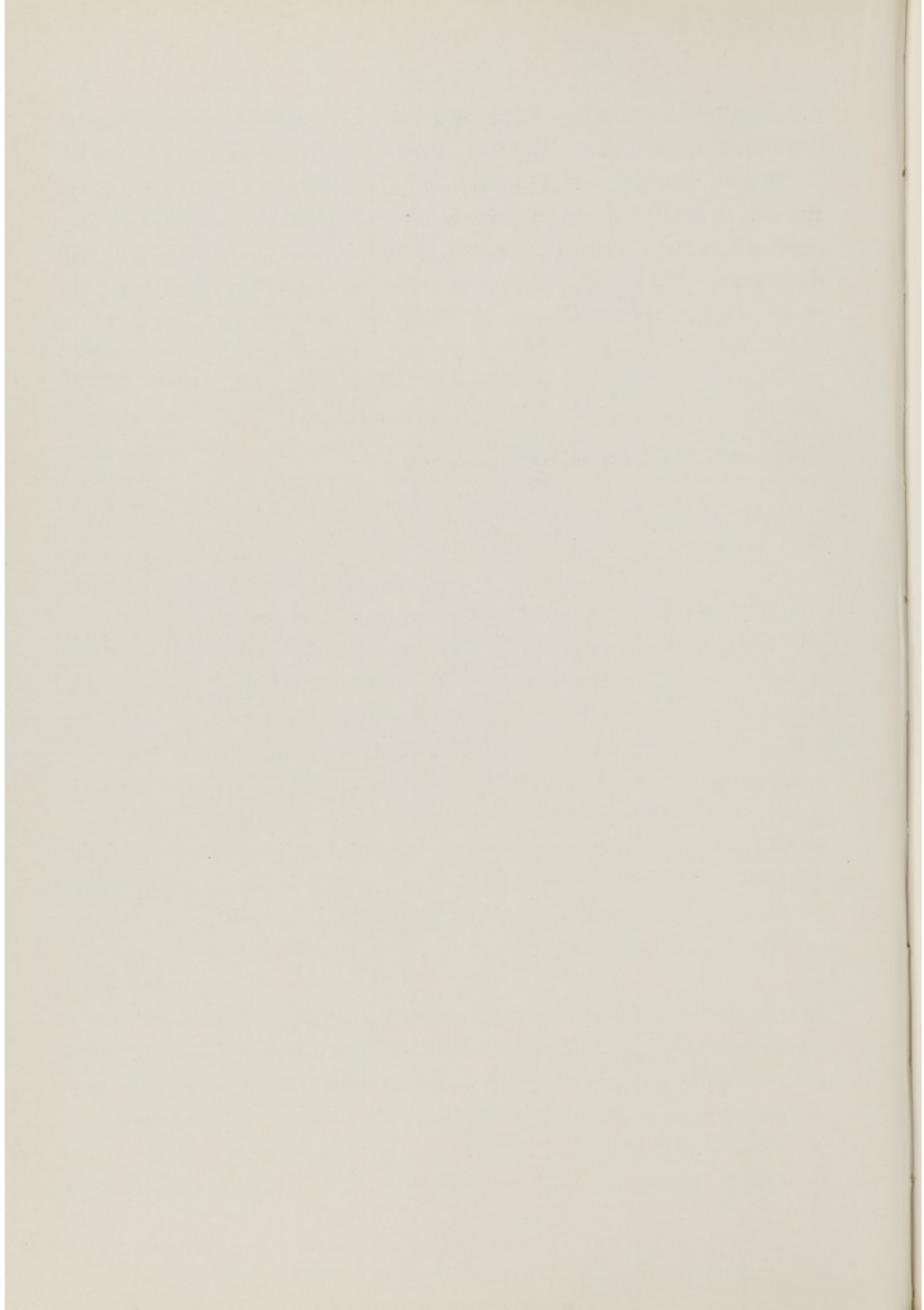
Science is like the sea which throws on the shore waves of different heights, one after the other. In 1865, a great wave broke upon the shore of scientific knowledge, at a point then deserted so no one was aware of it. That wave brought to the world

the seeds of a new science which is thriving today and which it is only right that we now salute — thus honoring Mendel as he was not in his own days.

Finally, I think that the genial and concrete spirit of Gregory Mendel would approve of this work, which is not purely of historical interest but which points to the practical development of those studies to which he gave so great an impetus, launching then from the start in the right direction thanks to his genius and his modern approach to scientific research.

LUIGI GEDDA

Rome, Institute Gregorio Mendel, 8th. December 1955.



VORWORT

Es freut mich, dem wissenschaftlichen Schrifttum einen Band zu übergeben, der in verschiedener Weise die Entdeckung der Erbgesetze, die Gregor Mendel vor 90 Jahren verkündete, ins Gedächtnis zurückrufen und ehren soll.

Beim Planen und Zusammenstellen dieses Werkes wurde ich von dem Gedanken bewegt, dass der Begriff des Namens Mendel in umgekehrtem Verhältnis zur Kenntnis seiner Persönlichkeit steht. Dennoch verdanken wir es seinem Geist, wenn die Vererbung vom Empirismus zur Erfahrung, von der Vermutung zur Wissenschaft übergegangen ist.

Was sich für die Gestalt Mendels sagen lässt, trifft auch auf sein Hauptwerk « Versuche über Pflanzen-Hybriden » zu, das nur wenige gelesen und durchdacht haben. Dennoch geht von diesen, wie ein Architekturwerk ausbalancierten und wie ein Likör destillierten Seiten der feine, berauschende Duft der wissenschaftlichen Forschung aus, fast wie eine Essenz, die die Kräfte des Forschers wiederbelebt, der bemüht ist, der Natur ihre Geheimnisse zu entreissen und das Werk Gottes zu verstehen und zu erweitern.

Daher hielt ich es für angezeigt, allen anderen Arbeiten eine Reproduktion der Mendel'schen Originalhandschrift, von einer italienischen Uebersetzung begleitet, vorauszuschicken. Auf diese Weise können die heutigen Forscher die Anfänge der Genetik besser kennen lernen, vor allem aber können sie von Gregor Mendel Moral und Stil annehmen: seine Moral ist Offenheit und sein Stil Einfachheit.

Der historischen Gestalt des Abtes Mendel wird von seinem Mitbruder des Augustinerordens, S. E. Mons. P. C. van Lierde, ein Nachruf gewidmet. Die Geschichte der

Mendel'schen Gesetze in der kritischen Phase der Wiederentdeckung wurde der Feder Tschermak v. Seysenegg, einem ihrer Wiederentdecker, anvertraut. Die Geschichte des Mendelismus in den folgenden Jahren wird durch die Entwicklung der Genetik in Japan, einem Lande, das mit besonderem Eifer die genetischen Lehren aufgenommen, angewandt und entwickelt hat, versinnbildlicht und zwar durch Y. Sinotô, dessen Arbeit im Originaltext und mit ausführlichen Zusammenfassungen in den bekanntesten westlichen Sprachen gebracht wird.

Es folgt der zweite Teil, der den Originalarbeiten über allgemeine und Human-genetik gewidmet ist. Statt die geschichtliche Entwicklung der Genetik zu verfolgen, was zu einer Wiederholung der Geschichte der Genetik geführt hätte, die unser Institut schon anlässlich seiner Einweihung in einer wertvollen Arbeit C. F. Mayers (*Genesis of Genetics: «Acta Geneticae et Gemellologiae»*, Vol. II, N. 3 Septembris 1953, Seite 237-332) veröffentlichte, habe ich vorgezogen, an Hand der heutigen Probleme, Diskussionen und Errungenschaften zu beweisen, dass die Mendel'sche Doktrin noch immer lebendig ist. Die berühmten Namen N. Ford-Walker, H. Harris, W. Lehmann, W. L. B. Nixon, D. C. Rife, G. C. Schwesinger, E. Suomalaian, R. Turpin, P. J. Waardenburg, A. S. Wiener verschaffen uns den Eindruck eines genetischen Aufblühens in den verschiedenen, von den Naturwissenschaften erforschten Gebieten.

Unter den Forschungsgebieten, zu denen die Genetik heute herangezogen wird, um eiligst die versäumte Zeit wieder einzuholen und ihre Schlussfolgerungen in den unmittelbaren Dienst des Menschen zu stellen, befindet sich gewiss die Medizin, die sich heute dem Mendel'schen-und Neumendel'schen Gedankengut erschliesst, um einen wahren Schatz an Erfahrung und Doktrin empfangen und anwenden zu können, aber auch, um der Entwicklung der Genetik ihre Erfahrung und ihre Doktrin darzubieten. Es besteht kein Zweifel, dass die Zukunft der Medizin und die der Genetik durch diese innige Zusammenarbeit aufs Tiefste gekennzeichnet sein werden. Um die Bedeutung dieser Forschungen objektiv wiederzugeben und als « günstiges Vorzeichen » für eine fruchtbare Zukunft habe ich den Forschungen über Medizingenetik den dritten Teil gewidmet, den ich der Mitarbeit folgender Gelehrter verdanke: J. François, F. C. Fraser, E. J. Gardner, L. Gianferrari, E. Hanhart, F. J. Kallmann, H. Kranz, M. Lamy, C. A. Larson, W. G. Lennox, F. Mainx, J. Sutter, O. Frhr. v. Verschuer, M. Weninger.

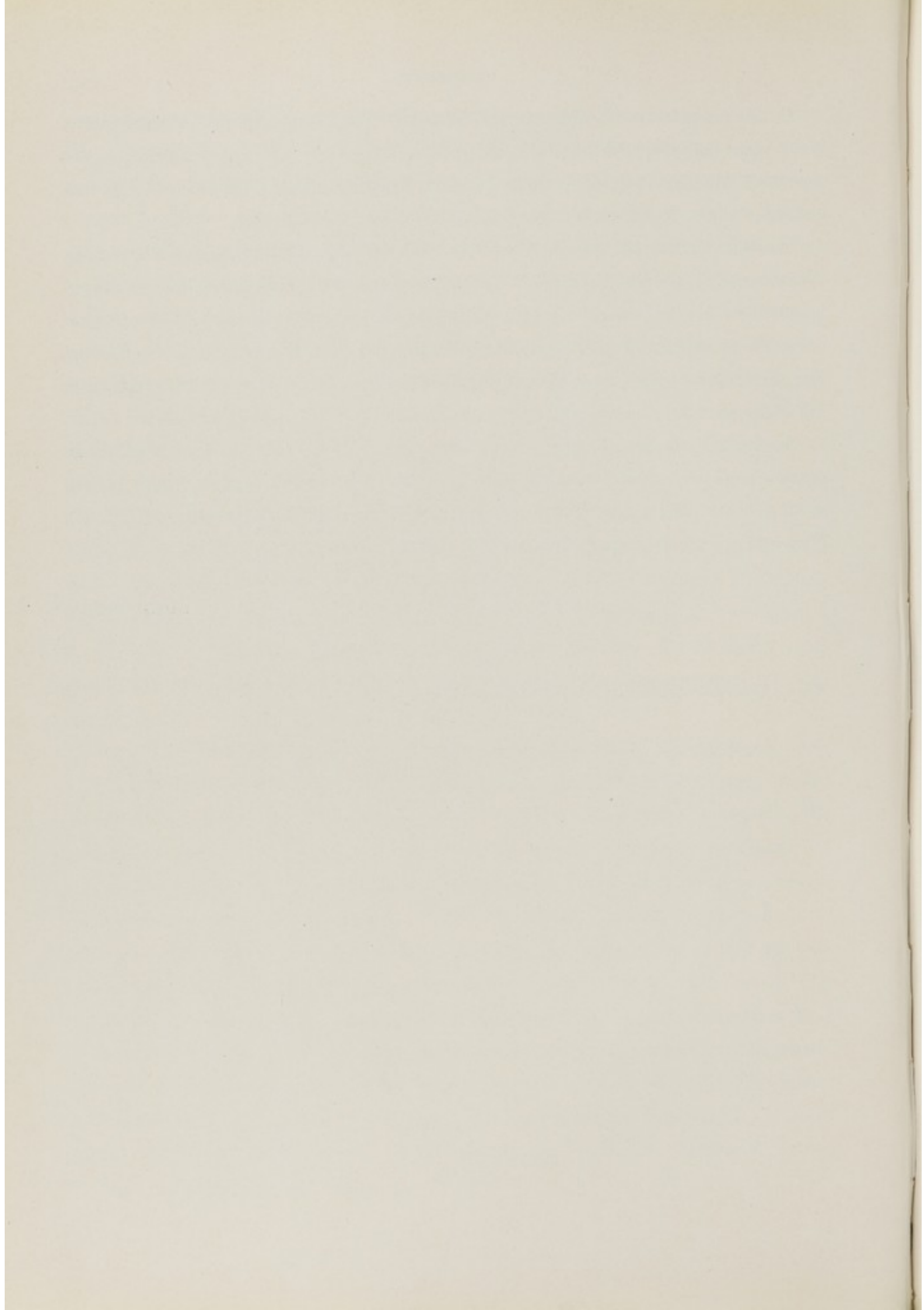
Es scheint mir, ohne Anmassung behaupten zu können, dass ein so organisiertes Werk nicht nur einer historischen Anforderung entspricht, sondern auch die Gegenwart des Mendel'schen Gedankens in dem Entwicklungsstadium der Wissenschaft bezeugt, indem sie ihn wahrhaftig und zeitgemäss erscheinen lässt.

Die Wissenschaft ist wie ein Meer, das nacheinander alle seine verschieden hohen Wellen ans Ufer wirft. Im Jahre 1865 erreichte eine grosse Welle die Küste der wissenschaftlichen Erkenntnis auf einem Gebiet, das zu jener Zeit vereinsamt war; daher bemerkte es keiner. Aber diese Welle hinterliess auf den Klippen einen fruchtbaren Schatz, der heute das Leben einer Wissenschaft unterhält; und es ist berechtigt, dass das Stillschweigen von gestern durch die Ehrung von heute abgelöst wird.

Schliesslich glaube ich, dass der geniale und zugleich konkrete Geist Mendels an diesem Werk Freude haben wird, das nicht nur einen geschichtlichen Inhalt besitzt, sondern dessen Ziel es ist, die Studien, denen er unter dem Siegel der wissenschaftlichen Forschung einen sicheren Anfang verlieh, weiter zu entwickeln.

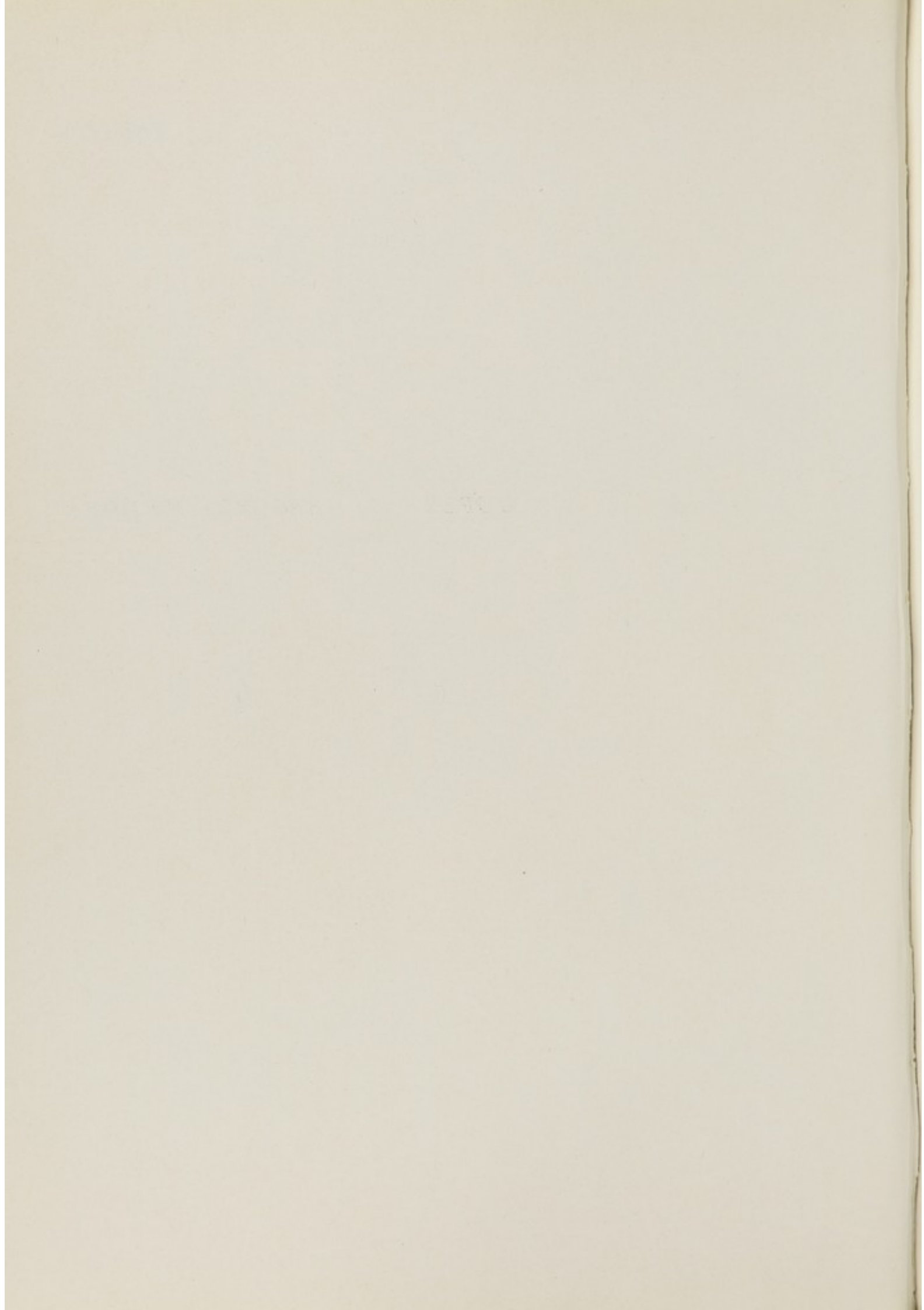
LUIGI GEDDA

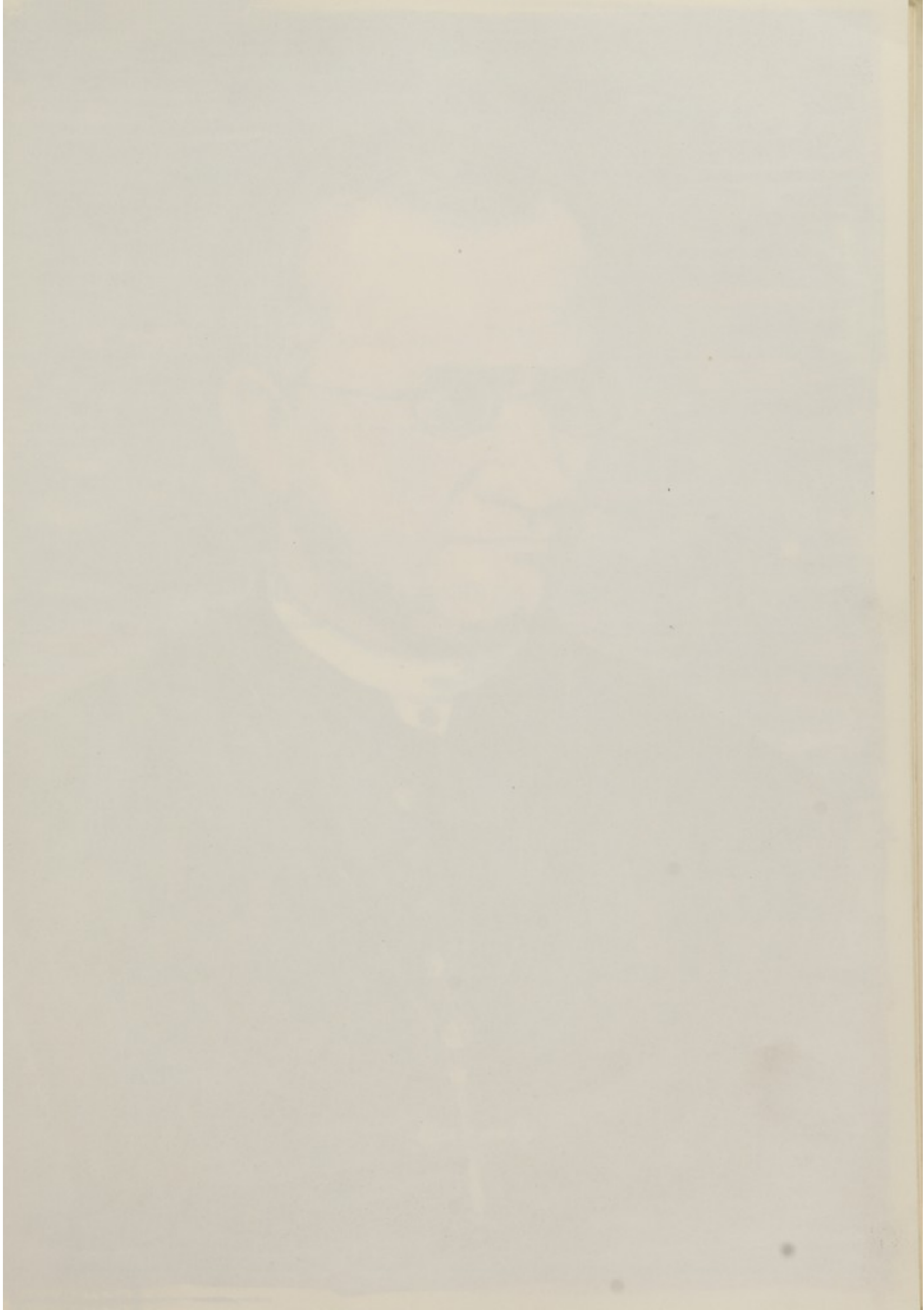
Rom, Gregor-Mendel-Institut, den 8. Dezember 1955.



PARTE I

*LA FIGURA
E L'OPERA DI GREGORIO MENDEL*







GREGOR MENDEL

VERSUCHE ÜBER PFLANZEN - HYBRIDEN

(riprod. del manoscritto originale)

GREGORIO MENDEL

ESPERIMENTI SUGLI IBRIDI DI PIANTE

(trad. italiana a cura di L. Gedda e R. Pinkus)

ESPERIMENTI sugli IBRIDI DI PIANTE

di
GREGORIO MENDEL

(Presentato alle sedute dell'8 febbraio e dell'8 marzo 1865)

OSSERVAZIONI PRELIMINARI

Lo spunto per gli esperimenti in appresso descritti veniva offerto dalle fecondazioni artificiali praticate alle piante ornamentali per ottenere nuove varianti di colore. La sorprendente regolarità, con cui sempre si ripetevano le medesime forme ibride, ogni qual volta la fecondazione avveniva tra le stesse varietà, invitava a eseguire ulteriori esperimenti, il cui compito era di seguire lo sviluppo degli ibridi nei loro discendenti.

Osservatori diligenti quali Kölreuter, Gärtner, Herbert, Lecoq, Wichura e altri, con indefessa pazienza hanno sacrificato a questo compito una parte della loro vita. Specialmente Gärtner, nella sua opera « La creazione di bastardi nel regno vegetale » ha descritto le preziosissime sue osservazioni e da Wichura sono state pubblicate recentemente profonde ricerche sui bastardi dei salici. Che non si sia ancora riusciti a enunciare una legge di valore generale in merito alla fecondazione e allo sviluppo degli ibridi, non può meravigliare nessuno, che conosca la vastità del compito e sappia apprezzare le difficoltà

Versuche über Pflanzen-Hybriden

von
Gregor Menzel.

(Vorgelegt in den Sitzungen vom 8. Februar 28. März 1865).

Einleitende Bemerkungen

Dünstliche Befürchtungen, welche an Pflanzenthan selbst von
genommen wurden, um aus Saaten-Verunreinigungen zu vermeiden
wurden die Maassnahmen zu den Versuchen, welche die Pflanz-
bepflanzung werden sollen. Die auffallende Regelmässigkeit,
mit welcher dieselben Hybridformen immer wiederkehren,
so oft die Befruchtung zwischen gleichen Eltern gescheh, gab
die Gelegenheit zu weiteren Experimenten, deren Aufgabe
es war, die Entwicklung der Hybriden in ihren Nachkommen
zu verfolgen.

Dieser Aufgabe haben vorzügliche Beobachter, wie Hübner,
Gärtner, Herbert, Lecoq, Michaux u. a. einen Theil ihrer
Lebens mit unermüdetem Eifer gewidmet. Namentlich
hat sich Gärtner in seinem Werke „die Luftverbreitung
von Pflanzenkeimen“ sehr schätzbare Beobachtungen mitgetheilt.
Nur in neuerer Zeit konnten von Michaux günstige
Untersuchungen über die Luftverbreitung der Keime veröffentlicht
werden. Zwar es war nicht gelungen, ein allgemeines
gültiges Gesetz zu finden die Bildung und Entwicklung der
Hybriden anzudeuten, so kann das Mangel an Händen
nehmen, der den Umfang der Aufgabe kennt und die
Erfahrungen zu wündigen weiß, mit deren Versuche

che si oppongono a esperimenti del genere. Una decisione definitiva si potrà avere solamente, quando esisteranno *esperimenti dettagliati* sulle più svariate famiglie di piante. Chi dà uno sguardo ai lavori in questo campo, si persuaderà che tra i numerosi esperimenti, nessuno è stato effettuato in misura e in maniera tale da poter definire il numero delle varie forme sotto cui appaiono i discendenti degli ibridi, affinché si possano ordinare queste forme con sicurezza nelle singole generazioni e definirne i reciproci rapporti numerici. Veramente ci vuole parecchio coraggio per sobbarcarsi a un lavoro di così lontana prospettiva; ciononostante sembra essere l'unica via possibile, per la quale si possa finalmente arrivare alla soluzione di un problema di importanza non deprezzabile per la storia dello sviluppo delle forme organiche.

La presente trattazione descrive il tentativo di un simile esperimento dettagliato. Esso fu limitato, con competenza, a un piccolo gruppo di piante e ora, dopo un periodo di 8 anni, è praticamente terminato. Un benevolo giudizio decida se il piano, secondo cui sono stati ordinati ed eseguiti i singoli esperimenti, corrisponde al compito prefissato.

diesen Ort zu künften haben: eine endgültige Entscheidung
 kann erst dann erfolgen, bei Detail-Messungen aus den ver-
 schiedenen Pflanzengruppen vorliegen. Was die Arbeiten
 auf diesem Gebiete überblickt, wird zu der Überzeugung
 gelangen, daß unter den zahllosen Messungen keine in
 dem Umfang wie in der Höhe durchgeführt werden ist,
 daß es möglich wäre, die Anzahl der verschiedenen Sorten
 zu bestimmen, unter welchen die Nachkommen der heutigen
 auftreten, daß man diese Sorten mit Rücksicht auf die
 einzelnen Eigenschaften sortieren und die gegenseitigen
 numerischen Verhältnisse feststellen könnte. Es gehört
 allerdings ungenügende Mühe dazu, sich einer so weit reichenden
 Arbeit zu unterziehen; indessen scheint es der einzig richtige
 Weg zu sein, auf dem auch die Lösung einer Frage zu
 nicht mehr kann, welche für die Entwicklung der
 verschiedenen Sorten von nicht zu unterschätzender
 Bedeutung ist.

Die vorliegende Abhandlung betrifft die Probe eines solchen
 Detail-Messung. Dieselbe wurde hauptsächlich auf eine
 kleine Pflanzengruppe beschränkt und ist nur nach Bedarf
 von 8 Jahren an Messungen abgelesen. Ob das Plan,
 nach welchem die einzelnen Exemplare gewachsen und durch-
 geführt wurden, der gestellten Aufgabe entspricht, darüber
 möge eine wohlwollende Beurteilung entscheiden.

SCELTA DELLE PIANTE DA ESAMINARE

Il valore e la validità di qualsivoglia esperimento dipendono dall'idoneità dei mezzi all'uopo adoperati, nonchè dall'applicazione razionale di questi. Anche nel caso presente non possono essere indifferenti quali varietà di piante siano state scelte come oggetto degli esperimenti e in quale maniera questi siano stati eseguiti.

La scelta del gruppo di piante che dovrà servire per esperimenti del genere deve essere fatta con la massima prudenza, qualora non si voglia compromettere a priori ogni successo. È necessario per gli esperimenti che:

1. le piante posseggano caratteri costantemente differenti,
2. gli ibridi di esse durante il tempo della fioritura, siano protetti e possano facilmente proteggersi dall'influenza di qualsiasi polline estraneo,
3. gli ibridi e i loro discendenti nelle generazioni susseguenti non subiscano alcun disturbo notevole a causa di umidità.

Falsificazioni per mezzo di pollini estranei, qualora questi capitassero nel corso dell'esperimento, e non fossero riconosciuti, potrebbero condurre a concetti completamente errati. Diminuzione dell'umidità o sterilità totale di alcune forme, come si trovano tra i discendenti di molti ibridi, renderebbero gli esperimenti assai difficili, se non del tutto vani. Per riconoscere le relazioni intercorrenti tra le varie forme di ibridi, nonchè tra essi e le varietà primordiali, sembra necessario che i membri della progressione di ogni singola generazione vengano *al completo* sottoposti all'osservazione.

Particolare attenzione si rivolse sin dall'inizio alle *leguminose* a causa della strana costruzione dei fiori. Gli esperimenti eseguiti con vari membri di questa famiglia, ebbero per risultato che

Auswahl der Versuchspflanzen

Der Hauptzweck der Festlegung eines jeden Experimentes muss darauf sein, die Fähigkeit der dazu benutzten Hilfsmittel, sowie auch die zweckmäßige Anordnung derselben bedingt. Auch in dem vorliegenden Falle muss es nicht gleichgültig sein, welche Pflanzen, gewissermaßen als Träger der Kapseln gewählt sind in welcher Weise diese beschaffen sein werden.

Die Auswahl der Pflanzengattung, welche für Kapseln dienen soll, muss mit möglichster Rücksicht geschehen, wenn man nicht in vergeblicher Arbeit sich selbst in Bezug setzen will der Kapselpflanzen mischen notwendig.

1. Derzeit diffundierten Material. Sätze.
2. Die Hybriden derselben müssen während der Blütezeit von der Furchung jedes farbstückigen Pollens gesäubert sein, oder leicht gesäubert werden können.
3. Dürfen die Hybriden nicht ihrer Herkunft in dem Versuchsmaterial folgenden Operationen keine wesentliche Wirkung in der Fruchtbarkeit eintreten.

Säufelungen durch farbstückigen Pollen, wenn solche im Material das Kapselmaterial nicht selbst enthalten, müssen zu ganz reinen Säufeln führen. Nachweislich durch den Test, dass die gänzliche Reinheit einzelner Samen, wie sie unter der Herkunft von Hybriden auftreten, während der Kapseln sehr schwierig oder ganz unmöglich. Um die Befruchtung zu erkennen, ist während der Hybridform zu vermeiden selbst nicht zu ihrer Reinheit führen, erscheint es als notwendig, dass die Effekte der Fortentwicklung in jedem einzelnen Experimente vollständig der Beobachtung unterzogen werden.

Für besondere Aufmerksamkeit werden gleich vorausgesetzt dem Lagerungsraum ganz wegen ihrer eigentümlichen Lebensweise zugewandt. Kapseln, welche mit mehreren Effekten dieser Art nicht verglichen werden, suchen zu dem Resultat, dass

il genere *Pisum* corrisponde sufficientemente alle esigenze formulate. Alcune forme del tutto indipendenti di questo genere posseggono caratteri costanti di facile e sicura distinzione, e nell'incrocio reciproco danno discendenti completamente fecondi. Nè può esservi facilmente l'intrusione di pollini estranei, siccome gli organi della fecondazione sono strettamente avvolti dalla carena e le antere scoppiano già nella gemma, per cui lo stimma viene ricoperto di pollini prima ancora che il fiore si schiuda. Tale circostanza è di particolare importanza. Altri pregi degni di menzione sono la facile cultura di queste piante, sia all'aperto che in vasi, nonchè la durata relativamente breve della loro vegetazione. La fecondazione artificiale, veramente, è un po' complicata, però riesce quasi sempre. A tale uopo si apre la gemma non ancora del tutto sviluppata, si asporta la carena e, con l'aiuto di una piccola pinza, se ne toglie delicatamente ogni stame, dopo di che si può subito coprire lo stimma con il polline estraneo.

In vari negozi di semi sono state acquistate in tutto 34 specie più o meno differenti di piselli e sottoposte per due anni all'osservazione. In una varietà si osservarono, tra un discreto numero di piante uguali, alcune forme notevolmente differenti. Queste, però, nell'anno seguente, non variavano e corrispondevano in tutto a un'altra varietà acquistata nello stesso negozio. Senza dubbio i semi erano stati uniti soltanto per caso. Tutte le altre varietà davano discendenti del tutto uguali e costanti, almeno nei due anni di prova non si potevano notare variazioni sostanziali. 22 ne furono scelte per la fecondazione e coltivate ogni anno per tutta la durata dell'esperimento. Tutte corrispondevano senza eccezione.

Das Genus Pison den gestaltlichen Ansehen nach Pinus und Juniperus aufzuzählen. Einige ganz selbstständige Formen aus Japan, die ich nicht besitzen konnte, ließe ich nicht zu unterschätzenden Merkmalen, und geben bei gegenseitiger Befruchtung in ihrer Hybridität vollkommen fruchtbare Nachkommen. Auch kann eine Befruchtung durch fremde Pollen nicht leicht eintreten, da die Befruchtungsbegane vom Befruchter nicht befruchtet werden und die Aufzucht sehr in der Frucht platzen, wodurch die Frucht nach der Zeit des Aufblühens mit Pollen überdeckt wird. Dieser Nachteil ist von besonderer Wichtigkeit. Als weitere Merkmale, welche man auf die Befruchtung der letzten Kultur Japaner Pflanze im japanischen Lande nur in Japan, so wie die großteilweise mäßig große Vegetationsdauer derselben. Die künstliche Befruchtung ist allerdings etwas umständlich, gelingt jedoch fast immer. Zu diesem Zwecke wird die weibliche Pflanze mit jeder Staubfaden mittelst eines Pinsels befruchtet und nachher, wenn die Frucht zugleich mit den Samen Pollen belegt werden kann.

Die meisten Pflanzensammlungen sind in Japan 34 mal von einigen japanischen Botanikern bezogen und eine zweijährige Probe untersucht. Bei einer Probe sind unter einer größeren Anzahl gleicher Pflanzen einige besonders abweichende Formen bemerkt. Diese Varietäten sind im nächsten Jahre nicht nur in Japan, sondern auch in Deutschland, aus denselben Pflanzensammlungen bezogen. Das vollständigste Material, ohne Zweifel waren die Samen bloß zufällig beigebracht. Alle weiteren Proben geben dieselben gleiche und konstante Nachkommen, in den beiden Proben Japaner wenigstens von einer wesentlichen Abweichung nicht zu bemerken. Die Befruchtung wurde 22 Tage nach der Befruchtung und sofort, während der ganzen Wachstumszeit, angegeben. Die Befruchtung ist ohne alle Schwierigkeit.

Ordinarle sistematicamente è difficile e malcerto. Volendo applicare al termine della specie la definizione più rigorosa, secondo cui ad una determinata specie appartengono solamente quegli individui che in circostanze completamente identiche mostrano anche caratteristiche perfettamente identiche, neanche due di esse potrebbero essere annoverate nella medesima specie. Secondo l'opinione degli studiosi competenti, invece, la maggior parte appartiene alla specie del *Pisum Sativum*, mentre le altre furono considerate e descritte o come sottospecie del *Pisum Sativum*, o come specie indipendenti quali il *P. Quadratum*, *P. Saccharatum*, *P. Umbellatum*. Del resto l'ordine ad esse attribuito nel sistema non ha alcuna importanza per gli esperimenti in parola. Lo stesso come è impossibile tracciare una netta linea di separazione tra specie e varietà, così non si è finora riusciti a stabilire una differenza fondamentale tra gli ibridi delle specie e delle varietà.

DISTRIBUZIONE E ORDINE DEGLI ESPERIMENTI

Se si uniscono, per mezzo della fecondazione, due piante che costantemente differiscono in uno o in più caratteri, avviene, come dimostrato da numerosi esperimenti, che le caratteristiche comuni si trasmettono invariate agli ibridi e ai loro discendenti; ogni due caratteri differenti, invece, formano negli ibridi una caratteristica nuova, che di solito è soggetta a variazioni nei discendenti di essi. Il compito dell'esperimento era di osservare queste variazioni sempre per due caratteri differenti e di determinare la legge, secondo cui essi compaiono nelle generazioni susseguenti. Esso si scompone, quindi, in altrettanti esperimenti singoli quanti quanti caratteri costantemente differenti si hanno nelle piante in esame.

Le varie forme di piselli scelti per la fecondazione differivano nella lunghezza e nel colore dello stelo,

der systematische Eintheilung derselben ist schwierig und unklar.
 Sollte man die einfachste Bestimmung des Abkennisses in der
 Wendung bringen, nach welcher zu einem Ort ein ganz
 bestimmtes gehört, die unter völlig gleichen Verhältnissen
 und völlig gleiche Merkmale zeigen, so könnten nicht zwei
 davon zu einem Ort gezählt werden. Nach der Meinung der
 Landeskarten inessen gehört die Maßzahl der Anzahl
 Person setzen an, während die übrigen bald als Unter-
 oder von Position, bald als selbstständige Orte angesehen
 und bezeichnet werden, wie *P. quadratum*, *P. saccharatum*,
P. umbellatum. Übrigens bleibt die Rangordnung, welche
 man derselben im Systeme giebt, für die in Rede stehenden
 Verhältnisse völlig gleichgültig. So wenig man eine feste
 Unterscheidungslinie zwischen Anzahl und Varietäten zu
 ziehen vermag, aber so wenig ist es bis jetzt gelungen, einen
 günstigen Unterschied zwischen der Hybriden der Anzahl
 und Varietäten aufzustellen.

Eintheilung und Ordnung der Versuche.

Man nehme zwei Pflanzen, welche in einem oder mehreren Merk-
 malen voneinander verschieden sind, durch Befruchtung vereinigen,
 so genau, wie zufällige Kreuzung bewirkt, die gemeinsamen
 Merkmale vorwiegend auf die Hybriden und ihre Nachkommen
 über; je zwei differirende Pflanzengruppen vereinigen sich zu der
 Hybride zu einem neuen Merkmale, welches charakteristisch
 der Nachkommen derselben Veränderungen unterworfen
 ist. Diese Veränderungen für je zwei differirende Merk-
 male zu beobachten und das Resultat zu ermitteln, nach welchem
 derselbe in der nächsten folgenden Generation ein-
 treten, wenn die Aufgabe der Kreuzung. Derselbe zu erfüllen
 dass es aber so viele einzelne Experimente, als voneinander
 differirende Merkmale an den Kreuzungspflanzen vorhanden. -

Die Befruchtung zur Befruchtung ausgewählt haben können
 zeigen Unterschiede in der Länge und Färbung der Anzahl,

nella dimensione e nella forma delle foglie, nella posizione, nel colore e nella dimensione dei fiori, nella lunghezza dei peduncoli, nel colore, nella forma e nella dimensione del baccello, nella forma e nella dimensione del seme, nel colore del follicolo e dell'album. Una parte dei caratteri menzionati, tuttavia, non permette una distinzione sicura e netta, perchè le differenze si basavano su dei «più o meno» spesso difficili a definirsi. Tali caratteri non si potevano adoperare per gli esperimenti singoli: che dovevano invece limitarsi a quei caratteri che si manifestano nelle piante chiaramente e decisamente. L'esito doveva mostrare infine se tutte, in unione ibrida, conservano un comportamento concordante e se è possibile dare un giudizio anche in merito a quei caratteri che hanno importanza tipica di secondo ordine,

I caratteri compresi negli esperimenti si riferiscono:

1. alle *differenze nella forma dei semi maturi*. Questi sono sferici o rotondi gli avvallamenti, se alla superficie se ne vedono, non sono mai profondi, oppure sono angolosi, irregolari, con profonde grinze (*P. Quadratum*).

2. alle *differenze nel colore dell'endosperma*. L'album dei semi maturi è giallo pallido, giallo chiaro o color arancio, oppure è di colore verde più o meno intenso. Tali differenze nei colori si distinguono nettamente nei semi, perchè i follicoli sono trasparenti.

3. alla *differenza nel colore del follicolo*. Questo è di colore bianco, e in tal caso anche il colore dei fiori è sempre bianco, oppure è grigio, grigio marrone, color cuoio con o senza puntini color viola. In tal caso il colore del vessillo è viola, delle ali è purpureo e il gambo nelle ascelle delle foglie

in der Größe und Gestalt der Blätter, in der Stellung,
 Farbe und Größe der Blüthen, in der Länge des Blattstiels,
 in der Farbe. Gestalt und Größe der Früchte, in der Gestalt
 und Größe der Samen, in der Lüftung der Samenschale
 und des Albmantels. Das Gefühl des ausgefärbten Mantels
 läßt jedoch eine feine und scharfe Färbung nicht zu, indem
 der Hutspinn auf einem oft feinzig zu bestimmten
 „wasa oder weniger“ beruht. Solche Merkmale können
 für die Einzel-Untersuche nicht verwandt, diese können
 sich nur auf Charaktere beschränken, die an der Pflanze
 deutlich und auffällig hervortreten. Der Erfolg müßte
 endlich zeigen, ob sie in systematischer Hinsicht
 nur überaus unvollständiges Material beobachten, oder ob
 daraus auf ein Maß für alle jene Merkmale möglich
 wird, welche eine Untergattung typische Bedeutung haben;

Die Merkmale welche in der Krone aufzuweisen wären,
 beiseite

1. Auf den Hutspinn in der Gestalt des reifen Samens.
 Diese sind entweder länglich oder röhrenförmig, die fächerförmigen,
 wenn welche an der Oberseite hervorkommen, immer eine
 Spitze, oder eine nur unregelmäßige Krone, die möglich (L. qua,
 Drakum)
2. Auf den Hutspinn in der Lüftung des Samens-Albmantels
 (Fruchtstamm). Das Albmantel des reifen Samens ist ent-
 weder blassgelb, gelblich und weniger gefärbt, oder es be-
 steht aus einer oder weniger intensiver grünen Strahlen. Die
 für Lachmannspinn ist von dem Samen deutlich zu erken-
 nen, der ihre Befunde durchspinnen sind.
3. Auf den Hutspinn in der Lüftung der Samenschale.
 Diese ist entweder weiß gefärbt, wenn sie auf dem
 der weißen Blüthenstiel zu hervortreten ist, oder sie ist grün,
 gelblich, oder braun mit oder ohne eine viollette Färbung,
 wenn es sich die Farbe der Lachmannspinn, die der
 Stängel zeigen, und der Stängel an den Blüthenstiel

è disegnato di rosso. I follicoli grigi nell'acqua bollente diventano bruni.

4. alla *differenza nella forma del baccello maturo*. Questo è semplicemente arcuato senza restringersi in alcuna parte, oppure presenta profondi avvallamenti tra i semi ed è più o meno grinzoso (*P. Saccharatum*).

5. alla *differenza del colore del baccello immaturo*. Esso è o di colore verde chiaro fino al verdone, oppure di un giallo vivo, e di questo colore sono anche il gambo, le costole delle foglie e il calice. *

6. alla *differenza nella posizione dei fiori*. Questi sono attaccati all'asse, cioè distribuiti lungo l'asse, oppure sono attaccati in cima, cioè ammassati in capo all'asse, quasi nella posizione di un corto racemo; in tale posizione troviamo nel profilo la parte superiore del gambo più o meno allargata (*P. Umbellatum*).

7. alla *differenza nella lunghezza dell'asse*. La lunghezza dell'asse varia di molto nelle singole forme, sebbene sia per ognuna una caratteristica costante, giacchè nelle piante sane, coltivate nello stesso terreno, essa subisce variazioni soltanto insignificanti. Per la distinzione sicura negli esperimenti con questo carattere, si combinava sempre l'asse lungo di 6-7 piedi con quello corto di $\frac{3}{4}$ -1 $\frac{1}{2}$.

Si univano per fecondazione sempre due dei caratteri menzionati differenti.

Per il

1. esperimento si eseguirono 60 fecondazioni con 15 piante

1.	»	»	»	58	»	»	10	»
2.	»	»	»	35	»	»	10	»
4.	»	»	»	40	»	»	10	»
5.	»	»	»	23	»	»	5	»
6.	»	»	»	34	»	»	10	»
7.	»	»	»	37	»	»	10	»

* Una varietà ha il baccello di un bel colore rosso marrone, che verso il periodo della maturità passa nel viola e nel blu. Gli esperimenti con questa caratteristica sono stati iniziati solamente l'anno scorso.

nüchtern gegessenes. Die grünen Pflanzchen wachsen in
verschieden Stufen pflanzbar.

4. Auf dem Unterpfand in der Saum der ersten Güte. Diese
ist entweder einfach gewölbt, wie Pellucida genannt, oder
sie ist zwischen dem Pflanz hier eingeklemmt und mehr
oder weniger röhlig (*P. saccharatum*)
5. Auf dem Unterpfand in der Saum der zweiten Güte
Die ist entweder leicht- bis dunkelgrün, oder lebhaft gelb
gefärbt, an welcher Färbung ein Mangel. Blüthen
und Blüthe erscheinen. *
6. Auf dem Unterpfand in der Stellung des Blattes. Die sind
mit Aulaciden besetzt, v. i. Länge der Blätter
oder sie sind röhlig, um sich der Blätter gefärbt und
fast in einer Länge Färbung. Gestalt; dabei ist der obere
Theil des Mangels in Grünschnitt mehr oder weniger
unvollständig (*P. umbellatum*).
7. Auf dem Unterpfand in der Größe. Die Länge der
Blätter ist bei einzelnen Pflanz sehr verschieden, jedoch für
jede in jedem ein bestimmtes Merkmal, als dieselbe bei
gepflanzten Pflanz. Die in glänzender Lichte gegessene von
den, und unbeständiger Veränderung unterliegt. Bei den
Pflanz über dieses Merkmal würde das folgende
Unterpfand wegen der Länge der Blätter von 6 bis 7 Fuß
mit der Länge von $\frac{3}{4}$ bis $1\frac{1}{2}$ verbunden.

Je mehr man die ungesessenen Pflanzarten merkt
nach Befestigung vereinigt. Für den

- | | | | | | | | |
|----|-------|----|-------------|----|----|--------|-----------|
| 1. | Wurde | 60 | Befestigung | zu | 15 | Pflanz | genommen. |
| 2. | " | 58 | " | 10 | " | " | |
| 3. | " | 35 | " | 10 | " | " | |
| 4. | " | 40 | " | 10 | " | " | |
| 5. | " | 23 | " | 5 | " | " | |
| 6. | " | 34 | " | 10 | " | " | |
| 7. | " | 37 | " | 10 | " | " | |

Die hat besteht eine sehr verschiedene Güte, welche gegen die Zeit der
Reife für in Vollzeit wird blau übergeht. Die Pflanz über dieses Merkmal
wurde auch im großen Saum begonnen.

Da un discreto numero di piante dello stesso tipo solamente le più forti vennero scelte per le fecondazioni. Gli esemplari deboli danno sempre risultati incerti, perchè già nella prima generazione degli ibridi, e più ancora in quelle successive, alcuni discendenti non arrivano nemmeno alla fioritura oppure formano pochi semi cattivi. In tutti gli esperimenti, inoltre, venne effettuato l'incrocio reciproco, cioè in modo che quella delle due specie, che in un gruppo di fecondazioni dava gli ovuli, nell'altro gruppo venne usata per dare il polline.

Le piante vennero coltivate su aiuole, una piccola parte in vasi e tenute nella naturale posizione verticale per mezzo di bastoncini, rami d'albero e corde tese. Per ogni esperimento si metteva un certo numero di vasi durante la fioritura in una serra; dovevano servire come controllo all'esperimento principale nel giardino circa i possibili disturbi per mezzo di insetti. Tra quelli che visitano la pianta del pisello potrebbe diventare pericolosa per l'esperimento la specie *Bruchus Pisi*, qualora comparisse in quantità rilevanti. La femmina di questa specie, come è noto, pone le uova dentro il fiore e con ciò apre la carena; ai tarsi di un esemplare catturato in un fiore, si potevano notare chiaramente con la lente alcune cellule polliniche. Bisogna menzionare qui una circostanza che potrebbe delle volte causare l'intrusione di pollini estranei. In alcuni rari casi, infatti, avviene che si atrofizzano certe parti del fiore che del resto ha sviluppo perfettamente normale, per cui accade lo scoprimento parziale degli organi germinali. Così si osservò lo sviluppo imperfetto della carena, rimandando in parte scoperti lo stilo e le antere. Capita anche talvolta che il polline non arriva fino allo sviluppo completo. In tal caso durante la fioritura lo stilo lentamente si prolunga, finchè lo stimma emerge alla punta della carena. Questo

Von einer größeren Anzahl Pflanzen des selben Ortes wird
 eine zur Befruchtung mit der Laubzeit ausgewählt. Derselbe
 Exemplar geben immer dieselbe Befruchtung, weil schon in der
 ersten Generation des Gypsens und noch mehr in der fol-
 genden manche Abkömmlinge anderer zur Zeit der Blüte
 gelangen, oder durch wenige und schlechte Samen bilden.
 Demnach würde bei sämtlichen Pflanzen die wechselseitige Befruchtung
 vorausgesetzt, in der Weise nämlich, daß eine der beiden
 Arten, welche bei einer Anzahl Befruchtungen als Pflanzung
 stand, bei der anderen als Pollenpflanze verwendet würde.

Die Pflanzen wurden auf Sporenbetten, im klaren Licht in
 Töpfen gezogen, und mittelst Röhren, Längsgeraden und ge-
 spannten St. Pflanzern in der natürlichen natürlichen Stellung
 erhalten. In jedem Topf wurde eine Anzahl Zerspaltungen
 während der Blütezeit in ein Sporenbett gestellt, feststellend
 für den Hauptzweck im Sporenbett als Hauptzweck dienen be-
 züglich möglicher Röhren durch festes Material zu geben,
 welche die Selbstbefruchtung befähigen, könnte die Selbstbefruchtung
 Bruchus frei sein (Mischbefruchtung vermeiden), falls sie in
 größerer Menge auftritt. Das Verhalten dieses Ortes liegt
 bekanntlich für die in der Blüte und öffnet dabei das
 Pflanzens; an der Hand eines Exemplars, welches in einem
 Stiefel gefangen wurde, konnte man das Luge Stiefel einige
 Pollenzellen bemerkt werden. Es muß für noch mehr Umständen
 Befruchtung gegeben, die möglicherweise in Befruchtung sein.
 Die Pollen veranlassen könnte. Es kommt nämlich in ange-
 nommenen Fällen vor, daß gewisse Teile der übrigen ganz
 normal entwickelten Blüte bestimmen, wodurch ein Teil
 nicht Befruchtung der Befruchtung-Lage festgelegt ist.
 Es würde eine mangelhafte Entwicklung der Befruchtung be-
 obachtet, wobei Stiefel und Stiefel zum Teil unberührt bleiben,
 auf gepflanzte hinweisen, daß der Pollen nicht zum Pollen steht,
 Bildung gelangt zu diesem Stelle findet während der Blütezeit
 eine unvollständige Befruchtung der Befruchtung statt, bis die
 "sahen an der Spitze der Befruchtung festgestellt. Vorher

strano fenomeno è stato osservato anche negli ibridi di *phaseolus* e di *lathyrus*.

Il pericolo di una falsificazione nel *pisum* a causa di pollini estranei è però minimo e, in nessun caso, riesce a turbare nel complesso il risultato. Tra oltre 10.000 piante, esaminate con la massima attenzione, pochissime volte soltanto si verificò il caso che non si poteva mettere in dubbio una intrusione. Siccome mai era stato osservato un disturbo simile nella serra, è facile supporre che ne abbiano la colpa il *bruchus pisi* e forse anche le citate anomalie nella struttura del fiore.

LA FORMA DEGLI IBRIDI

Già gli esperimenti effettuati con le piante ornamentali negli anni precedenti avevano dimostrato che gli ibridi di regola non rappresentano precisamente la forma intermedia tra le due specie primordiali. Per alcuni caratteri più evidenti, come quelli che si riferiscono alla forma e alla dimensione delle foglie, al pelo delle singole parti ecc. la formazione, infatti, si palesa quasi sempre; in altri casi, invece, o l'una o l'altra delle due caratteristiche originali possiede una tale predominanza che è difficile o del tutto impossibile riscontrarne nell'ibride l'altra.

Lo stesso si verifica negli ibridi del *pisum*. Ognuna delle 7 caratteristiche ibride rassomiglia a una delle due caratteristiche primordiali, in modo sì perfetto, che l'altra sfugge all'osservazione, oppure è così simile a questa che non può aver luogo una netta distinzione. Tale circostanza è di grande importanza per la determinazione e il raggruppamento delle forme, in cui compaiono i discendenti degli ibridi. Saranno definite *dominanti* in seguito quei caratteri, che passano del tutto invariati quasi nell'unione ibrida, rappresentando con ciò i caratteri ibridi, e *recessivi* quei caratteri

merkenswerthe Auffassung waren auf die Hybriden von *Phacelus* und *Lathyrus* bezugbar.

Die Ursache einer Kälte, die auf faulen Stellen ist, ist bei Pisum eine sehr geringe und wenig einwirkende das Resultat im großen Ganzen zu sein. Unter mehr als 10000 Pflanzen welche genau untersucht wurden, kam nur eine einzige wenige Mal vor, die eine Fäulnis nicht zu bezweifeln war. Die im Gewürzstrauch niemals eine solche Fäulnis beobachtet wurde, liegt wohl die Vermutung nahe, daß Bruch, wie und vielleicht auch die ungesunden Abweichungen im Blühen, die die Befall davon tragen.

Die Gestalt der Hybriden

Pisum in Mischung, welche in faulen Stellen zu Zersetzungen vorgekommen wurden, lieferten den Beweis, daß die Hybriden in der Regel nicht die genaue Mittelform zwischen den Eltern darstellen. Bei einzelnen mehr in den Stängeln spinnenden Merkmalen, wie bei solchen, die sich auf die Stängel und Ähren der Blüthe, auf die Befruchtung der einzelnen Theile u. so w. beziehen, wie in der That die Mittelbildung fast immer vorliegt; in anderen Fällen hingegen besteht das eine oder andere Eltern-Merkmal in so großer Uebereinstimmung, daß es schwierig oder ganz unmöglich ist, das eine oder das andere zu finden.

Es ist so häufig als bei den Hybriden bei Pisum. Jedes von den 7 hybriden Merkmalen gleicht dem einen oder dem anderen Eltern-Merkmal entweder so vollkommen, daß das andere der Beobachtung entgeht, oder ist dem ^{selben} ~~anderen~~ so ähnlich, daß eine sichere Unterscheidung nicht stattfinden kann. Dieser Umstand ist von großer Wichtigkeit für die Bestimmung und Färbung des Stamens, unter welchen die Merkmale der Hybriden vorkommen. In der weiteren Betrachtung werden jene Merkmale, welche ganz oder fast unverändert in den hybriden Kombinationen übergehen, somit selbst die hybriden Merkmale vorzuziehen, als dominante, und jene, welche

che nell'unione diventano latenti. Si scelse il termine « recessivo » perchè i caratteri così denominati si offuscano o scompaiono del tutto negli ibridi, mentre, come sarà dimostrato più avanti, riappaiono invece invariati nei loro discendenti.

Inoltre si dimostrò con tutti gli esperimenti che non fa alcuna differenza, se il carattere dominante appartiene alla pianta degli ovuli o a quella del polline; la forma degli ibridi rimane sempre la stessa in entrambi i casi. Tale fenomeno interessante rilevano anche i giardinieri; essi dicono che nemmeno il conoscitore più esperto sia in grado di distinguere quale delle due varietà unite in un ibrido era la pianta femminile e quale quella maschile.

Dei caratteri differenti introdotti negli esperimenti i seguenti sono dominanti:

1. la forma rotonda o tondeggiante del seme con o senza leggeri avvallamenti;
2. il colore giallo dell'endosperma;
3. il colore grigio, grigio-marrone o color marrone cuoio del follicolo in combinazione con il fiore rosso violaceo e macchie rossegianti nelle ascelle delle foglie;
4. la forma semplicemente arcuata del baccello;
5. il colore verde del baccello immaturo, in combinazione con la medesima tinta al gambo, alle costole delle foglie e al calice;
6. la distribuzione dei fiori lungo il gambo;
7. la lunghezza dell'asse maggiore.

In quanto a quest'ultimo carattere bisogna notare che l'ibrido per lo più supera ancora il più lungo dei due assi originali,

in der Verbindung latent werden, als rozaffien bezeichnet.
 Die überdunkel „rozaffien“ wurde deshalb gewählt, weil sie durch
 bewundene Merkmale an die Hybridität zurückzuführen sehr
 ganz verfeinert, jedoch unter den Kaffern streifen, wie
 später gezeigt wird, werden immer wieder zum Kaffern
 kommen.

Es würde ferner sehr füllige Kaffern zeigen, daß es
 völlig gleichgültig ist, ob das dominante Merkmal des Paman-
 oder Kollungstums angelegt; die Hybridform bleibt in beiden
 Fällen genau dasselbe. Diese interessante Auffassung wird
 auf von Götter herangezogen, mit dem Hinweis, daß selbst
 der geübteste Paman nicht im Stande ist, an einer Hybrid
 zu unterscheiden, welche von der beiden Arabischen oder
 der Paman oder Kollungstums war.

Von den differenzierenden Merkmalen, welche in die Kaffern
 eingefügt werden, sind nachfolgende dominant:

1. Die runde oder runde Pamanform mit oder ohne tiefe
 Einsenkungen
2. Die gelbe Färbung des Paman-Albumens.
3. Die grobe, grobkörnige oder lachabornische Farbe des Paman-
 pfels, in Verbindung mit violett-rother Haut und weißer
 Mark in der Bluthaut.
4. Die einfach gewölbte Form der Hüfte.
5. Die grobe Färbung der runden Hüfte, in Verbindung
 mit der glatten Farbe des Rumpfs, der Bluthaut
 und des Halses.
6. Die Ausbildung der Hüften längs des Rumpfs.
7. Das Längenmaß der grobkörnigen Organe.

Was das letzte Merkmal anbelangt, muß bemerkt werden, daß
 die Länge der beiden Paman-Organen von der Hybridität gewöhnlich

il che è da attribuirsi forse solamente al grande rigoglio che si nota in tutte le parti della pianta, quando si combinano assi di lunghezze molto differenti. Così per esempio in esperimenti ripetuti gli assi dalla lunghezza di 1' e 6' in combinazione ibrida hanno dato senza eccezione assi, la cui lunghezza oscillava tra 6' e 7½'. Gli ibridi del follicolo delle volte hanno più punti oppure i puntini si riuniscono qualche volta in piccole macchie color blu-viola. Sovente tali puntini appaiono anche quando mancano alla pianta primordiale.

Le forme ibride dell'*aspetto* e dell'*albume del seme* si sviluppano immediatamente dopo la fecondazione artificiale per mezzo della semplice azione del polline estraneo. Perciò si possono osservare già nel primo anno d'esperimento, mentre tutte le altre appaiono naturalmente soltanto nell'anno seguente, in quelle piante che si coltivano dai semi fecondati.

LA PRIMA GENERAZIONE DEGLI IBRIDI

In questa generazione, oltre ai caratteri *dominanti* ricompaiono anche i *recessivi* in tutta la loro caratteristica e cioè nel rapporto medio tipico di 3:1: così che di ogni 4 piante di quella generazione, tre ricevono il carattere dominante e una quello recessivo. Ciò vale senza eccezione per tutti i caratteri compresi negli esperimenti. La forma angolosa, grinzosa dei semi, il colore verde dell'albume, il colore bianco del follicolo e del fiore, gli avvallamenti del baccello, il

auf übertraffen wird; was vielleicht nur das grobe Uppig.
 keit zugefchrieben ist, welche in allen Pflanzengattungen vorkommt;
 man kann nun fast nachgewiesene Länge ermitteln. So
 z. B. geben bei wiederholtem Messen 1000 von 1 und 6 Länge
 in hybriden Mischungen von Stäuchern 1000, deren Länge
 zwischen 6 und 7½' schwankt. Die Hybriden der Pumpefale
 sind öfter mehr züchtbar, weil sie den die Frucht bisweilen in
 kleiner bläulich-violetter Farbe zusammen. Die Züchtung so
 pflegt häufig auf dem, wenn sie selbst dem Namen-Merkmal
 fehlt.

Die Hybridenform der Pumpefale und das Albblüth aus.
 weichen sich unmittelbar auf der künstlichen Befruchtung durch
 die bloße Einwirkung des fremden Pollens. Die können dieser
 schon zu sehen Messungsfaktor beobachtet werden, während
 alle übrigen selbstständig sind im folgenden Jahre zu
 neuen Pflanzungen herangezogen, welche aus der befruchteten Pflanze
 gezogen werden.

Die erste Generation der Hybriden

In dieser Generation haben nicht den dominanten Merk-
 malen auf die rezessiven in ihrer vollen Eigenschaft
 nicht auf, und zwar in dem aufgeführten Übergangsverhältnis
 von 3:1; so daß unter je 4 Pflanzen
 aus dieser Generation 3 den dominanten und einen
 den rezessiven Charakter annehmen. Es gilt das von Stä-
 uchern für alle Merkmale, welche in der Messung vorkommen.
 man kann. Die häufig vorkommende Erscheinung der Pflanze, die
 grüne Färbung des Albblüth, die weiße Farbe des Pumpen-
 fale und des Blüth, die färbenden Eigenschaften der Hybriden, die

colore giallo del baccello immaturo, del gambo e delle costole delle foglie, l'infiorescenza a forma di racemo e l'asse nano appaiono di nuovo nel suddetto rapporto numerico senza alcuna variazione notevole. In nessuno degli esperimenti sono state osservate *forme di passaggio*.

Siccome gli ibridi provenienti da reciproco incrocio avevano la forma completamente identica e dato che neanche nel loro ulteriore sviluppo si faceva notare alcuna deviazione degna di menzione, si potevano mettere in un unico conto entrambi i risultati per ogni esperimento. Il rapporto numerico ottenuto per ogni due caratteri differenti era il seguente:

1 *esperimento*: forma del seme. Di 253 ibridi in due anni si ottennero 7324 semi. Di questi 5474 erano rotondi o tondeggianti, e 1850 angolosi grinzosi. Ne risulta il rapporto di 2,96:1;

2 *esperimento*: colore dell'album. 258 piante davano 8023 semi, 6022 gialli e 2001 verdi; perciò il rapporto tra quelli e questi è di 3,01:1.

Di solito in questi due esperimenti si ottiene da ogni baccello semi di tutte e due le specie. In baccelli ben sviluppati che contenevano in media 6-9 semi, si verificava sovente che tutti i semi erano rotondi (esperimento 1) o tutti gialli (esperimento 2); non si osservarono, invece, mai più di 5 semi angolosi o 5 verdi in un baccello. Sembra che non importi, se il baccello si sviluppa prima o dopo nell'ibrido, se appartiene all'asse principale o a uno degli assi secondari. In alcune poche piante, nei baccelli che si erano formati per primi, si svilupparono pochi semi soltanto, e questi poi possedevano esclusivamente o l'uno o l'altro dei caratteri; nei baccelli sviluppati dopo, invece, il rapporto rimase normale. Come nei singoli baccelli, così la distribuzione dei caratteri varia anche nelle singole piante. Da illustrazione potranno servire i primi 10 membri di entrambe le serie:

gelbe Farbe der inneren Hülle, des Nabels, Kelchs und der Lapprippen, der längstehenden nage Stiefelrand und der geringelten Oze Summen in dem angefüllten Nimmelpfen Ma-
fällnisse wieder zum Kräftigen und ragen aus der weissen
Abänderung. Umrangung - Umrangung - Umrangung bei einem (Kraut)
beobachtet.

Die in Hybriden, welche aus verschiedenen Pflanzengattungen
eine völlig glatte Oberfläche besitzen und auf in ihren Mitten
entwicklung keine bemerkenswerte Abänderung aufweist, kann
den die verschiedenen Resultate für jeden Maßstab einer
Pflanzung gebracht werden. Die Maßstabszahlen welche für je
zwei verschiedene Merkmale gewonnen werden, sind folgende:

1. Maßstab: Oberfläche der Pflanze. Von 253 Hybriden wurden eine zwei-
te Maßstabszahl 7924 Pflanze erhalten. Daraus wurde
eine oder zwei 5474, und endlich räumlich 1850 Pflanze
abwärts ergibt sich das Maßstabsverhältnis 2.96:1

2. Maßstab: Lichtheit der Abänderung. 258 Pflanzengattungen geben 8023 Pflanze,
6022 gelbe und 2001 grüne; daher Pflanze je zu einer
Pflanze im Maßstabsverhältnis 3.01:1

Bei diesen beiden Maßstäben stellt man gewöhnlich aus jeder
Hülle verschiedene Pflanze. Die gut ausgebildeten Hüllen, welche
sich am besten 6 bis 9 Pflanze erhalten, kann es oft sein, daß
sämtliche Pflanze einer (Maßstab 1) oder sämtliche gelbe (Maßstab 2)
wurden; hingegen wurden auch als 5. Pflanze oder 5 grüne
in einer Hülle niemals beobachtet. Es scheint keinem Naturforscher
zu missen, ob die Hülle sich früher oder später an der Hybride
entwickelt, ob sie der Hauptart oder einer Nebenart angehöre
da einigen wenigen Pflanzengattungen kann es sein, daß die gebildeten
Hüllen nur einzelne Pflanze zur Entwicklung und diese be-
stehen dann unabhängig das eine der beiden Merkmale; in
den später gebildeten Hüllen blieb jedoch das Maßstabsverhältnis
normal. So wie in einzelnen Hüllen, aber so wie in der Ma-
fällung des Merkmals auf die einzelnen Pflanzengattungen. Zur Ma-
fällung liegen die ersten 10 Pflanze und bilden die
Pflanzengattungen:

pianta	I Esperimento forma del seme		II Esperimento colore dell'albuma	
	rotondo	angoloso	giallo	verde
1	45	12	25	11
2	27	8	32	7
3	24	7	14	5
4	19	10	70	27
5	32	11	24	13
6	26	6	20	6
7	88	24	32	13
8	22	10	44	9
9	28	6	50	14
10	25	7	44	18

I casi estremi osservati nella distribuzione dei due caratteri del seme in una pianta sono nel primo esperimento 43 semi rotondi con 2 soli angolosi e 14 rotondi con 15 angolosi. Nel secondo esperimento 32 semi gialli e uno solo verde, ma anche 20 gialli e 19 verdi.

Questi due esperimenti sono importanti per fissare i rapporti numerici in media, perchè, in un numero inferiore di piante sperimentate, permettono medie molto importanti. Però, per contare i semi occorre molta attenzione, specialmente nel secondo esperimento, poichè in alcuni semi di più di una pianta il colore verde dell'albuma si sviluppa di meno, e al principio facilmente sfuggirà alla osservazione. La causa della scomparsa parziale della colorazione verde non sta in alcun rapporto con il carattere ibrido delle piante, poichè la si nota anche nella pianta primitiva; tale carattere, del resto, è limitato al solo individuo, e non viene trasmesso alla discendenza. Un fenomeno del genere è stato spesso osservato nelle piante lussureggianti. I semi, che durante il loro sviluppo hanno subito danni da insetti, sovente variano nel colore e nella forma, però, con un po' di esercizio nell'assortire, sarà facile evitare gli errori. È quasi superfluo menzionare che i baccelli devono rimanere attaccati alla pianta finchè non saranno completamente maturati e asciutti, poichè solo allora la forma e il colore dei semi è completamente sviluppata.

Pflanze	1. Kropf		2. Kropf	
	Obstalt der Pflanze	Leistung	Leistung des Albinums	
	nicht	Leistung	gelb	grün
1	45	12	25	11
2	27	8	32	7
3	24	7	14	5
4	19	10	70	27
5	32	11	24	13
6	26	6	20	6
7	88	24	32	13
8	22	10	44	9
9	28	6	50	14
10	25	7	44	18

Als Pflanzen in der Nachzucht der beiden Pflanzentypen zu einer Pflanze werden beabsichtigt bei dem 1. Kropf 43 nicht und nur 2 Leuchtige, gegen 14 nicht und 15 Leuchtige Pflanze. Bei dem 2. Kropf 32 gelbe und nur 1 grüne Pflanze, aber auf 20 gelbe und 19 grüne.

Diese beiden Kropf sind wichtig für die Entwicklung des mittleren Kropfverhältnisses, weil sie bei einer geringen Anzahl von Kropf, Pflanzungen sehr bedeutende Unterschiede möglich machen. Bei der Abzucht der Pflanze wird jedoch, namentlich beim 2. Kropf, einige Aufmerksamkeit geschenkt, da bei einzelnen Pflanzungen die grüne Leuchtigkeit des Albinums weniger entwickelt wird und ursprünglich nicht übersehen werden kann. Die Kropf der Pflanze Kropfverhältnis der grünen Leuchtigkeit steht mit der Leuchtigkeit der Pflanze in einem Zusammenhang, indem ebenfalls an die Pflanzungen ebenfalls kommt; auf der Pflanze ist diese Leuchtigkeit nur auf die Pflanze und besonders wenn sie nicht auf die Kropfverhältnisse. Die Leuchtigkeit der Pflanze wird diese Leuchtigkeit sehr beabsichtigt. Pflanze, welche nicht ihre Entwicklung von Pflanze beabsichtigt werden, wenn oft in der Pflanze und Obstalt, jedoch sind bei einigen Leuchtigkeit in der Pflanze Leuchtigkeit zu vermeiden. Es ist fast überflüssig zu erwähnen, dass die Pflanze so lange wie die Pflanze bleiben müssen, bis sie vollkommen unabhängig sind geworden sind, weil erst dann die Obstalt und Leuchtigkeit der Pflanze vollständig entwickelt ist.

3. *esperimento*: colore del follicolo. Tra 929 piante 705 avevano i fiori color rosso-viola e i follicoli grigio-marrone; 224 avevano fiori bianchi e follicoli bianchi. Ne risulta un rapporto di 3,15:1.

4. *esperimento*: forma dei baccelli: di 1181 piante 882 avevano i baccelli semplicemente arcuati, 299 avvallati. Perciò il rapporto è di 2,95:1.

5. *esperimento*: colore del baccello immaturo. Il numero delle piante in esame era 580, di cui 428 avevano i baccelli verdi e 152 gialli. Il rapporto tra quelli e questi è di 2,28:1.

6. *esperimento*: posizione dei fiori. Tra 858 casi i fiori erano 651 volte attaccati all'asse e 207 volte attaccati in cima. Indi il rapporto di 3,14:1.

7. *esperimento*: lunghezza dell'asse. Di 1064 piante 787 avevano l'asse lungo e 277 l'asse corto. Perciò il rapporto reciproco è di 2,84:1. In questi esperimenti le piante nane vennero prelevate con grande cura e trasferite in aiuole proprie. Tale precauzione era necessaria, perchè altrimenti le piante avrebbero dovuto morire in mezzo alle loro consorelle di alta statura. Già nella prima giovinezza quelle si distinguono facilmente dalla statura tarchiata e dalle foglie grosse color verde scuro.

Se si riassumono i risultati di tutti gli esperimenti, ne risulta tra il numero delle forme con la caratteristica dominante, e quelle con la caratteristica recessiva, il rapporto medio di 2,98:1 oppure 3:1.

La caratteristica dominante può avere qui un *doppio significato*, cioè quello del carattere primordiale, oppure quello del carattere ibrido. Definire quale dei due significati essa abbia in ciascun singolo caso è possibile solamente nella successiva generazione. Se è carattere primitivo, dovrà essere trasmesso invariato a tutti i discendenti; se è carattere ibrido, invece, si osserverà un identico comportamento come nella prima generazione.

3. Knospe: Farbe der Pannepfale. Unter 929 Pflanzen barstten 705 violett-violette Blüten und ganzweiße Pannepfale; 224 gelbe weiße Blüten und weiße Pannepfale. Daraus ergibt sich das Verhältniß 3:15:1
4. Knospe: Gestalt der Hülse. Von 1181 Pflanzen hatten 882 ein-, fünfzwölftel Hülse, 299 eingespinnete Hülse. Daraus das Verhältniß 2:95:1.
5. Knospe: Färbung der inneren Hülse der Zeit der Knospe. Pflanzen betrug 580, wovon 428 grün und 152 gelbe Hülse besaßen. Daraus ergibt sich das Verhältniß 2:82:1.
6. Knospe: Stellung der Blüten. Unter 858 Blüten waren die Blüten 851 mal gegenständig und 207 mal einseitig. Daraus das Verhältniß 3:14:1.
7. Knospe: Länge der Stipe. Von 1064 Pflanzen hatten 787 die Länge, 277 die kurze Stipe. Daraus das gegenständige Verhältniß 2:84:1. Bei diesen Knospen merkten die zweigartigen Pflanzen bei Hülse nicht mehr und auf eigene Weise verlegt, diese Knospe war auffallend, weil sie sich nicht mehr in der Hülse ausbreiten konnten. Diese Knospen hatten meistens die Hülse nicht mehr in der Hülse, weil sie sich nicht mehr in der Hülse ausbreiten konnten. Diese Knospen hatten meistens die Hülse nicht mehr in der Hülse, weil sie sich nicht mehr in der Hülse ausbreiten konnten.
8. Knospe: Stellung der Blüten. Unter 858 Blüten waren die Blüten 851 mal gegenständig und 207 mal einseitig. Daraus das Verhältniß 3:14:1.
9. Knospe: Länge der Stipe. Von 1064 Pflanzen hatten 787 die Länge, 277 die kurze Stipe. Daraus das gegenständige Verhältniß 2:84:1. Bei diesen Knospen merkten die zweigartigen Pflanzen bei Hülse nicht mehr und auf eigene Weise verlegt, diese Knospe war auffallend, weil sie sich nicht mehr in der Hülse ausbreiten konnten. Diese Knospen hatten meistens die Hülse nicht mehr in der Hülse, weil sie sich nicht mehr in der Hülse ausbreiten konnten.
10. Knospe: Stellung der Blüten. Unter 858 Blüten waren die Blüten 851 mal gegenständig und 207 mal einseitig. Daraus das Verhältniß 3:14:1.
11. Knospe: Länge der Stipe. Von 1064 Pflanzen hatten 787 die Länge, 277 die kurze Stipe. Daraus das gegenständige Verhältniß 2:84:1. Bei diesen Knospen merkten die zweigartigen Pflanzen bei Hülse nicht mehr und auf eigene Weise verlegt, diese Knospe war auffallend, weil sie sich nicht mehr in der Hülse ausbreiten konnten. Diese Knospen hatten meistens die Hülse nicht mehr in der Hülse, weil sie sich nicht mehr in der Hülse ausbreiten konnten.

LA SECONDA GENERAZIONE DEGLI IBRIDI

Quelle forme che nella prima generazione prendono carattere recessivo, nella seconda generazione, per quel che riguarda questo carattere, non variano più; rimangono *costanti* nei discendenti.

Differente è il caso per quelle forme, che nella prima generazione hanno il carattere dominante. Di queste, *due* parti hanno discendenti che portano con sé il carattere dominante e il recessivo, nel rapporto di 3:1; mostrano perciò l'identico comportamento come la forma ibrida; *una* sola parte resta costante con il carattere dominante.

Ecco i risultati dei singoli esperimenti:

1° *Esperimento*: Di 565 piante, coltivate dai semi rotondi della prima generazione, 193 avevano nuovamente soltanto semi rotondi e rimanevano quindi costanti in questo carattere; 372, invece, davano contemporaneamente semi rotondi e angolosi nel rapporto di 3:1. Il numero degli ibridi stava dunque al numero dei costanti nel rapporto di 1,93:1.

2° *Esperimento*: Di 519 piante coltivate da semi, il cui albume nella prima generazione aveva colore giallo, 166 avevano solamente semi gialli, 353, invece, li avevano gialli e verdi nel rapporto di 3:1. Ne avvenne dunque una suddivisione in forme ibride e costanti nel rapporto di 2,13:1.

Per ciascuno degli esperimenti seguenti si scelsero 100 piante che, nella prima generazione, possedevano il carattere dominante, e per esaminarne l'importanza, si coltivarono 10 semi di ciascuno.

3° *Esperimento*: I discendenti di 36 piante avevano esclusivamente follicoli grigio-marrone; di 64 piante i follicoli erano in parte grigio-marrone, in parte bianchi.

4° *Esperimento*: I discendenti di 29 piante avevano baccelli semplicemente arcuati, di 71, invece, li avevano in parte arcuati, in parte avallati.

5° *Esperimento*: I discendenti di 40 piante avevano solamente baccelli verdi, di 60 piante essi erano in parte verdi, in parte gialli.

Die zweite Generation der Hybriden

Die Samen, welche in der ersten Generation der ungetragenen
Gewächse aufstehen, kommen in der zweiten Generation in
Lösung auf diesen Gewächsen nicht mehr, sie bleiben in ihrer ursprünglichen
Formen konstant.

Anders verhält es sich mit jenen, welche in der ersten Generation
das dominante Merkmal besitzen. Von diesen geben zwei
Theile Nachkommen, welche in dem Verhältnisse 3:1 des dominanten
und ungetragenen Merkmal zu sich tragen, somit genau dieselben
Nachkommen zeigen, wie die Hybridenform; nur ein Theil bleibt
mit dem dominanten Merkmale konstant.

Die einzelnen Versuche lieferten nachfolgende Resultate:

1. Versuch: Unter 565 Pflanzen, welche aus einem Samen der
ersten Generation gezogen wurden, befielen 193 wieder nur
einmal Samen mit blauen Stämmen in diesem Merkmale konstant,
372 aber geben mehr oder weniger Samen zugleich, in dem
Verhältnisse 3:1. Die Kreuzung der Hybriden verhält sich daher
zu der Zahl der Konstanten wie 193:1.

2. Versuch: Von 519 Pflanzen, welche aus einem Samen gezogen wurden,
stammend aus der ersten Generation die gelbe Färbung
hatte, gelben 166 nachfolgend gelbe, 353 aber gelbe und
grüne Samen in dem Verhältnisse 3:1. Es erfolgte daher
eine Theilung in Hybriden und konstante Samen nach dem
Verhältnisse 213:1.

Die jeden einzelnen von den 5 ungetragenen Versuchen vorstehenden
100 Pflanzen ausgewählt, welche in der ersten Generation das
dominante Merkmal besaßen und, um die Bestätigung desselben
zu prüfen, von jeder 10 Samen abgegeben.

3. Versuch: Die Nachkommen von 36 Pflanzen befielen nachfolgend
grünblauen Samensprossen; von 64 Pflanzen wurden Theile
grünblauer, Theile wieder aufstehen.

4. Versuch: Die Nachkommen von 29 Pflanzen zeigten nur einfach
gewölbte Hüften, von 71 hingegen Theile gewölbte Theile ein-
gefalten.

5. Versuch: Die Nachkommen von 40 Pflanzen hatten alle grüne
Hüften, die von 60 Pflanzen Theile grüne, Theile gelbe.

6° *Esperimento*: I discendenti di 33 piante avevano solamente fiori attaccati agli assi, in 67, invece, essi erano attaccati in parte agli assi, in parte in cima.

7° *Esperimento*: I discendenti di 28 piante avevano l'asse lungo, quelli di 72 piante l'avevano in parte lungo, in parte corto.

In ciascuno di questi esperimenti un determinato numero di piante con il carattere dominante, diventa costante. Hanno particolare importanza per la valutazione del rapporto, in cui avviene l'eliminazione delle forme con il carattere che resta costante, i primi due esperimenti, perchè vi si poteva confrontare un maggiore numero di piante. I rapporti di 1,93:1 e di 2,13:1 danno insieme quasi precisamente il rapporto medio di 2:1. Il sesto esperimento ha un risultato perfettamente corrispondente; negli altri il rapporto oscilla più o meno, come si poteva prevedere, dato lo scarso numero di 100 piante esaminate. Il quinto esperimento che mostrava la maggiore divergenza, venne ripetuto e allora si ottenne il rapporto di 65:35 al posto di quello di 60:40. *Con ciò sembra assicurato il rapporto medio di 2:1.* Così è dimostrato che di quelle forme che nella prima generazione posseggono il carattere dominante, due parti ne portano il carattere ibrido; una parte invece resta costante con il carattere dominante.

Il rapporto di 3:1, in cui avviene nella prima generazione la distribuzione tra carattere dominante e recessivo, si risolve *dunque per tutti gli esperimenti nei rapporti di 2:1:1*, se si distingue il carattere dominante contemporaneamente nel suo significato come sintomo ibrido e come carattere primitivo. Siccome i membri della prima generazione provengono immediatamente dai semi degli ibridi, *ne risulta che gli ibridi di ogni due caratteri differenti formano semi, di cui una metà sviluppa nuovamente la forma ibrida, mentre l'altra dà piante che rimangono costanti e che posseggono in parti uguali il carattere dominante e quello recessivo.*

6. Kropf: die Kropfsumme von 33 Pflanzen fallen also genau
 ständige Blüthe, bei 67 Jungpflanzen waren sie theils anstands-
 los, theils anständig.

7. Kropf: die Kropfsumme von 23 Pflanzen aufstellen die Länge
 also, die von 72 Pflanzen theils die Länge, theils die Breite.

Bei jedem dieser Kropfe wird eine bestimmte Anzahl Pflanzen
 mit dem dominiranten Merkmale beobachtet. Aus der Beobachtung
 das Kropfverhältniß, in welchem die Abkömmlinge der Eltern mit
 dem konstant bleibenden Merkmale verhält, sind die beiden anderen
 Kropfe nun bestanden gemacht, weil bei jedem eine größere
 Anzahl Pflanzen möglich war als die der Kropfverhältnisse
 $1:93:1$ und $2:13:1$ geben zusammen fast genau das Kropfverhältnis-
 Kropfverhältnis $2:1$. Der 6. Kropf ist ein ganz übereinstimmendes
 Resultat, bei dem nur ein schwaches Kropfverhältnis zwischen
 wenigen, wie es bei der geringen Anzahl von 100 Kropfpflanzen
 zu nicht anders zu erwarten war. Der 5. Kropf, welcher
 die größte Abweichung zeigte, würde wiederholt, und dann,
 nach dem Kropfverhältnisse $68:40$, das Kropfverhältnis $68:35$ aufstellen.
Das Kropfverhältnis-Kropfverhältnis $2:1$ erscheint demnach als ge-
wisst. Es ist damit ersicht, daß von jedem Samen, welche in
der ersten Generation das dominirante Merkmal besitzen, zwei
theile der hybriden Generation zu je einem, ein theil aber mit
dem dominiranten Merkmale konstant bleibt.

Das Kropfverhältnis $3:1$, nach welchem die Vertheilung des dominiranten
 und recessiven Charakters in der ersten Generation verläuft,
 läßt sich demnach für alle Kropfe in die Kropfverhältnisse $2:1:1$ auf-
 man kann zugleich das dominirante Merkmal zu einem be-
 ständigen als hybriden Merkmal und als reiner Charakter
 unterscheiden. Da die Glieder der ersten Generation unmittel-
 bar aus dem Samen der hybriden Pflanzengruppe, wird es nun
erhellend, daß die Hybriden zu zweier verschiedener Merkmale
Samen bilden, von denen die eine Hälfte wieder die Hybriden
entwickelt, während die andere Pflanzen giebt, welche konstant
bleiben, und zu gleichen Theilen den dominiranten und recessi-
ven Charakter aufstellen.

LE GENERAZIONI SUCCESSIVE DEGLI IBRIDI

I rapporti secondo cui si sviluppano e si distribuiscono i discendenti degli ibridi nella prima e nella seconda generazione, valgono probabilmente per tutte le generazioni successive. Attualmente gli esperimenti 1 e 2 sono già stati condotti attraverso 6 generazioni, i numeri 3 e 7 attraverso 5 generazioni e gli esperimenti 4, 5 e 6 attraverso 4 generazioni, sebbene, a partire dalla terza generazione, con un piccolo numero di piante, senza che se ne possa notare una qualunque divergenza. I discendenti degli ibridi si suddividono in ogni generazione secondo il rapporto di 2:1:1 in forme ibride e costanti.

Se A rappresenta l'una delle due caratteristiche costanti, per esempio la dominante, a la recessiva e Aa la forma ibrida, in cui entrambe sono riunite, l'espressione:

$$AA + 2Aa + a$$

descrive lo sviluppo che prendono i discendenti degli ibridi per ogni due caratteri differenti.

L'osservazione fatta da Gärtner, Kölreuter e altri che gli ibridi tendono a ritornare alle varietà primordiali, viene confermata anche dagli esperimenti menzionati. Si può dimostrare che da una generazione all'altra il numero degli ibridi provenienti da una fecondazione, diminuisce notevolmente nei confronti del numero delle forme diventate costanti e dei loro discendenti, senza che possano però scomparire del tutto. Se si suppone per tutte le piante in tutte le generazioni la stessa fecondità media e se si considera inoltre che ogni ibrido forma semi dai quali provengono a metà altri ibridi, mentre l'altra metà contenente entrambe le caratteristiche diventa costante in parti uguali, i rapporti numerici per i discendenti in ogni generazione risultano dalla seguente tabella, dove A e a rappresentano nuovamente i due caratteri primordiali e Aa la forma ibrida. Per la brevità vogliamo supporre che ciascuna pianta non formi più che 4 semi per ogni generazione.

generazione	messa in rapporto		
	A	Aa	a
1	1	2	1
2	6	4	6
3	28	8	28
4	120	16	120
5	496	32	496
n			
	A : Aa : a		
	1	2	1
	3	2	3
	7	2	7
	15	2	15
	31	2	31
	2^{n-1}	2	2^{n-1}

Die weiteren Generationen der Hybriden

Die Nachschüßlinge nun wachsen sich die Abkömmlinge der Hybriden in der ersten und zweiten Generation entwikeln und erhalten, gelten ungeschlechtlich für alle weiteren Gaspflanzten. Der 1. und 2. Nachschüß sind nun schon durch 6 Generationen, der 3. und 4. durch 5, der 4. 5. 6. durch 4 Generationen durchgezogen, obwohl nur der 3. Generation ungeschlechtlich mit einem kleinen Stengel Pflanzen, ohne daß irgend welche Abweichung bemerkbar waren. Die Nachkommen der Hybriden theilen sich in jeder Generation nach dem Nachschüßverhältniß 2:1:1 in Hybride und constante Formen.

Bezeichnet A das eine der beiden constanten Merkmale, z. B. das Stimmende, a das andere, mit Aa die Hybridenform, in welcher beide vereinigt sind, so giebt der Ständpunkt:

$$A + 2Aa + a$$

den Entwicklungsverlauf für die Nachkommen der Hybriden je zweier verschiedenen Merkmale.

Wie von Gärtner, Hübner und anderen gemacht Nachforschung, daß Hybriden die Neigung besitzen zu dem Stamm-Stode zuwächst, ist nun durch die beschriebenen Nachschüß bestätigt. Es läßt sich zeigen, daß die Zahl der Hybriden, welche nur einer Befruchtung kommen, gegen die Zahl der constanten Formen und ihrer Nachkommen von Generation zu Generation um ein Leidenhundert zuwächst, ohne daß sie jemals ganz verschwinden können. Nimmt man durchschnittlich für alle Pflanzen in allen Generationen eine gleich große Fruchtbarkeit an, so wächst man immer, daß jede Hybride Samen bildet, aus denen zwei Hälften reiner Hybriden hervorgehen, während die andere Hälfte mit beiden Merkmalen zu gleichen Theilen constant wird, so ergeben sich die Zahlenverhältnisse für die Nachkommen in jeder Generation nach folgender Zusammenstellung, wobei A und a wieder die beiden Stamm-Merkmale und Aa die Hybridenform bedeutet. Der Reiz wegen möge die Annahme gelten, daß jede Pflanze in jeder Generation nur 4 Samen bildet.

je Nachschüßverhältnisse gestellt:

Generationen	A	Aa	a	A : Aa : a
1	1	2	1	1 : 2 : 1
2	6	4	6	3 : 2 : 3
3	28	8	28	7 : 2 : 7
4	120	16	120	15 : 2 : 15
5	496	32	496	31 : 2 : 31
n				$2^{n-1} : 2 : 2^{n-1}$

Nella 10^a generazione p. es. è $2^{n-1} = 1023$. Perciò ne risulta che di 2048 piante che provengono da questa generazione, 1023 hanno il carattere costante dominante, 1023, invece, hanno quello recessivo e solo 2 sono ibridi.

I DISCENDENTI DEGLI IBRIDI IN CUI SONO RIUNITI VARI CARATTERI DIFFERENTI

Per gli esperimenti suddetti sono state adoperate piante che differivano soltanto in una caratteristica essenziale. Il compito successivo era di studiare se la legge di sviluppo riscontrata per due caratteri differenti valesse pure allorchè negli ibridi, per mezzo della fecondazione, si riuniscono vari caratteri differenti.

In quanto alla forma degli ibridi, in tale caso, gli esperimenti mostravano concordi che questa si avvicina sempre di più a quella delle due piante primordiali, che possiede il maggior numero di caratteri dominanti. Per esempio, se la pianta femminile ha asse corto, fiori bianchi attaccati in cima e baccelli semplicemente arcuati, mentre la pianta del polline ha asse lungo, fiori rosso viola attaccati all'asse e baccelli avvallati: l'ibrido rammenta la pianta femminile solamente nella forma del baccello: gli altri caratteri, invece, coincidono con la pianta del polline. Se una delle due specie primordiali possiede solamente caratteri dominanti, l'ibrido si distingue appena o affatto da quest'ultima.

Due esperimenti sono stati eseguiti con un numero maggiore di piante. Nel primo esperimento le piante primordiali differivano nella forma del seme e nel colore dell'albumi; nel secondo esperimento nella forma del seme, nel colore dell'albumi e nel colore del baccello. Gli esperimenti con i caratteri del seme sono più semplici e più sicuri.

In dem 10. Experimentum z. B. ist $2^3 - 1 = 1023$. Es giebt 18 somit unter
je 2048 Pflanzen, welche aus diesem Experimentum hervorgehen, 1023
mit dem Charakter dominirenden, 1023 mit dem recessiven
Merkmal, und nur 2 Hybriden

Die Nachkommen der Hybriden, in welchen mehrere Differenzen
die Merkmale verbunden sind.

Sie die oben beschriebenen Pflanze wurden Pflanzen verwandelt,
welche nur in einem wesentlichen Merkmale vorkommen können.
Es müßte obgleich bedenklich sein, zu untersuchen, ob das ge-
führte Entwicklungs-Gesetz nicht schon für zwei Diffe-
nizante Merkmale gelte, wenn wir es vorkommenden Gesetzen
nach Befragung in der Hybride versichert sind?

Ob die Gestalt der Hybriden in dieser Stelle unbedeutend, zeigen
die Pflanze übereinstimmend, daß dieselbe, wie jene der beiden
Parentpflanzen außer Acht, welche die größere Anzahl von domi-
nanten Merkmalen besitzt. Ist z. B. die Parentpflanze eine
kurze Stg., aufsteigend, weiche Blätter und einfach gewölbte Hülse;
die Pollenpflanze hingegen eine lange Stg., unvollständige
vielfach-volle Blätter und ringförmige Hülse; so erinnert die
Hybride nur durch die Hülseform an die Parentpflanze,
in den übrigen Merkmalen stimmt sie mit der Pollenpflanze
überein. Bezieht man den letzten Parentstamm und domi-
nante Merkmale, dann ist die Hybride von derselben Natur
oder gar nicht zu untersuchen.

Mit einer größeren Anzahl Pflanzen würden zwei Pflanze
überprüft. Bei dem ersten Pflanze waren B die Parent-
pflanzen in der Gestalt der Pflanze mit in der Lärkung
des Abbaues vorkommend, bei dem zweiten in der Gestalt
der Pflanze, in der Lärkung des Abbaues und in der
Larve der Pflanze. Pflanze mit Parent-Merkmalen
führen von einfachem und einfachem zum Ziele.

Per permettere una ricapitolazione più facile si indicano in questi esperimenti i caratteri differenti della pianta femminile con A, B, C; quelli della pianta del polline con a, b, c; e le forme ibride di questi caratteri con Aa, Bb, Cc.

Primo esperimento:

AB pianta femminile	ab pianta del polline
A forma rotonda	a forma angolosa
B albume giallo	b albume verde

I semi fecondati apparivano rotondi e gialli, simili a quelli della pianta femminile. Le piante che ne furono coltivate, diedero semi di quattro specie che spesso si trovavano insieme nello stesso baccello. Di 15 piante si ottennero in tutto 556 semi, di cui erano:

315 rotondi e gialli
315 rotondi e gialli
101 angolosi e gialli
108 rotondi e verdi
32 angolosi e verdi

Tutte furono coltivate, e, nell'anno successivo, dei semi gialli rotondi 11 non si schiusero e 3 piante non arrivarono a formare il frutto. Delle altre piante avevano:

38 i semi rotondi e gialli	AB
65 i semi rotondi, gialli e verdi	ABb
60 i semi rotondi gialli e angolosi gialli	AaB
138 i semi rotondi gialli e verdi, angolosi gialli e verdi	AaBb

Dei semi gialli angolosi 96 arrivarono a formare il frutto, di cui 28 avevano semi solamente gialli e angolosi aB

68 semi angolosi gialli e verdi aBb

Di 108 semi rotondi verdi 102 piante arrivarono a portare frutti, di cui

35 avevano semi solamente rotondi verdi Ab

67 avevano semi rotondi e angolosi verdi Aab

I semi angolosi verdi diedero 30 piante e semi del tutto uguali; restarono costanti ab

I discendenti degli ibridi appaiono dunque sotto 9 forme differenti e in parte in numero assai differente. Ecco

Um eine lauffere Übersicht zu gewinnen werden bei diesen Versuchen die differenzirten Merkmale der Pomeranzpflanze mit A, B, C, jener der Kalliepflanze mit a, b, c, und der Hybridenformen dieser Merkmale mit Aa, Bb, Cc bezeichnet.

Erster Versuch:

AB. Pomeranzpflanze	ab. Kalliepflanze
A. Obstzeit nicht	a. Obstzeit spät.
B. Blüthen gelb.	b. Blüthen grün.

Die befruchteten Pomeranzpflanzen sind nicht gelb, jener der Pomeranzpflanze ähnlich. Die daraus gezogenen Pflanzen geben Formen von unendlicher Art, welche oft ganz unerkennbar in einer Generation. In 3 Jahren wurden von 15 Pflanzen 556 Formen erhalten, von denen waren:

315 nicht nicht gelb
101 spät nicht gelb
108 nicht nicht grün
32 spät nicht grün

Alle wurden im nächsten Jahre angebaut. Von den nicht gelben Pomeranzpflanzen 11 nicht auf nur 3 Pflanzen kamen nicht zur Fruchtbildung; unter den übrigen Pflanzen hatten:

38 nicht gelbe Pomeranz	AB.
65 nicht gelbe und nicht grün P.	ABb.
60 nicht gelbe und spät gelbe P.	AaB.
138 nicht gelbe und grün, spät gelbe und grün P.	AaBb.

Von den spät gelben Pomeranz kamen 96 Pflanzen zur Fruchtbildung, wovon 28 nur spät gelbe Pomeranz hatten

28 spät gelbe und grün P.	aB.
68 spät gelbe und grün P.	aBb.

Von 108 nicht grünen Pomeranz kamen 102 Pflanzen Frucht, von denen 35 nicht nicht grün Pomeranz

67 nicht nicht spät grün P.	Ab.
	Aab.

Die spät grünen Pomeranz geben 30 Pflanzen mit dunkelgrün glänzender Pomeranz; sie bleiben konstant

ab.

Die Nachkommen der Hybriden entstehen demnach unter 9 verschiedenen Formen und zum Theil in sehr ungleicher Anzahl. Man

il quadro riassuntivo e ordinato di queste:

38	piante	con	la	definizione	AB
35	»	»	»	»	Ab
28	»	»	»	»	aB
30	»	»	»	»	ab
68	»	»	»	»	aBb
60	»	»	»	»	AaB
67	»	»	»	»	Aab
138	»	»	»	»	AaBb

Tutte le forme si possono collocare in tre gruppi essenzialmente differenti. Il primo comprende quelle con le indicazioni AB, Ab, aB, ab, che posseggono solamente caratteri costanti e non variano più nelle generazioni successive. Ognuna di queste forme è rappresentata in media 33 volte. Il secondo gruppo comprende le forme ABb, aBb, AaB, Aab; queste sono costanti in una caratteristica e ibride in un'altra e variano nelle generazioni seguenti solamente con riferimento alla caratteristica ibrida. Ognuna di esse appare in media 65 volte. La forma AaBb appare 138 volte, essa è ibrida in entrambe le caratteristiche e si comporta nello stesso modo come gli ibridi dai quali deriva.

Se si confronta il numero e la frequenza con cui si presentano le forme di questi gruppi, non si possono non riconoscere i rapporti medi di 1:2:4. Le cifre 33,65, 138 danno valori abbastanza approssimativi alla proporzione di 33:66:132.

La progressione consiste quindi di 9 membri. 4 di questi vi appaiono una volta, e sono costanti in entrambi i caratteri, le forme AB, ab rassomigliano alle varietà primordiali, le altre due rappresentano le combinazioni costanti ancora possibili tra i caratteri uniti A,a,B,b. 4 membri appaiono due volte ciascuno e sono costanti in una caratteristica e ibridi nell'altra. I discendenti degli ibridi, se in essi sono uniti due caratteri differenti, si sviluppano quindi secondo l'espressione:

erfüllt, wenn dieselben zusammengestellt sind geordnet werden:

38 Pflanzen mit der Lagerung AB.	
35 " " "	Ab.
28 " " "	aB.
30 " " "	ab.
65 " " "	ABb.
68 " " "	aBb.
60 " " "	AaB.
67 " " "	Aab.
138 " " "	AaBb.

Trimmstücke Samen haben sich in 3 wesentlich verschiedene Abschnitte zerlegen. Die erste umfasst jene mit der Lagerung AB, Ab, aB, ab, sie besitzen nur bestimmte Merkmale und werden sich in den nächsten Operationen nicht mehr. Jede dieser Samen ist einseitig, hat 33 mal vorkommt. Die zweite Gruppe umfasst die Samen ABb, aBb, AaB, Aab; diese sind in einem Merkmal konstant, in dem anderen hybrid, und zwischen in den nächsten Operationen nur hinsichtlich der hybriden Merkmale. Jede dieser repräsentiert ein einseitiges 66 mal. Der Samen AaBb kommt 138 mal vor, ist in beiden Merkmalen hybrid und erfüllt sich genau so, wie die Hybride, von der sie abstammt.

Man sieht nun die Anzahl, in welcher die Samen dieser Abschnitte zu kommen, so hat die einseitige Anzahlverhältnisse 1:2:4 nicht zu verwechseln. Die Zahlen 33, 66, 138 geben ganz genügende Anweisungswerte zu die Verhältnisse 33, 66, 132.

Die Entwicklungsbasis besteht aus 9 Operationen. 4 davon kommen in derselben je einmal vor und sind in beiden Merkmalen konstant; die Samen AB, ab gleichen den Konstanten, die beiden anderen stellen die verbleibenden vier möglichen Kombinationen zwischen den konstanten Merkmalen A, a, B, b vor. Vier Operationen kommen je 8 je einmal vor und sind in einem Merkmal konstant, in dem anderen hybrid. Eine Operation tritt viermal auf und ist in beiden Merkmalen hybrid. Dieser entwickeln sich die Nachkommen der Hybriden, wenn in derselben gleichermaßen verschiedene Merkmale vorhanden sind, nach dem Schema:

$$AB + Ab + aB + ab + 2ABb + 2aBb + 2AaB + 2Aab + 4AaBb$$

Tale progressione è indubbiamente un sistema di combinazione dove le due progressioni per i caratteri A e a, B e b sono unite. A seconda dei loro membri si ottengono tutti i membri della progressione combinando le espressioni:

$$A + 2Aa + a$$

$$B + 2Bb + b$$

Secondo esperimento:

ABC pianta femminile	abc pianta del polline
A forma rotonda	a forma angolosa
B albume giallo	b albume verde
C follicolo grigio-marrone	c follicolo bianco

Questo esperimento venne condotto in maniera simile al precedente. Tra tutti gli esperimenti era quello che richiedeva più tempo e più fatica. Di 24 ibridi si ebbero complessivamente 687 semi, che erano tutti punteggiati, di colore grigio-marrone o grigio-verde, rotondi o angolosi. 639 ne davano frutti nell'anno seguente e come misero in evidenza gli ulteriori studi, vi si trovarono:

8 piante ABC	22 piante ABCc	45 piante ABbCc
14 » ABc	17 » AbCc	36 » aBbCc
9 » AbC	25 » aBCc	38 » AaBCc
11 » Abc	20 » abCc	40 » AabCc
8 » aBC	15 » ABbC	49 » AaBbC
10 » aBc	18 » ABbc	48 » AaBbc
10 » abC	19 » aBbC	
7 » abc	24 » aBbc	
	14 » AaBC	78 » AaBbCc
	18 » AaBc	
	20 » AabC	
	16 » Aabc	

La serie comprende 27 membri, di cui 8 sono costanti in tutte le caratteristiche e ognuno appare in media 10 volte; 12 sono costanti in 2 caratteri, e nel terzo sono ibridi, ognuno appare

$$AB + Ab + aB + ab + 2ABb + 2aBb + 2AaB + 2Aab + 4AaBb /$$

Diese Entwicklungsbasis ist äquivalent einer Kombinationenbasis, in welcher die beiden Entwicklungsbasen für die Merkmale A und a, B und b gleichwertig vorhanden sind. Man erhält die Glieder der Basis vollständig durch die Kombination der Glieder:

$$A + 2Aa + a$$

$$B + 2Bb + b$$

2. Zweiter Versuch: ABC Kumpflanze
A. Spätkorn weiß
B. Altkorn gelb
C. Pfale grünlich

abc Kumpflanze
a. Spätkorn weiß
b. Altkorn gelb
c. Pfale weiß

Dieser Versuch wurde in ganz ähnlicher Weise wie der vorhergehende durchgeführt, es wurde aber ^{zusätzliche} die Farbe der Pflanze berücksichtigt. Von 24 Hybriden wurden im Frühjahr 1887 Samen erhalten, welche sammentreu pflanzte, grünläufig oder grünläufig geformt, nicht oder wenig waren. Davon kamen im folgenden ^{ersten} 39 Pflanzen zur Samenbildung, nur wie die vorherigen Untersuchungen gezeigt, besaßen sie

8 Pflanzen ABC
14 " ABc
9 " AbC
11 " Abc
8 " aBC
10 " aBc
10 " abC
7 " abc

22 Pflanzen ABCc
17 " AbCc
25 " aBCc
20 " abCc
15 " ABbC
18 " ABbc
19 " aBbC
24 " aBbc
14 " AaBC
18 " AaBc
20 " AabC
16 " Aabc

45 Pflanzen ABbCc
36 " aBbCc
38 " AaBCc
40 " AaBbc
49 " AaBbC
48 " AaBbe

78 Pflanzen AaBbCc

Die Entwicklungsbasis umfasst 27 Glieder. Davon sind 8 in allen Merkmalen konstant und jede kommt durchschnittlich 10 mal vor; 12 sind in zwei Merkmalen konstant, in dem dritten variabel, jede erscheint in

in media 19 volte; 6 sono costanti in una caratteristica e ibridi nelle altre due, ognuno di essi si vede in media 43 volte; una forma appare 78 volte ed essa è ibrida in tutte le caratteristiche. La proporzione di 10:19:43:78 si avvicina tanto alla proporzione di 10:20:40:80 ossia di 1:2:4:8 che quest'ultima senz'altro rappresenta il rapporto giusto.

Lo sviluppo degli ibridi, se le loro varietà differiscono in tre caratteri, avviene quindi secondo l'espressione:

$$\begin{aligned} &ABC + ABc + AbC + Abc + aBC + aBc + abC + abc + 2ABCc + 2AbCc + 2aBCc + \\ &+ 2abCc + 2ABbC + 2ABbc + 2aBbC + 2aBbc + 2AaBC + 2AaBc + 2AabC + \\ &+ 2Aabc + 4ABbCc + 4aBbCc + 4AaBCc + 4AabCc + 4ABbC + 4AaBbc + 8Aa \\ &+ 8AaBbCc. \end{aligned}$$

Anche qui si ha una serie di combinazioni, dove le progressioni per i caratteri A e a, B e b, C e c sono unite tra di loro. Le espressioni:

$$A + 2Aa + a$$

$$B + 2Bb + b$$

$$C + 2Cc + c$$

mettono in risalto tutti i membri della serie. Le combinazioni costanti che vi si riscontrano, corrispondono a tutte le combinazioni possibili tra i caratteri A,B, C,a,b,c; due di essi, ABC e abc sono uguali alle piante primordiali.

Inoltre sono stati eseguiti ancora numerosi esperimenti con un minor numero di piante, nelle quali i caratteri rimanenti erano combinati a due o a tre in forma ibrida; tutte davano press'a poco risultati uguali. Non vi è dubbio, pertanto, che per tutti i caratteri compresi negli esperimenti valga la seguente conclusione: *i discendenti di ibridi, in cui sono riuniti vari caratteri notevolmente differenti, rappresentano i membri di una serie di combinazioni, in cui sono unite le progressioni per ogni carattere. Con ciò è anche dimostrato che il comportamento di due caratteri differenti in unione ibrida è indipendente dalle altre differenze esistenti tra le due piante originali.*

Se n indica il numero delle differenze caratteristiche delle

Drüpfen 19 mal, 6 sind in einem Markmole konstant, in den bei
den anderen 13 mal, 43 mal auf;
eine Baum kommt 78 mal vor und ist in 19 mal in 19 mal in 19 mal
10:20:40:80 oder 1:2:4:8 so unge. daß letzteres eine Zweifels
in aufsteigen 19 mal.

In Entwicklung der Hybriden, wenn das Pflanzensystem in 3 Mark-
malen vorkommt, erfolgt dieses nur auf dem Obenstand:

$$ABC + ABc + AbC + Abc + aBC + aBc + abC + abc + 2ABc + 2AbC + 2aBC + 2abC + \\ 2ABbC + 2ABbc + 2aBbC + 2aBbc + 2AaBC + 2AaBc + 2AabC + 2Aabc + 4ABbC + \\ 4aBbC + 4AaBc + 4AabC + 4AaBbC + 4AaBbc + 8AaBbC.$$

Auf der liegt eine Kombinationsreihe von, in welcher die Entwicklung
sich für die Merkmale A und a, B und b, C und c mit einander
verhört sind. Die Obenstände:

$$A + 2Aa + a$$

$$B + 2Bb + b$$

$$C + 2Cc + c$$

geben sämtliche Glieder der Reihe. Die konstanten Kombinationen,
welche in derselben vorkommen, entsprechen allen Kombinationen,
welche zwischen den Merkmalen A, B, C, a, b, c möglich sind; zwei da-
von, ABC und abc, gehören den beiden Stammesformen.

Obenstande werden nach diesem Experiment, mit einer gewissen
Anzahl Pflanzensystemen durchgeführt, bei welchen die übrigen
Merkmale zu zwei und drei Systemen verordnet werden: alle diese
sind unvollständig gleiche Resultate. Es unterliegt daher keinem
Zweifel, daß für sämtliche in die Reihe aufgenommenen Merk-
male der Satz gültig ist: die Kombinationen der Hybriden,
in welchen mehrere wesentliche vorkommende Merkmale vorkommen,
sind die Glieder einer Kombinationsreihe von, in welchen die
Entwicklungsreihe für je zwei differenzierte Merkmale verordnet
sind. Somit ist zugleich bewiesen, daß das Resultat je zweier
differenzierter Merkmale in hybrider Verbindung unabhängig ist
von den unwesentlichen Merkmalen in den beiden Stammesformen.

Begründet n. der Anzahl der funktionellen Merkmale in den

due piante primordiali, 3^n è il numero dei membri della serie di combinazioni, 4^n il numero degli esemplari che appartengono alla progressione e 2^n il numero delle combinazioni che restano costanti. Così, p. es. la serie, nella quale le varietà primitive differiscono in 4 caratteri, contiene quindi $3^4=81$ membri; $4^4=256$ esemplari e $2^4=16$ forme costanti; oppure, il che è lo stesso, ogni 256 discendenti degli ibridi hanno 81 combinazioni differenti, di cui 16 sono costanti.

Tutte le combinazioni costanti possibili nel *pisum* per mezzo della combinazione dei 7 caratteri tipici suindicati, sono state effettivamente ottenute mediante incroci. Il loro numero risulta da $2^7=128$. Con ciò viene anche data la dimostrazione pratica che i caratteri costanti, che si incontrano nelle varie forme di una famiglia di piante, possono, per via della ripetuta fecondazione artificiale, formare tutte le combinazioni possibili secondo le regole di combinazione.

Gli esperimenti sulla durata della fioritura negli ibridi non sono ancora terminati. Tanto, però, si può già dire che essa si trova quasi in mezzo tra quella della pianta femminile e quella maschile, e che lo sviluppo degli ibridi, relativamente a questo carattere, avviene probabilmente nello stesso modo come per gli altri caratteri. Le forme scelte per gli esperimenti del genere devono differire almeno di 20 giorni nella durata media della loro fioritura; occorre, inoltre, che i semi da piantare vengano tutti immersi nella terra alla stessa profondità per ottenere che germoglino contemporaneamente: è necessario pure che durante tutta la durata della fioritura si tenga conto di sensibili oscillazioni della temperatura e del conseguente parziale acceleramento o ritardo dello schiudersi. Si vede, perciò che questo esperimento deve affrontare varie difficoltà e richiede grande attenzione.

Se cerchiamo di riassumere brevemente i risultati ottenuti, troveremo che quelle caratteristiche differenti che permettono nelle piante in esame una facile e sicura differenziazione, nella combinazione ibrida

seitens Mutterpflanzen, so gibt 3ⁿ die Offenzahl der Kombinationen, 4ⁿ die Anzahl der Individuen, welche in die Reihe fallen, nur 2ⁿ die Zahl der Verbindungen, welche ~~zu~~ ^{zu} Stand bleiben. Es enthält 3 L. die Reihe, wenn der Stammbaum in 4 Merkmalen vorgeordnet ist, $3^4 = 81$ Individuen, $4^4 = 256$ Individuen und $2^4 = 16$ Verbindungen; oder was dasselbe ist, wenn ja 256 Individuen, wenn das Individuum gibt ab 81 vorgeordnete Verbindungen, von denen 16 ~~zu~~ ^{zu} Stand sind.

Alle Verbindungen/Verbindungen, welche bei Person durch Kombination der vorgeordneten 7 charakteristischen Merkmale möglich sind, würden durch mindestens Parierung auf wirklich vorkommende Zahl ist durch 2⁷ = 128 gegeben. Damit ist zugleich der wichtigste Beweis gegeben, daß bekannte Merkmale, welche an vorgeordneten Individuen einer Pflanzengruppe vorkommen, auf den Weg der ^{bestimmten} vorgeordneten Kombination in alle Verbindungen ~~bestehen~~ ^{bestehen}, welche auf den Regeln der Kombination möglich sind.

Nach der Blüthezeit der Individuen sind die Kräfte noch nicht abgepflohen. So viel kann man schon angeben, daß das Befallen fast genau in der Mitte zwischen jener der Pansen- und Pollenschlange liegt, und die Entwicklung der Individuen bezüglich dieser Merkmale vorgeordnet in der nämlichen Weise erfolgt, wie es für die übrigen Merkmale der Fall ist. Die Individuen, welche die Kräfte dieser Art gezeigt werden, müßten in der mittleren Blüthezeit wenigstens um 20 Tage vorgeordnet sein; ferner ist es notwendig, daß die Pansen beim Absterben alle gleich tief in die Erde eingegraben werden, um ein gleichzeitiges Absterben zu erzielen, daß ferner während der ganzen Blüthezeit gleiche Temperatur in der Kammer mit der Individuen steht. Gleichzeitige Befruchtung oder Verjüngung der Individuen fand in Befruchtung vorgeordnet werden. Man sieht, daß dieser Versuch mancherlei Schwierigkeiten zu überwinden hat und ganz Aufmerksamkeit erfordert.

Verfügen wir die gewonnenen Resultate hier zusammenzufassen, so finden wir, daß jene differenzierenden Merkmale, welche an den Pansenpflanzen vorkommen, nicht ohne Weiteres Vererbung zulassen, in Individuen

un comportamento totalmente concordante. I discendenti degli ibridi di due caratteri differenti sono a metà nuovamente ibridi, mentre l'altra metà diventa costante in parti uguali con i caratteri della pianta femminile e di quella maschile. Se in un ibrido, mediante fecondazione, sono uniti più caratteri differenti, i discendenti di quello formano i membri di una serie di combinazioni, in cui sono riunite le progressioni di sviluppo per ogni due caratteri differenti.

La perfetta concordanza mostrata da tutte le caratteristiche esaminate ci permette certamente, e giustifica, la supposizione che un comportamento uguale sia da attribuirsi anche alle altre caratteristiche, che si manifestano nelle piante con minore evidenza, per cui non potevano essere comprese tra gli esperimenti particolareggiati. Un esperimento sugli steli dei fiori di varia lunghezza dava in complesso un risultato abbastanza soddisfacente, sebbene la distinzione e il raggruppamento delle forme non poteva avvenire con quella certezza che è indispensabile per esperimenti corretti.

LE CELLULE GERMINALI DEGLI IBRIDI

I risultati ottenuti dai citati esperimenti diedero il via a ulteriori ricerche, il cui esito sembra adatto a fornire schiarimenti circa la natura delle oosfere e dei pollini degli ibridi. Un importante punto d'appoggio offre nel *pisum* la circostanza che si hanno, tra i discendenti degli ibridi, forme costanti e ciò in tutte le combinazioni dei caratteri uniti. Fin dove giunge l'esperienza, troviamo dappertutto la conferma che i discendenti costanti si formano solamente allorchè le oosfere e il polline fecondante sono uguali; cioè fornite entrambi della disposizione di dar vita a esemplari perfettamente identici; come avviene nella fecondazione normale delle specie pure. Dobbiamo, pertanto, ritenere che anche per la procreazione delle forme costanti

Annäherung ein völlig übereinstimmendes Merkmal beobachtet.
Die Merkmale der Hybriden je zweier verschiedenen Merkmale
sind zur Hälfte einer Hybriden, während die unter Hälfte zu
gleichem Grade mit dem Charakter der Eltern- und Pollenpflanze
konstant sind. Und mehrere verschiedene Merkmale einer Be-
fruchtung in einer Hybride vereinigt, so bilden die Merkmale
derselben ein Glied einer Kombinationsreihe, in welcher die
Schwächbarkeiten für je zwei verschiedene Merkmale vereinigt
sind.

Die vollkommenste Übereinstimmung, welche hinsichtlich der Her-
kunft intrazygotischen Charakters zeigen, erlaubt nicht nur leicht
festigt die Annahme, dass auch ein gleiches Merkmal der
übertragenen Merkmale zukommt, welche weniger leicht zu den
Pflanzen hergeleitet, und stattdessen in der Einzel-Merkmal
nicht aufgefunden werden konnten. Ein Experiment über
Lütfenholz aus verschiedenen Längen gab im Ganzen ein
ziemlich befriedigendes Resultat, obgleich die Unterscheidung
und Trennung der Samen nicht mit ganz derselben Sicherheit
zu Ende, welche für gewisse Merkmale unantastbar ist.

Die Befruchtungs-Zellen der Hybriden

Die Resultate, zu welcher die vorangeführten Messungen führten,
veranlassen weitere Versuche, deren Folge gezeigt zu
sein. Aufschluss über die Befruchtung der Eltern- und Pollen-
zellen zu geben, welche von der Hybridpflanze abstrahiert werden.
Ein wichtiger Aufschlusspunkt bietet bei Fissum der Versuch, dass
unter den Merkmalen der Hybriden konstant kommen können.
Sie sind zwar in allen Kombinationen der verschiedenen
Merkmale. Obwohl die Befruchtung nicht finden wie es überall
bestätigt, dass konstante Merkmalen nur einem gebildet werden
können, wenn die Samenzellen und der befruchtete Pollen gleich-
mäßig. Somit beide mit der Bildung ausgerüstet sind völlig
gleiches Fortwirken zu beladen; wie dies bei der unmerklichen Be-
fruchtung der Samen Stellen der Fall ist. Wie würden es daher
als notwendig erweisen, dass auch bei Befruchtung der konstanten

della pianta ibrida cooperino fattori perfettamente uguali. Siccome le *varie forme* costanti vengono procreate in *una* pianta, anzi in *un* fiore di questa, sembra logica la supposizione che negli ovaï degli ibridi si formino tanti tipi di oosfere (vescicole germinative), e nelle antere tanti tipi di cellule polliniche, quante *forme costanti* di combinazione siano possibili e che queste cellule ovariche e polliniche corrispondano, secondo la loro composizione interna, alle singole forme.

Si può dimostrare, infatti, in via teoretica, che tale tesi sarebbe del tutto sufficiente per spiegare lo sviluppo degli ibridi nelle singole generazioni, se contemporaneamente si potesse presumere che i vari tipi di cellule ovariche e polliniche si formino in media negli ibridi in numero uguale.

Per sottoporre tale ipotesi a un controllo sperimentale si scelsero i seguenti esperimenti: due forme, costantemente differenti nella forma del seme e nel colore dell'albumo, furono combinate per mezzo della fecondazione. Se si indicano nuovamente i vari caratteri con A, B, a, b, era:

AB pianta femminile	ab pianta del polline
A forma rotonda	a forma angolosa
B albumo giallo	b albumo verde

I semi artificialmente fecondati, insieme a vari semi delle due piante originali, vennero coltivati e vennero scelti gli esemplari più robusti per il reciproco incrocio,

Si fecondava:

1. un ibrido con il polline di AB
2. un ibrido con il polline di ab
3. AB con il polline dell'ibrido
4. ab con il polline dell'ibrido.

Per ognuno di questi esperimenti si fecondavano tutti i fiori di 3 piante. Se la supposizione suddetta era giusta, si dovevano sviluppare, negli ibridi, cellule ovariche e polliniche delle forme AB, Ab, aB, ab, e si combinavano:

Wenn an der Hybridpflanze vollkommen gleiche Individuen zu erwarten
sind, die die verschiedenen Charaktere kommen an einer Pflanze, so
in geringer Anzahl stöckelbau ergänzt werden, so findet die Kreuzung folge,
außer, daß in den Stammbäumen der Hybriden so viele die Züchtung
(Stammbäume) mit in der Kreuzung so viele die Züchtung gebildet war.
Der, als Erster Kombination - Versuch möglich ist, mit der die
Züchtung mit Pollenzellen von einem Leibesbaue auf der anderen
Züchtung aufbauen.

Ja das ist leicht auf auf experimentellen Wege zu zeigen, daß die Kreuzung
vollständig übereinstimmt, in der Züchtung der Hybriden in
den anderen Organismen zu erklären, wenn man zugleich von
vielen stärke, daß die verschiedenen Charaktere von dem - mit Pollen-
zellen an der Hybride die Züchtung in gleicher Anzahl gebildet war,
der

Um diese Voraussetzungen auf experimentellen Wege einer Prüfung
zu unterziehen, würden folgende Beispiele vorgeschlagen. Zwei Ver-
suche, welche in der Züchtung der Pflanzen mit in der Züchtung der
Abkürzung der Züchtung zu erklären, würden diese Züchtung
erklären. Warum die verschiedenen Merkmale werden mit A, B, a, b
bezeichnet, so wie:

AB Pflanzengruppe	ab Pollenzellen
A. Größe klein	a Größe klein
B. Abkürzung gelb	b Abkürzung grün

Die künstlich befruchteten Pflanzen würden somit mehrere Pflanzen
des besten Pflanzengruppen angebaut mit denen die künstlichen Pflanz-
gruppen für die verschiedenen Züchtung bestimmt. Züchtung würde:

1. Die Hybride mit dem Pollen von AB.
2. Die Hybride " " ab.
3. AB " " die Hybride.
4. ab " " die Hybride.

Für jeden von diesen 4 Versuchen würden von 3 Pflanzen künstlich
beurteilt. Nur die obige Kreuzung nicht, so würden
sich von der Hybriden Pflanz- und Pollenzellen von der Züchtung
AB, Ab, aB, ab entwickeln, mit ab würden verbunden:

1. le cellule ovariche AB, Ab, aB, ab, con le cellule polliniche AB.
2. le cellule ovariche AB, Ab, aB, ab, con le cellule polliniche ab.
3. le cellule ovariche AB, con le cellule polliniche AB, Ab, aB, ab.
4. le cellule ovariche ab, con le cellule polliniche AB, Ab, aB, ab.

Da ciascuno di questi esperimenti non potevano uscire che le seguenti combinazioni:

1. AB, ABb, AaB, AaBb
2. AaBb, Aab, aBb, ab
3. AB, ABb, AaB, AaBb
4. AaBb, Aab, aBb, ab.

Se, inoltre, le singole forme di cellule ovariche e polliniche vennero prodotte in media nella stessa quantità, era logico che in ciascun esperimento le 4 combinazioni citate dovevano stare in uguale rapporto numerico. Non c'era, invece, da aspettarsi una completa concordanza numerica, giacchè in ogni fecondazione, — anche in quella normale — vi sono cellule ovariche che rimangono iposviluppate e che più tardi si atrofizzano, e perchè perfino alcuni dei semi ben formati, dopo la coltivazione, non arrivano a germogliare. La premessa fatta, inoltre, si limitava al tentativo di raggiungere nella formazione delle varie cellule ovariche e polliniche, il numero uguale, senza che questo dovesse essere raggiunto con precisione matematica in ogni singolo ibrido.

Il *primo* e il *secondo* esperimento seguivano prevalentemente lo scopo di esaminare la natura delle cellule ovariche ibride, mentre il *terzo* e il *quarto* esperimento dovevano decidere sulle cellule polliniche. Come risulta dalle classificazioni suindicate, il primo e il terzo esperimento, nonchè il secondo e il quarto, dovevano dare combinazioni perfettamente identiche, e già nel secondo anno si avrebbe dovuto vedere in parte il successo nella forma e nella colorazione dei semi artificialmente fecondati. Nel primo e nel terzo esperimento i caratteri dominanti di forma e di colore, A e B, compaiono in ogni combinazione, e cioè in parte in forma costante, in parte in unione ibrida con i caratteri recessivi, a e b, per cui a tutti i semi devono imprimere la loro caratteristica. Perciò, se la premessa era giusta, tutti i semi dovevano apparire rotondi e gialli. Nel secondo e nel quarto esperimento, invece, una

- | | | | | |
|----|-----------------|------------------------------|------------------------|-------------------|
| 1. | die Eizenzellen | $\frac{1}{2} AB, Ab, aB, ab$ | nicht die Pollenzellen | AB |
| 2. | " | AB, Ab, aB, ab | " | ab |
| 3. | " | AB | " | AB, aAb, aB, ab |
| 4. | " | ab | " | AB, Ab, aB, ab |

Aus jedem von diesen Kreuzen konnten dann nur folgende Summen herausgehen:

1. $AB, ABb, AaB, AaBb$
2. $AaBb, Aab, aBb, ab$
3. $AB, ABb, AaB, AaBb$
4. $AaBb, Aab, aBb, ab$

Wären genau die einzelnen Summen der Eiz- und Pollenzellen aus der Hybrid Kreuzung in gleicher Anzahl gebildet, so müßte bei jedem Kreuz die angeführten 4 Kombinationen in gleicher Anzahl vorkommen. Eine vollkommenste Überausbreitung der Färbungseigenschaften war indessen nicht zu erreichen, da bei jeder Kreuzung, nicht bei der normalen, einzelne Eizenzellen unentwickelt blieben oder später verkümmerten, und selbst wenn aus der gut entwickelten Pflanze nach dem Anbau nicht zum Bienen gelangen konnte, beschränkt sich die gesamte Ausbreitung darauf, daß bei der Bildung der nachfolgenden Eiz- und Pollenzellen die gleiche Anzahl vorkommt, ohne daß dies an jeder einzelnen Hybrid mit unterschiedlicher Genauigkeit erreicht werden könnte.

Der erste und zweite Kreuz fuhren vorzüglich über die Frucht, die bei der Befruchtung der Eizenzellen zu finden, so wie der dritte und vierte Kreuz über die Pollenzellen zu auffinden sollte. Da mit der obigen Zusammenstellung herausgeht müßte der erste und 3. dritte Kreuz, aber so der zweite und vierte ganz gleiche Kombination zu haben, nicht sollte das Ergebnis sein im ersten Kreuz. In der ersten und zweiten Kreuzung der Frucht befürchteten Pflanze teilweise vorkommen. Bei dem ersten und zweiten Kreuz kommen die kombinierten Merkmale des ersten und zweiten A und B in jeder Kombination vor, und zwar zum Teil konstant, zum Teil in hybrider Kombination mit den vererbten Eigenschaften A und B, welche bei der Befruchtung der Eizenzellen aufgefunden werden. Alle Pflanze sollten diese, wenn die Ausbreitung eine gewisse war, nicht nur ganz vorkommen. Bei dem zweiten und vierten Kreuz hingegen ist nur

combinazione è ibrida nella forma e nel colore, per cui i semi sono rotondi e gialli; un'altra è ibrida nella forma e costante nel carattere recessivo del colore, per cui i semi sono rotondi e gialli; la terza è costante nel carattere recessivo della forma e ibrida nel colore, per cui i semi sono angolosi e gialli; la quarta è costante in tutti i caratteri recessivi, per cui i semi sono angolosi e verdi. In questi due esperimenti c'erano da aspettarsi quindi 4 tipi di semi, cioè: rotondi gialli, rotondi verdi, angolosi gialli, angolosi verdi.

Il raccolto corrispose perfettamente alle esigenze formulate. Si ottennero nel

1. esperimento 98 semi esclusivamente rotondi gialli.
3. esperimento 94 semi esclusivamente rotondi gialli.
2. esperimento 31 semi rotondi gialli, 26 rotondi verdi, 27 angolosi gialli, 26 angolosi verdi.
4. esperimento 24 semi rotondi gialli, 25 rotondi verdi, 22 angolosi gialli, 27 angolosi verdi.

Non vi fu quasi più dubbio di un esito favorevole. La prossima generazione avrebbe dovuto portare la decisione definitiva. Nell'anno seguente, dei semi coltivati del primo esperimento, 90 piante ebbero frutti, del terzo esperimento 87; di questi avevano nel

1. esperimento	3. esperimento	
20	25	semi rotondi gialli AB
23	19	semi rotondi gialli e verdi ABb
25	22	semi rotondi e angolosi gialli AaB
22	21	semi rotondi e angolosi, verdi e gialli AaBb

Nel secondo e nel quarto esperimento i semi gialli rotondi davano piante con semi rotondi e angolosi, gialli e verdi AaBb

Dai semi rotondi verdi si ottennero piante con semi verdi rotondi e angolosi Aab

I semi angolosi gialli davano piante con semi gialli e verdi aBb

Dai semi gialli angolosi si coltivavano piante che nuovamente non avevano altro che semi angolosi verdi ab

Sebbene anche in questi due esperimenti alcuni semi non germinassero, non avvenne alcun cambiamento nei numeri già ottenuti l'anno precedente, perchè ogni tipo di seme diede piante che relativamente ai semi erano uguali tra di loro e differenti dalle altre. Si ebbero perciò:

Vertheilung sichtbar im Apfelballe und fuchs, dieser sind die Pflanze nicht
 nicht gelb; eine andere ist sichtbar im Apfelballe und fuchs und in dem
 angestrichen Merkmale der Fuchs, dieser die Pflanze nicht nicht grün,
 die zweite ist fuchs und in dem angestrichen Merkmale der Apfelballe nicht fuchs
 in dem Fuchs, dieser die Pflanze fuchs nicht gelb; die dritte ist fuchs
 in beiden angestrichen Merkmalen, dieser die Pflanze fuchs nicht grün.
 Die Stängel beiden Kropfen waren dieser viermal Pflanze zu er-
 zeugen, nämlich nicht gelb, nicht grün, fuchs gelb, fuchs
 grün.

Der fuchs auf den gehaltenen Apfelballe vollkommene fuchs
 erhalten bei dem 1 Kropfen 98 nicht fuchs nicht gelb Pflanze

3 Kropfen 94 " " "

2 Kropfen 31 nicht gelb, 26 nicht grün, 27 fuchs gelb, 26 fuchs grüne Pflanze.

4 Kropfen 24 " " 25 " " 22 " " 27 " "

Au einem günstigen Erfolg nur von einem mehr zu erwarten, die
 nicht fuchs Pflanze nicht die nicht fuchs fuchs fuchs. Von
 der ungeschützten Pflanze kann man folgenden fuchs bei der ersten
 Kropfen 90, bei der zweiten 87 Pflanze zur fuchs fuchs; von diesen
 beifügen bei dem 8. Kropfen

1. Kropfen

2. Kropfen

20	25	nicht gelb Pflanze - - - - -	AB
23	19	nicht gelb und grüne P. - - - - -	ABb
25	22	nicht und fuchs gelb P. - - - - -	AaB
22	21	nicht und fuchs, gelb und grüne P. - - - - -	AaBb

Bei den zweiten und vierten Kropfen geben die nicht gelben Pflanze
 Pflanze mit nicht und fuchs gelb und grüne Pflanze - - - - - AaBb.

Von den nicht grünen Pflanze wurden Pflanze erhalten mit
 nicht und fuchs grüne Pflanze - - - - - Aab.

Der fuchs gelben Pflanze geben Pflanze mit fuchs
 gelb und grüne Pflanze - - - - - aBb.

Ob die fuchs grüne Pflanze wurden Pflanze z.

geben, die nicht nicht fuchs grüne Pflanze beifügen - - - - - ab

Obwohl auf die fuchs beiden Kropfen einige Pflanze nicht fuchs,
 wurde dadurch in den fuchs im fuchs fuchs fuchs fuchs fuchs
 fuchs nicht grüne Pflanze, die jede Pflanze fuchs fuchs
 die in fuchs auf die Pflanze nicht fuchs gleich nicht die nicht
 fuchs fuchs. Es beifügen daher:

2. *esperimento* 4. *esperimento*

31	24	semi di piante dalla forma AaBb
26	25	semi di piante dalla forma Aab
27	22	semi di piante dalla forma ABb
26	27	semi di piante dalla forma ab.

In tutti gli esperimenti, perciò, comparivano tutte le forme richieste dalle ipotesi formulate, e cioè in numero press'a poco uguale.

In un'altra prova venivano compresi negli esperimenti i caratteri del *colore dei fiori e della lunghezza dell'asse* e la scelta venne fatta in modo che, qualora la supposizione suddetta fosse precisa, nel terzo anno dell'esperimento ogni carattere doveva comparire nella *metà* di tutte le piante. Le sigle A, B, a, b siano di nuovo indicazione dei vari caratteri

A fiori rosso viola	a fiori bianchi
B asse lungo	b asse corto

La forma Ab venne fecondata con ab, da cui riuscì l'ibrido Aab. Inoltre si fecondava aB pure con ab, da cui l'ibrido aBb. Nel secondo anno, per l'ulteriore fecondazione, si adoperava l'ibrido Aab come pianta che dava il seme e aBb come pianta che dava il polline.

Pianta femminile: Aab	pianta del polline: ABb
possibili oosfere: Ab, ab	cellule polliniche: aB, ab.

Dalla fecondazione tra oosfere e le cellule polliniche possibili dovevano risultare quattro combinazioni e cioè:

$$AaBb + aBb + Aab + ab$$

Ne risulta che, secondo le suddette premesse, nel terzo anno dell'esperimento la

<i>metà</i> di tutte le piante doveva avere i fiori rosso viola (Aa)	membri: 1.3
» di tutte le piante doveva avere i fiori bianchi (a)	» 2.4
<i>metà</i> asse lungo (Bb)	» 1.2
» asse corto (b)	» 3.4

Dalle 45 fecondazioni del secondo anno si ottenevano 187 semi, di cui nel terzo anno 166 piante arrivarono all'infiorescenza. I singoli membri vi apparivano nel numero seguente:

2. Korb	4. Korb		
31	24	Pflanzen Samen von Lee Baum	AaBb.
26	25	" " "	Aab.
27	22	" " "	aBb.
26	27	" " "	ab.

Das obere Korbchen enthalten daher fünfzig Samen, welche die gewöhnliche Mannüßpflanze vorkommt, und zwar in ungefähr gleicher Anzahl.

Die untere Korbchen sollte die Merkmale der Leuchte haben, und die Merkmale in die Korbchen zusammen mit der Leuchte so geteilt werden, daß im dritten Korbchen nur die Merkmale der Leuchte für die Pflanze hervortreten müßte, falls die obige Annahme ihre Richtigkeit hat. A.B.a.b Samen werden zur Bestimmung des vorkommenden Merkmals

A Leuchte vorkommt a Leuchte nicht.

AB lang. b kurz

Die Samen Ab werden befruchtet mit ab, woraus die Hybride Aab hervorgeht. Samen aB werden befruchtet mit ab, woraus die Hybride aBb hervorgeht. Im zweiten Korbchen sollte für die weitere Befruchtung die Hybride Aab als Pflanzensamen, die Hybride aBb als Pollensamen verwendet werden.

Pflanzensamen: Aab. Pollensamen: aBb.

Mögliche Kreuzungen: Ab, ab. Pollenzellen: aB, ab.

Daß der Befruchtung zwischen den möglichen Pflanzensamen und Pollenzellen müßten 4 Kreuzungen hervorgehen, nämlich:

AaBb + aBb + Aab + ab.

Daraus wird ersichtlich, daß aus obigen Mannüßpflanze nur die Merkmale der Leuchte aus der Pflanze hervorgehen.

Die Leuchte vorkommt vollen Leuchte haben sollte (Aa) - - - - - Ergebnis: 1.3

" vollen Leuchte (a) - - - - - " 2.4

die Leuchte nur kurz (Bb) - - - - - " 1.2

" kurz (b) - - - - - " 3.4

Daß 45 Befruchtungen der zweiten Pflanze müßten 187 Samen ergeben, wovon im dritten Korbchen 166 Pflanzen zur Leuchte gehören. Daraus erhellen die einzelnen Charaktere im folgenden Augenblick:

<i>membro</i>	<i>colore dei fiori</i>	<i>Asse</i>	
1	viola-rosso	lungo	47 volte
2	bianco	lungo	40 volte
3	viola-rosso	corto	38 volte
4	bianco	corto	41 volte

Perciò il colore rosso-viola (Aa) dei fiori si verificava in 85 piante.

- » il colore bianco (a) dei fiori si verificava in 81 piante.
- » l'asse lungo (Bb) dei fiori si verificava in 87 piante.
- » l'asse corto (b) dei fiori si verificava in 79 piante.

La tesi enunciata viene sufficientemente confermata anche da questo esperimento. Per i caratteri relativi *alla forma, al colore del baccello e alla posizione dei fiori* furono effettuati pure esperimenti in misura ridotta e ottenuti risultati completamente concordanti. Tutte le combinazioni possibili dall'unione dei vari caratteri comparivano puntualmente e in numero press'a poco uguale.

È pertanto giustificata anche per via sperimentale l'ipotesi *che gli ibridi dei piselli formano cellule ovariche e polliniche che, nella loro natura, corrispondono in numero uguale a tutte le forme costanti risultanti dalla combinazione dei caratteri uniti per mezzo della fecondazione.*

La diversità delle forme tra i discendenti degli ibridi, nonché i rapporti numerici in cui questi si riscontrano, trovano nella regola testè enunciata sufficiente spiegazione. La serie progressiva di *due caratteri differenti* offre il caso più semplice. Tale serie, come è noto, si definisce per mezzo dell'espressione: $A+2Aa+a$, dove A e a indicano le forme con caratteri costantemente differenti e Aa la forma ibrida di entrambi. Essa contiene tra tre membri differenti 4 individui. Nella formazione di questi le cellule polliniche e ovariche della forma A e a in media parteciperanno alla fecondazione in parti uguali, perciò ogni forma dei 4 individui si manifesterà due volte. Partecipano, pertanto, alla fecondazione:

le cellule polliniche: $A+A+a+a$

le cellule ovariche: $A+A+a+a$

<u>Flora</u>	<u>Blüthenfarbe</u>	<u>Stg.</u>	
1	violett-weiß	lang	- - - - 47 mm
2	weiß	lang	- - - - 40 "
3	violett-weiß	lang	- - - - 38 "
4	weiß	lang	- - - - 41 "

Es kam daher das violett-weiße Blütenfarbende (Aa) zu 85 Pflanzen vor
 die weiße " (a) " 81 " "
 die Färbung Aa (Bb) " 87 "
 die Länge " (b) " 79 "

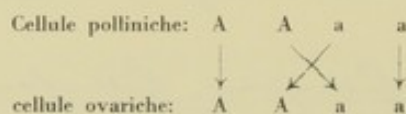
Die aufgestellte Ansicht findet sich in diesem Kopfe eine neue
 interessante Bestätigung.

Die die Merkmale der Blütenform, Blütenfarbe und Blütenstellung
 sondern ebenfalls Merkmale im Stamme ausgebildet und ganz gleich
 ständige Resultate liefern. Alle Beobachtungen, welche sich auf
 die Vereinigung der verschiedenen Merkmale möglichst hinziehen,
 bestätigen zureichend und in vorzüglicher Klarheit.

Es ist daher auf experimentellem Wege die Aussage gemacht,
 dass die Farben-gebundenen Stamm- und Pollenzellen bilden,
 welche ganz verschiedenartig auf in gleicher Anzahl aller Konstanten
 kommen aufzufassen, welche aus der Kombination der Stamme
 hervorgehen. Merkmale der Stamme.

Die Nachforschungen der Stamme unter den Merkmalen der Hybride
 der, sowie die Zusammenhänge, in welchen dieselben beobachtet
 werden, finden in dem oben erwähnten Satze eine interessante
 Erklärung. Das einflussreiche Teil bildet die Entwicklungsreihe
 für je zwei differenzierte Merkmale. Diese Reihe ist bekanntlich
 durch den Ausdruck: $A + 2Aa + a$ bezeichnet, wobei A und a die
 Stamme mit den konstant differenzierten Merkmalen und Aa die
 Hybrid-Formen bezeichnen. Die Reihe unter 3 verschiedenen
 Flörten 4 Individuen. Bei der Bildung derselben werden Pollen-
 und Samenzellen aus der Stamme A und a durchschnittlich zu gleichen
 Teilen in die Befruchtung treten, daher jede Stamme zweimal,
 die 4 Individuen gebildet werden. Es lassen sich dann in der
 Befruchtung Teil der Pollenzellen: $A + A + a + a$
 die Samenzellen: $A + A + a + a$

Dipende in tutto dal caso, quale dei due tipi di polline si unisce con ogni singola cellula ovarica. Tuttavia, secondo la regola della probabilità, nella media di molti casi avverrà sempre che ogni forma di polline A e a si unirà con uguale frequenza con ciascuna delle forme A e a di cellule ovariche. L'una delle due cellule polliniche A , nella fecondazione, capiterà insieme con la cellula ovarica A e l'altra con la cellula ovarica a , e, nello stesso modo, una cellula pollinica a sarà combinata all'oosfera A , l'altra con a .



Il risultato della fecondazione si rende chiaro, se si mettono le definizioni per le cellule ovariche e polliniche unite in forma di frazione, e cioè per le cellule polliniche sopra e per quelle ovariche sotto la linea di frazione. Nel caso presente si ottiene:

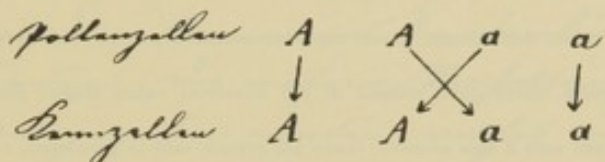
$$\frac{A}{A} + \frac{A}{a} + \frac{a}{A} + \frac{a}{a}$$

Nel primo e nel quarto membro, oosfere e cellule polliniche sono uguali, perciò i prodotti delle loro unioni devono essere costanti, cioè A e a . Nel secondo e nel terzo membro, invece, si ha nuovamente un'unione dei due caratteri differenti primordiali, per cui anche le forme, che provengono da queste fecondazioni, sono completamente identiche agli ibridi, dai quali derivano. *Avviene quindi una ibridizzazione ripetuta.* Di ciò si spiega il fenomeno sorprendente che gli ibridi sono in grado di procreare, oltre alle due forme primordiali, anche discendenti che a essi somigliano. $\frac{A}{a}$ e $\frac{a}{A}$ danno entrambe la stessa combinazione Aa , poichè, come già prima menzionato, non importa per l'esito della fecondazione, quale delle due caratteristiche appartenga ai pollini e quale alle oosfere. Perciò è

$$\frac{A}{A} + \frac{A}{a} + \frac{a}{A} + \frac{a}{a} = A + 2Aa + a.$$

Tale è il decorso *medio* nell'autofecondazione degli ibridi, se in essi si uniscono due caratteri differenti. Nei singoli fiori e nelle singole piante,

Es bleibt ganz dem Zufalle überlassen, welche von den beiden Pollenzellen sich mit jeder einzelnen Eizenzelle verbindet. Gewissen ist es nach den Regeln der Wahrscheinlichkeit im Durchschnitt vielen Fällen immer geschehen, daß sich jede Pollenzelle A und a gleich oft mit jeder Eizenzelle A und a vereinigt; es wird daher eine von den beiden Pollenzellen A mit einer Eizenzelle A, die andere mit einer Eizenzelle a bei der Befruchtung zusammenzutreffen, und eben so eine Pollenzelle a mit einer Eizenzelle A, die andere mit a zusammenzutreffen.



Das Ergebnis der Befruchtung läßt sich deutlich auffaßlich machen, daß die Befruchtungen für die verbundenen Eiz- und Pollenzellen in Eizenzellen eingesetzt werden, und zwar für die Pollenzellen über, für die Eizenzellen unter dem Kreuz. Man erhält in dem folgenden die Stelle:

$$\frac{A}{A} + \frac{A}{a} + \frac{a}{A} + \frac{a}{a}$$

Bei dem ersten und zweiten Gliede sind Eiz- und Pollenzellen gleichartig, daher müssen die Potenzen ihrer Verbindung bestimmt sein, nämlich A und a; bei dem dritten und vierten hingegen erfolgt abwechselnd eine Verknüpfung der beiden differenzierenden Eiz- und Pollenzellen, daher muß die Befruchtung zweifach geschehen, wie man mit der Hybride, von welcher sie abstammen, ganz identisch sind. Es findet statt eine wiederholte Hybridebildung statt. Daraus resultiert sich der vollständige Befruchtung.

Daß die Hybriden im Reine sind, zeigt den beiden Eizenzellen nach dem Aufkommen zu erkennen, die ihnen selbst gleich sind. $\frac{A}{A}$ und $\frac{a}{a}$ geben beide dieselbe Verbindung Aa, d. h. wie oben schon bemerkt, eingesetzt würde, für den Erfolg der Befruchtung einen Unterschied macht, welche von den beiden Eizenzellen der Pollenzellen Eizenzelle eingesetzt. Es ist daher $\frac{A}{A} + \frac{A}{a} + \frac{a}{A} + \frac{a}{a} = A + 2Aa + a$.

Es ergibt sich das mittlere Merkmal bei der Teilbefruchtung der Hybriden, wenn in denselben zwei verschiedene Merkmale vorhanden sind. In einzelnen Blüthen sind an einzelnen Pflanzen

tuttavia, il rapporto, in cui si trovano le forme della serie, possono subire delle irregolarità rilevanti. A prescindere dal fatto che il numero dei due tipi di oosfere nell'ovaio è da supporre uguale soltanto in media, dipende completamente dal caso quale dei due tipi di polline entra in fecondazione con ciascuna oosfera. Necessariamente, perciò, i valori singoli sono soggetti a oscillazioni e vi capitano persino i casi estremi, come si è accennato prima con gli esperimenti sulla configurazione del seme e sul colore dell'album. I veri rapporti numerici possono risultare solamente dalla media tratta dalla somma di più numerosi valori singoli possibili: quanto più grande sarà il loro numero, tanto più grande sarà la precisione, con cui si riesce a eliminare il puro caso.

La progressione per gli ibridi, in cui sono uniti *due tipi di caratteri differenti*, comprende 9 forme differenti tra 16 individui, e cioè: $AB + Ab + aB + ab + 2ABb + 2aBb + 2AaB + 2Aab + 4AaBb$. Tra i vari caratteri delle piante originali A, a e B, b sono possibili 4 combinazioni costanti, perciò anche l'ibrido genera le quattro forme corrispondenti di oosfere e cellule polliniche: AB, Ab, aB, ab , e ciascuna di queste entrerà in fecondazione quattro volte in media, poichè nella serie sono contenuti 16 individui. Partecipano quindi nella fecondazione le cellule polliniche: $AB + AB + AB + AB + Ab + Ab + Ab + Ab + aB + aB + aB + aB + ab + ab + ab + ab$, e le oosfere: $AB + AB + AB + AB + Ab + Ab + Ab + Ab + aB + aB + aB + aB + ab + ab + ab + ab$.

Nel decorso medio della fecondazione, ogni tipo di polline si unisce con uguale frequenza a ciascun tipo di oosfera, per cui ciascuna delle 4 cellule polliniche AB si unirà una volta con uno dei tipi di oosfere AB, Ab, aB, ab . Nello stesso modo avviene l'unione delle altre cellule polliniche dai tipi Ab, aB, ab con tutte le altre oosfere. Si ottiene quindi:

$$\frac{AB}{AB} + \frac{AB}{Ab} + \frac{AB}{aB} + \frac{AB}{ab} + \frac{Ab}{AB} + \frac{Ab}{Ab} + \frac{Ab}{aB} + \frac{Ab}{ab} + \frac{aB}{AB} + \frac{aB}{Ab} + \frac{aB}{aB} + \frac{aB}{ab} + \frac{ab}{AB} + \frac{ab}{Ab} + \frac{ab}{aB} + \frac{ab}{ab} + \frac{ab}{aB} + \frac{ab}{ab}, \text{ diventa}$$

$$AB + ABb + AaB + AaBb + ABb + Ab + AaBb + Aab + AaBb + aB + aBb + AaBb + AaB + ABb + ab + AB + Ab + aB + ab + 2ABb + 2aBb + 2AaB + 2Aab + 4AaBb.$$

kann jedoch das Messverhältnis, in welchem die Samen des Reife gebildet werden, nicht unabhängig voneinander sein. Abgesehen davon, daß das Konflikt der Organe, in welchem bei der Bildung im Längsschnitt vorkommen, nur im Längsschnitt als gleichartig angenommen werden kann, bleibt es ganz dem Zufall überlassen, welche von den beiden Pollenarten in jedem einzelnen Falle die Befruchtung vollzieht. Deshalb müssen die Einzelwerte notwendig Differenzierungen unterliegen, und es wird selbst wenn es möglich, wie sie häufig bei den Kreuzungen über die Befruchtung der Pollen mit der Befruchtung des Stäubchens angegeben werden die meisten Konfliktverhältnisse zu berücksichtigen das Mittel gegeben werden, welches aus den Differenzen möglichst vieler Einzelwerte gezogen wird; je größer aber diese Anzahl, desto geringer wird das bloß Zufällige eliminiert.

Die Entwicklungstheorie für Hybriden, in denen zwei oder drei Differenzen der Merkmale vorhanden sind, erfüllt unter 16 Funktionen 9 verschiedene Summen, nämlich: $AB + Ab + aB + ab + 2ABb + 2aBb + 2AaB + 2Aab + 4AaBb$. Zwischen den verschiedenen Merkmalen der Kreuzungen zu A, a und B, b sind 4 verschiedene Kombinationen möglich, daher zu jedem einer der Hybriden die entsprechenden 4 Samen von Pollen- und Stäubzellen: AB, Ab, aB, ab , und jede davon wird im Längsschnitt 4-mal in Befruchtung treten, da in der Reife 16 Funktionen aufstellen sind. Daher nehmen an der Befruchtung teil die Pollenzellen: $AB + AB + AB + AB + Ab + Ab + Ab + Ab + aB + aB + aB + aB + ab + ab + ab + ab$.
 Stäubzellen: $AB + AB + AB + AB + Ab + Ab + Ab + Ab + aB + aB + aB + aB + ab + ab + ab + ab$

Im mittleren Verhältnis der Befruchtung nähert sich jedes Pollenpaar gleich oft mit jeder Stäubzellensumme, daher geben nur die 4 Pollenzellen AB einmal mit einer von den Stäubzellen AB, Ab, aB, ab . Daher so erfolgt die Kreuzung der übrigen Pollenzellen von den Summen Ab, aB, ab mit allen übrigen Stäubzellen. Man erhält demnach:

$$\frac{AB + AB + AB + AB + Ab + Ab + Ab + Ab + aB + aB + aB + aB + ab + ab + ab + ab}{AB \quad Ab \quad aB \quad ab \quad AB \quad Ab \quad aB \quad ab \quad AB \quad Ab \quad aB \quad ab \quad AB \quad Ab \quad aB \quad ab}, \text{ von}$$

$$AB + ABb + AaB + AaBb + ABb + Ab + AaBb + Aab + AaB + AaBb + aB + aBb + AaBb + Aab + aBb + ab$$

$$AB + Ab + aB + ab + 2ABb + 2aBb + 2AaB + 2Aab + 4AaBb$$

In modo analogo si spiega la progressione degli ibridi, se in essi sono uniti *tre gruppi di caratteri differenti*. L'ibrido forma 8 tipi differenti di oosfere e di pollin-ABC, ABe, AbC, Abc, ABC, aBe, abc, e ogni tipi di polline poi si unisce in media una volta con ogni singola forma di oosfera.

La legge della combinazione e dei caratteri differenti, in base alla quale avviene lo sviluppo degli ibridi, trova quindi *fondamento e spiegazione* nella tesi dimostrata che gli ibridi generano cellule ovariche e cellule polliniche, che in pari numero corrispondono a tutte le forme costanti risultanti dalla combinazione delle caratteristiche unite mediante fecondazione.

ESPERIMENTI SUGLI IBRIDI DI ALTRE SPECIE DI PIANTE

Sarà il compito di ulteriori esperimenti scoprire se la legge di sviluppo riscontrata per il *pisum* abbia valore anche per gli ibridi di altre piante. In tal senso sono stati iniziati recentemente numerosi esperimenti. Sono portati a termine due esperimenti meno estesi che vorrei menzionare qui, con alcune specie di *phaseolus*.

Un esperimento con *phaseolus vulgaris* e con *phaseolus nanus* L. diede un risultato perfettamente concordante. *Phaseolus nanus*, oltre all'asse piccolissimo, aveva il baccello verde semplicemente arcuato, il *phaseolus vulgaris*, invece, aveva l'asse alto 10'-12', colore giallo e, al tempo della maturità, i baccelli avvallati. I rapporti numerici, in cui le varie forme comparivano nelle singole generazioni, erano gli stessi come nel *pisum*. Anche lo sviluppo delle combinazioni costanti avveniva secondo la legge della semplice combinazione dei caratteri, proprio come per il *pisum*. Si ottenevano:

In young isolierter Maize erblüht sich ein Entwicklungsweise der Hybriden, wenn in denselben stärker differenzierte Merkmale vorhanden sind. Die Hybride bildet 8 verschiedene Sorten von Korn- und Pollenzellen: ABC, ABc, AbC, Abc, aBC, aBc, abC, abc, und jede Pollenform vereinigt sich wieder stückweise mit jeder Samenzelle.

Das Gesetz der Kombination der differenzierten Merkmale, nach welchem die Entwicklung der Hybriden erfolgt, findet stammes seine Erklärung und Geltung in dem erwiesenen Satze, daß die Hybriden Korn- und Pollenzellen erzeugen, welche in gleicher Anzahl aller ^{Samenzellen} Sammen aufspalten, die aus der Kombination der stückweise vereinigten Merkmale hervorgehen.

Versuche über die Hybriden anderer Pflanzenarten

Es wird die Aufgabe unserer Hybriden (Kreuzung) sein, zu ermitteln, ob das für Pisum gefundene Entwicklungsgesetz auch bei den Hybriden anderer Pflanzen Geltung habe. Zu diesem Zweck wird die in der letzten Zeit mehrere Kreuze eingeleitet. Beteiligt sind zwei unserer Experimentanten mit Phaseolus-Strahlen, welche für Untersuchung freier liegen.

Ein Versuch mit Phaseolus vulgaris und Phaseolus nanus L. Phaseolus vulgaris hat ein ganz überwiegendes Resultat. Ph. nanus setzt nicht den zu erwartenden Ort eines einflussreichen Hülsen, Ph. vulgaris hingegen eine 10-12' hohe Stange mit gelb gefärbten zu Zeit der Reife eingekerkerten Hülsen. Die Züchtungsversuche in welchen die verschiedenen Samen in dem angegebenen Gewächshaus aufzuehen, waren dieselben wie bei Pisum. Auf die Entwicklung der verschiedenen Kombinationen erfolgte nach dem Gesetz der einfachen Kombination der Merkmale, genau so, wie es bei Pisum der Fall ist. Es müssen anfallen:

Unione costante	Asse	colore del baccello immaturo	forma del baccello maturo
1	lungo	verde	arcuato
2	»	»	avvallato
3	»	giallo	arcuato
4	»	»	avvallato
5	corto	verde	arcuato
6	»	»	avvallato
7	»	giallo	arcuato
8	»	»	avvallato

Il colore verde del baccello, la forma arcuata del baccello e l'asse alto erano, come nel *pisum*, caratteri dominanti.

Un altro esperimento con due specie molto differenti di *phaseolus* ottenne soltanto successo parziale. Da pianta *femminile* serviva *ph. nanus* L., una specie assai costante dai fiori bianchi in piccoli grappoli e dai piccoli semi bianchi in baccelli dritti, arcuati e lisci; come pianta del polline serviva *ph. multiflorus* W. con il gambo alto attorcigliato, fiori purpurei, in grappoli lunghissimi, baccelli ruvidi, arcuati a forma di falce e con i semi grossi, che sullo sfondo rosso, come fiori di pesca, hanno macchie nere fiammegianti.

L'ibrido assomigliava di più alla pianta del polline, soltanto i fiori sembravano meno intensamente colorati. La fecondità era molto limitata: di 17 piante, che svilupparono insieme molte centinaia di fiori, in tutto non si raccolsero più di 49 semi. Questi erano di dimensione mediocre con un disegno simile a quello del *ph. multiflorus*; anche il colore di sfondo non differiva notevolmente. L'anno successivo se ne ricavarono 44 piante, di cui solamente 31 arrivarono alla fioritura. I caratteri del *ph. nanus*, che nell'ibrido divennero tutti latenti, riapparvero in varie combinazioni; il rapporto tra questi ultimi e quelli dominanti dovette tuttavia rimanere molto oscillante, dato lo scarso numero di piante in esame; in alcuni caratteri, come per l'asse e per la forma del baccello, il rapporto, invece, era quasi precisamente 1:3, come per il *Pisum*.

Per quanto scarso possa essere il risultato di questo esperimento per stabilire

Constante Verbindung	Axe	Farbe der nackten Hülse	Form der reifen Hülse
1	lang	grün	gewölbt
2	"	"	eingeschnitten
3	"	gelb	gewölbt
4	"	"	eingeschnitten
5	kurz	grün	gewölbt
6	"	"	eingeschnitten
7	"	gelb	gewölbt
8	"	"	eingeschnitten

33
5 Die grüne Hülsenfarbe, die gewölbte Form der Hülse und die Länge der Wurzel, wie bei Pisum, dominanter Merkmale.

Ein anderer Versuch mit zwei sehr vortrefflichen Phaseolus-Etaten setzt uns einen sehr interessanten Erfolg. Als Vermischung steht Ph. nanus L., eine ganz constante Art mit weißen Blüthen in kurzen Trauben, und kleinen weißen Blumen in ganz den gewölbten und glatten Hülse; als Pollanzflanze Ph. multiflorus W. mit sehr vintenden Kelch, purpurnen Blüthen in sehr kurzen Trauben, weißer Hülseformig gebildeten Hülse und großen Blumen, welche auf sehr blühenden Stämmen stehen und sehr stark sind.

Ein hybridisierter Setz mit der Pollanzflanze die größte Einflusskraft, wie die Blüthen sehr wenig intensiv gefärbt. Der Versuch, besteht aus zwei sehr vortrefflichen, von 17 Pflanzen, die zusammen viele Hundert Blüthen entwickeln, wovon nur 49 Blumen genannt. Diese waren von mittlerer Größe und besaßen eine sehr gute Züchtung wie Ph. multiflorus; nur die Stämme waren nicht vortrefflich vortrefflich. Im nächsten Jahr war die Anzahl 44 Pflanzen vortrefflich, von denen nur 31 zur Blüthe gelangten. Die Merkmale von Ph. nanus, welche in der Hybridität vortrefflich sind, waren in vortrefflichen Kombinationen nicht zum Vorschein, das Verhältnis vortrefflich zu den vortrefflichen vortrefflich jedoch bei der geringen Anzahl von vortrefflichen Pflanzen sehr schwach; bei einigen Merkmalen, wie bei jenen der Art und der Hülseform, war daselbst inoffenbar bei Pisum fast genau 1:3.

Die geringe Wirkung dieses Versuches für die Bestimmung der

il rapporto numerico in cui si manifestavano le varie forme, esso rappresenta, tuttavia, il caso di uno *strano cambiamento di colore* nei fiori e nei semi degli ibridi. Nel *pisum* — come è noto — i caratteri del colore dei fiori e dei semi appaiono invariati nella prima e nelle successive generazioni e i discendenti degli ibridi recano esclusivamente o l'uno o l'altro dei due caratteri primordiali. Differente è la situazione nell'esperimento presente. È vero che il colore bianco dei fiori e dei semi del *ph. nanus* riapparve subito nella prima generazione in un esemplare alquanto fecondo, però le altre 30 piante svilupparono fiori in colori, che rappresentavano le varie sfumature dal rosso purpureo fino al viola pallido. Non meno vario del colore del fiore era quello del follicolo. Nessuna pianta era da considerarsi completamente feconda, anzi, alcune non portavano per niente frutti; in altre questi si svilupparono solamente dagli ultimi fiori e non raggiunsero la maturità; solamente da 15 piante si raccolsero semi ben formati. La maggiore tendenza all'infecundità mostravano le forme con i fiori prevalentemente rossi, dove, tra 16 piante, solamente 4 davano semi maturi. Di quest'ultimi 3 avevano un disegno simile a quello del *ph. multiflorus*, ma il colore di sfondo era più o meno pallido, la quarta pianta emise un solo seme dal semplice colore bruno. Le forme, in cui i fiori erano prevalentemente di color viola, avevano i semi di color marrone scuro, bruno e completamente nero.

L'esperimento fu ancora continuato per due generazioni, in condizioni altrettanto sfavorevoli, dato che persino tra i discendenti delle piante abbastanza feconde, una parte divenne poco feconda o completamente sterile. Non apparvero altri colori nei fiori e nei semi che quelli già menzionati. Le forme che nella prima generazione ebbero uno o più caratteri recessivi, vi rimasero senza eccezione costanti. Anche di quelle piante, che avevano i fiori color viola e i semi marroni o neri, alcune, nelle generazioni successive, non mutavano più il colore dei fiori e dei semi; la maggior parte, invece, generava, oltre a discendenti del tutto identici,

Zusammenfassende sein mag, in welche die verschiedenen Samen
 quamen, so sieht es sich underschieds den Sellin und
wandigen Saamenwandlung zu den Linsen und Samen der
 Leguminen sein. Bei Pisoni hatten bekanntlich die Merkmale der
 Linsen- und Pisoniarten in der ersten und den weiteren Genera-
 tionen unverändert fortzu und die Eigenschaften der Linsen-
 den tragen vollständig das an der ersten und zweiten der besten
 Pisoni-Merkmal an sich. Etwa 100000 sind die Pisoni bei den
 verschiedenen Pisoni. Die meisten Linsen- und Pisoniarten von
 Ph. nanae nassau vollständig gleich in der ersten Generation zu
 einem ziemlich feinsten Pisoni, aber die übrigen 30 Pflan-
 zen entwickelten Linsenformen, die verschiedenen Abkömmlinge von
 Pisoniart bis Blauvioletten stellten. Die Linsen der Pisoni-
 pisoni war nicht minder verschieden, als die der Linsen. Dieser Pisoni-
 ze konnte als vollkommen feinsten gelten, manche jedoch zu
 einer Linsen zu, bei anderen entwickelten sich dieselben nach und
 nach letzten Linsen und Samen nicht mehr zu Pisoni, und von
 15 Pflanzen wurden gut entwickelte Pisoni erhalten. Die
 meisten Pisoni zur Neupflanzung gingen die Samen mit der
 feinsten roten Linsen, wenn von 10 Pflanzen nur 4 nicht
 Pisoni waren. Diese Samen hatten eine feine Pisoniart
 von Ph. multiflorus, jedoch eine mehr oder weniger blasse
 Farbe, die meisten Pflanzen hatten eine Pisoni von einer
 fast reinen Linsen. Die Samen mit überwiegender violetter
 Linsenfarbe hatten unterschiedliche, verschiedenartige und ganz feine
 Pisoni.

Die Pisoni waren nach den zwei Generationen unter gleichem
 günstigen Umständen fast ganz, aber selbst unter dem Pisoni-
 Samen ziemlich feinsten Pflanzen wurde ein Teil wenig
 feinsten oder ganz Pisoni wurde. Etwa Linsen und Pisoni-
 pisoni, als die untersuchen, Samen weiter nicht von. Die Samen
 welche in der ersten Generation eine oder mehrere von den nach-
 folgenden Merkmalen aufwiesen, blieben in Bezug auf diese oder auf
 andere konstant. Eine von diesen Pflanzen, welche violette Linsen
 und Linsen oder verschiedenartige Pisoni besaßen, entwickelten in
 den nächsten Generationen die Linsen- und Pisoniarten nicht
 mehr, die Mischform jedoch erzeugte nach ganz gleichem

anche tali con i fiori e con i follicoli bianchi. Le piante dal fiore rosso rimasero così poco feconde che con sicurezza non si può affermare nulla circa l'ulteriore loro sviluppo.

Nonostante i molti disturbi contro i quali l'osservazione doveva lottare, tanto risulta tuttavia da questo esperimento, che lo sviluppo degli ibridi, in merito a quei caratteri che riguardano la forma della pianta, avviene secondo la medesima legge come nel *pisum*. In quanto ai caratteri del colore sembra, però, difficile trovare una concordanza sufficiente. A prescindere dal fatto che dall'unione di un colore bianco con uno purpureo risulta tutta una serie di colori, dal purpureo fino al viola pallido e fino al bianco, dovrà sorprendere la circostanza che tra 31 piante con fiori una sola ottenne il carattere recessivo del colore bianco, il che nel *pisum* si verifica in media già per ogni 4 piante.

Ma anche questi fenomeni enigmatici si lascerebbero probabilmente spiegare, secondo le leggi valide per il *pisum*, se si potesse presumere che il colore dei fiori e dei semi del *ph. multiflorus* sia composto di due o più colori completamente indipendenti, che singolarmente si comportano nello stesso modo, come ogni altro carattere costante della pianta. Se il colore A dei fiori fosse composto dei caratteri indipendenti: $A_1 + A_2 + \dots$ che insieme danno l'impressione del colore rosso purpureo, per mezzo della fecondazione con il carattere differente del colore bianco a , dovrebbero formarsi le combinazioni ibride $A_1a + A_2a + \dots$, e similmente si comporterebbe il colore corrispondente del follicolo. Secondo le suddette premesse, ognuna di queste combinazioni ibride del colore sarebbe indipendente e si svilupperebbe quindi del tutto indipendente dalle altre. Così si comprende facilmente che, dalla combinazione delle singole progressioni, dovrebbe risultare una completa serie di colori. Fosse, p. es. $A = A_1 + A_2$, allora

Merkmale nur solche, welche wieder Blüthen und also so gefärbt, da Pflanzensystem anfallen. Die nach Blüthen Pflanzungen bleiben so wenig färbbar, daß sie über ihre Charakterentwicklung nicht mit Bestimmtheit sagen läßt.

Ungerechtfertigt das vielen Mängeln, mit welchen die Beobachtung zu kämpfen hat, sagt doch so viel aus diesen Mängeln heraus, daß die Entwicklung der Hybriden in Bezug auf ihre Merkmale, welche die Charaktere der Pflanze betreffen, nicht demselben Gesetz nur bei Pison erfolgt. Rückficht auf das Merkmal, welche scheint es allerdings schwierig zu sein, eine genaue Unterscheidung aufzufinden. Obgleich es daran, daß die Verbindung einer weiblichen und männlichen Linie eine junge Pflanze von beiden Eigenschaften, von Pison bis stark hervortritt und stark, muß auf das Merkmal auffallen, daß unter 31 blühenden Pflanzungen nur eine den charakteristischen Charakter der weiblichen Linie anfallt, während das bei Pison durchschnittlich schon zu jeder vierten Pflanze der Fall ist.

Obwohl diese widersprüchlichen Erscheinungen nicht so auffallend sind, wie sie für Pison geltenden Gesetze erklären lassen, so kann man dennoch sagen, daß die Blüthen- und Pflanzensystem des Ph. multiflorum aus zwei oder mehreren ganz selbstständigen Gruppen bestehen zusammengesetzt sei, die sich nicht aber so verhalten, wie jedes einzelne Merkmal Merkmal zu den Pflanzungen. Hier die Blüthen ^{Frucht} A zusammengesetzt mit den selbstständigen Merkmalen $A_1 + A_2 + \dots$, welche den Charaktere der Pflanzensystem betreffen, so müßte das Verhältniß mit dem differenzialen Merkmal der weiblichen Linie a die Hybriden Verbindungen $A_1 a + A_2 a + \dots$ gebildet werden, mit welcher würde es sich mit der entsprechenden Verbindung der Pflanzensystem verhalten. Auf den obigen Voraussetzungen kann man also nur einen Hybriden Zusammenhang selbstständig und würde sich demnach ganz unabhängig von den übrigen unterscheiden. Man sollte also nicht nur, daß aus der Verbindung der einzelnen Entwicklungsweisen eine selbstständige Charaktere herausgehen müßte. Hier z. B. $A = A_1 + A_2$, so

agli ibridi A_1a e A_2a corrisponderebbero le serie di progressione

$$A_1 + 2A_1a + a.$$

$$A_1 + 2A_2a + a.$$

I membri di queste serie possono formare 9 combinazioni differenti e ciascuna di essa rappresenta la definizione per un altro colore:

1 $A_1 A_2$	2 $A_1a A_2$	1 $A_2 a$
2 $A_1 A_2a$	4 $A_1a A_2a$	2 $A_2a a$
1 $A_1 a$	2 $A_1a a$	1 $a a$

Le cifre che precedono le singole combinazioni simultaneamente quante piante del relativo colore appartengono alla serie. Siccome la somma di esse è 16, tutti i colori si distribuiscono in media su 16 piante, ma come mostra la progressione stessa, in rapporti disuguali.

Se lo sviluppo del colore avvenisse veramente in questo modo ne troverebbe spiegazione anche il caso sopracitato, cioè che tra 31 piante della prima generazione una sola volta si verificò il colore bianco nei fiori e nei baccelli. Questo colore, nella progressione, è contenuto una sola volta e perciò anche tra 16 piante — anzi solamente con tre caratteri di colore tra 64 — non potrebbe svilupparsi che una volta in media. Non bisogna però dimenticare che la spiegazione qui tentata si basa su una semplice supposizione, in cui favore nulla parla se non il risultato alquanto incompleto dell'esperimento testè descritto. Varrebbe la pena del resto di seguire ulteriormente lo sviluppo dei colori negli ibridi mediante esperimenti simili, poichè è probabile che in tal modo impareremo a comprendere la straordinaria molteplicità nel *colore dei nostri fiori ornamentali*.

Finora con sicurezza non si sa molto di più all'infuori che il colore dei fiori, nella maggior parte delle piante ornamentali, è un carattere assai variabile. Sovente è stato espresso il parere che con la coltivazione si viene a scuotere in misura notevole — se non a rompere del tutto — la stabilità della specie, e si è molto incline a rappresentare lo sviluppo delle forme di cultura come irregolare e casuale; si richiama di solito

ausgesprochen stam Hybridum A_1a und A_2a der Entwicklungsbranche

$$A_1 + 2A_1a + a$$

$$A_2 + 2A_2a + a$$

Die Pflanzen dieser Reife können in 9 verschiedensten Verbindungen stehen und jetzt derjenige stellt die Lagerung für nur einen Samen vor:

1 $A_1 A_2$	2 $A_1a A_2$	1 $A_2 a$
2 $A_1 A_2a$	4 $A_1a A_2a$	2 $A_2a a$
1 $A_1 a$	2 $A_2a a$	1 $a a$

Die den einzelnen Verbindungen entsprechenden Zahlen geben zugleich an, wie viele Pflanzen mit der entsprechenden Verbindung in der Reife vorhanden. In der Pflanzensammlung 16 beträgt, so sind für die Samen im Durchschnitt nur je 16 Pflanzen vorhanden, jedoch wie die Reife selbst zeigt in ungleichen Verhältnissen.

Wäre die Samenentwicklung wirklich in dieser Reife erfolgt, so könnte man das oben angeführte Bild einer Fälschung finden. Das nämlich die weißen Blüten- und Blütenstiele unter 31 Pflanzen der ersten Generation nur einmal vorkommen. Diese Erscheinung ist in der Reife nur einmal aufzufallen und könnte daher nur im Durchschnitt unter je 16, bei einer Samenentwicklung jedoch nur unter 64 Pflanzen einmal entwickelt werden. Es ist jedoch nicht anzunehmen, dass die für die Fälschung auf einen blauen Samenentwicklung beruht, die wieder nicht für sich selbst als eine selbstständige Erscheinung das oben beschriebene Merkmal. Es wäre überhaupt eine sehr merkwürdige, die Samenentwicklung der Hybriden durch solche Merkmale zu erklären, die so charakteristisch ist, dass man mit diesem Merkmal die Unmöglichkeit der Meinungsfähigkeit in der Erklärung unmöglich zu erklären bezeichnen kann.

Es zeigt sich mit dieser Zeit keine mehr bekannt, als dass die Blütenstiele bei den weißen Zierpflanzen nur ein Merkmal von vielen ist. Man hat häufig die Meinung ausgesprochen, dass die Variabilität der Samen durch die Kultur in einem Grade auftritt oder ganz abwesend war, und ist so geneigt, die Entwicklung der Kulturformen als einen regellosen und zufälligen Vorgang zu betrachten; daher wird gewöhnlich

all'uopo al colore delle piante ornamentali come al campione di molta mutabilità. Tuttavia non si comprende perchè il solo spostamento sul terreno del giardino debba avere come conseguenza una rivoluzione così profonda e così duratura nell'organismo vegetale. Nessuno vorrà affermare seriamente che lo sviluppo della pianta nell'aperta campagna sia diretto da altre leggi che nell'aiuola del giardino. Sia qui che là devono avvenire mutazioni tipiche, se le condizioni vitali per una specie variano e se questa possiede la facoltà di adattarsi alle nuove circostanze. Si ammette volentieri che la coltivazione favorisce la creazione di nuove varietà e che per la mano dell'uomo si ottengono delle alterazioni che in stato libero dovrebbero soccombere; nulla, tuttavia, ci giustifica nella supposizione che la tendenza a formare varietà venga così straordinariamente aumentata che le specie debbano in breve perdere ogni indipendenza e che i loro discendenti si disperdano in una serie infinita di forme altamente variabili. Se il cambiamento nelle condizioni di vegetazione fosse l'unica causa della variabilità, vi sarebbe da aspettarsi che quelle piante coltivate le quali attraverso i secoli sono state coltivate in circostanze press'a poco immutate, avessero riguadagnato in indipendenza. Ciò, come è noto, non è il caso, poichè proprio tra queste se ne trovano non solo le forme più svariate ma anche le più variabili. Solamente le leguminose come il *pisum*, il *phaseolus*, e il *lens*, i cui organi di fecondazione sono protetti dalla carena, ne formano una notevole eccezione. Anche lì, durante la cultura più che millenaria, nelle più svariate circostanze, sono sorte numerose varietà, queste, però, in condizioni vitali invariate, mantengono una indipendenza come conviene alle specie selvatiche.

Resta più che probabile che a favore della mutabilità delle piante coltivate agisca un fattore, al quale finora si è dedicata poca attenzione. Varie esperienze ci spingono a ritenere che le nostre piante coltivate sono, con poche eccezioni, membri di varie serie ibride, il cui ulteriore sviluppo regolare viene deviato e fermato per mezzo di frequenti incroci intermedi.

[illegible]

Es bleibt mehr als unsoffentlich, daß für die Mannbarkeit
des Kulturgewisses ein letztes Stück ist, das hier wenig
menschenartig zugeordnet wurde. Was für eine Befragung
kann es zu der Aufsicht, daß unsere Kulturschöpfung mit weniger
Anstrengung offener unbefriedigter Lybriken hinein gehe,
müßige Weiterentwicklung eines festeren Zwischensatzes

Non bisogna trascurare la circostanza che le piante coltivate vengono allevate per lo più in numero elevato l'una accanto all'altra, offrendo così un'occasione propizia alla mutua fecondazione tra le varietà esistenti e con le specie stesse. La probabilità di tale opinione viene confermata dal fatto che nel grande esercito delle forme variabili se ne trovano sempre alcune che restano costanti nell'uno o nell'altro carattere non appena se ne tenga accuratamente lontana ogni influenza estranea. Queste forme si sviluppano nello stesso modo come certi membri delle serie ibride composte. Anche nel più sensibile di tutti i caratteri, cioè nel colore, non può sfuggire all'osservazione attenta che nelle singole forme la tendenza alla variabilità viene manifestata in grado alquanto diverso. Tra le piante provenienti da una fecondazione spontanea ve ne sono sovente di quelle, i cui discendenti differiscono largamente nella composizione e nella disposizione dei colori, mentre altre danno forme poco differenti e mentre si trovano in un numero più vasto alcune che trasmettono invariato il colore dei fiori ai discendenti. Una testimonianza istruttiva al riguardo danno le specie coltivate di *dianthus*. Un esemplare con i fiori bianchi del *dianthus caryophyllus*, già proveniente da una varietà dai fiori bianchi è stato segregato durante la fioritura in una serra; i numerosi semi da questo ottenuti davano piante con fiori bianchi di colore perfettamente uguale. Un simile risultato si ottenne da una varietà rossa con i riflessi viola e da una varietà bianca con le strisce rosse. Molte altre invece, protette nello stesso modo, davano discendenti dal colore e dal disegno più o meno vario.

Chi tace in esame i colori che risultano nelle piante ornamentali dalla medesima fecondazione non potrà facilmente non convincersi che anche qui lo sviluppo avviene secondo una determinata legge, che probabilmente trova la sua espressione nella *combinazione di parecchi caratteri indipendenti di colore*.

abgeändert und nachgefaßt wird. Es ist der Wunsch nicht zu übersehen, daß die kulturellen Gewächse meistens in geistiger Anzucht neben einander gezogen werden, wodurch für die nachfolgende Befruchtung zwischen den verschiedenen Individuen und mit den Asten selbst die günstigste Gelegenheit geboten wird. Die Befruchtung dieses Asten wird durch die Fruchtbarkeit der Samen, daß unter den großen Haufen verschiedener Samen immer einzelne gefunden werden, welche in dem Samen oder den Samen Merkmalen konstant bleiben, wenn eine große Anzahl fruchtlos ausgefällt abgefaßt wird. Diese Samen entwickeln sich später aber so, wie gewöhnlich oft die Zusammensetzung der Samen zu zeigen. Obgleich bei dem am häufigsten vorkommenden Merkmal, bei jenem der Größe, kann es der verschiedenen Befruchtung nicht entgegen sein, daß die einzelnen Samen die Neigung zur Nachzuchtigkeit in sehr verschiedenen Grade vorfindet. Unter Pflanzern, die nicht immer spontane Befruchtung hervorbringen, gibt es oft solche, deren Nachkommen in Befruchtung und Charakter des Lebens mit einander übereinstimmen, während andere wenig abweichen. So kann hieran, und unter einer geistigen Anzucht einzelne gezeigter werden, welche ihrer Elternfarbe ähneln, oder auf die Nachkommen übertragen. Die kulturellen Dianthus-Asten haben daher einen sehr reichen Gehalt. Ein weiß blühendes Exemplar von Dianthus Caryophyllus, welches selbst aus einer mit blühenden Asten abgefaßt, wurde während der Blütezeit in einem Gefäß abgefaßt; die zu diesem Zweck gewachsenen Samen haben Pflanzen mit dunkel gefärbten Blüten. Ein solches Resultat würde von einer neuen Art abwaschen und die Pflanzen pflegen. Nicht anders hingegen, welche auf dieselbe Weise gepflanzte wurden, haben mehr oder weniger gewöhnlich gefärbte und gefärbte Nachkommen.

Ob die Sorten, welche bei Fortpflanzung aus einer Linie häufig hervorgehen, überlebt, wird sich nicht leicht der Überzeugung erschließen lassen, daß eine für die Fortentwicklung auf einem bestimmten Objekt erfolgt, welches möglich ist, wenn die Asten in der Kombination verschiedener selbstständiger Samenmerkmale findet.

CONCLUSIONI

Non dovrebbe essere privo di interesse confrontare le osservazioni fatte con il *pisum* con i risultati ottenuti dagli studi delle due autorità in questo campo cioè da Kölreuter e Gärtner. Secondo l'opinione concordante di entrambi, gli ibridi esteriormente mantengono o la via di mezzo tra le specie primordiali oppure si avvicinano di più al tipo dell'una o dell'altra; delle volte è difficile di distinguerli da queste. Dai semi di essi provengono di solito, se la fecondazione avviene per mezzo dei propri pollini, varie forme che differiscono dal tipo normale. Di regola la maggior parte degli esemplari provenienti da una fecondazione mantiene la forma degli ibridi mentre altri pochi rassomigliano di più alla pianta femminile e sporadicamente qualcuno prende dalla pianta del polline. Ciò però non vale senza eccezione per tutti gli ibridi. In alcuni i discendenti si avvicinano sia all'una che all'altra pianta originale oppure tendono tutti di più verso l'uno o verso l'altra; in alcune però essi *restano completamente identici agli ibridi* e si trasmettono invariati. Gli ibridi delle varietà si comportano come gli ibridi delle specie solamente che posseggono maggiore variabilità nelle forme e una più esplicita tendenza a ritornare alle forme originali.

In quanto alla *forma* degli ibridi e al loro *sviluppo* solito, non si può discernere la concordanza con le osservazioni fatte con il *pisum*. Differente è la situazione per i menzionati casi eccezionali. Gärtner stesso ammette che la precisa definizione, se una forma rassomigli di più all'una o all'altra delle due specie primordiali, causa sovente grandi difficoltà, perchè molto dipende al riguardo dallo sguardo soggettivo dell'osservatore. Però anche un'altra circostanza poteva contribuire a fare sì che i risultati, nonostante la più vigile osservazione e differenziazione, divennero oscillanti o incerti. Per gli esperimenti servivano in gran parte le piante considerate come specie buone e che

Schluss - Bemerkungen

Es dürfte nicht ohne Interesse sein, die bei Pisonn gemachten Beobachtungen mit den Resultaten zu vergleichen, zu welcher die beiden Autoritäten in dieser Sache, Höbner und Gärtner, bei ihren Beobachtungen gelangt sind. Nach der übereinstimmenden Ansicht beider sollte die Hybriden der beiden Gattungen nach zwischen die Mittelform zwischen den Elternarten, oder so sind das Hybride der einen oder der anderen näher gerückt, manchmal auch dazwischen liegen zu unterstellen. Ob die Eltern denselben Grad gewöhnlich, wenn die Befruchtung durch den eigenen Pollen erfolgt, stattfindet nur dem normalen Typus überwiegen können. In der Regel befällt die Mischung der Fortpflanzung eine Befruchtung die Samen der Hybride bei, meistens mehrere wenige der Elternpflanzen vorkommen und nur eine oder zwei andere Fortpflanzung die Pollenpflanzen nach kommt. Das gilt jedoch nicht von allen Hybriden oder Kreuzungen. Bei einzelnen sind die Nachkommen ^{stark} der einen, ^{stark} der anderen Elternpflanze näher gerückt, oder sie zeigen sich deutlich mehr nach der einen oder der anderen Pflanze; bei einigen aber gleich für die Hybride vollkommen gleich und pflanzen sich in gleicher Weise fort. Die Hybriden der Mandarinen verhalten sich wie die Pongos-Hybriden, nur besteht für uns noch ein zweites (Mandarinischkeit der Gestalten und eine mehr oder weniger Mischung zu den Eltern, je nach der Kreuzung).

In Bezug auf die Erhaltung der Hybriden sind es in der Regel folgende Ergebnisse ist eine Übereinstimmung mit den bei Pisonn gemachten Beobachtungen nicht zu verkennen. Erstens erscheint es sich mit den verschiedenen Erbkreisläufen. Gärtner gesteht selbst, daß die genaue Bestimmung, ob eine Pflanze mehr der einen oder der anderen der von den beiden Elternarten vorkommt, ist, ohne große Schwierigkeit sein, indem derjenige sehr viel auf die subjektive Auffassung des Beobachters beruht. Es kommt jedoch häufig vor, daß man sich dazu beiraten, daß die Resultate trotz der sorgfältigsten Beobachtung und Unterscheidung sehr verschieden und unklar werden. Die reinen Mandarinen sind als gute Eltern gelten und in

differiscono in un maggior numero di caratteri. Oltre ai caratteri che emergono nettamente, bisogna comprendere là, dove si tratta in generale di una minore o maggiore rassomiglianza, anche i caratteri che spesso difficilmente si lasciano definire con le parole, ma che, tuttavia, come sa ogni conoscitore di piante, sono sufficienti per dare alle forme un aspetto strano. Supponendo che lo sviluppo degli ibridi avvenisse secondo le leggi valide per il *pisum*, la serie in ogni singolo esperimento doveva comprendere moltissime forme, perchè il numero dei membri, come è noto, accresce con il numero dei caratteri differenti secondo le potenze di 3. Con un numero relativamente piccolo di piante in esame il risultato non poteva essere che approssimativo e poteva in alcuni casi oscillare in modo rilevante. Se, per esempio, le due varietà originali differissero in 7 caratteri e se, per potersi permettere un giudizio sul grado di parentela dei discendenti, si allevassero dai semi dei loro ibridi 100-200 piante, comprendiamo facilmente come dovrebbe essere incerto il giudizio, poichè la serie progressiva per 7 caratteri differenti contiene 16.384 individui tra 2187 forme differenti. Potrebbe farsi valere di più ora l'una ora l'altra parentela a seconda del caso che offre all'osservatore queste o quelle forme in numero maggiore.

Se, inoltre, compaiono tra i differenti caratteri anche contemporaneamente alcuni *dominanti*, che si trasmettono del tutto invariati o quasi agli ibridi, nei membri della serie progressiva emergerà sempre di più quella delle due specie originali che possiede il maggiore numero di caratteri dominanti. Nell'esperimento summenzionato con il *pisum*, per tre caratteri differenti, i caratteri dominanti appartenevano tutti alla pianta femminile. Sebbene i membri della serie, secondo l'interiore loro composizione tendano uniformemente verso entrambe le piante originali, in questo esperimento, però, il tipo della pianta femminile ottenne una tale prevalenza che fra ogni 64 piante della prima generazione 54 rassomigliavano perfettamente a questa oppure ne differivano in un solo carattere. Si vede quale rischio delle volte comporta il voler concludere negli ibridi dalla concordanza esteriore sulla parentela interiore.

nur größerem Anzahl von Merkmalen präfixiert sind. Nach dem
 Anfang der Quantitative Charaktere, müßten die, wo es sich um die
 meisten in eine größere oder geringere Anzahl von Merkmalen
 zu fassen sind, aber dennoch einmündig, wie jetzt die Pflanzenkulturen
 sind, um den Samen ein charakteristisches Merkmal zu geben.
 Hier angenommen, daß die Entwicklung der Hybriden nach dem
 für die gelbsten Eigenschaften erfolgt, so müßte die Reihe bei jedem
 einzelnen Merkmal sehr viele Samen umfassen, die die Eigenschaften
 fast vollständig mit der Anzahl der differenzierenden Merkmale
 nach der Reihenfolge von 3 zusammen bei einem präfixierten
 kleinen Anzahl von (Merkmalen) Samen das Resultat
 des Anzählens richtig sein und in einzelnen Fällen nicht mehr.
 Versteht man sich, die Reihenfolge der Reihenfolge in 7.
 Merkmalen präfixiert, und müßten die Samen ihrer Hybride
 die zur Entwicklung dieser (Merkmalen) Reihenfolge der Reihenfolge
 Samen 100 bis 200 Pflanzen erzeugen, so kann man leicht ein
 wie in jeder der Reihenfolge müßte, die für 7 differenzierende
 Merkmale die Entwicklungsmenge 16384 zu erwarten unter 2187
 präfixierten Samen erfüllt. Es könnte sich bald die eine, bald
 die andere Reihenfolge mehr geltend machen, je mehr die
 Zufall dem Erbauer diese oder jene Samen in größeren
 Anzähl in der Hand spielt.
 Samen kann man unter den differenzierenden Merkmalen zugleich
dominante von, welche ganz oder fast unabhängig auf der
 Hybride überwiegen, dann müßte die Reihenfolge der Entwicklung
 Reihe immer eine der beiden Reihenfolge mehr Eigenschaften,
 welche die größere Anzahl der dominanten Merkmale besitzt.
 Je dem häufiger bei jedem der verschiedenen Merkmale
 angeordnet (Merkmalen) gegeben die dominanten Charaktere
 vollständig der Reihenfolge zu. Obwohl die Reihenfolge der Reihe
 sich einer Reihenfolge nach gleichmäßig zu beiden Reihenfolge
 zu hinneigen, erfüllt sich bei diesen Merkmalen der Typus der
 Reihenfolge ein so bestimmtes Überwiegen, daß unter je
 64 Pflanzen der Reihe 54 dieselben ganz gleich
 kommen, oder nur in einem Merkmal präfixiert waren.
 Man sieht, wie gewogen ab unter Vorübergehenden Samen, bei Hybride
 die die äußere Überwiegen der Reihenfolge auf einer neuen
 Reihenfolge zu geben.

Gärtner accenna che in quei casi dove lo sviluppo era regolare, non si ottenevano tra i discendenti degli ibridi le due specie primordiali stesse, ma solamente alcuni individui a queste più strettamente imparentate. Nelle serie di progressione molto vaste, infatti, non poteva avvenire diversamente. Per 7 caratteri, per esempio, tra più di 10.000 discendenti dell'ibrido, le due forme primordiali non si manifestavano che una volta ciascuna. Perciò non è facilmente probabile che queste siano ottenute già con uno scarso numero di piante sperimentate; con una certa probabilità si può tuttavia contare sulla comparsa di singole forme che nella serie ad essi si avvicinano.

Una *differenza essenziale* incontriamo in quegli ibridi che nei loro discendenti restano costanti e si tramandano nello stesso modo come le specie pure. Secondo Gärtner vi appartengono gli ibridi *fecondi per eccellenza*: *Aquilegia atropurpureo-canadensis*, *lavatera pseudolbio-thuringiaca*, *geum urbano-rivale* e alcuni ibridi di *dianthus*; secondo Wichura gli ibridi delle varietà del salice. Per la storia dello sviluppo delle piante tale circostanza è di importanza particolare, perchè gli ibridi costanti acquistano l'importanza di nuove specie. Che questo fatto è vero, viene confermato da ottimi osservatori, e non può essere messo in dubbio. Gärtner aveva occasione di seguire il *dianthus armeria-deltoides* fino alla 10 generazione, perchè questo si procreava regolarmente da solo nel giardino.

Nel *pisum* è stato dimostrato per mezzo di esperimenti che gli ibridi formano cellule ovariche e polliniche *differenti*, e che in ciò sta il motivo della variabilità dei loro discendenti. Anche in altri ibridi, i cui discendenti si comportano in modo analogo, possiamo presumere la stessa causa; per quelli, invece, che restano costanti, sembra ammissibile l'opinione che le cellule germinali siano identiche e corrispondano alla cellula ibrida primordiale. Secondo il parere di famosi fisiologi, nelle fanerogame allo scopo della procreazione, si uniscono

Gärtner anwächst, stößt in jenen Lücken, wo die Entwicklung
nur unzulänglich war, hinter den Korkkammern der Hybriden
nicht die besten Baumformen selbstzufallen würden, sondern nur
einzelne Arten mühsam zu erlangen. Die sehr zu-
verlässigen Entwicklungsversuche deuten ab in der That nicht untrüg-
lich an. Die 7 differenzirte Merkmale zu 6 kommen nicht
mehr als 10000 Korkkammern der Hybriden die besten Baumformen
nur zu erlangen. Es ist daher nicht leicht möglich, daß
dieselben schon unter einer geringen Anzahl von Korkkammern
pflanzen anfallen werden; mit einiger Aufmerksamkeit
kann man jedoch auf diese Erscheinung einzelne Samen
prüfen, die ebenfalls in der That sehr selten.

Für ein wesentliches Krassenfaisit begreifen wir bei jenen Hy-
 briden, welche in einem Krassenfaisit konstant bleiben und sich
 aber so mit den reinen Eltern fortzupflanzen. Nach Gärtner
 gehören dieser die nüchternfaisit Laubstreu Hybriden: *Aqui-*
legia atropurpureo-canadensis, *Lavatera pseudobio-thurina-*
giaca, *Geum urbano-rivale* mit einigen *Dianthus*-Hybriden;
 nach Michxer die Hybriden der *Thymus*-Arten. Für die fort-
 pflanzungsgepflegte der Pflanzen ist dieser Umstand von besonderer
 Wichtigkeit, weil konstante Hybriden die Fortpflanzung reiner Eltern
 verhindern. Die Wichtigkeit des Krassenfaisits ist durch vorzügliche
 Beobachtungen bewiesen und kann nicht in Zweifel gezogen werden.
 Gärtner hatte *Polyanthus*, den *Dianthus Anemoria-deltoides* bis in die
 10. Generation zu erhalten, die sich daselbst regelmäßig im Gatten
 von selbst fortzupflanzte.

[illegible]

sempre una cellula ovarica e una pollinica in un'unica cellula * che assorbendo delle sostanze e formando nuove cellule è in grado di procedere allo sviluppo di un organismo indipendente. Questo sviluppo avviene secondo una legge costante, che si basa sulla consistenza e disposizione materiale degli elementi arrivati a unione vitale nella cellula. Se le cellule della procreazione sono dello stesso tipo e corrispondono alla cellula base della pianta madre, lo sviluppo del nuovo individuo viene regolato dalla stessa legge che vale per la pianta materna. Se si riesce a unire una cellula ovarica con una pollinica di tipo diverso dobbiamo ritenere che tra quegli elementi di entrambe le cellule che determinano le differenze reciproche avvenga in qualche modo un equilibrio. La cellula di assestamento, che ne risulta, diventa la base dell'organismo ibrido, il cui sviluppo necessariamente avviene secondo una legge differente da quella delle due specie primordiali. Se si suppone che l'equilibrio sia perfetto, cioè nel senso che l'embrione ibrido viene formato da cellule dello stesso tipo, in cui le differenze si sono *completamente e costantemente* bilanciate, seguirebbe come ulteriore conseguenza che l'ibrido, come ogni altra specie indipendente di pianta, rimarrà costante nei suoi discendenti. Le cellule della procreazione che si formano nell'ovaio e nelle antere di esse,

* Nel *pisum* è forse indubbio che per la formazione del nuovo embrione debba avvenire una completa unione degli elementi di entrambe le cellule germinali. Altrimenti come si vorrebbe spiegare che fra i discendenti degli ibridi entrambe le forme primordiali ricompaiono in numero uguale e con tutte le loro caratteristiche? Se l'influenza del sacco germinale sulla cellula pollinica fosse solamente esteriore, se quello non esplicasse altra funzione che quella della balia, l'esito di ogni fecondazione artificiale dovrebbe essere che l'ibrido sviluppato rassomiglia esclusivamente alla pianta che dà il polline o almeno vi si avvicinerrebbe di molto. Gli esperimenti finora fatti non lo hanno in alcun modo confermato. Una prova accurata della perfetta unione del contenuto di entrambe le cellule sta forse nell'esperienza da tutte le parti confermata, che non è di alcuna importanza per la forma dell'ibrido quale delle due forme primordiali sia stata la pianta femminile o quella maschile.

ja eine Einn- und Pollenzelle zu einer einzigen Zelle *), welche
sich durch Auffassung mit Bildung neuer Zellen zu einem selbststän-
digen Organismus weiter zu entwickeln vermöge. Diese Fortentwicklung
entsteht auf einem bestimmten Orte, welche in das meristematische
Gewebe und Entwicklung des Elements begünstigt ist, welche in
der Zelle zur lebensfähigen Keimung gelangt. Sind die
Lebensfähigkeitszellen gleichartig mit einem Element mit der
Einnzelle der Mutterpflanze überein, dann wird die Fortentwicklung
von einem bestimmten Ort auf demselben Orte geleitet, welches
für die Mutterpflanze gilt. Gelingt es, eine Einnzelle mit einer
unabhängigen Pollenzelle zu verbinden, so wird eine neue Form
das gewöhnliche Element beider Zellen, welche die gegensätzliche
Nutzwirkung bedingen, in einer neuen Entwicklung statt findet. Die
daraus hervorgehende Keimungszelle wird zur Einnzelle der
hybriden Organismus, dessen Fortentwicklung wesentlich verschieden von
dem Orte, auf dem sie bei jeder der beiden Elternarten.
Sind die Keimungszellen, als eine vollständige Organisation, in dem
Einn- und Pollenzelle, das die Einnzelle vorher mit gleichartigen Zellen
gebildet wird, in welcher die Differenzen gleichartig und gleichartig sind,
muss es sein, so würde sich als weitere Folge zeigen, dass
die Einnzelle, wie jede weitere selbstständige Pflanze, in ihrer
Nachkommen konstant bleiben würde. Die Lebensfähigkeitszellen, wel-
che in dem Elementen und den Keimzellen dargestellt werden,

*) Bei Pörm ist es wohl nicht zweifelhaft, dass zur Bildung der neuen
Form eine vollständige Keimung der Elemente beider Elternzellen
Zellen statt finden müsse. Hier wollte man es wohl erklären, dass nicht
das Nachkommen der Einnzelle beide Elternformen in gleicher Ma-
ße mit allen ihren eigentümlichen Merkmalen hervorbringt?
Denn das Prinzip der Keimung auf die Pollenzelle nur ein Element,
wenn Elementen bleibt die Rolle einer Keimzelle, dann
würde das Folge einer jeden künstlichen Befruchtung eine weitere
Form, als dass die vollständige Einnzelle unabhängig der Pollenzelle
gleich kann, oder ist das sehr nahe. Das haben die bisherigen
Versuche in diesem Hinsicht bestätigt. Ein gewöhnlicher Beweis für die voll-
ständige Keimung der Einnzelle beider Zellen liegt wohl in der selbstständigen
beständigen Fortentwicklung, dass es für die Einnzelle der Einnzelle gleichgültig
ist, welche aus den beiden Elternformen die Eltern- oder Pollenzelle
wird.

sono dello stesso tipo e concordano con la cellula di assestamento da cui derivano.

In quanto a quegli ibridi, i cui discendenti sono variabili, si potrebbe forse supporre che tra i differenti elementi della cellula ovarica e di quella pollinica avvenga un accomodamento nel senso che sia ancora possibile la formazione di una cellula come base dell'ibrido, che l'equilibrio tra gli elementi contrari sia soltanto transitorio e non duri al di là della vita della pianta ibrida. Siccome durante tutta la durata della vegetazione di questa non si osservano mutazioni nel suo « habitus » ne dovrebbe seguire, inoltre, che solamente quando le cellule germinali sono sviluppate, gli elementi differenti riescano a scindersi dalla forzata unione. Nella formazione di queste cellule prendono parte tutti gli elementi presenti in disposizione completamente libera e uniforme, e solamente quelli differenti si escludono a vicenda. In tal modo sarebbe possibile che nascano tanti tipi di cellule ovariche e polliniche quante combinazioni permettono gli elementi capaci di formarne.

Il tentativo qui fatto di ridurre la differenza essenziale nello sviluppo degli ibridi a una *unione duratura o passeggera* degli elementi differenti della cellula, naturalmente non può avere altro valore di quello di una ipotesi, per la quale, data la mancanza di dati sicuri, ci sarebbe ancora ampio spazio. Una certa giustificazione del parere espresso sta nella dimostrazione data per il *pisum* che il comportamento di ogni coppia di caratteri differenti in unione ibrida è indipendente dalle altre differenze tra le due piante originali e, inoltre, che l'ibrido genera tanti tipi di cellule ovariche e polliniche quante forme costanti di combinazioni sono possibili. I caratteri differenziali di due piante, infine, devono necessariamente ricercarsi in differenze della consistenza e del raggruppamento degli elementi, che nelle cellule originali di esse si trovano in vivace azione reciproca.

Occorre, tuttavia, che venga ancora confermata la validità delle tesi enunciate per il *pisum*, e sarebbe, perciò,

sind gleichartig sind können mit der zu öffnenden Klammer „mit“
 mitthilfszelle überein

Leitungsgefäße eines Hybriden, deren Kaskaden unabhängig sind,
 dürfte man nicht leicht annehmen, daß zwischen den Differenzen,
 von Elementen der Rinde- und Pollenzellen nicht insofern eine
 Kaskadenbildung statt findet, daß auf die Bildung einer Zelle als
 Öffnung der Hybride möglich wird, daß jedoch die Stützleistung
 der widerstandsfähigen Elemente eine eine übertragende sei,
 und nicht über das Leben der Hybrideflanze hinausreicht. In
 der dem Hybriden derselben mischen der jungen Vegetation.
 können seine Ausbreitungen untersuchen sein, und das was
 wieder folgen, daß es den Differenzen der Elemente nach der
 der Entwicklung der Leitungsgefäße zugehörig, mit der zugehörigen
 jungen Vegetation zusammenhängen. Bei der Bildung dieser
 Zelle - leitenden Gefäße verschiedensten Elemente in völlig fester
 und gleichmäßigen Struktur, wobei nur die Differenzen der
 Gefäß gegenüber nicht vorhanden. Auf diese Weise würde die Gefäß-
 Leistung so vieler Rinde- und Pollenzellen ermöglicht, als die
 der leitungsgefäßigen Elemente Kombinationen zulassen.

Die fern grösste Zirkulation der wesentlichen Unterpfänder in
 der Entwicklung der Hybriden auf eine unabhängige oder unabhängigen,
 zugehörigen Kombination der Differenzen der Gallenanteile kann selbst,
 was nachher nur der Mensch einer Hybride auspressen, für
 welche bei dem Mangel an festen Daten noch ein weiterer
 Spielraum offen bleibt. Einige Untersuchungen für die übrige
 Prozess der Aufsicht liegt in dem für die Untersuchung der
 daß das Resultat so vieler Differenzen der Merkmale in Hybriden
 der Kombination unabhängig ist von den untersuchten
 Unterpfändern zwischen den beiden Pflanzengruppen, und ferner, daß
 die Hybride so vieler Rinde- und Pollenzellen erzeugt, als
 verschiedene Kombinationenformen möglich sind. Die untersuchten
 Merkmale zweier Pflanzen können selbst derselben auf Differenzen
 in der Leitungsgefäß und Öffnung der Elemente beruhen.
 welche in der Öffnung der Zellen derselben in lebendigen Pflanzenwelt
 eine Rolle spielen.

Die Stellung der für die Untersuchung der Pflanze bestimmten
 Dinge selbst auf der Untersuchung, und es wäre daher selbst

desiderabile ripetere almeno gli esperimenti più importanti, per esempio quelli sulla consistenza delle cellule ibride germinali. È facile che al singolo osservatore sfugga una differenziazione, che sebbene sembri insignificante all'inizio, potrà crescere tanto da non dover essere trascurata nel risultato totale. Resta ancora da decidere per mezzo di esperimenti se gli ibridi variabili di altre specie di piante osservano un comportamento perfettamente concordante; si potrà, invece, supporre che nei punti essenziali non potrà manifestarsi una sostanziale differenza perchè l'unità nel piano di sviluppo della vita organica è fuori dubbio.

Particolare menzione meritano infine gli esperimenti eseguiti da Kölreuter, Gärtner e da altri sulla *trasformazione, per mezzo della fecondazione artificiale, di una specie in un'altra*. A questi esperimenti è stata attribuita particolare importanza. Gärtner li enumera tra i « più difficili nella creazione di bastardi ».

Se si doveva trasformare una specie A in un'altra B, entrambe vennero unite per fecondazione e gli ibridi così ottenuti vennero nuovamente fecondati con il polline di B; poi, dai vari discendenti di questi si scelse quella forma che era più vicina alla specie B, e la si fecondava ripetutamente di nuovo con quest'ultima e così via finchè si ottenne infine una forma che si avvicinava a quella di B e rimaneva costante nei suoi discendenti. Con ciò la specie A era stata trasformata nell'altra specie B. Gärtner da solo ha eseguito 30 esperimenti del genere con piante dei generi di *aquilegia, dianthus, geum, lavatera, lychnis malva, nicotiana e oenothera*. Il tempo necessario per la trasformazione non era uguale per tutte le specie. Mentre in alcune era sufficiente una triplice fecondazione, questa per altre doveva essere ripetuta 5-6 volte; anche per le medesime specie si osservavano oscillazioni nei vari esperimenti. Gärtner attribuisce questa differenza al fatto che « la forza tipica con cui una specie agisce nella procreazione a favore della mutazione e trasformazione del tipo materno, è molto differente nelle varie piante e

che quindi anche i periodi e il numero delle generazioni occorrenti perchè una specie venga trasformata in un'altra, devono variare e la trasformazione in alcune specie viene compiuta da un numero maggiore, in altre speci, però, da un numero minore di generazioni ». Lo stesso osservatore dice inoltre « che nell'atto di trasformazione è anche importante quale tipo e quale individuo venga scelto per l'ulteriore trasformazione ».

Se si potesse presumere che in questi esperimenti lo sviluppo delle forme avvenga in modo simile come nel *pisum*, tutto il processo di trasformazione troverebbe una spiegazione abbastanza semplice. L'ibrido forma tanti tipi di cellule germinali, quante sono le combinazioni costanti ammesse dai caratteri in esso uniti e una di queste è sempre identica alla cellula pollinica fecondante. Esiste, quindi, per tutti gli esperimenti del genere, la possibilità di ottenere, già a partire dalla seconda fecondazione, una forma costante che rassomiglia alla pianta che dà il polline. Se, però, la si ottiene effettivamente, dipende in ogni singolo caso dal numero delle piante in esame, nonchè dal numero dei caratteri differenti uniti per mezzo della fecondazione. Supponiamo p. es. che le piante previste per l'esperimento differissero in tre caratteri e si dovesse trasformare la specie ABC per mezzo di fecondazione ripetuta nell'altra specie abc, con il polline di quest'ultima. L'ibrido che risulta dalla prima fecondazione forma 8 tipi differenti di cellule ovariche e cioè:

ABC, ABc, AbC, aBC, Abc, aBc, abC, abc

Queste nel secondo anno dell'esperimento vengono nuovamente unite con le cellule polliniche abc e si ottiene la serie:

AaBbCc - AaBbc - AabCc - Aabc - aBbc - abCc - abc

Siccome nella serie di 8 membri capita una volta la forma abc, è poco probabile che manchi fra le piante in esame, anche se queste fossero allevate solamente in numero poco rilevante,

daß folglich die Färbung, inwiefern welche, nur die Frucht von Spontanen, durch welche die eine oder die andere nun gemischt wird, nicht verpflanzbar sein müssen, und die Umwandlung bei manchen Orten durch diese, bei anderen aber durch wirrigen Spontanen vollbracht wird. Lammbr. macht dieselbe Beobachtung, daß es nicht bei dem Umwandlungsgepflecht darauf ankommt, welche Typus und welche Individuen zu der weiteren Umwandlung geeignet sind."

Einfluß einer Vermischung, daß bei diesen Versuchen die Fortentwicklung der Samen mit einer solchen Reife wie bei Pison anfolgt, so würde das junge Umwandlungs-Genet ein ziemlich niedrige Färbung finden. Die Hybride bildet so viel bei Kinnzellen, als die in ihr vereinigte Merkmale der Santa Kombinationen zulassen, und eine davon ist immer gleichartig mit dem betreffenden Pollenzellen. Daraus ist für alle Samantigenen Versuche die Möglichkeit zu erwarten, daß schon aus der zweiten Befruchtung eine der Santa Samen gewonnen wird, welche den Pollenzellen gleichkommt. Ob dieselbe aber wirklich sofallen wird, hängt in jedem Einzelnen von der Zeit der Reife der Reifezellen ab, sowie von der Frucht der betreffenden Merkmale, welche durch die Befruchtung vereinigt werden. Nach dem was z. B. aus, die für den Reife bestimmten Pflanzen wären in 3 Merkmalen verpflanzbar und es sollte die Art ABC in der unteren abc durch wiederholte Befruchtung mit dem Pollen derselben hergestellt werden. Das aus der ersten Befruchtung hervorgehende Hybride bildet 8 verpflanzbare Arten von Kinnzellen, nämlich:

ABC, ABc, AbC, aBC, Abc, aBc, abC, abc

Dies werden im zweiten Reifezyklus abgenommen mit dem Pollen, jedoch abc abgenommen mit nur selbst die Reife:

$AaBbCc + AaBbCc + AaBbCc + AaBbCc + AaBbCc + AaBbCc + AaBbCc + AaBbCc$

Der die Samen abc in der 8gliedrigen Reife nimmt vor, so ist es wenig wahrscheinlich, daß sie unter den Reifezellen gefunden werden, wenn diese auf nur in einer geringen

e la trasformazione sarebbe compiuta già dopo la duplice fecondazione. Se, per caso non la si ottenesse, bisognerebbe ripetere la fecondazione con una delle combinazioni più vicine Aabc, aBbc, abCc. Ne risulta che un esperimento del genere si dovrebbe protrarre tanto più a lungo, *quanto più scarso è il numero delle piante in esame, e quanto più grande è il numero dei caratteri differenti nelle due specie primordiali* e che, inoltre, si potrebbe facilmente verificare in queste specie uno spostamento di una, persino di due generazioni, come è stato osservato da Gärtner. La trasformazione di specie molto contrastanti non potrà, tuttavia, essere terminata prima del quinto o sesto anno di esperimento, poichè il numero delle diverse cellule ovariche formate negli ibridi aumenta in proporzione ai caratteri differenti secondo le potenze di 2.

Gärtner, mediante ripetuti esperimenti, ha riscontrato che per parecchie specie varia la durata della trasformazione *mutua*, così che sovente una specie A può essere trasformata in un'altra B una generazione prima che la specie B nell'altra A. Egli ne deduce simultaneamente la dimostrazione che veramente non è del tutto plausibile il parere di Kölreuter, secondo cui « le due nature nei bastardi si trovano in perfetto equilibrio ». Sembra tuttavia che Kölreuter non meriti questo rimprovero, che Gärtner piuttosto vi abbia trascurato un argomento importante che egli stesso altrove mette in evidenza e cioè che « è di grande importanza quale individuo venga scelto per l'ulteriore trasformazione ». Gli esperimenti effettuati in tal senso con due varietà di *pisum* dimostrano che per la scelta degli individui più adatti allo scopo dell'ulteriore fecondazione potrebbe fare grande differenza quale delle due varietà viene trasformata nell'altra. Le due piante sperimentate differivano per 5 caratteri. Nello stesso tempo la varietà A possedeva tutti i caratteri dominanti e l'altra varietà B tutti caratteri recessivi. Per la trasformazione *mutua* si fecondava A con il polline di B e, viceversa, B con

August gezogen werden, und die Umwandlung selbst schon
nach zweimonatiger Befruchtung vollendet. Sollten sie zufällig
nicht reifen werden, so müßte die Befruchtung von einem
andern möglichst geeigneten Nebensamen Aabc, aBbc, abCc wieder
geleistet werden. Es wird ersichtlich, daß sich ein solches Experiment
nicht sehr leicht ausführen läßt, ja klimen der August
der Kropfschnecken und ja gar das von August der Kropfschnecken
den Mischeln an den besten Raumzeiten ist, daß schon
bei den nämlichen Orten leicht eine Kropfschnecke im
Juni, selbst im Juli zu beobachten ist, wie
es Gärtner beobachtet hat. Die Umwandlung wird abgesehen
davon kaum immerhin erst im 5. oder 6. Kropfschnecken
beendet sein, indem die August der Kropfschnecken
mischen zu der Hybridität geblieben werden, mit der Kropfschnecken.
den Mischeln nach der Natur von 2 zusammen.

Gärtner fand auch wiederholte Kropfschnecken, daß sie unvollständige
Umwandlung durch ihre ganze Natur veranlaßt ist, so
daß oft eine Art A in eine andere B im Juni oder
Juli faulen kann und es werden kann, als die Art B. in
die andere A. Es läßt sich auch zugleich der Beweis ab, daß
die Kropfschnecken von Hof nicht ganz vollständig sei, nach welcher
„die besten Natur bei den besten Umständen nicht voll-
kommen die Eigenschaften haben.“ Es scheint jedoch daß Kropfschnecken
der Hof nicht veranlaßt, daß viele Gärtner dabei
ein wichtiges Moment übersehen hat, auf welches es zu einem
anderen Falle selbst aufmerksam macht, daß es nämlich
„der Hof bekommt, welches zu einem zu weiteren Umwand-
lung gezwungen wird.“ Kropfschnecken, welche in der Befruchtung mit
zwei Pisum-Arten vermischt werden, wissen davon nichts, daß
es für die Kropfschnecken ^{langsam} zu dem Zweck der
weiteren Befruchtung einen großen Unterschied machen können,
welche zwei Arten in die andere umzuwandeln wird.
Die besten Kropfschnecken waren in 5 Mischeln vermischt,
zugleich befruchtete die Art A. sämtliche Mischeln, die andere
B. sämtliche Kropfschnecken. Die die unvollständige Umwand-
lung wird A. mit dem Pollen von B. und umgekehrt B. mit dem

quello di A, poi si ripeteva lo stesso nell'anno successivo con tutti e due i tipi di ibridi. Nel primo esperimento B, nel terzo anno dell'esperimento, c'erano 87 piante per la scelta degli individui alla seguente fecondazione e cioè *nelle 32 forme possibili*; per il secondo esperimento A si ottennero 73 piante, che nel loro « Habitus » concordavano senza eccezione con la pianta che aveva fornito il polline, che però secondo la loro composizione interiore dovevano essere altrettanto differenti come le forme dell'altro esperimento. Una selezione ben calcolata, pertanto, era possibile solamente nel primo esperimento; nel secondo si dovevano escludere alcune piante a caso. Di quest'ultime solamente una parte dei fiori venne fecondata con il polline di A, l'altra parte, invece, venne abbandonata all'autofecondazione. Di ogni 5 piante adoperate per la fecondazione di entrambi gli esperimenti concordavano con la pianta del polline, come dimostrava la coltivazione dell'anno successivo:

<i>Primo esperimento</i>	<i>Secondo esperimento</i>
2 piante	— in tutti i caratteri
3 »	— » 4 »
—	2 piante » 3 »
—	2 » » 2 »
—	1 pianta » 1 carattere

Con ciò per il primo esperimento la trasformazione era terminata, per il secondo che non venne continuato, vi avrebbero probabilmente dovuto essere altre due fecondazioni.

Sebbene non dovrebbe capitare sovente il caso che i caratteri dominanti appartengano esclusivamente all'una o all'altra delle piante primordiali, formerà sempre una differenza *quale* delle due ne possiede il numero maggiore. Se la maggioranza delle caratteristiche dominanti spetta alla pianta del polline, la scelta delle forme per l'ulteriore fecondazione darà un minore grado di sicurezza che non nel caso contrario; il che dovrà causare un ritardo nella durata della trasformazione, premesso che si consideri l'esperimento terminato solamente

jenseit von A. beaufschlagt, dass Stäpella an den hinteren Lybse
 den im nächsten Jahre wiederholt. Bei dem ersten Karpfen
 B waren im 3. Karpfjahre für die Erbsen das Jungstamm
 zur weiteren Befestigung 87 Pflanzen vorgesehen, nur zwei
 in ~~den~~ ^{den} möglichen 32. Jahren, für den zweiten Karpfen A
 waren 73 Pflanzen vorgesehen, welche in ihrem Habitus stief-
 gefasst mit der Pflanzflur überaus stief, jedoch ist
 in innerer Befestigung auf oben so befestigt sein müssen,
 nur die Samen des zweiten Karpfen. Eine besondere Erb-
 schaft war stief ^{stief} bei dem ersten Karpfen möglich, bei
 dem zweiten müssen auf den letzten Zufall für einige Pflan-
 zen ausgeplant werden. Von dem letzten würde man
 im April das Blüthen mit dem Kollen von A. beaufschlagt, das
 andere Jüngere der Pflanzflur überlassen. Unter je
 5 Pflanzen, welche für die beiden Karpfen zur Befestigung
 verwendet werden, stiefen, wie das möglichste stiefen
 zeigte, mit den Kollenflur überaus:

<u>Erster</u> <u>Karpfen</u>	<u>Zweiter</u> <u>Karpfen</u>	
2 Pflanzen	—	in allen Markmolen
3 "	—	" 4 "
—	2 Pflanzen	" 3 "
—	2 "	" 2 "
—	1 Pflanze	" 1 Markmole

Das dem ersten Karpfen war damit die Umwandlung beendet, bei
 dem zweiten, das nicht weiter fortgesetzt wurde. Little verschieben
 ließ nur eine zweimöglige Befestigung stiefen müssen.

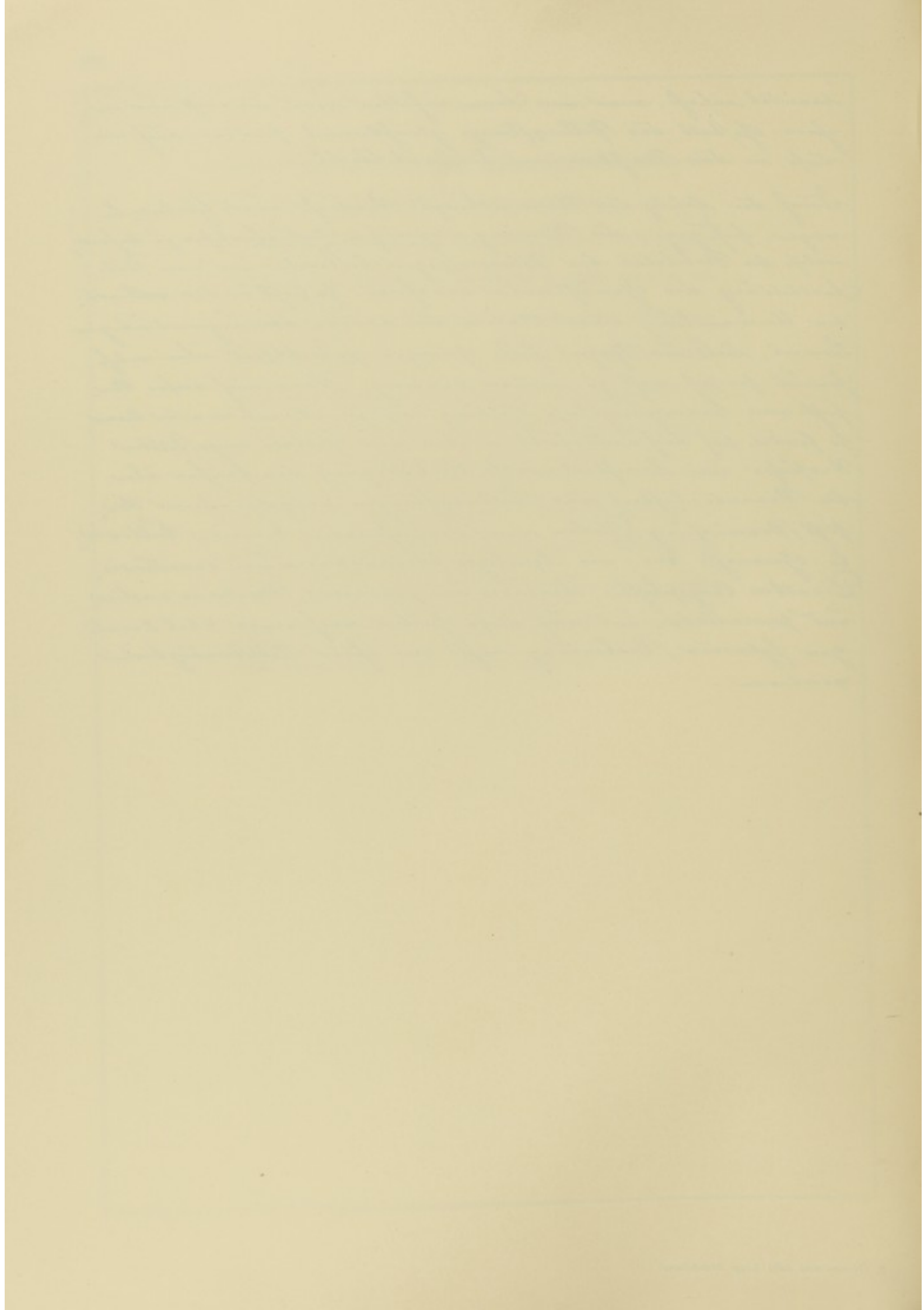
Wenn auf das Stief nicht stiefig vollkommen stief, das die
 stiefensten Markmole möglicherweise stief den einen von den
 anderen Karpfenflur vorgesehen, so wird es auf immer
 einen Karpfenflur müssen, welche von beiden die größten
 Frucht bezieht. Kommt die Fruchtflur der stiefensten Mark-
 mole der Kollenflur zu, dann wird die Erbsen das den
 man für die weitere Befestigung einen ganz neuen Staat
 man stiefenflur zuweisen, als in dem möglichen Stief, man
 man Karpfenflur in der Umwandlung stiefen zur Folge haben
 muß, man stiefenflur, das man den Karpfenflur stiefen als

quando si ottiene una forma che somigli alla pianta del polline non soltanto nella forma, ma che come questa resti anche costante nei discendenti.

Il successo degli esperimenti di trasformazione indussero Gärtner a opporsi all'opinione di quei biologi che mettono in dubbio la stabilità della specie delle piante e suppongono un continuo sviluppo delle varietà vegetali. Egli, nella trasformazione compiuta di una specie in un'altra, vede la dimostrazione indubbia che la specie si muove entro limiti fissi, al di là dei quali non è in grado di mutare. Anche se non si potrà attribuire a questa opinione un valore incondizionato, si trova, d'altra parte, negli esperimenti eseguiti da Gärtner una conferma degna di attenzione della ipotesi in precedenza espressa circa la variabilità delle piante coltivate. Tra le varietà in esame capitano piante coltivate come *aquilegia atropurpurea* e *canadensis*, *dianthus caryophyllus*, *chinensis* e *japonicus*, *nicotiana rustica* e *paniculata*, e anche queste dopo quadrupla-quintupla combinazione ibrida non avevano perduto nulla della loro indipendenza.

benötigt aufsteht, wenn eine Lumen raseller wird, die nicht nur in
ihren Obst das Pollenpflanze gleichkommt, sondern auch wie
Kraut in den Nachkommen Bestand bleibt.

Ueber die Folgen der Umwandlungs-Kräfte wünscht Gärtner be-
wiesen, sich gegen die Meinung trojanischer Kultivatorien zu setzen,
welche die Stabilität des Pflanzenspezies beibehalten mit einer Reihe
Entstehung der Stammspezies annehmen. Es steht in der vollstän-
digen Umwandlung einen Ort in die andere der ungewissenheiten
Lernens, daß der Pflanzenspezies feste Grenzen gesetzt sind, über welche
jeder sich nicht zu rücken vermag. Wenn auch dieses Or-
t ist eine Bestimmungsbefehl Stellung nicht zu erlauben was man kann,
so findet sich auf andrerseits in den von Gärtner angegebenen
Kraut eine beabsichtigte Entzerrung der Samen über
die Mannbarkeit der Kultivierung ausgesetzt sein. Es
ist Krambse. (Unter von Vorwissen der Kommen Kultivierung)
Es Stammspezies aus, wie *Aquilegia adropnopyrea* und *canadensis*,
Dianthus Caryophyllus, *chinensis* und *japonicus*, *Nicotiana rustica*
und *paniculata*, und auch diese haben nach einer 4 bis 5 mal-
gen Lybaiten Verbindung nicht nur ihre Pflanzenspezies
verloren.



CARATTERE E RELIGIOSITÀ DI GREGORIO MENDEL

di

Sua Ecc.za Rev.ma Mons. Pietro Canisio van Lierde

Vicario Generale di Sua Santità - Vescovo titolare di Porfìreone

Il Mendelismo con la sua dottrina delle leggi ereditarie non fu compreso dai contemporanei di Gregorio Mendel, completamente presi e trasportati dalle teorie di Darwin che accentuavano, in contrasto con gli studi di Mendel, la rapida evoluzione delle specie tra gli esseri viventi. Soltanto quarant'anni dopo la comunicazione scientifica realizzata dal Mendel nel 1865, e sedici anni dopo la sua morte, cioè nel 1900, tre grandi naturalisti, il neerlandese Ugo de Vries, il tedesco Correns e l'austriaco Erich von Tschermak scoprirono, procedendo ciascuno per proprio conto e indipendentemente tra di loro, le geniali esperienze di Mendel e la loro straordinaria importanza. Fu una magnifica riabilitazione dello sconosciuto scienziato. Le sue teorie furono applicate su vasta scala nel regno delle piante e degli animali e contribuirono efficacemente al miglioramento delle une e degli altri. Il nome di Mendel conobbe nuovi e più alti trionfi quando le stesse sue leggi ereditarie vennero ad illustrare uno dei fenomeni più fondamentali e intimi nell'uomo: la trasmissione della specie con tutti i caratteri ereditari conseguenziali.

Oggi, Gregorio Mendel è riconosciuto come

uno degli insigni benefattori dell'umanità. Il Morgan, nel 1936, a ragion veduta, poteva affermare: « nei dieci anni nei quali Gregorio Mendel lavorò su i suoi piselli nel giardino del suo monastero, fece in materia biologica la più grande scoperta degli ultimi cinquecento anni ».¹

Non è, però, scopo del presente studio quello di valutare il merito scientifico di Gregorio Mendel o di abbozzare, anche sinteticamente, le linee strutturali del suo sistema. A noi fu chiesto di mettere in particolare rilievo il carattere e la religiosità di Mendel.

Ognuno comprende che bisogna procedere in tale compito con la massima obiettività, il che presenta subito non lieve difficoltà poichè le fonti, e quindi le notizie storiche su Gregorio Mendel, sono piuttosto scarse; rarissime quelle che riguardano i sentimenti più intimi di lui. La scarsità delle fonti è in gran parte dovuta all'oblio in cui Mendel rimase fino al 1900. Per quanto poi riguarda la sua vita religiosa e sacerdotale, compresa quella della prelatura, l'innata modestia e il naturale riserbo di Mendel hanno certamente

¹ « In the ten years that Gregory Mendel worked on his peas in the garden of a monastery, he made the greatest discovery in biology that has been made in the last five hundred years » (Discorso in occasione della sua nomina ad Accademico Pontificio, 1936).

È utile trascrivere qui le parole del Cuboni che si è posto il seguente quesito: « L'Opera del Mendel ha veramente l'importanza che oggi le viene attribuita e l'autore suo è veramente degno di quella glorificazione che dai biologi di tutto il mondo gli è oggi concessa? Io non esito, colla più profonda convinzione, a rispondere che sì e a proclamare che non si commette alcuna esagerazione, scrivendo il nome di Gregorio Mendel accanto a quello dei sommi geni immortali, che più hanno contribuito all'avanzamento delle conoscenze scientifiche. Un grande filosofo naturalista, Giulio Meyer, lo scopritore della legge della conservazione dell'energia, ha scritto che un solo numero ha più valore che un'intera biblioteca d'ipotesi. Gregorio Mendel, testa matematica di primo ordine, come Leonardo, come Galileo, come tutti i naturalisti veramente sommi, ha saputo leggere tra le cifre diligentemente e pazientemente raccolte, per otto lunghi anni colle sue esperienze e successive generazioni degli ibridi di piselli, la legge matematica della disgiunzione » (*L'Opera dell'Abate Mendel e il suo significato teorico e pratico*, Roma, 1911).



Fig. 1 - Casa paterna ove nacque Giovanni Mendel

contribuito alla poca pubblicità dei suoi atti. Rimangono tuttavia fonti sufficienti e storicamente provate sulle quali è possibile basare una indagine critica.

Esse sono:

parecchie lettere di Gregorio Mendel ai suoi genitori e parenti;

atti ufficiali e lettere dei suoi insegnanti e Superiori religiosi;

l'archivio del Monastero agostiniano di Brno (Cecoslovacchia) di cui Mendel per 41 anni è stato membro e per 16 anni Abate;

testimonianze pubbliche dei suoi confratelli, di allievi e di altri contemporanei.²

Anzitutto è opportuno compilare l'ordine cronologico della vita di Gregorio Mendel, indicarne, poi, le diverse tappe confrontandole reciprocamente. È il fondamento obiettivo dal quale

provengono in distribuzione successiva i vari elementi componenti il suo carattere e la sua religiosità.

1822: Giovanni Mendel nasce da genitori cattolici, contadini nella parte orientale della terra dei Sudeti, nel paese di Heinzendorf.

1833: dopo le scuole elementari nel paese natio segue nella vicina Leipnik un corso preparatorio agli studi medi.

1834: dodicenne inizia nella città di Troppau gli studi medi.

1839: per malattia è costretto ad interrompere questi studi; sostiene però ugualmente l'esame finale con ottimo risultato.

1840: nella città di Olmütz comincia un corso di filosofia indetto per futuri Sacerdoti, provvedendo parzialmente al suo sostentamento col dare lezioni private.

1841: avrebbe dovuto interrompere questo

² Ringrazio sinceramente il M.R.P. Giovanni Meyknecht, agostiniano e dottore in scienze fisico-naturali per l'invio della copia di molte lettere autentiche di Gregorio Mendel, al quale lo stesso Meyknecht ha dedicato in lingua olandese un pregiato studio pubblicato nel 1950 sotto il titolo « Gregor Mendel, De Ontdekker der erfelijkheidswetten » (l'inventore delle leggi ereditarie), Bussum (Olanda), pp. 143.



Fig. 2 - Scuola elementare frequentata da Giovanni Mendel

corso per invalidità assoluta di suo padre, ma continua grazie all'aiuto finanziario della sorella Teresa.

1843: entra come novizio nel monastero agostiniano di Brno, ricevendo il nome di Gregorio.

1847: ordinato Sacerdote, esercita il suo ministero negli ospedali della città di Brno.

1849: diventa docente nel Ginnasio (scuole medie) a Znaim.

1850: non riesce nell'esame ufficiale per l'insegnamento.

1850: inizia gli studi universitari (scienze matematiche, fisico-naturali) a Vienna.

1853: non riesce nell'esame finale.

1854: comincia nel monastero di Brno le sue lente e pazienti ricerche scientifiche.

1865: pubblica il risultato di tali ricerche.

1868: a pieni voti viene eletto Abate del Monastero.

1884: muore all'età di 62 anni.

1900: Riscoperta dell'apporto scientifico di Mendel.

1910: la sua statua viene ufficialmente eretta a Brno.

1922: nel I Centenario della sua nascita un Congresso internazionale mondiale di scienziati naturalisti proclama i meriti del genio Mendeliano e l'influsso del Maestro continua a crescere incessantemente.

Non è difficile, attraverso il documentario Mendeliano, scorgere quattro tappe chiaramente distinte nella vita di Mendel. La prima va dalla nascita (1822) fino all'inizio del corso filosofico (1840). Il giovinetto aiuta suo padre nel duro lavoro dei campi, viene indirizzato ad una sincera e soda pietà religiosa e compie gli studi elementari, e specialmente quelli medi, brillantemente per il suo naturale ingegno, ma urta contro non lievi difficoltà finanziarie a causa delle ristrettezze familiari. La sua salute ne viene indebolita.

La seconda tappa abbraccia gli anni 1840-1847, cioè, dall'inizio del corso filosofico fino al sacerdozio. L'inizio degli studi filosofici indica nel giovane diciottenne la determinazione di farsi

sacerdote; in seguito a nuove difficoltà finanziarie nel 1843 egli, per consiglio del Superiore della scuola a Olmütz, si determina a prendere l'abito agostiniano nel conosciutissimo monastero di Brno. Questi due fatti storici sono degni di rilievo come si vedrà in seguito.

Il terzo periodo va dal suo Sacerdozio (1847) fino alla elezione ad Abate (1868). È il periodo più denso e più vario della sua vita. Una prima parte è contraddistinta da successi e da insuccessi. Gregorio riesce magnificamente nell'insegnamento; è un professore non comune che trascina tutti i suoi allievi per le sue egregie doti di mente e di cuore, ma non riesce affatto nel ministero degli ospedali e negli esami universitari. Così, riportato nel suo monastero, incomincia la parte eminente della sua vita in qualità di scienziato e di ricercatore. Difatti, il suo genio latente, in questo tranquillo periodo (1854-1865) raggiunge la maggior espansione e culmina nella sintesi delle sue minuziose e pazienti indagini. La fortissima improvvisa luce rimane sotto il moggio, senza però spegnersi.

L'ultimo periodo comprende gli anni del suo alto ufficio abaziale: Gregorio è tutto dedito ai doveri del suo governo religioso adempiendoli con esattezza fino alla morte relativamente prematura.

Carattere

L'inventore delle leggi ereditarie non è per nulla sottratto alle norme da lui stesso con tanta saggezza stabilite. Negarlo sarebbe colpirlo nella parte più delicata della sua anima; sarebbe offenderlo.

Ciò che i documenti rivelano di suo padre e di sua madre è significativo per comprendere il figlio. I genitori erano gente semplice, lavoratori della terra, e quindi dediti ad un lavoro duro, costante e silenzioso. Suo padre aveva inoltre uno spirito di iniziativa e, coadiuvato dal buon parroco Giovanni Schreiber, si adoperava ad intensificare e moltiplicare gli alberi e le piante che gli procuravano frutti belli e squisiti. Spesso si dava al lavoro paziente e delicato dell'innesto di vari alberi e piante, insegnando con altrettanta pa-

zienza al suo piccolo Giovanni i segreti di tale procedura. La madre possedeva un'indole più mite e gentile. Affabile nei suoi modi, diffondeva intorno a sé molta serenità e una gioia serena con cui vincolava gli animi del suo focolare. Abbiamo accennato al curato del piccolo paese. Questo ottimo sacerdote curava le anime dei suoi parrocchiani ma si interessava anche del loro progresso sociale. Accanto alla scuola aveva aperto al pubblico un giardino in cui insegnava ai contadini l'arte per migliorare i campi ed i prati. Questo parroco, molto addentrato nei segreti dell'accrescimento e del miglioramento dei prodotti agricoli, ha esercitato un influsso assai profondo sul piccolo Giovanni Mendel anche quando questi nel periodo dello studio trascorreva le sue vacanze nel paesello di Heizendorf.

Riassumendo, si può affermare che Antonio e Rosina Mendel hanno depositato nel loro Giovannino preziosi germi di un lavoro eminentemente indirizzato verso la natura e i campi, un lavoro pieno di ardore e silenziosa tenacia, accompagnato da un occhio scrutatore esemplarmente pratico. Nell'animo dell'adolescente e del giovane, oltre allo spirito di iniziativa, si notava l'amore al raccoglimento e al gentile tranquillo conversare.

Questi erano germi che si sviluppavano in Giovanni Mendel e che venivano presto afferrati e fortemente dominati da una tendenza precoce e potente per cui si distinse tra i piccoli contadini suoi compagni. E questa tendenza possiede un sol nome: l'amore allo studio.

« Nella scuola elementare il piccolo Mendel era il primo; nella scuola media spiccava fra gli altri allievi; nel corso filosofico era il migliore e, in più, dotato di un ottimo e solido carattere ».³ Nel 1849, due anni dopo il suo Sacerdozio, il Superiore Abate Napp lo destinò all'insegnamento nelle Scuole medie ove fece grande impressione sui colleghi e sui discepoli « per la sua soda competenza, il limpido insegnamento, lo zelo ardente e la perseveranza nell'immedesimarsi nella materia come pure per la sua alta pedagogia con la quale lavorava castamente e religiosamente sull'animo dei suoi allievi ».⁴

È vero che per due volte non riuscì negli

³ « ...Johann Mendel... der inbeiden Jahrgängen der Philosophie fast durchgängig ausgezeichnete Classen hat und nebenbei einen sehr soliden Character besitzt. In meinem Gegenstande kann ich ihn fast als den *Ausgezeichnetesten* nennen », lettera del Rettore Friedrich Franz a un religioso del monastero di Brno, 14 luglio 1943.

⁴ Trascrivo qui la parte indicata dell'importante documento: « Seit dem Antritte dieses seines Lehramtes

esami universitari. La prima volta nel 1850 senza aver compiuto studi universitari precedenti; la seconda volta dopo aver frequentato per tre anni l'Università di Vienna. Si possono addurre senza dubbio motivi convenienti (impreparazione tecnica, tentativo prematuro, disputa con alcuni esaminatori, anticlericalismo dei suoi giudici) per spiegare il duplice insuccesso, ma se si considerano con attenzione e senso critico i fatti della susseguente sua attività scientifica, non solo si deve concludere che l'eminente amore allo studio mai è venuto meno in Gregorio Mendel, ma che si va pure delineando il carattere particolare, direi eccezionale, della sua intelligenza la quale non percorreva spontaneamente le vie normali battute nell'insegnamento; anzi il genio ancora latente ma pronto ad eromperci subì, a contatto con le esigenze scolastiche ufficiali, quasi una nociva costrizione, una menomazione penosa e difficile in quello che aveva di più profondo ed intimo, cioè l'intuizione naturale e spontanea. Nel considerare con obiettività lo svolgimento delle ricerche dal Mendel compiute in seguito e la effettiva, benchè non compresa, manifestazione del suo genio, la critica storica, studiando il tipico fenomeno nella sua interezza, deve giungere alla conclusione che l'intermezzo dell'insuccesso universitario è stato per Gregorio Mendel una necessaria ed immediata premessa affinché il suo genio potesse manifestarsi senza costrizioni e raggiungere nella quiete del monastero il vertice della sua potenza.

Ed ecco, lo studioso solitario al lavoro! Mosso da interiore impulso e con il pieno consenso del suo Abate, uomo intelligente, si dirige verso i suoi studi prediletti e decisamente intraprende un'azione quanto mai vasta e ardua: investigare e scrutare attraverso la piantagione e l'incrocio di centinaia e centinaia di piante di piselli il segreto della trasmissione ereditaria. L'intrapresa esige una tenacia e pazienza senza pari anche per

il semplice motivo che per assicurarsi che nessuna influenza esterna venisse a modificare i germi delle sue piante, egli ripeteva *tutte* le prove nelle serre del convento. Così lavorò per dieci anni giorno per giorno, quasi solo e con mezzi rudimentali, notando tutti i dati, i fenomeni, i risultati ottenuti, in appositi quaderni e libri che, col passare del tempo, si moltiplicavano a dismisura. Dopo dieci anni condensava in mirabile sintesi e con estrema brevità i molteplici risultati nel dettare le sue leggi ereditarie, oggi conosciute sotto il nome di leggi mendeliane.

Non sappiamo cosa ammirare di più: la minuziosa quasi interminabile analisi, o la breve splendida sintesi.

Ad ogni modo la meraviglia aumenta quando si vede Gregorio Mendel procedere con tranquilla sicurezza, senza tentennamenti e incertezze, diretto verso uno scopo bene prefisso. Si ha la netta impressione che nelle molteplici prove egli ricerchi piuttosto la conferma dei principi ai quali è già pervenuto con la lucidità del suo genio anzichè la loro dimostrazione.

L'ammirazione, infine, si trasforma in un senso di venerazione quando si vede il maestro esplorare con notevole successo il campo della piantagione dei frutti e quello delle api senza escludere dal suo orizzonte esploratore i fenomeni meteorologici.

Con queste brevi indicazioni il carattere di Gregorio Mendel è sufficientemente illustrato, almeno nel suo substrato naturale. Lavoratore infaticabile, gli sono caratteristici un ardore non comune nel lavoro, lo spirito scrutatore e iniziatore, una tenacia e praticità ammirevoli, la sua semplicità innata che diventa riserbo senza essere, però, mancante di socievolezza.

Le seguenti pagine diranno in quale misura la religiosità di Gregorio Mendel abbia inserito in questo substrato naturale nuove e fresche energie, estendendolo ed elevandolo ad una luce superiore e benefica.

hatte derselbe die vorteilhaftesten Eigenschaften eines beispielvollen und gründlichen Jugendlehrers immer besser und besser entwickelt, indem derselbe bei einem ganz lichtvollen und vollkommen anschaulichen Lehrvortrage, einer rastlosen Verwendung und dieser allemal ganz entsprechenden, erwünschten Resultaten mit jedem Tage nachgewiesen, dass er nicht nur in diesen Lehrfachern vollkommen ausgebildet, sondern auch durch einen stets gleich glühenden Eifer und Ausdauer im Vortrage und Einübung seiner Lehrobjekte, wie nicht minder im tätigsten Einwirken auf reine Moralität und Religiosität seiner Schüler sich besonders auszuzeichnen, mit aller Kraft anstrebe. Die Resultate seines pädagogischen Wirkens waren auch sowohl bezüglich des Fortganges als Sittenverhaltens seiner Schüler allemal ausgezeichnet» (Lettera del Vice-Direttore Ambrosio Spallek, 10 aprile 1850).

Vedi pure la testimonianza del suo ex allievo Budar nel «Mährischen Korrespondenten», aprile 1868.



Fig. 3 - Monastero e chiesa dove visse l'abate Gregorio Mendel

Religiosità

Nel tessere l'ordine cronologico della vita di Gregorio Mendel fu notato che nacque da genitori cattolici, ottimi lavoratori della terra. La coincidenza di questi due fattori spiega la sobria e soda pietà in casa di Antonio e Rosina Mendel.

Giovanni, infatti, fin dai suoi primi anni, respirando quest'aria, crebbe nella sincera pietà e la conservò per tutta la sua vita, come si vedrà in seguito. L'influsso del buon curato di campagna al quale era molto affezionato, l'atmosfera delle scuole cattoliche da lui frequentate, facilitarono e nello stesso tempo approfondirono la pietà del giovane. Ne abbiamo, del resto, una autentica riprova che indica anche una svolta importante nello sviluppo della sua vita. Alludo alla sua vocazione sacerdotale. Un giovane non desidera diventare sacerdote senza una pietà provata e senza essere in qualche modo attratto da Dio stesso a tale particolare genere di vita. Almeno

nel 1841, a diciannove anni, Giovanni Mendel ha dovuto manifestare ai suoi genitori il suo santo desiderio, anzi si deve ritenere che lo abbia fatto sin dall'anno precedente quando iniziò, col consenso dei suoi, il corso filosofico a Olmütz, destinato unicamente a futuri sacerdoti. Esiste, tuttavia, un primo documento del 1841 che manifesta chiaramente la volontà del giovane. In quest'anno suo padre cedette l'intero suo lavoro al genero Aloisio, marito della figlia primogenita Veronica. Nel 6° punto del contratto il padre stabilisce « che Aloisio dovrà pagare la somma di 100 fiorini a suo figlio Giovanni quando *secondo la sua stessa volontà* giungerà al Sacerdozio... frattanto pagherà ogni anno al padre 10 fiorini quale contributo per le spese degli studi del giovine candidato al Sacerdozio; inoltre provvederà alle spese inerenti la sua Prima Messa ».⁵

Ma il denaro, anche coll'aggiunta dei 10 fiorini (!)... non bastava per continuare gli agognati studi per il sacerdozio. Fu allora che la sorella

⁵ Ecco le testuali parole: « An Ausstattung hat der Käufer dem Sohne des Verkäufers, seines Namens Johann, wenn er seines Willens gemäsz zum Priesterstande gelanget... 100 fl.... dann jährlich, solange er noch im Studium ist, 10 fl. konventionsmünze dem Vater als eine Beihilfe und Unterstützung in Studienkosten zu zahlen, weiters die Unkosten bei der Primiz ganz zu tilgen ».



Fig. 4 - L'orticello in cui Gregorio Mendel compiva le sue pazienti ricerche

più giovane, Teresa, fece un nobile sacrificio. Abdicando alla parte ereditaria a lei spettante, rese possibile al fratello Giovanni la continuazione degli studi. Nel 1843 la situazione rimaneva talmente precaria che Giovanni Mendel, ormai ventunenne, dietro consiglio ricevuto, decide di entrare nel monastero agostiniano di Brno.

La sua vita in monastero era puntuale, anzi esemplare sia come novizio, sia come chierico studente. L'archivio di Brno con le sue testimonianze lasciate dai Superiori, dimostra che Gregorio Mendel — questo nome gli fu dato nella vestizione religiosa — fu un ottimo religioso senza venire meno al minimo suo dovere. L'Abate più di una volta lodava pubblicamente il contegno religioso di Gregorio.

A riguardo del periodo in cui era tutto dedito all'insegnamento impostogli dall'obbedienza monastica possediamo due documenti nei quali i suoi Superiori additano Gregorio come «uno specchio puro e chiaro esempio di vita sacerdotale»; in tutte le azioni egli tiene «un impeccabile, casto contegno veramente sacerdotale», è modesto nel parlare, ama il silenzio e la ritiratezza «e conversa sempre volentieri con i suoi confratelli»; viene, infine, apprezzato anche il suo «amore alla patria».⁶

Nel periodo delle intense ricerche scientifiche, intraprese col pieno consenso del suo Rev.mo Superiore Abate, Gregorio Mendel unì sempre una genuina e sentita pietà all'amore dello studio e delle scienze, perseverando nella vita comune con simpatica esemplarità.

⁶ «...Uberdies verdient dieser Lehramtskandidat (Gregor Mendel) in Bezug seiner moralisch-religiösen Grundsätze und patriotischen Gesinnungen nur als ein rein erspiegelndes Vorbild echten Priesterwandels jedenfalls mit Auszeichnung angerühmt zu werden, weil er selbes in seinem stillen Wandel mit jedem Tage unumwundener betätigt» (Lettera del Vice-Rettore Ambrosio Spallek, 10 aprile 1850).

«...das derselbe in allem seinen Tun und Lassen nur einen reinen, tadellosen, echten Priesterwandel mit dem einen Religiösen nötigen Anstande allemal bekunde, in der Konversation sich nie eines Wortes bedient habe, was in Hinsicht des moralisch-religiösen Kirchenprinzips oder politischen Satzungen in irgend einer Art in Hinblick auf einen Geistlichen unangemessen oder anstößig wäre» (Lettera dello stesso Vice-Rettore firmata da tutti i Professori, 25 maggio 1850).



Fig. 5 - Lapide commemorativa di Gregorio Mendel nell'orto del monastero di Brno

Riprova di tutto questo è la sua elezione ad Abate, avvenuta nel 1868. Questa elezione, compiuta in un monastero ove vigeva serietà di spirito, ove la pietà, lo studio e l'apostolato erano in alto onore, è altamente significativa e costituisce di per sé un eloquente elogio a favore del religioso Gregorio Mendel.

Come Abate, Gregorio Mendel continuò la stessa vita di pietà aggiungendo uno zelo prudente e attivo per la regolare osservanza nel suo Convento. Scrisse alcuni mesi dopo la sua elezione che « si sentiva obbligato in coscienza a curare il progresso spirituale dei singoli e la salutare vita comune dell'intera religiosa famiglia ».⁷

L'archivio del Monastero, i documenti storici e la testimonianza unanime dei contemporanei dimostrano che l'Abate Mendel ha sempre mantenuto questo sacro impegno.

Da rilevare ancora il suo profondo amore verso il Santissimo Sacramento Eucaristico ottenendo dalle autorità civili che l'annuale solenne Processione del « Corpus Domini » fosse ripristinata con tutto splendore.

Su questo fondamento di una religiosità concreta e di una pietà personalmente sentita, fiorirono alcune virtù con particolare rilievo.

Mi attengo ad una stretta documentazione evitando qualsiasi commento.

Parlando del carattere di Gregorio Mendel fu rilevata la naturale discrezione e sobrietà dei suoi atteggiamenti. Sotto l'azione della grazia, questa naturale tendenza non tardava a sbocciare in una profonda umiltà. Giova conoscere quali colori assume tale virtù nella vita di Mendel.

L'origine assai modesta della sua famiglia, il ricordo del disagio materiale sentito nel primo periodo degli studi, non si sono mai cancellati dalla mente di Gregorio. Egli sarà sempre un uomo semplice, amante della sobrietà e scevro da ogni esaltazione.

Nella vita di Gregorio s'incontra un fenomeno singolare: il contrasto reale e penoso del successo e dell'insuccesso; la pronta e umile intuizione della prestazione personale a servizio degli altri e il non riconoscimento, o l'oblio di questa prestazione da parte dei beneficiati. Gregorio Mendel ne soffrì, ma tacque. Anche qui l'umiltà gli divenne uno scudo sicuro, un ospitale rifugio.

Uno dei grandi meriti del dotto Abate è di avere conservato nella sua bella dignità questo umile spirito. Uno dei suoi gesti più simpatici fu quando continuò a vivere l'integrale vita comune con i suoi religiosi nella mensa e nelle ricreazioni. Il suo predecessore aveva fatto diversamente.

Un'altra virtù spicca in lui sopra le altre: un'affettuosità nobile e affabile.

Lo dimostrava ai suoi amati genitori. Le lettere scritte a suo padre e a sua madre sono

⁷ « conscientia mea me confiteor obligatum respicere et spiritualem progressum singulorum salutarem totius familiae religiosae aequalitatem » (lettera al P. Filippo Gabriel, Direttore del Ginnasio a Teschen, luglio 1868).

piene di filiale affetto e premura. Il tono è semplice e schietto; pare talvolta che stia ancora a casa, scherzando gentilmente con loro. « Senz'altro verrò a trovarvi durante le vacanze », scrisse una volta, « ma non so quando e per quanto tempo! Badate, però, che mi piacciono i cocomeri; forse per questo mi avete chiesto quando vengo. Guardate, c'è ancora un'altra cosa tanto gradita; forse lo indovinate, cari genitori: il latte coagulato! ».

Quando sua madre rimane vedova, Gregorio riversa su di lei tutta la sua riconoscenza filiale. Chiede teneramente della sua salute e a questo scopo indirizza delle lettere alle sue sorelle e ai cognati. Invia anche aiuti alla diletta mamma e si scusa che non ha potuto andare a casa nel mese di maggio, tanto bello specialmente nei campi, poichè il dovere lo trattiene. Nelle ferie andrà di certo e frattanto sappia la mamma che egli rimane sempre il suo figlio riconoscentissimo.

Verso la sorella Teresa, che gli venne in aiuto con tanta generosità, Gregorio ha serbato per tutta la vita un'intima gratitudine. Più tardi, le dirà che cosa debba fare per i suoi figli, due

buoni ragazzi molto studiosi. C'è una breve lettera in cui Gregorio avverte la sorella del celere sviluppo fisico del suo figlio Giovanni, dandole precise e preziose indicazioni, altamente opportune. E non mancano nemmeno lettere indirizzate direttamente « ai miei carissimi dottori in spe ».

Abbiamo già citato alcuni documenti dai quali risulta il puro e profondo affetto che Gregorio Mendel ha sempre nutrito per i suoi discepoli. Anche quando occupavano un posto nella società, rimaneva a contatto con loro e il monastero di Brno ospitava volentieri questi ex-alunni anch'essi tanto legati al venerato Abate.

Come Superiore, Gregorio era affabile con tutti, prediligendo i giovani novizi e i poveri che bussavano alle porte del convento. Con vero cuore restava con i suoi religiosi nell'ora delle ricreazioni ed è significativo per la sua squisita bontà il gesto con cui egli stesso soleva sottolineare con la sua matita gli scherzi più spiritosi nella rivista umoristica che faceva passare tra le mani di tutti.

A Natale, l'Abate organizzava con molta cura una tombola fra i suoi religiosi. Questa e altre



Fig. 6 - Le serre ove Gregorio Mendel ripeteva le sue prove

simili prove di paterno amore furono particolarmente apprezzate.

Gregorio Mendel era un uomo sobrio, gentile e veramente buono. Era anche un uomo retto e giusto. La giustizia gli stava ancorata nell'anima e guidava i suoi passi.

Si mostrava giusto verso il suo Dio, da lui servito con nobile attaccamento. Per amore Suo compiva ogni dovere. Da giovane, novizio, chierico-professo, sacerdote e insegnante, si muoveva verso il quotidiano dovere con scrupolosa fedeltà; da Abate lo adempiva a costo di qualsiasi sacrificio. « Mi sento obbligato in coscienza di curare il bene di ciascheduno e di tutti », così scriveva all'inizio della sua alta missione. Non conobbe mai le preferenze e osservava con fine intuito e felice criterio la gerarchia delle cariche nel suo monastero.

Negli ultimi dieci anni della sua vita difese con fermezza i diritti e i beni del suo convento contro le indebite ingerenze delle autorità civili. Dopo la rottura del Concordato con la Santa Sede, nel 1870, un'ondata di spirito anti-cattolico si impossessava dei governanti dell'Impero Austro-Ungarico. In modo particolare questo spirito si dirigeva contro gli Ordini Religiosi ai quali furono imposte delle tasse ingiuste e assai odiose per sovvenire alle spese del Culto. L'Abate Mendel non cedette in nessun momento anche quando gli imperiali cercavano di addivenire a un compromesso, anche quando il vescovo e alcuni suoi confratelli consigliavano un atteggiamento meno duro e brusco. Forse Gregorio Mendel avrebbe potuto dimostrare in questa materia una discreta e prudente condiscendenza. Rimane, però, un fatto innegabile che dopo la sua morte il Governo cedette al successore dell'Abate Gregorio, e che il vescovo lodò pubblicamente il defunto stimatissimo Prelato Mendel « altamente benemerito nel procurare la disciplina religiosa e nell'amministrare e difendere i beni del Monastero ».⁸

Questo prova che la linea seguita dal Mendel era la giusta.

Nelle pagine precedenti ci siamo sforzati, attraverso un'accurata e vagliata documentazione,

di condensare il nostro pensiero circa il carattere e la religiosità di Gregorio Mendel.

A noi sembra che tale carattere s'imponga all'attenzione universale per la sua rettitudine e per le provate qualità umane, e che la religiosità dell'Abate meriti uguale riconoscimento.

Reca perciò meraviglia che uno storico indagatore come Ugo Iltis, noto autore della biografia « Gregor Johann Mendel, Leben, Werk und Wirkung », Berlin 1924, abbia potuto pronunciare, nel Congresso Internazionale dei Naturalisti convenuti appositamente a Brno per onorare Gregorio Mendel, le seguenti parole: « Benchè (Mendel) sia stato costretto dalle circostanze esterne a farsi sacerdote e non per convinzione interiore, tuttavia ha vissuto il suo stato nella maniera più ideale; centinaia di poveri godevano della sua beneficenza. Era un sacerdote, ma non un clericale. Sempre ha mantenuto il suo libero pensiero, la sua indipendenza ». Queste parole furono poi scritte dallo stesso Iltis in *Studia Mendeliana*, Brünn, 1923, p. 406.

Senza dubbio esse contengono una asserzione molto grave: Gregorio Mendel sarebbe diventato prete, costretto dalle circostanze e senza convinzione. Sulla bocca e nello scritto di Iltis questa asserzione non vuole essere un'accusa; tutt'altro; l'autore asserisce questo per esaltare Mendel quale libero pensatore e indipendente. La distinzione fatta da lui non è tuttavia simpatica per i cattolici.

A nessuno poi sfugge il fatto che la stessa affermazione di Iltis contiene una sensibile offesa a Gregorio Mendel, come se egli fosse entrato nella vita sacerdotale senza convinzione interiore.

Dicemmo che le parole dello scienziato storico Iltis sono molto gravi. Bisogna quindi esaminarle da vicino.

Anzitutto, su quali ragioni è fondata l'opinione di Iltis? L'Autore basa la sua asserzione sulle seguenti parole che Gregorio Mendel scrisse nella sua breve autobiografia composta secondo l'uso vigente per la commissione dei professori universitari che lo dovevano interrogare per l'esame di abilitazione nel 1850: « dopo gli studi filosofici egli (Mendel) comprese che non poteva più sostenere tali sforzi e fatiche (per guadagnarsi

⁸ « ...aestimatisimo huiusce monasterii Ordinis S. Augustini Abbati Gregorio de observanda S. Ordinis disciplina et bonis Monasterii administrandis tuendisque optime merito ».



Fig. 7 - Alveari costruiti su indicazione di Gregorio Mendel

il necessario sostentamento). Perciò si vide costretto ad entrare in uno stato che lo liberasse dalle preoccupazioni per il proprio sostentamento.

Furono le circostanze che determinarono la scelta del suo stato ».⁹

È evidente che Gregorio Mendel adopera nelle citate parole della breve autobiografia la terza persona parlando di se medesimo, ma non è evidente che l'interpretazione da Iltis data a queste parole sia la giusta secondo le regole della più elementare ermeneutica.

Noi sosteniamo che lo stato di cui Mendel parla nella sua autobiografia è lo stato religioso e non il Sacerdozio e aggiungiamo che tale espressione mai deve essere avulsa dal complesso della vita di Gregorio Mendel, ma che invece deve venire seriamente confrontata con tutte le sue azioni e con tutti i suoi atteggiamenti prima e dopo aver scritto tale affermazione.

Se si colloca quindi la celebre frase nell'universale contesto, o quadro della vita di Mendel —

ed è una norma elementare della critica storica — risulta con evidenza che le circostanze costrinsero Gregorio ad abbracciare la vita religiosa, o piuttosto a farsi sacerdote *in un Ordine Religioso*. Basta pensare alla libera volontà del giovane quando chiese e ottenne il consenso dei suoi genitori per iniziare gli studi filosofici a Olmütz precisamente *in vista del Sacerdozio* (1840). Basta esaminare il testo letterale del contratto tra il padre Antonio e il genero Aloisio, ove furono stipulate le condizioni con le quali il genero dovette coadiuvare nelle spese per gli studi di Gregorio, indirizzati *al Sacerdozio* e ove si trova l'accurata ed esplicita affermazione del padre che Giovanni aspira *liberamente* « secondo la sua stessa volontà » al Sacerdozio (1841).

Si rammenti, poi, il gesto tanto generoso della sorella Teresa con cui rinunzia alla parte ereditaria affinché Giovanni possa proseguire gli studi abbastanza costosi (1842).

Quando, dopo un'anno, Giovanni si accorge della stringente difficoltà di continuare in questo

⁹ [Mendel] fühlte dasz es ihm « nicht möglich sei, solche Anstrengungen noch weiter zu ertragen. Er sah sich daher gezwungen, in einen Stand zu treten, der ihn von den bitteren Nahrungssorgen befreite. Seine Verhältnisse entschieden seine Standeswahl ».

modo, chiede consiglio e si decide ad entrare nel monastero di Brno. Furono queste le circostanze che lo costrinsero ad abbracciare il suo stato, cioè lo stato religioso.

Così a noi pare di avere provato che Ugo Iltis ha falsamente interpretato la frase della autobiografia di Mendel asserendo che il giovane « è stato costretto dalle circostanze esterne a farsi sacerdote ». Ciò non corrisponde a verità come non corrisponde alle testuali parole di Gregorio Mendel, le quali hanno questo unico significato: nel mio vivo desiderio di divenire sacerdote secolare le circostanze mi costrinsero ad abbracciare uno stato in cui potevo essere liberato dalle stringenti cure per il mio sostentamento. Questo stato era lo stato religioso in cui la comunità subentra allo sforzo personale per provvedere al necessario sostentamento.

Ma questa chiara asserzione di Gregorio Mendel vuole, poi, significare che sia forse entrato nel suo stato senza convinzione interiore come testualmente afferma Iltis?

Anche questa affermazione di Iltis è contraria al testo letterale di Gregorio Mendel, come è contraria a tutte le azioni e a tutti gli atteggiamenti dello stesso Mendel dopo avere abbracciato lo stato religioso. L'esame obiettivo del presente studio, infatti, dimostra la vita *virtuosa* di Mendel *liberamente vissuta* come novizio, chierico professo, sacerdote, insegnante, inventore delle leggi ereditarie e Abate amato e venerato non solo dai suoi sudditi e superiori ecclesiastici, ma anche da tutte le categorie sociali della sua nazione. Si può ritenere senza alcun errore che nel secolo scorso nessuno sarebbe stato eletto Abate di un venerabile monastero come quello di Brno, se non avesse avuto lo spirito interiore e la convinzione personale del suo stato religioso.

« Mendel fu un nobile sacerdote, una nobile persona ».¹⁰ « Il defunto aveva un carattere nobilissimo; egli fu un sacerdote esemplare ».¹¹ Queste voci dei suoi contemporanei non erano che la conferma di una vita intera.

¹⁰ Giornale « La Patria » 7 gennaio 1884: « ...Mendel war ein edler Priester und Mensch ».

¹¹ Giornale « Il Tempo » 7 gennaio 1884: « ...Mendel einer der edelsten Characteren... ein müstergültiger Priester ».

GREGOR MENDELS VERSUCHSTÄTIGKEIT UND DIE ZEIT DER WIEDERENTDECKUNG SEINER VERERBUNGSGESETZE

von

Erich Tschermak von Seysenegg

Vor 90 Jahren berichtete Gregor Mendel in den Sitzungen des Naturforschenden Vereines in Brünn am 8. Februar und am 8. März 1865 über seine 8 Jahre lang fortgeführten weltberühmt gewordenen « Versuche über Pflanzenhybriden », die dann im Jahre 1866 in den Verhandlungen dieses Vereines in Druck erschienen sind. Dem Wunsche des Direktors des Mendel-Institutes in Rom, Prof. Luigi Gedda, für die aus diesem Anlass erscheinende Festschrift einen kurzen Aufsatz über Mendels Versuchstätigkeit und über die Zeit der Wiederauffindung seiner Vererbungsgesetze zu schreiben, will ich gerne Folge leisten, da ich ja das grosse Glück hatte, an der Wiederentdeckung derselben gleichzeitig mit de Vries und Correns teilnehmen zu können. Das Leben und das Werk dieses grossen Naturforschers wurde auf der ganzen Welt schon so oft anlässlich von Mendel-Feiern geschildert, weshalb es nicht leicht möglich ist, noch etwas Neues über ihn und über die Zeit der Wiederentdeckung seiner Vererbungsgesetze zu bringen. Doch will ich mich wenigstens bemühen, noch weniger Bekanntes zu schildern, was dann ein anderer Referent bei der hundertsten Wiederkehr des Datums der Ueberreichung der Mendelarbeit an den Naturforschenden Verein in Brünn vielleicht wieder verwerten kann.

Mendel hatte für die Gärtnerei zeitlebens ein besonderes Interesse, hatte ihn ja schon sein Vater mit der Landwirtschaft und einigen gärtnerischen Handgriffen wie Propfen vertraut

gemacht. Eine von ihm auf nicht bekannte Weise gezüchtete, gefüllte Fuchsie hält er, wie aus einem Gruppenbild ersichtlich, in der Hand. Die Veranlassung zu seinen Kreuzungsversuchen mit Erbsen waren Bastardierungen, die Mendel schon vorher mit verschiedenen Zierpflanzen ausgeführt hatte, um neue Farbenvarianten zu erzielen, bei denen ihm die Uniformität¹ der Hybriden (F_1) auffiel und er das Verhalten ihrer Nachkommenschaften prüfen wollte. Sein naturwissenschaftliches Interesse bekundete er schon vor Beginn seiner Bastardierungsversuche mit Blumen, indem er über die Verwüstungen berichtete, die eine Raupe an dem Gartenrettig (1853) und der Erbsenkäfer (1854) in der Umgebung von Brünn anrichteten. Neben der Botanik und der Zoologie gehörte Mendels Interesse bis zu seinem Tode der Meteorologie, auch beschäftigte er sich viele Jahre mit Grundwassermessungen sowie mit Beobachtungen von Sonnenflecken.

Ob Mendel aus eigener Initiative, oder dem Wunsche seiner Mutter Folge leistend oder, wie noch eher anzunehmen, weil aus ärmlichen Verhältnissen kommend, auf Anraten seines geistlichen Lehrers Ferdinand Schaumann hin 1843 in das Altbrünner Augustiner Stift St. Thomas eintrat, da er auf diese Weise sich viel rascher und erfolgreicher seinen naturwissenschaftlichen Neigungen und dem Lehrerberuf widmen konnte, ist nicht genau festzustellen.

Mendel hat bei seiner Versuchsanstellung einen geradezu genialen Weg eingeschlagen, den

¹ In seinen Briefen an Nägeli gebraucht Mendel bereits das Wort « Uniformität ». Mendel prägte bekanntlich die Ausdrücke « dominierend » und « recessiv », auch stammt von ihm das System der Buchstabensymbole für die Erbfaktoren, das später noch weiter ausgebaut wurde.

seine Vorgänger noch nicht kannten. Für seine Versuche wählte er einen Selbstbestäuber, so dass ein Schutz gegen Fremdbestäubungen nicht nötig war. Seine aus Samenhandlungen bezogenen Erbsenrassen unterzog er zuerst einer zweijährigen Prüfung auf ihre Reinheit, um erst dann an 22 ausgewählten eine Zerlegung des Gesamtcharakters jeder Pflanzenform in deutlich und konstant differierende Merkmale (7) vorzunehmen — ein neues Verfahren, das wir als « Biologische Elementaranalyse » bezeichnen können — die nun in den Bastarden gewissermassen in Konkurrenz gesetzt wurden. Aber erst durch die Sonderung von Samenertrag und Descendenz nach den einzelnen Stammpflanzen (Mendelsches Isolationsprinzip) der aufeinanderfolgenden Generationen und der zahlenmässigen Feststellung der Aufspaltungsprodukte — an Stelle der früher in Zuchtstätten üblichen Massenauslese phänotypisch übereinstimmender Individuen — seiner Erbsenbastarde fand er den Schlüssel zu den nach ihm benannten Vererbungsgesetzen. Mit Recht schreibt deshalb Fruwirth an einem wenigen Lesern bekanntem Publikationsorte, nämlich in der Festschrift zum Andenken an Gregor Mendel, 49. Bd. der Verh. des Naturf. Ver. in Brünn 1911: « Die Arbeiten Mendels hätten neben der Bedeutung, die sie für die Bastardierungsforschung erlangt haben, auch die Technik der Vererbungsforschung überhaupt wesentlich gefördert, wenn sie schon zur Zeit der Veröffentlichung mehr Beachtung gefunden haben würden. Mendel konnte nur dadurch zu den für uns so wichtigen Ergebnissen gelangen, dass er die Nebeneinanderführung von Individualauslesen mit Fortsetzung der Auslese verwendete, während bei Bastardierungsversuchen *vor* Mendel und sehr vielen nach ihm die Nachkommenschaft in den folgenden Generationen *gemischt* gebaut wurde ». Wenn auch L. L. de Vilmorin zu gleicher Zeit (1856) die Methode der Individualauslese aus einer Population mit Prüfung der Nachkommenschaften, speziell bei Zuckerrüben, empfohlen hatte (*Vilmorin'sches Isolationsprinzip*), so war Mendel doch der erste, der dieses Prinzip bei seinen Erbsenbastarden in Anwen-

dung gebracht hatte, ohne dabei die Bedeutung dieses heute in jeder modernen Zuchtstätte angewendeten Verfahrens besonders hervorzuheben, da er es für die Erreichung seines Zieles: ein Vererbungsgesetz aufstellen zu können, für ganz selbstverständlich hielt. Das besagte Prinzip sollte daher als « Mendel-Vilmorin'sches Isolationsprinzip » bezeichnet werden.²

Mendel selbst hat sich in seiner Abhandlung nicht darüber geäussert, ob den von ihm gefundenen Gesetzmässigkeiten bei der Vererbung eine allgemeinere Bedeutung für das Pflanzen- und Tierreich zukommen könnte. Doch sagt er in der Einleitung seiner *Pisum*-Arbeit, dass von den zahlreichen Versuchen seiner Vorgänger « keiner in dem Umfange und in der Weise durchgeführt worden ist, dass es möglich wäre, die Anzahl der verschiedenen Formen zu bestimmen, unter welchen die Nachkommen der Hybriden auftreten, dass man diese Formen mit Sicherheit in den einzelnen Generationen ordnen und die gegenseitigen numerischen Verhältnisse feststellen könnte. Es gehört allerdings einiger Mut dazu, sich einer so weit reichenden Arbeit zu unterziehen; indessen scheint es der einzig richtige Weg zu sein, auf dem endlich die Lösung einer Frage erreicht werden kann, welche für die Entwicklungsgeschichte der organischen Formen von nicht zu unterschätzender Bedeutung ist ». Obwohl er diese Frage glänzend gelöst, sagt er doch später mit rührender Bescheidenheit: « Die Geltung der für *Pisum* aufgestellten Sätze bedarf allerdings selbst noch der Bestätigung und es wäre deshalb die Wiederholung wenigstens der wichtigeren Versuche wünschenswert », obwohl er 4-6 Generationen seiner Hybriden in ausreichender Zahl untersucht hatte. Hingegen wurden ihm nach der Wiederentdeckung seiner Arbeit von verschiedenen Seiten Aussprüche nachträglich in den Mund gelegt, wie: « Die Zeit wird schon kommen, wo man die Gültigkeit der von mir gefundenen Gesetze anerkennen wird » oder gar « Mir haben meine wissenschaftlichen Arbeiten viel Befriedigung gewährt und ich bin überzeugt, dass es nicht lange dauern wird, dass die ganze Welt die Ergebnisse dieser Arbeit

² Vgl. auch E. Tschermak-Seysenegg: « Wien, der Ausgangsort des praktischen Mendelismus » Ztschr. f. Pfl. Z., Bd. 29, 1951, und « Wem gebührt die Priorität der Aufstellung und Anwendung der individuellen Auslese mit Prüfung der Nachkommenschaften auf dem Gebiete der Pflanzenzüchtung », ebenda, Bd. 32, 1953.

anerkennen muss». Ein Ausspruch, den der bescheidene Mendel gewiss nicht gemacht hat.³ Ich selbst glaube zwar nicht, dass sich Mendel der weittragenden Bedeutung seiner Arbeit voll bewusst sein konnte, wenn er auch den Wert seiner Versuche erkannte und an ihre Zukunft glaubte. Auch befinde ich mich damit in Uebereinstimmung mit den Ansichten von Correns und Baur. Dass er aber die Gültigkeit seiner aufgefundenen Gesetzmässigkeiten nicht bloss für die Pflanzen- sondern auch für die Tierwelt als wahrscheinlich annahm, erhellt ja einwandfrei aus den von ihm eingeleiteten Bastardierungsversuchen an Bienen, über die ja leider nichts Zuverlässiges in Erfahrung gebracht werden konnte, da die von ihm darüber gemachten Aufzeichnungen in Verlust geraten sind. Er sprach über dieselben im Verein der Bienenzüchter in Brünn und zeigte dieselben auch, mehreren Besuchern. Mendel wusste, dass bei solchen Kreuzungsversuchen mit Bienen ein schwer zu umgehender Fehler darin liegen kann, dass die Begattung unkontrollierbar während des Hochzeitsfluges im Freien stattfindet und unternahm es daher, Königinnen in geschlossenem Raum zu ziehen. Er grenzte auch um eine ausgewählte Drohnenrasse zur Befruchtung zu bringen, grössere Räume mit Gazegewebe ab. Auch beschaffte er sich Königinnen von Rassen, die in mehreren Merkmalen von einander abwichen und hatte schliesslich unter anderen: deutsche Landbienen, Italiener, Krainer, Aegyptische und Amerikanische Bienenvölker, insgesamt etwa 50 Beuten in seinem Bienenstande im Brünn Klostergarten vereinigt und untersuchte neben Färbungserscheinungen auch den Flug, den Tragfleiss und die Stechlust.⁴ Correns bemerkt dazu: Ob ihm dabei schon die hohe Bedeutung der Drohnen als «personifizierte Haplonten» als Keimzellen, die sich ohne Befruchtung weiter entwickeln, deutlich waren? Jedenfalls wissen wir, dass es schon damals dem schlesischen Pfarrer Dzierzon bekannt war, dass die männlichen Bienen, die Drohnen, parthenogenetisch entstehen. Als Prälat des Augustinerstiftes in

Alt Brünn nahm er als Deputierter und Präsident des Brünn Bienenzuchtvereines im September 1871 an der 17. Wanderversammlung deutscher Bienenwirte in Kiel teil, wo er mit hervorragenden Bienenzüchtern zusammentraf. Im Herbst 1873, also im Alter von 52 Jahren, klagt er in einem Brief an Nägeli, dass er als vielbeschäftigter Abt seine Pflanzen und Bienen so gänzlich vernachlässigen müsse.

Aus den Briefen, die Mendel dem berühmten Botaniker Naegeli nach München schrieb, die von Correns in dankenswerter Weise veröffentlicht wurden,⁵ wissen wir, dass Mendel neben seinen klassischen Versuchen mit Erbsen noch mit 16 anderen Zierpflanzen zum Teil schon vorher, Bastarde erzeugt hatte, die zumeist das gleiche Verhalten zeigten, wie seine Pisum-Bastarde aber auch Mittelstellung bezüglich Gestalt und Grösse der Blätter, Behaarung, usw. in F_1 aufwiesen. Unter diesen sind wohl die interessantesten die Artbastarde zwischen *Phaseolus vulgaris* und *Ph. multiflorus*, weil er bei diesen bereits annimmt, dass die Blütenfarbe bei der Feuerbohne aus 2 oder mehreren ganz selbständigen Farben zusammengesetzt sein dürfte, die sich einzeln ganz ebenso verhalten wie jedes andere konstante Merkmal an der Pflanze. Dasselbe Verhalten wollte er offenbar auch bei seinen 6 jährigen Versuchen an Levkojenbastarden aufzeigen, und er hielt eine Uebereinstimmung mit den bei Pisum gewonnenen Aufspaltungen für wahrscheinlich. Leider fand Mendel nicht mehr die Zeit, sich mit diesen immer komplizierter werdenden Problemen zu befassen. Auch fiel ihm der ab und zu die Eltern übertreffende stärkere Wuchs bei gewissen Rassenkombinationen seiner Erbsen auf. So finden wir also bereits in der Mendelarbeit Ansätze zur Vorstellung der Polymerie gewisser Blütenfarben, und Mendel war wie schon Darwin die Erscheinung der Heterosis nicht unbekannt geblieben.

Mendels Hieracien-Bastarde, über die er 4 Jahre später am 9. Juni 1869 im Naturforschenden Verein in Brünn berichtete, zeigten ein ganz anderes Verhalten wie seine Pisum-Bastarde,

³ O. Richter, «Johann Gregor Mendel, wie er wirklich war». Verh. d. Naturf. Vereines in Brünn, 74. Bd. 1942, S. 87.

⁴ A. Staffe, Mendelismus im Tier- und Menschenleben. Volksschrift Verl. Enders, Neu-Titschein, 1928.

⁵ C. Correns, Abhandlungen d. K. Sächs. Gesellsch. d. Wissensch. math. phys. Kl. XXIX, III. 1904.

nämlich Vielformigkeit in F_1 und Konstantbleiben, also Ausbleiben der Spaltung in den folgenden Generationen. Dass bei *Hieracium* apogame Embryobildung eintritt und damit eine konstante Nachkommenschaft bewirkt wird, konnte ja Mendel damals nicht wissen. Dieses Nichtübereinstimmen des Verhaltens der Hieracienbastarde mit dem von *Pisum* mag Mendel gewiss etwas verstimmt haben und seinen Eifer, die bei *Pisum* gefundenen Gesetzmässigkeiten bei anderen Pflanzen weiter zu prüfen, etwas gedämpft haben. Unglücklicherweise interessierte sich *Nägeli* viel mehr für Mendels Hieracienbastarde wie für die ihm von Mendel zur Ueberprüfung des Spaltungsgesetzes gesendeten Bastarderbsenmuster, die er zwar im Botanischen Garten in München anbauen liess, sich aber um ihr weiteres Schicksal nicht mehr kümmerte. Die völlige Neuheit der Vorstellung, dass nicht das Gesamtbild des Individuums, sondern seine Einzelzüge getrennt vererbt würden, mag, wie Correns bemerkt, der Hauptgrund der Wirkungslosigkeit von Mendels Arbeit gewesen sein. Ja, als er 20 Jahre später seine Arbeit « Mechanische physiologische Theorie der Abstammungslehre » schrieb, war der Inhalt der Mendel Arbeit aus seinem Gedächtnis völlig verschwunden.

Die Geschichte der fast gleichzeitig publizierten Wiederentdeckung der Mendel'schen Vererbungsgesetze von 3 Botanikern ist ja schon wiederholt geschildert worden,⁶ doch hat erst jetzt der bekannte Schüler von de Vries, Prof. Dr. J. Stomps, die dankenswerte Aufklärung gegeben,⁷ warum sein Lehrer in der in den *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences* am 26. März überreichten kurzen Mitteilung « Sur

la loi de disjonction des hybrides » nur die von Mendel geprägten Ausdrücke « dominant » und « recessiv » erwähnte, ohne dabei seinen Namen anzuführen, worüber sowohl Correns wie ich, die wir gerade dabei waren, unsere das gleiche Thema betreffenden Funde zu publizieren und Mendels Arbeit bereits kannten, begreiflicherweise etwas erstaunt sein mussten.

Natürlich beeilten wir uns jetzt ganz besonders, unsere Arbeiten abzuschliessen und so rasch als möglich zu publizieren. Wir wussten ja nicht, dass de Vries schon ca. 2 Wochen vorher, nämlich am 14. März, einen ausführlichen Bericht über das « Spaltungsgesetz der Bastarde » dem Herausgeber der Berichte der Deutschen Botanischen Gesellschaft mit einer genauen Besprechung der bereits vor 35 Jahren erschienenen, so berühmt gewordenen Mendel-Arbeit vorgelegt hatte. De Vries glaubte nun wohl in seiner französischen Veröffentlichung, die gewissermassen als Resumé seiner Arbeit in den Berichten der Deutschen Botanischen Gesellschaft gedacht war, den Namen Mendel bei Verwendung der oben erwähnten Ausdrücke nicht nochmals erwähnen zu müssen. Es war aber andererseits keineswegs unbegreiflich, wenn auch vielleicht nicht unbedingt nötig, dass Correns das Fehlen des Mendel-Zitates in dem zuerst erschienenen französischen Resumé ausdrücklich erwähnte und auch ich später in meinem « Rückblick auf die Wiederentdeckung der Gregor Mendel'schen Arbeit » dem Beispiele Correns folgte. Uns beiden war ja der nun restlos aufgeklärte Sachverhalt damals ganz unbekannt. Zu schade, dass de Vries-Correns nicht gleich selbst aufklärte, dann hätten wir das Fehlen des Namens Mendel in sei-

⁶ Interessant ist die Lektüre der Briefe, die sich Prof. H. F. Roberts von de Vries, Correns und Tschermak im Dezember 1924 erbeten hatte, um in seinem Buch « Plant hybridisation before Mendel », Princeton 1929, eine genaue Schilderung der Auffindung der Mendel-Arbeit von Seiten der 3 Wiederentdecker seiner Vererbungsgesetze bieten zu können.

De Vries wurde wie, Roberts S. 323 berichtet durch, die Lektüre des Buches « Plant Breeding » von Prof. L. H. Bailey im Jahre 1895 auf Mendels Arbeit aufmerksam gemacht, die Bailey selbst nicht gelesen, sondern nur aus Fockes Buch « Pflanzenmischlinge 1881 » zitiert hatte. De Vries schrieb ihm später, dass er sonst niemals auf Mendels Arbeit gekommen wäre. Prof. Stomps berichtet, dass de Vries später (1900) auch von seinem Freunde Professor Beyrinck-Delft auf Mendels Schrift hingewiesen wurde. Correns und ich lernten erst durch die Lektüre von Fockes Werk « Pflanzenmischlinge » 1881 im Herbst 1899 Mendels Arbeit kennen. Focke selbst dürfte durch das Lesen der Arbeit des Giessener Botanikers Hermann Hoffmann « Untersuchungen zur Bestimmung des Wertes von Spezies und Varietät » 1869 auf Mendels Arbeit aufmerksam gemacht worden sein. Hoffmann war jedenfalls der erste, der Mendel's Arbeit zitiert, auch gelesen, aber ihre Bedeutung ebenso wenig wie Focke erkannt hatte.

⁷ Th. J. Stomps. « On the rediscovery of Mendel's Work by Hugo de Vries ». *Journal of Heredity*, Washington, Vol. XLV, Nr. 6, 1954.

nem französischen Résumé, was auch anderen Botanikern aufgefallen, gewiss nicht aufgezeigt.

Trotz der gleichzeitigen Wiederentdeckung der Mendel'schen Vererbungsgesetze von 3 Seiten kam es nicht sofort zu einer allgemeinen Anerkennung derselben in botanischen, zoologischen und noch länger nicht in medizinischen Kreisen, und die Tragweite derselben wurde zunächst nicht erkannt. Eine mehr als zehnjährige Arbeit war nötig, um zu erkennen, dass auch der Mensch « mendelt »! Meiner Empfehlung, schon im Jahre 1900 die Mendel-Arbeit in « Ostwalds Klassiker der exakten Wissenschaften » abzu- drucken, wurde anfangs nicht entsprochen, bis mir Goebbel, der den hohen Wert derselben sofort erkannte, durch den Abdruck derselben in der Zeitschrift « Flora » im Jahre 1901 um einige Wochen zuvor kam. In England hatte Bateson jahrelang für Mendel zu kämpfen, in Schweden wurden Nilsson-Ehle bei seinen Kombinationszüchtungen anfangs Schwierigkeiten gemacht, in Deutschland wurde in führenden Lehrbüchern bei Besprechung der Bastardierungen vor allem auf die Rückkehr der Nachkommenschaft der Bastarde zu ihren Eltern in F_2 verwiesen, die ja schon Gaertner, Naudin und anderen bekannt war, und in Wien wurde meine züchterische Tätigkeit, obwohl ich als *erster* sofort auf die ungeheure Wichtigkeit der Mendel-Gesetze für die Pflanzenzüchtung aufmerksam gemacht hatte, ganz unzureichend unterstützt, so dass ich diesbezüglich sehr bald mit den rasch ausgestalteten Züchtungsinstituten des Auslandes nicht mehr konkurrieren konnte. Ja, meiner Bitte, den Auruf zur Errichtung eines Mendel-Denkmales in Brünn im Jahre 1910 zu unterzeichnen, wurde, wie meine sorgfältig aufbewahrte Korrespondenz beweist, von 7 hervorragenden Botanikern nicht entsprochen, da sie entweder die geplante Ehrung als verfrüht ansahen, oder weil sie Mendel im Vergleich zu anderen botanischen Führern doch eigentlich für einen Dilettanten hielten. Heute ist es ja ganz anders ge-

worden: Der Mendelismus ist nunmehr ein selbständiges Forschungsgebiet, über das in allen Schulen gesprochen wird. Unermüdlich wird von hunderten von Forschern am Ausbau dieser Lehre gearbeitet. Es gibt heute Mendel-Institute, Mendeljournal, Mendeldenkmäler, Mendelstrassen und Mendelplätze, die an diesen grossen Naturforscher erinnern.

Möge mein kurzer Bericht als weiteres Lorbeerblatt in den grossen Kranz geflochten werden für den genialen österreichischen Naturforscher.

Zusammenfassung

Nach kurzer Schilderung des Lebensganges Gregor Mendels und seiner Kreuzungsversuche nicht bloss mit Erbsen, Bohnen, Levkojen und Hieracien, sondern auch mit Bienen, wird bewiesen, dass Gregor Mendel nur nach Durchführung « biologischer Elementaranalysen » seiner Versuchsobjekte und durch Befolgung seines sog. « Isolations-Prinzipes » als erster zur Aufstellung von Vererbungsgesetzen gelangen konnte. Das besagte Prinzip sollte daher nicht wie bisher als Vilmorin-sches, sondern, als Mendel-Vilmorin-sches Prinzip benannt werden.

Das Fehlen des Mendelzitates in der ersten Arbeit von Hugo de Vries « Sur la loi de disjonction des hybrides » in den Comptes Rendus de l'Académie des Sciences am 26. März 1901, das von den beiden anderen Wiederentdeckern der Mendel-Gesetze seiner Zeit vermisst und von Correns besonders aufgezeigt wurde, wird erst jetzt durch eine kurze Mitteilung seines Schülers Th. J. Stomps « On the rediscovery of Mendel's Work by Hugo de Vries », Journal of Heredity 1954 verständlich.

Die Schwierigkeiten, die sich für eine sofortige allgemeine Anerkennung der Mendel Gesetze nach ihrer Wiederentdeckung ergaben, werden geschildert.

Riassunto

Dopo una breve illustrazione della vita e degli «esperimenti di incrocio» di Gregorio Mendel, non solo con piselli, fagioli, leucoje, ierazie ma anche con le api, si dimostra che Gregorio Mendel ha potuto arrivare alla formulazione delle «leggi dell'eredità» soltanto dopo aver eseguito delle «analisi biologiche elementari» sui suoi oggetti di esperimento e seguendo il suo cosiddetto principio di isolamento.

Questo principio dovrebbe ormai essere chiamato «principio di Mendel-Vilmorin» e non, come fino ad oggi si chiamava, «principio di Vilmorin».

Gli altri due scopritori della «legge di Mendel» hanno notato la mancanza della citazione di Mendel nel primo lavoro di Hugo de Vries «Sur la loi de disjonction des Hybrides», sul «Comptes Rendus de l'Académie des Sciences», il 26 marzo 1901. Questa mancanza viene appena adesso spiegata in un lavoro del suo allievo Th. J. Stomps «On the rediscovery of Mendel's work by Hugo de Vries», *Journal of Heredity*, 1954.

Viene illustrata la difficoltà di riconoscimento immediato e generale delle leggi di Mendel dopo la riscoperta.

Résumé

Après un bref exposé sur la vie et les «expériences de croisement» que Grégoire Mendel a faites sur les petits pois, les haricots, les giroflées des jardins (*Matthiola incana*), les hiéracias, ainsi que sur les abeilles, on démontre que Grégoire Mendel a pu arriver à la formule des «lois sur l'hérédité» seulement après avoir exécuté des «analyses biologique élémentaires» sur les objets de ses expériences et en suivant son principe dit «principe d'isolement».

Ce principe devrait donc désormais s'appeler «principe de Mendel-Vilmorin» et non principe de Vilmorin» comme il a été nommé jusqu'à ce jour.

Les deux autres savants qui ont découvert «la loi de Mendel» ont noté, sur le «Compte rendu de l'Académie des Sciences» le 26 Mars 1901, que dans le premier ouvrage de Hugo Vries «Sur la loi de la disjonction der Hybrides», le nom de Mendel n'était pas cité. C'est seulement à présent que cette omission vient d'être expliquée, dans une publication de son élève Th. J. Stomps «On the rediscovery of Mendel's work by Hugo de Vries», *Journal of Heredity*, 1954.

On met en évidence la difficulté d'une reconnaissance immédiate et générale des lois de Mendel après leur re-découverte.

NIPPON NI OKERU MENDELISM NO HATTEN TO SONO ÔYÔ²

Sinotô-Yosito³

MOKUROKU (CONTENTS)

Hazime ni (Preface).

I. Nippon ni okeru Mendelism no Hatten (Development of Mendelism in Japan).

1. Maegaki (Introduction).
2. Toyama-Kametaro no senkutekina Kenkyû (Pioneering works of Kametaro Toyama).
3. Dôbutu to Syokubutu toni tuiteno syokino Kenkyû (Early works in the genetics of animals and plants).
4. Nippon-idengakkai to Nippon-ikusyugakkai tonô Tanzyô (Establishment of The Genetics Society of Japan and The Japanese Society of Breeding).
5. Idengaku no Dôkôkai to Hukyûkai (The smaller societies of persons interested in genetics).
6. Idengaku no Kankôbutu (Publications in genetics).
7. Daigaku ni okeru Idengaku no Kyôiku ya Kenkyû to, Kokuritu-idengakukenyûzyo no Seturitu (Education and research in genetics in the universities, and the establishment of The National Institute of Genetics).
8. Nipponzin no Idenkeisitu to Yûsei-mondai (Hereditary characters of the Japanese and the problem of eugenics).
9. Atogaki (Conclusion).

II. Nippon ni okeru Yûsei-mondai to Ikusyuzigyô (Eugenics problems and breeding work in Japan).

1. Maegaki (Introduction).
2. Yûsei-undô (Eugenics movement).
3. Dôbutu to Syokubutu tonô Ikusyu (Breeding of animals and plants).
 - 1) Dôbutu no Ikusyu (Animal breeding).
 - a. Kaiko (Silkworm), b. Kingyo (Goldfish), c. Koi (Carp).
 - 2) Syokubutu no Ikusyu (Plant breeding).
 - i) Nippon ni okeru Ine no Ikusyu no Rekisi (A historical sketch of rice breeding in Japan).
 - ii) Sakumotu no Ikusyu (Breeding of cultivated plants).
 - a. Ine (Rice plant), b. Komugi (Wheat), c. Ômugi (Barley), d. Tômorokosi (Indian corn), e. Satumaimo (Sweet potato), f. Sosai (Vegetables), g. Kaki (Flowering plants), h. Kuda-mono no Ki (Fruit trees).

4. Atogaki (Conclusion).

Owari ni (Concluding remarks).

Sankô-bunken (References).

Eigo no Nukigaki (Summary in English, riassunto).

¹ Department of Biology, International Christian University, Mitaka, Tôkyô, Japan.

² On the Development of Mendelism and its Application in Japan.

³ Yosito Sinotô, D. Sc., Professor of Biology and Genetics, International Christian University.

HAZIME NI (PREFACE)

Nippon ni oite, Mendelism ga dono yô ni hattensite konniti ni oyonda ka, mata, sono Kiso in tatte, dono yôni zissaino Yaku ni tatta ka, kore ni tuite noberu no ga kono Kakimono no Mokuteki de aru. Sikasi, koko dewa kuwasii koto wo noberu koto wa dekinai. Hazime ni, Mendelism ga Nippon ni haitte kara hattensita Arisama wo nobe, tugi ni, omoni Syokubutu ya Dôbutu no Hinsyu no Kairyô (Ikusyu) ga, Kuni no Sigoto to site dono yôni susumerarete kita ka ni tuite, Minkan-ikusyu no koto nimo sukosi wa hurenagara, noberu koto ni suru. Nippon ni okeru Ikusyu wa, ippan ni ieba, hiroi Imi no Mendelism no Dodai no ue ni

tatte, kindaittekina Iroai wo obite hattatusite kita mono to ieru. Sikasi, tasikana Idensibunseki wo sita ue de, keikakuteki ni nozomu Keisitu wo kumiawasete, ikuseisita to iu yôna Hinsyu no Kazu wa, sukunai to ieyô. Koko dewa, ôkuno Ikuseihinsyu no uti de, toku ni sugureta Mono no ikutu ka wo, ageru ni todomete.

Kono Kakimono wa, Nippongo de kaite ari, kore wo Rômazi de (1954 nen ni, Nippon no Naikaku no Kokuzi to site simesareta Tuzurikata ni yotte) tuzutte aru. Omona Daimoku niwa Eigo wo soete ari, Owari ni, Eigo no Nukigaki wo soete oita.

I. NIPPON NI OKERU MENDELISM NO HATTEN (DEVELOPMENT OF MENDELISM IN JAPAN)

1. Maegaki (Introduction).

1900 nen ni Mendel no Idenhôsoku ga saihakken-sarete kara, Idengaku wa Kindaikagaku to siteno Ayumi wo hazime, oyoso Hanseiki no aida ni, odoroku hodo no Hatten wo togeta. 1950 niwa, Sekai no Kuniguni de, Saihakken-50 nensai ga okonaware, Nippon demo, Nippon-idengakkai wa, Tôkyô ni oite, 50 nen no Hattatu no Ato wo tenzisite sore wo kinensita.

Nippon no Kagaku wa, subete no Ten ni oite, Ôbei no sore ni okurete hattatusita ga, kore wa, Tokugawa-bakuhu ga taore, Ôseihukko to tomoni, Ôbei no Bunka wo toriirete, kore ni sitagatta kara de atte, 1868 (Meizi 1) nen kara noti no koto de aru. Tokoro ga, Idengaku wa, kono Kagaku sonomono ga, 1900 nen ni Sekai ni hazimete Ayumi wo humidasita node aru kara, mosi Nippon ni Tikara no aru Iden-kenkyûsya ga iru naraba, hokano Kuniguni to Ayumi wo soroete, susumu koto ga dekita hazu de aru. Saiwai ni, Nippon niwa, Toyama-Kametarô ga ite, senkutekina Yakuwari wo si, mata, kore ni tuzuku Mono ga atta tame ni, Nippon no Idengaku wa, hokano Kuniguni ni sore hodo okureru koto mo naku, aru Bun'ya dewa, hokano Kuni wo nukinderu koto mo dekita node aru.

2. Toyama-Kametarô no senkutekina Kenkyû (Pioneering works of Kametarô Toyama).

Toyama wa 1902 nen ni Tôkyô-teikokudai-gaku-Nôkadaigaku no Zyokyôzyu ni nari, kono Tosi, Taikoku no Seihu ni manekarete iki, Kaiko no koto ni tuiteno Komon to natte ita ga, 1905 nen ni Nippon ni kaetta. Taikoku ni iru aida ni, Kaiko wo Zairyô ni site Iden no Kenkyû wo okonatta ga, kono Kenkyû wa 1900 nen ni sudeni Tôkyô de hazimete ita mono de aru. 1900 nen ni, Toyama ga Kaiko no Kenkyû wo hazimeta nowa, Mendel no Hôsoku wo sitte kara ka, siru mae kara ka, to iu koto ni tuite wa, tasikana Syôko wa nai ga, sono tokino koto ni tuite, iroirona Hitobito ga kiitari mitari sita koto wo awasekangaeru to, 1900 nen no Haru, Toyama wa Hakkensyu (siroi Mayu no Hinsyu) to Kôkensyu (kiroi Mayu no Hinsyu) towô kakeawaseta tokoro, F₁ wa subete Kôken de atta. Kono toki, Toyama wa Weismann no Variation ni tuiteno Setu wo sitte iru dake de, kore de setumeisiyô to omotte ita tokoro e, Mendel no Hôsoku no Saihakken no Sirase ga haitte kita node, subayaku kore wo toriirete, sono Kenkyû wo tuzuke, Taikoku de kanseisita mono to omowareru (Sinotô 1945).

Toyama wa 1906 nen ni, Kaiko ni kansuru Idenkenkyû to, Kaiko no Kiseibae ni tuite no Kenkyû towô matometa 4 Ronbun wo Tôkyô-teikokudaigaku ni dasite, Nôgaku hakusi to natta. Toyama wa Mendelism no Tatiba kara, Kaiko wo kenkyûsita saisyono Hito de atta ga, Dôbutu wo Zairyô to site, Mendelism no atehamaru koto wo akiraka ni sita senkutekina Kenkyûsya no Hitori demo atta. Toyama no Kaiko ni kansuru Ronbun no omona Mono wa, tugino yôde aru.

1. 1906. Studies on the hybridology of insects. I. On some silk-worm crosses, with special reference to Mendel's law of heredity.
2. 1906. Mendel's law of heredity as applied to the silk-worm crosses.
3. 1909. Studies on the hybridology of insects. II. A sport of the silk-worm, *Bombyx mori* L. and its hereditary behaviour.
4. 1912. On the varying dominance of certain white breeds of the silk-worm, *Bombyx mori* L.
5. 1912. On certain characteristics of the silk-worm which are apparently non-Mendelian.
6. 1913. Maternal inheritance and Mendelism. (First contribution).
1 no Kenkyû de tugino yôna Kekka wo eta. Tôkyô dewa:
 - 1) Nippon-syu no Nikasei-hakkensyu to Francesyu no Ikkasei-kôkensyu tonô F_1 wa, subete Kôken de, F_2 dewa Kôken to Hakken ga oyoso 3 : 1 ni bunrisita.
 - 2) Mata, F_1 ni Hakken wo modosikôzatu-suru to, sono Kodomo wa, Kôken to Hakken ga oyoso 1 : 1 ni bunrisita.
Taikoku dewa:
 - 1) Tai-hakkensyu to Tai-kôkensyu tonô Kôzatu.
 - 2) Nippon-ikkasei-hakkensyu to Tai-takasei-kôkensyu tonô Kôzatu.
 - 3) Nippon-nikasei-hakkensyu-igata ya Nippon-sikasei-hakkensyu-tunomata to Tai-takasei-kôkensyu tonô Kôzatu.
 - 4) Kôkensyu to Hakkensyu tonô Seigyakukôzatu.
 - 5) Himeko to Torako tonô Kôzatu ni yoru Hanmon no Iden.
 - 6) Tai-himeko-kôkensyu to Tai-torako-hakkensyu tonô Kôzatu.
 - 7) Nippon-syu-katako to Taisyu-torako tonô Kôzatu.
 - 8) Yôroppasyu-torako ni Taisyu-katako wo kaketa Kodomo ni deta Mozaikusan.

9) Tamago no Iro no Iden.

10) Mayu no Katati, Ôkisa, Sôryô, Sen'i no Hutosa, Sizira, Keba nado no Iden.

Korera no Kenkyû no Kekka wa subete Mendel no Hôsoku ni sitagau koto ga akiraka ni sareta. Sikasi, Kasei wa kore ni sitagawanai mono mo atta.

6 no Boseiiden ni kansuru Kenkyû wa, Toyama no mottomo ôkina Sigoto de, Kaiko no Tamago no Iro to Kasei toni kansuru Iden no Sikata ga, Mendelism ni sitagawanai yôni mieru ga, zituwa, Daidai no Hyôgengata ga Hahaoya no Idensi ni sihaisareru to iu tokubetuna Iden no Sikata wo motu mono de, yahari Mendelism ni yotte setumeisuru koto ga dekiru koto wo akiraka ni sita node aru. Kono Kenkyû wa Seibutukai wo tûzite, Boseiiden wo akiraka ni sita hazimetenô mono de, ôkina Kati wo motte iru.

Kaiko no Iden ni tuite wa, Toyama no hoka ni, Ishiwata-Shigetane (1908, 1910) ya Tanaka-Yoshimaro (1913) nado ga tuzuite deta ga, toku ni Tanaka wa sono noti kore wo hatten saseta.

3. Dôbutu to Syokubutu toni tuite no syoki-no Kenkyû (Early works in the genetics of animals and plants).

Nippon ni okeru Dôbutu no Iden no Kenkyû wa, Kaiko ni hazimatta ga, Toyama wa sarani Medaka no Karada no Iro no Iden wo sirabeta (Toyama 1916). Mata, Toyama wa Ishikawa-Chiyomatsu to Kingyo no Idenkenkyû wo 1901 nen goro kara hazimeta. Sono noti, Higure-Tadasi ya Matsui-Kaichi ga kore wo tuzuke (Higure 1914, Matsui 1930), koto ni Matsui wa sarani hatten-saseta. Tanaka (1918) wa Kaiko no Hanseiiden wo hakkensita.

Nippon de Mendelism ga hattensihazimeta koro no Syokubutu no Iden no Kenkyû wa, Dôbutu yori sukosi orurete iru. Syokubutu wo Zairyô ni site Mendelism wo hazimete kenkyûsita no wa, Tôkyô-teikokudaigaku no Ikeno-Seiitirô de, 1910 nen kara Tôgarasi no Kenkyû wo hazime, sono Kekka wo 1913 nen ni Doitu no Zassi ni happyôsita (Ikeno 1913). Ikeno wa Ine ni tuite mo kenkyûsite iru (Ikeno 1914). Ikeno ni tuzuite Nohara-Shigeroku wa Katabami no Ha to Hana tonô Iro ni tuite kenkyûsita (Nohara 1915). Miyazawa-Bungo wa, 1913 nen ni, Niwatabako to Môzuika tonô Zassyu ga Tyûkansei wo simesu koto wo mitometa ga, kore wo 1917 nen ni happyôsita

(Miyazawa and Ro 1917). Toyama (1916) to Takezaki-Yoshinori (Takezaki 1916, 1918) to wa Asagao ni tuite kenkyûsite iru. Mata, Miyazawa (1916) wa Komugi to Ine toni tuite, Nohara (1918) wa Endô ni tuite, Andô-Hirotaro (Andô 1918) wa Omugi ni tuite, Itô-Masanao (Itô 1918) wa Hie ni tuite, sorezore happyôsita. Ippô, Tôkyô-teikokudaigaku-Rigakubu no Fujii-Kenjiro wa Kuwada-Yoshinari to tomo ni, Tômorokosi no Setugôtai no Idensi no Kumitate ni tuite hôkokusita (Fujii and Kuwada 1916). Kono yôni site, Mendelism wo sirabenaositari, syôkodatetari suru koto ga, tugitugi to okonawareru to tomo ni, ippô dewa, Mendelism no Tatiba kara Ikusyuzigyô ga, Nôrinsyô wo Tyûsin to site zenkokuteki ni hazimerareta. Kore ni tuite wa noti ni Kômoku wo aratamete noberu.

4. **Nippon-idengakkai to Nippon ikusyugakkai tonô Tanyô (Establishment of The Genetics Society of Japan and The Japanese Society of Breeding).**

Kono yôna Kiun ni tomonatte, Nippon niwa Nippon-ikusyugakkai ga umareta. Nippon-ikusyugakkai wa nido umareta ga, kore wa 1915 (Taisyô 4) nen ni hazimete umareta mono de aru. Kono Gakkai wa kono Tosi no 11 gt. 10 nt. ni Hakkai wo sita ga, Kaiin wa 200 mei ni oyonda. 1916 nen niwa, Kikansi "Nippon-ikusyugakkai-hô" Dai 1 kan Dai 1 gô wo dasita. Sono naka niwa tugino 3 pen no Kenkyû ga notte ita.

Itinino Mendel Seisitu ni tuite

Toyama-Kametaro

Komugi-Suitô no Idenkenkyû-yohô

Miyazawa-Bungo

Asagao no Iden

Takezaki-Yoshinori

Kono hoka ni, hôbô de okonawarete iru Ikusyu ya Tanetori no Hôkoku ga notte iru. Kore ni yotte, zyunsuina Idenkenkyû no hoka ni, Ine, Mugi, Tabako nado no Hinsyukairyô no hazimatte iru koto ga wakaruru. Kono Zassi no Dai 2 gô wa 1917 nen ni deta ga, kore de atowa denaku natta. Sore wa, Nippon-ikusyugakkai ga 1920 nen ni Nippon-idengakkai ni kawatta kara de, 1921 nen niwa Kikansi "Idengakuzassi" ga deru koto ni natta kara de aru. "Idengakuzassi" wa ima demo tuzuite dete iru. Kono Zassi no Sôkangô niwa, Ine no Sikiso, Ha no Iro, Hannensei nado

ya Ômugi no Ha, Tentômusi nado no Iden ga hôkokusarete iru. Kono yôni, Nippon-idengakkai wa, sono Zensin no Nippon-ikusyugakkai no Sôritu kara mireba, Sekai demo mottomo hurui Idengakkai to ieyô. Ima no Zimushyô wa Misimasi ni aru Kokuritu-idengakukenyûzô ni ari, Nippon no hôbô ni 15 no Danwakai wo motte iru. Imano Kaityô wa Sinotô-Yosito de, Kaiin wa 1000 mei ni oyonde iru. Maitosi itido Taikai wo hiraku ga, Kotosi wa Okayama-daigaku de Dai 27 kai no Taikai ga hirakaruru Yotei de aru.

Nippon-idengakkai wa, sono Hazimari ga Ikusyu no Gakkai de atta koto de wakaruru yôni, Idengensyô no rirontekina Kenkyû bakari de naku, sono Ôyô no Hômen, kotonni Sakumotu no Hinsyukairyô no Hômen ga awase-hukumarete ita. Kono koto wa kanari noti made mo tuzuite ga, Ikusyu no Sigoto ga sakan ni Nôzisikenzyô ya Daigaku no Nôgakubu de okonawareru yôni natte kite, Ikusyu ga Idengaku no Ôyô de aru to iu Kangae kara sidai ni hanarete, Ikusyugaku to iu dokuritusita Kagaku ga dekiru Kiun ga takamatte kita. Soko de, Iden to Ikusyu towa hanareru koto ga dekinai to iu Kangae kara, Nippon-idengakkai to iu hitotu no Gakkai wo mamotte kita Seisin wa doko mademo sontyôsite, atarasiku, Nippon-ikusyugakkai ga 1951nen ni umareta. Sosite Kikansi "Ikusyugakuzassi" ga 1951 nen kara dasarete iru. Kaityô wa Morinaga-Toshitaro de, Kaiin wa oyoso 1200 mei ni tassite iru. Zimushyô wa Tôkyô-daigaku no Nôgakubu ni aru.

Mendelism wa Hito nimo atehamaru ga, Nippon demo, Nipponzin no Iden ya Yûsei no Mondai wa hayaku kara toriagerare, omoni Igakusya to Seibutugakusya ni yotte, Nippon-minzokuei seigakkai ga umarete, genzai ni oyobi, Kikansi "Minzoku-eisei" wo 1931 nen kara dasite iru.

5. **Idengaku no Dôkôkai to Hukyûkai (The small societies of persons interested in genetics)**

Kono yôna Gakuzitudantai no hoka ni, Idengaku no sukina Hitobito ni yoru tiisai Atumari ga ikutuka umarete, Iden no Tisiki no Kôkan ya Hukyû wo hakari, mata Kenkyû wo unagasu nado no koto wo sita. Tatoeba, Sapporosi niwa, 1912 nen goro ni, "Mendel-kai" ga umare, mata Tôkyô niwa, zutto noti ni, Tôkyôdaigaku-rigakubusyokubutugakukyôsite no Sinotô-kenkyûsite no

wakai Gakuseitai ni yotte, yahari "Mendel-asocio" ga umareta. Mendel-asocio no Kaiin wa, 1 syûkan ni itido no Atumari wo hiraki, mata "Saihôgaku-idengaku-bunkensyôdokusyû" wo 1920 nen kara hensyûsi hakkôsite, 1939 nen made tuzuita ga, kono Sigoto wo Nippon-idengakkai ni yuzutta. Kore wa "Idengaku-bunkensyô" to natte deta ga, ima wa dete inai.

Han-tûzokuzassi no "Iden" (The Heredity) ga 1947 nen kara dete iru. Hakkôzyo wa Hoku-ryûkan de aru. Kono Zassi wa hazime, Nippon-idengakkai no Sendenzigyô no hitotu tosite deta mono de aru ga, ima wa sono Hensyû wa Zaidanhôzin-idengakuhukyûkai ni utusarete iru.

6. Idengaku no Kankôbutu (Publications of genetics).

Nippon ni okeru Idengaku no Kankôbutu no uti, Zassi ni tuite wa omona Mono wa sudeni ageta ga, koko ni mô hutatu wo kuwaetai. Sono hitotu wa Kokusai-saihôgakuzassi "Cytologia" de aru. 1929 nen ni Tôkyôdaigaku-rigakubu-syokubutugakka no Idengakukôza ni kanrensente, kono Zassi ga sôkansareta. Editor wa sono toki no Kôza no Tanninsya no Fujii-Kenjiro de, Hakkônin wa Sinotô-Yosito de atta. Kono Zassi wa Idengaku towa Kankei ga hukaku, naigaino Kenkyûsya ga Genkô wo yose, ima wa Vol. 20 wo dasite iru. Fujii no sinda noti wa, Editorial Board (Managing Editor wa Y. Sinotô) wo tukutte, Hensyû to Hakkô wo tuzukete iru. Mô hitotu wa "Sensyokutai" de, "Zaidanhôzin-sensyokutaigakkai" (Rizityô wa Y. Sinotô) ga 1946 nen kara dasite 24-gô (1955) made dete iru.

Tugi ni Tosyo ni tuite nobete miyô.

Mendelism-saihakken no noti ni, hazimete kore no Nippon ni syôkaisita Hon wa, Ikeno-Seiitirô no "Syokubutu-keitôgaku" (1906) de aru. Hazime no koro ni deta Iden to Ikusyu toni kansuru Hon niwa, tugino yôna mono ga aru.

Ikeno-S. 1913. Zikken-idengaku.

Watanabe-K. 1913. Iden no Kenkyû.

Minami-T. 1913. Sakumotu-kairyôron.

Minami-T. 1914. Iden-sinkagaku.

Yamanouchi-S. 1914. Saihō to Iden.

Yamanouchi-S. 1915. Idenron.

Abe-Y. 1915. Gendai no Iden-sinkagaku.

Nagai-I. 1916. Syokubutu no Hen'i to Iden.

Sô-M. 1916. Hinsyu no Kairyôhō.

Tanaka-Y. 1919. Kaiko no Iden-kôwa.

Toyama-K. 1818. Hinsyukairyô; Kaiko no Iden-kôwa.

Toyama-K. 1918. Taihitu-kairyô; Iden no Zikken.

Toyama-K. 1918. Zikken-Kaiko no Iden.

Oka-A. 1919. Saisin-idenron.

Nohara-S. 1919. Iden no Zikken to Hinsyukairyô.

Koidzumi-M. 1920. Iden.

Kono hoka ni, konokorono Hon'yakusyo to sitewa, tugi no mono ga aru.

Bailey, L. H. (Miyake-I. yaku) 1908. Saibaisyokubutu-kairyôron.

Thomson, A. (Andô-K. yaku) 1914. Iden.

Conklin, E. G. (Harada-M. yaku) 1816. Iden to Kyôgû.

Baur, E. (Abe-F. yaku) 1919. Zikken-idengaku.

Punnett, R. C. (Ôhira-T. to Satô-K. yaku) 1919. Mendelism.

Morgan, Th. et al. (Uda-H. yaku) 1922. Mendelism to sono Kisei.

Mata Mendel no hutatuno Ronbun, "Versuche über Pflanzen-hybriden" (1866) to "Ueber einige aus künstlicher Befruchtung gewonnenen Hieracium-Bastard" (1890) to ga, hazimete Nippongo ni utusareta nowa, Nagai-Isaburo ni yoru mono de, Nippon-ikusyugakkai ga 1916 nen ni hakkôsite. Sore kara oyoso 7 tôri no Hon'yaku ga dete iru. Kore, wa, Darwin no "Origin of species" (1859) no Nippongo-yaku ga oyoso 7 tôri aru no ni kuraberareru.

Gakkô de tukau Kyôkasyo de, hazimete dekita rippa Mono wa, Tanaka-Tyôsaburô no "Idengaku-kyôkasyo" (1915) de aru. Sikasi, omosiroi koto niwa, sore yori mae ni, Naganoken no Sinano-kyôikukai ga tukutta "Kôtôsyôgaku-rikahikkityô (Gakkô-daiitigakunen)" (1913) niwa, sono 48-50 peizi ni "Iden-Hen'i" to site, Mendelism no Setumei wo nosete iru. Kore wa Hasegawa-Gosaku no Tikara ni yoru mono de aru.

7. Daigaku ni okeru Idengaku no Kyôiku ya Kenkyû to Kokuritu-idengakukenyûzyo no Seturitu (Genetics education and research in the universities, and establishment of The National Institute of Genetics).

Nippon no Daigaku de Idengaku no Kôgi ga okonawareta nowa, Tanaka-Yoshimaro ga 1913 nen ni, Tôhokudaigaku-nôkadaigaku (imano Hok-

kaidôdaigaku-nôgakubu) de, "Idengaku" no Kamoku no Na de tantôsite no ga Hazime de aru. Sikasi, seisikina "Idengaku-kôza" to site hazimete Kôgi wo okonatta nowa, Tôkyôdaigaku-rigakubu-syokubutugakka ni 1918 nen ni hazimete môkerareta "Idengaku-kôza" de, Tanninsya wa Fujii-Kenjiro de atta. Kono Kôza no Seturitu no Mokuteki wa, "Saihôgaku wo Kiso to suru Idengaku-kôza" to suru tame de, konokoro to site wa, mottomo susunda Kangae ni yotte dekita node atte, ima demo tuzuite ori, Wada-Bungo ga tanninsite iru ga, koremade ni, Nippon no ôkuno Idengakusya ya Saihôngakusya wo sodatete iru. Fujii wa, Nippon no Idengaku no Hatten ni mottomo Tikara wo tukusita Hitori de aru ga, zutto hayaku, Yûyôsyokubutu no Saihôngakuteki-kenkyû ga zehi Hituyô de aru koto wo kanzite, Sekai ni sakigakete, Kuwa ya Kiku wo Tahara-Masato ni, Ine ya Tômorokosi wo Kuwada-Yoshinari ni, Kadai to site ataetari, Sidô wo sitari sita nowa, sugureta Kangae de atta to ieyô.

Sono noti, 1924 nen ni, Kyôtodaigaku-nôgakubu ni, "Zikken-idengaku-kôza" ga atarasiku môkerare, Kihara-Hitoshi ga tanninsite, ôkuno Kenkyûsya wo dasita. Kotoni, Komugi no Saihôngakuteki wo ôini hattensasete, tui ni Pankomugi no Sosen no hittotu to site, Taruhokomugi wo hakkensuru made ni natta. Ima dewa, Nagoyadaigaku, Okayamadaigaku nado no Daigaku ni, Idengaku-kôza ga môkerarete iru. Kôza no nai tokoro demo, Idengaku wa Seibutugaku no naka de Kôgi ga okonawarete iru.

1949 nen niwa, Kokuritu-idengakukenyûzyo ga Misimasi ni atarasiku môkerarete, Keisitudenbu, Saihôngidenbu, Seiriidenbu, Seikagakuidenbu, Ôyôidenbu no 5 Bu ni wakarete Kenkyû ga susumerarete iru. Syotyô wa Oguma-Kan de aru.

8. Nipponzin no Idenkeisitu to Yûseimondai (Hereditary characters of the Japanese and the problem of eugenics).

Nipponzin no Iden ni tuite wa, Igakusya ga Byônin wo miru tuide ni sirabeta mono ga ôku, idengakuteki ni kuwasiku sirabeta mono wa wari ai ni sukunai. Kotoni, idenseino Byôki toka Katawa toka ga ôku, Seizyôkeisitu ni tuite wa sukunakatta. Korera ni tuite, koko ni sirusu koto ga dekinai node, korera no ôku wo matometa Komai-Taku no Hon wo tugi ni agete oku.

Komai, T. 1934. Pedigrees of hereditary diseases and abnormalities found in the Japanese race (-1934).

Komai, T. 1947. Ditto (1934-1943).

Nao, hitotuhutatu no koto wo sirusite oku to, Furu-hata-Tanemoto nado ni yoru Nipponzin no Ketuekigata no Kenkyû wa, kanarina Sinpo wo site iru to ieyô. Mata, Tôkyôdaigaku-igakubu no Nô-kenkyûzyo ga Tyûsin to natte, Sôseizi (Hutago) no Kenkyû ga, 10 nen-izyô mae kara okonaware, Zikkengakkô mo motte iru. 1951 nen niwa, Monmusyô no Kagaku-kenkyûhi ni yoru "Sôseizi-kenkyû-han" ga deki, 1953 nen made no Seika ga tugino yôni happyôsareta.

Uchimura, Y. 1954. Sôseizi no Kenkyû.

9. Atogaki (Conclusion).

Kono yôni site, Nippon no Idengaku wa, Mendelism-saihakken to tomoni sono Hatten wo hazime, Saihôngaku no Hattatu to aimatte, Mendelism wo tasikame, sarani hattensasete ga, mata ippô, Hinsyu no Kairyô no Sigoto (kore ni tuite wa ato de noberu ga) to missetuna Kankei wo tamotinagara susunde kita. Iikaereba, Mendelism no Dodai no ue ni tatte, Nippon no Idengaku wa hattensite kita to ieru.

Watakusi wa "Idengakusikô" (1938, 1945) no naka de, Mendel no Ronbun (1866) ni tuite, Fujii-Kenjiro no Kangae wo uketuide, Mendel wa, Elemente, Faktor, Markmal no mittuno Kangae wo hakkiri motte ita to kangaeta. Watakusi wa kono Kangae wo hattensasete, Idengensyô mo mata, kono mittuno Hômen kara bunsekinake-reba naranai koto wo tuyoku tonaeta. Sarani, Idengaku mo kono mittuno Hômen kara hattatu site kita koto wo setumeisi, kono yôni sureba, imamade hakkirisita Taikei no nai Idengaku mo hitotuno Taikei wo motu koto no dekiru koto wo nobeta. Mendel no iu "Elemente" wa imano "Idensi" ni ataru koto wa ippanni mitomerare yô. Sosite sono Hômen wa omoni Morgan-gakuha ga hattensasete. "Faktor" wa Idensi sono-mono dewa naku, Keisitu (Merkmal) ga arawareru tame ni hatarakiau mono de aru. Watakusi wa kono "Faktor" ga "gene" to Dôigo to site motiirareru nowo sakeru tameni, kono Kotoba no kawari ni, "actant" (Nippongo dewa "Hatarakite") wo tukau koto wo iidasite, ima mo tukatte iru. Actant wa, Idensi ni taisite, kore to tyokusetukansetu ni Kankei wo moti nagara, Kankyô to site

hataraku mono de aru to suru. Watakusi no Kangaewa, Mendelism wa Idensi dake dewa naritanai. Actant to sono hataraku Bamen wo musisuru koto wa dekinai. Mendelism wa, hutû ni kangaerareru yori mo, motto hiroi Naiyô wo motte iru to kangaeru. Mendelism wa, "Idensi-Keisitu" no Kankei wo *kansetu ni* akiraka ni sita Ziki kara ima wa susunde, "Actant-Keisitu" no Kankei wo, Idenseikagaku no Hattatu ni yotte, *tyokusetu ni* akiraka ni suru koto ga dekiru Ziki ni haitte kite iru. Sikasi, "Idensi-Actant" no Kankei wa *tyokusetu niwa* mada mattaku wakatte inai. Kore kara no Idengaku (Mendelism) no tukisusumanakereba naranai Miti de aru. Lysenkoism wa Idensi wo mitomete inai. Sitagatte, "Idensi-Actant" no Kankei wa Mondai to naranai. "Actant-Keisitu" dake wo Mondai to site iru to ieru de arô.

Lysenkoism wa Nippon nimo syôkaisareta. Sono toki wa iroirona Giron ga atta ga, Giron no

tameno Giron no yôna Omomuki mo atta. Ima dewa, amari omote niwa dete inai yôni mieru. Mata, konogoro wa, Nipponzin ga Sobieto ni itte, zissai ni mite kuru yôni natte kara, Lysenkoism matawa Sobieto no Idengaku ga, imamade ni, Nippon ni tadasiku tutaerarete itaka dôka ni, sukosi Utagai wo motu yôna tokoro mo aru. Nippon demo, Giron dake yori mo, Zikken wo site mite, Lysenkoism wo hihansiyô to site, tatoeba, Tugiki no Zikken wo kokoromiru Mono ga iku-tari ka dete kita. Watakusi (Sinotô) wa 1951 nen kara, Nasu no Tugiki no Kenkyû wo hazimete, Iro ni kansite, Lysenkoism to onazi yôna Kekka wo eta. Sikasi, kono Kekka wa, Mendelism no Tatiba ni tatte, sunawati "Actant" no Kangaewa kara setimei dekiru mono to sinzite, kore wo kokoromite iru. Watukusi no Kekka wa Nippon-idengakkai no Atumari de happyôsita ga (1954), mada Kakimono niwa site inai (Miyayama-Heihachiro 1954 ga watakusi no Kekka wo tutaete iru).

II. NIPPON NI OKERU YÛSEI-MONDAI TO IKUSYUZIGYÔ (EUGENICS PROBLEMS AND BREEDING WORK IN JAPAN)

1. Maegaki (Introduction).

Idengaku no Ôyô to iu Kotoba wo koko ni tukau koto niwa, Mondai ga arukamo sirenai. Sikasi, koko dewa Narawasi ni sitagatte, kôiu Iikata wo site oku.

Koko de nobeyô to suru nowa, Nippon ni okeru Dôbutu ya syokubutu no Ikusyu toka Yûsei no Mondai toka ga, dono yôni Mendelism no Kiso ni tatte okonawarete kita ka, sono Seika niwa dono yôna mirubeki Mono ga aru ka, to iu koto ni tuite de aru. Koko de Mendel no Kiso no ue ni tatu to itta nowa, bunseki-sita Idensi wo tukatta baai toka, Mendelism no Tisiki ni yotte no Yosô no ue ni tatte okonatta baai toka, Kekka kara handansite, Mendelism ni Kankei wo motu toka iu yôna, hiroi Imi wo motte iru.

2. Yûsei-undô (Eugenics movements).

Nippon ni okeru Yûsei-undô wa, Nippon-minzokueiseikyôkai ya Nippon-idengakkai nado ga yobikakete Seihu wo ugokasi, 1940 (Syôwa 15) nen niwa Kokumin-yûseihô ga sadamerare, Kôseisyô mo kore ni Tikara wo irete kita. Sikasi, kondo no Taisen ni maketa ato no Nippon niwa, iroirona Mondai ga ôku, Yûsei no Hômen ga ta-

dasii Susumikata wo site iruka dôka wa utagawasii yô nimo omowareru. Sikasi, Yûsei no Mondai ga, Sensô ni yabureta Nippon ni totte, Taisetu de aru koto wa akiraka de aru. Zinkô-mondai, Iminseisaku, Syokuryô-taisaku, Kyôiku ya Kenkô no Mondai nado ni kanrensate, Nippon wa motto susunde kore wo kangaenakereba naranai. Koko dewa kono Mondai niwa, kore izyô niwa hurenai koto ni suru.

3. Dôbutu to Syokubutu tonô Ikusyu (Breeding of animals and plants).

Nippon ni okeru Dôbutu ya Syokubutu no Ikusyu ga, Mendelism-saihakken no noti ni sakan ni natta koto wa iu mademo nai. Sorera no koto wo kuwasiku noberu koto wa tôtei koko niwa dekinai. Sokode, Morinaga-Toshitaro (1952), Matsuo-Takane (1951) nado no Kakimono ya, Tanaka-Yoshimaro (1943) no Hon (Dôbutu no Ikusyu-idengaku), Asami-Yohichi et al. (1954) no Hon (Ikusyugaku-kakuron) nado wo omoni Sankô ni si, kore ni, watakusi ga 1955 nen 5 gatu ni okonatta Ankêto ni taisiteno Nippon no Idengakusya ya Ikusyugakusya no Kotae wo awasekangaete, kantan ni noberu koto ni suru.

1. DÔBUTU NO IKUSYU (ANIMAL BREEDING).

Nippon ni okeru Dôbutu no Ikusyu wa, Kaiko ga mottomo susunde iru. Koko dewa, Kaiko no hokani, Kingyo, Koi nado ni tuite noberu koto ni suru.

a. Kaiko (Silkworm).

Nippon ni okeru Kaiko no Iden to Ikusyu no Kenkyû ga, kanari susunde iru koto wa, tugino Hon wo mitemo akiraka de aru.

Aruga-Hisao et al. 1951. Kasan-idensi no Kenkyû.

Tanaka-Yoshimaro 1952. Kasan-idengaku.

Asami-Yohichi et al. 1954. Ikusyugaku-kakuron.

Kaiko no Iden ni kansuru Kenkyûronbun no Kazu wa, Syôzyôbae no sore ni tuide ôku, bunse-kisareta Idensi no Kazu mo Syôzyôbae ni tuide ôku, 250 wo kazoeru. Korerano Idensi ni kankei-suru Keisitu no daibubun wa Zituyôtekina Neuti wo motu Mono de, sono uti demo, Kasei (Ikkasei, Sikasei, Takasei), Minsei (Sanmin, Simin, Gomin), Kensôryô, Mayu no Iro, Tamago no Iro, Hanmon, Yôtyû no Karada no Iro, Tisiidensi nado ni kansuru mono ga agerareru (Tanaka-Yoshimaro, Tegami 1955).

Nippon dewa, Kaiko wa huruku kara siikusa-rete ite, sidai ni Hinsyu mo tukuridasarete kita node aru ga, Meizi ni haitte kara tokuni sakan ni nari, Hinsyu no Kazu mo masitekita. Korera no Hinsyu wa, omoni Minkanzin ni yotte tukurarete iru. Sono uti ni, Gaikoku no Hinsyu mo haitte kita ga, mada yoi Hinsyu wo tukuru koto niwa seikôsina-katta. Sosite, Meizi no sue niwa, 900 Hinsyu nimo tassita ga, yoi Hinsyu wa mada nakatta. Kikai-seisi ga sidai ni hattatusuru ni sitagatte, Mayu no Kin'itusei ga Seisika ni tuyoku nozomareru yôni nari, Kaiko no Hinsyu no Kairyô wa okonawanakereba naranai Zizyô ni semararate kita. Sokode, 1911 (Meizi 44) nen ni, Kokuritu-gensansyuseizôzyo (noti ni Sangyô-sikenzyô to nari, ima wa Sansisikenzyô to natte iru) ga môke-rarete, Kaiko no Hinsyu no Tôitu to Hukyû towô hakaru koto ni natta. Toyama-Kametarô ga 1906 nen kara tonaeta Itidaizassyu no Riyô wa, hazime wa toriagerarenakatta ga, noti niwa Kokuritu-gensansyu-seizôzyo mo kore wo mitomete, sono Hukyû wo hakaru yôni natta. Kono Seizôzyo ya notino Sansisikenzyô wa, Zyunkei-tôta ya Kôzatu-ikusyu ni yotte Sinhinsyu wo ikuseisite, kore

ni Bangô wo tuke, korera wo motiite tukutta Itidaizassyu no Kumiawase mo siteisita. 1934 nen niwa, Gensansyu-kanrihō ga sadamerare, 1939 nen kara zissai ni okonawarete iru. Gensyu mo Gengensyu mo, Itidaizassyu no Kumiawase mo, Kuni ga siteisite iru.

Nao, Kaiko no Ikusyu wa, Hu ya Ken no Sansisikenzyô demo, minkanno Kaisya (Katakura, Kanebô, Gunze nado) demo, sakan ni okonawarete kita.

Ue ni nobeta Nippon ni okeru Kaiko no Kairyô ya Hukyû no Sikata no Uturikawari ni tuite wa, Itô-Tomoo (1954) ni sitagatte iru tokoro ga ôi.

Kaiko no Ikusyu no Hôhō wa, hokano Dôbutu no baai to tokuni tigau koto wa naku, 1) Zyunkei-bunri, 2) Kôzatu-ikusyu, 3) Totuzen-hen'i no Riyô no mittu ni wakeru koto ga dekiru.

1. Zyunkei-bunri. Kore no hitotuno Rei to site wa, Suzuki-Kan-ichiro (1941) no Kensôryô-tôta no Kenkyû ga aru. Tatoeba, "Ôsyû-kôken 1-gô" dewa, 1927 nen no Kensôryô no Wariai wo 100 to sureba, 1940 nen niwa 154 ni ageru koto ga dekita. Kobari-Kisaburo (1945) wa "Mangetu" wo Tyûsin to site, Tôta ni yori ôkuno Hinsyu wo ikuseisita ga, kore wa Tazima-Yatarô (Tegami 1955) ni yoreba, Polygene no Kangae wo motiite seikôsita mono to ieyô.

2. Kôzatu-ikusyu. Kore no Rei wa, ôkuno Keisitu ni tuite ageru koto ga dekiru. Koko dewa Nippon de mottomo yûmeina F_1 no Heterosis no Riyô, sunawati, Itidaizassyu no Zituyôka to sonohoka itinino Yûryô-ikuseihinsyu toni tuite noberu koto ni suru.

Kaiko no Itidaizassyu wa, imano Nippon no Yôsanka no siikusuru Kaiko no daibubun wo simeru mono de, kore wa mae ni nobeta Toyama-Kametarô wo Tyûsin to site, ôgakari ni nagai Tosi no aida kenkyûsita Kekka de atte, sono Zituyôka wa 1914 nen kara de aru. Itidaizassyu wa, Gensyu ni kurabete, Yôtyû ga tuyoi koto, Siiku no Hikazu ga sukunai koto, Sityô, Siryô, Sendo nado ga ôkii koto nado, sugureta Ten wo motte iru. Koremade no 40 nen no aida ni, Itidaizassyu no Riyô ni yoru Kiito no Dekidaka no masita koto wa, sukunakumo Sûsen'oku en wo koete iru to iwareru (Sasaki-Sizuka, Tegami 1955).

Itidaizassyu no Hutaoya de aru Gensyu wa, ôku wa, tokutyô no aru ikutukano Keitô no Hinsyu no Kôzatu ni yotte dekita Yûryô-koteihinsyu de aru. Sono uti demo tokuni itizirusii mono wa,

Nakazato-Noburi. (1954) ga 1949 nen ni kuseisita "Niti-122-gô" to, kore wo Moto ni site tukutta Yûryôhinsyu de aru. Kore ni yotte Nakazato wa, ikutukano Syô wo ete iru. Korerano Hinsyu no Hiromarikata wa, 1953 nen dewa, Zenkoku no Harugo wa 41%, Natugo-akigo wa 26% ni oyobi, kono Hinsyu no dekita 1949 nen to 1953 nen tonô Kiito no Wariai wo kurabete miruto, Haru wa 1.4%, Natu-aki wa 1.0% wo masite ori, Yô-sanka no Tedorî no Kanedaka dake demo 30 oku en ni ataru (Sasaki, Tegami 1955). Mata, Sansisikenzyô-Ayabe-sizyô de Satô-Itibê wo Tyûsin to site ikuseisita "Si 115-gô" mo mata Yûryôhinsyu de aru (Sasaki, Tegami 1955).

Konohoka ni, sude ni wakatte iru Idensi wo tukatte tukutta yûryôna Hinsyu niwa tugino yôna mono ga aru.

"Ô 17-gô" to "Ô 18-gô". Yûsei-hakken-idensi (I) wo tukatte, Mizuno-Tatugorô (1931, 1934) ga ikuseisita mono de aru.

"Bunri-haku 1-gô". Italia no Kôkensyu no "Majella" to Nippon no Hakkensyu no "Aka-zyuku" tonô Kôzatu kara bunrisite koteisita Hakkensyu de, Ôkusi-Heisaburô (1934) ga Kumamoto-Sansisikenzyô de ikuseisita. Ima no Nippon ni okeru Zituyôhinsyu no Kiso ni natte iru mono de aru (Tazima-Yatarô, Tegami 1955).

3. Totuzen-hen'i no Riyô. Kaiko no Totuzen-hen'i-idensi no Kazu wa kanari ôi node, sono Kenkyû mo ôku, Zituyôsei no takai mono mo dete iru. Mata, Baisûsei no yôna Sensyokutai-hen'i mo kuwadaterareta ga, mada yoi Kekka wa agatte inai.

Ueno mittuno Hôhō wa hiroi Imi de subete Mendelism no ue ni tatu mono to kangaeru koto ga dekiru ga, koto ni Idensi no Riyô ni yoru Zituyôka no Mikata kara Kaiko no Ikusyu wo minaosite mi ruto, tugino mittu to naru (Moroboshi-Seijiro, Tegami 1955).

1. Hansei-idensi (Z-sensyokutai no ue ni aburakosei no Idensi) no Riyô.

2. Gensei-idensi (W-sensyokutai no ue ni tenzasaseta tokubetuna Hammon to tokubetuna Tamago no Iro no Idensi) no Riyô.

3. Minsei-idensi no Riyô.

Kore ni tuite sukosiku Setumei wo kuwaete miyô.

Ippanno Yôsanka ga siikusite iru Kaiko no ôku wa, Itidaizassyu ka sore ni nita mono de aru kara, Tamago wo toru toki ni, Mesu to Osu towô

wakeru Hituyô ga aru. Sore niwa, ue ni ageta Hansei-idensi to Gensei-idensi towô riyôsuru no ga tugô ga yoi. Mata, Gensei-idensi wa Tamago de Mesu to Osu tonô Kubetu ga tuku. Osu no hô ga, Yôtyû ga zyôbu de ari, Sisitu ga yoku, Sibû ga ôi nado de, Siiku ni tugô ga yoi.

1. Kaiko no Hansei-idensi wa Tanaka (1917) ni yotte hazimete hakkensareta mono de, sore wa Aburakosei os de, Z-sensyokutai ni aru. Kaiko no Sei-sensyokutai wa (ZZ (♂) - ZW (♀)-gata de aru. Kobari (1941) wa kore wo riyôsita "Niti 12-gô" wo ikuseisita. Mata, Hansei-aburakosei-idensi od wo riyôsuru Ikusyu mo susunde iru. od-aburako-osu wo Seizyô-katako-mesu ni kô-haisita Kodomo no od-mesu wa, Seizyô-osu yori mo Itireiki nagai node, Seizyô-osu ga daiikkaino Min ni haitte mo, od-mesu wa mada Kuwa no Ha wo tabete iru. Sokode, Ami wo tukatte, Mesu to Osu towô wakeru koto ga dekiru.

2. Gensei-idensi no Riyô to site itizirusii Rei wa, Hasimoto-Haruo (1948), Tazima-Yatarô (1941-1952), Tazima et al. (1951) nado ni yotte okonawareta mono de, W-sensyokutai to Zyô-sensyokutai (Hanmon ya Tamago no Iro no Idensi wo motu) tonô Sôgotenza wo riyôsita, Mesu to Osu towô wakeru noni seikôsita baai de aru. Kono uti, sizen ni dekita Tenza wo riyôsita Tazima ga ikuseisita Hinsyu niwa, "Niti 116-gô" (1944), "Si 116-gô" (1945), "Niti 120-gô" (1945) nado ga ari (Tazima 1938), mata, zin'iteki nimo Tenza wo okosite yoi Hinsyu wo tukutta (Hasimoto 1948, Tazima 1938, Tazima et al. 1955). "Tora-niti 119-gô" ya "Tora-si 113-gô" wa, Hasimoto (1948) ga tukutta mono de aru. Nao, Tenza wo riyôsita, Mesu to Osu towô kuro to siro toni Irowake wo suru koto no dekita Keitô no Tamago no uti, Mesu no Tamago (kuro) dake wo korosu koto no dekiru yôna Denki-sôti wo tukuru koto ga dekita (Tazima et al. 1955).

3. Sanminsei no Riyô wa, tokubetuna Kôkyû-kiito wo tukuru noni hituyô de, VI-sensyokutai no m-idensi ga omona mono de aru. Hazime wa Suzuki-Zyun'ichi to Osawa-Kôzô toga "Sankô" wo ikuseisita ga (1948), tuide Moroboshi-Seiziro wa, "Kyokkô" wo ikuseisita (1951). Tomo ni Kuni no Sitei-hinsyu de aru.

Nippon ni okeru Kaiko no Ikusyu ni tuite, omona Seika wo kantan ni nobeta ga, koko ni, Moroboshi-Seijiro no Ikusyu ni tuiteno Kangae wo sirusite okitai (Moroboshi, Tegami 1955).

“Idengaku wa, gaisite iu to bunsekiteki de ari, Ikusyugaku wa kore ni hansi sôgôteki de arimasu node, Tatiba ga zenzen tigatte imasu. Sitagatte, 1 ko no Insi de Ikusyu to musubituku tame niwa, Mesu-osu ni musubituku ka, aruiwa Siiku-nissû, Kenzyû, Kensôzyû nado no keiryôteki Keisitu wo sihaisuru Insi to musubituute inakereba narimasen. Zensya no Daihyô ga ue ni sirusita Hansei oyobi Gensei-insi no Riyô de ari, Kôsyô no Daihyô ga Minsei-insi no Riyô desu. Syôrai Ikusyuhômen dewa, keiryôtekina Keisitu wo sihaisuru Insi no Bunseki ga tokuni tasetu de, sono Kaimei ni yori, Mendelism ga Ikusyu ni kôkensuru Bamen ga hirakete kuru yôni gukôsaremasu. Inamade no Keiken kara, tasikani, ‘Hinsyu wa Ningen ga Te wo irete iru kagiri kôzyôitasimasu ga, Te wo nuku to kyûni taikasimasu’ koto wa Zizitu desu”.

b. Kingyo (Goldfish).

Kingyo wa Sina kara Nippon ni haitte kita Kansyôgyo de, haitta nowa, ima kara 453 nen mae (1502) no koto de atta. Kono oyoso 500 nen no nagai aida ni, iroirona Hinsyu ga tukurareta ga, ima dewa 20 Hinsyu izyô no mono ga aru. Karada no Iro, Obire no Katati, Sebire no Arunasi, Atama ya Me no Katati, Uroko nado ni, itizirusii Kawari ga aru. Kingyo no Hinsyu wa, Nippon dewa, oyoso 200 nen mae kara, Kôzatu to Tôta to kara umareta mono de, tikagoro ni natte kara wa, koton Matsui-Kaichi (1930, 1932, 1941) no Kenkyû ni yotte, Iden ya Keitô ga daibu wakatte kita (1941).

Kingyo no Sinhinsyu no uti de, mottomo sei-kôsita no wa, “Syubunkin”, “Azumanisiki”, “Kyariko” nado de ari, Tômei-uroko no Keisitu ni kansuru Idensi wo tukatte kairyôsite mono de aru (Matsui, Tegami 1955). Nao, Mendelism wo siranaide tukutta Hinsyu demo, Mendelism ni yotte Setumei ga dekirusi, mata tukuridasu koto mo yasasii. Kingyo no atarasii Hinsyu wo ôku tukutta Akiyama-Kitigorô wa, Toyama-Kame-taro no Sidô ni yotta tokoro ga ôi.

c. Koi (Carp).

Atarasii Hinsyu de sugureta mono ni “Syûsui” ga aru. Kore wa Akiyama-Kitigorô ga iku-seisita mono de, Doitugoi no ôkina Uroko to Kawarigoi no Iro no Utukusisa towô, toriireta Zassyu de aru (Higure 1914, Matsui 1936).

2) SYOKUBUTU NO IKUSYU (PLANT BREEDING).

Syokubutu no Ikusyu wa omoni Sakumotu no Ikusyu de ari, koto ni Nippon ni oite wa, Ine ya Mugirui wo hazime tosi, konohoka ni, Sosai, Kudamono no Ki, Kusabana nado wo ageru koto ga dekiru.

Nippon no Syokubutu no Ikusyu no Rekisi wa, Ine no Ikusyu no Rekisi wo miru koto ni yotte, Aramasi wo osihakaru koto ga dekiru. Sosite, Nippon no Seihu, sunawati, Norinsyô ga, dono yôni site Ikusyusosiki wo tatete, zenkokuteki ni Ikusyuzigyô wo okonau yôni natta kawo, siru koto ga dekiru. Sokode koko dewa, Matsuo-Takane no “Honpô ni okeru Ine no Hinsyukairyôshi” (1951) to “Nippon ni okeru Ine-ikusyu no Rekisi” (1954) towô Moto ni si, Morinaga-Toshitaro (1952) wo Sankô ni site, kantan ni noberu koto ni suru.

i) Nippon ni okeru Ine no Ikusyu no Rekisi (A historical sketch of rice breeding in Japan).

1863 nen ni, Kokuritu-nôzisikenzyô ga okarete kara, ima made no Ine no Hinsyukairyô no Rekisi wa, Matsuo (1951) ni yoreba, tugino mittuno Ziki ni wakeru koto ga dekiru.

Daiitino Ziki wa, 1893 nen kara 1903 nen madeno aida de, omoni Hinsyu no Hikakusiken ga okonawareta Ziki de aru.

Kokuritu-nôzisikenzyô no Honzyô to Sizyô towô, Zenkoku ni aru Zairaihinsyu wo atumete saibaisi, sono Tokusei wo sirabetari, Seisanryoku wo kurabetari sita. 1865 nen niwa, sirabeta Hinsyu no Kazu wa 311 ni tassita. Kono yônise, 1910 nen goro made wa, Zairaihinsyu no Hinsyusiken ni yori yûryôna mono wo erabidasi, kore wo Hu ya Ken no Syôreihinsyu to sita. Kono aida ni, Tihô-nôzisikenzyô wa, sidai ni totonoi, 1903 nen niwa, Zenkoku no Hu ya Ken ni kore ga môkerareta node, Kokuritu-Nôzisikenzyô wa, Kinai, Rikuu, Kyûsyû no mittu no Sizyô no hoka wa, subeteno Sizyô wo yameta. Korerano Tihônôzisikenzyô wa, sorezore Hinsyu no Hikakusiken wo okonatte, Syôreihinsyu wo erabu koto ni tutometa. Kono yôni site, kono Ziki niwa, Suitô dewa, “Kamenoo”, “Tôgô”, “Sikisima”, “Sinriki”, “Aikoku”, “Omati” nado no yûryôna Hinsyu ga erabidasare, Rikutô dewa, “Oiran”, “Yakan”, “Hideri-sirazu” nado ga umare, Zenkoku ni hiomerareta.

Dainino Ziki wa, 1904 nen kara 1925 nen made

no aida de, omoni Zyunkaitôta ga okonawareta ga, mata, Zinkôkôhai no Seikô ni yotte, Kôzatuikusyu ga hazimerare, sono Kisokenkyû ga ôku okonawareta Ziki de aru.

Meizi no Owari (1910 goro) kara Syôwa no Hazime (1925 goro) made, zutto Nippon no Iku-syuzigyô no tyûsintekina Sidôsha de atta nowa, Andô-Hirotarô de aru. Andô ga, Meizi no sue (1909 goro) kara Taisyô no Hazime (1916 goro) ni kakete, Dôhukun-nôzisikenzyôtyô-kaigi de okonatta Sakumotu no Hinsyukairyô ni tuiteno Kôgi wo mireba, Tôta ni kansuru sono koro no Mikata no Uturikawari wo siru koto ga dekiru (Morinaga 1952).

Nippon de hazimete Johannsen ni naratte, Zyunkaitôtahô wo, Nôzisikenzyô no Rikuusizyô de kokoromita nowa Terao-Hiroshi de, 1910 nen goro no koto de atta. Tôhokutihô de omona Suitô no 40 Hinsyu to Daizu no 20 Hinsyu wo erande okonatta. 1913 nen niwa, Yûryô-hinsyu no "Rikuu 132-gô" no Ikusei ni seikôsita. Kore ni yori, Kokuritu ya Hukun no Nôzisikenzyô wa kono Hôhō wo toriire, sononoti oyoso 10 nen no aida ni umareta Syôreihinsyu wa, subete kono Zyunkaitôta wo hete iru.

Ippô, Nôsyômusyô wa 1903 nen ni Hu ya Ken ni Nôzisikenzyô ga totonotta nowo mite, Kokuritu-nôzisikenzyô no Seiri wo okonatta koto wa mae ni nobeta ga, sono Hôsin mo kaeta node aru. Sono tamen, Kinaisizyô dewa Kome to Mugi tonno Hinsyukairyô ni Tikara wo ireru koto ni nari, Ine wa Katô-Shigekane ga ukemoti, Mugi wa Takada-Sôhitirô ga ukemotta. Kono toki ni, Zenkoku kara atumeta Suitô no Zairaihinsyu wa, 3,300-3,400 ni tassi, 1900 nen niwa, oyoso 4,000 ni natta. Korera wa 672 Hinsyu (Uruti 476, Moti 196) ni seirisareta. 1904 nen niwa, hazimete Ine no Zinkôkôhai ga okonaware, 20 no Zassyu ga dekita. 1908 nen niwa 234 to nari, sidai ni sono Kazu wo masita. Kokoni Kôzatuikusyu ni yoru atarasii Hinsyu no Ikusei ga hazimatta node aru.

Mendel no Hôsoku no Saihakken (1900) no Sirase wa, Nippon nimo haitta ga, kore ga Iku-syuka no Tyûi wo hiku yôni natta nowa, oyoso 10 nen no noti de atta. Kinaisizyô demo Zyunkaitôta no hokani, Ine nimo Mendelism ga atehamaru ka dôka wo sirabehazimeta. Sosite, 1909 nen niwa, Ine no Zassyu nimo Mendelism ga atehamaru koto wo happyôsi, kono Hôsoku no Taisetu na koto wo mitometa. Sosite, 1909 nen

kara wa, Ikuseihinsyu wo tihôno Nôzisikenzyô ni kubatte, Yoiwarui wo sirabe, sono Hukyû wo hakatta. Katô ga okonatta konokoro no Sigoto wa, noti ni Ikeno-Seiitirô (1927) ni yotte Sekai no Gakkai ni syôkaisareta.

1910 nen kara wa, Rikuusizyô ya Kyûsyûsizyô demo, Zinkôkôhai ni yoru Sinhinsyu no Ikusei wo hazime, 1913 nen kara wa Honzyô demo hazimeta. 1920 nen kara wa, Suitô to Rikutô tono aida nimo Kôhai wo okonai, Rikutô wo yokusuru koto to Suitô wo Hideri ya Byôki ni taeru yôni to kokorogaketa. 1922 nen kara wa, Gaikoku no Hinsyu tono aida nimo Kôhai wo okonau yôni natta. "Rikuu 32-gô", "Kinaiwase 22-gô", "Kyûsyû 8-gô" nado no Yûryôhinsyu ga, kono Ziki ni umareta.

Kono Ziki ni oite, Zyunkaitôta ya Kôzatuikusyu nado ni yotte tukurareta Suitô no Sinhinsyu no Kazu wa 540 ni tassi, sonouti, Kôzatuikusyu ni yoru mono wa 50 de atta. Mata, Rikutô no Sinhinsyu wa 50 de atta. Kome no Toredaka dewa, Zyunkaitôtahô ni yoru Sinhinsyu 266 no heikin de 9% wo masi, Kôzatuikusyu ni yoru Sinhinsyu 20 no heikin de 16% wo masita.

Daisanno Ziki wa, 1926 nen goro kara ima made no aida de, Siteisikenti-seido ni yoru zenkokutekina Ikusyusosiki ga utitaterareta Ziki de aru.

Kokuritu-nôzisikenzyô ni oite Sinhinsyu no Ikusei ga okonawareru to tomo ni, Tihô no Nôzisikenzyô demo, Zinkôkôhai ni yoru Ikusyu wo hazimeta ga, Tihô no Nôzisikenzyô no Setubi wa zyûbun ni totonotte wa inaisi, Kokuritu-nôzisikenzyô de tukutta Sinhinsyu mo, Tihô ni yotte wa tekisina yôna koto ga ôkatta node, Hinsyukairyô no Sigoto wa zenkokuteki ni tôteusuru Hituyô ga okotta. Sokode 1926 nen kara Zikkô ni Te wo tuke, 1927 nen niwa, Suitô ni tuki, 1929 nen kara wa Rikutô ni tuite, Siteisikenti-seido wo toru koto ni natta. Suitô dewa Zenkoku wo 8 no Nôgyôtiku ni wake, Rikutô dewa 5 no Tiku ni wake, sorezoreno Tiku no tyûsinno Hukenritu-nôzisikenzyô ni taisite Keihi no zenbu wo Kuni de dasite, Ikusyuzugyô wo okonau koto ni natta. Kore ni yotte umareta atarasii Hinsyu wa, Suitô dewa "Norin 1-gô" yori "Norin 51-gô" made ni, Rikutô dewa, "Norin moti-1-gô" yori "Norin moti-26-gô" made ni oyonda.

1944 nen niwa, Tôhoku, Hokuriku, Tôkai, Tyûgoku, Kyûsyû ni, sorezore, Kokuritu-nôzi-

sikenzyô no Sizyô ga dekite, kore made Kônosu to Ôu dake de okonatte ita Kôzatu to hazimeno Setai no Senbatu towô okonau koto ni natta. 1947 nen niwa, Sitei-tihô-ikususikenti wa Kokuritu to natta ga, 1950 nen ni, Zenkoku ni dekita Kokuritudiiki-nôgyôsikenzyô ni sono ôku wa awaserareta. Kôsite ima dewa, Zenkoku ni 7 no Nôgyôseitaiku no Tyûsin ni, sorezore Kokuritudiiki-nôgyôsikenzyô ga ari, soko de sono Tiiki ni tekisuru Sinhinsyu no Ikusei wo okonatte ori, kore ni Kenritu-nôzisenzyô ga Tikara wo awasete iru. Kono Sosiki de tukurareta Sinhinsyu wa, "Norin ...-gô" de yobu nowo yamete, Kôyûmeisi de yobu koto ni natta.

Kono yôni, Nippon no Ikusyuzigyô ga okonaware, itiô Ikususosiki ga dekiagatte iru ga, koko made kuru niwa, "Ikusuhô to Idengaku

towa, syûsi aiyotte Kakuritu eno Miti wo susunde kita" (Morinaga 1952) to iu koto ga dekiyô.

1863 nen ni Kokuritu-nôzisenzyô ga dekiru made niwa, Nippon ni okeru Ikusyu wa, Senbatu to Totuzenhen'i no Hakken to iu Yarikata de, kore wa kanari hurui koro kara okonawarete ita mono de aru (Noguti-Yakiti 1954). Tokoro ga, Meizi no sue ni Zyunkibunrihō ga toriagerare, 1900 nen no Mendel no Hôsoku no Saihakken to tomoni, Kôzatuikusyuhô ga hattensita wake de aru.

Koko ni omosiroi koto wa, 1891 nen ni, sudeni, Mugirui ya Wata wo tukatte, Zinkôkôhai wo okonatte ita Hito no aru koto de aru. Kore wa, Tamari-Kizô (1892, 1893, 1897) de, sono Mokuteki wa, Zituyô ni suru koto to Hôsoku wo hakkensuru koto ni atta (Morinaga 1952).

Hyô 1 - Ine no Yûryôhinsyu no Rei
(Table 1 - Examples of improved varieties of rice)

Hinsyu (Variety)	Ikuseisya (Breeder)	Ikusei no Basyo (Place of breeding)	Ikusei no Tosi (Date of breeding)	Tokusei (Characters)
Rikuu 132-gô	Terao-Hiroshi	Nôgyôsikenzyô- rikuusizyô	1922	Samusa ya Byôki ni tuyoi. Toriire ga ôi.
Nôrin 1-gô	Namikawa-Shigesuke Hatiri-Kiyohide	Niigataken- nôzisenzyô	1931	Byôki ni tuyoi. Toriire ga ôi.
Nôrin 8-gô		Hyôgoken- nozisenzyô	1937	Toredaka ga ôi. Hinsitu ga yoi.
Nôrin 15-gô		Hokkaidô- nôzisenzyô	1940	Toriire ga ôi. Byôki ni tuyoi.
Nôrin 17-gô		Miyagiken- nôzisenzyô	1940	Byôki ni tuyoi.
Nôrin 18-gô		Kumamotoken- nôzisenzyô	1941	Toriire ga ôi. Byôki ni tuyoi.
Nôrin 22-gô		Hyôgoken- nôzisenzyô	1943	Byôki ni tuyoi.
Nôrin 28-gô		Hokkaidô- nôzisenzyô	1945	Situ ga yoi.
Nôrin 29-gô	Nakamori-Eiichi		1945	Toriire ga ôi. Hinsitu ga yoi.
Huzisaka 5-gô	Tanaka-Minoru	Kuroisi- nôzisenzyô	1949	Byôki ya Samusa ni tuyoi.
Kotobuki-moti		Akasi-nôzikairyô- zikkenzyô	1950	Byôki ni tuyoi.
Benisengoku	Yamakawa-Hirosi et al.	Kyûsyû-nôzisenzyô	1953	Toriire ga ôi. Byôki ni tuyoi.
Nôrin moti-1-gô		Mieken-nôzisenzyô	1933	
Nôrin moti-5-gô	Iso-Eikiti	Hyôgoken-nôzisenzyô	1935	
Hôrai		Taiwan	1920	

ii) *Sakumotu no Ikusyu (Breeding of cultivated plants).*

a. Ine (Rice plant).

Nippon ni oite ikuseisareta Ine no Sinhinsyu wa, subete Mendelism no Kiso no ue ni ikuseisareta to itte mo yoi (Matsuo-Takane, Tegami 1955). Korera no uti kara, mottono sugureta mono to site suisensareru to omowareru mono wo ikutuka agete miru (Hyô 1).

Ine no Iden no Kenkyû de wa, Idensibunseki, Genomubunseki nado ga tokuni susumerareta (Morinaga-Toshitaro 1929, Fukushima-Eiji 1934, Nagao-Seijin 1951). Korerano Sigoto ni tuite wa koko niwa nobenai. Kuriyama-Hideo (1954) ni matomerarete iru.

b. Komugi (Wheat).

Nippon ni okeru Komugi to Ômugi tono Ikusyu no Sikata no Uturikawari ni tuite wa, Anma-Masatora Inamura-Hiroshi (1954) ni sitagatte noberu. Komugi no Ikusyu wa Ine ni kurabereba, okurete iru. 1910 nen goro kara Kokuritu-nôzisikenzyô de, Hinsyu no Kenkyû ya Kôzatuikusyu wo hazime, kore ga sononoti no Ikusyuzigyô no Dodai to natta tokoro ga ôi. 1912-1925 nen niwa, Hu ya Ken no Nôzisikenzyô de, omoni Zairaisyu no Zyunkaitô to wo okonai, mata aru Ken dewa

Zinkôkôhai ni yoru Ikusyu wo yatte, Hinsyu no Kairyô ga kanari okonawareta. "Sintyûnaga" (Zyunkaitô ni yoru) ya "Ezima-sinriki" (Zinkôkôhai ni yoru) nado wa, kono Ziki ni tukurareta Hinsyu de aru.

1926 nen niwa, Kuni ni yotte sosikitekina Ikusyu ga hazimerare, Nôrisyô-nôzisikenzyô-konosusikenti wo Tyûsin to site, Hokkaidô, Iwate, Tiba, Aiti, Okayama, Ehime, Saga no Nôzisikenzyô ni môkerareta Komugiikusyu-tihôsikenti de Ikusyu wo okonau koto ni natta. Sono noti, Komugi no Zôsan no Hituyô ni ôzite, 1932 nen niwa Ikusyu no Sikumi ga hizyô ni hirogerareta. Sunawati, Kokuritu-nôzisikenzyô dewa, koremade no Kônosu-sikenti no hoka ni, Tôhoku, Tyûgoku, Kyûsyû no mittuno Komugisikenti wo atarasiku môke, koko de Kôhai to hazimeno Sedai wo toriatukai, notino Sedai (omoni F_3 - F_4 kara noti) wa, mae ni ageta Komugiikusyu-tihôsikenti no hoka ni, atarasiku môkerareta Niigata, Gunma, Nara, Simane, Miyasaki de, toriatukau koto ni natta. Sononoti sarani kawatte, 1951 nen aiwa, 8 no Tiiki-nôgyôsikenti (Hokkaidô, Tôhoku, Hokuriku, Kantô-tôsan, Tôkai-kinki, Tyûgoku, Sikkoku, Kyûsyû) to, Tottori to Kagosima tono Nôzisikenzyô no Siteisikenti de, Komugi to Ômugi tomo Ikusyu wo okonau koto ni natta. Komugi no Yûryôhinsyu no ikutuka wo sinesu to tugino yô de aru (Hyô 2).

Hyô 2 - Komugi no Yûryôhinsyu no Rei
(Table 2 - Examples of improved varieties of wheat)

Hinsyu (Variety)	Ikuseisya (Breeder)	Ikuseisita Tokoro (Place of breeding)	Ikuseisita Tosi (Date of breeding)	Tokusei (Characters)
Ezima-sinriki		Hukuoka- nôzisikenzyô	1923	Kisabibyô ni tuyoi.
Nôrin 8-gô		Iwate-nôzisikenzyô	1933	Akasabibyô ni tuyoi. Hinsitu ga yoi.
Nôrin 10-gô		Iwate-nôzisikenzyô	1935	Samusa ya Yuki ni taeru.
Nôrin 20-gô	Komatsu-Ichitaro et al.	Kyûsyû-nôzisikenzyô	1936	Kisabibyô ni tuyoi.
Nôrin 24-gô		Niigata-nôzisikenzyô	1936	Yuki ni taeru.
Nôrin 26-gô	Yamasaki-Yoshito	Nara-nôzisikenzyô	1937	Kuki ga tuyoi.
Nôrin 27-gô		Iwate-nôzisikenzyô	1937	Samusa ni tuyoi.
Nôrin 29-gô		Hokkaidô-nôzisikenzyô	1938	Akasabibyô ni tuyoi.
Nôrin 50-gô	Kojima-Kazumasa	Gunma-nôzisikenzyô	1942	Toredaka ga ôi.
Nôrin 61-gô	Ishikawa-Kisaburo	Saga-nôzisikenzyô	1944	Toredaka ga ôi.
Nôrin 67-gô	Komatsu-Ichitaro	Gunma-nôzisikenzyô	1944	Byôki ni tuyoi. Toredaka ga ôi.

Komugi no Sensyokutai no Baisûsei wa Sakamura-Tetsu (1918) ga hazimete akiraka ni sita ga, Kihara-Hitoshi wa Komugi ya sore ni En no tikai mono no Saihō-idengaku wo hattensase, Genomubunseki wo okonai, tuini Pan-komugi no Sosen no Hitotu de aru Taruho-komugi wo hakkensita. Kihara to sono Kyôdôkenkyûsha no Komugirui no Kenkyû no Kekka wa, Kihara, H. (1954) "Komugi no Kenkyû" ni matomerarete iru.

c. Ômugi (Barley).

Ômugi wa 1891 nen ni, sudeni Tamari-Kizô ni yotte Zinkôkôhai ga okonawareta ga, 1912-1925 nen niwa, Hu ya Ken no Nôzisikenzyô de, omoni Zyunketôta ni yoru Ikusyu ga okonaware, ima demo tukurarete iru Hinsyu ga ikuseisareta. Kôzatuikusyu wo okonatta tokoro mo atta ga, Hukusima-nôzisikenzyô-Aizu-bunzyô dewa, Yuki ni yoku taeru Ômugi wo ikuseisite Kôka wo ageta. 1941 nen goro ni natte, Nippon no Tabemono ga tarinaku natte kita node, Ômugi no Zôsan to Ikusyu nimo Tikara wo ireru yôni nari, Ikusyu-tihôsikenti wo, Aizu no hokani ikutuka tukutta. Kondo no Sensô no ato dewa, Komugi to onazi Tokoro de, Ikusyu ga okonawarete iru. Kono yôna wake de, Ômugi dewa, Ikuseihinsyu mo Saibaimenseki mo sukunai.

Ômugi no idengakutekina Kenkyû no uti de, mottomo sugureta mono no Hitotu wa, Takezaki-Yoshinori (1927) no mono de, Ômugi no Nogi no Nagasa to Ho no Nagasa tonon Idenkeisiki wo akiraka ni si, Idensi no ryôtekina Sihai no Atae wo hakatta node aru. Korerano Idensi wa Takôsei (pleiotropy) wo motte iru node, Zituyô no ue kara mo taisetû de aru (Takahashi-Ryûhei, Tegami 1955). Mata, tokuni, Idenkeisiki ga akiraka ni sarete ite, zissai ni Ikusyu ni ôyô sarete iru Rei to site wa, Sekizuka-Seizô (1948) no mono ga agerareru. Kore wa Ômugi no Namisei to Uzusei (Nagaikata to Mizikaikata) toni tuiteno Kenkyû de aru (Nishimura-Yonehachi, Tegami 1955).

d. Tômorokosi (Indian corn).

Nippon ni aru Tômorokosi no Hinsyu no Kazu wa 200 wo koeru hodo ni ôku, Hinsyu no Kairyô mo okonawarete iru (Yamasaki 1954).

Tômorokosi no Sinhinsyu no Ikusei de, Mendelism no Ôyô ni yotte eta, tikagoro mottomo su-

gureta mono wa, Itô-Kenzi (1953) ni yoru "Motisyu-tômorokosi" no Ikusei de aru. Itô wa, Tyôsen ya Mansyû de atumeta Tômorokosi no naka ni, Kiïro-hurintogata de, gokuwase de, Toredaka no sukunai 1 Hinsyu wo mituketa. Kono Kiïro-moti (YYgg) wo Dentogata de, okute de, Toredaka no ôi Uruti (yyGG) to kakeawase, kore wo sarani, Dentogata-uruti ni 4 kai Modosikôzatu wo site, tuini gg wo bunrisuru koto ni seikôsita. Kore wa, siro de, Dentogata de, okute de, Toredaka no ôi Moti-hinsyu de atte, mattaku atarasii Yûryôhinsyu to site, zituyôzyôno Neuti ga takai (Kuriyama-Hideo, Yamasaki-Yoshito, Tegami 1955).

e. Satumaimo (Sweet potato).

Satumaimo wa Philippine kara Sina, Okinawa wo hete, Nippon ni haitte kita. Satumaino wa, omona Tabemono ga nai toki ni Oginai to naru mono de, kondono Sensô no toki nimo, Nipponzin wa Satumaimo wo takusan tukutte tabeta node aru. Nippon dewa, Okinawa de omoni Satumaimo no Ikusyuzigyô wo okonatte ita. Okinawa no Ikusyu wa, Iura-Megumu (1951) ni yoreba, 1. Sizen-misyô-zidai. 2. Bunkeiikusyu-zidai. 3. Kôzatuikusyu-zidai no mittu ni wakerareru ga, kore wa mata, Nippon no Satumaimo no Ikusyuzigyô nimo atehamaru (Kodama-Toshio 1954). Daisanno Ziki wa, Mendelism no Tisiki wo toriireta Zidai de, 1926 nen niwa, Nôrinsyô wa Ikusyuzairyô wo tukurû koto wo Okinawa ni tanomi, akuru Tosi kara wa, Kairyô ya Zôsan no Siken ga hazimerareta. Hazime wa, Okinawa de Kakeawase ya Tanetori wo si, mata itinenme made no Senbatu wo site, Taneimo ya Turunae wo, Nôrinsyô no siteisita Hu ya Ken no Nôzisikenzyô ni okutte, soko de, Yûryôhinsyu wo senbatusita. Sikasi, 1937 nen kara wa, Siteiti wo yamete, Ikusyuzigyô wo motto hirogeru koto ni sita (Kodama-Toshio 1954 ni yoru). Ikuseihinsyu mo ôku deta ga, kotoni "Nôrin 1-gô" ya "Nôrin 2-gô" nadono Hinsitu no yoi mono ya, Hinsitu wa sorehodo yokunai ga, Toredaka no ôkii "Okinawa 100-gô" ya "Gokoku" nado ga, hiroku saibaisarete kita.

Satumaimo no Kôzatuikusyu wo okonau noni, Yaku ni tatta Kenkyû no Hitotu ni, Hunengun ni tuiteno mono ga aru (Takahashi-Ryûhei, Tegami 1955). Kore wa, Terao-Hiroshi (1934), Shigemura-Chikashi (1943) no Kenkyû de atte, Satumaimo

no Zikahuwagôsei kara, 4 no Hunengun wo wakeru koto ga dekita.

f. Sosai (Vegetables).

Nippon de kairiyôseta Sosai no Hinsyu wa, kessite sukunakuwa nai ga, sono Ikusyu no Hôhō ya Suzimiti ga kuwasiku wakatte iru mono wa sukinai. Koko dewa, Yûryôhinsyu no ikutuka ni tuite, daitai Nendai no Zyūn ni agete miru (Fukushima-Eiji, Shinohara-Suteki, Tegami 1955 ni yoru tokoro ga ôi).

1. Nasu (Egg plant).

Kakizaki-Yôichi (1927) wa, Saitama-nôzisenkenzyô de F_1 no Riyô wo kenkyûsite, "Kakizakinasu" wo happyôsita ga, hiromaranakatta. Kana-gawa-nôzisenkenzyô no Takeuchi-Kanae wa, "Kissin" (Kitta \times Sinkuro), "Turusin" (Turubososennari \times Sinkuro) nado no Itidaizassyu wo tukuri kore ga hazimete zituyôka saretu. Sononoti ikutukano F_1 -Hinshu ga tukurareru yôni natta. Kore wa Heterosis no Riyô de aru.

2. Suika (Watermelon).

1928 nen ni, Nara no Nôzisenkenzyô de, Takezaki-Yoshinori no Sidô de, "Yamato 3-gô" to "Kanro" towô kôhaisite, Itidaizassyu no "Sinyamato" wo ikuseisite happyôsita ga, kore wa Nippon ni okeru Sosai no F_1 no Zituyôka no Hazime de aru to iwareru. Sono noti ôkuno F_1 -zassyu ga umareta. Sono Ikusei no Seiseki wa Takezaki-Yoshinori to Kanda-Takesi no Hôkoku (1934) ni kuwasii.

"Tanenasisuika" wa, Kihara-Hitoshi sono hoka ni yotte ikuseisareta Sanbaitai de (Nishiyama 1942), hazime wa Hatugaritu ga hikuku, Nae no Seityô ga osoi koto nadono Ketten ga atta ga, Hinsyu "Kôyô" no Sibaitai wo Haha to site, Nibaitai tono aida ni Sanbaitai wo tukutte kara wa, ueno Ketten wo hotondo nozoku koto ga dekite, Zituyôka no Neuti ga takaku nari, Nippon bakari de naku, Amerika nimo Tane ga dasareru yôni natta.

3. Kyûri (Cucumber).

Kumazawa-Saburo (1933) wa, Ôsakahu-nôzisenkenzyô de, "Daisen-kema" ("Daisen 2-gô" \times "Kema") wo ikuseisitaga, kore ga Kyûri no Ikuseihinsyu no Zituyôka no Hazime de aru. Konogoro, Kyûsyû-nôzisenkenzyô no Engeibu de, "Kurume-natu-husinarikyûri" wo ikuseisita.

Kore wa, Zairaihinsyu no "Otiai" to Sina no "Sûyô" towô kôhaisi, Natu demo Husinarisei wo motu yôni kairiyôsita node aru. Natukyûri to site wa ôkina Seikô de aru. Kono Kekka wa mada happyôsarete inai (Fukushima, Tegami 1955). Kono Ikusei wa, Kumazawa-Saburo ga, nagai aida tonaete kita "Seitaiteki-Ikusyu" ni kanatta hitotuno yoi Rei de aru.

4. Kanran (Cabbage).

1938 nen ni, Shinohara-Suteki wa, Zikahuwagôsei no Riyô ni yotte, Sizenzyuhun ni yoru F_1 no Tanetori no Sikata wo kangae, Aburana-ka no Syokubutu no F_1 de Tane ga toreru yôni natta. Sosite, 1938 nen ni "Suteki-kanran" ("Succession" \times "Nakano-wase") no Tane wo hazimete Yo ni dasita. Kore wa U.S.A. ni okeru Osu-hunensei no Riyô ni yoru Tamanegi no F_1 no Tanetori yori mo Sûnen hayai mono de atta (Shinohara, Tegami 1955). Kono Tanetori no Hôhō wa, sononoti, Takii-nôzyô no U-Nagaharu ya Itô-Syôzirô ni yotte hattensi, Kanran ya Hokusai de ôkuno F_1 -Hinsyu ga dekite Zituyôka wo site iru (Itô-Syôzirô 1949). Sikasi, Idensibunseki wa dekite inai.

Nao, Kanran no Yûryôhinsyu no "Nakanowase" ya "Toyoda-wase", wa Tokunôka no Nakano-Kuratarô to Isii-Zirô ga Kôzatuikusyu ni yotte tukutta mono de, 1921 nen goro no hayai koro no koto de aru.

5. Tomato (Tomato).

Nippon de dekita yoi Hinsyu ni "Sekaiiti" ga aru. Kore wa Huruya-Harukiti (1943) ga, 1940 nen goro ni, Itidaizassyu to site ikuseisita mono de aru. Mata, "Hukuzyutomato" wa, Itô-Syôzirô ga, Ôsakahu-nôzisenkenzyô de, 1935 nen goro F_1 no Riyô ni yotte ikuseisita mono de aru.

6. Daikon (Radish).

Daikon no Iden to Ikusyu toni tuite wa, 1956 nen ni Nippon de hirakareru Kokusaiidengaku-kaigi de, Tenzikenkyû to site, Nippon no Daikon no Hinsyu wo miseru to tomo ni, Ikusyu ni tuite mo miseru hazu de aru. Koko dewa, Nippon de tokubetu ni hattensita Baisûtai-ikusyu no 1 Rei to site, Nishiyama-Ichizo (1942) ga tukutta "Mino-sibaidaikon" wo ageru ni todomeru. Kono Sibaitai wa, Nibaitai ni Colchicine wo hatarakasete tukutta mono de, Ne wa ôkiku nari,

Denpunsitu ni tomi, hikui Ondo de yoku seityôsi, Su no hairu noga osoi Tokusei wo motte iru node, sudeni zituyôkasarete iru.

7. Natane (Rape).

Natane no Rui wa, Nippon dewa, Morinaga-Toshitaro (1929), U-Nagaharu (1935) nado ni yotte kuwasii Genomubunseki ga okonawarete iru. Mata, Fukushima-Eiji (1945) ya Mizushima-Usaburo (1952) wa, kaku-idengakuteki ni kenkyûsite iru.

Natane no Ikusyu wa, Nippon dewa 1930 nen kara hazimerare, Nôzisenkenzyô-kônosusikenti (imano Kantô-tôsan-nôzisenkenzyô) wo Tyûsin tosi, Hukusima, Hukui, Ôsaka, Hukuoka no Sikenzyô ni môketa Natane-siteisikenti to Tikara wo awasete, honkakuteki ni okonawareta. Ima dewa, Tôkai-kinki-nôgyôsikenzyô wo Tyûsin ni, Hukusima to Hukuoka no hutatuno Siteisikenti de tuzukete iru. Kono Ikusyuzigyô wo hazimeta koro, Kônosusikenti de Nippon ni aru Zairaihin-syu wo atumete seirisita tokoro, *campestris* ni zokusuru mono 83, *napus* ni zokusuru mono 49, Karasi (*B. juncea*, *B. cernua*) ni zokusuru mono 5 de atta. Nippon dewa, Karasi wo nozoita mono wo Natane to yobi, kore wo *campestris* to *napus* toni site iru.

Campestris wa Zikahuwagô de aru tame to, Byôki ni yowaku, Tane ga sukunai node, Nippon dewa, Ikusyu wa okonawarete inai. Sikasi, *napus* wa Zikawagôsei de ari, Nippon deno Ikusyu wa hokano Kuni wo sinogu hodo ni susunde iru. Hazime wa Keitôbunri wo okonatta ga, noti niwa, Kôzatuikusyu ni kawatte kita. Kôzatuikusyu wa, Hinsyu no aida no Kôzatu to *campestris* toni Syukankôzatu toni wakerareru. Kono Syukankôzatu ga, 1930 nen goro ni sudeni toriagerareta koto wa, Me wo tomete yoi koto de aru. Kore wa, ue ni nobeta yôni, Nippon dewa, *Brassica* no Genomubunseki ga susunde ita kara de arô.

Natane no Sinhinsyu wa, "Nôrin 1-gô" wo hazime to site ôku umare, 1952 nen made niwa, "Nôrin 22-gô" made dete iru (Mizushima-Usaburo 1954). Yûryôhinsyu no Rei wo ageru to, "Nôrin 1-gô" wa, 1935 nen ni happyôseta mono de, Byôki ni tuyoku, Hinsitu ga yoi. "Nôrin 16-gô" wa, 1947 nen ni tukurare, warui Basyo demo Toridaka ga ôku, Samusa nimo, Sikke nimo tuyoi. Tomoni, Hukusima-nôzisenkenzyô de

tukurareta mono de aru (Terasawa-Yasuhisa, Tegami 1955). Natane no koto wa, Mizushima (1954) ni ou tokoro ga ôi.

8. Satôdaikon (Sugar beet).

Kihara-Hitoshi no Sidô ni yori, Kihara-seibutugakukenyûzyo no Satôdaikon no Han ga, 1940 nen kara, Hokkaidô wo Tyûsin ni Saihō-idengaku ni yoru Hinsyukairyô wo hazimeta. 1952 nen made no Seiseki dewa, Sanbaitai no Satô no Toredaka ga, hutûno Nibaitai yori mo takaku, Zituyô ni naru Mikomi ga tuku tokoro made susunde iru (Matsumura-Seiji 1953).

f. Kaki (Flowering plants).

Kore niwa, Mokuhonkaki to Sôhonkaki toga aru. Nippon ni koremade atta Hana no saku Ki niwa, Sakura, Ume, Tubaki, Sazanka, Tutuzi, Botan, Huzi nado ga aru. Sakura ya Ume niwa ôkuno Hinsyu ga ari, Sakura wa 250 Hinsyu wo, Ume wa 400 Hinsyu wo kazoeta hodo de aru ga, sono Ikusyu no Suzimiti wa wakatte inai to ieru. Tubaki wa 200 Hinsyu wo koe, Sazanka wa 50 Hinsyu wo kazoeta koto mo aru. Nippon dewa, Tubaki niwa, Ikusyukeiro no wakatte iru mono mo aru ga, Misyô ya Edagawari nado de, Kôzatuikusyu wa mirarenai. Miyazawa-Bungo (1922) wa, Kirisimatutuzi no Idensi wo sirabe, Kakeawase ga dekiru ka dôka wo ronzitaga, noti ni, Kirisimatutuzi, Ryûkyûtutuzi, Ômurasaki, Motitutuzi, Kisitutuzi nadono Syukankôzatu ya Hinsyukankôzatu wo okonai, oyoso 300 Hinsyu wo erabidasita. Kore wa Kanagawaken no Nôzisenkenzyô ni uete aru ga, kono Seiseki wa mada happyôsete inai (Miyazawa, Tegami 1955). Botan mo, Nippon dewa, 300 Hinsyu no ue wo kazoeta koto mo aru ga, Kôzatuikusyu wa mirarenai to ieyô.

Sôhonkaki wa, huruku kara Nipponzin no Te ni yotte kononde tukurarete kita mono ga ôi. Naka demo, Kiku, Asagao, Hanasyôbu, Ayame, Syakuyaku, Sakurasô, Ran nado no Hanamono ya, Omoto, Ran nado no Hamono ga agerareru. Sikasi hazime wa, Zyôryûsyakai no Syumisaibai ni todomari, Ikusyhô wo kuwaeru koto wa hotondo nakatta. Meizi no Zidai ni haittemo amari susundewa inai ga, Syakuyaku ya Hansyôbu no Ikusyu ya Yaezaki-petunia wo tukuridasita koto wa itizirusii koto de aru.

Miyazawa-Bungo wa, Kanagawaken-nôzisi-

kenzyô de, 1910 nen kara 25 nen ni watatte, Syakuyaku to Hanasyôbu tono Kairyô wo okonai, ôkuno Hinsyu wo tukuridasita. Kore wa, ôyakeno Kikan de Hanamono no Ikusyu wo sita Hazime de aru. Nôrinsyô-nôzisikenzyô-kônosusikenti dewa, Asagao ya Petunia no Iden ya Ikusyu no Kenkyû wo, U-Nagaharu ga omoni natte okonatte ita ga (U 1930), Mendelism ni tatte Yaezaki-petunia wo tukururu U no Riron wa, Yokohamasi no Sakata-syôkai no uridasita "All Doubled Petunia" to nari, 1940 nen niwa Zenbei-kaki-sinsakai de Syô wo eru hodo ni natta. Syôwa ni haitte kara, Gaikoku kara haitta Kakirui no Saibai ga sakan ni nari, sitagatte, Ikusyu no Seiseki mo agaru yôni natta. Miyazawa-Bungo no ikuseisita Globe Phlox no Hinsyu wa, Sei ga hikukute Hana ga ôku, sikamo kanzen ni Nensei de atte, 1949 nen Zenbei-kaki-sinsakai de Syô wo ete iru no mo, sono 1 Rei de aru. Mata, Sakata-syôkai wa, 1953 nen niwa, Doitu no Hamburg ni atta Kokusai-engeihakurankai ni, Petunia, Kingyosô, Phlox nado wo dasite, Saikôsyô wo ukete iru. Nippon no Kakiikusyu wa, Minkan no Te ni yotte ôku okonawarete iru to ieru.

Nippon de 1952 nen ni sadamerareta Nôsan-syusihô ni yori, Meisyôtôroku wo sarete iru Sinhinsyu wa 18 ari, Carnation, Yuri, Yagurumasô, Tulip, Aster, Stock, Friesia nado de aru.

Ue ni nobeta Kakiikusyu ni tuite wa, Itô-Hisato (1954), Saitô-Kiyoshi (1954) ni ou tokoro ga ôi.

Nao, 1956 nen ni Nippon de hirakareru Kokusai-idengakukaigi dewa, Takenaka-Yô wo Tyô to suru Asagao no Iden-ikusyu no Tenzikenkyû ga okonawareru hazu de aru. Asagao wa, Nipponzin no Te ni yotte, ôkuno iroirona Kawarimono ga huruku kara umareta ga, ima dewa sono Kazu wa hette iru. Sikasi, Mendelism ga haitte kara wa, atarasii Idenkenkyû ga, Imai-Yoshitaka (1919) ya Hagiwara-Tokio (1924) sonohoka no Hitobito ni yotte kanari susumerareta. Mata, Hinsyukairyô mo omoni Minkan no Hito ni yotte okonawareru yôni natte kita.

g. Kudamono no Ki (Fruit trees).

Kore no Ikusyu wa, Nippon dewa kono 20 nen no koto de, mada, yoku taikeizukerarete wa inai. 1935 nen ni, Nôrinsyô-engeisikenzyô wa, Asami-Yohichi no Sidô no moto ni, Kajiura-Minoru ga omo ni natte, Kuni ni yoru Ikusyukikan de Sigoto

wo hazimeru koto ni natta. Kazyu (Kudamono no Ki) no Ikusyu-center wa tugino yôde aru.

Nôgyôgizitukenyûzyo-engeibu (Kanagawaken Ônomati) — Momo, Nasi, Kuri.

Tôkai-kinki-nôzisikenzyô-engeibu (Sizuokaken Okitumati) — Kankitu, Kaki.

Tôhoku-nôzisikenzyô (Aomoriken Huzisakimati) — Ringo.

Korerano Center dewa, hazimeno Senbatu wo okonai, tugino Senbatu wa, Kokuritu to Kenritu no Nôzisikenzyô de okonau.

Kono yôna Ikusyusosiki ga dekiru mae nimo, hôbôno Nôzisikenzyô de, Biwa, Nasi, Ringo, Kuri, Momo nadono Yûryôkazyu no Ikusyu ni seikôsitate iru ga, naka demo, Kikuchi-Akio ga, Kanagawaken-nôzisikenzyô de 1915 kara okonatte ikuseisita Nippon-nasi no Yûryôhinsyu no "Kikusui", "Yakumo" nado wa yûmei de aru (Kikuchi 1927).

Kudamono no Ki no Ikusyu wa, kono yôni Kuni de okonau bakari de naku, Minkan demo okonawarete iru ga, ikuseisareta Hinsyu no Kazu wa mada sukunai to ieyô. Nagasawa-Katsuo (1950) ni yoru to, omona mono wa, Edagawari mo hukumete, 17 ni suginai. Nippon de dekita yûmeina "Kôsyû-budô" ya "Unsyû-mikan" wa, Meizi no mae ni dekita mono de ari, Meizi ni natte kara nimo Nasi no "Nizisseiki" ya "Tyôzyûrô", Kaki no "Huyû" ya "Zirô" nado ga aru ga, korera wa, Kôzatuikusyu ni yoru mono dewa naku, ôkuwa Misyô ni yori, gûzenni dekita mono de aru. Ue ni nobeta Kudamono no Ki no Ikusyu ni tuite wa, Kajiura-Minoru (1954) ni ou mono de aru.

Nippon ni okeru Syokubutu no Ikusyu ni tuite wa, kono hoka ni sirusu koto wa ôi ga, koko dewa kore ni todomeru. Saigo ni, Nagamatsu-Tsutsumi (Tegami 1955) ga, 1954 nen 3 gatu ni sirabeta mono de, Kôzatuikusyuhô ni yotte ikuseisareta Yûryôhinsyu no Kazu wo Hyô 3 de simesu.

4. Atogaki (Conclusion).

Nippon ni okeru Syokubutu no Ikusyu wa, Zyunketôta, Kôzatuikusyu, Totuzenhen'i no Riyô nado ni yotte okonawarete kita. Ikuseisareta Hinsyu no ôku wa, hiroi Imi no Mendelism no ue ni tatte tukurarete kita to ieyô. Sosite korera no Hinsyu wo ikuseisita nowa, omoni Nôrinsyô no Ikusyusosiki ni yotte, Zenkoku no Nôzisiken-

Hyô 3 - Kôzatuikusyukô ni yori ikuseisareta Yûryôhinsyu no Kazu (1954 nen 3 gatu no Sirabe, Nagamatso-Tsutsumi ni yoru)

(Table 3 - Number of varieties of cultivated plants improved by cross-breeding, according to statistics made by T. Nagamatsu, March 1954)

Syokubutu no Namae (Name of plants)	Suitô (Lowland rice)	Rikutô (Upland rice)	Komugi (wheat)	Kawamugi (Barley)	Hadakamugi (Barley)			
Tôroku-hinsyu no Kazu (Number)	86+18	28	86	5	8			
Syokubutu no Namae (Name of plants)	Satumaino (Sweet potato)	Natane (Rape)	Daizu (Soy bean)	Wata (Tree cotton)	Kanran (Cabbage)	Hakusai (Chinese cabbage)		
Tôroku-hinsyu no Kazu (Number)	17	22*	9	9	8	5		
Syokubutu no Namae (Name of plants)	Daikon (Radish)	Kyûri (Cucumber)	Suika (Watermelon)	Ringo (Apple)	Momo (Peach)	Nasi (Pear)	Carnation	Tulip
Tôroku-hinsyu no Kazu (Number)	3	5	1	3	2	1	5	3

* Kore niwa, Keitôtôta ni yoru mono ga hukumareru.

zyô ga 'Tikara wo awaseta Kekka de aru to ieyô. Ikusyu no Sigoto wa, Seibutugaku ya Idengaku to hukai Kankei wo motte ori, sosite sono yôni site susunde kita wake de atte, kore kara no, Seibutugaku ya Idengaku no Sinpo to tomo ni, Ikusyuhô no Kangaekata ya Gizitu nimo Uturikawari ga arô. Sokode, kore wa Ikusyu ni tuite bakari de naku, Idengaku ni tuite mo ieru koto de aru ga, korekara no Mondai no Hitotu wa, Mendelism wo dono yôni kaisyakusuru ka ni aru

to omowareru. Tatoeba, mae ni nobeta yôni, watakusi wa 1938 nen konokata, Mendelism wa Idensi, Hatarakite, Keisitu no Sanmi-ittai (Trinity) de aru koto wo tonaete kita (Sinotô 1938, 1945). Mendelism wo tanni Idensi dakeno kankeisuru mono to sigatina koremade no Kangaekata wo hanseisuru Hituyô ga aru. Nippon no Ikusyuzigyô ni, Kankyôyôso ya Seitaiyôso nado ga kangaerare, Syu-seitaigaku no Kanga ga sodatta nowa, taisetuna koto de atta to kangaeru.

OWARI NI (CONCLUDING REMARKS).

Kono Kakimono wa, Professor Gedda no Sussume ni yotte, sono keikakusareta "Mendel no Ronbun Happyô 90 nen no Kinen-syuppan" no tame ni kaita mono de aru ga, watakusi no Tugô de isoide kaita node hanahada zyûbun de nai nowa zannen de aru. Sikasi, kore ni yotte, Nippon ni okeru Mendelism no Hatten to sono Ôyô toni tuite, sukosi demo hôkokudekita nowa, Saiwai deari, watakusi ni totte yorokobasii koto de aru. Nao, kono Kakimono wa Professor Gedda no hazime no Ohanasi ni yotte, Nippongo de kaku koto ni si, kore ni Eigo de Nukigaki wo soeta.

Owari ni atari, Kore wo kaku Kikai wo ataete kudasatta Professor Gedda ni Orei wo môsiageru.

Mata, Ikutukano Hon ya Ronbun, sarani, watakusi no Situmon ni taisuru ôkuno Katagata no Ohenzi wa, kore wo kaku ni atatte, ôkuno Osie to yûekina Sankô to natta. Sorerano Hon ya Ronbun no Kakite ya Ohenzi wo kudasatta Katagata ni Orei wo môsiageru. Nao, Honbun no naka dewa, Namae wo ageta baai ni, subete Keisyô wo habuita koto wo oyurusi negaitai. Sarani, kono Kakimono no Genkô ni tuite, iroiro to Hairyo wo itadaita Kokusaikirisutokyôdaigaku no Gakutyô Yuasa-Hachiro Hakase to Saitô-Yuichi sama, iroiro to osietekudasatta Tôkyôdaigaku-nôgakubu no Matsuo-Takane Kyôzyu to Kokurita-idengaku-kenkyûzyo no Tanaka-Yoshimaro Hakase toni, Orei wo môsiageru.

Sanko-Bunken (References)

- Abe, Y. 1915. Gendai no Iden-sinkagaku (Modern genetics). (Japanese.) Tokyo: Andô, H. 1918. Proc. Jap. Breed. 2: Anma, M. and Inamura, H. 1954. Wheat and Barley. (Japanese.) In Asami, Y. et al. 1954: Aruga, H. et al. 1951. Kasan-idensi no Kenkyû (The recent advances in gene-analysis of the silkworm). (Japanese.) Tokyo: Asami, Y. et al. (Ed.) 1954. Ikusyugaku-kakuron (Special lectures in thremmatology). (Japanese.) Tokyo: Fujii, K. and Kuwada, Y. 1916. Bot. Mag. (Tokyo) 30: Fukushima, E. 1945. J. Dept. Agr., Kyushu Univ. 7: Hagiwara, T. 1924. Bot. Mag. (Tokyo) 38: Hasimoto, H. 1948. J. Ser. Soc. Jap. 16: Ikeno, S. 1913. Zikken-idengaku (Genetics). (Japanese.) Tokyo: Ikeno, S. 1913. Z. ind. Abst. u. Vererb. 10: Ikeno, S. 1914. Z. f. Pflanzenz. 2: Ikeno, S. 1927. Bibl. Genet. 3: Imai, Y. 1919. Bot. Mag. (Tokyo) 33: Ishiwata, S. 1910. Rep. Ser. Invest. Imp. Ser. Inst. 1910: Iso, E. 1954. Rice and crops in its rotation in subtropical zones. Tokyo: Itô, H. 1954. Flowering trees. (Japanese.) In Asami, Y. et al. 1954: Itô, K. 1953. Nôgyôgizitu 8: Itô, Ma. 1918. Proc. Jap. Soc. Breed. 2: Itô, T. 1954. Changes of the silkworm races. (Japanese.) In Asami, Y. et al. 1954: Katô, Sy. 1928. A history of the first generation hybrids in Japan. (Japanese.) Matumoto: Kaziura, M. 1954. Fruit trees. (Japanese.) In Asami, Y. et al. 1954: Kihara, H. (Ed.) 1954. Studies on the wheats. (Japanese.) Tokyo: Kodama, T. 1954. Sweet potato. (Japanese.) In Asami, Y. et al. 1954: Koidzumi, M. 1920. Iden (Heredity). (Japanese.) Tokyo: Komai, T. 1934. Pedigrees of hereditary diseases and abnormalities found in the Japanese race (-1933). Tokyo: Komai, T. 1947. Ditto. (1934-1943). Tokyo: Kumazawa, S. 1933. Agr. and Hort. 8: Kuriyama, H. 1954. Cytology and genetics of rice plants. (Japanese.) In Asami, Y. et al. 1954: Kuwada, Y. 1910. Bot. Mag. (Tokyo) 24: Kuwada, Y. 1911. ib. 25: Matsui, K. 1930. Rep. of Suisansikenzyô 1-3: Matsui, K. 1941. Kingyo (Goldfish). (Japanese.) Tokyo: Matsumura, S. 1953. Improvement of sugar beets by means of triploidy. (Japanese.) Tokyo: Matsuo, T. 1951. A history of rice breeding in Japan. (Japanese.) Tokyo: Matsuo, T. 1954. A history of rice breeding in Japan. (Japanese.) In Asami, Y. et al. 1954: Matsuo, T. 1954. Rice culture in Japan. Tokyo: Mendel, G. 1866. Verhandl. naturf. Verein. Brunn 4: Mendel, G. (Tr. by I. Nagai) 1916. Syokubutu no Zassyu ni kansuru Siken (Versuche über Pflanzen-hybriden). (Japanese.) Tokyo: Mendel, G. (Tr. by I. Nagai) 1916. Zin'i-kôhai ni yotte etaru Yanagitanpopo no Zassyu ni tuite (Ueber einige aus künstlicher Befruchtung gewonnenen Hieracium-Bastard). (Japanese.) Tokyo: Minami, S. 1913. Sakumotu-kairyôron (Breeding of crops). (Japanese.) Tokyo: Minami, S. 1914. Iden-sinkagaku (Genetics). (Japanese.) Tokyo: Miyayama, H. 1954. Kagaku-tosyo 5: Miyazawa, B. 1916. Proc. Jap. Soc. Breed. 1: Miyazawa, B. 1922. Jap. J. Genet. 1: Mizushima, U. 1952. Aburanarui no Kaku-idengakuteiki-kenkyû (Karyological studies in Brassicaceae). (Japanese.) Tokyo: Mizushima, U. 1954. Rapes. (Japanese.) In Asami, Y. et al. 1954: Morgan, Th. et al. (Tr. by H. Uda) 1922. Mendelism to sono Kisei (The mechanism of Mendelian heredity). (Japanese.) Tokyo: Morinaga, T. 1928. Proc. Imp. Acad. Jap. 4: Morinaga, T. 1929-1934. Cytologia 1, 3, 6, Jap. J. Bot. 4, 6, Jour. Dept. Agr., Kyushu Imp. Univ. 2: Morinaga, T. 1952. Classification and improvement of rice plants in Japan, 1. Meiji Era. (Japanese.) Tokyo: Nagai, I. 1916. Syokubutu no Iden to Hen'i (Heredity and variation in plants). (Japanese.) Tokyo: Nagao, S. 1951. Genic analysis and linkage relationship of characters in rice. Ad. in Genet. 4: Nakazato, N. 1954. Sansikaihô 63: Nishiyama, I. 1942. Jour. Hort. Ass. Jap. 13: Nohara, S. 1915. Coll. Agr., Imp. Univ. Tokyo 6: Nohara, S. 1918. Proc. Jap. Soc. Breed. 2: Nohara, S. 1919. Iden no Zikken to Hinsyu no Kairyô (Genetical experiments and breeding). (Japanese.) Tokyo: Oka, A. 1919. Saisin-ideron (Modern genetics). (Japanese.) Tokyo: Punnett, R. C. (Tr. by Ohira and K. Satô) 1919. Mendelism. (Japanese.) Tokyo: Saitô, K. 1954. Flowering herbs. (Japanese.) In Asami, Y. et al. 1954: Shigemura, C. 1954. Breeding of disease resistant varieties by means of back crossing. (Japanese.) In Asami, Y. et al. 1954: Sinano-hakubutukai (Sinano-natural history Society) 1913. Kôdôsyôgaku-rikahikkityô (A textbook of natural science in Primary School; for 1. year class). (Japanese.) Tokyo: Sinotô, Y. Idengakusikô (A historical lecture on genetics). (Japanese.) Tokyo: Sô, M. 1916. Hinsyu no Kairyôhō (Methods of breeding). (Japanese.) Tokyo: Suzuki, K. 1941. J. Ser. Sci. Jap. 16: Tahara, M. 1909. Bot. Mag. (Tokyo) 23: Tahara, M. 1914-15. ib. 28-29: Takezaki, Y. 1916-18. Proc. Jap. Soc. Breed. 1-2: Takezaki, Y. 1927. Rep. of Agr. Exp. St. 46: Takezaki, Y. and Kanda, T. 1934. Report on the breeding of water melon. (Japanese.) Tokyo: Tanaka, T. 1915. Idengakukyôkasho (A text-book of genetics). (Japanese.) Tokyo: Tanaka, Y. 1913. J. Coll. Agr., Tohoku Imp. Univ. 5: Tanaka, Y. 1917. Kaiko no Iden to Hinsyukairyô (Genetics and improvement of the silkworms). (Japanese.) Tokyo: Tanaka, Y. 1917. Sansikaihô (311): Tanaka, Y.; 1918. Proc. Jap. Soc. Breed. 2: Tanaka, Y. 1919. Kaiko no Iden-kôwa (Lectures on the silkworm genetics). (Japanese.) Tokyo: Tanaka, Y. 1934. Idengaku (Genetics). (Japanese.) Tokyo: Tanaka, Y. 1943. Dôbutu no Ikusyu-idengaku (Genetics and breeding of domestic animals). (Japanese.) Tokyo: Tanaka, Y. (Ed.) 1952. Kasan-idengaku (Genetics of the domestic silkworm). (Japanese.) Tokyo: Tazima, Y. 1941. J. Ser. Soc. Jap. 12: Tazima, Y., Harada, C. and Ohta, N. 1951. Jap. J. Breed. 1: Tazima, Y. 1952. Bull. Intern. Silk Ass. No. 11: Tazima, Y. et al. 1955. Rep. Silk Sci. Res. Inst. Tokyo, No. 5: Thomson, A. (Tr. by K. Andô) 1914. Iden (Heredity). (Japanese.) Tokyo: Toyama, K. 1906. Biol. Zbl. 26: Toyama, K. 1906. Bull. Coll. Agr., Tokyo Imp. Univ. 7: Toyama, K. 1909. J. Coll. Agr., Tokyo Imp. Univ. 2: Toyama, K. 1909. Z. ind. Abst. u. Vererb. 1: Toyama, K. 1912. Biol. Zbl. 32: Toyama, K. 1912. Z. ind. Abst. u. Vererb. 7: Toyama, K. 1913. J. Genet. 2: Toyama, 1916. Proc. Jap. Soc. Breed. 1: Toyama, K. 1918. Hinsyu no Kairyô: Kaiko

no Idenkôwa (Improvement of races. Lectures on the genetics of silkworm). (Japanese.) Tokyo: Toyama, K. 1918. Taisitu-kairyô: Iden no Zikken (Improvement of constitution. Experiments of heredity). (Japanese.) Tokyo: Toyama, K. 1918. Zikken-kaiko no Iden (Genetical experiments on silkworms). (Japanese.) Tokyo: U, N. 1930. Jap. J. Genet. 6: Uchimura, Y. (Ed.) 1954. Sôseizi no

Kenkyû (Studies on twins). (Japanese.) Tokyo: Watanabe, K. 1913. Iden no Kenkyû (Studies on heredity). (Japanese.) Tokyo: Yamanouchi, S. 1914. Saihō to Iden (Cell and heredity). (Japanese.) Tokyo: Yamanouchi, S. 1915. Idenron (Treatise on heredity). (Japanese.) Tokyo: Yamasaki, Y. 1954. Indian corn. (Japanese.) In Asami, Y. et al. 1954.

EIGO NO NUKIGAKI (SUMMARY IN ENGLISH)

It is the purpose of the present paper to state how Mendelism has been developed to this day in Japan, and how on its basis practical usefulness has been achieved. Under Section I, an account has been made on the development of Mendelism since its first introduction into Japan, and under Section II, description has been made on how breeding of Hinsyu (variety or race) has been conducted as a national undertaking, which has been the major work in Japan, together with reference to private enterprises. Generally speaking, it may be said that in Japan, the breeding developed on the basis of Mendelism in a broader sense and with modern coloring. Some of the improved varieties have been listed in Tables 1-3, and others described in the text. The description follows the table of contents.

I

1. Introduction. Genetics started on its modern development after the rediscovery of Mendelism in 1900. Because of this fact, the genetics in Japan could advance side by side with the progress of the field in the world, while in most other branches of sciences, Japan tended to lag behind. The works of Kametaro Toyama contributed greatly to this with his forerunner-work with silkworms.

2. Kametaro Toyama had started as early as in 1900 a genetical study of silkworms, was invited to Siam in 1902 as an adviser on sericulture where he continued his genetical studies, came back to Japan in 1905 and published his findings in 1906. This happened to be one of the forerunner studies in the genetics with zoological specimen. Six of Toyama's major works 1906-1913 are listed on p. 121. The first of these studies confirmed Mendelism with silkworms. The sixth study is an important one clarifying for the first time the maternal inheritance throughout the biological world.

3. Other researches followed Toyama, and the variety of study materials increased. Following silkworms, studies were made with Japanese killifish

(*Oryzias latipes*) (Toyama 1916), goldfish (Toyama started in about 1901, Higure 1914, Matsui 1930), red pepper (Ikeno 1913), rice plant (Ikeno 1914), *Oxalis* (Nohara 1915), Japanese morning glory (Toyama 1916, Takezaki 1916), maize (Fujii and Kuwada 1916), wheat and rice (Miyazawa 1916), etc.

4. As the works verifying and confirming Mendelism as well as breeding enterprises progressed, The Japanese Society of Breeding was organized in 1915, published its journals up to Vol. 1, No. 2 (1918). This society reorganized itself in 1920 as The Genetics Society of Japan, which has been publishing its journal "Japanese Journal of Genetics" to date since 1921. This may be the oldest academic society in this field in the world. In the meantime, as the breeding enterprises developed, and breeding became an independent branch of science, the Japanese Society of Breeding was separately established in 1951, with its publication "Japanese Journal of Breeding" starting in 1951 and continued to date. Also with the development of interest in eugenical problems, The Japanese Association of Race Hygiene was organized, with its journal "Race Hygiene" since 1931.

5. Outside these academic societies, a number of genetics study groups and societies for dissemination of information were formed. Mendel Society was formed early in Sapporo, Mendel-asocio in Tôkyô later but both organizations are extinct now. The Society for Dissemination of Genetics was organized as affiliated to The Genetics Society of Japan, and is still publishing a semi-popular journal "The Heredity".

6. Two journals related to genetics and breeding other than those already mentioned are listed. One is "International Journal of Cytology, Cytologia", started in 1929 and running to Vol. 20 by now. Since the death of the editor Kenjiro Fujii, an editorial board is continuing the publication. The other is "La Kromosomo" (No. 1 was published in 1946; No. 24 by 1955), edited and published by The Society of Chromosome Research.

Books in genetics and breeding published during the early period are listed on p. 5. It was S. Ikeno's "The Phylogeny of Plants" (1906) which introduced Mendelism into Japan. Mendel's two articles (*Pisum* 1866 and *Hieracium* 1870) were translated into Japanese first by I. Nagai (1916) and since then about seven different translations have appeared.

7. It was in 1918 in the Botanical Department of the College of Science, University of Tôkyô, that the first chair in genetics was established among the Japanese universities. The first to occupy this chair was K. Fujii, and the chair was started as "the chair in genetics with cytology as the basis". At present chairs in genetics are found in such universities as Kyôto, Nagoya, Okayama, etc., and where there are no chairs, courses in genetics are given within biology.

In 1949 in Misima City, The National Institute of Genetics was established with Kan Oguma as the director.

8. Survey findings on hereditary characteristics of the Japanese people were summarily reported among others by Komai (1934, 1947). As an example in the cooperative studies of twins, Uchimura (1954) may be cited.

9. As stated above, the genetics in Japan developed after the rediscovery of Mendelism and on its basis, and side by side with the development in breeding enterprises, for which it provided basis.

In my book, "A historical lecture on genetics" (1938, 1945) I discussed Mendel's article (1866), and following K. Fujii's ideas, expounded that Mendel distinctly had three concepts of *Elemente*, *Faktor* and *Merkmal*. Developing this thought further, I strongly argued that hereditary phenomenon itself should be analyzed from these three phases. I explained further that the genetics itself developed from these three phases, and proposed that with such a view-point, the genetics could be given a system which it had not had nor realized clearly. It could generally be acknowledged that what Mendel calls "*Elemente*" corresponds to the "gene" nowadays. And this area was developed primarily by the Morgan School. "*Faktor*" is not the gene itself but something that interacts so that the "*Merkmal*" (characteristic) appears. In order to avoid confusion of this *Faktor* as synonymous with the gene I proposed the use of the term "actant" ("*Hatarakite*" in Japanese), and am still using it. The actant is considered to act on the gene, in direct or indirect relation to it, and as the environment. In my opinion, the gene alone is not sufficient for Mendelism. The actant and the situation in which it acts cannot be disregarded. Mendelism has a wider content than ordinarily conceived. I would avoid the expression

"Mendel-Morgan genetics". Mendelism, as I see it, is not as limited as that.

Mendelism, starting from the stage in which the "genes-characteristics" relationship was *indirectly* clarified as heretofore, has now reached a stage in which the "actants-characteristics" relationship is being clarified *directly*, because of the advance in biochemical genetics. However, "genes-actants" relationship is not at all known *directly*. This would be the road ahead for the genetics (Mendelism) to pursue. Lysenkoism does not recognize the gene. Therefore, the "genes-actants" relationship does not constitute any problem. Lysenkoism may be characterized as dealing only with the problem of "actants-characteristics".

Lysenkoism was also introduced into Japan. Discussions flourished at that time, but nowadays, such discussions do not seem to come out in the open. In Japan also an attempt at experimenting was made rather than discussing alone, thereby to critically examine Lysenkoism, e. g. some started experimenting in grafting. I started a series of grafting experiments with egg plants since 1951, and found similar results as with Lysenkoism with respect to fruit and body color. However, with the belief that these results may be explained from the point of view of Mendelism, with the conception of "actants", I am trying out a theory. My findings were reported for the first time in March of 1954 at the Tôkyô meeting of The Genetics Society of Japan, but have not been printed as yet (Miyayama 1954 quotes my findings).

II

1. In this section, I have described the development of breeding works in Japan, listing several instances of improved varieties in plants and animals. The organizational setup in breeding, especially that for crops and silkworms, developed to this day with the Ministry of Agriculture and Forestry as the center, and going through some vicissitudes.

2. The National Eugenics Law was promulgated in 1940, and revised as the Eugenic Protection Law in 1948.

3. 1) *a.* Silkworms happen to be the most advanced among the animal breeding programs. The first generation hybrid as proposed by K. Toyama is under control by the state under the Original Silkworm Race Control Law, and is most widely raised. The improvement of original stock is attempted extensively both by the state and by private auspices. Some of the improved races are described. The methods of breeding consist of utilization of sex-

linked genes, sex-limited genes and moulting genes. The sex-linked inheritance in silkworms was discovered by Tanaka (1916). By the use of the sex-linked *od* gene, the female and the male may be separated. Good examples of the use of the sex-limited gene are the works done by Hasimoto 1948, Tazima 1941-44, 1951, etc., in which they succeeded in separating the female and the male by utilizing the mutual translocation of the W-chromosome and the autosome.

b. Goldfish are beautiful fish to look at, and since their introduction into Japan from China, many varieties have been produced over a period of about 500 years. Among them, "Syubunkin", "Azumani-siki", "Kyariko", etc. are representative. Matsui (1941) clarified the phylogeny of goldfish.

3. 2) *a.* The development of breeding enterprises in plants in Japan is well indicated in the history of breeding of rice plants. According to Matsuo (1951), the breeding of rice plants in Japan may be divided into three periods: during the first period (1893-1903), comparative experiments on different varieties were conducted, and "Kamenoo", "Sinriki", "Aikoku", "Omami", etc. were selected. During the second period (1904-1925), pure-line selection was primarily conducted, with breeding by crossing on the side. During the third period (1926 to date), a nationwide breeding organization was completed through a system of designated experimental areas. Throughout this development, breeding and genetics worked in close cooperation with each other. Some of the improved varieties are listed in Table 1.

b. Breeding of wheat somewhat lagged behind that of rice plants. However, it is now going on under an organization set up by the Ministry of Agriculture and Forestry. Some of the improved varieties are listed in Table 2.

c. Breeding of barley is further behind that of wheat. The cultivated area is not large, but breeding is now proceeding.

d, e. Some improved varieties in maize and sweet potato are given.

f. Worthy of mention among breeding and improvement of vegetables are: utilization of first generation hybrid with egg plant; cultivation of seedless water melon and summer cucumber with fruits in every axil; success in collecting F_1 seeds with rapes with the use of incompatibility; cultivation of triploid variety in sugar beet, etc. Among flowering plants, mention must be made of improvement in Japanese peony and Japanese iris, and cultivation of all-doubled petunia.

g. Among fruit trees, breeding has been conducted with pears, peaches, persimmons, apples, mandarin oranges, etc.

Table 3 shows the number of improved varieties among plants produced by breeding by crossing.

4. Breeding of plants in Japan has been conducted with three methods of pure-line selection, breeding by crossing and utilization of mutation. It can be said that the breeding was generally conducted on the basis of Mendelism in a wider sense. The breeding was primarily conducted by the organization set up by the Ministry of Agriculture and Forestry, with the cooperation of agricultural experiment stations throughout the country. The breeding is bound to progress further with the advance in biology and genetics. As a basis for breeding, Mendelism will have to be restated under the view point of the gene, the actant and the characteristics. In this sense it was wise of our breeding enterprises to have considered ecology and genecology among others as a necessary part.

RIASSUNTO

Lo scopo del presente lavoro è di mostrare come il Mendelismo è stato sviluppato fino ad oggi nel Giappone, e come sulla sua base sia stata realizzata una pratica utilità. Nella Sezione I, è stata fatta una relazione sullo sviluppo del Mendelismo dalla sua prima introduzione in Giappone, e nella Sezione II si è fatta una descrizione di come è stato condotto l'allevamento di Hinsuy (di razze e varietà) con iniziativa nazionale, ciò che ha rappresentato il principale lavoro in Giappone unitamente a iniziative private.

Generalmente parlando, si può dire che in Giappone l'allevamento è stato sviluppato sulla base del Mendelismo in un senso più vasto e con sfumature moderne.

Alcune delle varietà migliorate sono state elencate nella tabella 1-3 e altre descritte nel testo. La descrizione segue l'indice

I

1. Introduzione. La Genetica ha iniziato il suo sviluppo moderno, dopo la riscoperta del Mendelismo nel 1900. Per questo la Genetica in Giappone ha potuto avanzare parallelamente al progresso in questo campo nel mondo, mentre nella maggioranza delle altre branche della scienza il Giappone tendeva ad essere lasciato indietro. Le opere di Kametaro Toyama hanno grandemente contribuito a ciò con il suo lavoro precursore sui bachi da seta.

2. Kametaro Toyama aveva iniziato fin dal 1900 uno studio genetico dei bachi da seta, fu inviato nel Siam nel 1902 come consigliere per la sericoltura dove continuò i suoi studi genetici, tornò nel Giappone nel 1905 e pubblicò i suoi risultati nel 1906. Questo venne ad essere uno dei primi studi genetici su soggetti zoologici. Sei dei principali lavori di Kametaro Toyama (1906-1913) sono elencati a pagina 121. Il primo di questi studi conferma il Mendelismo con i bachi da seta, il quarto è uno studio importante che chiarifica per la prima volta l'eredità materna in tutto il mondo biologico.

3. Altre ricerche hanno seguito quelle di Toyama, e la varietà di materiale è aumentata. Seguendo i bachi da seta, altri studi sono stati eseguiti sul « *Oryzias latipes* » (Toyama 1916), pesci rossi (Toyama lo iniziò verso il 1901, Higure 1914, Matsui 1930), pepe rosso (Ikeno 1913), pianta del riso (Ikeno 1914), *Oxalis* (Nohara 1915), convolvolo (Toyama 1916, Takezaki 1916), granturco (Fujii e Kuwada 1916), grano e riso (Miyazawa 1906), etc.

4. Man mano che progredivano i lavori che chiarivano e confermavano il Mendelismo mentre aumentavano le iniziative dell'allevamento, venne organizzata la Società Giapponese di allevamento, nel 1915, e disposta la pubblicazione della sua rivista

fino al Vol. 1, n. 2 (1918). Questa società si organizzò nel 1920 come Società Giapponese di Genetica, che ha pubblicato la sua rivista « *Japanese Journal of Genetics* » dal 1921 fino ad oggi. Si tratta forse della più antica società accademica in questo campo nel mondo. Nel frattempo mentre le iniziative di allevamento si sviluppavano e l'allevamento divenne una branca indipendente della scienza, venne organizzata separatamente la « *Japanese Society of Breeding* » nel 1951, con la sua pubblicazione « *Japanese Journal of Breeding* », che iniziò nel 1951 ed è tuttora pubblicata. Seguì anche lo sviluppo dell'interessamento dei problemi eugenetici. È stata organizzata la « *Società Giapponese dell'Igiene della razza* » con la sua rivista « *Race Hygiene* » sin dal 1931.

5. Al di fuori di questa società accademica sono stati formati una quantità di gruppi di studio sulla genetica e di società per la diffusione delle informazioni. La Società Mendeliana fu formata molto tempo fa a Sapporo, l'Associazione Mendeliana a Tokio più tardi, ma entrambe le organizzazioni sono oggi estinte. La Società per la diffusione della Genetica è stata organizzata come affiliata alla « *Genetics Society of Japan* », e pubblica tuttora una rivista semipopolare « *L'Eredità* ».

6. Due riviste connesse con la Genetica e l'allevamento, oltre quelle già citate, vengono elencate. Una è « *International Journal of Cytology, Cytologia* », iniziata nel 1929 e che ha oggi raggiunto il Vol. 20. A seguito della morte dell'editore, che era Kenjiro Fujii, un comitato direttivo ne ha continuato la pubblicazione. L'altra è « *La Cromosoma* » (No. 1 pubblicato nel 1946; No. 24 nel 1955), diretto e pubblicato dalla Società di Ricerche Cromosomiche.

I libri di genetica e dell'allevamento pubblicati durante il I periodo sono elencati a pag. 123. È stata la « *Filogenesi delle piante* » di S. Ikeno (1906), che ha introdotto il Mendelismo in Giappone. I due articoli di Mendel (*Pisum* 1866 e *Hieracium* 1870), sono stati tradotti in Giappone prima da I. Nagai (1916), e da allora ne sono apparse 7 traduzioni diverse.

7. È stato nel 1918, nel Dipartimento di Botanica dell'Istituto di Scienze dell'Università di Tokio, che è stata istituita la prima cattedra di Genetica nelle università giapponesi. Il primo ad occupare la cattedra fu K. Fujii e la cattedra fu iniziata come « *Cattedra di Genetica con la Citologia per base* ». Attualmente cattedre di genetica esistono in università come quelle di Kyoto, Nagoya, Okayama etc., e, dove non vi sono cattedre, vi sono corsi di Genetica nell'ambito dell'insegnamento della Biologia.

Nel 1949, a Misima City, è stato istituito l'Istituto Nazionale di Genetica con Kan Oguma come direttore.

8. Risultati generali di inchieste sulle caratteristiche ereditarie del popolo giapponese sono state riferite sommariamente tra l'altro da Komai (1934-1947). Come esempio di studi sui Gemelli fatti in collaborazione si può citare Uchimura (1954).

9. Come detto sopra, la Genetica in Giappone si è sviluppata dopo la riscoperta del Mendelismo e parallelamente allo sviluppo delle iniziative di allevamento di cui ha fornito la base.

Nel mio libro sulla Genetica « A historical lecture on genetics » (1938, 1945), ho discusso l'articolo di Mendel (1866), e, seguendo le idee di K. Fujii, ho spiegato che Mendel aveva tre concetti: « Elemente, Faktor, Merkmal ». Sviluppando ulteriormente questo concetto, ho vivamente sostenuto che lo stesso fenomeno ereditario dovrebbe essere analizzato in queste 3 fasi. Ho ulteriormente spiegato che la genetica stessa si è sviluppata da queste 3 fasi, e ho fatto presente che con un tale punto di vista la Genetica sarebbe in grado di produrre un sistema che finora non ha realizzato né compreso. Si potrebbe generalmente riconoscere che ciò che Mendel chiamava « Elemente » corrisponde oggi al « Gene ». Questi concetti sono stati primariamente sviluppati dalla scuola di Morgan. « Faktor » non è il Gene stesso ma qualcosa di interattivo in modo da produrre il « Merkmal » caratteristico. Allo scopo di evitare la confusione di questo « Faktor » come sinonimo del « Gene », ho proposto l'uso del termine « Actant » (« Hatarakite » in giapponese), e lo uso tuttora. L'Actant si considera che agisca sul Gene, in rapporto diretto o indiretto ad esso, e con l'ambiente. Nella mia opinione il solo Gene non è sufficiente per il Mendelismo. L'Actant e la situazione in cui esso agisce non possono essere trascurate. Io eviterei l'espressione « Genetica di Mendel-Morgan ». Il Mendelismo, come io lo vedo, non è tanto limitato.

Il Mendelismo, iniziando dal punto in cui la relazione « geni-caratteristiche » è stata *indirettamente* chiarita, ha raggiunto un punto in cui la relazione « actants-caratteri » si sta chiarendo direttamente a causa del progresso della Genetica Biochimica. Tuttavia la relazione « geni-actants » non è affatto nota *direttamente*. Questa potrebbe essere la strada su cui la Genetica (Mendelismo) potrebbe procedere. Il Lysenkoismo non riconosce il gene. Perciò la relazione « geni-actants » non costituisce alcun problema. Il Lysenkoismo può essere contraddistinto dal fatto che la sua unica preoccupazione riguarda il problema « actants-caratteri ».

Il Lysenkoismo è stato anche introdotto in Giappone. Le discussioni sono finora abbondanti, ma oggi tali discussioni non si rendono evidenti all'aperto. In Giappone è anche stato fatto un tentativo di esperimento piuttosto che discutere soltanto, esaminando così criticamente il Lysenkoismo, cioè alcuni hanno iniziato degli esperimenti di innesto. Io ho iniziato una serie di esperimenti di innesto sulle melanzane sin dal 1951, ed ho trovato risultati simili al Lysenkoismo rispetto al colore dei frutti e

delle piante. Tuttavia ritengo che questi risultati possano essere spiegati dal punto di vista del Mendelismo, con la concezione degli « actants »: a questo proposito sto mettendo a punto una teoria. I miei risultati sono stati esposti per la prima volta nel Marzo 1954, nella riunione di Tokio della Società di Genetica del Giappone, ma non sono ancora pubblicati (Miyayama, 1954, cita i miei risultati).

II

1. In questa sezione ho descritto lo sviluppo dei lavori di allevamento in Giappone ed elencato diversi esempi di varietà migliorate nelle piante ed animali. La struttura organizzativa negli allevamenti, specialmente quelli dei bachi da seta, si è sviluppata a tutt'oggi grazie al Ministero dell'Agricoltura e Foreste ed attraverso numerose vicissitudini.

2. La Legge Eugenetica Nazionale è stata divulgata nel 1940, e riveduta come Legge di Protezione Eugenetica nel 1948.

3. 1) a. Quello dei bachi da seta si trova ad essere il più avanzato fra i programmi di allevamento degli animali. L'ibrido di prima generazione, come proposto da K. Toyama, è sotto il controllo dello Stato nell'ambito della Legge di controllo della Razza Originale dei Bachi da Seta ed è molto vastamente allevato. Il miglioramento dello stock originale è tenuto estensivamente sotto gli auspici statali e privati. Alcune delle razze migliorate vengono descritte. I metodi di allevamento consistono nell'utilizzazione di geni legati al sesso, geni limitati al sesso e di geni mutanti. L'eredità legata al sesso nei bachi da seta è stata scoperta da Tanaka (1916). Mediante l'uso del Gene *od* legato al sesso, la femmina e il maschio possono essere separati. Buoni esempi dell'uso del Gene limitato al sesso sono i lavori di Hasimoto 1949, Tazima 1941-44, 1951, etc., in cui essi sono riusciti a separare la femmina e il maschio, usando la traslocazione reciproca del cromosoma W e dell'Autosoma.

b. I pesci rossi sono belli da vedere, e, fin dall'introduzione in Giappone dalla Cina, molte varietà sono state prodotte in un periodo di 500 anni. Di essi sono rappresentativi « Syubunkin », « Azumanisiki », « Kyariko », etc. Matsui (1941) ha chiarito la filogenesi dei pesci rossi.

3. 2) a. Lo sviluppo dell'iniziativa di allevamento delle piante in Giappone è bene indicata nella storia dell'allevamento delle piante da riso. Secondo Matsui (1951), l'allevamento delle piante da riso in Giappone può essere diviso in tre periodi. Durante il primo periodo (1893-1903) sono stati fatti esperimenti comparativi su qualità differenti, e sono stati scelti « Kamenco », « Sinriki », « Aikoku », « Omati ».

Nel secondo periodo (1904-1925) è stata condotta primariamente una selezione di linea pura, con allevamenti di incroci in via secondaria.

Nel terzo periodo (1926 a oggi), è stata formata un'organizzazione nazionale di allevamento attraverso un distretto di aree sperimentali designate. Attraverso questo sviluppo l'allevamento e la genetica hanno lavorato in stretta collaborazione reciproca. Alcune delle varietà migliorate sono elencate nella Tav. 1.

b. L'allevamento del grano è rimasto indietro rispetto a quello delle piante da riso, tuttavia esso procede ora sulla base di un'organizzazione istituita dal Ministero dell'Agricoltura e Foreste. Alcune delle varietà migliorate sono elencate nella Tav. 2.

c. L'allevamento dell'orzo è più indietro di quello del grano. L'area coltivata non è vasta, ma l'allevamento sta procedendo.

d., e. Sono state prodotte delle varietà migliorate del mais e della patata dolce.

f. Degni di menzione negli allevamenti e miglioramenti vegetali sono: l'utilizzazione degli ibridi di I generazione nelle melanzane; la coltivazione di zucche senza semi e di cetrioli con frutti su ogni assile; il successo di raccogliere i semi F_1 con la rapa utilizzando l'incompatibilità; la coltivazione della varietà triploide nelle barbabietole da zucchero, etc. Fra le piante da fiori bisogna ricordare il miglioramento

delle peonie e iris Giapponesi, e la coltivazione della petunia doppia.

g. Tra le piante da frutto, è stato condotto l'allevamento con peschi, peri, cachi, meli, mandarini, etc.

La Tav. 3 mostra il numero di varietà migliorate tra le piante prodotte mediante l'allevamento e incrocio.

4. L'allevamento delle piante in Giappone è stato condotto con 3 metodi di selezione di linea pura, allevamento mediante incrocio e utilizzazione delle mutazioni. Si può dire che l'allevamento è stato generalmente condotto sulla base del Mendelismo, nel senso più vasto. L'allevamento è stato principalmente condotto dall'organizzazione istituita dal Ministero dell'Agricoltura e Foreste, con la collaborazione delle stazioni agricole e sperimentali di tutto il paese.

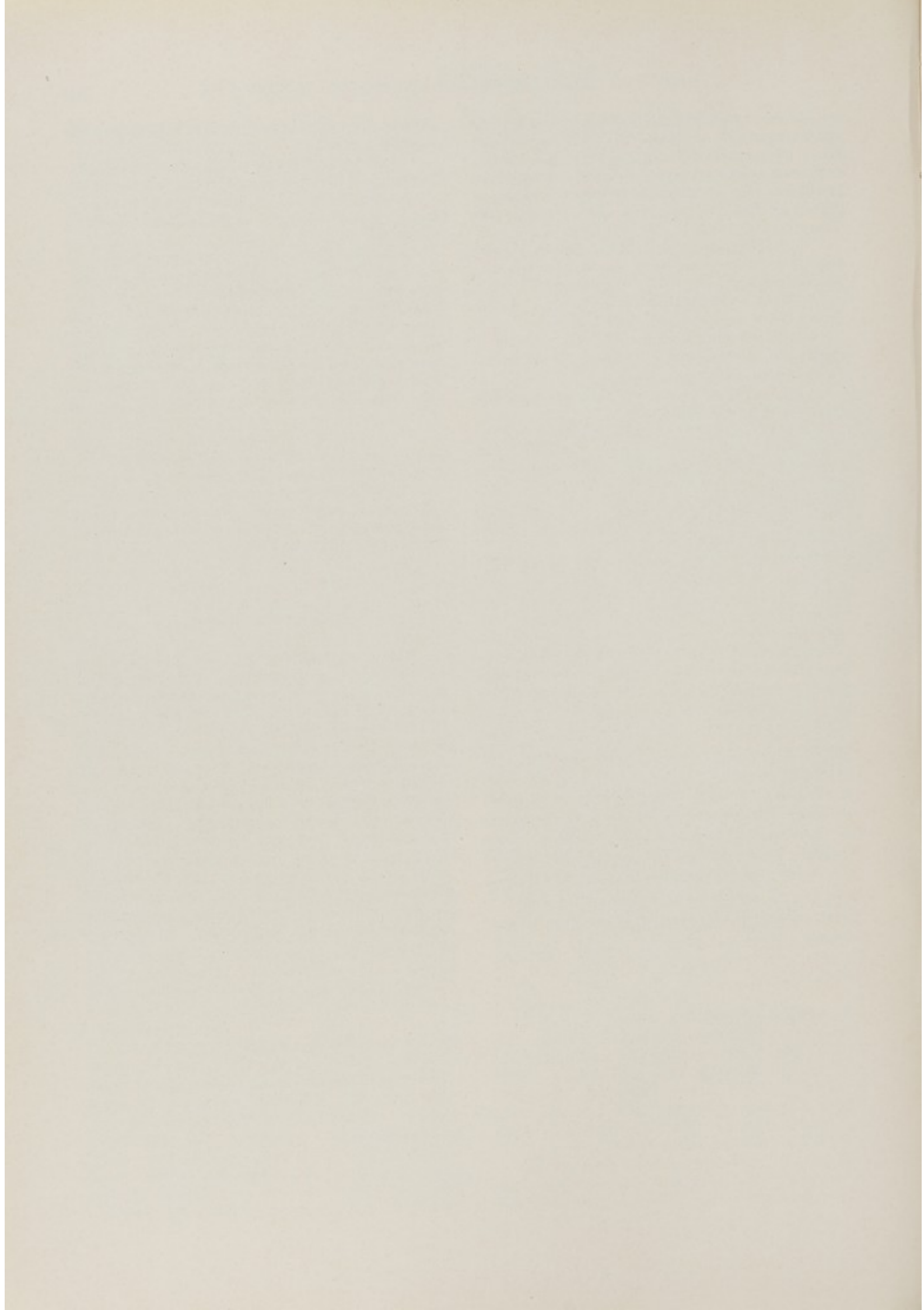
L'allevamento è destinato a progredire ancora con l'avanzare della biologia e della genetica. Come base per l'allevamento il Mendelismo dovrà essere rafforzato dal punto di vista del gene, dell'actant e del carattere. In questo senso è stato saggio da parte della nostra iniziativa di allevamento di aver considerato l'ecologia e genecologia, tra le altre, come parte necessaria.

Résumé

Le but de cet exposé a été de montrer et le développement du Mendélisme au Japon et les avantages pratiques résultant de son emploi. La section I traite en grandes lignes l'histoire du Mendélisme depuis son introduction au Japon et la section II donne une description de la manière dont la reproduction de « Hinsyu » (variation ou race) a été faite au Japon mentionnant aussi les entreprises privées. En général la reproduction d'après Mendel a été développée au Japon dans un sens plus vaste et avec coloration moderne. Quelques-unes de ces variations améliorées ont été enregistrées dans les tableaux 1-3 et d'autres sont décrites dans le texte. La description sommaire après la table des matières se trouve aussi dans le résumé anglais.

Zusammenfassung

Ziel der Abhandlung ist es, die Entwicklung des Mendelismus in Japan und die praktischen Erfolge zu schildern, die sich aus seiner Anwendung ergeben haben. Teil I behandelt in grossen Zügen die Geschichte des Mendelismus seit seiner Einführung in Japan. Im II. Teil wird dargelegt, wie die Zucht von « Hinsyu » (Varietät oder Rasse) als wichtigstes nationales Unternehmen in Japan betrieben wurde. Daneben werden auch die privaten Unternehmen erwähnt. Im allgemeinen kann man sagen, dass die Zucht in Japan nach dem Mendelismus entwickelt wurde, aber in einem weiteren Sinne und mit neuzeitlicher Färbung. Einige der verbesserten Varietäten sind auf den Tafeln 1-3 enthalten, andere sind im Text beschrieben. Eine Gesamtübersicht der Ergebnisse findet sich auch in der englischen Zusammenfassung.



PARTE II

*LAVORI DI GENETICA GENERALE
E DI GENETICA UMANA IN ONORE
DI GREGORIO MENDEL*

THE INTERPRETATION OF BLOOD GROUP REACTIONS, WITH SPECIAL REFERENCE TO THE SEROLOGY AND GENETICS OF THE Rh-Hr TYPES

by

Alexander S. Wiener, M. D. and Irving B. Wexler, M. D.

At the present time, different groups of workers in the field of blood grouping hold two different points of view relating to the problems of serology, genetics and nomenclature. These differences are of a fundamental nature in that they involve concepts which direct the pathways to be taken in the future development of the subject. The purpose of this article is to review some of the fundamental principles regarding the serology of blood groups and to attempt to crystallize the points at which the two schools find themselves at variance.

The problem which led to this divergence in viewpoint first presented itself when in addition to the original anti-rhesus serum and human anti-Rh serum of parallel specificity (presently designated as anti-Rh₀), other human antisera were encountered which gave related reactions except that only 70 percent rather than 85 percent of Caucasoid bloods were agglutinated (52, 20). (Sera of the second specificity are designated as anti-rh'). The two antisera in combination determine four blood types, namely, Rh'₀ 70 percent; Rh₀ 15 percent; rh' 1 percent; and rh 14 percent (53, 68). Consideration had to be given to two questions. Are the properties Rh₀ and rh' which are detected by the two corresponding antisera, separate substances in or on the red blood cell or attributes of a single substance? And, from the genetic point of view, are the properties Rh₀ and rh' inherited by corresponding gene pairs that are distinct from each other?

The genetic problem could be resolved in this way. If the loci for Rh₀ and rh' were distinct, either in separate pairs of chromosomes or in

the same pair of chromosomes, then after many generations, as a result of independent assortment or of crossing over, the distribution of the Rh₀ factor in the population should ultimately become quite independent of that of rh'. Thus, the percentage of individuals with factor rh' would be expected to be the same among those who had the Rh₀ factor, as among those who lacked the Rh₀ factor, and the relationship Rh'₀ × rh equals Rh₀ × rh' should hold. Substituting the frequencies of these blood types in the equation, the left side of the equation becomes 0.7 × 0.14 or .098, while the right side becomes 0.15 × .01 or .0015, so that the relationship does not hold. The possibility that the genes governing the inheritance of the factors Rh₀ and rh' were either independent or linked therefore had to be discarded, and the remaining possibility, namely, that the Rh types are inherited by a series of multiple alleles was the only one that could be adopted. To explain the reactions known at that time four alleles had to be postulated. Family studies and statistical data have shown no conflict with the theory to date, and the implied assumption that no crossing over between Rh₀ and rh' could occur has been borne out by the failure to find any such instance in many hundreds of families tested (71, 72).

Shortly after the discovery of anti-rh', a third human antiserum giving related reactions, but agglutinating only 30 percent of human bloods was encountered (68, 70). This serum is known as anti-rh'' (59). Similar calculations (54) showed that the locus of the gene controlling the occurrence of factor rh'' could not be distinct from

the loci for Rh_0 and rh' . With the addition of the new antiserum as many as eight types of blood could be distinguished, which are designated as rh , rh' , rh'' , rh_y (or $rh'rh''$), Rh_0 , Rh_1 (or Rh'_0), Rh_2 (or Rh''_0), and Rh_z (or Rh'_0'' or $Rh_1 Rh_2$), depending upon their serological reactions (cf. table I). To account for the heredity

rent although related character. This serum reacted with all type rh bloods as well as Rh -positive bloods which lacked the rh' factor (22, 23). Because of its apparent reciprocal relation to the Rh factors it was designated at first as anti- Hr . Careful study with more potent antisera subsequently showed that the new blood

Table I - The eight Rh blood types*

Name of type	Reaction with serum			Name of type	Reaction with serum		
	Anti- rh'	Anti- rh''	Anti- Rh_0		Anti- rh'	Anti- rh''	Anti- Rh_0
Rh_0	—	—	+	rh	—	—	—
Rh_1	+	—	+	rh'	+	—	—
Rh_2	—	+	+	rh''	—	+	—
Rh_z	+	+	+	rh_y	+	+	—

The convention has been adopted to indicate the presence of the Rh_0 factor by a capital "R" in the symbol its absence by a small "r".

* Potent antisera for determining these types can be obtained from the Certified Blood Donor Service, Inc., of Jamaica, New York, U. S. A.

of the eight Rh types it is necessary to increase the series of Rh allelic genes. At least four genes r , r' , r'' , and R^0 , are needed to account for the types rh , rh' , rh'' , and Rh_0 . Phenotype Rh_1 could result from the combined effect of genes R^0 and r' in individuals of genotype R^0r' . However, it was found (71, 72) in the mating $Rh_1 \times rh$ that, as a rule, either all the children were type Rh_1 or one-half were type Rh_1 and the other half type rh . This could be explained only by postulating another allele, R^1 , producing a corresponding substance Rh_1 with both the factors Rh_0 and rh' , so that this allele simulated in its effect the combined action of the genes R^0 and r' . Similarly, a sixth allele R^2 had to be postulated to explain the genetic behavior of type Rh_2 and type Rh_1Rh_2 individuals. As a result of family studies, it was subsequently realized that there existed a very rare gene r^y , simulating the combined effect of genes r' and r'' , and a rare gene R^z simulating the combined effect of genes R^0 , r' and r'' (cf. table II) (39, 56, 51).

Soon after the original rhesus factor was discovered, and at a time when only factors Rh_0 and rh' were known, another human antiserum was encountered which gave reactions of a diffe-

Table II - The eight "Standard" Rh genes

Designation of gene*	Corresponding agglutinin	Rh blood factors present
r	rh	None
r'	rh'	rh'
r''	rh''	rh''
r^y	rh_y	rh' and rh''
R^0	Rh_0	Rh_0
R^1	Rh_1	Rh_0 and rh'
R^2	Rh_2	Rh_0 and rh''
R^z	Rh_z	Rh_0, rh' and rh''

* Genes and genotypes are indicated by the use of italics; agglutinogens and phenotypes are printed in regular type; blood factors are distinguished by the use of boldface type.

factor was reciprocally related to the factor rh' in a manner analogous to the relationship between the agglutinogens M and N, so that the serum is now designated as anti- hr' and the corresponding factor as hr' (38, 61).

At about this point, British investigators became interested in the problem, and confirmed

and extended these findings. Since factors rh' and hr' are reciprocally related, they could be considered to be inherited by a pair of allelic genes which British workers renamed as C-c. Similarly, Fisher (13) postulated the existence of factors reciprocally related to Rh_0 (renamed by him D) and to rh'' (renamed by him as E), which he designated as d and e, respectively.¹ To account for the inheritance of these postulated factor pairs he assumed the existence of corresponding gene pairs D-d and E-e, respectively. The postulated loci for the gene pairs C-c, D-d, and E-e were assumed to be situated on the same chromosome, so that according to Fisher's view the Rh-Hr types were supposed to be inherited by triply linked genes. In this way the concept of linked genes was resurrected and extended to include the hr' factor as well as the postulated Hr_0 (d) and hr'' (e) factors. Serum which demonstrated the existence of factor hr'' (e) was subsequently discovered (27), and this discovery has been used as an argument in favor of the concept of triply linked genes (34). However, the question of whether or not factors reciprocally related to Rh_0 and rh'' exist has no bearing on genetic theory, as will become clear later. Needless to say the validity of the statistical evidence already presented, which is so strongly in favor of the theory of multiple alleles, is not affected by the prediction that other Hr factors exist.

Subsequent investigations have failed to substantiate Fisher's idealized concept of three pairs of contrasting factors. Firstly, a fourth Rh factor, rh^w (or C^w), has been found which occurs only in association with factor rh' , and has no corresponding contrasting Hr factor. Secondly, antibodies for the postulated factor Hr_0 (d) have not been demonstrated convincingly to exist; at any rate, such antisera have never been available for routine use in diagnostic test or experimental work. Moreover, a different Hr factor, hr or f , has been found for which to date the Rh factor (F) counterpart has not been demonstrated. Thus, at least seven Rh-Hr factors are known at present, Rh_0 , rh' , rh^w , rh'' , hr' , hr'' , and hr , of which only four make up contrasting pairs.

Thirdly, the contrasting pairs $rh'-hr'$ and $rh''-hr''$ are not quite analogous to M and N, since rare bloods exist which lack both factors of one or both of these pairs. Fourthly, bloods exist which give reactions of intermediate intensity with one or more of the Rh-Hr antisera, namely, so-called variants, and for these no provision was made in Fisher's original scheme. Thus, the series of Rh-Hr allelic genes has been greatly extended in recent years. In table III is given a list of the more important alleles. In table IV, the various phenotypes identifiable by using the seven major Rh-Hr antisera are listed, omitting, for the sake of simplicity, the Rh-Hr variants.

Table III.
The more important Rh-Hr genes known at present

Designation of gene	Corresponding agglutinin	Rh-Hr blood factors present
1. r	rh	hr' , hr'' , and hr
2. r'	rh'	rh' and hr''
3. r'^w	rh'^w	rh' , rh^w , and hr''
4. r''	rh''	rh'' and hr'
5. r^y	rh_y	rh' and rh''
6. R^0	Rh_0	Rh_0 , hr' , hr'' , and hr
7. R^1	Rh_1	Rh_0 , rh' , and hr''
8. R^{1w}	Rh_1^w	Rh_0 , rh' , rh^w , and hr''
9. R^2	Rh_2	Rh_0 , rh'' , and hr'
10. R^z	Rh_z	Rh_0 , rh' , and rh''
11. R^0	Rh_0	Rh_0 , hr' , hr'' and hr
12. R^1	Rh_1	Rh_0 , rh' , and hr''
13. R^2	Rh_2	Rh_0 , rh'' , and hr'
14. R^{ou}	Rh_0^u	Rh_0 , and hr'
15. R^{ox}	Rh_0^x	Rh_0

Immunological aspects of blood group reactions

One of the most remarkable features of immunological reactions is their specificity, and by this means many substances which are indistinguishable by chemical tests can easily be differentiated. For example, antisera prepared in rabbits against human serum albumin will precipitate human serum albumin but not egg albumin, and will react only weakly with serum albumin from lower mammals.

¹ The six hypothetical antisera were originally designated by Fisher as I , A , H , γ , δ , η , respectively. Cappell⁹ subsequently suggested that these symbols be changed anti-C, anti-D, anti-E, anti-c, anti-d, and anti-e, respectively. The idea to use simple letters for the Rh factors is not original with Fisher because one of us (72) used U for factor rh' and V for factor rh'' , but discarded those symbols when they proved inadequate to represent the facts.

Because of this high specificity, the tacit assumption is often made that each antigen has but a single corresponding antibody. This assumption is refuted by the reaction of antigens of known simple chemical structure (16). Thus, Landsteiner and van der Scheer (19) found that antisera against antigens prepared by conjugating *meta*-aminosulfonic acid with serum proteins gave cross reactions with *para*-aminosulfonic acid and *ortho*-aminosulfonic acid. Moreover, the antisera also reacted with compounds whose molecular structure was similar to that of the original antigen except that different acid groups had been substituted for the sulfonic acid groups, as in aminobenzene arsenic acid. By absorption experiments it was possible to show that the immune sera contained more than one kind of cross-reacting antibody, even though the animals had been injected with an antigen prepared by conjugation with a single simple chemical substance.

That the antibody specificity is correlated with the stereoconfiguration of the antigen molecule was shown by further studies of the cross reaction of antisera. Compounds which are capable of forming mixed crystals (benzene and thiophene, for example) will as a rule give cross reactions in serological tests (18, 3, 24).

The simplest way to visualize antigen-antibody reactions and their specificity is by drawing an analogy to molds and casts, or keys and locks (76). Antibody molecules are serum globulins (most often gamma globulin) which have been so modified that a small portion of the surface is a counterpart of the antigen molecule. How slight the modification in structure is can be seen from the fact that antibody globulin cannot be differentiated from "normal" gamma globulin of the same species by chemical or serological means.² Thus attempts to produce anti-antibodies merely resulted in the production of antibodies for normal globulins of the same species (16). Conversely, antibodies against normal serum globulin react equally well with antibody globulin, a phenomenon which is made use of in the anti-globulin test (10, 26).

The attributes of the surface of the antigen which enable it to combine with its specific anti-

bodies may be visualized as a pattern of electric charges determined by polar groups (1, 3, 15, 39^a). A reciprocal arrangement of electric charges on the "active patch" of the antibody surface accounts for the specificity. Clearly, under this concept antibodies having active patches with different patterns may match the same antigen equally well, just as several keys with different patterns may all fit the same lock. The properties of the surface of the antigen which enable it to combine with an antibody may be designated a serological factor (75). With this interpretation it is easy to visualize not only the nature of the specificity of antibodies, but also to account for their cross reactions.

While cross reactions would be expected to be most frequent among antigens of related chemical structure, they will also occur at times between diverse chemical structures merely because of a chance similarity of the arrangement of electric charges on the antigen surface. Thus, in antibody tests it is found that, on the one hand, precipitin sera against human protein cross reacts with protein from lower primates, but hardly at all with protein from lower mammals, the degree of cross reaction being correlated with the degree of zoological relationship (6, 30). On the other hand, it has been found that antibodies against human A cells hemolyze sheep cells in high dilutions, and conversely that antibodies against sheep cells cross react with the agglutinin A of human red cells (44). Immunological cross reactions of the latter type among cells from unrelated species are known as heterogenetic immune reactions, the best example of which is the Forssmann type of reaction (cf. Landsteiner (16).

To visualize better the concept of the nature of cross reactions, figures 1 and 2 have been prepared. In these figures we consider two apparently unrelated antigens X and Y, which, upon injection into appropriate animals, stimulate the production of corresponding immune antibodies (cf. table V). Immune serum for antigen X reacts, in this hypothetical case, not only with the injected antigen X, but also with the apparently unrelated antigen Y. When the immune serum is absorbed with antigen Y it loses its

² Here we are not considering the property of an antibody to react with its own homologous antigen.

Table IV - The Rh-Hr phenotypes and genotypes
International nomenclature

2 Rh phenotypes			12 Rh phenotypes					28 Rh-Hr phenotypes					55 Genotypes*
Designations	Approximate frequencies in N.Y.C. whites (%)	Reaction with anti-Rh ₀ (or anti-rhesus)	Designation†	Approximate frequencies in N.Y.C. whites (%) §	Reaction with			Designation	Approximate frequencies in N.Y.C. whites (%) §	Reaction with			
					Anti-rh'	Anti-rh''	Anti-rh ^w			Anti-hr'	Anti-hr''	Anti-hr	
Rh negative	15	—	rh	14.4	—	—	—	rh	14.4	+	+	+	rr
			rh'	0.46 †	+	—	—	rh'rh rh'rh'	0.46 .0036	+	+	—	r'y r'y'
			rh' ^w	.004	+	—	+	rh' ^w rh rh' ^w rh'	.004 .00006	+	+	+	r' ^w r r' ^w r' or r' ^w r ^w
			rh''	0.38	—	+	—	rh''rh rh''rh''	0.38 .0025	+	+	—	r''r r''r''
			rh _y	.01	+	+	—	rh'rh'' rh _y rh rh _y rh' rh _y rh'' rh _y rh _y	.006 .008 .0001 .0001 .000001	+	+	—	r'y' r'y r'y' r'y' r'y'y
			rh _y ^w	.00005	+	+	+	rh' ^w rh'' rh _y ^w rh'	.00005 .000001	+	+	—	r' ^w r' r' ^w y
Rh positive	85	+	Rh ₀	2.1	—	—	—	Rh ₀	2.1	+	+	+	R ⁰ R ⁰ or R ⁰ r
			Rh ₁	50.7	+	—	—	Rh ₁ rh Rh ₁ Rh ₁	33.4 17.3	+	+	—	R ¹ r, R ¹ R ⁰ , or R ⁰ r' R ¹ R ¹ or R ¹ r'
			Rh ₁ ^w	3.3	+	—	+	Rh ₁ ^w rh Rh ₁ ^w Rh ₁	1.6 1.7	+	+	—	R ^{1w} r, R ^{1w} R ⁰ , or R ⁰ r' ^w R ^{1w} R ¹ , R ^{1w} r', R ^{1w} r'', R ^{1w} R ^{1w} , or R ^{1w} r' ^w
			Rh ₂	14.6	—	+	—	Rh ₂ rh Rh ₂ Rh ₂	12.2 2.4	+	+	—	R ² r, R ² R ⁰ , or R ⁰ r'' R ² R ² or R ² r''
			Rh ₂	13.4	+	+	—	Rh ₂ Rh ₂ Rh ₂ rh Rh ₂ Rh ₁ Rh ₂ Rh ₁ Rh ₂ Rh ₂	12.9 0.2 0.2 .07 .0004	+	+	—	R ¹ R ² , R ¹ r'', or R ² r' R ² r, R ² R ⁰ , or R ⁰ r' R ² R ¹ , R ² r', or R ¹ r' R ² R ² , R ² r'', or R ² r' R ² R ² or R ² r'y
			Rh ₂ ^w	0.6	+	+	+	Rh ₂ ^w Rh ₂ Rh ₂ ^w Rh ₁	0.6 .008	+	+	—	R ^{1w} R ² , R ^{1w} r'', or R ² r' ^w R ^{1w} R ² , R ^{1w} r', or R ² r' ^w

* This table does not include hypothetical genes R^w and r^w, which, if they exist at all, are very rare.
† In this table Rh₁ is used as a short designation for Rh₁^w; Rh₂ is short for Rh₂^w; rh_y is short for rh'''; and Rh₂ is short for Rh₂^w.
‡ The reduction in the frequency of type rh'as compared with that given in earlier charts can be attributed to recognition of bloods of type Rh₁ (containing Rh₂ variant) which are now included in type Rh₁ instead of rh'. The agglutinogens Rh₁, Rh₂, and Rh₂^w, and their corresponding genes

R⁰, R¹, and R², are not given here, because this would serve unnecessarily to complicate the chart, by increasing the number of possible genotypes to 91. Also, no attempt is made to include certain rare exceptional bloods, such as those lacking both factors rh' and hr', and/or lacking both rh'' and hr'', etc.
§ Based on the estimated gene frequencies, r = 0.38, r' = .006, r'' = .005, r^w = .0001, r^w = .00005, R⁰ = .027, R¹ = 0.41, R² = 0.15, R² = .002, and R^{1w} = .02.

Table 1. The results of the analysis of variance.

Source of variation		D.F.		Mean square		F-value		Significance	

ability to react with Y, but continues to react with X. However, on absorption with the homologous antigen X, reactivity against both X and Y is lost. Conversely, immune serum for antigen Y cross reacts with antigen X. In this case absorption with X removes the reaction for X alone, while absorption with Y removes the reaction for both antigens.

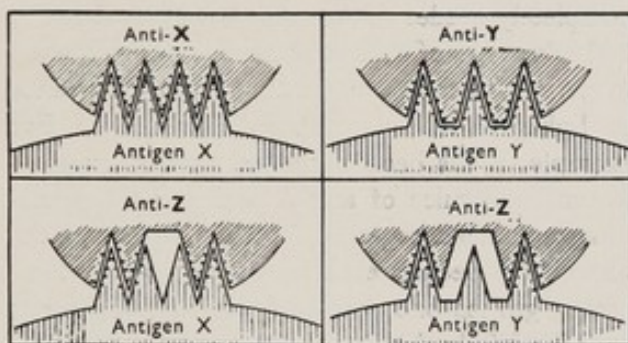


Fig. 1 - Diagrammatic Representation of the Nature of Cross Reactions.

Anti-Z combines with two different antigens, X and Y, even though neither X nor Y contains a definite structure Z. Factor Z appears to be merely a similar arrangement of charges on the surfaces of the antigen molecules X and Y.

tween antigens and their serological properties we have adopted the convention of using bold-face type to represent the blood factors).

The reaction of the three antibodies may be represented diagrammatically as shown in figure 1. To account for the reactions in table V, it is necessary only to postulate that the antiserum for antigen X contains two antibodies, anti-X

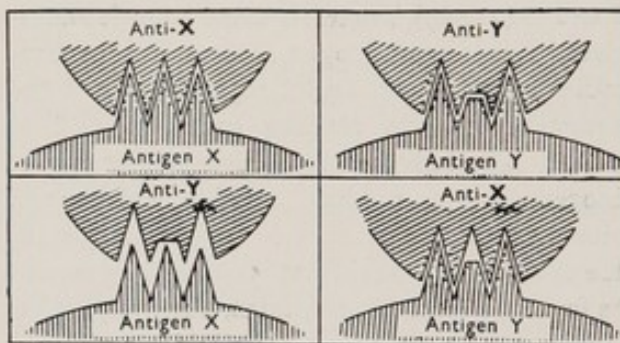


Fig. 2 - Diagrammatic Representation of the Nature of Nonreciprocal Reactions.

Anti-X combines with antigen Y almost as well as with antigen X; yet, anti-Y combines readily only with antigen Y and not with antigen X.

Table V - Analysis of cross reactions of antisera by absorption

Antiserum for	Postulated factors in the antigen	Absorbed with	Reaction with		Antibodies postulated to be present
			Antigen X	Antigen Y	
Antigen X	X and Z	Unabsorbed	+	+	Anti-X and anti-Z
		Antigen Y	+	—	Anti-X
		Antigen X	—	—	None
Antigen Y	Y and Z	Unabsorbed	+	+	Anti-Y and anti-Z
		Antigen X	—	+	Anti-Y
		Antigen Y	—	—	None

The simplest way to explain these results is to postulate the presence of at least three different fractions of antibody in these antisera, anti-X reactive for antigen X but not antigen Y, anti-Y reactive for Y and not X, and anti-Z reacting with both antigens X and Y (cf. table V and figure 1). Thus antigen X is assumed to have the two factors **X** and **Z** while antigen Y is assumed to have the factors **Y** and **Z**. (It must be reemphasized that factors are not substances which can be isolated from the antigen, but are rather attributes of the surface, like the "roundness" of a ball, etc. To emphasize the distinction be-

and anti-Z, while the antiserum against antigen Y contains the antibodies anti-Y and anti-Z. Finally, it should be pointed out that in general in cases of this nature many more than three antibodies may be involved, but the number and varieties detected will depend almost entirely on the ingenuity and enterprise of the investigator in finding and using different substances as antigens in the reactions and in absorption experiments. Anti-X may then be found really to represent a spectrum of antibodies specific for factor **X**, and similarly for anti-Y, while anti-Z could represent a spectrum of antibodies cross

reacting with both X and Y. Cf. Owen (32) and Neimann-Sorensen et al. (29).

Numerous examples can be cited which parallel this description of the hypothetical cross reactions between X and Y. Thus, immunization experiments on sera from animals injected with human blood of group A and group B indicate that agglutinin A has the blood factors A and C while agglutinin B has the blood factors B and C (21, 69). Therefore many animals immunized against agglutinin A also produce antibodies reacting with agglutinin B, due to the formation of cross reacting anti-C as well as anti-A. Similarly, immunization against agglutinin B may produce antisera which react with agglutinin A as well as agglutinin B, due to the formation of anti-C as well as anti-B. As for the natural isoagglutinins, obviously anti-C cannot occur in the serum of individuals of group A, B, or AB, since their blood cells contain the blood factor C. On the other hand, anti-C can and does occur in the serum of group O individuals (cf. table VI). This accounts for the observ-

symbol C is not an agglutinin, but is a serological attribute (comparable to color or shape) which agglutinins A and B have in common, accounting for their cross reactions.

The premise adopted by many workers in the field of blood grouping is that each antigen has but a single corresponding antibody. This premise provides no satisfactory explanation of the nature of cross reactions. On the contrary it completely evades the concept "cross reaction", and advocates of this view have been compelled in certain instances to postulate the occurrence of linkage between antibody molecules. For example, it has been suggested that in group O serum, molecules of anti-A and anti-B agglutinins are linked together, or that certain of the antibody molecules each have two different combining groups one specific for A and one for B (2, 11). While this could account for the reduction in titer of group O serum for B cells after absorption with A cells and vice versa, it leads to certain paradoxes. One is compelled, for example, to postulate that injection of blood

Table VI - Serologic reactions of the four A-B-O blood groups
(After Wiener: *Annals of Eugenics* (London): 18: 1-8, 1953)

Group	Red cells		Agglutinins in serum
	Agglutinogens	Blood factors	
O	—*	—*	Anti-A, Anti-B, anti-C
A	A	A and C	Anti-B
B	B	B and C	Anti-A
AB	A and B	A, B, and C	—

* For simplicity, agglutinin O and blood factor O are omitted from this table.

ation that the absorption of group O serum by group A cells not infrequently reduces the titer of the serum for group B cells, and, similarly, absorption of such serum by group B cells frequently reduces the titer for group A cells.

Using the precipitin technique, Boyd and Warshaver (5) have also shown the existence of cross reactions between blood group substances A and B. Such cross reactions could also be demonstrated with the aid of lectins (seed agglutinins) (4). It should be reemphasized that the blood factor represented conveniently by the

from group A individuals into an animal stimulates the production of antibodies not only for agglutinin A, but also agglutinin B in spite of the fact that this agglutinin is not present in the injected blood; moreover, the antibodies thus produced are supposed somehow to fuse together. When one studies these cross reactions in greater detail, such as has been done recently by Owen (32) for the anti-B agglutinins of human group A serum, and by Neimann-Sorensen et al. (29) for anti-A, one finds antibodies cross reacting not only between agglutinins A and B,

but also with blood of certain lower animals. For example, cross reactions occur which could be designated anti-A-B-opossum-rabbit. Under the concept held by the present writers a rudimentary active patch on the antibody molecule is visualized which is capable of combining with a variety of antigens just as a skeleton key can open a wide variety of locks. On the other hand, the hypothesis of a one-to-one correspondence between antigen and antibody would make it necessary to postulate a conglomeration of antibodies, anti-A, anti-B, anti-opossum, and anti-rabbit all fused together.

body anti-C, which appears to play the major rôle in the pathogenesis of the great majority of instances of this disease. In all likelihood some modification of the antibody surface quite distinct from that which characterizes ordinary anti-A and anti-B is responsible for the ability of the C antibody to traverse the placenta. One would guess that the two antibodies linked together, on the other hand, would probably not pass the placenta more readily than antibodies not linked.

A well known example of cross reactions of antibodies is provided by the subgroups of A

Table VII - Cross reactions of anti-A sera

Source of serum		Reactions with blood of			Antibodies present
		Group O	Subgroup A ₁	Subgroup A ₂	
Group B individuals	Unabsorbed	—	+++	++	Anti-A and anti-A ₁
	Absorbed with A ₂ cells	—	++	—	Anti-A ₁
	Absorbed with A ₁ cells or larger amount of A ₂ cells	—	—	—	None
Certain individuals of subgroup A ₂ B*†		—	+	—	Anti-A ₁
Certain individuals of subgroup A ₁ B†‡		++	—	+	Anti-A ₂ (Anti-O)

* Less commonly in individuals of subgroup A₂.

† Also in homozygous group A₁ individuals.

‡ Besides being of low avidity, these antibodies are often of low specificity, and the sera generally contain interfering cold autoagglutinins.

A recent clinical observation can be correlated with these concepts of cross reactions. As was first reported by Rosenfield (40, 41), in cases of A-B-O hemolytic disease the mothers almost always belong to group O, although theoretically group A mothers of group B and group AB infants, or group B mothers of group A and group AB infants could equally well have affected babies. Wiener and Unger (50, 73) have shown that the antibodies in group O mothers are not only of higher titer than in group A and B mothers, but more readily traverse the placental barrier into the fetal circulation. This has been attributed by them to the presence in the serum of group O mothers of the cross reacting anti-

(cf. table VII). Bloods of subgroups A₁ and A₂ share the property of reacting with anti-A sera. Among these are antisera containing an antibody (anti-A₁) reactive for agglutinin A₁ but only feebly for A₂. Moreover, other antisera react more strongly with agglutinin A₂ than with A₁ due to another specific antibody designated as anti-A₂ or anti-O since it reacts also with group O cells. For this reason Landsteiner and Levine originally used the designations AA₁ and AA₂ for the corresponding two subgroups of A (17). When studies on the distribution of these factors in the population and family studies showed that the factors always remained associated in the paired combinations AA₁ and AA₂

and that factors A_1 , A_2 and A never occur individually, it became evident that the two different agglutinogens each with multiple blood factors were involved. Accordingly, Landsteiner shortened the designations of the agglutinogens and subgroups to A_1 and A_2 respectively.

The question of cross reactions arises again in connection with the rh' factor and its associated factor rh^w . In erythroblastosis, a not infrequent situation is a type rh mother with a type Rh_1 baby, where the mother has become sensitized not only to the Rh_0 factor but also the rh' factor. The anti- rh' reagents used in Rh-Hr

cross reactions of antigens X and Y previously presented, the actual case of the cross reactions of human agglutinogens A and B, and is especially comparable to the subgroups of A.

As with the subgroups of A, one may visualize (63) the agglutinogens Rh_1^w and rh^w as unit agglutinogens each having the two factors rh' and rh^w . Blood of type Rh_1 (or rh') is visualized as having factor rh' without factor rh^w . Anti- rh' reacts with all four types whereas anti- rh^w reacts only with bloods Rh_1^w and rh^w . According to the alternative hypothesis (35) where no distinction is made between blood factors and aggluti-

Table VIII - Interpretation of the cross reactions of anti- rh' sera

Source of antisera		Reactions with blood of type			Antibodies present	
		rh (cde)	Rh_1 (CDe)	Rh_1^w (C ^w De)	According to present authors	According to Race
Type rh mothers of erythroblastotic babies of type Rh_1	Unabsorbed	—	+	+	Anti- rh'	Anti-C and anti-C ^w
	Absorbed with type Rh_1 blood	—	—	—	None	None*
	Absorbed with type Rh_1^w blood	—	—	—	None	None*
Type Rh_1 mothers of erythroblastotic babies of type Rh_1^w	Unabsorbed	—	—	+	Anti- rh^w	Anti-C ^w
	Absorbed with type Rh_1 blood	—	—	+	Anti- rh^w	Anti-C ^w
	Absorbed with type Rh_1^w blood	—	—	—	None	None

* To account for the fact that both postulated antibodies are absorbed by blood of type Rh_1 or type Rh_1^w , Race postulates in addition that the two antibodies are linked together (anti-C + C^w).

typing are usually derived from such mothers. There are, in addition, rare cases where a type Rh_1 mother has an erythroblastotic baby also of type Rh_1 , but in which a special antibody anti- rh^w is demonstrated in the serum of the mother for a corresponding factor, rh^w , in the baby's blood. This factor was designated C^w by the discoverers, Callender and Race (8), because it could be found only in blood that also contains the factor C (rh'), such as blood of types Rh_1^w , $Rh_1^wRh_2$, and rh^w . The reactions of anti- rh' and anti- rh^w sera are summarized in table VII. The interpretation of these reactions poses the same problems as the hypothetical case of the

nogens, bloods of type Rh_1^w and rh^w are both visualized as having agglutinin C^w whereas blood of type Rh_1 and rh' is visualized as having agglutinin C. To account for the cross reactions of anti- rh' serum it then becomes necessary to assign to it the formula anti-C + C^w. Again, antibody molecules with two separate combining groups anti-C and anti-C^w are visualized as being linked together, since absorption with either Rh_1 or Rh_1^w completely removes the antibody (34). One is thus led to the conclusion that in the case of an erythroblastotic baby of type Rh_1 , the type rh mother produces in addition to the specific antibody anti-C, a second

antibody C^w , for a factor C^w which was not present in the baby's blood, and that these two antibodies subsequently fuse. When the cross reactions of anti-rh' sera are studied in greater detail, one is led by the same reasoning to postulate even more complex antibody molecules with multiple combining groups such anti-C- C^w - C^v - c^u (34).

As more workers become interested in blood grouping, increasing numbers of puzzling cross reactions will be unearthed. The investigator who finds bloods which react with two different though related antisera is confronted with the problem of determining whether the red cells in question have two corresponding agglutinogens or whether he is dealing with a single agglutinin with multiple blood factors. As was first pointed out by Landsteiner (16) this can most readily be resolved by genetic studies (cf. Wiener and Karowe 67). If, in the studies of families, the factors are found to separate (e.g., mating AB \times O yielding group A and group B children) one may assume the presence of two distinct agglutinogens. On the other hand, if the factors fail to separate (e.g., most matings Rh₁ \times rh giving children of type Rh₁ and rh, but none of Rh₀ or rh') it seems more reasonable to postulate unit agglutinogens with multiple blood factors.

Multiple alleles vs. Linked genes

As has already been mentioned, the possibility that the Rh-Hr types might be inherited by linked sets of genes was considered (53) as far back as 1942. By crossing over, as genetic equilibrium is approached, the end result would be expected to be the same as with independent pairs of genes. The fact that the distribution of the types does not correspond to the expectations under the theory of separate pairs of genes led to the adoption of the theory of multiple alleles. Significantly, the distribution of the Rh-Hr types conforms with the theory of multiple alleles, since the sum of the gene frequencies calculated by the square root formulae closely approximates one hundred percent (59, 72, 74). Moreover, studies on families (71, 72) yielded results in conformity with the theory of multiple alleles

rather than with linked gene pairs. Parenthetically, it might be mentioned that three decades ago a similar situation occupied the attention of immunogeneticists regarding the A-B-O blood groups. The problem was settled in 1925 with the adoption of Bernstein's theory of multiple alleles (53).

When the theory of linked genes for the Rh-Hr types was revived, its proponents had to explain why no example of crossing over had been found in family studies, and why the distribution in the population did not conform to the predictions. These facts required that the theory be modified by postulating that linkage was so close that crossing over was extremely rare so that equilibrium had not yet been achieved. One of the arguments (33) purported to favor the linked gene hypothesis is based on the occurrence of the rarer "chromosomes" CDE, cDe, Cde, cdE, and CdE in the caucasoid population, postulated to result from crossovers from the more common "chromosomes" CDe, cDE, and cde. For example, under the hypothesis, the mating R^1R^2 by rr (CDe/cDE \times cde/cde) which ordinarily yields only children of genotypes R^1r and R^2r could also yield by rare crossing over genotypes R^2r (CDE/cde) and R^0r (cDe/cde). Similarly, by crossing over from genotype CDe/cde "chromosomes" Cde and cDe would arise, while from genotype cDE/cde "chromosomes" cdE and cDe were said to result. Under the hypothesis of linked genes, therefore, the relationship $R^0 = R^1 + r' + r''$ should hold at any time for any Caucasoid population. This it appeared to do at first for the data available on the population in England (33). However, in these data no allowance was made for the existence of the Rh₀ variants which accounts in fact for at least one-half of the supposed r' (Cde) chromosomes, which in reality were R^1 (CD^ue);³ moreover, the relationship failed to hold in subsequent studies in England as well as in the vast majority of investigations carried out on other populations (31, 45, 46, 60). From these same data were also deduced (33) the supposed arrangement of the genes in the chromosomes in the order DCE, but this can also be refuted by population statistics (60). The strongest argument

³ The presence of an Rh₀ variant (or weakly reactive Rh₀ factor) is indicated by the use of a Germanic capital **R**.

in favor of such an hypothetical arrangement was the extremely low frequency of gene r^y , which according to the hypothesis could only arise by crossing over from one the rarer genotypes, e. g., from genotype $R^z r$ (DCE/dce) yielding gene R^0 (Dce) and r^y (dCE).

However, the occurrence in the population of the rarer genes R^z , r^y , R^0 , r' and r'' can be explained equally well as mutations from the common genes R^1 , R^2 and r under the theory of multiple alleles. Moreover, under this theory it is possible also to take into account the Rh_0 variants as well as other Rh-Hr agglutinogens, and the concept of mutation can readily be extended to include other Rh-Hr agglutinogens and factors not yet known to exist. For example, starting from the gene r common among Caucasoids, by mutation (see figure 3) the intermediate

the mutations from r to R^0 , need not have occurred in a single step. In fact, there is evidence (54) for the existence of blood types intermediate between rh and rh' (or Rh_0 and Rh_1) corresponding to C^u of some workers (35), and similarly there are intermediates between rh and rh'' (and between Rh_0 and Rh_2) corresponding to the so-called type E^u . Theoretically, gene r' could have arisen also from the common gene R^1 by mutation as follows $R^1 \rightarrow R^1 \rightarrow r'$, and similarly gene r'' could have arisen from R^2 . Thus, if we assume that R^0 , R^z , r' and r'' arise from r , R^1 and R^2 by mutation, this would account for the lower frequency of the former four genes. Since gene r^y by similar reasoning could have arisen by mutation only from the less common genes r' , r'' and R^z , this could account for the even lower frequency of gene r^y .

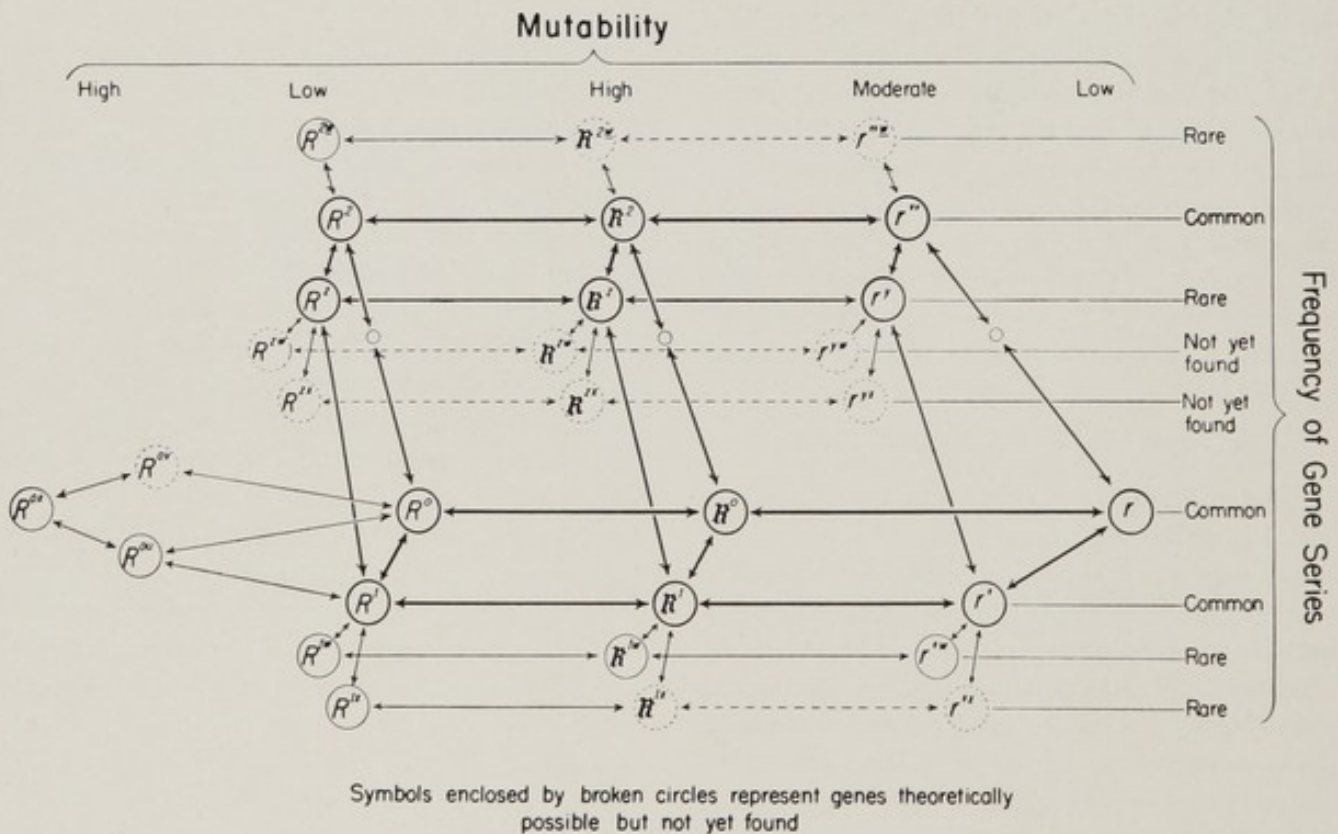


Fig. 3 - Hypothetical relationships among the Rh-Hr genes

gene R^0 could result, which by further mutation could give rise to gene R^0 . Genes R^0 and r are conceived to be stable genes, while R^0 is presumably less stable thus accounting for the lower frequency of this type blood (74). One way in which the stable genes r' and r'' could have arisen is from gene r by mutation. This, like

Studies on the distribution of the Rh-Hr types in different populations provide material suitable for testing the contrasting theories of multiple alleles and linked genes. One example will be cited (For additional examples, the reader may consult the recent compilation of Moutant) (28). Among 161 pure Chippewa Indians,

Matson et al. (25) computed the following distribution of the Rh-Hr genes, $R^1=0.315$; $R^2=0.587$; $R^0=0$; $R^z=.019$; $r'=0$; $r''=.079$; and $r=0$. The authors remark, "As expected the high R^2 is accompanied by moderate values of r'' ". This statement follows from the mutation concept for allelic genes, but is hardly to be expected under the hypothesis of crossing over from linked gene pairs. Under the latter theory the gene r'' (cde) would have to arise by crossing over from genotype R^2r (cDE/cde) which does not exist among Chippewa Indians, since gene r (cde) is absent. Similarly, by crossing over from genotype R^1R^2 , one could expect genes R^z and R^0 to arise in equal numbers. Yet R^z is present in this population but R^0 is not. By applying similar analysis to other populations, it is found that although the anthropological data may occasionally fit the crossover concept, it far more often contradicts the hypothesis, while it is always in conformity with the hypothesis of mutation from multiple alleles (60).

A few other points of lesser importance may be mentioned. First, let us consider blood of phenotype rh_yrh , which according to the multiple allele theory could arise from either of the genotypes $r' r''$ or $r yr$. The corresponding genotypes under the linked gene theory would be dCe/dcE and dCE/dce respectively. It will be noted that under the latter hypothesis, in either genotype the following six genes are present dd , Cc , and Ee . Since the hypothesis states that each gene produces a corresponding agglutinin, the gene products should in both cases be identical. According to the multiple allele theory, on the other hand, genotype $r' r''$ would produce the two agglutinogens rh' and rh'' , while genotype $r yr$ would produce the two agglutinogens rh_y and rh . While anti- rh' serum cross reacts with agglutinogens rh' and rh_y , and anti- rh'' serum cross reacts with rh'' and rh_y , one would expect that with sufficiently refined techniques a difference in behavior between the agglutinogens of each pair could be demonstrated with these antisera. Indeed Race et al. (36) found that with some, though not with all anti- rh' and anti- rh'' sera, blood from individuals of the two different genotypes could be distinguished. Similarly, according to the multiple allele theory it should be possible to distinguish type $Rh_1 Rh_2$ bloods from individuals of genotypes R^2R^0 and R^1R^2 , while this would not be expected under the linked gene hypothesis. Consequently, it was necessary for Race et al. to invoke still another hypothesis, namely, that of "position pseudoallelism".

As shown by the chart the concept of mutation can be extended to include additional genes such as R^{1w} and R^{1x} , the positions of which are unclear under the linked gene hypothesis, as has already been pointed out. Moreover, since under the broader concept of multiple alleles no restriction is placed on the number of blood factors that may be present in an agglutinin, blood lacking both factors rh' and hr' and/or rh'' and hr'' readily fit into the scheme, while under the linked gene hypothesis the supplementary assumption of gene deletion must be invoked to explain their occurrence (37, 65).

Actually, the main limitation to the number of blood factors which characterize an Rh-Hr agglutinin is the enterprise of investigators searching for and finding antisera of new specificities. Thus, the recently discovered (42) antiserum anti-f (anti- hr) readily fits into the scheme (57) since it merely detects an additional factor shared by the agglutinogens determined by the genes r and R^0 and absent from the other Rh-Hr agglutinogens. Under the linked gene concept it seemed necessary to call forth still another locus "F", and to modify the theory to one of quadruply linked gene pairs (43). Significantly, antibodies for the hypothetical factor F have yet to be found and it has been suggested (34) that antisera which were at first thought to contain anti- Hr_0 (anti-d) were actually examples of anti- hr (anti-f). Thus, in the postulated structure of four pairs of linked genes, two of the more important buttresses, d and F, are lacking.

The Rh-Hr factors in lower primates provide further data of significance (62, 64). While the first anti-Rh sera were produced by immunizing rabbits and guinea pigs with the blood of rhesus monkeys, human anti-Rh sera resulting from the immunization of Rh-negative individuals with Rh-positive blood paradoxically fail to react with rhesus monkey blood. This phenomenon, which is completely unintelligible under the twin concepts of one-to-one correspondence between antigens and antibody and linked gene quadruplets, is simply explained as an example of nonreciprocal cross reactions between antigens of related structure (cf. fig. 2). Similarly, studies on chimpanzees (62) show that their blood cells contain an agglutinin with blood factors closely related to, but not identical with the human blood factors Rh_0 , and hr' , while factors related to rh' and rh'' could not be demonstrated. These interesting findings suggest the course taken by mutations in the development of the Rh-Hr system of man.

As was pointed out in our previous review (75), Stormont's (49) fascinating studies on blood groups in cattle as well as the observations of Briles et al. (7) in chickens would be completely unintelligible under the concept of one-to-one correspondence between antigen and antibody. On the other hand, these results are readily understandable so long as

one bears in mind the distinction between blood factors and antigens. Mourant's (28) suggestion that Stormont's results can be interpreted in terms of complex linkage groups fails to take into account that these observations must be interpreted on the serological instead of the genetic level. Moreover, Wright (77) has pointed out that in such systems as B of cattle, there is no approach to the randomness of combination of blood factors to be expected on the basis of multiple loci capable of crossing over, even assuming very low rates of crossover comparable to those of rare mutations. Recently, Stormont (48) has pointed out further analogies between the B system of cattle and the Rh-Hr system of man. In cattle, factors B and G can occur alone, but factor K occurs only in the presence of both B and G in the combination BGK, this is comparable to the occurrence of factor hr only in combination with both the factors hr' and hr'', and of factor rh^w only in combination with rh'.

Completely Linked genes

In the absence of convincing evidence for crossing over between the postulated sets of Rh-Hr genes, the Fisher-Race theory recently had to be modified to one of *completely* linked gene pairs (34).

The idea of complete linkage is not a novel one. As long ago as 1919, in the infancy of modern genetics, the concept was discussed only to be discarded by Morgan, who showed that the expectations based on such a theory were not fulfilled when mutants within a postulated gene nest were crossed (cf. Stadler 47). The problem arose again in the field of blood grouping in connection with the contrasting theories of the heredity of the A-B-O groups. According to an hypothesis advanced by Furuhashi (14) three different completely linked gene couplets were postulated as follows (*Ab*), (*aB*), and (*ab*). These obviously correspond to the Bernstein alleles *A*, *B*, and *O* respectively. Since the couplets were treated as units they were, so to speak, "operational genes" (cf. Stadler) and the distinction between the two concepts became one of semantics. In considering supposed exceptions to the Bernstein theory, one of us (53) wrote the following:

"A theory to explain the 'Bernstein exceptions' could be constructed on the hypothetical assumption of four *completely linked* pairs of genes (*Ab*), (*aB*), (*ab*), and (*AB*); or *what amounts to practically*

the same thing (italics ours), by assuming the existence of four allelic genes, of which three genes are the genes *A*, *B*, and *O* of Bernstein's theory, and the fourth allelic gene (*C*) acts like the genes *A* and *B* together and determines the presence of both agglutinogens A and B. Naturally, the fourth allelic gene (*C*), if it existed at all, would have to be extremely rare".

Our feeling is that since postulated completely linked genes behave as a unit, they should be treated as units. Certainly in the Rh-Hr types, under the assumption of complete linkage, any attempts to determine spatial relations among the postulated genes are futile. Consequently, the postulated arrangement DCEF is meaningless. It may be pointed out that any pairs or series of alleles can be written in terms of "complete linkage" (cf. Stormont 48). For example for the M-N blood types, one could substitute the gene couplets (*Mn*) and (*mN*) for the genes *M* and *N* respectively. Similarly, the multiple alleles postulated by Dunn (12) for taillessness in mice, +, T, t₁, t₂, ..., t_n, could be represented as linked sets of genes +++.....+; T+++.....+; +t₁+++.....+; ++t₂+++.....+; +++.....+t_n, respectively.

In conclusion it should be mentioned that while there are fundamental differences between the two schools regarding the genetics of the Rh-Hr types, the practical consequences of either concept, in medicolegal cases, for example, are now identical. Therefore, it is again emphasized that the basic differences which still exist are actually on a serological level. The established serological facts are incompatible with the concept of a one-to-one correspondence between antigen and antibody, and impress us with the necessity for distinguishing between blood factors and agglutinogens. Failure to crystallize these differences has led and will continue to lead to errors in the interpretation of serological reactions.

Nomenclature

At present two systems of nomenclature are in use to represent the Rh-Hr blood types, namely, the original Rh-Hr nomenclature and the C-D-E-F notations. The existence of two nomenclatures is a natural sequel to the two inter-

pretations of the serological and genetic findings. The discussion presented in this review points up the logic and need for the Rh-Hr symbols which clearly delineate blood factors, agglutinogens, genes, phenotypes, and genotypes. In this respect the C-D-E-F notations are wanting (cf. Wiener 60^a).

According to Race, the advantage of the C-D-E-F notations is that they are self explanatory, since they supposedly indicate both the reactions and the agglutinogens present in a particular blood. Actually, these notations in

use sometimes say too little, and often say too much. Stormont (48) has selected a cogent example of this defect, and commented as follows, "We can rightfully question the use of a formula such as C^wdeF when it embodies serological reactions for two hypothetical antigens d and F for which no tests have been made and conveniently omits blood factor C for which tests have been made. But, such is serology when it attempts to meet a preconceived plan that was initially based on three closely linked pairs of genes".

Reference

- ALEXANDER, J.: Some intracellular aspects of life and disease. *Protoplasma*, 14: 296, 1931.
- BIRD, G. W. G.: Observations on haemagglutinin "linkage" in relation to iso-agglutinins and auto-agglutinins. *Brit. Jour. Exp. Path.*, 34: 131 (April) 1953.
- BOYD, W. C.: *Fundamentals of Immunology*. 2nd ed., Interscience Publishers, Inc., New York, 1947.
- BOYD, W. C., and SHAPLEIGH, E.: Antigenic relations of blood group antigens as suggested by tests with lectins. *Jour. Immunol.*, 73: 226-231 (Oct.) 1954.
- BOYD, W. C., and WARSHAVER, E. R.: Serological relationship of blood group A and B antigens; production of anti-B precipitins. *Jour. Immunol.*, 50: 101 (Feb.) 1945.
- BOYDEN, A.: Systematic serology: a critical appreciation. *Physiol. Zool.*, 2: 19 1942.
- BRILES, W. E., MCGIBBON, W. H., and IRWIN, M. R.: On multiple alleles effecting cellular antigens in the chicken. *Genetics*, 35: 633, 1950.
- CALLENDER, S. T., and RACE, R. R.: A serological and genetical study of multiple antibodies formed in response to blood transfusion by a patient with lupus erythematosus diffusus. *Ann. Eugen. (London)* 13: 102, 1946.
- CAPPELL, D. F.: The significance of the Rh factor in medicine and obstetrics. *Glasgow Med. Jour.*, 125 (Nov.) 1944.
- COOMBS, R. R. A., MOURANT, A. E., and RACE, R. R.: A new test for the detection of weak and "incomplete" Rh agglutinins. *Brit. Jour. Exp. Path.*, 26: 255, 1945.
- DODD, B. E.: Linked anti-A and anti-B antibodies from group O sera. *Brit. Jour. Exp. Path.*, 33: 1, 1952.
- DUNN, L. C., and GLUECKSOHN-WAELSCH, S.: Genetic analysis of seven newly discovered mutant alleles at locus T in the house mouse. *Genetics*, 38: 261 (May) 1953.
- FISHER, R. A., cited by RACE, R. R.: An "incomplete" antibody in human serum. *Nature (London)*, 153: 771, 1944.
- FURUHATA, T.: On the heredity of the blood groups. *Japan Med. World*, 7: 197, 1927.
- HAUROWITZ, F.: *Chemistry and Biology of Proteins*. Academic Press, Inc., New York, 1950.
- LANDSTEINER, K.: *The Specificity of Serological Reactions*. Revised ed., Harvard University Press, Cambridge, Mass., 1945.
- LANDSTEINER, K., and LEVINE, P.: On isoagglutinin reactions of human blood groups other than those defining the blood groups. *Jour. Immunol.*, 17: 1 (July) 1929.
- LANDSTEINER, K., and VAN DER SCHEER, J.: On the specificity of serological reactions with simple chemical compounds (inhibition reactions). *Jour. Exp. Med.*, 54: 295, 1931.
- LANDSTEINER, K., and VAN DER SCHEER, J.: On cross reactions of immune sera to azoproteins. *Jour. Exp. Med.*, 63: 325, 1936.
- LANDSTEINER, K., and WIENER, A. S.: Studies on an agglutinin (Rh) of human blood reacting with anti-rhesus sera and human iso-agglutinins. *Jour. Exp. Med.*, 74: 309 (Oct. 1) 1941.
- LANDSTEINER, K., and WITT, D. H.: Observations on the human blood groups. Irregular reactions. Iso-agglutinins in sera of group IV. The factor A¹. *Jour. Immunol.*, 11: 221, 1926.
- LEVINE, P.: The pathogenesis of erythroblastosis fetalis. *Jour. Pediat.*, 23: 656, 1943.
- LEVINE, P., KATZIN, E. M., BURNHAM, L., and VOGEL, P.: Role of iso-immunization in pathogenesis of erythroblastosis fetalis. *Amer. Jour. Obst. and Gynec.*, 42: 925, 1941.
- MARRACK, J. R.: *The Chemistry of Antigens and Antibodies*. Special Report Series No. 230. Med. Res. Council (Brit.), His Majesty's Stationery Office, London, 1938.
- MATSON, G. A., KOCH, E. A., and LEVINE, P.: A study of the hereditary blood factors among Chipewya Indians of Minnesota. *Amer. Jour. Phys. Anthropol.*, 12: 413 (Sept.) 1954.
- MORESCHI, C.: Ueber Hämolyse beschleunigende Immunsustanzen. *Zentralbl. f. Ba t.*, 46: 346, 1907.
- MOURANT, A. E.: A new rhesus antibody. *Nature (London)*, 155: 542, 1945.
- MOURANT, A. E.: *The Distribution of the Human Blood Groups*. Blackwell Scientific Publ., Oxford, 1954.

29. NEIMANN-SØRENSEN, A., RENDEL, J., and STONE, W. H.: The J substance in cattle. II. A comparison of normal antibodies and antigens in sheep, cattle and man. *Jour. Immunol.*, 73: 407 (Dec.) 1954.
30. NUTTALL, G. H. F.: Blood Immunity and Blood Relationship. Cambridge Univ. Press, 1904.
31. OTTENSOOSER, F., and PASQUALIN, R.: Blood types of Brazilian Indians (Matto Grosso) *Amer. Jour. Hum. Genet.* 1: 141, 1949.
32. OWEN, R. D.: Heterogeneity of antibodies to the human blood groups in normal and immune sera. *Jour. Immunol.*, 73: 29 (July) 1954.
33. RACE, R. R., MOURANT, A. E., LAWLER, S. D., and SANGER, R.: The Rh chromosome frequencies in England. *Blood*, 3: 689, 1948.
34. RACE, R. R., and SANGER, R.: *Blood Groups in Man*. 2nd ed., Blackwell Scientific Publ., Oxford, 1954.
35. RACE, R. R., SANGER, R., and LAWLER, S. S.: Allelomorphs of the Rh gene C. *Heredity*, 2: 237, 1948.
36. RACE, R. R., SANGER, R., LEVINE, P., MCGEE, R. T., VAN LOGHEM, J. J., and VAN DER HART, M.: A position effect of the Rh blood group genes. *Nature (London)*, 174: 460 (Sept. 4) 1954.
37. RACE, R. R., SANGER, R., and SELWYN, J. A.: A possible deletion in a human Rh chromosome; a serological and genetical study. *Brit. Jour. Exp. Path.*, 32: 142, 1951.
38. RACE, R. R., and TAYLOR, G. L.: A serum that discloses the genotype of some Rh-positive people. *Nature (London)*, 152: 300, 1943.
39. RACE, R. R., and TAYLOR, G. L.: Rare gene Rh_y in mother and son. *Nature (London)*, 153: 560, 1944.
- 39^a. RAFFEL, S.: *Immunity, Hypersensitivity, Serology*. Appleton-Century-Crofts, Inc., New York, 1953.
40. ROSENFELD, R. E.: A-B hemolytic disease. *Proc. Amer. Assoc. Blood Banks*, 1953.
41. ROSENFELD, R. E.: A-B hemolytic disease of the newborn. Analysis of 1480 cord blood specimens with special reference to the direct anti-globulin test and to the group O mother. *Blood*, 1: 17 (Jan.) 1955.
42. ROSENFELD, R. E., VOGEL, P., GIBBEL, N., SANGER, R. and RACE, R. R.: A "new" Rh antibody, anti-f. *Brit. Med. Jour.*, 1: 975 (May 2) 1953.
43. SANGER, R., RACE, R. R., ROSENFELD, R. E., VOGEL, P., and GIBBEL, N.: Anti-f and the "new" Rh antigen it defines. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 39: 824 (Aug.) 1953.
44. SCHIFF, F., and ADELSBERGER, L.: Ueber blutgruppenspezifische Antikörper und Antigene. *Ztschr. f. Immunitäts.* 40: 335, 1924.
45. SHAPIRO, M.: The ABO, MN, P, and Rh blood group systems in the South African Bantu. *S. Afr. Med. Jour.*, 25: 165 (March) 1951.
46. SIMMONS, R. T., GRAYDON, J. J., SEMPLE, N. M., and DEKER TAYLOR, C. N.: Blood, taste and secretion: A genetical study in Maoris. *Med. Jour. Austral.*, 1: 425 (Mar. 24) 1951.
47. STADLER, L. J.: The gene. *Science*, 120: 811 (Nov. 19) 1954.
48. STORMONT, C.: Linked genes, pseudoalleles and blood groups. *Amer. Nat.*, 89:105 (Mar.-Apr.) 1955.
49. STORMONT, C., OWEN, R. D., and IRWIN, M. R.: The B and C systems of bovine blood groups. *Genetics*, 36: 134, 1951.
50. UNGER, L. J., and WIENER, A. S.: Studies on the C antibody of group O serum with special reference to its rôle in hemolytic disease of the newborn. *Jour. Lab. and Clin. Med.*, 44: 387 (Sept.) 1954.
51. VAN DEN BOSCH, C.: The very rare Rh genotype R_yr (CdE/cde) in a case of erythroblastosis foetalis. *Nature (London)*, 162: 781, 1948.
52. WIENER, A. S. Hemolytic reactions following transfusion of blood of the homologous group. II. Further observations on the rôle of property Rh, particularly in cases without demonstrable isoantibodies. *Arch. Pathol.*, 32: 227 (Aug.) 1941.
53. WIENER, A. S.: *Blood Groups and Transfusion*. 3rd. ed., C. C. Thomas, Springfield, Ill., 1943.
54. WIENER, A. S.: Distribution and heredity of variants of the Rh type. *Science*, 98: 182 (Aug. 20) 1943.
55. WIENER, A. S.: The Rh series of allelic genes. *Science*, 100: 595, 1944.
56. WIENER, A. S.: Genetic transmission of two rare blood group genes. *Nature (London)*, 162: 735 (Nov. 6) 1948.
57. WIENER, A. S.: A new Rh antibody. *Brit. Med. Jour.*, 1: 1391 (June 20) 1953.
58. WIENER, A. S.: The blood factor C of the A-B-O system, with special reference to the rare group C. *Ann. Eugen. (London)*, 18: 1, 1953.
59. WIENER, A. S.: *An Rh-Hr Syllabus: The Types and Their Applications*. Grune & Stratton, New York, 1954.
60. WIENER, A. S.: The Rh-Hr types; serology, genetics, and nomenclature. *Trans. N.Y. Acad. Sci.*, 13: 199 (April) 1951.
- 60^a. WIENER, A. S.: *Rh-Hr Blood Types; Applications in Clinical and Legal Medicine and Anthropology. Selected Articles in Immunohematology*. Grune & Stratton, New York, 1954.
61. WIENER, A. S., DAVIDSOHN, I., and POTTER, E. L.: Heredity of the Rh blood types. II. Observations on the relation of factor Hr to the Rh blood types. *Jour. Exp. Med.*, 81: 63 (Jan.) 1945.
62. WIENER, A. S., GAVAN, J. A., and GORDON, E. B.: Blood group factors in anthropoid apes and monkeys. II. Further studies on the Rh-Hr factors. *Amer. Jour. Phys. Anthrop.*, 11: 39 (March) 1953.
63. WIENER, A. S., and GORDON, E. B.: Studies on the blood factor rh^w. *Amer. Jour. Clin. Path.*, 19: 621, 1949.
64. WIENER, A. S., and GORDON, E. B.: Quantitative test for antibody globulin coating human red cells, and its practical applications. *Amer. Jour. Clin. Path.*, 23: 429 (May) 1953.
65. WIENER, A. S., GORDON, E. B., and COHEN, L.: A new rare rhesus agglutinin. *Amer. Jour. Hum. Genet.*, 3: 309 (Dec.) 1952.
66. WIENER, A. S., and HYMAN, M. A.: Observations on the rare genes R² and r². *Amer. Jour. Clin. Path.*, 18: 921 (Dec.) 1948.
67. WIENER, A. S., and KAROWE, H.: Diagrammatic representation of the human blood group reactions. *Jour. Immunol.*, 49: 51, 1944.
68. WIENER, A. S., and LANDSTEINER, K.: Heredity of variants of the Rh type. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 53: 167 (June) 1943.
69. WIENER, A. S., SAMWICK, A. A., MORRISON, M., and COHEN, L.: Studies on isoimmunization in man. II. The blood factor C. *Exp. Med. and Surg.*, 11: 276, 1953.

70. WIENER, A. S., and SONN, E. B.: Additional variants of the Rh type demonstrable with a special human anti-Rh serum. *Jour. Immunol.*, 47: 461-465 (Dec.) 1943.
71. WIENER, A. S., SONN, E. B., and BELKIN, R. B.: Heredity and distribution of the Rh blood types. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 54: 238 (Nov.) 1943.
72. WIENER, A. S., SONN, E. B., and BELKIN, R. B.: Heredity of the blood types. *Jour. Exp. Med.*, 79: 235 (March 1) 1944.
73. WIENER, A. S., and UNGER, L. J.: Excess of group O mothers in A-B-O hemolytic disease, with special reference to the rôle of the blood factor C. *Exp. Med. and Surg.*, May, 1955.
74. WIENER, A. S., UNGER, L. J., and SONN, E. B.: New data on the distribution of the Rh blood types. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 58, 98: 1945.
75. WIENER, A. S., and WEXLER, I. B.: The mosaic structure of red blood cell agglutinogens. *Bact. Rev.*, 16: 618, 1952.
76. WITEBSKY, E.: Ehrlich's side-chain theory in the light of present day immunology. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 59: 168, 1954.
77. WRIGHT, S.: Gene and organism. *Amer. Nat.*, 87: 5, 1953.

Riassunto

Lo scopo di questo articolo è di rivedere certi principi basilari della sierologia, della genetica e della nomenclatura dei gruppi sanguigni. Sul piano sierologico, si fa notare che gli anticorpi non sono caratterizzati soltanto dalla loro specificità, ma anche dalla loro capacità di interreazione, spesso con antigeni apparentemente non collegati. In tal modo, il concetto della corrispondenza « uno ad uno » fra antigeni ed anticorpi è inesatto, e gli agglutinogeni dei globuli rossi sono, di regola, caratterizzati da più di un fattore sanguigno. Un fattore sanguigno non è una sostanza definita, ma un attributo della superficie della molecola agglutinogena che la mette in grado di combinarsi con i suoi anticorpi specifici. Allo scopo di riferire accuratamente le osservazioni, la nomenclatura dei gruppi sanguigni deve prendere in considerazione la differenza fra fattori sanguigni ed agglutinogeni, e distinguere al tempo stesso chiaramente fra fenotipi e genotipi. Sotto questo aspetto, la nomenclatura C-D-E per i tipi Rh-Hr, che è derivata dalla errata premessa di una corrispondenza semplice fra agglutinogeno ed anticorpo, è difettosa. Come risultato, questa nomenclatura è stata responsabile di gravi errori nel passato, e continuerà a causare errori fino a che non sia completamente eliminata.

Sul piano genetico, si fa notare che gli elementi disponibili confermano la teoria di alleli multipli per i tipi Rh-Hr e confutano l'ipotesi del « cross-over ». L'ipotesi recentemente avanzata di geni pseudoallelici completamente « linked » è fuori problema, in quanto la distinzione fra un gruppo legato di geni ed un gene unitario riguarda soltanto la terminologia.

Se questi principi fossero più largamente conosciuti e compresi non vi sarebbe controversia sulla nomenclatura Rh-Hr come quella attualmente in corso. Conseguentemente, gli argomenti presentati in questo articolo dovrebbero essere studiati attentamente da coloro che si interessano dei gruppi sanguigni e della loro eredità.

Résumé

L'objet du présent travail est de clarifier certains principes fondamentaux de l'étude des groupes sanguins, leur génétique et nomenclature. Du point de vue sérologique, ce travail fait ressortir que les anti-corps sont caractérisés non seulement par leur spécificité, mais aussi par leur capacité d'inter-réagir, souvent avec des antigènes qui ne semblent pas y être apparentés. Ainsi, l'idée d'une simple correspondance entre antigène et anti-corps n'est pas correcte, et les agglutinogènes des globules rouges sont généralement caractérisés par d'un facteur sanguin. Un facteur sanguin n'est pas une substance bien définie, sinon un attribut de la surface de la molécule d'agglutinogène qui lui permet d'entrer en combinaison avec ses anti-corps spécifiques. Pour représenter d'une manière exacte les résultats observés, la nomenclature des groupes sanguins doit tenir compte de la différence entre facteur sanguin et agglutinogène, et, par ailleurs, bien distinguer le phénotype du génotype. Les désignations C-D-E pour le groupe Rh-Hr, nées de la prémisses incorrecte d'une simple correspondance entre agglutinogène et anticorps, ont été à l'origine de sérieuses erreurs au passé et continueront à l'être jusqu'à ce qu'elles soient définitivement abandonnées.

Du point de vue génétique, on signale que l'information disponible tend à soutenir la théorie d'allèles multiples pour le groupe Rh-Hr, et réfute l'hypothèse de translocation (cross-over). L'hypothèse offerte récemment de gènes allèles entièrement enchaînés (linked) paraît ne pas faire face à la question, car la distinction entre un groupe de gènes enchaînés et un gène unique est purement verbale.

Si ces principes étaient mieux connus et compris, les questions de nomenclature au sujet du groupe Rh-Hr ne se présenteraient pas. Donc, l'évidence apportée par ce travail devrait être soigneusement étudiée par quiconque s'intéresse aux groupes sanguins et leur transmission héréditaire.

Summary

The purpose of this article is to review certain basic principles of blood group serology, genetics and nomenclature. On the serological level, it is pointed out that antibodies are characterized not merely by their specificity, but by their ability to crossreact, often with seemingly unrelated antigens. Thus, the concept of one-to-one correspondence between antigen and antibody is incorrect, and red cell agglutinogens are, as a rule, characterized by more than one blood factor. A blood factor is not a definite substance, but an attribute of the surface of the agglutinin molecule which enables it to combine with its specific antibodies. In order to present observations accurately, blood group nomenclature must take into account the distinction between blood factors and agglutinogens, and at the same time clearly distinguish between phenotypes and genotypes. In these respects, the C-D-E notations for the Rh-Hr types, which arose from the fallacious premise of a one-to-one correspondence between agglutinin and antibody, are wanting. As a result, these notations have been responsible for serious errors in the past, and will continue to cause errors until they are completely discarded.

On the genetic level, it is pointed out that the available evidence supports the theory of multiple alleles for the Rh-Hr types and refutes the crossing-over hypothesis. The recently advanced hypothesis of completely linked pseudoallelic genes evades the issue, because the distinction between a linked set of genes and a unit gene is entirely one of semantics.

If principles were more widely known and understood there would be no controversy regarding Rh-Hr nomenclature such as prevails at the present time. Therefore, the evidence presented in this review should be studied carefully by workers interested in the blood groups and their heredity.

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit bezweckt, gewisse Grundprinzipien der Blutgruppenserologie, der Genetik und der Nomenklatur zu beleuchten. Auf serologischer Ebene wird darauf hingewiesen, dass die Antikörper nicht nur durch ihre Spezifität gekennzeichnet sind, sondern auch durch ihre Fähigkeit, mit scheinbar beziehungslosen Antigenen gekreuzte Reaktionen einzugehen. Demnach ist die Vorstellung einer eindeutigen Entsprechung zwischen Antigen und Antikörper unzutreffend, und die Agglutinogene der roten Blutkörperchen sind in der Regel durch mehrere Blutfaktoren charakterisiert. Ein Blutfaktor ist nicht eine fassbare Substanz, sondern ein Oberflächenattribut des Agglutininmoleküls, welches seine Bindung an den spezifischen Antikörper ermöglicht. Um den Beobachtungen gerecht zu werden, muss die Blutgruppennomenklatur die Differenzierung zwischen Blutfaktoren und Agglutinogenen berücksichtigen und klar zwischen Phänotypen und Genotypen unterscheidend. In dieser Hinsicht ist die CDE-Nomenklatur der Rh-Hr-Typen, die aus der irrtümlichen Vorstellung einer eindeutigen Entsprechung zwischen Agglutinin und Antikörper entsprang, unzureichend. Schwerwiegende Irrtümer sind in der Vergangenheit aus den CDE-Notierungen hervorgegangen und werden weiter entstehen, solange diese Nomenklatur nicht endgültig ausgemerzt wird.

Auf genetischer Ebene wird betont, dass die vorliegenden Befunde zugunsten der Theorie einer multiplen Allelie der Rh-Hr-Typen und gegen die Crossing-over-Hypothese sprechen. Die neuerdings aufgekommene Hypothese völlig gekoppelter pseudoalleler Gene ist eine Ausflucht, da die Unterscheidung zwischen einem gekoppelten Gen-Satz und einem einheitlichen Gen rein terminologischer Natur ist.

Eine grössere Verbreitung von Kenntnis und Verständnis dieser Prinzipien würde die heute so laute Kontroverse um die Rh-Hr-Nomenklatur zum Schweigen bringen. Die in diesem Referat auseinandergesetzten Gedankengänge sollten deshalb von allen Forschern auf dem Gebiet der Blutgruppen und ihrer Vererbung sorgfältig erwogen werden.

UBER DAS VERHALTEN DER MISCHFARBIGEN IRIS BEI ELTERN UND KINDERN

von

Wolfgang Lehmann und Jürgen Chelius

Bereits im ersten Jahrzehnt nach der Wiederentdeckung der Mendelschen Gesetze im Jahre 1900 hat man sich bemüht, ihre Gültigkeit beim Menschen u. a. durch die Untersuchung der Vererbung der Augenfarbe nachzuweisen (C. u. G. Davenport 1907, Hurst 1908). Man kam zu dem allgemein anerkannten Ergebnis, dass sich die braune Augenfarbe gegenüber der blauen dominant verhält. Durch seine Studien an den Rehobother Bastarden im früheren Deutsch-Südwestafrika erhärtete E. Fischer diese Beobachtungen. Zur Feststellung des Erbganges untersuchte man möglichst rein blau- oder braunäugige Elternpaare und ihre Kinder.

Während man sich also vorwiegend mit dem gegensätzlichen Verhalten der Blau- und Braunäugigkeit im Erbgang beschäftigt hat (Lit. bei Fischer, Fleischhacker, Vogt), fand die Frage, wie die Pigmentverteilung bei Kindern ist, wenn beide Eltern eine mischfarbige Iris aufweisen, die weder rein blau noch rein braun ist, sondern beide Farbkomponenten gemischt enthält, eine geringere Beachtung. Wie wird die Ausfärbung der Iris bei den Kindern solcher Elternpaare beschaffen sein? Wird bei dem einen oder dem anderen Kind stärkere Blau- oder Braunäugigkeit anzutreffen sein, oder wird die Iris bei ihnen ebenso mischfarbig wie bei ihren Eltern sein? Diese Frage ist aber nicht nur von theoretischem, sondern auch von praktischem Interesse im Hinblick z. B. auf den erbbiologischen Vaterschaftsnachweis.

Wir gingen bei unseren Untersuchungen so vor, dass wir unter den Schülern Kieler Schulen die Elternpaare heraussuchten, die eine misch-

farbige Iris hatten. Insgesamt wurden 30 Familien mit 90 Kindern untersucht, wobei nicht ausdrücklich kinderreiche Familien erfasst wurden, obwohl auch einige darunter waren; die Auswahl richtete sich lediglich nach der Mischfarbigkeit der Iris bei den Eltern. Es war natürlich nicht möglich, stets Elternpaare mit völlig gleichartiger Mischfarbigkeit herauszufinden; so liess es sich nicht vermeiden, dass der eine Elter mitunter mehr oder weniger stärker pigmentiert als der andere war. Wir haben mit Absicht zur Bezeichnung der Ausfärbung der Iris bei den untersuchten Personen von der Verwendung der sonst für die Augenfarbenbestimmung üblichen Farbentafel nach Martin-Schultz Abstand genommen, da diese, auch bei Kombination von Farbstufen, zu grob ist und die sehr variable feinere Pigmentverteilung nicht berücksichtigt. Es kam uns gerade darauf an, die feinere Verteilung des mischfarbigen Pigmentes möglichst genau fest zu legen. Dies geschah durch Farbaufnahmen, bzw. durch Farbskizzen, von denen hier nur ein kleiner Teil wiedergegeben werden kann.

Als mischfarbig sahen wir die Iriden an, die blau (grau) sind und gemischt gelbliches, hell- bis mittel-braunes, gelegentlich auch dunkler braunes Pigment enthalten, das sich sehr oft an bevorzugten Stellen, wie in der Innenzone der Iris, in der Iriskrause, bzw. in den krausenahen Abschnitten fand. Es kam aber auch vor, dass sich Pigment in den radiären Strahlen oder als mehr oder weniger grosse Flecken auf der ganzen Oberfläche der Iris zeigte. Das Ergebnis unserer Untersuchungen ist aus der Tabelle 1 zu entnehmen.

Tab. 1 - Pigmentverteilung bei den Kindern mischfarbiger Elternpaare

n	elterngleich	n	heller	n	dunkler
52	57,7 ± 6,8%	15	16,6 ± 9,6%	23	25,5 ± 8,3%

Danach also blieb der grösste Teil der Kinder (52) in dem durch die Eltern angelegten Pigmentbereich. Bei 15 Kindern konnte eine Aufhellung und bei 23 eine Verstärkung gegenüber dem elterlichen Pigment beobachtet werden. Bei der näheren Analyse der Kinder mit hellerer bzw. dunklerer Pigmentierung als die Eltern konnte festgestellt werden: Je heller ein Elter oder beide Eltern waren, desto stärker war in der Regel die Aufhellung der Iriden bei den Kindern. Andererseits waren die Iriden erwartungsgemäss umso dunkler, je dunkler ein Elter oder beide Eltern waren. Dabei fanden sich in beiden Gruppen einige wenige Fälle von rein blauen bzw. rein braunen Augen bei den Kindern, die kurz angeführt werden sollen.

In einer Familie mit vier Kindern hatte 1 Kind (11 Jahre alt) blaue Augen ohne gelbliches oder bräunliches Pigment in der Iris. Der Vater besass eine sehr helle Iris mit nur wenig weissgelblich-bräunlichem Pigment in der Iris-krause. Die Mutter hatte eine mit bräunlichem Pigment angefüllte Innenzone, das über die Iris-krause etwas in die Aussenzone ausstrahlte. Zwei andere Kinder dieser Familie waren stärker als die Eltern pigmentiert, und das 4. Kind nahm eine Zwischenstellung zwischen beiden Eltern ein.

In einer anderen Familie mit drei Kindern hatte der Vater wenig gelblich-braunes Pigment in der Aussenzone und im I. und II. Quadranten der Innenzone der rechten Iris einen massiv braunen Pigmentfleck, der auch über die Krause hinaus bis in die Aussenzone reichte. Bei der Mutter fand sich gelbliches Pigment in dem krausennahen Bereich der Aussenzone. Zwei Kinder hatten die gleiche Pigmentverteilung wie die Eltern, das dritte war blauäugig, ohne gelbliches Pigment.

Der dritte Fall reiner Blauäugigkeit wird nur der Vollständigkeit halber aufgeführt, da das Kind bei der Untersuchung erst fünf Monate alt war, und gelbliches, bzw. bräunliches Pigment noch auftreten kann.

Ueberblickt man die ersten beiden Familien, dann zeigt sich, dass es auf Grund der Pigmentverteilung bei den Kindern durchaus verständlich und erklärlich ist, wenn bei einem Kind kein Pigment aufgetreten ist, zumal der eine Elter nur sehr wenig Pigment besitzt. Die Vererbung der Augenfarbe ist noch nicht restlos geklärt, worauf Fischer hingewiesen hat. Polymerie ist wahrscheinlicher als Monomerie. Auch ist nach Lenz mit geschlechtsgebundenen Anlagen zu rechnen. Es ist aber daran zu denken, dass bei dem Kind anlässlich der Lupenuntersuchung der Iris fein verteiltes Pigment der Beobachtung entgangen ist, das möglicherweise bei einer mikroskopischen Untersuchung der Iris zu sehen gewesen wäre.

Für den dritten Fall gilt natürlich auch das eben Gesagte. Hier ist aber auch noch zu berücksichtigen, dass das Kind bei der Untersuchung fünf Monate alt war. Es ist durchaus möglich, dass bei dem Kind noch gelbliches, bzw. bräunliches Pigment auftreten kann, da nach Vogt und auch nach Waardenburg sowie Weninger die vererbte Augenfarbe oft erst etwa mit dem 8. - 10. Lebensjahr endgültig ausgeprägt ist (das Kind im ersten Fall ist allerdings bereits 11 Jahre alt).

In der Gruppe der Kinder mit dunklerer Pigmentierung als die Eltern fanden sich drei Kinder mit reiner Braunäugigkeit.

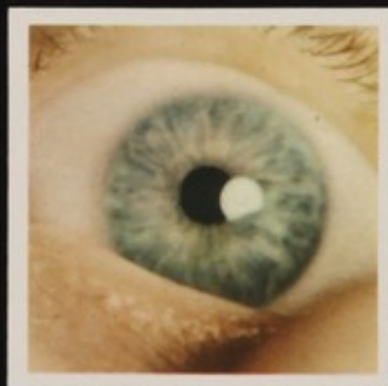
In der einen Familie (Abb. 1) mit nur einem Kind (16 Jahre alt), das völlig braun pigmentierte Iriden hatte, besass der Vater eine dunkelbraune Innenzone. Das Pigment ging in die Aussenzone über, besonders links, verlor sich aber zur Peripherie hin, die blaugrau war. Die Mutter wies in der Innenzone stellenweise bräunliches Pigment auf. Um die Irisrause lag ein Kranz weissgelblichen Pigments, und in der Aussenzone fanden sich noch vereinzelt braune Pigmentflecken.

In der zweiten Familie mit zwei Kindern hatte der Vater in der Innenzone und den krausennahen Bezirken der Aussenzone rötlich-braunes Pigment, das an einigen Stellen dunkler braun war. Von den zwei Kindern besass das eine (9 Jahre alt) erheblich weniger Pigment, und das andere (5 Jahre alt) hatte völlig mittelbraun auspigmentierte Iriden.

In der dritten Familie mit 9 Kindern schliesslich zeigte sich bei dem Vater eine dunkelbraun pigmentierte Innenzone. Auf den Strängen der stark aufgelockerten vorderen Grenzschicht war



Vater



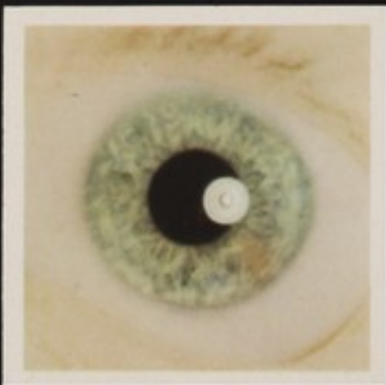
Mutter



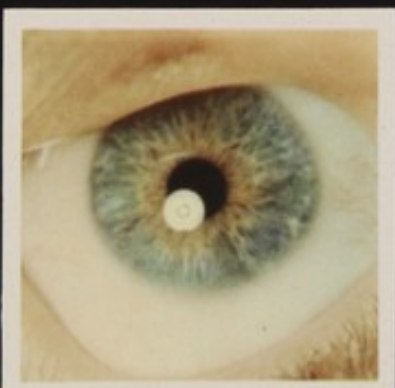
Kind 16 J.



Vater



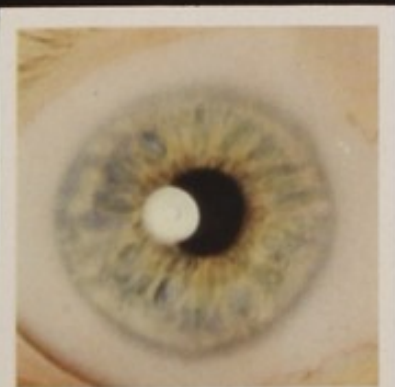
Mutter



1. Kind 15 J.



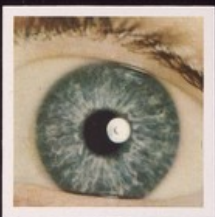
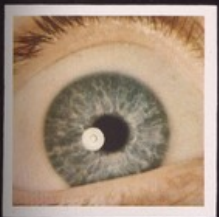
2. Kind 10 J.



3. Kind 8 J.



Vater



Mutter

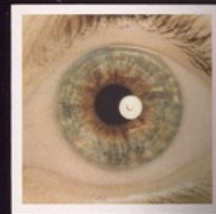
(Das kleinflekkig verteilte Pigment ist bei der Mutter auf dem Bildern schlecht erkennbar)



1. Kind 15 J.



2. Kind 15 J.



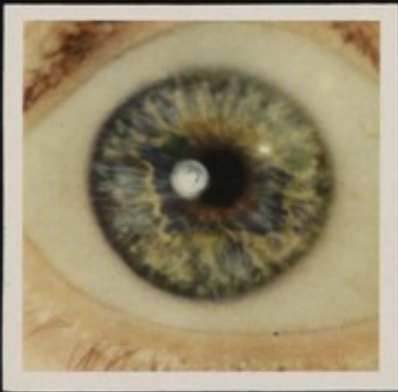
3. Kind 15 J.



4. Kind 10 J.



Vater



Mutter



1. Kind 13 J.

wenig Pigment vorhanden. Bei der Mutter fand sich eine hellbraune Innenzone und gelbbraunes Pigment um die Krause herum. Von den neun Kindern war eines (3 Jahre) in der Innenzone stark dunkelbraun und in der Aussenzone braun pigmentiert. Vier Kinder waren etwa so stark wie die Eltern pigmentiert, drei weitere waren etwas dunkler, und ein weiteres Kind war heller als die Eltern pigmentiert.

Nach unseren Kenntnissen über den Erbgang des dunklen Pigmentes ist durchaus zu erwarten, dass in dieser Gruppe bei einigen Kindern mehr braunes Pigment als bei den Eltern auftritt. Allerdings scheinen aber doch Fälle reiner Braunäugigkeit selten zu sein. Im Allgemeinen bleibt die Pigmentverteilung bei den Kindern im Bereich der Intensität der Pigmentierung der Eltern, bzw. sind die Kinder etwas dunkler.

Im übrigen darf noch darauf hingewiesen werden, dass man auf Grund der Untersuchungen von Jungblut und Metzger an rund 5000 männlichen und weiblichen Schulkindern im Alter von 6 - 14 Jahren teilweise bei den von uns untersuchten mischfarbigen Kindern mit einem Aufhellen der dunkel- und einem Nachdunkeln der hellgemischten Iriden rechnen muss.

Wir lassen nun 3 Beispiele aus unseren Familienbefunden folgen:

5. FAMILIE (Abb. 2)

Vater: rechtes und linkes Auge:

Mittelbreite Innenzone, die ohne deutliche Krause in viele kleine Crypten allseitig übergeht. Die Struktur des gesamten Auges ist im ganzen recht aufgelockert. Pigment findet sich gelblich-braun bis braun besonders in der Innenzone, verstärkt sich in Krausennähe und läuft dann wenig in die Aussenzone über.

Keine Naevi, keine Kontraktionsringe.

Mutter: rechtes und linkes Auge:

Mittelbreite Innenzone, die nach aussen an einigen Stellen in Crypten übergeht. Pigment liegt im rechten Auge, vor allem im I. Quadranten der Innen- und Aussenzone, sonst auch diffus und keinfleckig in allen Teilen der Aussenzone, während die übrige Innenzone pigmentfrei ist. Im linken Auge ist das Pigment ebenfalls vereinzelt fleckförmig über die gesamte Aussenzone verteilt (besonders an der Grenze zwischen II.

und III. Quadr.). Keine Naevi, Kontraktionsringe sind in beiden Augen vorhanden.

1. Kind: 15 Jahre alt; rechtes und linkes Auge:

Schmale Innenzone, die an vielen Stellen, besonders im rechten Auge, in kleine Crypten oder Spalten übergeht. Pigment liegt vor allem in der Innenzone und in Krausennähe der Aussenzone (gelblich-braun). Kontraktionsringe sind vorhanden, keine Naevi.

2. Kind: 10 Jahre alt; rechtes und linkes Auge:

Schmale Innenzone ohne Pigment. Vom Krausenrand liegt weiss-gelbliches Pigment strahlenförmig zur Peripherie. Im linken Auge, IV. Quadrant, liegt ein kleiner Naevus. Kontraktionsringe und Wölfflin'sche Knötchen sind deutlich ausgeprägt. Keine Crypten.

3. Kind: 8 Jahre alt; rechtes und linkes Auge:

Schmale Innenzone, die teilweise mit gelbbraunem Pigment ausgefüllt ist. Die stärkste Pigmentierung, hellbraun, liegt eng um die Krause herum und lockert sich auf in einzelne Fleckchen im weiteren Gebiet der Aussenzone. In der Aussenzone finden sich auch Crypten (besonders rechts im IV. und links im II. Quadranten). Keine Naevi und Kontraktionsringe.

Zusammenfassung

Die Pigmentierung der Kinder liegt im Bereich der elterlichen Anlagen. Die Kontraktionsringe der Mutter finden sich wieder beim ersten und zweiten Kind. Die angelegten Crypten der Eltern finden sich in abgeschwächter Form beim ersten Kind und ausserdem beim dritten Kind.

19. FAMILIE (Abb. 3)

Vater: rechtes und linkes Auge:

Breite Innenzone, die braun auspigmentiert ist und in einige winzige Crypten oder Spalten ausläuft. Von der Krause strahlt gelbliches Pigment in die Peripherie, wo an einigen Stellen wieder dunklere, bräunliche Pigmentflecken zu finden sind. In beiden Augen finden sich winzige Naevi. Keine Kontraktionsringe.

Mutter: rechtes und linkes Auge:

Sehr schmale Innenzone, pigmentfrei. In der Aussenzone finden sich einige gelb-braune

Flecke, dazu im rechten Auge, im III. Quadranten, ein kleiner Naevus. Keine Crypten, Kontraktionsringe sind vorhanden.

1. Kind: 15 Jahre alt; rechtes und linkes Auge:

Mittelbreite Innenzone, bräunlich auspigmentiert. Im Bereich der Krause, besonders im rechten Auge, geringe Cryptenbildung. In der Aussenzone findet sich gelbliches Pigment in mehreren Fleckchen. Im rechten Auge, im I. und III. Quadranten, in Krausennähe je ein Pigmentnaevus. Wölfflin'sche Knötchen sind ausgebildet. Kontraktionsringe sind vorhanden.

2. Kind: 15 Jahre alt; rechtes und linkes Auge:

Schmale Innenzone, die an einzelnen Stellen gelbliches Pigment aufweist. Weiter liegt um die Krause gelbliches Pigment und ebensolches in vereinzelt Fleckchen in der Aussenzone. Keine Naevi, keine Crypten, Kontraktionsringe sind deutlich ausgeprägt.

3. Kind: 11 Jahre alt; rechtes und linkes Auge:

Mittelbreite Innenzone, braun auspigmentiert. Das Pigment tritt im rechten Auge über in die Aussenzone, die auch von mehr gelblichen Pigmentfleckchen durchsetzt ist. Die Aussenzone des linken Auges zeigt mehr gelblich-braunes Pigment. Deutlich Kontraktionsringe.

4. Kind: 10 Jahre alt; rechtes und linkes Auge:

Mittelbreite Innenzone, bräunlich auspigmentiert. In der Aussenzone liegt besonders in Krausennähe gelbliches Pigment. In der Peripherie Wölfflin'sche Knötchen. Keine Naevi, keine Crypten. Kontraktionsringe sind deutlich ausgeprägt.

Zusammenfassung

Die Kinder bleiben im Bereich des elterlichen Pigmentes. Das erste und dritte Kind sind deutliche Vatern, und auch das vierte Kind ähnelt der Pigmentation des Vaters, während das zweite Kind ein Muttertyp ist. Die Kontraktionsringe finden sich gut ausgeprägt bei den Kindern von der Mutter vererbt. Erstes und drittes Kind besitzen ohne elterliche Anlage deutliche Wölfflin'sche Knötchen. Die lockere Struktur des Vaters findet sich verstärkt bei Kind 1 und 3, die beide auch geringe Cryptenbildung zeigen. Naevi finden sich in verstärkter Masse bei Kind 1 und 3.

6. FAMILIE (Abb. 4)

Vater: rechtes und linkes Auge:

Schmale Innenzone, pigmentfrei. Um die Iriskrause liegt in der Aussenzone wenig weissgelbliches Pigment. Im linken Auge ist der II. Quadrant stärker bräunlich pigmentiert. Im rechten Auge liegt im III. Quadranten in der Aussenzone ein kleiner Naevus. Crypten sind in beiden Augen angelegt. Keine Kontraktionsringe.

Mutter: rechtes und linkes Auge:

Breite, stark spaltenförmig aufgelockerte Innenzone. An einigen Stellen Cryptenbildung. In den Innenzonen liegt in den I. und III. Quadranten fleckig bräunliches Pigment. Die Krause selbst ist gelblich pigmentiert und strahlt in die Aussenzone ebensolches Pigment aus. Keine Naevi, aber gut ausgeprägte Kontraktionsringe.

1. Kind: 13 Jahre alt; rechtes und linkes Auge:

Schmale Innenzone, die im linken Auge im II. Quadranten deutlich in Crypten übergeht. Gelbbraunes Pigment ist diffus mit einigen Aussparungen über die ganze Iris verteilt. Keine Naevi. Sehr deutliche Kontraktionsringe.

Zusammenfassung

Das Kind weist eine wesentliche Verstärkung des Pigments auf. Die Kontraktionsringe sind stärker als die der Mutter. Die Crypten der Eltern findet man beim Kind wieder.

Zu unserem Thema liegen im Schrifttum einige ältere Arbeiten von Cox, Frets, Bryn und von Waardenburg vor (die Arbeiten von Cox, Frets und Bryn waren uns im Original nicht zugänglich, zit. nach Waardenburg). Diese Autoren sind anscheinend im grossen und ganzen zu denselben Ergebnissen wie wir gekommen. Ferner hat Vogt Beobachtungen an Kindern von Eltern mit mischfarbiger Iris angestellt. Er erwähnt die Arbeit seines Schülers Bollag (Originalarbeit nicht zugänglich), der 25 Elternpaare mit mischfarbiger Iris und ihre Kinder (Zahl?) untersucht hat. Das Ergebnis, das aus Tabelle 2 zu entnehmen ist, deckt sich, was den Prozentsatz der Kinder mit elterngleicher Iris betrifft, nahezu mit dem unsrigen.

Tab. 2 - Pigmentverteilung bei den Kindern mischfarbigen Eltern

	n	elterngleich	n	heller	n	dunkler
Bollag	?	59,1%	?	8,7%	?	32,2%
Lehmann u. Chelius	52	57,7 ± 6,8%	15	16,6 ± 9,6%	23	25,5 ± 8,3%

Dagegen finden sich Unterschiede in der Häufigkeit in der Gruppe der Kinder mit heller bzw. dunkler Iris, die sich möglicherweise dadurch erklären lassen, dass Bollag die alte Martin'sche Augenfarbentafel zur Klassifizierung seiner Befunde verwandt hat. Reine Braun- bzw. Blauäugigkeit hat Bollag offenbar bei den Kindern nicht beobachtet.

Schliesslich ist noch die jüngst (1953) erschienene Arbeit (nach Abschluss unserer Untersuchungen) von Tillner zu erwähnen, die sich u. a. auch mit Eltern mit mischfarbiger Iris und ihren Kindern befasst. Die Ergebnisse der Verf. entsprechen den unsrigen.

Das Verhalten der Mischfarbigkeit bei Eltern und ihren Kindern lässt sich mit der Annahme der *Polymerie* bei der Vererbung der Augenfarbe vereinbaren. Hierfür spricht bereits die Auszählung der Befunde bezüglich der Pigmentverteilung, wie wir sie bei den Kindern mischfarbiger Eltern gefunden haben. Aber auch die Analyse der Familie im einzelnen, vor allem der mit mehr als zwei Kindern, zeigt, dass wohl grösstenteils die Pigmentverteilung bei den Kindern im elterlichen Bereich bleibt; daneben finden sich jedoch innerhalb der beiden Gruppen mit hellerer, bzw. dunklerer Pigmentierung die verschiedensten Abstufungen, die in allerdings selteneren Fällen offenbar bis zur reinen Blau-, bzw. Braunäugigkeit reichen können. Einige Beispiele wurden oben gebracht. Waardenburg neigt anscheinend gleichfalls zur Annahme einer *Polymerie*, andererseits sieht er die Mischfarbigkeit nicht als Kreuzungsprodukt an und stützt sich dabei auf seine Beobachtungen, die, soweit sie die überwiegende Elterngleichheit der Kinder mischfarbiger Eltern betrifft, den unsrigen gleichen, jedoch schreibt er, dass neben helleren nur ausnahmsweise dunkler pigmentierte Kinder vorkommen. Waardenburg hat allerdings keine genauen Zahlenangaben gemacht.

Immerhin hatten $\frac{1}{4}$ unserer Kinder eine dunklere, und nicht ganz $\frac{1}{5}$ eine hellere Iris neben einigen wenigen mit rein blauer, bzw. rein brauner Iris. Aber auch Waardenburg konnte in zwei Fällen Kinder mit dunkelbrauner Iris beobachten, deren Eltern sehr helle Augen mit geringer Stromapigmentierung aufwiesen; diese Kinder kommen offenbar unseren Extremfällen von Braunäugigkeit nahe.

Wenn auch die Zahl der untersuchten Familien nicht allzu gross ist, so liess sich jedoch die Frage des Verhaltens der Mischfarbigkeit bei Eltern und ihren Kindern recht gut klären, wobei aber die Befunde weniger mit Hilfe von Augenfarbentafeln festgelegt werden sollten, da diese die feinere Pigmentverteilung bei den untersuchten Personen nicht genau genug wiedergibt, als vielmehr durch Farbaufnahmen, bzw. durch Farbskizzen. Die bisherigen Erhebungen lassen sich aber in der Praxis der Vaterschaftsbegutachtung verwerten und gestatten mitunter wichtige Schlussfolgerungen, wobei auch zu fordern ist, dass die Befunde durch Beschreibung der Intensität und der Verteilung etwaigen Pigmentes festgehalten werden sollten.

Angefügt sei noch, dass unsere Untersuchungen auch die Gelegenheit boten, auf typische *Naevi* zu achten. In 15 von den 30 Familien fanden sich *Naevi* bei einem oder beiden Eltern, bzw. nur bei Kindern. Feste Beziehungen zwischen dem Auftreten von *Naevi* bei den Eltern und ihren Kindern liessen sich nicht erkennen. Allerdings ist die Zahl der beobachteten Familien nicht sehr gross, so dass man Endgültiges nicht sagen kann. Nach der allgemeinen Erfahrung scheinen aber tatsächlich keine festen Beziehungen zwischen dem Auftreten von *Naevi* in der Iris bei Eltern und Kindern zu bestehen. Von Interesse wäre die Nachprüfung der Frage, ob eine Korrelation zwischen *Naevi* in der Iris und am Körper derselben Person vorhanden ist.

Zusammenfassung

Untersuchungen über das Verhalten der mischfarbigen Iris bei 30 Elternpaaren mit insgesamt 90 Kindern hatte zum Ergebnis, dass der grösste Teil der Kinder (57,7%) eine etwa ebenso mischfarbige Iris wie die Eltern aufwiesen. 16,6% der Kinder hatten hellere und 25,5% dunklere Iriden. Es zeigte sich, dass, je heller ein Elter oder beide Eltern waren, desto stärker in der Regel die Aufhellung der Iriden bei den Kindern war. Andererseits fanden sich erwartungsgemäss umso dunklere Iriden bei den Kindern, je dunkler ein Elter oder beide Eltern waren. Ausserdem konnten in einigen wenigen Fällen Kinder mit rein blauen, bzw. rein braunen Augen beobachtet werden, die besprochen wurden. Die Analyse der Befunde hinsichtlich

der Pigmentverteilung in den untersuchten Familien, die ergab, dass die verschiedensten Abstufungen der Pigmentintensität bis zur (allerdings selteneren) reinen Blau-, bzw. Braunäugigkeit bei den Kindern vorkommen, lässt sich mit der Annahme polymerer Faktoren bei der Vererbung der Augenfarbe vereinbaren.

Auf die Verwertbarkeit der vorgelegten Erhebungen für die Praxis der erbbiologischen Vaterschaftsbegutachtung wurde hingewiesen. Soweit die verhältnismässig kleine Zahl von Familien, in denen bei den Eltern und ihren Kindern das Auftreten von Naevi in der Iris beobachtet wurde, einen Schluss gestattet, scheinen keine festen Beziehungen zwischen Naevi bei Eltern und Kindern zu bestehen.

Schrifttum

- BOLLAG, L.: zit. nach VOGT.
 BRYN, H.: zit. nach WAARDENBURG.
 CHELIUS, J.: Ueber die Vererbung des Pigmentes von mischfarbigen Iriden unter weiterer Berücksichtigung der Strukturvererbung von Crypten und Kontraktionsringen. Inaug. Diss. Kiel 1954.
 COX, W. H.: zit. nach WAARDENBURG.
 DAVENPORT, C. u. G. Science (N.J.): 26 (1907).
 FISCHER, E.: Sitzgsber. physik.-med. Ges. Würzburg 1912.
 — Die gesunden körperlichen Erbanlagen des Menschen. in Baur-Fischer-Lenz: Menschliche Erblehre, IV. Aufl. München 1936.
 FLEISCHHACKER, H.: Z. menschl. Vererb. u. Konstit. lehre 19, 643 (1936).
 FRETZ, G. P. zit. nach WAARDENBURG.
 HURST, C. C.: Proc. roy. Soc. London 80, 85 (1908).
 JUNGBLUT, G.: Untersuchungen über die Haar-, Augen- und Hautfarbe bei männlichen Strassburger Schulkindern. Inaug. Diss. Kiel 1952.
 METZGER, H.: Untersuchungen über die Haar-, Augen- und Hautfarbe bei weiblichen Strassburger Schulkindern. Inaug. Diss. Erlangen 1945.
 LENZ, F.: Arch. Rassenbiol. 13, 289 (1921).
 TILLNER, H.: Homo 5, 65 (1953).
 VOGT, A.: Erbbiologie und Erbpathologie des Auges in JUST, G.: Handb. Erbbiol. d. Menschen. Bd. III Berlin 1940.
 WAARDENBURG, P. J.: Das menschliche Auge und seine Erbanlagen. Den Haag 1932.
 WENINGER, J.: Die anthropologischen Methoden der menschlichen Erbforschung in JUST, G.: Handb. Erbbiol. d. Menschen. Bd. II Berlin 1940.

Riassunto

L'esame di un gruppo di 30 genitori con colore misto dell'iride (blu-grigio; bruno chiaro, o bruno medio, raramente bruno scuro) e dei loro 90 figli ha dimostrato che l'iride della maggioranza dei figli esaminati (57,7%) ha il medesimo colore misto dei genitori. Più chiaro è il colore dell'iride di un genitore o di entrambi i genitori e più chiara risultò l'iride dei figli, e viceversa. In pochi casi il colore dell'iride dei figli era blu puro o bruno puro; questi casi vengono esaminati. L'analisi delle famiglie in cui furono riscontrate tutte le diverse sfumature nella distribuzione del pigmento si accorda con la teoria della polimeria dell'eredità del colore degli occhi, oggi accettata dalla maggioranza dei genetisti.

Résumé

L'examen d'une groupe de 30 parents avec une couleur mêlée (bleue - grise - jaune - brune claire ou brune moyenne, occasional brune foncée) de l'iris et de leurs 90 enfants a montré que l'iris de la plupart des enfants examinés (57,7%) a la même couleur mêlée comme les parents. 16,6% des enfants possèdent une iris plus claire et 25,5% ont une iris plus foncée que les parents. Le plus claire est l'iris d'un parent ou des deux parents, le plus claire apparut l'iris des enfants. Le contraire se trouva aussi. Dans quelques peu de cas la couleur de l'iris des enfants était bleue nette ou brune nette. Ces cas ont été démontrés. L'analyse des familles dans lesquelles on rencontra toutes les nuances diverses de la distribution du pigment est d'accord avec la théorie du polymérisme de l'hérédité de la couleur des yeux qui est maintenant acceptée par la plupart des génétistes.

Summary

Investigations of 30 parents with mixed eye-colour (blue - gray - brighten - brown or middle brown, occasional darker brown) and of their 90 children are reported. The iris-colour for the most part of the children (57,7%) was found likewise mixed coloured as the iris of the parents. 16,6% of the children had a more brighten and 25,5% a darker iris-colour than the parents. The brighten eye-coloured one or both parents were, the brighten was as a rule the iris of the children. But also the contrary has been found. In some few cases the children had pure blue or pure brown eyes. These rare cases were discussed. The analysis of the investigated families concerning the distribution of pigment showed the various gradation of pigment intensity in the children. This result of our study agrees with the assumption of multiple genes in the heredity of eye-colour which is now accepted by most geneticists.

DIE BEDEUTUNG VON X-CHROMOSOMALEN GENEN FÜR DIE NORMALE FUNKTION DES MENSCHLICHEN ORGANISMUS

von

Dr. P. Joannes Waardenburg

Doz. f. Anthropogenetik Univ. Leiden

Mendel hat sich damals in vorseherischem Blick schon überlegt ob nicht vielleicht die Geschlechtsvererbung in gleicher Weise stattfindet wie die in seinen Versuchen von ihm studierten Merkmale. Er hat darüber in einem Brief an Nägeli geschrieben, der 1905 von Correns erneut veröffentlicht wurde. Es blieb nun Correns vorbehalten, das im Jahre 1907 an der Kreuzung von Zaurrüben (*Bryonia dioica* x *B. alba monoica*) einwandfrei nachzuweisen.

Weiterhin hat Mendel seinerzeit unmöglich vorahnen können, dass die von ihm gefundenen Zahlenverhältnisse bei der Bastardierung ihre völlige Bestätigung und Erklärung erhalten würden von seiten der Chromosomenlehre. Als Mendel 1865 und 1869 die prinzipiell-wichtigen Veröffentlichungen über seine Kreuzungsergebnisse schrieb, kannte die biologische Wissenschaft die Chromosomen noch nicht, da sie erst 1873 von Schneider entdeckt wurden und 1888 von Waldeyer diesen Namen erhielten. Obwohl wir jetzt wissen, dass schon vorher gelegentlich im Mikroskop Gebilde gesehen waren, die man jetzt für Chromosomen ansieht, hat Correns als erster im Jahre 1902 festgestellt, dass die Chromosomen die Träger der mendelnden Gene sind und hat Mac Clung im selben Jahre die Geschlechtschromosomen entdeckt. Schliesslich hat Boveri 1903 seinen erstaunten Zuhörern eindrucksvoll klargemacht, dass Mendelspaltung und Reduktionsteilung zwei Seiten derselben Sache sind und hat logischerweise angenommen, dass sich in einem Chromosom eine Anzahl von Genen befinden müsse, worauf dann später die Morgansche Schule weitergebaut hat.

Obwohl Mendel somit höchstens nachher etwas über Kernstäbchen gelesen hat, dabei aber die chromosomale Erklärung seiner Befunde nicht gekannt hat, scheint es mir dennoch angebracht, gerade wegen der auf diesem Wege erhaltenen Förderung unserer Einsicht, mit einem kurzen Beitrag über den wahrscheinlichen Inhalt des menschlichen X-Chromosoms, den Begründer unserer exakten Vererbungslehre und damit auch der sich daran anschliessenden Anthropogenetik dankbar zu ehren.

Ich verzichte darauf, eine geschichtliche Darstellung zu schreiben über die Entdeckung der menschlichen Geschlechtschromosomen. Es möge genügen, als ersten den Namen von Winiwarter (1912) zu nennen, der in den Spermatogonien und in den Sertolischen Zellen die diploide Zahl 48 ($= 2n$) als typisch für den Menschen fand. Im Jahre 1923 stellte Painter bei Weissen und bei Negeren einen X-Y Mechanismus fest (Lygaeus-Typus). Diese beiden Tatsachen sind von einer Reihe von anderen Forschern (v. Winiwarter und Oguma 1926, Kemp 1929 und 1930, Evans und Svezzy 1929, Shiwago und Andres 1932, Minouchi und Ota 1934, Andres und Navashin 1936, King und Beans 1936, Koller 1937, Shiwago 1938, Schwartz 1938, La Cour 1944, Hsu 1952, Sachs 1954) der Hauptsache nach bestätigt. Für diese Untersuchungen wurden Explantate, Gewebekulturen (Milz, Leber, Herz), Fibroblasten, embryonale Gewebe (Haut und Medullarröhre als ektodermale; Haut-, Darm- und Lungengewebe als mesodermale, Darm- und Lungengewebe als entodermale Gewebe), sowie Promegaloblasten aus dem Sternumpunktat

benutzt. Natürlich wurden auch mehrmals andere Zahlen und zuweilen erhebliche Abweichungen der Zahl 48 gefunden, aber diese kam doch am meisten vor.

Da vom eventuellen Inhalt des Y-Chromosoms nur sehr wenig bekannt ist und die Haldanesche Auffassung (1936) von partieller Geschlechtsgebundenheit und Austausch von Genen des homologen Teils des X- und des Y-Chromosoms in concreto viel Kritik erlitten hat und ihrer Basis beraubt wurde durch den Sachsschen Befund, dass es überhaupt keine Ueberkreuzung zwischen den menschlichen Geschlechtschromosomen gebe, möchte ich mich in diesem Beitrag nur auf den Inhalt des X-Chromosoms beschränken. Ich fühle mich auch deswegen dazu angeregt, weil vom Inhalt des X-Chromosoms bei keinem Vertebraten und speziell bei keinem Vogel oder Säugetier soviel bekannt wurde wie beim Menschen.

Wir dürfen jetzt als gesichert annehmen, dass das X-Chromosom Gene enthält, die wichtig sind für den normalen Aufbau der Haut, inklusiv Haare, Nägel, Schweiss- und anderen Drüsen, des Auges, des Zentralnervensystems, der Muskeln, des Skeletts, der Zähne, des Blutes, der Sinnesempfindung und der geistigen Entwicklung. Das darf man aus der Tatsache deduzieren, dass die abweichenden Allelen der bezüglichen normalen Gene Störungen in den genannten Organen und Geweben verursachen.

Auch aus direkten Befunden hat man vermutet, dass Gene für die normale Entwicklung im X-Chromosom enthalten sind, z.B. für das allgemeine Körperwachstum (Brues 1950), für einen bestimmten Typus der braunen Irisfarbe (Lenz 1921, Winge 1922), für einen Typus der Irisstruktur (Brues 1950), für einen Typus der Fingermuster (Walker 1941). Diese vier Merkmalsbefunde bedürfen jedoch noch neuer grundlegender Nachforschung, ehe man sie für gesichert ansehen darf.

Ich möchte jetzt bei den verschiedenen klinischen Fachwissenschaften zu Rate gehen und prüfen, welche Abweichungen ihre Vertreter X-chromosomalen Genen zuschreiben.

Dermatologie und Odontologie

Was die Haut anbelangt, so wurden eine angeborene *Hypotrichosis* mit *Missbildung* der

Nägel und *Zähne* beschrieben, die im Falle E. Fischer (1910) dominant war, sodass 5 Frauen neben 3 Männern und eine Person unbekannten Geschlechts durch 3 Generationen befallen waren, während eine ähnliche *Hypotrichosis*, wobei die Zähne rudimentär waren und die Schweissdrüsen fehlten von Löwy und Wechselmann (1911) einen rezessiven Charakter trug. In einer schon von Ch. Darwin (1875) erwähnten und von Thadani 1921 und 1934 näher beschriebenen Hindufamilie bei Hyderabad waren *Hypotrichosis*, *Anhydrosis* und *Anodontia* vorhanden. Diese Kombination traf man bei 7 Männern und 3 Frauen, sowie bei einer Frau in leichtem Grad durch 5 Generationen, also fakultativ-dominant an. Dieses Syndrom ist auch unter einem weniger geeigneten Namen als angeborene (anhydrotische) *ectodermale Dysplasie* bekannt. Die Haupthaare bleiben lanugo-artig, Brauen und Zilien können ganz fehlen, die Schweissdrüsen ebenso, sodass die Haut sehr trocken ist; es können sogar die Tränen-drüsen und die Brustdrüsen fehlen, wobei eine Sattel- und Stinknase mit rudimentären Schleimhautdrüsen (Ozaena) oder ein kleiner Unterkiefer das Bild kompletieren können. Die Konduktorinnen können Teilerscheinungen oder leichte Symptome aufweisen, sodass dieses X-chromosomale Syndrom dominant (D), fakultativ dominant (f.D), intermediär (I) oder rezessiv (R) vererbt werden kann (mehrere Stammbäume).

Bei der Erwähnung weiterer Erbabweichungen werde ich die soeben angegebenen Symbole kurzweilshalber benutzen. Die Hautleiden sind hiermit nicht erschöpft. Wir kennen noch eine wiederholt beschriebene, nicht angeborene *Ichthyosis vulgaris* (R), die Männer periodisch belästigt. Als Unikum haben Turpin et al. (1945) eine derartige Ichthyosis mit lokalen Abweichungen des Augenhintergrundes (Pigmentaplasie und rundliche zerstreute ungleich gefärbte Herdchen) beschrieben. Auch gibt es eine *Keratosis follicularis spinulosa decalvans* (Rochat-Laméris 1905, 1906, Siemens 1925, Falls 1954) mit stacheligen Hautverhornungen, verdickten Handpalmen und Fussohlen, Haar-ausfall am Kopfe und an den Wimpern, Blepharitis, Trichiasis und Dystrophie der Hornhaut, welche drei letzten Symptome bei den

Ueberträgerinnen fehlen (I). Zudem haben Mendes da Costa und Van der Valk (1908) eine Familie beschrieben, die 1937 von Carol und Kooy ergänzt wurde, wo angeborene Hypotrichosis mit Nagelanomalien und mit einer Art von *Pemphigus* und *Epidermolysis bullosa dystrophica* und ausserdem mit *Dys-* und *Mikro-*kranie sowie *Debilitas mentis* (R) vereinigt waren.

Als gesonderte Hautabweichungen kennen wir noch die Neigung zur Ausbildung von *Cylindromata* (Schmidt-Bäumler 1931) (D), und diejenige zur Bildung von *Cysten der Talgdrüsen* (Glandulae sebaceae). Und als gesonderte Zahnabweichungen gibt es die *Aplasie der medialen Incisivi* (Huskins) (f.D oder I) und die *Schmelzhypoplasie* (mehrere Stammbäume) (I).

Wenn wir alles auszählen, kommen wir im Ganzen auf 10 verschiedene Gene, wobei ich angenommen habe, dass die verschiedenen Typen und Erbmodi der «ectodermalen Dysplasie» auf ein und demselben Gen beruhen, was vielleicht nicht der Fall ist. Dem steht gegenüber, dass X-chromosomaler Erbgang bei den Cylindromen und bei den Talgdrüsenzysten (Sedgwick 1863) noch durch Vermehrung von Fällen gesichert werden soll.

Jedenfalls geht aus allem hervor, dass derartige Gene mitbestimmen, ob man die Nahrung feinkauen und dadurch gut auskosten und verdauen kann, ob man in der Hitze gehörig schwitzen und Freude im Sonnenbad erleben kann, zuweilen auch, ob man genügend riechen oder ein Kind mit Brustmilch nähren kann, ob man ein abscheuerweckendes Vorkommen hat und sich dadurch minderwertig fühlt.

Ophthalmologie

Wenden wir uns nun zum Auge, so kann man eine ganze Reihe von Merkmalen oder Merkmalskomplexen nennen, die von Genen im X-Chromosom bedingt sind. Ich werde sie tabellarisch veranschaulichen:

1. eine grosse Hornhaut (*Megalocornea*) (R)
2. ein angeborener *Cataract* (Stieren 1907) (R)
3. eine andere Form angeborenen *Cataracts*, bei 2 Personen mit Heterochromie der Iris verbunden (Halbertsma 1934) (f. I)
4. eine Form angeborenen *Cataracts* von variablem Typus (Seefelder 1938) (f.D)

5. eine *Ophthalmoplegia externa* mit *Ptoxis*, *Myopia* und zentralen Fundusabweichungen, *Dyscorie* (Form-, Grösse- und Lageabweichungen der Pupille), *Reflex-* und *anderen neurologischen Störungen* (I). Die Konduktorinnen sind durch fehlende Sehnenreflexe erkennbar (Salleras et al. 1950).
6. *Albinismus oculi* ohne Allgemeinerscheinungen (I). Konduktorinnen an einer Durchleuchtbarkeit der Iris zu erkennen.
7. *Microphthalmus* (R)
8. *Microphthalmus* mit *fakultativer Debilitas mentis* (R). (Ash 1922, Fraser Roberts 1937, Sjögren 1949)
9. *Hypoplasie des Irisstromas* mit *Sekundärglaukom* (R)
10. Nicht komplizierte *Myopie* (R)
11. *Progressive Myopie* mit *stationärer Hemeralopie* (R)
12. *Dystrophia retinae pigmentosa c. Myopia* (Usher) (I)
13. Eine Art von *Dystrophia retinae s. chorioretinae pigmentosa* (R, I oder f.D)
14. *Dystrophia chorioretinalis atypica* (Pöllot) (I)
15. *Ablatio retinae atypica cystica* (Sorsby et al 1951, Jaeger 1953) (R)
16. *Ablatio retinae typica* (Aruga 1950) (R)
17. *Hypoplasia maculae luteae* (foveae centralis), die viel später in Dystrophie übergeht (Waardenburg 1932) (R)
18. *Dystrophia maculae luteae* (foveae centralis) (Halbertsma) (R)
19. *Chorioideremia* (= *dystrophia chorioideae progressiva*) (I)
20. *Pseudoglioma totale* (*Dysplasia retinae*) und *partiale* (*ablatio retinae falciformis*) (mehrere Stammbäume) (R)
Partielle Farbenfehlsichtigkeiten, wie
21. *Protanopie* bzw. *Protanomalie*, die Polyallele sind.
22. *Deutanopie*, bzw. *Deutanomalie*, die ebenfalls Polyallele sind.
23. *Tritanomalie* (?)

Überblicken wir das Ganze, dann sehen wir, wie X-chromosomale Gene die unterschiedlichsten Eigenschaften des Auges mitbedingen. Ob ein Auge normal mit guter Differenzierung der Fovea auswachsen wird, ob es sich normal pigmentieren und bewegen wird, ob die Linse

klar bleibt oder getrübt wird, wie die Beschaffenheit der Hornhaut, der Pupille und der Iris sein wird, ob das Farbenempfinden und die Adaptation oder die Refraktion normal oder gestört sein werden, ob trophische Störungen auftreten werden, das ist alles von diesen Genen mitabhängig. Und besonders sind es noch alle möglichen Eigenschaften des eigentlichen, in der Netzhaut gelegenen Sehorgans, sowie des Blut zuführenden Gefäßhautgewebes, die auch von X-chromosomalen Genen gesteuert werden. Endlich gibt es noch früh einwirkende Gene, die entscheiden, ob die Netzhaut mit Glaskörper bzw. das ganze Auge entwicklungsfähig ist oder nicht und ob das Wachstum von einzelnen Geweben gefördert oder gehemmt wird.

Neurologie und Psychiatrie

Auch hier wissen wir aus den Störungen, dass X-chromosomale Gene zu den Vorbedingungen gehören, welche eine normale Funktion des Zentralnervensystems und des Muskelapparates, der vorläufig hier untergebracht wird, gewährleisten. Denn sonst würden nicht die folgenden X-chromosomalen Abweichungen entstehen können:

1. die neurale *Muskeldystrophie* (peroneale Form, Herringham 1889) (R)
2. die *spastische Spinalparalyse* und infantile diffuse Hirnsklerose (Scholz 1925) (R, f. D)
3. die *spastische Diplegie* (Wolff 1925) (R oder I)
4. die *periodische Paralyse* (M. Y. Khan 1935) (R). 9 Männer in 4 Generationen
5. der *manifeste extraoculare Nystagmus* (R oder f.D)
6. der *latente Nystagmus* (R)
7. die *Myopathie*, wie die *Dystrophia musculorum progressiva* (Beckengürteltypus) (R oder f.D) und
8. die *Dystrophia musculorum progressiva* mit *Debilitas mentis* (Sillevius Smitt-Wisse Smit, Hanhart)
9. der *Hydrocephalus* (Fanconi 1934, Bickers et al. 1949) (R)
10. die *Degeneratio axialis extracorticalis* (Pelizaeus-Merzbacher) (R, f.D)

Eigentlich gehört hierher auch die schon beim Auge genannte Ophthalmoplegie mit neurologischen Begleiterscheinungen.

Dass auch das normale Geistesleben von X-chromosomalen Genen mitabhängig ist, darf man erstens deswegen vermuten, dass man bestimmte Typen von einfacher *Debilitas mentis* darauf zurückführt (A. J. Rosanoff 1931) (R), zweitens dass es eine bestimmte Form von *Imbecillität* durch mehrere Generationen, nur bei Männern gibt (Martin und Bell 1943) (R oder f. I) und dass auch eine weitere Form, die mit leichter Muskelatrophie verbunden war (Allan et al 1944) (R), besteht. Drittens geht es aus denjenigen Fällen hervor, wo die psychische Störung Unterteil eines Syndroms war, wie bei dem dermatologischen Syndrom von Mendes da Costa oder wie bei gewissen Typen von Microphthalmus und von progressiver Muskeldystrophie.

Orthopaedie und Chirurgie

Auf diesem Gebiete gibt es:

1. eine Form von *Dysostosis multiplex* oder Gargyolismus ohne Hornhautdystrophie (Nja 1946)
2. eine *Osteochondrodystrophia*, dem Typus Morquio ähnlich (Jacobsen 1939) mit *Zwergwuchs*, *Kyphose* und *Exostosen*.
3. ein Typus von *Poly*-, *Syn*- und *Brachydactylie* der Hände und Füße zusammen mit einer verkürzten *Lingua lobata*, die hyperplastische Papillen zeigte, mit einem *tief-exkavierten Palatum*, einer *eckigen Abbiegung des Processus alveolaris des Unterkiefers* mit *überzähligen Nähten des Occiputs*, *Oboesitas* und *Muskelhypotonie*, sowie *fakultativer Hasenscharte* und *Wolfsrachen* (Mohr 1941). Der Autor denkt hier an ein subletales Gen, das früh in die embryonale Entwicklung eingreift und 3 Brüderchen des befallenen Knaben jung sterben liess.

Haematologie und innere Medizin

Am längsten bekannt ist die *Haemophilie* (R, f.I). Auch der Untertypus: Christmas disease scheint X-chromosomal übertragen zu werden.

Eine zweite Abweichung ist die *Hypochrome microcytäre Anaemie* mit Spleno-, event. Hepatomegalie (I) (Rundles und Falls 1946). Kürzlich hat Forssman (1955) in Schweden zwei Typen

von *Diabetes insipidus* beschrieben. Der eine war auf Pituitrin ansprechend (R. oder f. I.), der andere war es nicht und gehörte zum nephrogenen Typus (R.).

Zählt man alle hier genannten Gene zusammen, dann kommt man auf 55 im X-Chromosom liegende Gene. Wir dürfen nicht sagen, dass ihr Vorkommen immer einwandfrei nachgewiesen wurde. Es gibt von gewissen Abweichungen noch zu wenige Beispiele oder zu kurze Stammbäume. Auch gibt es eine Anzahl von Erbkrankheiten, wo in der Tat nur männliche Personen befallen waren, wo aber alle Befallenen unverheiratet blieben. Das gilt z.B. für die spastische Diplegie, für die von Allen et al. beschriebene Idiotie, für die Pelizaeus-Merzbachersche Krankheit, für das Syndrom von Mendes da Costa, für den Microphthalmus von Ash-Fraser Roberts, für die Katarakte von Stieren sowie Halbertsma, für die Dysostosis multiplex von Njå und für die Hand- bzw. Zungenabweichungen von Mohr. Auch trifft es zu für die hypochrome microcytische Anämie, wo jedoch X-chromosomale Uebertragung sehr wahrscheinlich wird, da die Konduktorinnen an intermediären Symptomen erkennbar sind. Bei den anderen genannten Abweichungen kann man die Möglichkeit geschlechtsbegrenzter autosomaler Vererbung nicht ausschließen, obwohl sie nicht wahrscheinlich ist. Zu den bekannten Genen kommen noch die wahrscheinlich auch beim Menschen eine Rolle spielenden letalen Gene, die vielleicht einen Teil der vor- und nachgeburtlichen Knabenübersterblichkeit erklären können.

Was beim Menschen besonders auffällt, ist die Tatsache, dass die überwiegende Mehrzahl der bekannt gewordenen X-chromosomalen

Fehler ektodermaler Art ist. Die frühere Auffassung, dass sie nur ektodermal seien ist unrichtig. Es gibt zweifelsohne rein mesodermale Anomalien wie die Chorioideremie, die Dystrophie des Irisstromas, die Myopathien, die Skelett- und Blutstörungen.

Das Mesoderm beteiligt sich ebenfalls an gewissen Zahnanomalien und an der Megalocornea.

Vergleicht man dasjenige, was beim Menschen bekannt wurde mit X-chromosomalen Erbfehlern bei Tieren, dann wird man einmal betroffen vom Parallelismus in gewissen Fällen, z.B. vererbt sich die Haemophilie auch beim Hunde X-chromosomal (beim Schwein nicht) und gibt es X-chromosomale Hypotrichosis mit Anodontie und Begleiterscheinungen auch beim Rind und Nacktheit (Federlosigkeit) beim Hühnchen, aber andererseits sieht man den Vorsprung, den unsere Kenntnis beim Menschen hat. So fand ich bei Hühnern 5 normale und 5 pathologische X-chromosomal übertragene Merkmale, beim Truthahn 2, beim Melopsittacus 1, bei der Taube 3 oder 4 (Farbmerkmale), beim Kanarienvogel 2 (Farbmerkmale), bei der Maus 5, bei der Katze 1, beim Hund 1, beim Rind 3 Merkmale, die man X-chromosomalen Genen zuschreibt.

Nicht nur ist unsere Kenntnis beim Menschen also derjenigen bei Tieren weit voraus, sondern wir haben dort auch bezüglich des X-Chromosoms, in Gegensatz zu den anderen Chromosomen, über deren Inhalt wir noch nahezu nichts wissen, sichere Beweise von Koppelung von Farbensinnstörung einerseits mit Nystagmus, oder mit Hemeralopie, oder mit Haemophilie andererseits und ebenfalls von Ueberkreuzung zwischen beiden X-Chromosomen bei Konduktorinnen in Händen.

Nachtrag

Nach der Einlieferung gieses Aufsatzes erschien noch ein Beitrag von Sataloff et al. (Am. J. of Hum. Gen.) über eine mutmässig am X-Chromosom gebundene (7 Männer in 3 Generationen) angeborene neurogen bedingte Taubheit.

Riassunto

Dopo qualche considerazione iniziale intorno a Mendel, alla citogenetica e alla scoperta dei cromosomi dell'uomo l'A. riferisce le attuali conoscenze intorno ai geni contenuti nell'X-cromosoma umano ed al loro significato per la salute e per il benessere dell'uomo. La nostra conoscenza a questo riguardo è molto più cospicua che a proposito dell'X-cromosoma nelle altre specie.

Résumé

Après quelques remarques sur Mendel, la cytogénétique et la découverte des chromosomes humains l'auteur donne des détails sur les gènes de l'X-chromosome humain et de leur signification pour la santé et le bien-être de l'homme. Notre connaissance sur ce point est beaucoup plus grande que chez l'X-chromosome d'autres espèces.

Summary

After some introductory notes on Mendel, on cytogenetics and on the detection of human chromosomes, the author reports our present knowledge about the gene contents of the human X-chromosome and its significance for human health and welfare. It exceeds for a great deal our knowledge of the X-chromosome of other species.

Zusammenfassung

Uebersicht über den überwiegend gesicherten, teils vermuteten Inhalt des menschlichen X-Chromosoms. Eshandelt sich um mehr als 50 Gene ohne letale Gene in Rechnung zu bringen. Diese Gene sind wichtig für den normalen Aufbau und die Funktion des Zentralnervensystems, der Sinnesorgane (Auge, Gehör), der Haut bz.w. Hautgebilde, Zähne, Muskeln, des Skeletts, des Blutes und der geistigen Entwicklung. Bei keinem Vertebraten ist diesbezüglich soviel bekannt wie beim Menschen.

DETERMINATION OF THE ZYGOSITY OF THE LYON QUINTUPLETS BORN IN 1896

by

Norma Ford Walker

Associate Professor of Human Genetics

Few sets of quintuplets have been preserved and stored in medical museums and one of these rare sets is the Lyon quintuplets which are the property of the Armed Forces Institute of Pathology, Washington, U. S. A.

The quintuplets were born on April 29, 1896, to Mrs. Elizabeth Lyon, wife of Oscar Lyon, a tobacco farmer living near Mayfield, Kentucky, U. S. A. The birth was attended by Dr. S. J. Mathews and the case reported by Hibbs (1896) and Bernheim (1904). In these reports no comment is made regarding the zygosity of the set and since the infants were all boys and attached to an afterbirth of "five placentae grown together" the question is raised as to whether they were a monozygotic, dizygotic or polyzygotic set.

The question of zygosity is one of academic interest. Up to the present some 53 cases of quintuplet births have been documented for which the sex of the infants has also been reported (MacArthur and Ford 1937, Walker 1950, Lawrence and Pauli 1951, Gedda and Sibilio 1952, Digby 1954). Twenty-one of these sets were composed of like-sexed infants (11 cases of 5 females, 10 cases of 5 males). The Waddington quintuplets born in 1786 (Walker 1950), the Dionne quintuplets (MacArthur and Ford 1937) and a set analyzed by Hamblen, Baker and Derieux (1937) have each been shown to be one-egg sets. In the case of quintuplet sets derived from two or three ova, the question has been asked whether more than one ovum is likely to give rise to "identical members". The prediction has been made that such twinning would probably occur in only one of the zygotes, not in

two zygotes of the same set. Yet contrary to prediction is the case described by Lawrence and Pauli (1951) of quintuplets having two placentae, each with a single chorion. One placenta had three amnia, the other two. The authors conclude therefore, that the set consisted of monozygotic triplet girls and monozygotic twin boys. Such a conclusion is justified since a single chorion is indicative of monozygotic twinning, although multiple choria may belong to either monozygotic or polyzygotic sets (Walker 1952).

Gedda and Sibilio (1952) describe a case for which a trizygotic origin is suggested, the set being composed of both monozygotic twin girls and monozygotic twin boys, as well as another girl as the fifth member.

Birth and placenta of the Lyon quintuplets

The Lyon quintuplets were born at the eighth pregnancy of a 39 year old white mother and 47 year old white father. Mrs. Lyon's birthplace was Warren County, Kentucky; Mr. Lyon's in Logan County, Kentucky. They were married in 1874. Their other children were: a son (Dec. 7, 1875), a son (Nov. 15, 1878), a son (Dec. 15, 1881), a daughter (March 24, 1884), a son (Jan. 16, 1887), a daughter (Dec. 2, 1890, who died Dec. 24, 1892) and a son (Dec. 5, 1893). When the quintuplets were born in 1896, the oldest child was over 20 years of age, the youngest $2\frac{1}{2}$ years.

The Lyon quintuplets were delivered within an hour, following each other at intervals of 10-20 minutes. All were footling births, except

the second infant which was cephalic. The weights in order of birth were 4, $4\frac{1}{4}$, $4\frac{1}{4}$, $4\frac{1}{4}$ and 5 pounds. The infants were normal and healthy. Four days after birth they were baptised and named Mathew, Mark, Luke, John and Paul. To be photographed in their christening robes they were taken out into the yard where they were "exposed to the cold air". The following day the first quintuplet died, a week later a second one, and by the end of ten days the last of the set. Dates of death were:

Died May 4, 1896, having lived 4 days, 17 hours.

Died May 11, 1896, having lived 11 days, 8 hours.

Died May 12, 1896, having lived 13 days, 2 hours.

Died May 13, 1896, having lived 13 days, 18 hours.

Died May 14, 1896, having lived 14 days, 2 hours.

Quintuplet births have always excited curiosity within their local communities. So great was the curiosity about the Lyon case that the parents were afraid to bury the children. The bodies were embalmed, later mummified, and kept by the parents until 1916 when they were deposited in the Army Medical Museum. Although the placenta was kept for many years by Mrs. Lyon, unfortunately it was not received by the museum. Mrs. Lyon died December 29, 1941, aged 84 years.

The restoration of the mummified quintuplets

In 1950 through the kind co-operation of Colonel De Coursey, director of the Institute of Pathology, and his staff, the mummified quintuplets were restored and softened for genetical study. Dr. R. A. Sloan, curator, and Mr. T. N. Haviland directed the reclaiming of these dried specimens, making use of the techniques of Van Cleave and Ross (1947) and Wilder (1904). Our indebtedness to these colleagues and to Dr. H. W. Edmonds is gratefully acknowledged. Restoration and softening was finally achieved through the use of an aqueous solution of $\frac{1}{2}$ -1% trisodium phosphate. Gradually the hands of the infants became pliable and regained approximately 75 per cent of the normal fullness. The feet reacted less favorably to the process and in some cases remained deeply creased. Later we attempted, with some degree of success, to re-

store fullness in the feet by injecting warm gelatine under the skin.

Studies of the dermal configurations were then undertaken by the writer. Photographs of the fingers, palms and soles give important permanent and documentary evidence of the dermal patterns. Much credit is due M-Sgt G. W. Spuda for the fine photographic records which he made. Prints from his films were later completed by Mrs. Audrey Shortt of the University of Toronto.

In addition to the photographic records, direct readings were made from the hands and feet. When the skin was deeply folded only by such readings could the configurations be determined. Finally for publication the unnecessary backgrounds of the enlarged photographs of hands and feet were skillfully deleted by Miss Marguerite Drummond, medical artist at The Hospital for Sick Children.

Digital patterns

With one or two exceptions the 50 digital patterns for the set of quintuplets can be read and checked from the accompanying photographs (Plates 1-3). Direct examination of the digits showed them to be so translucent that strong sunlight would shine through them and by manipulation the shadows of the dermal ridges for each digital pattern could be brought out clearly and sharply etched. The ridge counts could be determined for some but not all digits, and so have been omitted.

A summary of the digital patterns is given in Table 1.

Table 1 - Digital patterns of the Lyon quintuplets

Museum Number	Left Digits					Right Digits				
	1	2	3	4	5	5	4	3	2	1
43411(1)	U	U	U	U	U	U	U	U	W	W
43411(2)	W	U	U	U	U	U	W	W	W	W
43411(3)	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U
43411(4)	W	W	U	W	U	U	W	U	W	W
43411(5)	U	U	U	U	U	U	W	U	U	U

Table 2 - Palmar formulae of the Lyon quintuplets

Museum Number	Linear Formula				Axial Triradii	Pattern Formula				
	D.	C.	B.	A.		Hypo.	T/I ₁	I ₂	I ₃	I ₄
Left Palms										
43411(1)	10	7	6	3	t(11.9)	L ^r	O	O	O	L
43411(2)	11	7	7	3	t'(20.5)	A ^u /A ^c	O	O	O	L
43411(3)	11	9	7	5'	t'(36.1)	L ^r /A ^c	L/O	O	L	O
43411(4)	10	0	5''	5'	t'(24.8)	L ^r /A ^c	O	O	L rd	V
43411(5)	9	7	5''	4	t'(38.3)	L ^r /A ^c	L/O	O	O	L
Right Palms										
43411(1)	8	7	5''	3h	t(13.7)	L ^r	O	O	O	L
43411(2)	11	9	7	5'	t'(26.3)	A ^u /L ^r	O	O	L	O
43411(3)	11	9	7	5'	t'(20.2)t'(33.0)	A ^u /L ^u	O	O	L	O
43411(4)	11	7	7	4	t'(28.2)	A ^u /A ^c	O	O	O	W/V
43411(5)	11	9	7	4	t'(35.0)	TA ^r	O	O	L	O

Symbols: A^u, arch ulnar; A^c, arch carpal; L^u, loop ulnar; L^r, loop radial; Lrd, loop radial-distal; T A^r, tented arch radial; W, whorl; V, vestigial; Hypo., hypothenar; T/I₁, thenar and first interdigital; I₂, second interdigital; etc. Alternate formations omitted.

Table 3 - Plantar formulae of the Lyon quintuplets

Museum Number	Linear Formula							Pattern Formula				
	D.	C.	B.	A.	Hal.	Hypo.	Calcar	Thenar (1)	Thenar (2) / I ₁	I ₂	I ₃	I ₄
Left Soles												
43411(1)	9	7	15	13	11	O	O	O	O/W	O	O _y	L ^d
43411(2)	15/13	?	7	0	15	O	O	O	L ¹ /O	L rd	L ^d	O
43411(3)	7	9	7	15	13	O	O	O	O/L ^d	O _y	L ^d	L ^d _y
43411(4)	15	?	0	15	13	L ¹	O	O	O/L ^d	O	O	O
43411(5)	7	9	7	14	12	O	O	O	O/L ^d	O _y	L ^d	L ^d _y
Right Soles												
43411(1)	9	X	5	15	13	O	O	O	O/L ^d	O _y	O	O
43411(2)	15	15	9	0	13h	O	O	O	O/W	O _y	L ^d	L ^d _y
43411(3)	7	9	7	15	15	O	O	O	L ¹ /O	O _y	L ^d	L ^d _y
43411(4)	15	15	0	15	13	?	O	O	O/L ^d	O	O	O
43411(5)	7	9	7	15	13	O	O	O	O/L ^d	O _y	L ^d	L ^d _y

Palmar and plantar configurations

For the study of the configurations of the palms and soles, the patterns have been outlined on the photographs, although it was impossible to trace the main lines with the accuracy which theoretically should be used as the basis for formulation, especially for alternate formulations

(Cummins and Midlo 1943). Absolute accuracy in tracing main lines usually demands the use of clear dermal prints made directly from the living hand or foot. In these restored mummies this was not possible. In some areas the epidermis had sloughed off, but the dermal ridges were then clearly recorded in the molded connective tissue of the dermis. Triradii and patterns are

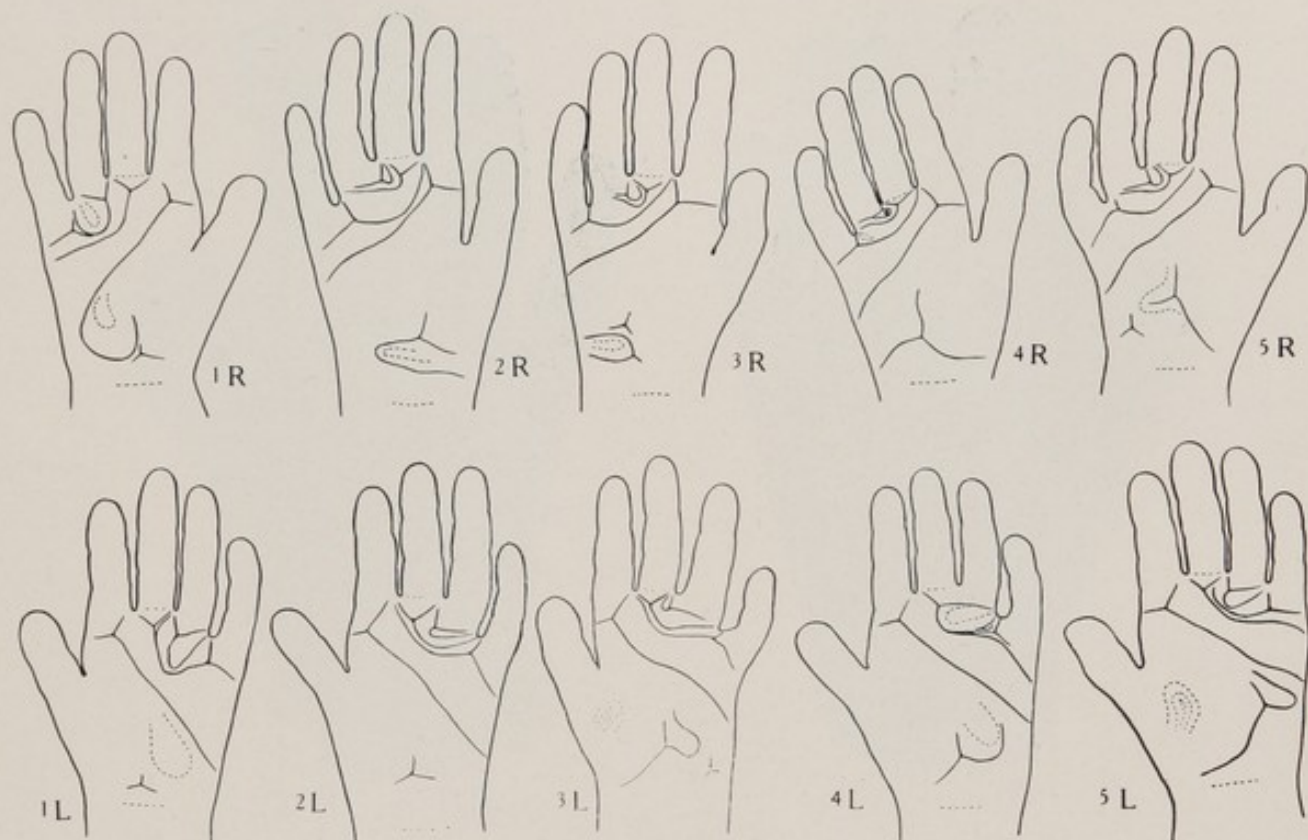


Fig. 1. Outlines of the palmar configurations of the Lyon quintuplets. 1R and 1L right and left palms of No. 43411(1); 2R and 2L of No. 43411(2); etc.

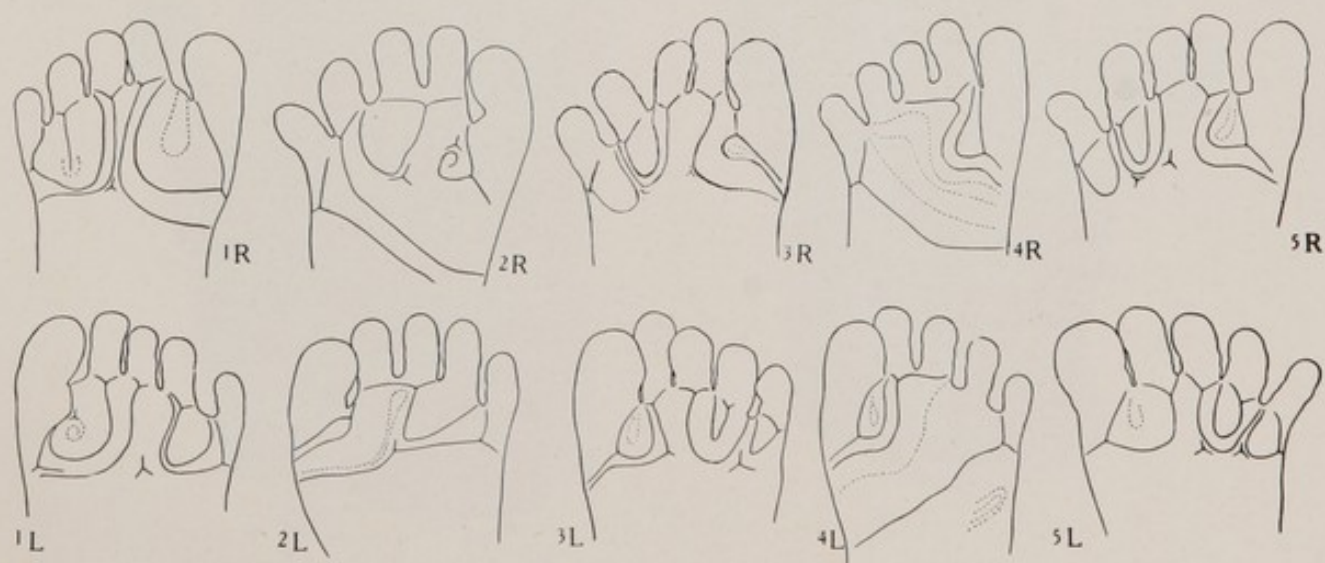


Fig. 2. Outlines of the plantar configurations of the Lyon quintuplets. 1R and 1L right and left soles of No. 43411(1); 2R and 2L of No. 43411(2); etc.



Plate I. Lyon quintuplets. Left (1L) and right (1R) palms of infant No. 43411(1); left (2L) and right (2R) palms of infant No. 43411(2). Scales = mm



Plate II. Lyon quintuplets. Left (3L) and right (3R) palms of infant No. 43411(3); left (4L) and right (4R) palms of infant No. 43411(4). Scales = mm



Plate III. Lyon quintuplets. Left (5L) and right (5R) palms of infant No. 43411(5); right (1R) and left (1L) soles of infant No. 43411(1). Scales = mm



Plate IV. Lyon quintuplets. Right (2R) and left (2L) soles of infant No. 43411(2); right (3R) and (3L) soles of infant No. 43411(3). Scales = mm



Plate V. Lyon quintuplets. Right (4R) and left (4L) soles of infant No. 43411(4); right (5R) and left (5L) soles of infant No. 43411(5). Scales = mm

Table 4 - Homolateral differences in the digital, palmar and plantar configurations of the Lyon quintuplets compared among themselves as ten sets of twins

Twin Pairs	Digital Patterns		Palmae Main Lines & Ax. Triradii		Palmar Patterns		Plantar Main Lines & Acc. Triradii		Plantar Patterns	
434 ¹¹ (1) — (2)	30		31.7		40		77.5		65	
— (3)	20		46.2		65		57.5		55	
— (4)	40		33.0		40		52.5		27.5	
— (5)	30		37.1		45		47.5		45	
434 ¹¹ (2) — (3)	50		14.4		40		75.0		55	
— (4)	30		36.3		45		30.0		60	
— (5)	40		30.3		25		77.5		50	
434 ¹¹ (3) — (4)	60		23.3		42.5		70.0		70	
— (5)	10		20.8		30		10.0		10	
434 ¹¹ (4) — (5)	50		19.1		55		70.0		60	
Monozygotic Twins (53 pr.) (Walker 1955)	23.0 ± 1.4	S.D. 10.0	17.6 ± 1.4	S.D. 10.0	21.4 ± 1.8	S.D. 12.8	32.1 ± 2.7	S.D. 19.0	32.7 ± 2.2	S.D. 15.9
Dizygotic Twins (20 pa.) (Walker 1955)	47.0 ± 4.4	19.6	31.5 ± 2.2	9.6	32.0 ± 8.9	15.8	66.0 ± 8.9	39.9	62.5 ± 4.6	20.5

shown on the photographs (Plates 1-5) and re-traced in Figures 1 and 2. Since the configurations are traced directly on photographs they are shown *in reverse* of the customary diagrams which are made from dermal prints. The palmar and plantar formulations are summarized in Tables 2 and 3.

Determination of zygosity

The analysis of zygosity is based on the determination as to whether or not any members of the set are monozygotic twins. The quintuplets are therefore compared among themselves as ten sets of twins. The homolateral differences for digital, palmar and plantar configurations are summarized in Table 4 and compared with average differences for monozygotic and dizygotic twins.

The first conclusion drawn from the analysis is that the Lyon quintuplets are not a monozygotic set. Only two members of the set, 434¹¹ (3) and (5), show marked similarity and appear possibly to be monozygotic twins. A differential diagnosis, therefore, lies between an origin from four or from five zygotes.

Between the two similar members the homolateral differences for digital and plantar configurations fall well below the averages for monozygotic twins, being 10.0 in each case for (3)-(5) compared with 23.0, 32.1 and 32.7 for MZ twins. For DZ twins the values are much higher, being 47.0, 66.0 and 62.5. The palmar differences are not so convincing, although a value of 20.8 for the main lines and axial triradii, is similar to the average for monozygotic twins (17.6) and reasonably different from dizygotic

twins (31.5). For palmar patterns the (3)-(5) is 30.0 which is compatible with monozygotic twins (21.4).

Lacking desirable data such as digital ridge counts, complete blood grouping and physical characters it is impossible to reach a final conclusion as to the zygosity of the set, although the writer favors a diagnosis of a quadrizygotic origin.

Additional evidence might have been drawn from records of the structure of the placenta,

which was both photographed and described. The photographs were reproduced by Hibbs (1896), Bernheim (1904) and de Blecourt and Nijhoff (1904). The description of the placenta as "five placentae grown together" may or may not imply the presence of five choria, nor can this be verified from the photographs. Moreover the presence of five choria would not rule out a quadrizygotic origin, since early twinning of an embryonic cell mass would result in dichorionic monozygotic twins.

References

- BERNHEIM, A.: 1904. Quintuplets. *N. Y. Med. J. & Phila. Med. J.* 80: 776-777.
- DE BLECOURT, J. J., und. NIJHOFF, G. C.: 1904. Ein Fall von Fünflingsgeburt nebst einer Beschreibung des Präparats, und einer Casuistik und analytischer Uebersicht von 27 Fällen von Fünflingsgeburt. Groningen: J. B. Wolten. 74 pp. 14 plates, 4.
- CUMMINS, H., and MIDLO, C.: 1943. *Finger Prints, Palms and Soles, an Introduction to Dermatoglyphics*. Philadelphia: Blakiston. Pp. xi, 309.
- DIGBY, I. F.: 1954. A case of quintuplet pregnancy. *J. Obst. Gyn. Brit. Empire*, 61: 94-95.
- GEDDA, L., e SIBILIO, I.: 1952. La pentagemellanza di Taranto. *Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae*, 1: 225-241.
- HAMBLIN, E. C., BAKER, R. D., and DERIEUX, G. D.: 1937. Roentgenographic diagnosis and anatomic studies of a quintuple pregnancy. *J. Am. M. Ass.* 109: 10-12.
- HIBBS, R. A.: 1896. A case of quintet labor with photographs of children and placenta. *Am. Med.-Surg. Bull. N. Y.* 10: 267-268.
- LAWRENCE, A. C., and PAULI, A. J.: 1951. Quintuplet pregnancy. *J. M. Soc. N. Jersey*, 48: 547-550.
- MACARTHUR, J. W., and FORD, N.: 1937. *A Biological Study of the Dionne Quintuplets, an Identical Set*. Univ. Toronto Studies, Child Development Series, No. 11. Univ. Toronto Press.
- VAN CLEAVE, H. J., and ROSS, J. A.: 1947. A method for reclaiming dried zoological specimens. *Science*, 105: 318.
- WALKER, N. F.: 1950. Determination of the zygosity of the Waddington quintuplets born in 1786. *Am. J. Human Genet.* 2: 353-360.
- 1955. A study of zygosity in twins. Unpublished.
- WILDER, H. H.: 1904. The restoration of dried tissues, with especial reference to human remains. *Am. Anthropol.* 6: 1-17.

Riassunto

1. Le impronte digitali, palmari e plantari dei pentagemini Lyon, nati nel 1896, sono state studiate sia mediante osservazione diretta, sia per mezzo di fotografie dei rilievi dermali.

2. Questi pentagemini mummificati, appartenenti all'Armed Forces Institute of Pathology, Washington, U.S.A., sono stati temporaneamente restaurati per questo studio.

3. Le differenze omolaterali delle configurazioni dermali dei pentagemini, raffrontate fra loro come dieci coppie gemellari, mostrano chiaramente che non si tratta di un gruppo monozigotico.

4. Una diagnosi differenziale conduce ad ammettere la derivazione da quattro o da cinque zigoti. Mancando dati desiderabili, quali il calcolo dei rilievi digitali, i gruppi sanguigni e i caratteri fisici, è impossibile raggiungere una conclusione definitiva, per quanto l'autore sia favorevole ad un'origine quadri-zigotica.

Summary

1. The digital, palmar and plantar configurations of the Lyon quintuplets born in 1896 have been studied both by direct observation and by means of photographs of the dermal ridges.

2. These mummified quintuplets, which are the property of the Armed Forces Institute of Pathology, Washington, U. S. A., were temporarily restored and softened for this study.

3. The homolateral differences for the dermal configurations of the quintuplets, compared among themselves as ten sets of twins, show clearly that they are not a monozygotic set. Only two members of the set show marked similarity and appear possibly to be monozygotic twins.

4. A differential diagnosis lies between an origin from four or from five zygotes. Lacking desirable data such as digital ridge counts, blood groups and physical characters, it is impossible to reach a final conclusion, although the writer favors a quadri-zygotic origin.

Résumé

1. Les empreintes digitales, palmaires et plantaires des quintuplés Lyon, nés en 1896, ont été étudiées soit par observation directe, soit au moyen de photographies des reliefs dermiques.

2. Ces quintuplés, qui sont momifiés et appartiennent à l'Armed Forces Institute of Pathology, Washington, USA, ont été temporairement restaurés pour cette étude.

3. Les différences omolatérales des configurations dermiques des quintuplés, comparées entre elles comme dix couples gémeaux, montrent clairement que l'on n'est pas en présence d'un groupe monozygotique.

4. Un diagnostic différentiel amène à admettre une dérivation de quatre ou de cinq zygotes. Les données souhaitables, telles que le calcul des reliefs digitaux, les groupes sanguins et les caractères physiques font toutefois défaut, et il est impossible d'aboutir à une conclusion définitive, bien que l'auteur penche pour une origine quadri-zygotique.

Zusammenfassung

1. Die Finger-, Handflächen- und Fussabdrücke der 1896 geborenen Fünflinge Lyon wurden sowohl mittels direkter Beobachtungen als auch auf Grund von Photographien der Hautabdrücke untersucht.

2. Diese mummifizierten Fünflinge, die sich im Besitz des Armed Forces Institute of Pathology, Washington, USA, befinden, wurden zu dieser Untersuchung für eine gewisse Zeit restauriert.

3. Die homolateralen Unterschiede der Hautbeschaffenheit der Fünflinge, die untereinander verglichen wurden, als ob es sich um 10 Zwillingspaare handelte, beweisen deutlich, dass es sich nicht um eine eineiige Zwillingsgruppe handelt.

4. Eine differentialdiagnostische Betrachtung führt zu der Annahme einer Entstehung aus 4 oder 5 Eiern. Da alle wichtigen Unterlagen wie die Zahl der Fingerleisten, die Blutgruppen und körperliche Merkmale fehlen, ist es unmöglich, zu einem abschliessenden Ergebnis zu kommen. Der Verfasser selbst hält eine Entstehung aus 4 Eiern für möglich.

HERITABILITY OF THYROID STATUS AS INDICATED BY THE PROTEIN-BOUND IODINE IN THE BLOOD SERUM OF MAN AND CATTLE¹

by

John F. Long, Lester O. Gilmore and David C. Rife

Comparatively little is known concerning the influence of the heredity of the individual in determining his level of thyroid activity under ordinary conditions of environment. There are several difficulties in the collection of data for a study of this sort. One is the lack of a simple method to quantitatively measure the degree of thyroid activity of the subjects. Another is that of finding individuals that comprise suitable test material. A third difficulty is that of finding such individuals under relatively similar conditions of environment.

The protein-bound serum iodine test (PBI) was used to evaluate thyroid activity in the present study since this measure indicates principally the thyroxine level in the serum under usual conditions of environment (7). It is also known to be highly correlated with the basal metabolic rate (BMR) of the individual (7). Furthermore it has been found to rise when the thyroid is stimulated and fall when the gland is depressed (7).

Thirteen monozygotic human and 12 monozygotic cattle twin pairs were used in a uniformity trial. Thus the hereditary influence could be estimated by comparing the intra-pair differences with the interpair differences. The various twin pairs were not closely related as far as could be determined and thus it was assumed that they were no more alike than their respective populations.

The selection of human twin pairs under

relatively similar conditions of environment posed a major difficulty. These samples were obtained at a twin convention. The individuals tested were 21 to 45 years old and were all of a relatively similar socioeconomic background. Almost all were from the midwestern United States. In every case, the analysis of their serum inorganic iodine fraction showed a normal level indicating that their iodine intake was within normal limits and thus did not influence the PBI level (6).

The cattle twins provided an excellent comparison since their environment was relatively constant. All were part of the monozygotic twin herd at the Ohio Agricultural Experiment Station, and were kept under similar conditions of environment.

Review of Literature

Various reports regarding thyroidal abnormalities in twins have been summarized by Carmena (1). A study of hyperthyroidism revealed a concordance of 63.4% in the case of 12 pairs of monozygotic human twins, while the concordance was only 13.6% with the 22 pairs of dizygotic twins. In cattle, a simple recessive gene has been found to be responsible for a dwarfed condition which appears to have a thyroid component (2). Little work appears to have been done on the inheritance of thyroid status aside from studies of extreme conditions

¹ Journal Article N. 36-55, the Ohio Agricultural Experiment Station.

Table 1

PBI Values and Components of Variance from Human Blood Samples

Twin Pair No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
I PBI (γ%)	4.0	4.8	4.3	4.8	3.7	5.4	3.4	4.6	4.0	6.0	5.4	4.2	4.0
II PBI (γ%)	4.5	5.2	4.9	3.5	4.1	4.9	3.2	4.3	3.9	7.4	4.7	4.6	4.1

Source of Variation	DF	Sum of Squares	Mean Square
Total	25	19.46	—
Between Pairs	12	16.64	1.39
Within Pairs	13	2.82	.217

$$\text{Variance due to heredity} = \frac{1.39 - .217}{2} = .587$$

$$\text{Heritability} = \frac{.587 \times 100}{.587 + .217} = 73\%$$

where there was an apparent excess or lack of the hormone. Since the range of PBI values is from subnormal values as low as only a trace to values as high as 20.0 γ% (the normal range in humans is 3.0-6.0 γ%), it was considered that a strictly quantitative approach would be profitable (5).

Methods

The method employed to measure the thyroid activity was the protein-bound iodine test by the method of Connor *et al.* (3). It consists of the precipitation of the acid insoluble protein-bound fraction (including thyroxine) of the serum by means of zinc sulfate at the proper pH. Following centrifugation, the supernatant is decanted thus effecting a separation of the protein-bound from the inorganic fraction. The protein-bound fraction is then oxidized with chromic and sulfuric acids, followed by two boiling washings with distilled water. Following the addition of a reducing agent (phosphorous acid), the released iodine is distilled into a solution of KOH. Since iodine catalyzes the decolorization of a ceric sulfate arsenious acid solution in direct proportion to the amount present, this measurement of the rate of decolorization by the iodine of the sample (by means of an Evelyn Photoelectric Colorimeter) indicates the amount present. A 3 ml. sample of serum is required for the analysis and the results are reported in terms of micrograms % of iodine. Recovery experiments using beef serum plus 10% whole

blood show about 100% recovery, with an error of over 10% being infrequent (3).

The data were analyzed statistically using an analysis of variance followed by the utilization of a formula for heritability calculation (4, 8).

σ_H^2 = Variance due to inheritance

σ_E^2 = Variance due to environment

σ_{EH}^2 = Variance due to interaction of environment and inheritance.

This component was not separated from the variance due to inheritance.

$$\sigma_H^2 = \frac{\left(\frac{\text{mean square}}{\text{within pairs}}\right) - \left(\frac{\text{mean square}}{\text{between pairs}}\right)}{2}$$

$$\text{Heritability} = \frac{\sigma_H^2}{\sigma_H^2 + \sigma_{EH}^2 + \sigma_E^2}$$

Results and discussions

The data obtained from the human twin pairs is shown in Table 1. A calculation of the heritability by the above technique reveals a value of 73%, indicating that the heredity of the individual plays a significant role in the determination of the level of thyroid activity under ordinary environmental conditions.

Table 2 shows the data obtained from the cattle twin pairs. A heritability of 72% was found. Since the heritability in the case of the humans (where there were more differences in environment between the twin pairs) was no higher than with the cattle twins, it would appear that the environmental influence on the PBI,

Table 2

PBI Values and Components of Variance from Cattle Blood Samples												
Twin Pair No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
I PBI (γ%)	5.0	3.3	4.5	4.6	4.7	4.2	5.1	5.7	5.3	4.0	4.3	5.4
II PBI (γ%)	4.4	3.4	4.2	4.4	5.3	5.4	5.7	5.8	4.6	4.1	4.1	5.1

Source of Variation	DF	Sum of Squares	Mean Square
Total	23	11.08	—
Between Pairs	11	9.43	.857
Within Pairs	12	1.65	.137

$$\text{Variance due to heredity} = \frac{.857 - .137}{2} = .360$$

$$\text{Heritability} = \frac{.360 \times 100}{.360 + .137} = 71\%$$

other than those controlled, were insignificant. Correcting the cattle PBI values for age did not reduce the heritability estimate.

Summary and conclusions

1. Thyroid activity of 13 pairs of monozygotic human and 12 pairs of monozygotic cattle twins was determined by the proteinbound iodine test. Care was taken to include only human twins under prescribed conditions of

similar environment so as to reduce any unknown environmental influence. In the case of the cattle twins all were members of the same herd and under similar conditions of environment.

2. Heritability of thyroid activity was calculated by a technique based on the comparison of intra-pair variation with inter-pair variation.

3. Under ordinary environmental conditions approximately three-fourths of the total variation of thyroid activity appears to be due to heredity.

References

1. CARMENA, M.: 1952. Hyperthyroidismus bei eineiigen Zwillingen. *Zeitschrift menschl. Vererbungs-u. Konstitutionslehre* 29, 386-392. 1949. (Abstract) *Biol. Abstr. Sect. B*, Vol. 26, No. 20965.
2. CARROL, F. D., GREGORY, P. W. and ROLLINS, W. C.: Endocrine Analysis of Homozygous Dwarf Beef Cattle. (Abstract). 5. *Anim. Sci.* 10, 1023.
3. CONNOR, A. C., SWENSON, R. E., PARK, C. W., GANGLOFF, E. C., LIEBRMAN, R. and CURTIS, G. M.: 1949. The Determination of Blood Iodine. *Surgery*, 25, 510-517.
4. DICK, I. D. and WHITTLE, P.: 1951. Contributions to the Statistical Design of Identical Twin Experiments. *N. Z. Jour. of Sci. and Tech. Sect. B* 33, 145-172.
5. LONG, J. F., HIBBS, J. W. and GILMORE, L. O.: 1953. The effect of Thyroprotein Feeding on the Blood Level of Inorganic Iodine, Protein-Bound Iodine and Cholesterol in Dairy Cows. *J. Dairy Sci.* 36, 1049-1057.
6. LONG, J. F., HIBBS, J. W. and GILMORE, L. O.: 1954: The effect of Feeding Different Amounts of Potassium Iodide on the Level of Protein-Bound Iodine in Cows. (Abstract) *J. Dairy Sci.* 37, 660.
7. RAPPORT, R. L. and CURTIS, G. M.: The Clinical Significance of Blood Iodine: A Review. *J. Clin. Endocrin.* 10, 735-790.
8. THOELE, H. W., and HERVEY, M. C.: 1952. Growth uniformity Trials with Identical Twin Dairy Heifers Estimates of Heritability and Twin Efficiency. Paper presented at 47th Annual Meeting American Dairy Science Assoc. (mimeo.).

Riassunto

1. L'attività della ghiandola tiroide è stata valutata con la prova della Jodo-proteina in 13 coppie di gemelli umani MZ e in 12 coppie di gemelli bovini MZ.
2. Il quantum ereditario dell'attività tiroidea può essere calcolato con una tecnica basata sul confronto della variazione intrageminale e intergeminale.
3. In condizioni ambientali ordinarie circa i tre-quarti della totale variazione dell'attività tiroidea sembrano legati all'eredità.

Résumé

1. L'activité thyroïde de 13 paires de jumeaux humains monozygotiques et de 12 paires de jumeaux de bétail monozygotiques a été calculée par l'épreuve à la Jode protéine-lié.
2. Le degré auquel l'activité thyroïde peut-être héritée a été calculée par une technique basée sur la comparaison de la variation intrapaire avec la variation inter-paire.
3. Sous les conditions de milieu ordinaires environ les trois quarts de la variation totale de l'activité thyroïde semble être due à l'hérédité.

Zusammenfassung

1. In 13 Paaren eineiiger Zwillinge von Menschen und in 12 Paaren eineiiger Zwillinge von Rindern wurde die Tätigkeit der Schilddrüse durch einen Versuch mit protein-gebundenem Jod bestimmt.
2. Die Erbfähigkeit der Schilddrüsentätigkeit wurde mit Hilfe einer Methode berechnet, die auf einem Vergleich von Intra- und Interpaarvariation beruht.
3. Bei normalen Verhältnissen der Umgebung beruht ungefähr dreiviertel der totalen Variation der totalen Variation der Schilddrüsentätigkeit auf Erbllichkeit.

SUR LA NOTION DE PÉNÉTRANCE EN GÉNÉTIQUE GÉNÉALOGIQUE (Cas d'un gène dominant autosomique rare)

par

Raymond Turpin et Jérôme Lejeune

Lorsqu'une particularité héréditaire paraissant déterminée par un seul facteur dominant autosomique, ne se manifeste pas phénotypiquement chez tous les sujets porteurs, on dit communément que la « pénétrance » du gène est incomplète.

Cette notion de pénétrance (rapport entre le nombre des porteurs tarés et le nombre total des porteurs, tarés ou non) est une explication facile et représente souvent, du moins en Génétique Médicale, un artifice de langage permettant de masquer notre ignorance.

On peut s'assurer en effet, que dès qu'un caractère est réputé « peu pénétrant » l'hypothèse génétique d'un seul facteur mendélien dominant n'est plus la seule possible, et que de nombreux mécanismes peuvent tout aussi bien convenir.

Notre propos sera présentement d'étudier les méthodes statistiques qui permettent d'obtenir une estimation chiffrée de la pénétrance d'un gène dominant autosomique rare.

Postulats

(1) Pour simplifier les calculs, nous admettons; (ce qui est approximativement vrai), que le gène étant rare, il n'existe guère qu'à l'état hétérozygote, et que le nombre des homozygotes est négligeable ou nul (gène très rare, ou gène léthal dominant).

(2) Nous admettons d'autre part que la probabilité de manifestation du gène chez les enfants ne dépend pas du phénotype des parents, mais seulement de leur génotype — c'est à dire que tout porteur du gène a une probabilité — p — de le manifester, probabilité qui ne varie pas selon que le parent transmetteur est phénotypiquement atteint ou indemne.

(3) Enfin nous postulons que le mariage

entre 2 hétérozygotes est hautement improbable et que la tare n'est transmise que par un seul des parents.

I. Pénétrance chez les enfants

S'il nous est possible de recenser dans une population un nombre suffisant de tarés et d'examiner ensuite leur descendance et si nous trouvons — t — tarés pour — n — normaux, la meilleure estimation de la pénétrance sera:

$$p_1 = 2 \times \frac{t}{t+n} \quad (1)$$

En effet, chaque enfant ayant une chance sur deux de recevoir le gène et la probabilité — p — de le manifester, la distribution des tarés est binomiale de probabilité — $p/2$ —.

Si l'échantillon est suffisamment étendu, aucune correction n'est nécessaire et la méthode est facilement applicable. Malheureusement, le recensement des tarés se fait le plus souvent à partir des enfants; autrement dit, le proposant est généralement un enfant et non un parent. Cette méthode excellente en elle-même est donc rarement applicable dans la pratique.

II. Pénétrance chez les parents

Si le recensement part des enfants, on recense exclusivement des fratries comportant au moins un taré. L'enquête généalogique permet ensuite d'établir que sur ces fratries — n_1 — d'entre elles sont issues d'un parent taré et — n_0 — sont issues d'un parent apparemment indemne.

L'estimée de la pénétrance est alors donnée par la formule:

$$p = \frac{n_1}{n_1 + n_0} \quad (2)$$

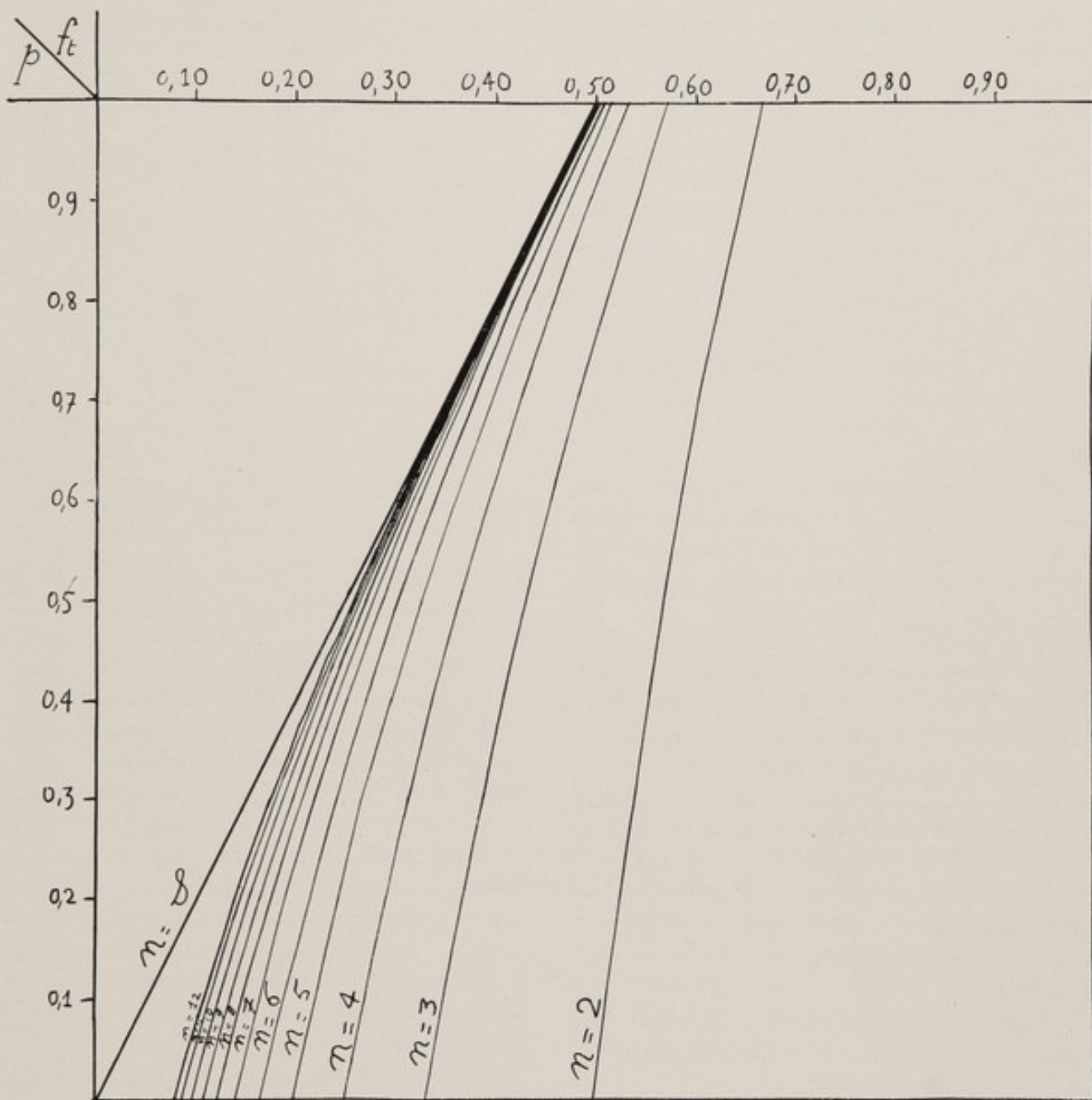


Fig. 1

Cette méthode, de toutes la plus simple a pour défaut de sous-estimer la pénétrance du gène. En effet, certains des parents phénotypiquement sains sont aussi génotypiquement indemnes; l'enfant taré auquel ils ont donné naissance pouvant être le résultat d'une mutation nouvellement apparue. Comme, en dehors de quelques tares bien étudiées et dont la pénétrance est censée quasi totale, cette incidence des mutations nouvelles est impossible à chiffrer, l'erreur dont cette estimée est grevée ne peut être ni évitée ni corrigée.

III. Estimation de la fréquence des tarés dans les fratries atteintes, en fonction de la pénétrance du gène

Méthode « a priori ».

Si nous admettons que les fratries recensées le sont effectivement parce qu'elles contiennent au moins 1 taré, et que l'enquête généalogique permet ensuite de savoir si le parent supposé transmetteur est phénotypiquement taré ou non, nous pouvons sélectionner parmi les fratries recensées, celles qui sont issues d'un parent taré.

Dans le cas de ces dernières, l'hypothèse que l'un des enfants tarés, l'est non par transmission du gène, mais par mutation récente de l'allèle normal devient extrêmement improbable.

D'autre part, la répartition des tarés est binomiale de probabilité $-p/2-$, à cette réserve près que la sélection opérée entraîne une erreur sur le pourcentage $(\frac{\text{enfants tarés}}{\text{total des enfants}})$ erreur qui cette fois peut être corrigée.

En effet, en fonction d'une valeur donnée de $-p-$ il est possible de déduire, a priori le rapport $\frac{\text{enfants tarés}}{\text{total des enfants}}$ pour une fratrie de dimension $-n-$.

Pour la clarté de l'écriture, nous appellerons $-a-$ la probabilité de manifester la tare (soit $a=p/2$) et $-b-$ la probabilité complémentaire soit: $(a+b)=1$.

Fratries de 1 enfant

Ces fratries comportent toutes un taré et pas d'enfants sains. Elles ne nous apportent donc aucune information.

Fratries de 2 enfants

Types de fratries possibles		
○	●	●
○	○	●
fréquences b^2	2 ab	a^2

○ sujet apparemment sain

● sujet taré

Chaque fratrie ayant au moins 1 taré, nous ne recensons que les 2 fratries de droite; il s'ensuit:

que le rapport $= \frac{\text{normaux}}{\text{tarés}} = \frac{2ab}{2a^2 + 2ab}$

ou $\frac{2a}{2a} \times \frac{b}{a+b} = b$

puisque $(a+b)=1$ par définition

le rapport $\frac{\text{tarés}}{\text{total}}$ est donc égal à $\frac{1}{1+b}$

Fratries de 3 enfants

Fratries possibles			
○	●	●	●
○	○	●	●
○	○	○	●
fréquence b^3	3 ab^2	3 a^2b	a^3
Fratries nonrecensées	Fratries recensées		

Comme seules les 3 fratries de droite seront recensées; nous relèverons:

Normaux $= 6ab^2 + 3a^2b$

Tarés $= 3a^3 + 6a^2b + 3ab^2$

soit $\frac{\text{normaux}}{\text{tarés}} = \frac{3a(2b^2+ab)}{3a(a+b)^2} = \frac{b+b^2}{1+b+b^2}$

D'où $\frac{\text{tarés}}{\text{total}} = \frac{1}{1+b+b^2}$

Fratries de 4 enfants

Fratries possibles				
○	●	●	●	●
○	○	●	●	●
○	○	○	●	●
○	○	○	○	●
fréquence b^4	4 ab^3	6 a^2b^2	4 a^3b	a^4
Fratries non recensées	fratries recensées			
D'où le rapport	$\frac{\text{normaux}}{\text{tarés}} = \frac{4a(3b^3+3ab^2+a^2b)}{4a(a+b)^3}$			
d'où	$\frac{\text{tarés}}{\text{total}} = \frac{1}{1+b+b^2+b^3}$			

Le processus pouvant être indéfiniment continué, il est facile de s'assurer que pour chaque accroissement de une unité de la taille de la fratrie, le dénominateur augmente d'une terme en b , de degré immédiatement supérieur.

Plus généralement, pour des fratries de $-n-$ enfants, le rapport

$$\frac{\text{tarés}}{\text{total}} = \frac{1}{1+b+b^2+b^3+\dots+b^{n-1}}$$

ce qui peut s'écrire plus simplement

$$\text{fréquence des tarés dans une : } f_{nt} = \frac{1-b}{1-b^n} \quad (3)$$

On trouvera (fig. 1) le graphique de la variation du rapport $\frac{\text{tarés}}{\text{total}}$ en fonction des valeurs de la pénétrance $-p-$ pour des fratries de 2 à 12 enfants. Comme l'on pouvait s'y attendre l'écart entre le rapport $\frac{\text{tarés}}{\text{total}}$ et la probabilité

de manifestation de la tare, diminue en fonction de la taille de la fratrie d'une part, et d'autre part, en fonction de l'augmentation de $-p-$.

Pratiquement, dès que la pénétrance du gène est supérieur à 0,70, les fratries de 6 enfants et plus donnent une valeur suffisamment approchée du paramètre $-p-$ en posant:

$$\frac{\text{tarés}}{\text{total}} = p/2$$

Tableau 1 - Variations de f_t en fonction de la pénétrance p et de la taille de la fratrie n —

Taille des Fratries	$n=2$	$n=3$	$n=4$	$n=5$	$n=6$	$n=7$	$n=8$	$n=9$	$n=10$	$n=11$	$n=12$
$p=1,0$	0,666	0,571	0,533	0,517	0,508	0,504	0,502	0,501	0,500	0,500	0,500
$p=0,9$	0,645	0,541	0,495	0,475	0,463	0,457	0,454	0,452	0,451	0,450	0,450
$p=0,8$	0,625	0,511	0,459	0,434	0,416	0,409	0,407	0,404	0,403	0,402	0,401
$p=0,7$	0,606	0,482	0,426	0,396	0,379	0,368	0,362	0,358	0,355	0,353	0,352
$p=0,6$	0,588	0,456	0,395	0,361	0,340	0,327	0,318	0,313	0,308	0,306	0,304
$p=0,5$	0,571	0,432	0,366	0,326	0,304	0,289	0,278	0,270	0,265	0,261	0,259
$p=0,4$	0,555	0,409	0,339	0,297	0,271	0,253	0,240	0,231	0,223	0,219	0,215
$p=0,3$	0,541	0,389	0,314	0,269	0,241	0,221	0,206	0,198	0,187	0,180	0,175
$p=0,2$	0,527	0,369	0,291	0,244	0,216	0,191	0,176	0,163	0,153	0,146	0,139
$p=0,1$	0,513	0,350	0,269	0,221	0,192	0,166	0,148	0,135	0,125	0,116	0,109
$p=0,00$	0,500	0,333	0,25	0,20	0,166	0,143	0,125	0,111	0,10	0,091	0,083

Par contre, dans le cas d'une pénétrance inférieure à 0,70, le calcul devient particulièrement difficile.

Au delà des fratries de 2 enfants la méthode du Maximum de Vraisemblance conduit à des équations inextricables.

La méthode des moindres chis carrés étant elle aussi inutilisable.

En définitive, une estimation moyenne de $-p$ peut être trouvée graphiquement ou en utilisant directement les valeurs approchées du tableau 1.

Par suite, on comparera plusieurs approximations successives aux données par la méthode du chi carré et la répétition de ce processus permettra d'obtenir une moindre valeur de la statistique du chi carré, pour un nombre de degrés de libertés égal à $(N-1)$ — (N étant le nombre des diverses tailles de fratries). On

gardera en effet constantes les fréquences des différentes fratries.

b) Méthode des Germains

La classique méthode de Weinberg peut être utilisée ici pour obtenir plus aisément une estimée de la probabilité — P — d'apparition de la tare chez les germains des tarés. La pénétrance — p — sera évidemment égale au double de cette estimée P , puisque $P=p/2$.

Pour éviter de refaire pour chaque fratrie étudiée, le fastidieux décompte des germains, on pourra utiliser les données du tableau (2), où l'on trouvera dans chaque case — dans le coin supérieur gauche le nombre des tarés dans le coin inférieur droit le nombre des normaux, répondant à une fratrie de $-n$ — enfants comportant $-t$ — tarés.

Tableau 2 - Répartition des germains en fonction du nombre des tarés et de la taille de la fratrie (Méthode de Weinberg)

Nombre de Tarés	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
$n=2$	0/1	2/0										
$n=3$	0/2	2/2										
$n=4$	0/3	2/4	6/3	12/0								
$n=5$	0/4	2/6	6/6	12/4	20/0							
$n=6$	0/5	2/8	6/9	12/8	20/5	30/0						
$n=7$	0/6	2/10	6/12	12/12	20/10	30/6	42/0					
$n=8$	0/7	2/12	6/15	12/16	20/15	30/12	42/7	56/0				
$n=9$	0/8	2/14	6/18	12/20	20/20	30/18	42/14	56/8	72/0			
$n=10$	0/9	2/16	6/21	12/24	20/25	30/24	42/21	56/16	72/9	90/0		
$n=11$	0/10	2/18	6/24	12/28	20/30	30/30	42/28	56/24	72/18	90/10	110/0	
$n=12$	0/11	2/20	6/27	12/32	20/35	30/36	42/35	56/32	72/27	90/20	110/11	132/0

Répartition des fratries dans une enquête sur la maladie d'Apert - Crouzon (d'après la thèse de Cruveillier 1954)

Nombre d'enfants dans la fratrie	Parents indemnes							Nombre d'enfants dans la fratrie	Un des parents taré								
	Nombre de tarés						Total		Nombre de tarés								Total
	1	2	3	4	5	6			1	2	3	4	5	6	7	8	
1	18						18	14									14
2	18	1					19	2	9	2							11
3	14	2					16	3	3	2							5
4	6	1					7	4	3	5	2						10
5	6						6	5	4	2	2	1					9
6	2	1	2				5	6	2	1	1	1					5
7	3	2					5	7	3		1		1				5
8	2						2	8				1					1
9	1						1	9									0
10							0	10				1					1
11	1						1	11									0
12	1						1	12				1	1				2
13						1	1	13									0
14							0	14								1	1
Total	72	7	2			1	82	Total	38	12	6	5	2			1	64

IV. Application à une enquête génétique sur la maladie d'Apert - Crouzon

Les données généalogiques rassemblées par Cruveillier (J)¹ au Laboratoire de Génétique de l'Hôpital Saint-Louis (Service du Pr. Turpin) sont résumées dans le tableau suivant (tableau III).

L'estimée de la probabilité - P - d'apparition de la tare chez les germains (méthode de Weinberg) conduit aux chiffres suivants:

pour les fratries issues d'un parent taré:

$$P_1 = \frac{216}{538} = 0,401$$

d'où la pénétrance $p_1 = 0,802$.

Il est possible de tester l'homogénéité des données rassemblées en calculant le nombre attendu de tarés pour chaque type de fratrie (2, 3, 4, n enfants) à l'aide des valeurs de f_{nt} pour - $p = 0,802$ (cf. tableau I).

La statistique du chi carré donne alors pour valeur: $\chi^2 = 3,966$ pour 8 degrés de liberté.

La probabilité d'homogénéité de l'échantillon en fonction de - p - est comprise entre 80 et 90 pour cent, donc très grande.

Par contre, si nous appliquions les mêmes

méthodes de calcul aux fratries issues de parents indemnes, nous trouverions:

$$P_2 = \frac{56}{302} = 0,185 \text{ et } p_2 = 0,370$$

La statistique du chi carré donnerait pour valeur $\chi^2 = 11,38$.

La probabilité d'homogénéité des données est faible: de 10 à 20 p. 100.

Il est inutile d'insister sur le fait que cette seconde estimation de la pénétrance n'est pas légitime.

Pour exécuter ces calculs, il faudrait en effet supposer que tous les parents étaient réellement hétérozygotes, ce qui n'est certainement pas exact, de nombreux cas isolés provenant certainement d'une mutation de l'allèle normal dans les gamètes parentaux.

Si en effet la pénétrance du gène est bien de 0,80, nous pouvons considérer que le nombre - X - d'hétérozygotes à la génération parentale était tel que $X \times 0,80 = 64$,) puisque sur les 146 fratries relevées, 64 provenaient d'un parent taré).

$$\text{D'où } X = \frac{64}{0,80} = 80$$

Il est donc vraisemblable d'estimer que pour les 64 parents tarés on aurait dû en trouver

¹ J. CRUVEILLIER: La maladie d'Apert-Crouzon. Thèse médecine 1954, Paris.

80-64 c'est à dire 16 seulement réellement hétérozygotes mais phénotypiquement indemnes. Or l'enquête a dénombré 82 sujets sains, pères ou mères de tarés. Comme il est hautement improbable que la même mutation se produise coup sur coup dans la même fratrie, à moins d'admettre l'hypothèse d'une mosaïque germinale, les 66 parents ayant donné naissance à une mutation nouvelle doivent être recherchés parmi ceux qui n'ont eu qu'un seul enfant taré.

En définitive on peut estimer que sur les 216 tarés relevés dans cette enquête 66 sont issus d'une mutation nouvelle, soit environ $3/10$. Au total, si l'on connaissait la fréquence de la tare dans la population, le taux de mutation du gène pourrait être directement évalué.

Discussion

Les calculs effectués au sujet de la maladie d'Apert-Crouzon ne sont proposés ici qu'à titre d'exemple. Les données utilisées ayant été relevées dans la littérature, on ne peut affirmer que les arbres généalogiques ont bien tous été tracés en partant des enfants pour remonter aux parents. Cette incertitude sur le mode de sélection des données et d'autre part le fait que souvent les publications concernent des cas « intéressants » donc non représentatifs au sens statistique du terme, ne permettent pas en effet d'affirmer que la méthode employée est ici parfaitement légitime.

Par ailleurs, tous les raisonnements faits jusqu'ici sont basés sur le postulat (2) que la probabilité de transmission de la tare n'est pas influencée par le phénotype du parent hétérozygote transmetteur. Il n'est pourtant pas exclu qu'il en puisse être ainsi (transmission d'un phénotype sensible par les parents tarés ou transmission d'un génotype résistant par les hétérozygotes apparemment sains par exemple).

A vrai dire nous pensons que si l'on veut garder au terme de « pénétrance » sa valeur conceptuelle, ce postulat doit être accepté sans conditions.

Dès que l'on fait intervenir des mécanismes génétiques tels que un ou plusieurs gènes modificateurs par exemple, la notion de « pénétrance » d'un gène donné devient plus vague, puisqu'elle devrait varier en fonction du phénotype de l'hétérozygote transmetteur.

La variation apparente trouvée dans le présent échantillon semble être exclusivement due à l'existence de mutations nouvellement apparues, mais il n'est pas exclu qu'elle puisse se produire réellement.

D'autres enquêtes seraient nécessaires pour étudier ce phénomène.

Si cela était, il serait illogique de parler de la « pénétrance » d'un gène autosomique dominant. C'est bien plutôt la sensibilité des différents génotypes qui devraient être l'objet de notre étude.

Résumé

Trois méthodes d'estimation de la pénétrance d'un gène autosomique dominant rare à partir de données généalogiques peuvent être utilisées.

1) Si les données concernent des parents tarés, l'étude de leurs enfants permet d'estimer la probabilité de manifestation de la tare — qui est égale à la moitié de la pénétrance;

2) Si les données concernent des fratries comprenant au moins un taré, l'étude des parents permet d'estimer la pénétrance par le rapport : nombre de parents tarés / nombre total des fratries;

3) La meilleure estimée de la probabilité de manifestation de la tare dans les fratries contenant au moins un taré est donnée par la formule « a priori » $P = 1 - b$, où b est la fréquence d'enfants normaux dans les fratries de taille n .

Un exemple numérique est proposé.

Tous les calculs sont basés sur l'hypothèse: le phénotype du parent transmetteur n'influe pas sur la probabilité de manifestation de la tare chez les enfants. Ce postulat est discuté.

Riassunto

Nella valutazione della penetrazione di un gene raro dominante autosomico sulla base dei dati genealogici, possono essere utilizzati tre metodi:

1. Se i dati concernono dei genitori tarati, lo studio dei loro figli consente di valutare la probabilità di manifestazione della tara che corrisponde a metà della penetranza.

2. Se i dati concernono soltanto delle fratrie che includono almeno un tarato, lo studio dei genitori consente di valutare la penetranza mediante il rapporto: numero dei genitori tarati - numero totale delle fratrie.

3. La migliore valutazione della probabilità di manifestazione della tara nelle fratrie che includono almeno un tarato, è data dalla formula « a priori » $P = 1 - bn$ dove b indica la frequenza dei figli normali nelle fratrie di statura n .

Viene offerto un esempio; tutti i calcoli riposano sulle seguenti ipotesi: il fenotipo del genitore trasmettitore non influisce sulla probabilità di manifestazione della tara presso i figli. Questo postulato viene discusso.

Summary

In the estimation of the penetrance of a rare dominant autosomal gene from genealogical data, three methods are suitable:

1. If the data are given after affected parents, the study of their progeny indicates the probability of manifestation of the disease, which is the half of the penetrance.

2. If the data concern only sibships with, at least, one affected child, the study of the parents give estimate of the penetrance by ratio: number of affected parents - number of sibships.

3. The best estimate of the probability of manifestation of the disease in the sibships with at least one affected child is given by the « a priori » formula: $P = 1 - bn$ where b is the frequency of normal children in the sibships of size n .

A numerical example is given. All calculations are based on the following assumption: the phenotype of the carrier-parent does not affect the probability of manifestation in the children. This postulate is subject to discussion.

Zusammenfassung

Zur Schätzung der Penetranz eines seltenen dominanten autosomalen Gens können an Hand der vorliegenden genealogischen Angaben drei Methoden angewandt werden.

1. Wenn sich die genealogischen Angaben auf befallene Eltern erstrecken, ermöglicht die Untersuchung der Kinder die Schätzung der Manifestationswahrscheinlichkeit des Merkmals — sie beträgt die Hälfte der Penetranz.

2. Wenn die Angaben sich allein auf die Geschwisterschaften mit wenigstens einem befallenen Geschwisterteil erstrecken, gestattet es die Untersuchung der Eltern, die Penetranz aus dem Verhältnis der Zahl der befallenen Eltern und der Gesamtzahl der Geschwisterschaften zu schätzen.

3. Die beste Schätzung der Manifestationswahrscheinlichkeit des Merkmals in den Geschwisterschaften mit wenigstens einem befallenen Geschwister ist durch die « a priori » Formel $P = 1 - bn$ gegeben, wo b die Häufigkeit der normalen Kinder in den Geschwisterschaften mit der Grösse n angibt.

Ein Zahlenbeispiel wird gegeben.

Alle Berechnungen beruhen auf der Arbeitshypothese: der Phänotyp des übertragenden Elternteils hat keinen Einfluss auf die Manifestationswahrscheinlichkeit des Merkmals bei den Kindern. Diese Arbeitshypothese wird diskutiert.

HEREDITY AND ENVIRONMENT IN THE DEVELOPMENT OF INTELLIGENCE

by

Gladys C. Schwesinger, Ph. D.

California Youth Authority - Ventura, California

I

What does research offer in regard to the development of psychological traits, particularly "general intelligence", the mental trait which has been most extensively tested and investigated as to origin and development?

"Intelligence" or "mental ability" can be found in degrees from extreme idiocy to exceptional brilliance, and within the normal range from mild stupidity to noticeable brightness. It ranges in kind from the quality of mind needed to learn things ordinarily taught at school, to special skills in handling figures, people, business projects. It takes account of special interest leanings: such as the boy who tinkers with machines, or the one who originates and develops new species of plants, or the one who solves a nation's heavy social problems.

Intelligence has been selected for study rather than some other mental trait such as dependability, pride, quickness of temper, secretiveness or other character quality, chiefly because "intelligence" or "brightness" or "mental alertness" is a relatively stable thing, its existence being rather constant for any individual. Although some people may be duller on some occasions than on others, nevertheless each person's general mental level is maintained from day to day and from year to year, at least until senility sets in; or until some serious accident, illness, or other disturbance precipitates a breakdown.

It has been simpler to get insight on the genesis of intelligence than on some of the less tangible traits because psychologists have already

devised and improved tests and instruments, which for research purposes at least, are acceptable measures of intelligence. When a trait can be measured, the first step has been taken to discover what influences affect the development of that trait.

As a rule bright parents tend to have bright children and stupid parents to have stupid children, and this has led to the assumption — and not without reason — that intelligence, like stature and eye-color and earlobes, runs in families, or is "inherited".

Also those children who have been reared under the best educational aids and advantages are observed to be superior as a group to the children reared in the backwoods, without benefit of regular schooling. This suggests that the development of intelligence, like weight, is susceptible to differences in the environment.

And, because mental deficiency has been known to follow in the wake of early head accidents, birth injuries, and infectious diseases which have invaded the central nervous system in the young child, injuries and diseases are thought to be powerful means for limiting the development of normal intelligence.

Thus heredity and environment have a large hand in developing the mind. But before evaluating the evidence which science has amassed in regard to the respective roles of heredity and environment, it must be remembered that no growing thing can exist independently of its origins or of its cultural surroundings. A seed has an ancestry from which it springs and an environmental medium in which to sprout. Other-

wise it lies dormant or is wasted and dies. Seeds from a good stock may grow in relatively poor soil: from a poor stock they may not grow at all in the same soil. Or, in other words, if grown in the same cultural medium, individuals of differing origin will differ considerably in their ability to profit from the medium in which they are reared.

If, however, the same seeds were to be placed in a highly nourishing soil, both good and poor stocks alike would grow, but the good would outstrip the poor. This again attests to the fact that individual differences are inherent in the seeds. Any examination of the role of heredity and the role of environment in growth, therefore, must never assume that one factor can exist independently of the other. Both are fundamental to growth.

However, when an individual has been deprived of a fair share of equipment from one source, it is often possible for him to derive substitute help from the other. A good heredity, to some extent — and for some characteristics — may carry its individuals through a poor environment; and vice versa, a good environment may compensate in some measure to build up some traits for which the hereditary endowment was weak. Granted this complementary power on the part of the two contributing factors, heredity and environment, how much is each able to make up for the shortcomings of the other in the development of the trait known as "intelligence?"

One way to do this would be to get a group of individuals all sharing the same heredity, and subject them, at an early age, to widely different degrees of schooling. When matured, these individuals would be different, and since their heredity was by pre-arrangement similar, their final differences could be attributed to differences in schooling and culture (provided other training factors were kept the same for both sets of children).

This experiment would be simple, were it possible to find a group of children whose heredity was the same. Unfortunately, however, this cannot be done, for nature does not produce human beings in quantities in such a way that some individuals share equally in the same hereditary equipment with others. They cannot be subjected to the kind of research experimenta-

tion that has been done with plants, which offer a selection of individuals, all having a common heredity. Unlike plants, human beings cannot be in-bred and developed into "pure strains" so that all offspring are identical in their genetic make-up. Neither can human beings be grown from slips, in which a part of the parent plant stock is removed and started into a new plant that will have a separate existence. Or like the little fruitfly, *Drosophila melanogaster*, which can produce a new generation of fruitflies within a few hours. Since the mates can be selected according to type, offspring of plants and animals can be bred rapidly, in large numbers, and with full knowledge of their common ancestry.

Human beings however, cannot be made subjects for research or experiment of this sort, for in time alone, a full century would be required to produce four or five generations. Difficulties of pairing human mates, controlling their ancestry, and securing purity of human strains are equally obvious.

Within the space of one century, a person has two parents, four grandparents, eight great-grandparents and sixteen great-great-grandparents; in all, thirty different ancestors in his direct line. The mating partner also has thirty, making a total of sixty for the next generation of offspring. The offspring, in turn, stand a chance to inherit from any or all of these sixty different forebears, to say nothing of earlier predecessors. Hence, it is impossible in practice ever to expect to breed a "true strain" for any one human trait.

If more than one child is born to a couple, the brothers and sisters of the child also stand to inherit from the sixty ancestors and collaterals. Not even the children of one brood will be similar in their genetic make-up. The particular assortment of genes (which develop into traits) inherited by Offspring A will not be the same as those inherited by his sisters and brothers.

Two or more children born of one pair of parents, therefore, will not necessarily inherit the same genes or traits, or combinations of traits. Even twins born at the same time, of the same gestation but springing from two separate fertilized eggs, are as different as ordinary brothers and sisters born at different times.

However, there is one exception in human reproduction, and that is when twins (or triplets,

or quadruplets, or quintuplets) are born as a result of one egg dividing into two or three or four or five complete wholes. In this case, the twins, triplets, etc. each inherit the same set of chromosomes and are usually so alike in appearance and action that one twin is easily mistaken for the other. Such similar or duplicate twins are always of the same sex, and further reproduction of the strain is biologically as well as ethically impossible. Hence "pure types" cannot be in-bred among the human species, as they are bred among plants and animals.

It is out of the question, therefore, to investigate the laws of heredity and environment by methods employed with plants and animals: that is, by subjecting a group of individuals of the same heredity to different influences and noting the effect of these influences on their development.

(1) But evidence can be gathered by this method in a limited way and that is by separating identical plurals at birth, or very soon thereafter, and rearing them under different conditions. What differences will the separation produce in the matured intelligence of the paired mates?

To date, some twenty-odd such cases have been found and recorded. These pairs of similar twins, separated in infancy and reared apart, have been carefully studied by biologists and psychologists and their similarities and differences noted. Each is highly interesting in itself, but as a group of experimental subjects, they are still too few in number to draw generalizations which would hold for all. Many more such records are needed.

(2) Another method of determining the power of heredity and environment to supplement or supply for each other would be to assemble a group of babies, having different heredities, and to rear these individuals in a common environment, giving to each child in the group the same advantages and impediments as are granted to every other child.

Theoretically this can be done with infants who are placed at birth, or soon thereafter, in a foundling asylum. But in actual fact it is impossible to insure a common environment to each of several members, for each person never has himself in his environment. Also different individuals consciously and unconsciously select factors in their environment towards which they

react. Hence each person builds up a separate set of experiences within himself, and these soon become distinctively his own. Accidents, emergencies, irrelevancies, too, creep into the individual life histories which cannot be checked.

But in broad outlines, conditions can be made similar. Opportunities and handicaps can be extended which — broadly interpreted — can be assumed to constitute similar environments for the subjects of the experiment. Ultimate differences in the children, traits and temperament can then be attributed to differences in their heredity. This kind of research has been carried out with interesting results.

(3) A third method of studying the influence of environmental factors on the development of intelligence is to arrange ahead of time to secure two groups of individuals, matched for some mental abilities; to expose one group (the experimental group) to the environmental factor — for example, training in canceling fractions — and to shield the other group (the control group) from this training.

If, for example, the researcher wished to find out whether ultra-violet rays stimulated the development of intelligence, he would secure two groups equated for intelligence, and expose the experimental group to ultra-violet rays for a stated period, while keeping the control group from getting such radiation. At the end of the experimental period he would test the intelligence of each group. Being the same initially, any attained group difference at the end of the experiment would be attributed to the influence of the ultra-violet rays.

Similarly, the power of disease or accident, changes in ventilation, nutrition or sanitation, special kinds and methods of teaching, and so on, might be considered for their possible effect on the development of intelligence. But not all of these situations can be imposed on children for study. However, it happens that some children get affected by circumstances whereas others do not. Fate, as it were, sets up two groups — experimental and control — and scientific observers are then alert to take advantage of such happenings. Many of the reports on the influence of diseased conditions, infected tonsils, intestinal toxemia, various fevers, bodily accidents, and so on, have been secured in this way. Their results,

obtained upon groups of subjects — whether by accident or by design — have shed light on the power of certain influences to affect or to fail to affect the development of intelligence. But the results tell little or nothing of how the individual differences, always to be found in any group, happened to occur. For there are always individual differences in any group!

Presumably — other things being equal — the differences which are always to be found in any group, are to be accounted for by variations in inherited gene structures.

II

Thanks to the energies of different observers, considerable evidence has accrued through the use of different approaches to the study of the influence of environment and heredity in accounting for individual differences.

Twins reared apart

(1) Newman gathered detailed records of the life history of nineteen cases of identical twins who were separated in infancy and reared in different environments. These case studies, together with another case investigated earlier by Müller, reported on the nature intelligence of the twins as measured by tests. Of the twenty cases, nine showed practically no differences in Intelligence Quotient (I.Q.); five differed by from six to ten points; three differed by from eleven to fifteen points, and two differed by from sixteen to twenty points. One differed from her mate by twenty-four points.

Since identical twins, reared together, do not always earn the same intelligence quotient on a test (indeed, a person may differ from his own score on a test if he takes the same test at different times), it is not surprising to find some I.Q. differences among identical twins who were reared apart. The question is: Are these differences in I.Q. large enough to be significant?

Among psychologists a difference above ten points I.Q. is considered significant, although such a difference is sometimes encountered for cases of identical twins who have not been separately reared, and to that extent, the ten points and above found for separated twins, cannot be attributed solely to the effect of different environments.

Similarly, brothers and sisters having some common genes in their heredity, who have been reared apart, resemble one another almost as much as do brothers and sisters who have never been separated. This in spite of the fact that the separated siblings may have lived in rather widely different homes.

Unrelated children reared in common environment

(2) Several investigators have tried to find out whether uniform residence and schooling will make unrelated children resemble one another more closely than children at large now resemble one another, but the findings of these investigations are generally negative. Although orphanage children usually are born from one stratum of society, and hence of an expected limited and somewhat similar mental functioning, nevertheless these children, when given equal opportunities for mental growth, persistently tend to be different among themselves. No two are exactly alike, and between the brightest and the dullest there is usually a wide gap. Presumably heredity accounts for these final individual differences in an orphanage.

Children adopted into superior homes do not closely resemble their foster parents, nor do they foster brothers and sisters, who were reared in the same home. Indeed careful checking back shows that such children resemble their natural (but absent) parents and siblings rather more than they resemble the newly adopted relatives with whom they have lived from infancy or early childhood, and in whose home advantages they have shared. Again, by such observations, blood seems to be stronger than culture to make people different from one another.

(3) It has been noticed repeatedly that children from professional homes are, as a group, brighter than children from homes of unskilled laborers. Some argue that this difference is due to the advantages which the first group are able to get and which the poorer children are not able to get. The best way to answer this question would be to take some children of poor birth and to rear them in professional homes; and then to note if these wards turn out brighter than their natural brothers and sisters at home, who were

not transferred. Or to take children born to professional people and rear them with laborers' children in laborers' homes, and see if they turn out duller than their fellow members who were not so transferred. Or to bring all the babies together, those of professional people and those of unskilled laborers, into the same home, and to give them all the same advantages in upbringing, and see if they show differences according to social origin.

Change of environment

Research of this type was first reported by Lawrence. Babies from five different socioeconomic classes were reared together from birth in an orphanage. Yet when these children were tested several years afterwards, it was distinctly observable that the children of the upper socioeconomic groups got higher intelligence test scores than did the children of the working-class parents. This looks as if heredity were quite important in accounting for such differences as existed among children brought up in a uniform environment. It also reflects that the differences as ascertained between social classes is dependent in part, at least, on hereditary quality.

Fortuitous factors

(4) But the cultural economic level of the home is not the only factor which has been investigated for its ability to account for individual differences in intelligence. Other studies report on the influence of malnutrition, accident, illness, infectious diseases, city and country residence, differences in amount of schooling, nursery school attendance, and so on.

Groups of cripples and orthopedic patients have been compared with their physically normal brothers and sisters; undernourished children with normal and overweight children of the same age and social class; victims of infectious diseases with other children fortunate enough to escape these afflictions. The results are generally negative. Illness, malnutrition, accidents, etc. do not lower intelligence; but certain of the infectious diseases which invade the central nervous system and directly attack the brain, such as sleeping-sickness, sometimes arrest mental development,

sometimes not. More recently, it has been noted that when a woman has German measles in the early part of her pregnancy, the child can be born mentally defective.

Deaf children, who are cut off from the social stimulation and opportunities to learn, which normal hearing automatically brings, are definitely retarded in acquiring language. Building a vocabulary is to the deaf child what learning to spell or write is to the hearing child, namely trying to master a subject matter. Since mental development is so inherently tied to language concepts, the average mental level of deaf children, as a group, is below that of normally hearing children.

Again, individual differences within the deaf group are always found, some deaf children being much more intelligent than others, more intelligent even than many hearing children with better advantage. Hence the mere fact of deafness is not sufficient *in itself* to account for stupidity or low intelligence.

Rural vs. urban rearing

(5) Children in the country usually test lower as a group than do city children, but it is not yet clear whether this deficiency represents real innate differences in ability, or whether the lower scores of rural children are to be attributed to an unfair test, a test which was built up for city children in the first place. This situation is much the same as if the psychologist were to test an Asiatic child on his knowledge of American geography and expect him to earn as high a score on the test as the average American child is expected to earn. Another point to decide in connection with the rural-urban difference in scores is whether the country people of the present day are merely the "left-over", the brighter one having moved to town. It may not be the living in the country which prevents intelligence from developing, but the lure of the city which has drained off the best minds and left the duller ones to carry on. More research is needed.

This discussion must not be construed to mean that nutrition, health, schooling, home culture, and other such good things of life are not important. Quite the contrary. Without adequate health, food, education, home culture, etc. the

individual would not grow, either physically or mentally. There would be no intelligence, as it is understood in present-day society. Early reports of children, self-reared in the woods, or brought up by wolves, reveal behavior more like that of their animal hosts and associates than of their human forebears.

As set down earlier, life needs a medium in which to develop. Human life needs a cultural and social medium almost from the start. The richness and variety of the medium, as well as early exposure to it, will determine the intricacy and height of ultimate mental and social expression. The extent of a person's possible development has been rather strikingly demonstrated in shaping intelligence. Such factors as nutrition, health, schooling, home culture, etc. do not account for variation in the intelligence of individuals, who have all been provided with equal amounts and quality of schooling and cultural advantage.

Equating the environments will not result in producing equal individuals. Neither will ordinary variation in the environment of individuals, born with the same potentialities (identical twins), or with closely similar potentialities (siblings), result in producing individuals significantly different in intellectual levels. Diseases, accidents, physical handicaps, offer no explanation for individual differences in intelligence, but deafness, brain injury, and diseases of the central nervous system are known to account for mental arrest in some cases. Residence in remote social rural areas is associated with mental backwardness. Extreme neglect of schooling holds down the intelligence quotient, but ordinary differences in schooling such as obtain today between different population centers in a civilized country do not seem to account for the wide differences to be found among any one people.

A minimum degree of schooling is required for almost every community. Roughly speaking, today, elementary education at least is a constant for all civilized people. In past decades, when differences in educational opportunities were

wider, schooling could be held accountable to a greater extent than now, to explain individual differences and average group differences, between different communities.

Today, this is hardly the case. Tomorrow, if still more schooling becomes compulsory for all and each individual is educated to his fullest potential, final individual differences will depend less and less upon schooling, and more and more upon hereditary capacity to profit from opportunity.

If on the other hand, some social or other change should affect the future production of offspring — for example, if the brightest people should produce fewer and fewer children indefinitely, or if the reproduction of dullest people should be restricted — then more and more would the level of future intelligence be drawn from the mediocre or average people. Their children — always varying of course — will, however, tend to be average rather than extremely bright or extremely dull. Education in that time will have more significance than it has today to account for such final differences as may then exist.

Here the question of the "relative" role of heredity and environment is itself relative: to the range of present-day environmental opportunities extended to developing individuals, and to the range of present-day hereditary potential ability transmitted to offspring. When the range of either variable is altered, then the significance of the other, as a contributing factor in accounting for difference, is also altered.

But today, with adequate schooling more or less available to all, with a fluidity of vocational opportunity open to all the people of the previous generation at least, with an active public health consciousness holding down the spread of infectious diseases of the central nervous system, it may be said that such differences as exist between different socio-economic groups, and certainly among individuals within any one group today, are to an important extent due to differences in hereditary capacity.

Riassunto

L'intelligenza può essere misurata ed i suoi fattori causali possono essere studiati ma i metodi usati per studiare l'eredità nelle piante e negli animali non sono adatti a queste ricerche sugli uomini. Si devono a questo proposito adoperare dei metodi che possano giovare di un'eredità costante e di un ambiente variabile, o viceversa.

Vengono confrontati i risultati raggiunti circa il livello mentale in: *a)* gemelli identici allevati separatamente; *b)* fanciulli non correlati ereditariamente e allevati nel medesimo ambiente; *c)* gruppi di controllo e di esperimento i quali vengono sottoposti a qualche determinata influenza.

Si rileva con particolare evidenza che soltanto determinate, estreme diversità di ambiente sono in grado di influenzare lo sviluppo dell'intelligenza e che le differenze individuali devono essere in gran parte riferite a differenze ereditarie.

Summary

Intelligence can be measured and its origin studied, but the methods used to study heredity in plants and animals can not be adapted to human beings. For them, other methods must be applied which either hold heredity constant and vary environment, or vice versa. Final comparisons of mental level are made for *a)* identical twins who were reared apart; *b)* unrelated children who were reared in the same environment; and *c)* experimental and control groups to one of which certain influences were applied. Accrued evidence indicates that only certain extreme differences in environment affect the development of intelligence and that individual differences are to an important extent due to differences in heredity.

Zusammenfassung

Es ist möglich, den Intelligenzgrad und seine Ursachen festzustellen. Zur Frage der Vererbung beim Menschen können die Methoden der Pflanzen- und Tiergenetik nicht angewandt werden. Als Ausgangsbasis für die Forschungen muss entweder die Erbanlage als gleich und die Umwelt als verschieden angenommen werden, oder umgekehrt.

Abschliessende Vergleiche hinsichtlich des Intelligenzniveaus wurden in drei Gruppen gezogen: *a.)* bei eineiigen Zwillingen, die getrennt erzogen wurden, *b.)* bei nicht verwandten Kindern, die in der gleichen Umwelt erzogen wurden und *c.)* bei Kontrollgruppen, bei denen die Umwelt jeweils in bestimmter Weise verändert wurde.

Es lässt sich mit Sicherheit nachweisen, dass allein sehr grosse Umweltunterschiede die Entwicklung der Intelligenz beeinflussen können und dass individuelle Unterschiede zum grössten Teil erblicher Natur sind.

GENES AND ENZYMES IN MAN

by
Harry Harris

The kind of information derived from human genetics which may be relevant to the problem of the relation between genes and enzymes, is rather different from that obtained in other fields of genetical study. It is inevitably limited by the fact that breeding experiments cannot be carried out and so formal genetical analysis must be based entirely on the manner in which particular characters are found distributed in human populations and more especially within certain family groups. On the other hand certain types of biochemical and metabolic studies are more readily performed on human material, and the necessary background knowledge of normal metabolism and its variation in health and disease is more extensive in man than in most other species. Furthermore because of the inherent medical interest and importance of the inherited disorders of metabolism extensive research in this field is carried out, which while not being conducted with any specific genetical problem in mind, nevertheless often turns out to have a direct bearing on fundamental genetical problems. It is perhaps not surprising therefore that some of the earliest ideas in biochemical genetics were based on human material (Garrod 1902) and it is likely that in the future this source of information will become of increasing importance.

However, in view of the very great differences in the character of the material and the way the information presents itself in human genetics as opposed to experimental animal and plant genetics, it is important that the special problems, difficulties and limitations in this field should be thoroughly examined.

Heterogeneity

Formal genetical analysis in man is inevitably complicated by the fact that many apparently homogeneous clinical disorders are found on detailed biochemical and genetical investigation to represent a series of quite different discrete conditions. One can never in fact be certain that the heterogeneity of such syndromes has been completely unravelled, though when a certain depth of analysis has been attained it may become possible to assume with reasonable confidence that one is dealing with biochemically « pure » lesions attributable to the effects of different specific genes.

In practice the degree with which such heterogeneity may be sorted out depends largely on the development of biochemical techniques appropriate to the particular kind of metabolic disorder involved. Such developments in technique often come from research work not specifically related to either clinical disorders or their biochemical or genetical investigation. It must constantly be borne in mind that technical advances in apparently unrelated fields may have immediate practical relevance to particular genetical problems.

GLYCOGEN DISEASE

Recent work on von Giercke's disease is a good illustration of this. The syndrome of abnormal storage of glycogen was until recently regarded as a single disease entity inherited as a Mendelian recessive character. It is now clear that it includes at least four distinct biochemical disorders, each arising from a different enzyme

disturbance (Cori 1954), and each no doubt determined by a different abnormal gene.

The concentration of glycogen in a tissue may be influenced by the degree of activity of a number of different enzymes and also affected by certain hormones and other regulating mechanisms. The reactions believed to be involved in the inter-conversion of glucose to glycogen are shown in Fig. 1. At least six different enzymes are necessary and in four instances the reactions which they mediate are effectively irreversible. The degree of branching and the length of the chains in the different branched tiers of the glycogen formed, is thought to depend on the ratios of the activities of phosphorylase, amylo (1-4 → 1-6) transglucosidase or brancher enzyme, and amylo 1-6 glucosidase or debrancher enzyme.

Abnormal glycogen storage may be confined to the liver and kidney, or it may be generalised throughout the whole body. In those cases where it is localised in the liver and kidney, it has been shown that there is either a specific absence or a relative deficiency of the enzyme glucose-6-phosphatase (Cori and Cori 1952, Harris and Olmo 1954). In such individuals it would appear that the glycogen may be formed at a normal rate but that its breakdown to glucose is impeded. This

Table 1 - Glycogen Storage Disease (Cori 1954)

	Enzyme Deficiency	Organ	Glycogen Structure
1.	Glucose-6-phosphatase	Liver and Kidney	Normal
2.	Amylo-1.6 - glucosidase (Deduced from Glycogen Structure)	Liver and Muscle	Abnormal; Missing or very short outer branches
3.	Amylo (1.4 → 1.6) transglucosidase (Deduced from Glycogen Structure)	Liver and probably other Organs	Abnormal Long inner and outer branches.
4.	?	Generalised	Normal

could account for its excessive deposition and its apparent stability after death or in biopsy specimens. Since it is known that the enzyme glucose-6-phosphatase is normally located only in the liver and kidney the localisation of the disorder in these organs is understandable.

In these cases the structure of the glycogen formed appeared in no way abnormal. However

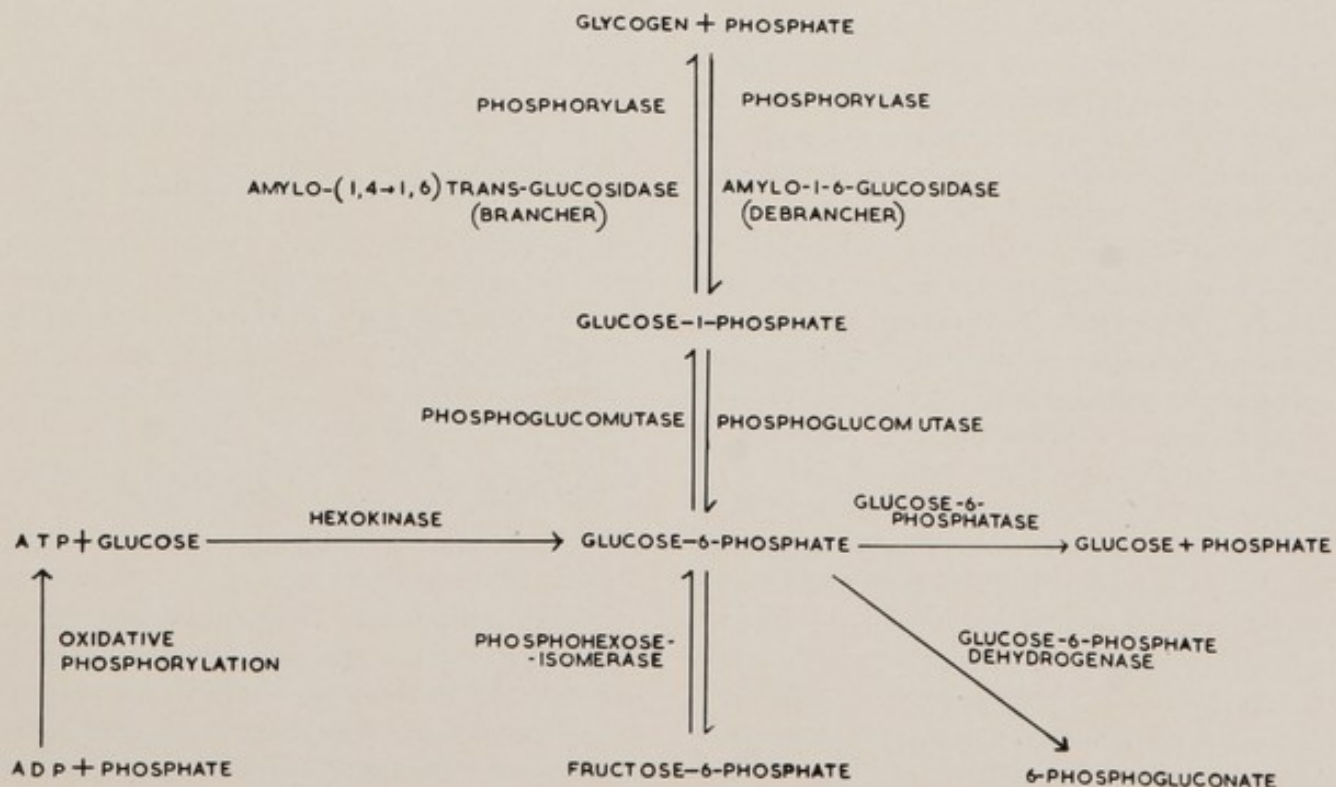


Fig. 1

at least two types of glycogen disease occur where the defect results in the formation of glycogens with unusual structures. In one type the outer branches are missing or are very short. This can perhaps be attributed to an absence or relative diminution of the activity of amylo 1-6 glucosidase. In the other type there occur long inner and outer branches, and here one might assume a deficiency of the amylo (1-4 → 1-6) transglucosidase (Illingworth and Cori 1952, Cori 1954). In both these conditions the abnormal glycogen is probably to be found in all tissues where glycogen is normally formed. Finally a form of glycogen disease occurs, in which there is a generalised accumulation of normal glycogen throughout the body and glucose-6-phosphatase activity is within normal limits. The enzymic basis of this is not understood. These findings are tabulated in Table 1. It remains possible that further sources of heterogeneity will be encountered.

METHAEMOGLOBINAEMIA

Congenital methaemoglobinaemia provides another example of a condition in which the complexities of the data lead to the conclusion that different biochemical lesions may lead to rather similar end results. This is a syndrome in which a substantial proportion of the circulating haemoglobin exists as methaemoglobin, that is pigment in which the haem iron is in the ferric state and is incapable of transporting oxygen. In the normal erythrocyte it is thought that there is a steady formation of methaemoglobin but the cells are capable of reducing it more or less as rapidly as it is formed. An equilibrium $Hb \rightleftharpoons MetHb$ is set up and is in general well over to the left, so that only about 0.4% of the pigment in the normal red blood cell is methaemoglobin. It appears that this reduction of methaemoglobin is coupled with glycolysis. In the glycolytic process coenzyme I is reduced and is available for the reduction of methaemoglobin (Fig. 2). Reduced coenzyme I alone will, however, only reduce methaemoglobin at a very limited rate and apparently in normal cells a flavoprotein (Diaphorase 1, coenzyme factor 1, methaemoglobin reductase) acts as a carrier between coenzyme I and methaemoglobin. (Kiese 1944, Gibson 1948).

There is good evidence (Gibson 1948) that at least in one kind of methaemoglobinaemia the defect lies in a relative deficiency of the flavoprotein, diaphorase 1. Methaemoglobin is formed from haemoglobin at its normal rate. Its rate of reduction is however considerably impaired, and so a new equilibrium is set up with some 20%-40% of methaemoglobin being present in the erythrocytes. This type of methaemoglobinaemia appears to be inherited as a Mendelian recessive character (Gibson and Harrison 1947) and the affected individuals can be regarded as homozygous for a rare mutant gene.

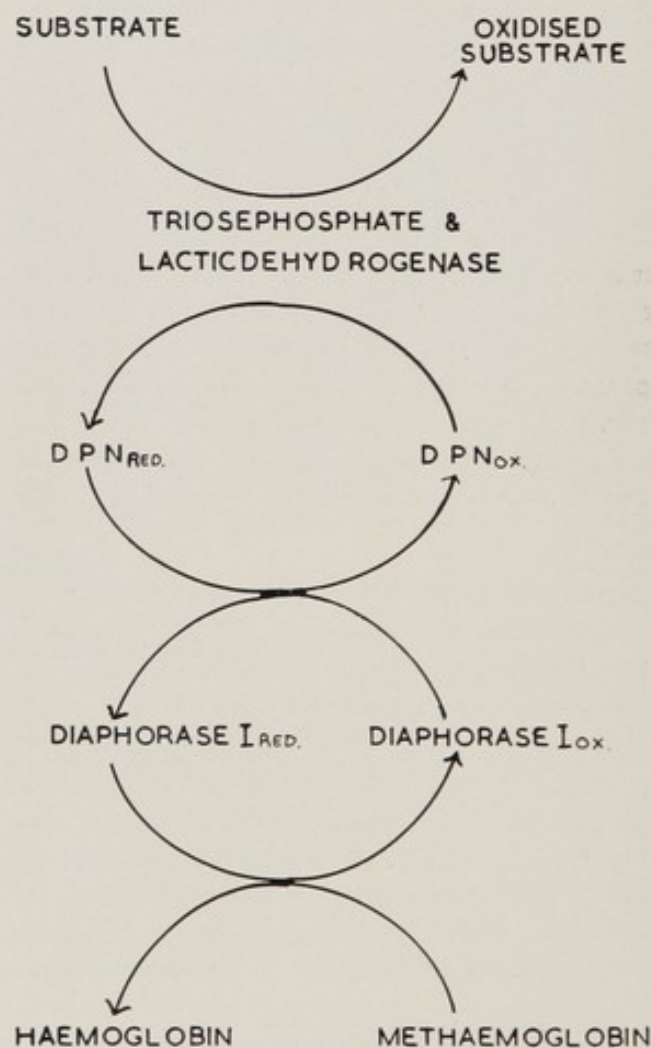


Fig. 2

Now Darling and Roughton (1942) have shown that in haemoglobin solution containing methaemoglobin there is a shift of the oxygen dissociation curve to the left and it is less strongly inflected. In other words the haemoglobin gives up oxygen less readily than it normally does at

a given oxygen tension. They interpret this shift as being due to the presence in haemoglobin methaemoglobin mixtures of molecules containing both ferrous and ferric atoms in various proportions. The same kind of shift in oxygen dissociation curve has been found in the blood of patients with recessive methaemoglobinaemia and diaphorase 1 deficiency. This shift implies that the methaemoglobin is distributed throughout the corpuscles rather than segregated in certain ones. If there were two types of corpuscle, one containing only normal «ferrous» haemoglobin and one containing only methaemoglobin, there would presumably be no opportunity for the pigments to interact and so the oxygen dissociation curve would not be displaced. However certain cases of methaemoglobinaemia (Eder, Finch and McKee 1949, Waisman, Bain, Richmond and Munsey 1952) have been described in which this shift in oxygen dissociation curve could not be demonstrated, and if this is confirmed it suggests that a rather different series of causal relationships may be operating.

Another indication of heterogeneity in this syndrome is provided by the work of Codounis (1952) who has published pedigrees in which the condition is found in several generations of the same family and where the affected individuals appear to be heterozygous and not homozygous. Evidently the abnormal gene here is different from that segregating, for example, in the families described by Gibson and Harrison. So far no enzyme studies have been reported on Codounis's cases.

Finally Horlein and Weber (1948) have described a form of methaemoglobinaemia in which unlike all the other cases which have been studied in any detail, the methaemoglobin had a different absorption spectrum from normal methaemoglobin. By splitting the haem and globin components and recombining them with fractions from a normal person, it was possible to show that the abnormality lay in the globin moiety. Here some abnormality in globin synthesis was present rather than a defect in the reducing system. The pedigree suggested that the patients were heterozygous for an abnormal gene. They differed however from the heterozygous cases reported by Codounis (1952) in that they failed to respond to therapy with ascorbic acid or methylene blue.

Direct Enzyme Studies

The conclusion that in a particular metabolic disorder there occurs a relative deficiency of a certain enzyme and that this is the cause of the various metabolic and clinical features of the condition, involves at least two different kinds of evidence. The first is a direct demonstration using the techniques of enzymology *in vitro* that the activity of a particular enzyme usually occurring in the organism is absent or diminished, and that this is not due to the presence of inhibitors or some other alteration in the milieu in which the enzyme normally functions. The second involves the demonstration that all the biochemical findings in the body fluids and tissues, and the results of metabolic experiments, can be reasonably attributed to the consequence of a failure in the particular reaction which the enzyme normally mediates.

A direct demonstration of a diminution in the activity of a specific enzyme has been reported in the cases of phenylketonuria (Jervis 1953), glycogen storage disease of the liver and kidney (Cori and Cori 1952), one type of methaemoglobinaemia (Gibson 1948), acatalasaemia (Takahara 1952), hypophosphatasia (Sobel, Clark, Fox and Robinow 1953), and Wilson's disease (Bearn 1953). Apart from the technical difficulties involved in such studies, it is apparent that except where the enzyme is normally to be found in the plasma or red blood cells, the possibility of obtaining suitable material for such studies and for their control is very limited. It can only be obtained by biopsy or at post mortem and hence is available only in special circumstances. Furthermore the time lag necessarily involved in the study of tissues obtained at post mortem leads to extra difficulties in experimental control and interpretation.

It is important to recognise that the demonstration *in vitro* of a particular kind of enzyme activity by a protein does not necessarily mean that this corresponds to its normal metabolic function, or that the substrates used in the experimental demonstrations are those on which it acts under normal physiological conditions. By the same token the demonstration *in vitro* of a diminution or loss of a particular enzyme activity using material from patients with some inherited

syndrome, does not necessarily mean that this loss of activity is causally related to the other metabolic disturbances present. These considerations are relevant to the interpretation of the finding of a loss of oxidase activity in the plasma of patients with Wilson's disease.

WILSON'S DISEASE

This is a condition inherited as a Mendelian recessive character, in which most of the pathological and clinical findings can be reasonably attributed to an excessive deposition of copper which takes place throughout the body but particularly in the brain stem and the liver. The patients are in positive copper balance, probably because of excessive absorption of copper from the gut (Cartwright, Hodges, Gubler, Mahoney, Damm, Wintrobe and Bean 1954). The problem therefore is what specific disturbance in normal metabolism leads to this excessive absorption and deposition of copper, and how is this related to the presence of a particular abnormal gene in double dose.

Now it has been shown that in these patients as well as the generalised accumulation of copper which takes place, there is also a specific deficiency of a particular protein normally present in plasma and known to contain copper (Scheinberg and Gitlin 1952). This is caeruloplasmin. It is an α globulin with molecular weight of about 150,000 and contains eight atoms of copper per mole (Holmberg and Laurell 1948). Normal plasma contains about 30 mgm% of caeruloplasmin, so that it represents roughly 0.5% of the total plasma proteins. Normally about 95% of the total copper in plasma is contained in the caeruloplasmin present. The normal function of caeruloplasmin is not known. Nevertheless Cartwright *et al.* (1954) have suggested as a working hypothesis that it is the failure to synthesise this substance in Wilson's disease which leads in some way to the excessive absorption of copper from the gut and the consequent pathological effects.

Holmberg and Laurell (1951 a) have prepared caeruloplasmin and demonstrated that it will behave as an enzyme. It shows oxidase activity, the greatest effect being obtained when p-phenylenediamine was used as substrate but it was found also to act on catechol, dopa, adrenaline and ascorbic acid. The oxidase activity of plasma

has been shown to be closely correlated with its copper content (Holmberg and Laurell (1951 b) so that it is likely that caeruloplasmin is the main source of this activity. Furthermore it has been shown that the plasma oxidase activity in Wilson's disease is much reduced (Bearn 1953).

However there is no evidence that the enzymic activity of caeruloplasmin is of any significance physiologically, and it is perhaps unlikely that this is its main biological function. Consequently although there exists a close correlation between the particular abnormal gene causing Wilson's disease, and the deficiency of this particular enzyme reaction as demonstrated *in vitro*, it is very far from certain that it is the diminution of this enzymic action in individuals homozygous for the mutant gene which leads to the various pathological features of the disease.

Metabolic Studies

A detailed examination of the biochemistry of the body fluids and of the consequences of altering the metabolic situation experimentally in various ways, often points convincingly to the hypothesis that a certain enzyme reaction is either not taking place or is relatively inefficient. Such evidence is likely to be a necessary preliminary in deciding which enzyme systems would be worth while examining directly. It is of course also an important part of the gene-enzyme concept, that the enzyme deficiency demonstrated must be capable of explaining in detail the metabolic disturbances observed. Thus the two sorts of evidence while involving different techniques and methods are in practice necessarily intimately associated.

PHENYLKETONURIA

Perhaps the condition in which the metabolic situation has been examined most extensively, and where the conclusions derived from such investigations have to some extent been confirmed by direct enzyme studies, is phenylketonuria. This condition is inherited as a typical Mendelian recessive character and in European populations the abnormal gene appears to have a frequency of about 0.005 (Jervis 1937, Folling, Mohr and Rund 1945, and Munro 1947). Although there is some variation in the degree of the mental defect

which is a constant concomitant in this disorder, there is no evidence of genetical heterogeneity, in the sense that more than one different abnormal gene may lead to the same metabolic and clinical consequences.

Although phenylpyruvic acid was the first abnormal metabolite to be found in the urine of these patients and therefore became incorporated in the nomenclature, it is now known that a number of other substances are also excreted in grossly abnormal amounts. Quantitatively the most important of these are phenylacetylglutamine, phenyllactic acid, and phenylalanine (Folling, Closs and Gammes 1938, Dann, Marples and Levine 1943, Jervis 1950, Woolf 1951, Stein, Paladini, Hirs and Moore 1954). *p*-Hydroxyphenylacetic acid, *p*-hydroxyphenyllactic, and *o*-hydroxyphenylacetic acid have also been found, though in smaller amounts (Boscott and Bickel 1953), and a number of indole derivatives which include indolelactic acid and indoleacetic acid (Armstrong and Robinson 1954) have been reported as occurring in the urine in appreciable and distinctly abnormal quantities.

The blood plasma shows a level of free phenylalanine about thirty times that normally encountered (Borek, Brecher, Jervis and Waelsch 1950, Stein and Moore 1954, Armstrong and Tyler 1955), but other amino acids are not present in unduly elevated amounts. Apart from a slight increase in phenylpyruvic acid (Jervis 1952) the plasma appears to be in other respects normal. A similar specific elevation of phenylalanine concentration occurs in the cerebrospinal fluid. These findings make it clear that in this condition there is a very gross disturbance in phenylalanine metabolism.

Now phenylalanine is an essential amino acid. (Rose, Haines, Johnson and Warner 1943). It is an indispensable dietary ingredient and its complete omission from the diet is followed by pronounced negative nitrogen balance. The body appears to have no capacity to synthesise the benzene ring which is mainly supplied in the food proteins by the aromatic amino acids phenylalanine and tyrosine. Tyrosine is dispensable, but it may become a limiting factor for growth if the diet does not contain enough phenylalanine. The irreversible conversion of phenylalanine to tyrosine is now generally believed to be the first

step in the oxidation of phenylalanine derived either from the food or tissue proteins. There is much evidence to suggest that this reaction has a central place in phenylalanine metabolism (for review see Lerner 1953). Another series of reactions which apparently normally take place are those involving changes in the side chain.

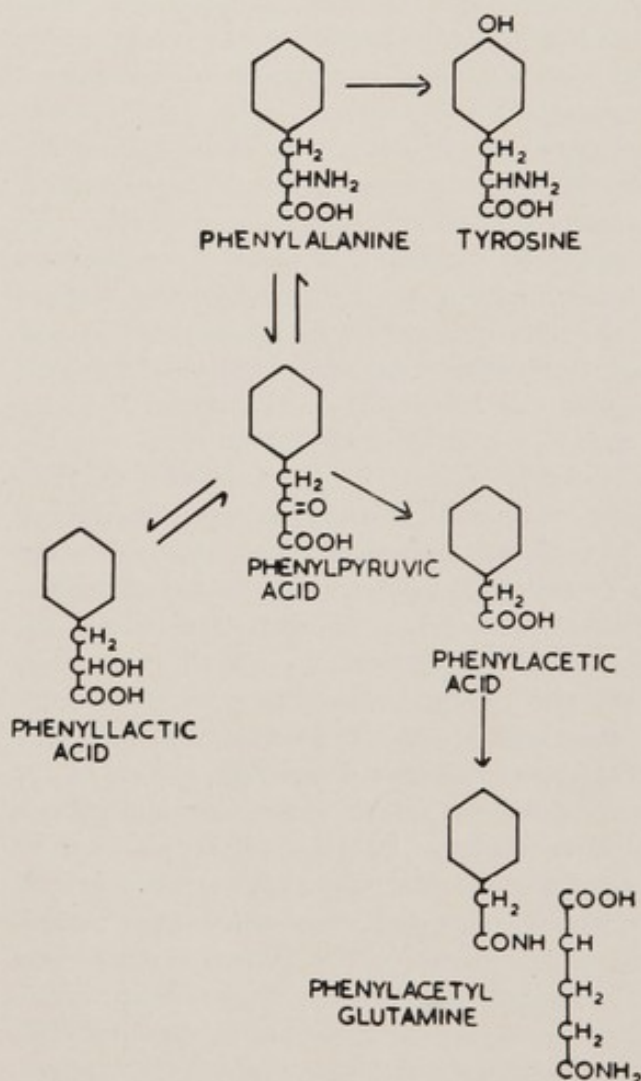


Fig. 3

Ingestion of phenylpyruvic acid results in the excretion of some phenyllactic acid, and ingestion of phenyllactic acid leads to an excretion of some phenylpyruvic acid (Kotake, Mason and Mori 1922). Labelled phenyllactic acid can be converted to tyrosine (Moss 1941). Thus conversions of phenylpyruvic acid to phenylalanine and to phenyllactic acid (Fig. 3) can take place and appear to be reversible. Finally phenylpyruvic acid when taken by mouth gives rise to phenylacetic acid (Chandler and Lewis 1932). This

acid in man is excreted mainly as a conjugate with glutamine (Thierfelder and Sherwin 1924, 1915), and since the normal adult on an ordinary diet may excrete phenylacetylglutamine to the extent of 250-500 mgms a day (Stein *et al.* 1954) this series of reactions presumably takes place continuously in the normal organism.

Most of the biochemical findings in the body fluids of phenylketonuric patients can be readily accounted for, if it is supposed that the enzyme system normally concerned with the conversion of phenylalanine to tyrosine is not functioning. In such circumstances one would expect phenylalanine derived either from the proteins in the food, or from the breakdown of tissue proteins, to accumulate in the body fluids and be excreted in abnormal amounts in the urine. Phenylpyruvic acid, phenyllactic acid, and phenylacetylglutamine would also be formed in excess, and since the renal threshold for these substances is very low they would be found in large amounts in the urine but hardly at all in the blood and cerebrospinal fluid. This hypothesis has been largely confirmed by a variety of metabolic experiments which have been carried out in the last two decades. The excretion of phenylalanine, phenylpyruvic acid, and phenyllactic acid is greatly increased if the patients are fed a high protein diet, and diminishes proportionately when the protein content of the diet is reduced (Jervis 1950). Feeding phenylalanine similarly increases the output of these substances whereas other amino acids do not. If a diet is given containing only enough phenylalanine to allow normal protein synthesis and growth, but normal quantities of all other dietary ingredients, the phenylalanine in the blood falls rapidly to normal or near normal concentrations, the excretion of phenylalanine and its derivatives in the urine ceases, and the abnormal excretion of the hydroxyphenyl compounds and the indoles is also abolished (Armstrong and Tyler 1955). This correction of all the detectable biochemical abnormalities in the disease can be continued for many months, during which time growth is maintained. On feeding phenylalanine to normal subjects there is a rapid and readily detectable rise of tyrosine in the blood plasma. In phenylketonuria this effect either does not occur at all or is extremely slight (Jervis 1947).

An enzyme system capable of catalysing spe-

reaction is however not reversible. Phenylacetic cifically the oxidation of phenylalanine to tyrosine has been studied by Udenfriend and Cooper (1952). It is present in water soluble fractions of liver preparations from the rat, guinea pig, rabbit, dog, chicken and man. Lung, brain, kidney and muscle do not contain the system. Mitoma and Leeper (1954) have shown that the system is complex and that at least two enzymes may be separated by fractional precipitation. Hydroxylation of phenylalanine results only when both enzymes are incubated with DPN or DPNH₂, phenylalanine and an aldehyde or alcohol. Jervis (1953) has made a direct attempt to discover whether or not this phenylalanine oxidase activity was present in the liver in phenylketonuria. Fragments of liver obtained at autopsy from two phenylketonurics and three controls were studied. The liver extracts were examined in the test system of Udenfriend and Cooper (1952). It was found that tyrosine was formed from phenylalanine under the conditions of the experiment in all the controls, but in neither of the phenylketonurics.

Table 2 - Incorporation of C¹⁴ into plasma protein phenylalanine and tyrosine after the administration of 3-C¹⁴-DL-phenylalanine (Udenfriend & Bessman, 1953).

Expt.	Time after administration hours	Phenylalanine	Tyrosine	Ratio Tyrosine Phenylalanine
Control (a)	24	10.4	2.79	0.26
	48	7.28	2.24	0.29
Control (b)	24	24.6	4.90	0.20
	48	21.0	4.70	0.22
Phenylketonuric (c)	24	55.0	0.91	0.016
	48	39.0	0.89	0.023
Phenylketonuric (d)	24	46.0	0.70	0.016
	48	33.0	0.69	0.021

Udenfriend and Bessman (1953) have carried out some experiments bearing on the question as to whether the reaction is completely or only partially blocked. They administered 3-C¹⁴ — DL — phenylalanine orally to two normal subjects and two phenylketonurics. Tyrosine

and phenylalanine were subsequently isolated from the plasma proteins and their activities determined (Table 2). It appeared that some conversion of phenylalanine to tyrosine did take place in the phenylketonurics but it was very much less than in the normal subjects. The experiment would suggest either that the phenylalanine oxidase activity is much reduced but not completely absent or there exists an alternative but much less efficient pathway. In fact a non specific system containing ascorbic acid, Fe^{++} , and oxygen at 37° and pH 6.7 has been described which is capable of hydroxylating many aromatic compounds in a manner resembling certain *in vivo* hydroxylations. (Udenfriend, Clark, Axelrod, and Brodie 1954, Brodie, Axelrod, Shore and Udenfriend 1954, Axelrod, Udenfriend and Brodie 1954). It is possible that such a non-enzymic system may be responsible for a slow leak of phenylalanine to tyrosine in phenylketonurics (Dalglish 1954).

While it seems likely therefore that the enzyme system of Udenfriend and Cooper concerned in the specific oxidation of phenylalanine to tyrosine is in some way defective in phenylketonuria, a number of important questions still remain unanswered. It is not known which component of the enzyme system is at fault, and whether it is completely or only partially absent. There is uncertainty about the origin and mode of formation of the abnormal hydroxyphenolic compounds in the urine and the indole derivatives, though in view of the fact that they disappear when dietary phenylalanine is restricted it seems likely that they are formed as a secondary consequence of the failure in phenylalanine metabolism. Finally there is very little definite information concerning the connection between the metabolic disorder and the mental retardation which is invariably present in these cases.

A problem which is often of some practical importance in the interpretation of metabolic data in inherited diseases is that which is concerned with the distinction between abnormalities of intermediary metabolism and those of renal function. The occurrence of a metabolite or group of metabolites in unusually large amounts in the urine may be due to either kind of cause. In both cases there may be a genetically determined failure in the activity of a specific enzyme.

However it is clearly important to establish whether the enzyme is one normally concerned with the intermediary metabolism of the substance or substances in question, or whether it is one concerned with their active transport across the cells of the renal tubules. In the case of phenylketonuria we are undoubtedly dealing with a block in intermediary metabolism. The level of phenylalanine in the blood is grossly elevated, and the renal clearance of phenylalanine is within normal limits (Evered 1954). In the case of cystinuria it is now reasonably certain that the abnormality is one of renal tubular reabsorption and not as was originally thought a defect in the intermediary metabolism of cystine or cysteine. Here the plasma levels of the amino acids excreted in excess are not increased but are if anything rather less than normal, and their renal clearances are grossly elevated.

ALKAPTONURIA

Alkaptonuria illustrates a situation where we are probably dealing with a block in intermediary metabolism, but where certain aspects of the data bearing on this point are somewhat equivocal. In this condition several grams of homogentisic acid are excreted daily in the urine. Normally it is not found at all. When fed by mouth homogentisic acid is excreted almost quantitatively by alkaptonurics but is more or less completely metabolised by normal subjects (Embsen 1893, Faltz 1904, Leaf and Neuberger 1948). Homogentisic acid is thought to occur as one of the intermediates in the normal course of the metabolism of phenylalanine and tyrosine. The sequence of reactions involved is shown in Fig. 4, and alkaptonuria has usually been interpreted as due to an enzyme deficiency at the point where homogentisic acid is converted to fumarylacetoacetic acid. In consequence it is thought that no further oxidation of homogentisic acid can take place and it therefore accumulates, and is excreted continuously in large amounts in the urine.

One difficulty in substantiating this hypothesis lies in the fact that the level of homogentisic acid in the blood is certainly very low and it has not yet been possible to demonstrate convincingly that the plasma concentration is any greater than in normal people. Values of the order of 3 mgm%

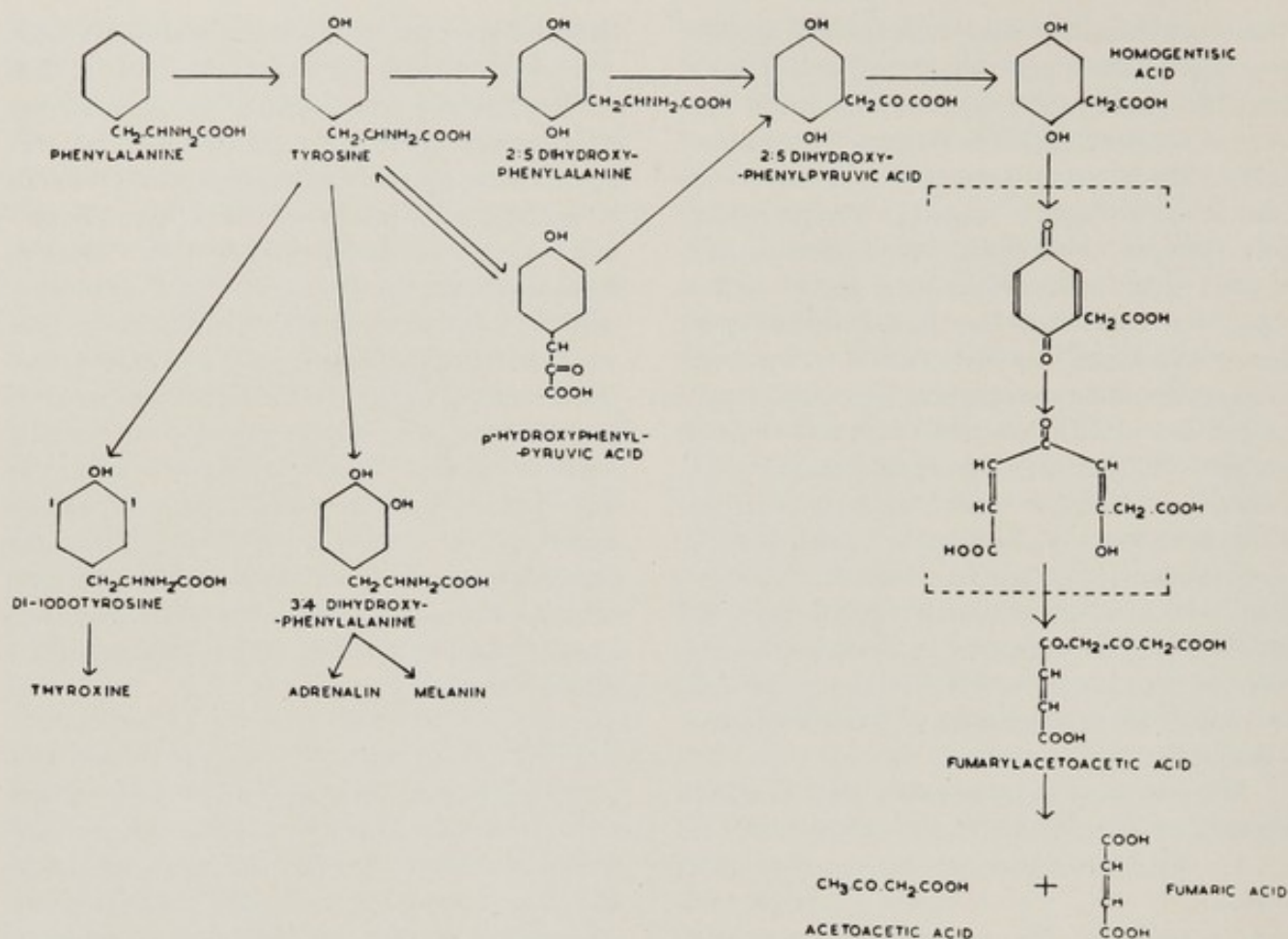


Fig. 4

have been reported (Katsch and Metz 1927, Lanyar and Lieb 1931, Neuberger, Rimington and Wilson 1947). Such concentrations are very close to the lower limits of the applicability of the methods available, and moreover minute amounts of other reducing substances reacting like homogentisic acid are likely to be present in the plasma extracts from normal people, so that the values obtained cannot be regarded as very accurate. Attempts to measure the renal threshold for homogentisic acid in normal subjects (Leaf and Neuberger 1948) indicate that it must be well below 4.0 mgm%, but it is difficult to know whether it is the same or perhaps lower in the alkaptonuric. In fact renal clearance studies of homogentisic acid in an alkaptonuric patient (Neuberger et. al. 1947) led to remarkably high values of about 400-500 ml per minute. This was much more than could be accounted for by filtration alone and suggested that active secretion was taking place. The renal clearance of

homogentisic acid in normal subjects has not yet been determined but if it should turn out to be much lower it might be necessary to postulate a renal tubular abnormality to account for at least certain features of the condition. These difficulties will no doubt be resolved with the development of more sensitive analytical techniques.

There is however one feature of the condition which does in fact suggest that there is in alkaptonuria some excess of circulating homogentisic acid and which therefore supports the idea of a block in intermediary metabolism rather than a renal theory. As alkaptonurics grow older they develop a condition known as ochronosis. This is a widespread deposition of a black pigment which is most marked in the cartilages, ligaments, tendons and sclera. The chemical structure of this black pigment is not known, but since it is known that homogentisic acid on oxidation gives rise to a series of brown and black pigments, it is reasonable to assume that the pigment laid

down in ochronosis is in fact derived from homogentisic acid. This in turn suggests that the concentration of circulating homogentisic acid is greater than normal.

A completely satisfactory account of what is going on will obviously necessitate further renal studies and also direct enzyme investigations. In general where the renal clearance of a metabolite is normally high and its plasma level in consequence low, disorders in which it is excreted in abnormal amounts in the urine are likely to be difficult to unravel because even if they are due to blocks in intermediary metabolism the plasma level may not be elevated to an extent detectable by available methods. This kind of difficulty has arisen for example in the cases of L-xyloketosuria (Flynn 1955) and xanthinuria (Dent and Philpott 1954).

Partial or complete loss of enzyme activity

Where it can be established that a particular abnormal gene in double dose (or in single dose in the male, if it is sex linked), leads to a specific defect in an enzyme activity, the question arises as to whether the affected individuals lack completely the particular enzyme or component of the enzyme system which is at fault or whether there is only a partial deficiency. The answer to this kind of question has an obvious bearing on the character of the activity of the abnormal gene.

An unequivocal answer to this sort of problem is usually rather difficult to obtain. Where the enzyme system can be investigated directly *in vitro* it will depend on the sensitivity of the methods available and also on their specificity. The preparation may contain several systems capable of producing, as far as can be ascertained by available methods, similar end results. In such a situation even if one such system was completely inactive the overall activity would only appear to be partially diminished. This kind of difficulty may occur for example in the assay of diaphorase activity in methaemoglobinaemia (Gibson 1948, 1954).

Where the evidence for the failure of a given enzyme system is largely based on the interpretation of metabolic data and suggests that the metabolic block is incomplete, the possibility of

alternative pathways is always present and generally difficult to exclude. This difficulty has already been discussed as it arises in the interpretation of the metabolic data in phenylketonuria. There is some evidence that conversion of phenylalanine to tyrosine can go on to a limited extent. However it is quite uncertain whether this is due to some residual activity of the specific phenylalanine oxidase system or whether the system is completely inactive and the conversion is occurring via another route.

GALACTOSAEMIA

The same problem arises in galactosaemia. Here there is a defect in galactose metabolism. If galactose is given by mouth there is a gross elevation of the galactose level in the blood and consequent excretion of galactose in the urine. Infants with the disease who are fed on an ordinary milk diet have a persistently high blood galactose level. Under these conditions they fail to thrive, their livers become enlarged, and they develop cataract. When such an infant is fed on a galactose free diet, the blood galactose falls, and the physical condition rapidly improves. It is likely that if the diagnosis is made sufficiently early and galactose is removed from the diet, no deleterious consequences will ensue. The affected children appear to be homozygous for a rare abnormal gene. It is probable that a proportion of the heterozygotes also show some degree of abnormal galactose tolerance (Holzel and Komrower 1955) but this is rarely sufficient to lead to illhealth. Galactose is usually thought to be metabolised via a series of reactions shown in Fig. 5. The conversion of galactose 1-phosphate to glucose 1-phosphate is believed to require an enzyme which has been variously referred to as galactowaldenase or galactophosphoisomerase (Caputto, Leloir, Trucco, Cardini and Paladini 1949), and also a coenzyme uridine diphosphate glucose (Caputto, Leloir, Cardini and Paladini 1950). Schwartz, Goldberg, Komrower and Holzel (1955) have shown that in erythrocytes of galactosaemic children fed on a milk diet there is an accumulation of galactose 1-phosphate and suggest therefore that there is a block in metabolism at this point. However only about 20% of the galactose in the diet may be recovered in the urine in such children (Cusworth, Dent and

Flynn 1955) so that it appears likely that a considerable proportion of the galactose is metabolised. Whether there exist other pathways for galactose metabolism is not known, so it is quite uncertain to what degree the conversion of galactose 1-phosphate to glucose 1-phosphate is limited in this condition.

in the abnormal homozygotes with those seen in heterozygotes and in normal individuals.

Perhaps the simplest hypothesis to account for the absence or relative deficiency of a specific enzyme in individuals homozygous for a particular abnormal gene is the following. The normal allele at the particular locus concerned plays some ne-

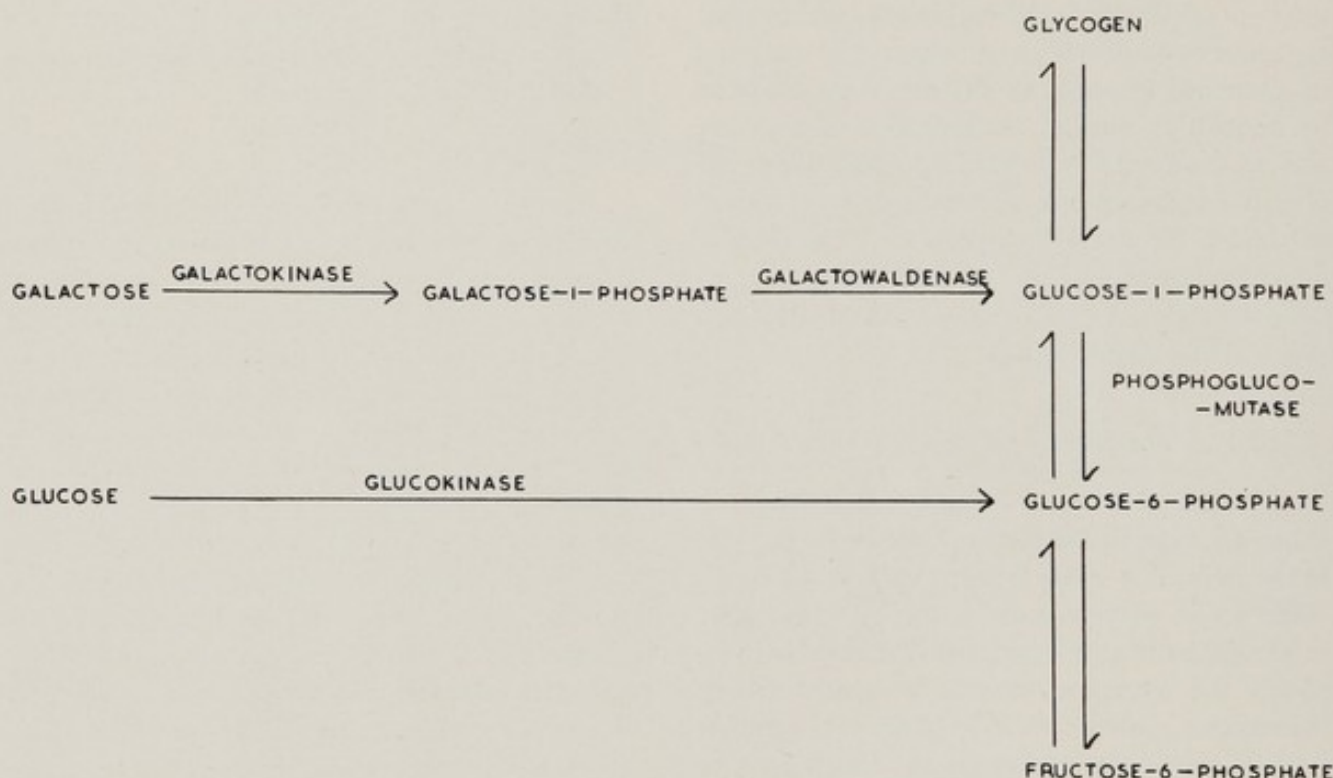


Fig. 5

Concluding Remarks

Table 3 lists a number of inherited conditions in man in which the disorder can be plausibly attributed to the absence or relative deficiency of a specific enzyme or enzyme system which is present in the normal organism. Some of the difficulties in interpretation of the data in respect to certain of these conditions have been discussed.

The pattern of segregation within family groups suggests that in each case a rare mutant autosomal gene is the cause of the disorder and that in most instances the affected individuals are homozygous for this gene. Deductions about the mode of action of such genes and about the function of their normal alleles must be derived from a comparison of the biochemical findings

Table 3

Condition	Enzyme Deficiency
Phenylketonuria	Phenylalanine oxidase
Alkaptonuria	Homogentisase
Methaemoglobinaemia (one type)	Diaphorase I
Galactosaemia	Galactowaldenase
Glycogen storage disease of Liver and Kidney	Glucose-6-phosphatase
Hypophosphatasia	Alkaline phosphatase
Acatalsaeemia	Catalase

cessary part in the synthesis of the enzyme in the normal organism. The mutant gene is unable to carry out this function at all or does so relatively inefficiently. Consequently in individuals homozygous for the mutant gene the enzyme is either not formed or is formed only in limited amounts and the disorder of metabolism observed is a direct consequence of this. The concept of some kind of direct relation between particular genes and particular enzymes is implied in the early genetical literature, and during the past two decades has been widely applied as a working hypothesis to the results obtained in many branches of animal and plant genetics (Beadle 1945).

Such a hypothesis immediately poses many problems which are at least potentially open to investigation. For example in cases where the homozygote lacked the enzyme completely or nearly completely, the effects observed in the heterozygote would presumably depend on the quantitative difference in enzyme formation which occurs in the presence of one normal gene as compared with two. Conceivably if the limiting factor in enzyme formation is the amount of substrate available, there may be no quantitative difference at all under normal circumstances. On the other hand where the limiting factor is the amount of normal gene material present then one would expect the amount of enzyme formed in the heterozygote to be reduced by about one half. All degrees of intermediate effect might well be observed and it would be of interest to know how far they could be modified experimentally. Furthermore any observable metabolic disturbance in the heterozygote will depend on the normal physiological requirement for the particular enzyme and on how far this requirement is exceeded in the normal homozygote. Even where the actual enzyme formed in the heterozygote is much reduced it may well be present in adequate

amounts to cope with ordinary physiological conditions. The detection of metabolic abnormalities in such heterozygous individuals may require their subjection to special experimental conditions. Considerations such as these, while suggesting approaches to the study of the normal physiological function of the gene, have also an obvious bearing on the concepts of « dominance » and « recessivity ».

Other variations in the simple hypothesis outlined above suggest themselves and are open to experimental attack. It may be for example that the mutant gene leads to the synthesis of a protein very similar in most physical and chemical respects to the enzyme normally produced but relatively less efficient enzymically, or perhaps possessing rather different enzymic specificities or pH optima. Such a possibility would have obvious analogies with the situation encountered in the formation of the different types of adult haemoglobin. Here what appears to be a series of allelic genes result in the formation of a number of different haemoglobins resembling one another closely in composition and structure but differing in certain of their properties such as solubility and electrophoretic mobility. Similarly in the case of the ABO blood group genes a series of different mucoids are formed which differ from one another antigenically but are closely related structurally.

No doubt further development of our ideas on the detailed relation between genes and the formation of enzymes will be contingent on advances in our knowledge of the details of protein synthesis. At the moment such ideas are at best speculative and rather indeterminate. However the subject is developing rapidly and there seems little doubt that before long many of these problems will become amenable to precise experimental investigation.

References

- ARMSTRONG, M. D., ROBINSON K. S.: *Arch. Biochem. and Biophys.* (1954), 52, 287.
- ARMSTRONG, M. D., TYLER F. A.: *J. Clin. Invest.* (1955), 34, 565.
- AXELROD, J., UDENFRIEND, S., BRODIE B. B.: *J. Pharmacol.* (1954), 111, 176.
- BEADLE, G. W.: *Chem. Rev.* (1945), 37, 15.
- BEARN, A. G.: *Am. J. Med.* (1953), 15, 442.
- BOREK, E., BRECHER, A., JERVIS, G. A., WAELSCH H.: *Proc. Soc. exp. Biol. and Med. N. Y.* (1950), 75, 86.
- BOSCOTT, J. and BICKEL, H.: *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* (1953), 5, 380.
- BRODIE, B. B., AXELROD, J., SHORE, P. A., UDENFRIEND, S.: *J. Biol. Chem.* (1954), 208, 741.
- BUBL, E. C., BUTTS, J. S.: *J. Biol. Chem.* (1949), 180, 839.
- CAPUTTO, R., LELOIR, L. F., TRUCCO, R. E., CARDINI, C. E., PALADINI, A. C.: *J. Biol. Chem.* (1949), 179, 497.
- CAPUTTO, R., LELOIR, L. F., CARDINI, C. E., PALADINI, A. C.: *J. Biol. Chem.* (1950), 184, 333.
- CARTWRIGHT, G. E., HODGES, R. E., GUBLER, C. J., MAHONEY, J. P., DAMM, K., WINTROBE, M. M., BEAN, W. B.: *J. Clin. Invest.* (1954), 33, 1487.
- CHANDLER, J. P., LEWIS, H. B.: *J. Biol. Chem.* (1932), 96, 619.
- CODOUNIS, A.: *Brit. Med. J.* (1952), 2, 368.
- CORI, G. T.: *Harvey Soc. Lectures* (1954) 48, 145. Academic Press N. Y.
- CORI, G. T., CORI, C. F.: *J. Biol. Chem.* (1952), 199, 661.
- CUSWORTH, D. C., DENT, C. E., FLYNN, F. V.: *Arch. Dis. Childh.* (1955), 30, 150.
- DANN, M., MARPLES, E., LEVINE, S. Z.: *J. Clin. Invest.* (1943), 22, 87.
- DALGLIESH, C. E.: *Biochem. J.* (1954), 58, XLV.
- DARLING, R. C., ROUGHTON, F. J. W.: *Amer. J. Physiol.* (1942), 137, 56.
- DENT, C. E., PHILPOTT, G. R.: *Lancet*, (1954), 1, 182.
- EDER, H. A., FINCH, C., MCKEE, R. W.: *J. Clin. Invest.* (1949), 28, 265.
- EMBDEN, H.: *Z. Phys. Chem.* (1893), 17, 182.
- EVERED, D. F.: A study of amino acids in biological fluids using ion-exchange resins. Ph. D. Thesis, London University 1954.
- FALTA, W.: *Dtsch. Arch. Klin. Med.* (1904), 81, 231.
- FLYNN, F. V.: *Brit. med. J.*, 1955, 1, 391.
- FOLLING, A., CLOSS, K. and GAMMES, T.: *Hoppe - Seyler Z.* (1938), 256, 1.
- FOLLING, A., MOHR, D. L., RUND, L.: *Norske Videnskaps-Akad. i Oslo, Mat.-Naturv. Klasse*, 13.
- GARROD, A. E.: *Lancet*, (1902), 2, 1616.
- GIBSON, Q. H., HARRISON D. C.: *Lancet*, (1947), 2, 941.
- *Biochem. J.* (1948), 42, 13.
- *Biochemical Society Symposia*, (1954), 12, 55.
- HARRIS, R. C., OLMO, C.: *J. Clin. Invest.* (1954), 33, 1204.
- HOLMBERG, C. G., LAURELL, C. B.: *Acta Chem. Scand.* (1948), 2, 250.
- *Acta Chem. Scand.* (1951 a) 5, 476.
- *Scand. J. of Clin. and Lab. Invest.* (1951 b) 3, 103.
- HOLZEL, A., KOMROWER, G.: *Arch. Dis. Childh.* (1955), 30, 155.
- ILLINGWORTH, B., CORI, G. T.: *J. Biol. Chem.* (1952), 199, 653.
- JERVIS, G. A.: *Arch. Neurol. Psychiat.* (1937), 38, 944.
- *J. Biol. Chem.* (1947), 169, 651.
- *Proc. Soc. exp. Biol. and Med. N. Y.* (1950), 75, 83.
- *Proc. Soc. exp. Biol. and Med. N. Y.* (1952), 81, 715.
- *Proc. Soc. exp. Biol. and Med. N. Y.* (1953), 82, 154.
- KATSCH, G. and METZ, E.: *Dtsch. Archiv. Klin. Med.* (1927), 157, 143.
- KIESE, M.: *Biochem. Z.* (1944), 315, 264.
- KOTAKE, Y., MASAI, Y., MORI, Y.: *Z. Physiol. Chem.* (1922), 122, 195.
- LANYAR, F., LIEB, H.: *Hoppe-Seyler Z.* (1931), 203, 135.
- LEAF, G., NEUBERGER, A.: *Biochem. J.* (1948), 43, 606.
- LERNER, A. B.: *Advances in Enzymology*. (1953), 14, 73. Interscience N. Y.
- MITOMA, C., LEEPER, L. C.: *Fed. Proc.* (1954), 13, 266.
- MOSS, A. R.: *J. Biol. Chem.* (1941), 137, 739.
- MUNRO, T. A.: *Ann. Eug. Lond.* (1947), 14, 60.
- MOSS, A. R.: *J. Biol. Chem.* (1941), 137, 739.
- NEUBERGER, A.: *Rimington, C., WILSON, J. M. G.: Biochem. J.* (1947), 41, 438.
- ROSE, W. C.: *Science*, (1937), 86, 298.
- ROSE, W. C., HAINES, W. J., JOHNSON, J. E., WARNER, D. T.: *J. Biol. Chem.* (1943), 148, 457.
- SCHEINBERG, I. H., GITLIN, D.: *Science*, (1952), 116, 484.
- SCHWARTZ, V., GOLDBERG, L., KOMROWER, G. M., HOLZEL, A.: *Biochem. J.* (1955), 59, XXII.
- SOBEL, E. H., CLARK, L. C., FOX, R. P., ROBINOW, M.: *Pediatrics*, (1953), 11, 309.
- STEIN, W. H., PALADINI, A. C., HIRS, C. H. W., MOORE, S.: *J. Amer. chem. Soc.* (1954), 76, 2848.
- STEIN, W. H., MOORE, S.: *J. Biol. Chem.* (1954), 211, 915.
- TAKAHARA, S.: *Lancet*, (1952), 2, 1101.
- THIERFELDER, H., SHERWIN, C. P.: *Ber.* (1914), 47, 2630.
- UDENFRIEND, S., BESSMAN, S. P.: *J. Biol. Chem.* (1953), 203, 961.
- UDENFRIEND, S., CLARK, C. T., AXELROD, J., BRODIE, B. B.: *J. Biol. Chem.* (1954), 208, 731.
- UDENFRIEND, S., COOPER, J. R.: *J. Biol. Chem.* (1952), 194, 503.
- WAIMAN, H. A., BAIN, J. A., RICHMOND, J. B., MUNSEY, F. A.: *Pediatrics*, (1952), 10, 293.
- WOOLF, L. I.: *Biochem. J.* (1951), 49, IX.

Riassunto

Un insieme considerevole di nuove constatazioni viene oggi dimostrando i rapporti che passano fra geni ed enzimi nell'uomo. Le caratteristiche di questo materiale ed il modo con il quale queste conoscenze si presentano sono molto diversi nel caso della genetica umana rispetto a quello della genetica sperimentale animale e vegetale. Vengono esaminati alcuni problemi particolari, le difficoltà e i limiti che si incontrano in questo campo di ricerca.

Summary

A considerable body of new information is now being built up about gene enzyme relationships in man. The character of the material, and the manner in which the information presents itself is rather different in human genetics than in experimental animal and plant genetics. Some of the special problems, difficulties and limitations in this field are discussed.

Résumé

De nouvelles données s'accumulent à présent au sujet des relations entre les gènes et les ferments chez l'homme. Le caractère de la matière et la manière dont l'information se présente diffèrent considérablement dans le cas de la génétique humaine et dans celui de la génétique expérimentale animale et végétale. Quelques uns des problèmes spéciaux, des difficultés et des limitations dans ce domaine sont discutés.

Zusammenfassung

Zur Zeit erscheinen zahlreiche neue Mitteilungen über die Beziehungen zwischen Genen und Fermenten beim Menschen. Inhalt und Form der humangenetischen Mitteilungen unterscheiden sich wesentlich von denen der experimentellen Tier- und Pflanzengenetik. Einige Spezialprobleme der Forschung, ihre Schwierigkeiten und Grenzen werden aufgezeigt.

HÄNNÄTTÖMYYDEN PERIYTYMISSUHTEISTA KISSALLA

Esko Suomalainen

(Yliopiston perinnöllisyystieteellinen laitos, Helsinki, Suomi)

I. Johdanto

Hännättömyys on kissalla melko yleinen ilmiö ja hännättömiä kissoja tunnetaan monista maista (vrt. Bamber 1927, s. 74; Steiniger 1939, s. 618). Tunnetuimmat hännättömät kissat ovat varmastikin Englannissa Irlannin meressä sijaitsevalla Man saarella tavattavat, joiden mukaan hännättömiä kissoja usein kutsutaan nimellä « Manxkatze » ja « Manx Cat ». Myös Suomessa tavataan hännättömiä kissoja monin paikoin. Esim. Pohjanmaalla ja Savossa ne ovat tietyillä alueilla melko yleisiä. Niiden yleistymistä on varmasti edistänyt se, että ne ovat hyvän rotta-kissan maineessa ja siksi suosittuja.

Vaikka hännättömyys on ollut kissalla jo kauan tunnettu ja osoittautunut perinnölliseksi, sen periytymissuhteista ei ole ollut täyttä varmuutta. Niinpä esim. Bamber (1927) laajahkossa kissan periytymissuhteita käsittelevässä monografiassaan jättää kysymyksen hännättömyyden periytymissuhteista täysin avoimeksi, vaikkakin hän selostaa kaikki siihen mennessä suoritettut tätä seikkaa koskevat tutkimukset. Steiniger (1939) puuttuu perusteellisessa selkärangan muutosten ja hännän puuttumisen periytymissuhteita käsittelevässä monografiassaan myös kissan hännättömyyden periytymissuhteisiin esittäen ilmiölle myös geneettisen selityksen. Hänen selityksensä perustuu osittain aikaisempien tutkijain enemmän tilapäisluontoisiin ja lukumäärältään pieniin koesarjoihin, osittain omiin havaintoihin, muttei järjestelmällisesti suoritettuihin (tietääkseni ei ainakaan julkaistuihin) risteytyskokeisiin. Hänen teoriaansa ei myöskään ole

näitä kysymyksiä käsittelevässä myöhemmässä kirjallisuudessa (esim. Mohr 1939, Grüneberg 1947, Hadorn 1955) yleensä huomioitu.

Edellä esitetyistä syistä olen katsonut aiheelliseksi julkaista kissoilla suorittamani hännättömyyden periytymissuhteita valaisevien risteytyskokeitten tulokset.

II. Kokeiden suoritus

Kokeet suoritettiin vuosina 1936-1941 Helsingin yliopiston perinnöllisyystieteellisessä laitoksessa. Koe-eläimet pidettiin isoissa rautalankaverkko-häkeissä, joista ne pienehkön aukon kautta pääsivät häkin laudoista rakennettuun umpinaiseen osaan. Kesäkuukausina, jolloin koe-eläimiä ei voitu pitää Perinnöllisyystieteellisessä laitoksessa, ne olivat Helsingin välittömässä läheisyydessä sijaitsevassa Korkeasaaren eläintarhassa. Tästä olen kiitollisuuden velassa Korkeasaaren silloiselle johtajalle, edesmenneelle fil. toht. V. A. Korvenkontiolle.

Joulukuussa 1939 Suomen jouduttua sotaan suurin osa koe-eläimistä oli pakko lopettaa. Vain eräät tärkeimmät eläimet onnistuttiin pitämään elossa talvisodan yli ja niillä jatkettiin kokeita talvisodan jälkeen runsaan vuoden ajan. Suomen jouduttua uudelleen sotaan kesällä 1941 kaikki jällellä olevat koe-eläimet oli lopetettava, jolloin kokeet päättyivät.

III. Koe-eläimet ja niiden alkuperä

Kokeissa käytettyjen kissojen lukumäärä oli 185, mikä siis on vanhempien ja jälkeläisten yhteislukumäärä. Koska kissan poikueiden yksilöluku

(jälkeläisten lukumäärä) on niin pieni, että yksittäisten poikueiden perusteella ei ole mahdollista tehdä johtopäätöksiä eri tyyppisten poikasten lukumääräsuhteista, kokeissa pyrittiin saamaan samoista vanhemmista useampia poikueita. Samojen vanhempien eri poikueisiin kuuluvat jälkeläiset voitiin sitten laskea yhteen, jolloin jälkeläissarjat saatiin suuremmiksi. Lisäksi kokeissa pyrittiin yleensä käyttämään samaa koiraskissaa, joka risteytettiin useamman eri naaraan kanssa. Kontrollin vuoksi suoritettiin luonnollisesti muunkinlaisia risteytyksiä.

Seuraavassa on otettu mukaan ne risteytykset, joissa kaikissa oli sama koiras (n:o 1). Tämä risteytettiin kaikkiaan kymmenen eri naaraan kanssa. Näissä risteytyksissä käytettyjen koe-eläinten laatu ja alkuperä käyvät ilmi seuraavasta:

N:o 1. ♂. Hännätön. Saatu Kirkkonummelta etelä-Suomesta maalisk. 1936, jolloin 3-vuotias. Äiti hännätön, isä normaali pitkähäntäinen. Osa sisaruksista hännättömiä, osa normaalihäntäisiä; niiden lukumääräsuhteet tuntematon. (Kuva 1).

N:o 3. ♀. Normaali pitkähäntäinen. Saatu Helsingistä maalisk. 1936, jolloin lähes vuoden ikäinen. Vanhemmista ja sisaruksista ei tietoa.

N:o 4. ♀. Normaali pitkähäntäinen. Saatu Helsingistä maalisk. 1936. Iästä, vanhemmista ja sisaruksista ei tietoa.

N:o 12. ♀. Hännätön. Saatu Kirkkonummelta etelä-Suomesta syysk. 1936. Iästä, vanhemmista ja sisaruksista ei tietoa. Ei ole n:o 1:lle ainakaan läheistä sukua, vaikka on peräisin samalta paikakunnalta. (Kuva 2).

N:o 18. ♀. Hännätön. Saatu Helsingin ympäristöstä maalisk. 1937, jolloin 2-vuotias. Omistajan ilmoituksen mukaan eräs merimies oli tuonut sen «jostain Englannista». Vanhemmista ja sisaruksista ei tietoa. (Kuva 3).

N:o 19. ♀. Hännätön. Saatu Pieksämäeltä keski-Suomesta maalisk. 1937, jolloin 4-vuotias. Äiti hännätön, isä luultavasti normaali pitkähäntäinen. Sisaruksista ei tietoa.

N:o 20. ♀. Hännätön. Saatu Kalkkisista keski-Suomesta huhtik. 1937, jolloin 2-vuotias. Vanhemmista ei tietoa. Muita sisaruksia kaksi, joista toinen (♀) lyhythäntäinen (häntä täysikasvuksena n. 2,5 cm) ja toinen (♂) normaali pitkähäntäinen. (Kuva 4).

N:o 32. ♀. Hännätön. Syntynyt 1.VI.1937. Äiti n:o 12, isä n:o 1. Muita sisaruksia viisi. Niistä yksi (♀) hännätön ja neljällä (3 ♀♀, 1 ♂) aivan lyhyt häntä.

N:o 46. ♀. Normaali pitkähäntäinen. Syntynyt 21. III. 1937. Äiti n:o 18. Isästä ja sisaruksista ei tietoa.

N:o 63. ♀. Hännätön. Saatu kesäk. 1938 jostain etelä-Suomesta. Iästä, vanhemmista ja sisaruksista ei tietoa.

N:o 174. ♀. Hännätön. Syntynyt helmik. 1940. Äiti n:o 12, isä n:o 1. Poikueen ainoa poikanen.

Osan koe-eläimistä ovat minulle hankkineet dosentti, lääket. toht. Olavi Kinnunen, fil. toht. Frans Lönnfors ja dosentti, fil. toht. Lauri Siivonen, mistä pyydän lausua heille parhaat kiitokseni.

IV. Suoritetut risteytyskokeet

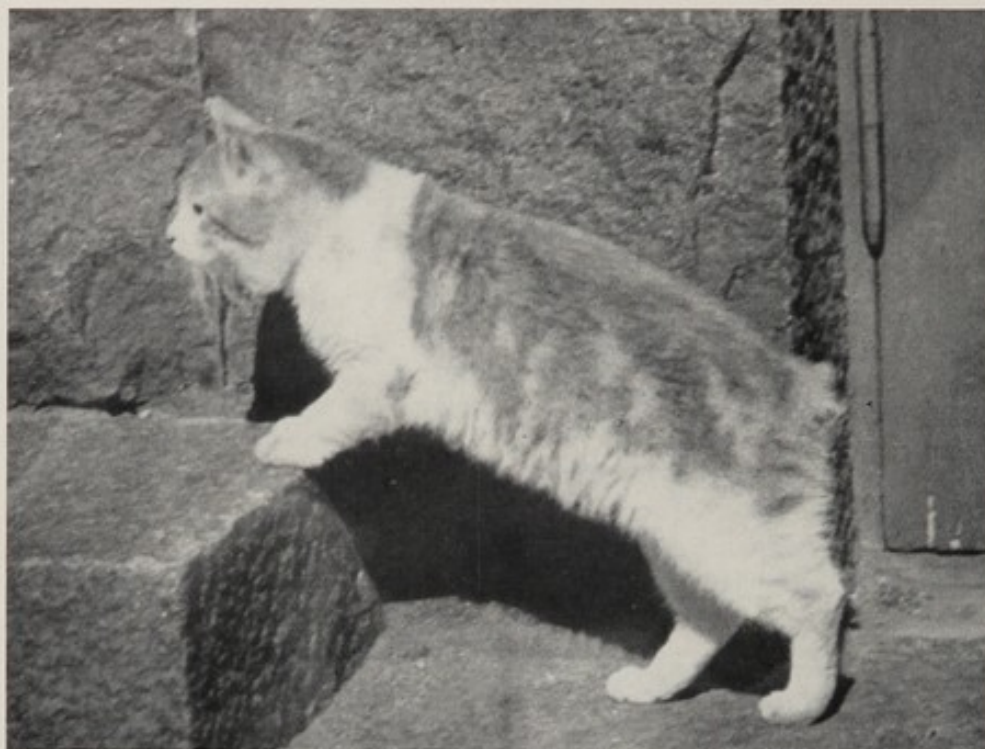
1. Kokeet, joissa molemmat risteytetyt kissat olivat hännättömiä.

♀ n:o 12 × ♂ n:o 1. Poikueita 10

Syntymäaika	Poikasten lukumäärä	Hännättömiä tai aivan lyhythäntäisiä	Häntä puolipitkä, kärkeä tai punut	Normaaleja pitkähäntäisiä
9. II. 1937	4	1		3
1. VI. 1937	6	6		-
5. X. 1937	5	4		1
29. III. 1938	2	2		-
14. VII. 1938	4	2		2
12. XI. 1938	2	1		1
15. II. 1939	5	2	1	2
25. VII. 1939	5	4		1
III. 1940	1	1		-
XI. 1940	5	3		2
Summa	39	26	1	12

♀ n:o 18 × ♂ n:o 1. Poikueita 7

Syntymäaika	Poikasten lukumäärä	Hännättömiä tai aivan lyhythäntäisiä	Normaaleja pitkähäntäisiä
XI. 1937	3	2	1
20. II. 1938	3	1	2
23. X. 1938	2	2	-
15. I. 1939	4	3	1
VIII. 1939	6	4	2
29. X. 1939	3	1	2
30. XII. 1940	3	2	1
Summa	24	15	9



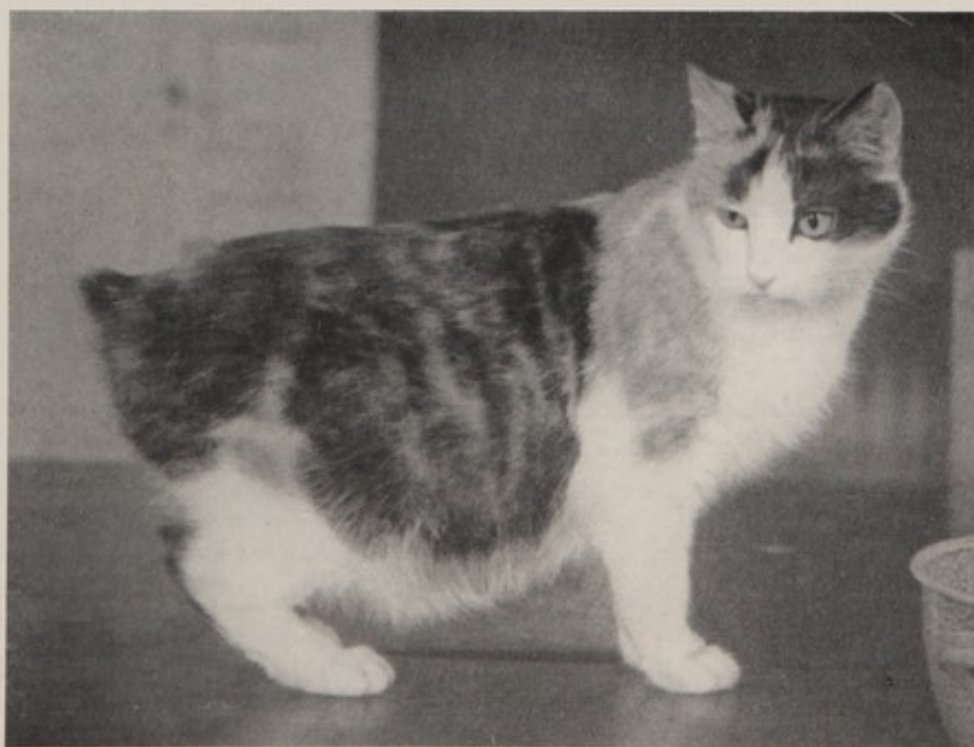
Kuva 1 - Koe-eläin n:o 1. Koiras
 Fig. 1 - Experimental animal No. 1. Tom cat
 Abb. 1 - Das Versuchstier Nr. 1, ein Männchen



Kuva 2 - Koe-eläin n:o 12. Naaras
 Fig. 2 - Experimental animal No. 12. Female
 Abb. 2 - Das Versuchstier Nr. 12, ein Weibchen



Kuva 3 - Koe-eläin n:o 18. Naaras
Fig. 3 - Experimental animal No. 18. Female
Abb. 3 - Das Versuchstier Nr. 18, ein Weibchen



Kuva 4 - Koe-eläin n:o 20. Naaras
Fig. 4 - Experimental animal No. 20. Female
Abb. 4 - Das Versuchstier Nr. 20, ein Weibchen

♀ n:o 19 × ♂ n:o 1. Poikueita 2

Syntymäaika	Poikasten lukumäärä	Hännättömiä tai aivan lyhythäntäisiä	Normaaleja pitkähäntäisiä
22. V. 1938	1	1	-
28. IX. 1938	1	1	-
Summa	2	2	-

♀ n:o 20 × ♂ n:o 1. Poikueita 3

Syntymäaika	Poikasten lukumäärä	Hännättömiä tai aivan lyhythäntäisiä	Normaaleja pitkähäntäisiä
10. VI. 1937	2	1	1
16. VI. 1938	3	3	-
1. XII. 1938	4	2	2
Summa	9	6	3

♀ n:o 32 × ♂ n:o 1. Poikueita 2

Syntymäaika	Poikasten lukumäärä	Hännättömiä tai aivan lyhythäntäisiä	Normaaleja pitkähäntäisiä
1. VI. 1938	2	2	-
29. VIII. 1938	3	3	-
Summa	5	5	-

♀ n:o 63 × ♂ n:o 1. Poikueita 2

Syntymäaika	Poikasten lukumäärä	Hännättömiä tai aivan lyhythäntäisiä	Normaaleja pitkähäntäisiä
26. III. 1939	7	5	2
10. VIII. 1939	4	3	1
Summa	11	8	3

♀ n:o 174 × ♂ n:o 1. Poikueita 1

Syntymäaika	Poikasten lukumäärä	Hännättömiä tai aivan lyhythäntäisiä	Normaaleja pitkähäntäisiä
28. III. 1941	3	2	1

2. Kokeet, joissa naaras oli normaali pitkähäntäinen ja koiras hännätön.

♀ n:o 3 × ♂ n:o 1. Poikueita 3

Syntymäaika	Poikasten lukumäärä	Hännättömiä tai aivan lyhythäntäisiä	Häntä puolipitkä, kärkestä taipunut	Normaaleja pitkähäntäisiä
25. VII. 1936	4	3		1
26. IV. 1937	3	-		3
1. IX. 1937	4	-	1	3
Summa	11	3	1	7

♀ n:o 4 × ♂ n:o 1. Poikueita 1

Syntymäaika	Poikasten lukumäärä	Hännättömiä tai aivan lyhythäntäisiä	Normaaleja pitkähäntäisiä
21. V. 1936	2	-	2

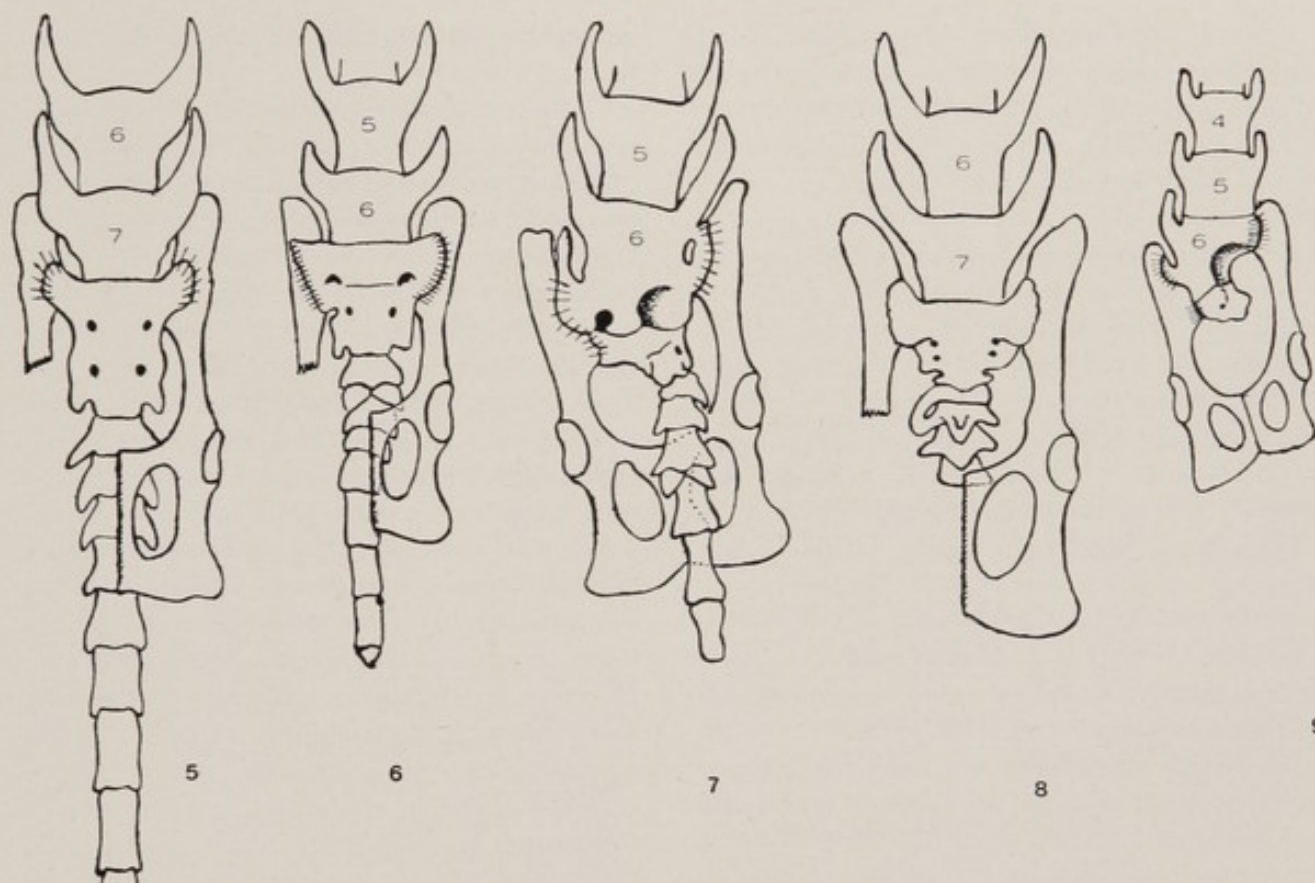
♀ n:o 46 × ♂ n:o 1. Poikueita 5

Syntymäaika	Poikasten lukumäärä	Hännättömiä tai aivan lyhythäntäisiä	Häntä puolipitkä, kärkestä taipunut	Normaaleja pitkähäntäisiä
15. III. 1938	5	2		3
20. VIII. 1938	3	2		1
12. XI. 1938	8	6		2
28. V. 1939	5	4		1
XI. 1939	6	2	1	3
Summa	27	16	1	10

V. Koetulosten tarkastelu

Koetulokset on luontevinta selittää yhden geeniparin avulla. Tämä perustuu seuraaviin seikkoihin.

Tarkastaessamme niitä risteytyksiä, joissa naaras oli normaali pitkähäntäinen (naaraat n:o 3, n:o 4 ja n:o 46) ja koiras hännätön (n:o 1) havaitsemme seuraavaa. Naissä risteytyksissä syntyi yhteensä 40 jälkeläistä, joista 21 oli hännätöntä tai lyhythäntäistä (tähän ryhmään on luettu myös



Kuvat 5-9. Eräiden koeissojen lantion seudun luusto ventraalipuolelta. Kuvassa 5 normaalin pitkähäntäisen ja kuvissa 6-9 hännättömien kissojen luusto. Lannenikamissa järjestysnumerot

Figs. 5-9. The skeleton of the pelvic girdle of some experimental cats seen from the ventral side. Fig. 5 shows the skeleton of a normal long-tailed cat and Figs. 6-9 that of tailless cats. The lumbar vertebrae are numbered

Abb. 5-9. Der Knochenbau der Lendengegend bei einigen Versuchstieren von der Ventralseite gesehen. Abb. 5 bezieht sich auf ein normales langschwänziges Tier, die Abb. 6-9 auf schwanzlose Katzen. Lendenwirbel numeriert

ne kaksi kissaa, joilla oli puolipitkä häntä) ja 19 normaalia pitkähäntäistä. Molempia jälkeläistyypppejä on siis suunnilleen yhtä paljon lukumääräsuhteen ollessa 1, 1 : 1. Poikasten keskimääräinen lukumäärä saaduissa yhdeksässä poikueessa on 4,4. Se että nämä risteytykset ovat geneettisessä mielessä siksi yhtenäisiä, että voimme laskea mainittujen eri risteytysten jälkeläiset yhteen ja käsitellä ne yhdessä, ilmenee jäljempänä esitetystä.

Niissä risteytyksissä taas, joissa sekä naaras (naaraat n:o 12, n:o 18, n:o 19, n:o 20, n:o 32, n:o 63 ja n:o 174) että koiras (n:o 1) olivat hännättömiä, jälkeläisiä syntyi yhteensä 93. Näistä 65 oli hännättömiä tai lyhythäntäisiä (tähän ryhmään on luettu myös se kissa, jolla oli puolipitkä, koukkupäinen häntä) ja 28 normaaleja pitkähäntäisiä. Edellisiä on siis suunnilleen kaksi kertaa niin paljon kuin jälkimmäisiä lukumäärä-

suhteen ollessa 2,3 : 1. Lisäksi on huomattava, että poikasten keskimääräinen lukumäärä poikueissa on tämän ryhmän risteytyksissä pienempi kuin edellisessä risteytysryhmässä ollen 3,4.

Edellisessä risteytysryhmässä saatu lukusuhte vastaa mendelistisen monohybriditapauksen takaisinristeytyksen lukusuhdetta (1 : 1), mikä tietää sitä, että homotsygootti ja heterotsygootti on kokeessa risteytetty keskenään. Muista suoritetuista risteytyksistä ilmenee, että normaali pitkähäntäinen on homotsygoottinen. Tätä osoittaa sekin, että kaksi pitkähäntäistä kissaa ei koskaan saanut hännätöntä jälkeläistä. Kokeissa käytetty hännätön koiras (n:o 1) on näin ollen heterotsygoottinen. Siihen viittaa jo ko. koiraskissan sukupuukin (äiti hännätön, isä pitkähäntäinen, sisarusten joukossa sekä hännättömiä että pitkähäntäisiä; vrt. edellä).

Saatu lukusuhde niissä risteilyksissä, joissa molemmat risteytetyt kissat olivat hännättömiä, selittyy taas parhaiten lähtemällä siitä, että kaikki hännättömät kissat (niihin on luettu myös lyhyhäntäiset) ovat heterotsygoottisia hännättömyyden geenin suhteen. Homotsygoottisena ko. geenin vaikutukseltaan letaali aiheuttaen homotsygoottisten yksilöiden kuolemisen jossain vaiheessa ennen syntymää. Täten selittyy saatu lukusuhde (noin 2 : 1). Näissä risteilyksissä saatujen poikueiden pienempi keskimääräinen yksilöluku (vrt. edellä) tukee osaltaan otaksumaa hännättömyyden geenin letaalisuudesta homotsygoottisena olletikin, kun vähennys on juuri noin 25% (23%).

Sitä että kaikki hännättömät kissat todella ovat heterotsygoottisia, osoittaa mielestäni myös se, että ainoakaan tässä selostetuissa kokeissa käytetyistä seitsemästä naaraasta ei saanut yksinomaan hännättömiä jälkeläisiä. Tosin naaras n:o 32 koiraan n:o 1:n kanssa sai kahdessa poikueessa 5 poikasta, jotka kaikki olivat hännättömiä, mutta erään toisen hännättömän koiraan kanssa sekin sai molempia jälkeläistyyppisiä. Tämä toinen koiras (n:o 56) oli pitkähäntäisen naaraan (n:o 46) ja hännättömän koiraan (n:o 1) jälkeläinen. Risteilyksessä ♀ n:o 32 × ♂ n:o 56 syntyi kolmessa poikueessa yhteensä 8 jälkeläistä, joista 6 oli hännätöntä ja 2 pitkähäntäistä. Samoin naaras n:o 19 koiraan n:o 1:n kanssa sai kahdessa poikueessa kummassakin vain yhden hännättömän poikasen, mutta tämäkin naaras sai toisen hännättömän koiraan (n:o 52; hännättömän naaraan n:o 18 ja hännättömän koiraan n:o 1 jälkeläinen) kanssa molempia jälkeläistyyppisiä. Risteilyksessä ♀ n:o 19 × ♂ n:o 52 syntyi nimittäin samassa poikueessa 3 hännätöntä ja 1 pitkähäntäinen poikanen. Jos osa hännättömistä kissoista olisi homotsygoottisia, olisi luultu jonkun sellaisen tulevan koe-eläinten joukkoon. Muidenkaan kokeissani käyttämieni hännättömien kissojen joukossa ei ollut sellaista, joka olisi saanut vain hännättömiä jälkeläisiä.

Missä kehitysvaiheessa homotsygoottiset yksilöt kuolevat, jäi kokeissani selvittämättä, koska sotien vuoksi jouduin keskeyttämään kokeet suunniteltua aikaisemmin. Se että kuolleina syntyneitä poikasia ei ilmaantunut juuri lainkaan, osoittaa mielestäni, että kuoleminen tapahtuu

jo ennen syntymää, mahdollisesti jossain varhaisessa sikiövaiheessa.

Käsitellessään hännättömyyden periytymissuhteita kissalla Steiniger (1939, s. 618) jo esitti otaksuman, että geenin, joka heterotsygoottisena aiheuttaa hännättömyyden, homotsygoottisena olisi vaikutukseltaan letaali, minkä otaksuman risteilyskokeeni ovat vahvistaneet.

Hännättömyyden geenin ekspressiviteetti vaihtelee kissalla melkoisesti. Ulkonaisesti tämä ilmenee siinä, että toisilta kissoilta häntä näyttää täysin puuttuvan — tällöin on hännän paikalla vain tavallista pitempi karvatupsu — toisilla kissoilla häntä taas on aivan lyhyt. Joskus voi hännän pituus olla jopa lähes puolet normaalipituudesta; tällaisia oli tässä käsitellyssä aineistossa kolme. Viimemainituilla voi hännässä olla muitakin muutoksia, usein häntä on joko läheltä kärkeä tai jostain muusta kohdasta taipunut. Luuston yksityiskohdissa ilmenee vielä suurempaa vaihtelua. Äärimmäisyystapauksissa häntänikamat voivat puuttua kokonaan, ristiluu, os. sacrum, voi olla suuresti surkastunut ja viimeinen, siis 7. lannenikama voi puuttua tai olla yhtynyt viimeistä edelliseen, siis 6. lannenikamaan (vrt. kuva 9). Häntänikamien luvussa ja koossa, ristiluun muodossa ja koossa sekä viimeisissä lannenikamissa on eri yksilöissä suurta vaihtelua (kuvat 5-9) (vrt. myös Steiniger op.c., s. 615). Yksityiskohtainen selostus näistä seikoista julkaistaan toisessa yhteydessä. Huomattava on, että useissa tapauksissa hännättömyyden geenin selkärangan kaudaalipäässä aikaansaamat muutokset ovat sellaisia, että ne muuttavat myös lantion kiinnittymisen selkärankaan. Lantion kiinnittyminen on usein jopa aivan asymmetrinen (vrt. kuvia 8 ja 9). Tämä voi osaltaan saada aikaan sen hyppivän liikkumistavan — tähän seikkaan kiinnittää huomiota myös Steiniger (l.c.) — joka on ominainen hännättömille kissoille niiden kulkiessa nopeammin.

Edellä selostetut hännättömyyden geenin heterotsygoottisena aikaansaamat selkärangan kaudaalipään rakennemuutokset voivat antaa viitteitä siihen, millainen ko. geenin vaikutus homotsygoottisena on. On mahdollista, että homotsygoottisissa yksilöissä syntyy vielä suurempia ja laajemmalle alalle ulottuvia muutoksia selkärangan kaudaalipäässä ja siihen liittyvissä elimissä (lähinnä keskushermostossa), mitkä juuri johtavat eläimen varhaiseen kuolemaan. Tällaistaahan on

todettu hiirellä vastaavassa tapauksessa (Chesley 1935).

Kissan hännättömyyden geenin kaltainen geeni tunnetaan ainakin hiireltä ja koiralta. Hiirellä geeni « Short-tail » (T) (tarkemmin esim. Grüneberg 1947, 1952; Gluecksohn-Waelsch, 1951) heterotsygoottisena aiheuttaa hännän lyhenemisen tai hännättömyyden, mutta on homotsygoottisena letaali. Homotsygoottiset sikiöt kuolevat emon raskaudentilan kymmenennen vuorokauden lopussa. Koiran vastaavaa geeniä ei ole yhtä tarkoin tutkittu, mutta tiedetään, että sekin heterotsygoottisena aiheuttaa hännän puuttumisen ja on homotsygoottisena letaali (Vilmorin 1913; Steiniger 1939, s. 612-613).

Yhteenveto

Selostetut tekijän kissoilla suorittamat risteytyskokeet ovat osoittaneet, että hännättömät kisset ovat heterotsygoottisia hännättömyyden geenin suhteen. Homotsygoottisena ko. geeni on letaali. Heterotsygoottisissa yksiloissa hännättömyyden geeni aiheuttaa muutoksia paitsi hän-

nän luustossa, myös ristiluussa ja viimeisissä lannenikamissa muuttaen usein myös lantion kiinnittymistä selkärankaan.

Kirjallisuusluettelo

- BAMBER, RUTH C.: 1927. Genetics of domestic cats. Bibliogr. genet. 3, s. 1-86.
 CHESLEY, PAUL: 1935. Development of the short-tailed mutant in the house mouse. J. exp. Zool. 70, s. 429-459.
 GLUECKSOHN-WAELSCH, SALOME: 1951. Physiological genetics of the mouse. Adv. Genet. 4, s. 1-51.
 GRÜNEBERG, HANS: 1947. Animal genetics and medicine. London.
 — 1952. The genetics of the mouse. 2nd ed. The Hague.
 HADORN, ERNST: 1955. Letalfaktoren in ihrer Bedeutung für Erbpathologie und Genphysiologie der Entwicklung. Stuttgart.
 MOHR, OTTO L.: 1939. Lethal genes in higher animals and man. Rel. IV Congr. Internaz. Patolog. Comp., Roma, s. 247-263.
 STEINIGER, FRITZ: 1939. Die Genetik und Phylogenese der Wirbelsäulenvarietäten und der Schwanzreduktion. Z. menschl. Vererbgs u. Konstit. lehre 22, s. 583-668.
 VILMORIN, PH. DE: 1913. Sur les caractères héréditaires des chiens anoures et brachyures. C.R. Acad. Sci., Paris, 157, s. 1086-1089.

Riassunto

L'eredità della mancanza della coda nel gatto

L'articolo si riallaccia a degli esperimenti d'incrocio effettuati dall'autore nel 1936-1941 nell'Istituto di Genetica dell'Università di Helsinki, per studiare la eredità della mancanza di coda nel gatto. I gatti adoperati in quegli esperimenti ammontano complessivamente a 185 (totale generale fra genitori e figli). Siccome il numero dei nati è troppo piccolo per trarre conclusioni da singole figlie, rispetto al rapporto numerico fra nati di differenti tipi, si cercò di ottenere diverse figlie dagli stessi genitori. I discendenti da una determinata serie di genitori appartenenti a diverse figlie, possono essere sommati, la qual cosa aumenta il numero dei nati. Per di più, negli esperimenti, si tendeva ad adoperare lo stesso gatto maschio con diverse femmine. Naturalmente, per esigenze di controllo, vennero fatti altri tipi di incroci.

L'attuale indagine include gli incroci fatti con un particolare gatto (n° 1) che fu incrociato con un totale di 10 femmine. Gli animali adoperati vennero fatti venire da diverse parti della Finlandia meridionale e centrale, eccetto una gatta (n° 18) importata da « qualche parte dell'Inghilterra ».

Il maschio senza coda (n° 1) fu incrociato con sette differenti gatte senza coda; il risultato fu il seguente:

Gatta	totale figlie	totale figli	senza coda o a coda corta	coda media punta curva	normali coda lunga
N° 12	10	39	26	1	12
N° 18	7	24	15	—	9
N° 19	2	2	2	—	—
N° 20	3	9	6	—	3
N° 32	2	5	5	—	—
N° 63	2	11	8	—	3
N° 174	1	3	2	—	1

Lo stesso gatto senza coda (N° 1) fu incrociato con tre diverse femmine a coda lunga. Il risultato dell'incrocio fu il seguente:

Gatta	totale figlie	totale figli	senza coda o a coda corta	coda media punta curva	normali coda lunga
N° 3	3	11	3	1	7
N° 4	1	2	—	—	2
N° 46	5	27	16	1	10

Il risultato ottenuto può essere facilmente spiegato mediante una coppia di geni.

Prendendo l'ultimo gruppo di incroci, cioè quello

nei quali la femmina era normale, con la coda lunga, ed il maschio senza, il totale dei figli fu di 40, 21 di questi erano senza coda o con la coda corta (due gatti con la coda media sono inclusi in questo gruppo) e 19 con la coda di lunghezza normale. I due gruppi sono all'incirca dello stesso numero, in proporzione di 1,1 : 1. La media dei nati per figliata, nelle 9 figliate ottenute, fu di 4,4. Il fatto che questi incroci sono geneticamente uniformi abbastanza da permettere di unire insieme i nati da differenti incroci e di trattarli cumulativamente verrà spiegato da quanto segue.

Gli incroci nei quali sia il maschio che la femmina erano senza coda produssero 93 nati dei quali 65 senza coda, o con la coda corta (in questo gruppo è anche incluso il gatto con la coda media a punta ricurva) e 28 erano normali, con la coda lunga. Così il primo gruppo era all'incirca 2 volte più numeroso dell'ultimo, nella proporzione di 2,3 : 1. Per di più è da notare che il numero medio dei nati per figliata era, nell'ultimo caso, minore che nel primo, cioè 3,4.

La proporzione ottenuta nel primo gruppo di incroci corrisponde al caso monoibrido Mendeliano, il quale indica che l'esperimento include l'incrocio di un omozigote e di un eterozigote. Gli altri incroci dimostrano che il gatto con la coda lunga è omozigote. Lo dimostra il fatto che due gatti con la coda lunga non hanno mai prodotto gatti senza coda. Il maschio senza coda (N° 1) usato negli esperimenti perciò è eterozigote. Questo è anche dimostrato dal suo albero genealogico (madre senza coda, padre con coda lunga; in questa nidiata vi sono animali sia con coda lunga che senza coda).

La proporzione ottenuta negli incroci nei quali tutti e due gli animali erano senza coda è spiegata supponendo che *tutti i gatti senza coda* (sono inclusi anche quelli con la coda corta) *sono eterozigoti rispetto al gene della mancanza della coda. Nella condizione omozigote il gene in questione è letale*, causando la morte degli individui omozigoti prima della nascita. Questo giustifica la proporzione ottenuta (appross. 2:1). La media più bassa dei nati ottenuta da questi incroci (vedi sopra) dà consistenza alla supposizione che il gene della mancanza della coda sia letale in condizioni omozigotiche, proprio in quanto la riduzione è all'incirca del 25% (23%).

Che i gatti senza coda siano realmente eterozigoti secondo me è provato anche dal fatto che nessuna delle 7 gatte senza coda, adoperate nella presente prova, ha partorito esclusivamente figli senza coda. È vero che la gatta N. 32, incrociata con il gatto N. 1, produsse 5 gattini in due figliate, tutti senza coda, ma con un altro gatto essa partorì ambedue i tipi di figli. Questo altro gatto (N. 56) era nato da una femmina con la coda lunga (N. 46) e da un gatto senza coda (N. 1). Nella stessa maniera, la N. 19 con N. 1 partorì soltanto un gattino senza coda in ciascuna delle due figliate; ma la stessa gatta accoppiata con un altro gatto senza coda (N. 52, figlio della gatta senza coda N. 18 e del gatto senza

coda N. 1) partorì anche i due tipi di figli. Se alcuni dei gatti senza coda fossero stati omozigoti, si può supporre che uno di questo tipo sarebbe incluso tra gli animali prodotti negli esperimenti, o tra quelli di cui si parla nel presente articolo, o in altri.

Non si è ancora potuto definire lo stadio nel quale gli individui omozigoti muoiono, dato che, a causa della guerra, gli esperimenti furono interrotti prima del previsto. Ad ogni modo, la morte avviene prima della nascita, forse in un precoce stato embrionico.

Steiniger (1939), trattando l'eredità dei gatti senza coda, avanzò l'ipotesi che la mancanza di coda sia causata da un gene che è letale in condizioni omozigotiche. Questa ipotesi è confermata dai presenti esperimenti d'incrocio.

L'espressività del gene della mancanza di coda varia considerevolmente. La sua manifestazione esterna è che in certi gatti la coda sembra che manchi completamente mentre certi altri la posseggono, ma è molto corta. A volte, la lunghezza della coda può essere quasi la metà di quella normale e nel presente materiale abbiamo tre gatti che corrispondono a tale eventualità. Questo materiale può anche mostrare altri cambiamenti nella coda; a volte la coda è curva vicino alla punta o altrove. I dettagli dello scheletro rivelano ancora maggiori diversità. Nel caso estremo la vertebra caudale può mancare completamente, il sacro può essere atrofizzato, ed infine, la settima vertebra lombare può essere mancante o fusa con la penultima, cioè la sesta vertebra lombare (Fig. 9).

Si può osservare una grande differenza tra i diversi individui nel numero e nelle dimensioni della vertebra caudale, nella forma e nelle dimensioni del sacro e dell'ultima vertebra lombare (cf. Figg. 5-9 e anche Steiniger, op. cit.). In un altro lavoro verrà pubblicato un dettagliato rapporto su queste scoperte. È da notare che in molti casi i cambiamenti prodotti nell'estremità caudale della colonna vertebrale dal gene della mancanza di coda sono tali che viene anche alterata l'articolazione pelvica della colonna vertebrale (inoltre l'articolazione è spesso asimmetrica).

I cambiamenti strutturali di cui sopra, prodotti dal gene della mancanza della coda in condizioni eterozigotiche nella estremità caudale della colonna vertebrale, possono dare indicazioni sugli effetti del gene in condizioni omozigotiche.

È possibile che in individui omozigoti avvengano cambiamenti ancora maggiori su un'area ancora più estesa all'estremità caudale della colonna vertebrale e negli organi annessi (soprattutto il condotto neurale), cambiamenti che producono la morte immatura dell'animale. La veridicità di ciò è stata dimostrata nel topo in casi simili (Chesley 1935).

Un gene simile a quello della mancanza della coda nel gatto, che in condizioni eterozigotiche produce la mancanza di coda e in condizioni omozigotiche è letale, è noto almeno nel topo (per dettagli vedere ad es. Grüneberg 1947, 1952; Gluecksohn-Waelsch 1951) e nel cane (Vilmorin 1913; Steiniger 1939).

Résumé

L'hérédité du défaut de queue chez le chat

L'article se réfère à des tentatives de croisement effectuées par l'auteur de 1936 à 1941, à l'Institut de Génétique de l'Université de Helsinki, en vue d'étudier l'hérédité du défaut de queue chez le chat. Le nombre total des chats ayant fait l'objet de ces expériences, s'élève à 185 (total général englobant aussi bien les parents que les enfants). Compte tenu du fait que le nombre des nouveaux-nés est trop exigü pour permettre de tirer des conclusions de chaque chattée, relativement au rapport numérique entre nouveaux-nés de différents types, on essaye d'obtenir différentes chattées des mêmes parents. Les descendants d'une série déterminée de parents appartenant à différentes chattées, peuvent être totalisés, ce qui augmente le nombre des nouveaux-nés. Par ailleurs, au cours desdites expériences, on tendait à accoupler le même chat mâle à différentes femelles. Naturellement, en vue de satisfaire aux exigences de contrôle, d'autres types de croisements furent effectués.

L'enquête actuelle concerne les croisements effectués avec un chat particulier (N. 1) qui fut croisé avec un total de 10 femelles. Les animaux employés provenaient de différentes parties de la Finlande méridionale et centrale, à l'exception d'une chatte (N. 18) importée de « quelque part de l'Angleterre ».

Le mâle sans queue (N. 1) fut croisé avec sept chattes différentes sans queue. Le résultat obtenu fut le suivant:

Chatte	Total des chattées	Total des nouveaux-nés	Sans queue ou à queue courte	Queue moyenne pointe recourbe	Normaux longue queue
Nr. 12	10	39	26	1	12
Nr. 18	7	24	15	—	9
Nr. 19	2	2	2	—	—
Nr. 20	3	9	6	—	3
Nr. 32	2	5	5	—	—
Nr. 63	2	11	8	—	3
Nr. 174	1	3	2	—	1

Le même chat sans queue (N. 1) fut croisé avec trois différentes femelles à longue queue. Ce croisement donna le résultat suivant:

Chatte	Total des chattées	Total des nouveaux-nés	Sans queue ou à queue courte	Queue moyenne pointe recourbe	Normaux longue queue
Nr. 3	3	11	3	1	7
Nr. 4	1	2	—	—	2
Nr. 46	5	27	16	1	10

Le résultat obtenu s'explique aisément par un couple de gènes.

Si l'on considère le dernier groupe de croisements, c'est-à-dire celui où la femelle était normale et avait une longue queue, tandis que le mâle était sans queue, on constate que le total des nouveaux-nés s'élève au nombre de 40. De ceux-ci, 21 étaient sans queue ou avaient une queue courte (deux chats avec une queue moyenne sont inclus dans ce groupe); et 19 avaient une queue de longueur normale. Les deux groupes sont environ du même nombre; en proportion de 1,1:1. Sur les 9 chattées obtenues, la moyenne des nouveaux-nés par chatte fut de 4,4. Le fait que ces croisements sont génétiquement suffisamment uniformes pour permettre d'unir ensemble les nouveaux-nés de différents croisements et de les traiter cumulativement, sera expliqué par ce qui suit.

Les croisements dans lesquels le mâle et la femelle étaient sans queue, produisirent 93 nouveaux-nés, dont 65 sans queue ou avec une queue courte (dans ce groupe est également inclu le chat avec une queue moyenne à pointe recourbée) et 28 normaux, avec une longue queue. Dès lors, le premier groupe était environ deux fois plus nombreux que le second, dans la proportion de 2,3:1. Ajoutons, par ailleurs, que le nombre moyen de nouveaux-nés par chatte était, dans le dernier cas, moins élevé que dans le premier, c'est-à-dire 3,4.

La proportion obtenue dans le premier groupe de croisements, correspond au cas monohybride Mendélien, qui indique que l'expérience concerne le croisement d'un homozygote et d'un éthérozygote. Les autres croisements mettent en évidence que le chat à longue queue est homozygote. Cette affirmation s'appuie sur le fait que deux chats à longue queue n'ont jamais produit de chats sans queue. Dès lors, le chat sans queue (N. 1) employé pour les expériences, est un éthérozygote. Ce fait est d'ailleurs confirmé par son arbre généalogique (mère sans queue, père à longue queue. Cette chatte comprend aussi bien des animaux à longue queue sans queue).

La proportion obtenue dans les croisements où les deux animaux étaient sans queue, s'explique en supposant que *tous les chats sans queue* (font partie de ce nombre les chats à queue courte) *sont éthérozygotes par rapport au gène du défaut de queue. Dans la condition homozygote, le gène en question est mortel*; il occasionne le décès des sujets homozygotes dès avant leur naissance. Ceci justifie la proportion enregistrée (approximativement 2 : 1). La plus basse moyenne de nouveaux-nés obtenue de ces croisements (voir ci-dessus) confirme la supposition que le gène du défaut de queue soit mortel dans

des conditions homozygotiques, du fait que la réduction est d'environ 25% (23%).

Que les chats sans queue soient effectivement éhétérozygotes est démontré, à mon avis, par le fait qu'aucune des 7 chattes sans queue, employées pour l'expérience actuelle, n'a exclusivement mis bas de chatons sans queue. S'il est vrai que la chatte N. 32, croisée avec le chat N. 1, produisit 5 chatons en deux chattées, tous sans queue; il est non moins vrai qu'avec un autre chat, elle mit bas les deux types de chatons. Cet autre chat (N. 56), était né d'une femelle à longue queue (N. 46), et d'un chat sans queue (N. 1). De même le N. 19 avec le N. 1, mit bas seulement un chaton sans queue dans chacune des deux chattées. Toutefois, la même chatte accouplée avec un chat sans queue (N. 52, né de la chatte sans queue N. 18 et du chat sans queue N. 1) mit bas les deux types de chatons. Si certains chats sans queue avaient été homozygotes, on peut supposer qu'un animal de ce type serait inclu parmi les animaux produits au cours des expériences, ou parmi ceux dont on parle dans le présent article, ou dans d'autres.

À l'heure actuelle, il n'a pas encore été possible de définir le stade pendant lequel les sujets homozygotes meurent. En effet, par suite de la guerre, les expériences furent interrompues avant la date prévue. Quoi qu'il en soit, la mort survient avant la naissance, peut-être dans un état embryonnaire précoce.

Steiniger (1939), en traitant de l'hérédité des chats sans queue, envisagea l'hypothèse que le défaut de queue soit causé par un gène qui est mortel dans des conditions homozygotiques. Cette hypothèse est confirmée par les expériences actuelles de croisement.

L'expressivité du gène du défaut de queue varie considérablement. Elle se manifeste extérieurement du fait que chez certains chats, la queue semble faire totalement défaut, tandis que d'autres la possèdent, mais très courte. Parfois, la longueur de la queue peut être la moitié de celle normale. Parmi le matériel dont nous disposons actuellement, nous avons trois chats qui correspondent à cette éventualité.

Ledit matériel met encore en évidence d'autres changements dans la queue; parfois, la queue est recourbée près de la pointe ou ailleurs. Les détails du squelette découvrent encore de plus grandes diversités. Dans le cas extrême, la vertèbre caudale peut faire totalement défaut, le sacrum peut être atrophié, enfin, la septième vertèbre lombaire peut, soit faire défaut, soit être fondue avec l'avant-dernière, c'est-à-dire la sixième vertèbre lombaire (fig. 9).

On peut observer une grande différence parmi les différents sujets, dans le nombre et dans les dimensions de la vertèbre caudale, dans la forme et dans les dimensions du sacrum, et dans la dernière vertèbre lombaire (fig. 5-9; voir également Steiniger op. cit.). Dans un autre ouvrage, nous publierons un rapport détaillé relativement à ces découvertes. Rappelons que dans certains cas, les changements produits dans l'extrémité caudale de la colonne vertébrale du gène du défaut de queue sont tellement considérables qu'ils parviennent à altérer l'articulation pelvienne de la colonne vertébrale (par ailleurs l'articulation est souvent asymétrique).

Les changements structuraux dont nous avons parlé ci-dessus, produits par le gène du défaut de queue en conditions éhétérozygotiques dans l'extrémité caudale de la colonne vertébrale, peuvent fournir des indications sur les effets du gène en conditions homozygotiques.

Il est possible que chez des sujets homozygotes, des changements plus importants se produisent sur une surface encore plus étendue à l'extrémité caudale de la colonne vertébrale et dans les organes voisins (surtout dans la conduite neurale), changements qui produisent la mort prématurée de l'animal. Ce fait a été démontré pour le rat dans des cas similaires.

Un gène semblable à celui du défaut de queue chez le chat, qui dans des conditions éhétérozygotes produit le défaut de queue, et dans des conditions homozygotes est mortel, est connu pour le moins chez le rat (pour plus de détails, voir p. ex. Grüneberg 1947, 1952; Guecksohn-Waelsch 1951) et chez le chien (Vilmorin 1913, Steiniger 1939).

Summary

The inheritance of taillessness in the cat

The article reports on crossing experiments effected by the author in 1936-1941 in the Institute of Genetics of the University of Helsinki to study the inheritance of taillessness in the cat. The cats employed in the experiments were 185 on the whole (total of parents and offspring). As the number of young in cat litters is too small to permit conclusions from individual litters as to the numerical relations of

the young of different types, efforts were made in the experiments to obtain several litters from the same parents. From a given set of parents the offspring belonging to different litters could then be added up, which increased the offspring series. In addition, the tendency was to employ the same tom cat in the experiments and to cross it with several different females. For the sake of control, of course,

crossings of other types were also effected. The present investigation includes the crossing made with a particular tom cat (No. 1). He was crossed with a total of ten cats. The test animals employed derived from different parts of South and Central Finland, apart from one (No. 18) imported from « somewhere in England ».

The tailless tom cat (No. 1) was crossed with seven different tailless females. The result of the crossings was:

Cat	No. of litters	Total of young	Tailless or very short-tailed	Tail medium long, curved at tip	Normal long-tailed
No. 12	10	39	26	1	12
No. 18	7	24	15	—	9
No. 19	2	2	2	—	—
No. 20	3	9	6	—	3
No. 32	2	5	5	—	—
No. 63	2	11	8	—	3
No. 174	1	3	2	—	1

The same tailless tom (No. 1) was crossed with three different long-tailed females. The result of the crossings was:

Cat	No. of litters	Total of young	Tailless or very short-tailed	Tail medium long, curved at tip	Normal long-tailed
No. 3	3	11	3	1	7
No. 4	1	2	—	—	2
No. 46	5	27	16	1	10

The results obtained can be readily explained by means of one pair of genes, as can be seen from the following.

Taking the latter group of crossings, i.e. those in which the female was a normal, long-tailed cat and the male tailless, the total of descendants produced was 40. 21 of them were tailless or short-tailed (the two cats with medium long tails are referred to this group), and 19 normal long-tailed. The two types of offspring are thus approximately equally numerous, ratio 1.1 : 1. The average number of young per litter in the 9 litters obtained was 4.4. The fact that these crossings are uniform enough genetically to permit adding together the offspring from the different crossings and dealing with them aggregately will be obvious from what follows.

The crossings, again, in which both the cat and the tom were tailless produced a total of 93 offspring. 65 of them were tailless or short-tailed (this group includes also the cat with a curved-tip medium long tail) and 28 were normal, long-tailed. Thus the former were approximately twice as numerous as the

latter, the ratio being 2.3 : 1. In addition, it must be noted that the average number of young per litter was smaller in the crossings of this group than of the former group, viz. 3.4.

The ratio obtained in the former group of crossings corresponds to that of the backcross of the Mendelian monohybrid case, which indicates that the experiment involved the crossing of a homozygote and a heterozygote. The other crossings show that the normal long-tailed cat is homozygous. Another indication of this is the fact that two long-tailed cats never produced tailless offspring. The tailless male (No. 1) employed in the experiments is thus heterozygous. This is indicated also by its pedigree (mother tailless, father long-tailed; the litter included both tailless and long-tailed).

The ratio obtained in the crossings in which both the cats crossed were tailless is best explained by assuming that all the tailless cats (to which the short-tailed also are referred) are heterozygous for the gene of taillessness. In homozygous condition the gene in question is lethal, causing the death of homozygous individuals at some prenatal stage. This accounts for the ratio obtained (approx. 2:1). The lower average number of individuals in the litters obtained from these crossings (cf. above) provides further support for the assumption that the gene for taillessness is lethal in a homozygous condition, especially as the reduction equals just about 25 per cent (23 per cent).

That all the tailless cats really are heterozygous is, in my opinion, suggested also by the finding that none of the seven tailless cats employed in the present experiments produced exclusively tailless offspring. Admittedly, No. 32, crossed with tom cat No. 1, produced 5 kittens in two litters, all of them tailless; but with another tailless tom it also produced the two types of offspring. This other tom cat (No. 56) was by a long-tailed female (No. 46) and tailless tom (No. 1). Similarly, No. 19 with tom cat No. 1 produced only one tailless kitten in each of two litters; but the same cat crossed with another tailless tom (No. 52; offspring of tailless cat No. 18 and tailless tom No. 1) also produced the two types of offspring. Had a number of the tailless cats been homozygous it may be assumed that one of this type would have been included among the experimental animals, either those discussed in the present paper or others.

The stage at which the homozygous individuals die could not be ascertained as, due to the war, the experiments had to be discontinued sooner than intended. However, death occurs before birth, possibly at an early embryonic stage.

Steiniger (1939), dealing with the inheritance of taillessness in the cat, advanced the assumption that taillessness is caused by a gene that is lethal in homozygous condition. This assumption is corroborated by the present crossing experiments.

The expressivity of the gene of taillessness varies considerably. Its external manifestation is that some cats seem to lack a tail completely while others have a very short tail. Sometimes the length of tail may be nearly half the normal length — there were three such cats in the present material. The latter may also show other changes in the tail; often the tail is curved either close to the tip or elsewhere. Skeletal details reveal still greater variety. In the extreme cases the caudal vertebrae may be completely missing, the sacrum may be atrophied, and the last, i.e. seventh lumbar vertebra may be missing or fused with the last but one, i.e. sixth lumbar vertebra (Fig. 9). Great variation between the different individuals is observable in the number and size of the caudal vertebrae, shape and size of the sacrum and in the last lumbar vertebrae (cf. Figs. 5-9, cf. also Steiniger op. c.). A detailed report on these findings will be published in another context. It should be noted that in many cases the changes produced in the caudal end of the vertebral column by the gene for taillessness are such that they also

change the attachment of the pelvis to the vertebral column (in addition, the attachment is often asymmetric). This may partly account for the hopping type of progress peculiar to tailless cats in rapid movement.

The above structural changes produced by the gene for taillessness in heterozygous condition in the caudal end for the vertebral column may provide indications of the effects of the gene in homozygous condition. It is possible that in homozygous individuals still greater changes are produced over more extensive areas at the caudal end of the vertebral column and the attached organs (primarily the neural tube), changes which lead to the early death of the animal. This has been found to be true of the mouse in similar cases (Chesley 1935).

A gene similar to that of taillessness in the cat, which in heterozygous condition produces taillessness and homozygous condition is lethal, is known at least with the mouse (for details, see e.g. Gröneberg 1947, 1952; Gluecksohn-Waelsch 1951) and the dog (Vilmorin 1913; Steiniger 1939).

Zusammenfassung

Ueber die Vererbung der Schwanzlosigkeit bei der Hauskatze

Verfasser bespricht in seinem Aufsatz eine Reihe von Kreuzungsversuchen, die er in den Jahren 1936-1941 im Genetischen Institut der Universität Helsinki zur Klärung der Erbliehkeitsverhältnisse der Schwanzlosigkeit bei der Hauskatze unternahm. Die Anzahl der bei den Versuchen benutzten Katzen (der Eltern-tiere und ihrer Nachkommenschaft) beträgt 185. Weil bei der Hauskatze die Würfe so klein sind, dass sie im einzelnen Fall keine Schlüsse betreffs der Zahlenverhältnisse der Jungen verschiedenen Typs erlauben, wurde bei den Versuchen danach gestrebt, von denselben Eltern mehrere Würfe nacheinander zu erzielen, um auf die Weise die Nachkommenschaftsserien grösser zu erhalten. Weiter wurde bei den Versuchen der Möglichkeit nach derselbe Kater benutzt, den man sich mit mehreren Katzen kreuzen liess. Zur Kontrolle wurden natürlich auch andere Kreuzungen durchgeführt. Die vorliegenden Ausführungen beziehen sich auf diejenigen Kreuzungen, an denen sich durchgehend derselbe Kater (Nr. 1) beteiligt hat. Dieser wurde mit insgesamt zehn verschiedenen Weibchen gepaart. Die verwendeten Versuchstiere stammen aus verschiedenen Teilen Süd- und Mittelfinnlands, abgesehen von der Katze Nr. 18, die « irgendwoher aus England » gekommen war.

Der schwanzlose Kater Nr. 1 wurde mit insgesamt sieben schwanzlosen Katzen gekreuzt. Diese Kreuzungen ergaben folgendes Resultat:

Weibchen	Anzahl Würfe	Jungen insgesamt	Schwanzlose oder mit ganz kurzem Schwanz	Mit mittellangem, am Ende gekrümmtem Schwanz	Mit normallangem Schwanz
Nr. 12	10	39	26	1	12
Nr. 18	7	24	15	—	9
Nr. 19	2	2	2	—	—
Nr. 20	3	9	6	—	3
Nr. 32	2	5	5	—	—
Nr. 63	2	11	8	—	3
Nr. 174	1	3	2	—	1

Derselbe schwanzlose Kater Nr. 1 wurde weiter mit drei Katzen mit normallangem Schwanz gepaart. Das Ergebnis:

Weibchen	Anzahl Würfe	Jungen insgesamt	Schwanzlose oder mit ganz kurzem Schwanz	Mit mittellangem, am Ende gekrümmtem Schwanz	Mit normallangem Schwanz
Nr. 3	3	11	3	1	7
Nr. 4	1	2	—	—	2
Nr. 46	5	27	16	1	10

Die Ergebnisse lassen sich ungezwungen mit Hilfe eines Genpaares erklären. Dies erhellt aus folgendem.

In der zweiten Kreuzungsgruppe, wo also der schwanzlose Kater mit je einer Katze mit normallangem Schwanz gekreuzt wurde, entstanden insgesamt 40 Nachkommen. Von diesen waren 21 schwanzlos oder hatten einen kurzen Schwanz (hierin einberechnet auch die zwei Tiere, die einen mittellangen Schwanz hatten), 19 waren in bezug auf den Schwanz normal. Beide Schwanztypen wiegen also einander zahlenmässig ungefähr auf, das Verhältnis beträgt 1,1 : 1. Die durchschnittliche Anzahl der Jungen in den neun Würfen beläuft sich auf 4,4. – Der Grund dazu, dass diese Kreuzungen genetisch betrachtet dermassen einheitlich sind, dass sich die Nachkommen der verschiedenen Kreuzungen zusammenschlagen und gemeinsam behandeln lassen, wird klar aus dem nachstehenden.

Diejenigen Kreuzungen wiederum, bei denen beide Elterntiere schwanzlos waren, ergaben insgesamt 93 Nachkommen. Von diesen waren 65 schwanzlos oder hatten einen kurzen Schwanz (hierin einberechnet auch das eine Tier, das einen mittellangen, am Ende gekrümmten Schwanz hatte), der Rest, 28 Tiere, hatte einen Schwanz von normaler Länge. Erstere gab es also ungefähr doppelt so viel wie letztere, das Verhältnis beträgt hier 2,3 : 1. Weiter ist zu bemerken, dass die Würfe in diesen Kreuzungen durchschnittlich kleiner als in den vorhergehenden ausfielen, indem sich die Anzahl der Jungen im Mittel auf 3,4 beläuft.

Das in der ersterwähnten Kreuzungsgruppe gefundene Zahlenverhältnis entspricht dem eines mendelistischen Monohybrid-Falles und erweist, dass es in diesem Falle zu der Kreuzung eines Homozygoten mit einem Heterozygoten gekommen ist. Die übrigen Kreuzungen erweisen, dass der normale Langschwänzige ein Homozygot ist. Dies geht auch daraus hervor, dass zwei gepaarte langschwänzige Tiere nie schwanzlose Nachkommen ergaben. Der bei den Versuchen verwendete schwanzlose Kater Nr. 1 ist somit heterozygotisch. Dies wird auch durch seinen Stammbaum angedeutet, denn die Mutter war schwanzlos, der Vater langschwänzig, und unter den Geschwistern befanden sich sowohl schwanzlose als langschwänzige.

Das gefundene Zahlenverhältnis in denjenigen Kreuzungen, in denen beide Elterntiere schwanzlos waren, erklärt sich wiederum am besten davon ausgehend, dass alle schwanzlosen Tiere (die kurzschwänzigen gleichfalls miteinberechnet) in bezug auf das Gen der Schwanzlosigkeit heterozygotisch sind. In homozygotem Zustande ist dieses Gen letal und verursacht den Tod der homozygotischen Individuen in irgendeiner Phase vor der Geburt. Dadurch erklärt sich das gefundene Zahlenverhältnis (etwa 2 : 1). Die durchschnittlich geringere Grösse der aus diesen Kreuzungen hervorgegangenen Würfe (vgl. oben) stützt ihrerseits gleichfalls die Annahme betreffs der Letalität des Gens der Schwanzlosigkeit in dessen homozygotem

Zustande, zumal da die Abnahme gerade etwa 25% (23%) beträgt.

Dass die schwanzlosen Tiere tatsächlich durchgehend heterozygotisch sind, wird m. E. auch dadurch erwiesen, dass kein einziges von den sieben schwanzlosen Weibchen dieser Versuchsgruppe ausschliesslich schwanzlose Nachkommen gebar. Zwar erhielt das Weibchen Nr. 32 mit dem Kater Nr. 1 in zwei Würfen 5 Junge, die alle schwanzlos waren, die Kreuzung mit einem anderen schwanzlosen Kater ergab aber auch bei diesem Weibchen beide Typen der Nachkommen. Dieser andere Kater (Nr. 56) war ein Nachkomme des langschwänzigen Weibchens Nr. 46 und des schwanzlosen Katers Nr. 1. Ebenso erhielt das Weibchen Nr. 19 mit dem Kater Nr. 1 zweimal nur ein schwanzloses Junges, aber mit dem schwanzlosen Kater Nr. 52, einem Nachkommen des schwanzlosen Weibchens Nr. 18 und des schwanzlosen Katers Nr. 1, beide Typen der Nachkommen. Wäre von den schwanzlosen Tieren ein Teil homozygotisch, so wäre es doch zu erwarten gewesen, dass ein solches Tier entweder unter die hier besprochenen oder unter die anderen Versuchstieren geraten wäre.

Es blieb bei den Versuchen ungeklärt, in welcher Phase der Entwicklung die homozygotischen Individuen sterben, denn die Versuche mussten wegen des Krieges früher als berechnet abgebrochen werden. Der Tod erfolgt aber schon von der Geburt, möglicherweise auf einem frühen Embryonalstadium.

Bei Erörterung der Erbliehkeitsverhältnisse der Schwanzlosigkeit bei der Hauskatze äusserte schon Steiniger (1939) die Vermutung, dass das Gen, das in heterozygotem Zustande die Schwanzlosigkeit verursacht, in homozygotem Zustande letal sei. Diese Annahme ist nun durch die hier besprochenen Kreuzungsversuche bestätigt worden.

Die Expressivität des Gens der Schwanzlosigkeit schwankt erheblich. Ausserlich tritt dies auf die Weise in Erscheinung, dass bei manchen Tieren der Schwanz völlig zu fehlen scheint, bei anderen wieder ist er ganz kurz. Manchmal kann der Schwanz fast halb so lang wie ein Normalschwanz sein – solche Katzen gab es in dem hier besprochenen Material drei. Bei diesen kann der Schwanz auch andere Abweichungen aufweisen; oft findet man ihn nahe dem Ende oder an irgendeiner anderen Stelle gekrümmt. Noch grössere Bauverschiedenheiten zeigt das Knochengerüst des Schwanzes. Extremenfalls können die Schwanzwirbel gänzlich fehlen, das Kreuzbein, Os sacrum, kann stark rückgebildet sein und der letzte, also der 7. Lendenwirbel kann entweder fehlen oder mit dem vorletzten, also dem 6., verwachsen sein (Abb. 9). Anzahl und Grösse der Schwanzwirbel, Form und Grösse des Kreuzbeins und die Ausbildung der letzten Lendenwirbel schwanken von Individuum zu Individuum erheblich (Abb. 5-9) (vgl. auch Steiniger op. c.). Eine eingehendere Besprechung dieser Umstände wird in anderem Zusammenhang erfolgen. Es ist zu bemerken, dass

die vom Gen der Schwanzlosigkeit verursachten Veränderungen am kaudalen Ende der Wirbelsäule vielfach derart sind, dass sie auch den Anschluss des Beckens an die Wirbelsäule verändern; dieser kann überdies oft asymmetrisch sein. Dieser Umstand mag wohl zum Teil die Ursache der sprunghaften Bewegungsweise sein, die den schwanzlosen Katzen so eigen ist, wenn sie sich rasch fortbewegen.

Die obenbeschriebenen vom Gen der Schwanzlosigkeit in seinem heterozygoten Zustande verursachten Veränderungen am Kaudalende der Wirbelsäule können uns Hinweise darauf geben, wie das in Rede stehende Gen in homozygotem Zustande wirkt. Es ist möglich, dass es bei homozygotischen Indi-

viduen zu noch grösseren und weitumfassenderen Veränderungen im Kaudalbereich der Wirbelsäule, vor allem in den anschliessenden Teilen des Zentralnervensystems kommt, Veränderungen, die eben den frühen Tod des Tieres herbeiführen. Solches ist im entsprechenden Fall bei der Maus festgestellt worden (Chesley 1935).

Ein Gen, wie das der Schwanzlosigkeit bei der Hauskatze, das in heterozygotem Zustande Schwanzlosigkeit verursacht und in homozygotem Zustande letal ist, ist dazu wenigstens bei der Maus (näher z.B. bei Grüneberg, 1947, 1952, und Gluecksohn-Waelsch, 1951) und beim Hund (Vilmorin 1913; Steiniger 1939) bekannt.

ON THE DIAGNOSIS OF TWIN-PAIR OVULARITY AND THE USE OF DERMATOGLYPHIC DATA

by

W. L. Benedict Nixon

An essential preliminary to an investigation in human genetics by the twin-study method is the discrimination of the twin-pairs under observation according to their ovularity. The distinction between identical or uniovular (U) pairs and fraternal or binovular (B) pairs, adumbrated by Sir Francis Galton and others before the rediscovery of Mendel's work in 1900, may now be regarded as established within the framework of Mendelian genetics, although direct evidence of the genesis of each type of pair — of a B pair from coincidental fertilisation of two distinct ova, and of a U pair from the fission of a single zygote — is lacking for human twins. The diagnostic method generally employed is that of *similarity*, due largely to Siemens (1927); the purpose of the present paper is to discuss the use of digital dermatoglyphics as a feature of the method, after a preliminary analysis of the method as a whole. This latter analysis lays no claim to originality; but in the literature the similarity method has been used far more than it has been analysed, and a more explicit consideration of its rationale than is usual may therefore be not without value, apart from its relevance to the later parts of the paper.

The similarity method

The validity of the similarity method resides in a deduction made from the basic ovularity hypothesis within the general framework of genetical knowledge: that whereas the common origin of the members of a U pair entails their genotypic identity, the members of a B pair will

on the average be as dissimilar genetically as are a pair of single-born full siblings. The similarity method therefore compares the members of each twin-pair with one another in respect of a number of characters which are (a) known in advance to be genetically determined, (b) at least partly exempt from modification by non-genetical influences, and (c) inherited independently of one another. For convenience in application, moreover, each such character should (d) manifest itself in a clearly recognisable or measurable form, and (e) display clearly-defined variations of this form, of genetical origin, in different individuals. The single characters may be phenotypic only, but identification of the underlying genotype where possible is obviously preferable, in view of a possible concealment of genotypic dissimilarity beneath a phenotypic resemblance.

Now the members of a B pair *may*, like ordinary sibs, resemble one another in respect of *any* character so considered; but the members of a U pair *must* resemble one another in respect of *every* character, within the limits of non-genetical variation where this occurs. If therefore a twin-pair manifests an unambiguous dissimilarity in respect of *one* character, it *must* be a B pair (thus for example an opposite-sexed pair must be B); if on the other hand there are no dissimilarities in respect of *any* character considered, the pair *may* be U. Hence the similarity method may lead to a conclusive diagnosis of binovularity, but can never be conclusive of uniovularity. It may be noted that complete genotypic identity, even were it possible to establish it, would still in theory leave a non-zero

probability of binovularity; the realisation of this possibility would indicate, however, that human genetics had reached a degree of perfection to which both the ovularity hypothesis and the similarity method would be superfluous. The speculation is nevertheless not altogether academic, as it points to an alternative to the similarity method, namely, the use of some characteristic of the U pair as a pair demonstrably ascribable to the fission process from which the pair originated. The sharing by a twin-pair of a single placenta and set of membranes at birth was at one time thought to be such a characteristic, but it has been shown that occasionally a U pair is born with separate membranes and placentae; and no other such characteristic has yet been demonstrated. Attempts have been made to demonstrate asymmetry reversal or 'mirror-imaging' in U pairs, whereby one member of the pair is said to be the 'mirror-image' of the other member in respect of characters such as handedness, hair-whorl and dermatoglyphics in which the individual shows asymmetry of one kind or another, but without definite results. It is of course possible that the empirical study of twin-pairs of known ovularity may reveal features peculiar to U pairs, even though the connection between these features and the mode of origin of the pairs be obscure. It will be noticed that genetical factors are not necessarily directly relevant to diagnostic characters pertaining to this alternative method.

Returning, then, to the similarity method: it is clear that even though absence of observable dissimilarities leaves the diagnosis of ovularity uncertain, the uncertainty decreases as the number of (genetically independent) characters used increases. Speaking generally it may be said that the probability of misdiagnosis in assigning apparently similar pairs as U decreases geometrically rather than arithmetically with increase in the number of characters, and it is on this fact that the practical usefulness of the method depends: a relatively small number of characters suffices to reduce the probability of mistake to a negligibly small figure.

Various authors (for example, Essen-Möller (1938), Fisher (1951), Race and Sanger (1954), Maynard Smith and Penrose (1955), and Sutton, Clark and Schull (1955)) have dealt with the

problem of assigning a numerical value to the probabilities involved, on the basis both of probability theory applied to genetical mechanisms and of empirically observed intertwin differences for the two kinds of pair. The exact significance and usefulness of such figures is perhaps debatable, particularly in application to an isolated pair; it is here proposed, however, to reserve this point for consideration elsewhere, merely noting that the results cast no doubt on the usefulness of the method in practice.

The characters which have been used or proposed as diagnostic criteria are so various as to defy classification: examples are blood-groups, dermatoglyphics, eye and hair colour, outer ear structure, ability to taste phenylthiocarbamide (PTC), stature and other anthropometrical measurements, presence of hair on the middle segments of fingers, and electroencephalogram. An extremely useful though less formal application of the method consists in the point-by-point comparison of the members of the pair, standing side by side, in respect of various external anatomical features. This procedure may not, of course, be practicable; and its subjectivity and relative imprecision should always be checked against more objective criteria such as blood-groups. Even statements by the twins themselves or their relatives and friends as to the ability of third parties to distinguish them apart are of value. It may be noted that criteria involving a large element of subjective appraisal are not so readily amenable to the mathematical treatment mentioned above as are the more objectively verifiable characters. Cutting across this gradation of criteria in respect of degree of objectivity is another in respect of the degree to which the characters are subject to non-genetical variation. Thus the blood-types within a given blood-group system are mutually exclusive in a precise fashion as well as being objective: there is no difficulty in deciding whether the members of a pair are to be described as similar or dissimilar with regard to their blood-groups. Similar considerations apply to eye-colour and to ability to taste PTC, though with less precision. Other characters however, such as anthropometrical measurements, are much more ambiguous; differences occur with both types of twin-pair, and for the proper application of the

similarity method it becomes necessary to decide on a degree of difference which when exceeded is diagnostic of binovularity. This in turn requires an application of the twin-study method to the characters in question (these characters having been excluded, of course, from participation in the ovularity diagnosis of the experimental pairs).

The fact that the similarity method in practice entails some degree of subjective appraisal means that it is, like medicine in practice, art as well as science; this is no reproach, however, provided that the whole rests on a firm scientific basis, so that while neglect of the less formal and more subjective aspects of the method is mere scientific pedantry which will defeat its own ends, omission of any practicable 'objective' criteria and failure to introduce as much objectivity as possible into the others are equally deplorable. The omission of blood-typing in particular, with as many anti-sera as possible, is a false economy in twin studies, at least for otherwise doubtful pairs. In this connection certain remarks made by Dr Norma Ford Walker at a conference on Problems and Methods in Human Genetics (at Bethesda, Md., U.S.A.; *v.* Kallmann (1954), discussion) are particularly appropriate: 'If in twin studies the diagnosis is not sound, e.g. if one merely guesses..., then the whole foundation of the study is insecure and the descriptions and calculations which follow lose their value. My plea is that all of us engaged in twin studies should be most critical of our work. And first of all comes a sound diagnosis.'

It is against this background, then, that the claims of any particular character to be of use for ovularity diagnosis are to be evaluated.

The use of dermatoglyphic data

That dermatoglyphic patterns are like other anatomical features to some extent genetically determined is now certain: the standard work by Cummins and Midlo (1943) presents the evidence in detail (together with its application to ovularity diagnosis prior to that date). They therefore satisfy the prime requirement for inclusion in the similarity method as a diagnostic criterion. They have two further recommendations: their constancy throughout the life of the individual

(constancy, indeed, from well before birth to long after death), apart from an increase in overall size during the period of growth and the effects of accidental lesions; and the ease with which they may be observed and recorded (the development of methods of observing, recording and classifying dermatoglyphics owes much to criminological users: *v.*, *e.g.*, the standard work by Cherrill (1954)). Their disadvantages are, however, rather serious: little is known about the genetical mechanisms they involve, beyond that it is probably complex, and it is not clear which of the many distinguishable features of their by no means simple form are more nearly related to the genotype; moreover they exhibit an extreme degree of non-genetical variation, ascribable presumably to influences operating during foetal development. Not only may the members of a B pair show quite a close dermatoglyphic resemblance, but U pairs may not seldom be found with substantial intertwin differences. The differences exhibited by conjoined or 'Siamese' twin-pairs (which are certainly uniovular) are particularly striking (*cf.* Cummins and Midlo, *op. cit.*, p. 238), and well illustrate the effects of differential disturbance of development *in utero*. It follows that were a sample of like-sexed twin-pairs to be separated into a 'binovular' group and an 'uncertain' group by means of dermatoglyphic dissimilarity alone, the second group would be relatively large. In general, then, the investigator cannot often expect dermatoglyphics to come to his aid with a dissimilarity sufficiently marked to be conclusive of binovularity when other criteria have failed; nor can he expect an observed dermatoglyphic similarity to reduce the probability of misdiagnosis as 'uniovular' of an 'uncertain' pair as much as similarity in respect of less ambiguous criteria.

Somewhat over-optimistic evaluations of the usefulness of dermatoglyphic criteria have nevertheless been put forward from time to time. Newman, for example, has written (1942, p. 75) that he regards them as second only in importance to the comparison of facial features. It is probably fair to say, however, that Newman's undoubted success with dermatoglyphics springs from his vast experience of actual prints together with his command of what has been referred to above as the 'artistic' aspect of the similarity

method. His recorded preference for similarity in respect of 'minor configurational characters' of prints as indicative of uniovularity (Newman (1930); cf. Cummins and Midlo, *op. cit.*, p. 224) clearly involves a considerable element of subjective appraisal; more serious from a methodological point of view is the attempt to conclude to uniovularity from observed similarity, contrary to the rationale of the similarity method. If of course these minor similarities could be empirically demonstrated to be characteristic of U pairs as such, but not of B pairs, their use as criteria diagnostic of uniovularity could be justified *a posteriori*, and would pertain to the method of diagnosis alternative to that of similarity; but the subjectivity involved in their recognition seriously impedes an objective demonstration of this kind, and so deprives their use of a scientific basis. It is not uncommon, particularly in anecdotal references to twin-pairs of special interest, to read that the dermatoglyphic data 'indicates' or 'provides evidence of' uniovularity. The critical attitude for which Dr Ford Walker pleads would avoid this phraseology, particularly where, as sometimes happens, it is said that the similarity was observed by means of a 'qualitative comparison' of the prints, and so could not but lack *a posteriori* justification.

Dermatoglyphics have nevertheless «a potential usefulness in twin studies that is... largely unexplored» (Dr Gordon Allen, in the conference discussion referred to earlier). The exploration will have two main lines of attack: continuing research into the basic genetics of dermatoglyphics, exemplified by the work of Holt (1952) on the inheritance of total digital ridge-count; and further elucidation of those features of the patterns which, as well as being well-defined in an objective way, in fact distinguish satisfactorily between the two kinds of twin-pair. The remainder of this paper illustrates this second line of investigation in respect of fingertip patterns or 'fingerprints' properly so called. It discusses results obtained from the routine fingerprinting of twin-pairs seen in the course of research in psychiatric genetics carried on in the Genetics Unit of the Institute of Psychiatry at the Maudsley Hospital, London, by Dr Eliot Slater and Mr James Shields. The ovularity

diagnosis of the pairs (established without reference to fingerprints) is due to these very experienced workers, in nearly all cases with full blood-grouping by courtesy of the M.R.C. Blood Group Research Unit, Lister Institute, London, and its Director, Dr R.R. Race. The discussion touches on two features only of the patterns, namely *pattern type* and *ridge-count*. Reference may be made to the works of Cummins and Midlo and of Cherrill for elucidation of technical points of dermatoglyphics not elaborated on here.

Pattern type

Most fingertip patterns can be classified, according to the scheme first introduced by Galton, as *arches*, *loops* (radial or ulnar), and *whorls*. Occasionally patterns difficult to classify under these heads occur: some are transitional between two of Galton's types, and others, relatively more common, appear as composites of them (examples of 'composites' are the *central pocket* — a small whorl within a loop — and the *double loop*). The criminologists, faced with the problem of classifying hundreds of thousands of fingerprints for purposes of ready reference, have allotted 'composites' to a class on their own, and have drawn up arbitrary rules for deciding doubtful cases and for sub-classification (*v. Cherrill, op. cit.*). These refinements are however probably irrelevant from a genetical point of view, and the Galton classification seems adequate for the present purpose. There is nevertheless some room for differences of opinion of a subjective kind, particularly when it is a question of deciding whether a pair of patterns belong to the same type or not; ideally, therefore, such assessments should be made in ignorance of other data bearing on the diagnosis of ovularity. Most of this subjectivity may be eliminated by using *presence or absence of ridge-count* as the defining characteristic of a pattern-type. (A *ridge-count* is the number of ridges traversed by a straight line joining a triradial point or 'delta' to its associated point of core where more than one of the latter appears. It may be *radial* or *ulnar* according as the delta from which it starts is on the radial or the ulnar side of the pattern. The delta is best defined as suggested by Penrose

(1954), as the meet of three normals to the ridges; details of definition may otherwise be found in the two standard works cited, particularly that of Cherrill.) There are then *four* pattern-types:

- I. *Arches*: with *zero* ridge-count;
- II. *Ulnar Loops*: with *non-zero radial* ridge-count;
- III. *Radial Loops*: with *non-zero ulnar* ridge-count;
- IV. *Whorls*: with both *non-zero radial* and *non-zero ulnar* ridge-counts.

The fourth type includes composites such as central pockets and double loops as well as 'true' whorls. Very occasionally an anomalous pattern occurs (the author has seen one fingerprint with *three* well-marked triradii in the course of examining many thousands of prints); it is usually possible in such cases, however, to decide with fair ease — though undeniably not without an element of subjectivity — whether or not the anomalous pattern should be taken as similar to or of different type from another pattern with which it is to be compared, and their rarity prevents them from having serious consequences in practice, except possibly in connection with the diagnosis of an isolated pair.

An intertwin dissimilarity of pattern-type occurs, then, whenever the patterns on a pair of corresponding digits cannot be assigned to the same one of the four pattern-types, and the twin-pair may be characterised by a value of n , the number of such dissimilarities, between 0 and 10 inclusive. The distribution of values of n for 67 U and 52 like-sexed B pairs is set out in Table 1. 35 of the U pairs and 26 of the B pairs were psychiatrically normal schoolchildren from South London, studied in another connection by Shields (1954); at least one member of each of the remaining pairs had sought psychiatric advice, in nearly all cases at the Maudsley Hospital. In spite of the extensive overlap of the two distributions, it is clear that on the average B pairs tend to show more dissimilarities than U pairs: 64% U and 27% B pairs show *fewer than 3*, 18% U and 15% B pairs show *exactly 3*, and 18% U and 58% B pairs show *more than 3* dissimilarities. The modal value of n is 2 for U pairs and 4 for B pairs.

The only data available for comparison are those given by Slater and Shields (1953), who present complete digital ridge-counts for 34 U and 67 like-sexed B pairs (at least one member of each pair being psychiatrically abnormal). The authors give full details of the ovularity diagnosis of the pairs; in nearly all cases blood-groups were not used. Classification by pattern-type in accordance with the present definitions is therefore feasible, and the resulting distributions of n are given in Table 2. The n -distribution for the U pairs agrees reasonably well with that of Table 1; the n -distributions for the two

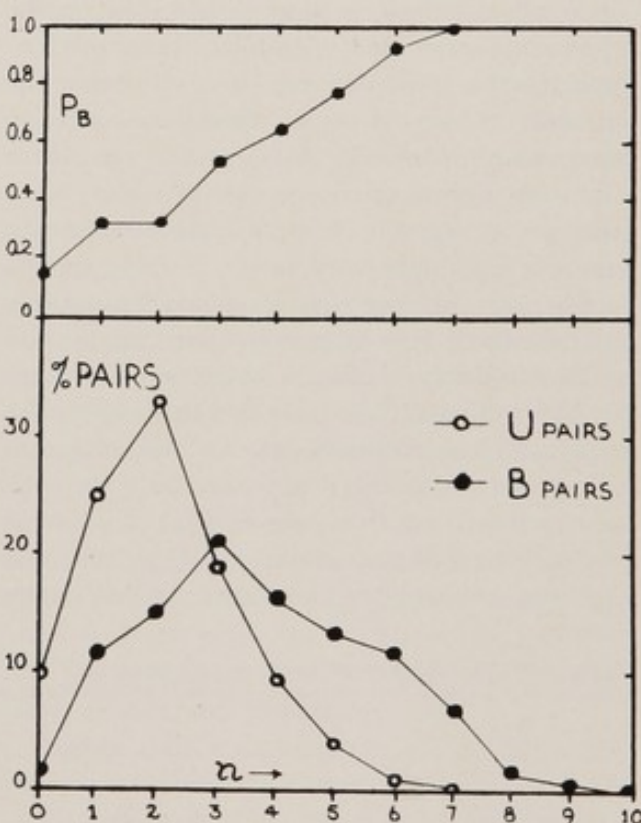


Figure 1 - Distributions of n (no. of pattern-type dissimilarities per pair) for 101 U and 119 like-sexed B pairs; with corresponding values of P_B (relative probability of binovularity).

groups of like-sexed B pairs do not differ significantly ($\chi^2 = 6.72$ with 6 DF, $P = 0.4$ approx.) in spite of the fact that the modal value of n for the data of Slater and Shields is 3 and not 4. The two sets of data have therefore been combined to give the distributions of Table 3 (illustrated in Fig. 1), in which fractions of 101 instead of percentages are given for convenience of comparison. 67% U and 29% B pairs have 2 or fewer dissimilarities, whereas 33% U and 71%

Table 1 - Distribution of n (no. of pattern-type dissimilarities per pair) for 67 U and 52 like-sexed B pairs

n	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Total
U pairs (%)	8 (11.9)	16 (23.9)	19 (28.4)	12 (17.9)	7 (10.4)	4 (6.0)	1 (1.5)	—	—	—	—	67 (100.0)
B pairs (%)	1 (1.9)	6 (11.5)	7 (13.5)	8 (15.4)	12 (23.1)	7 (13.5)	8 (15.4)	1 (1.9)	2 (3.8)	—	—	52 (100.0)

B pairs have 3 or more dissimilarities. The modal value of n is 2 for U pairs and 3 for B pairs; the greatest number of dissimilarities for U pairs is 6, a value exceeded by only 9% of the B pairs.

While therefore B pairs clearly tend on the average to show more dissimilarities of pattern-type (in the sense defined) than U pairs, the number of pairs in which these dissimilarities are numerous enough to warrant a conclusive diagnosis of binovularity is equally clearly very small (adopting more than 7 dissimilarities as the criterion for binovularity, only 3 of the 220 pairs satisfy it.) Hence pattern-type dissimilarity can contribute very little to the strict application of the similarity method. Moreover, the overlap of the two distributions is so extensive that even complete similarity ($n = 0$) leaves a 1 in 7 'relative probability' of binovularity (on the assumption of equal *a priori* probability of uniovularity and like-sexed binovularity); and this 'relative probability' increases approximately

linearly with increasing n (the values of the relative probability P_B have been calculated from the combined data and are given in Table 3). For the two modal (*i. e.*, most frequently occurring) values of n , namely 2 and 3, the relative chance is such that uniovularity and binovularity are not far from being equiprobable, so that these two degrees of similarity count for about as much as similarity of sex in reducing the probability of misdiagnosing a similar pair as U. It may therefore be concluded that pattern-type dissimilarity, as defined above and measured by n , has relatively little value for ovularity diagnosis, except as an ancillary to a battery of other diagnostic characters. Some improvement may perhaps follow upon a more detailed consideration of the actual pattern-types and of the fingers on which they occur, but the difficulty is then that the size of sample required for reliable results increases very rapidly: with four pattern-types and ten digit-comparisons, the number of distin-

Table 2 - Distribution of n for 34 U pairs and 67 like-sexed B pairs (extracted from Slater and Shields, 1953)

n	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Total
U pairs (%)	2 (5.9)	9 (26.5)	14 (41.2)	7 (20.6)	2 (5.9)	—	—	—	—	—	—	34 (100.0)
B pairs (%)	1 (1.5)	8 (11.9)	11 (16.4)	17 (25.4)	7 (10.4)	9 (13.4)	6 (9.0)	7 (10.4)	—	1 (1.5)	—	67 (99.9)

Table 3 - Distribution of n for 101 U and 119 like-sexed B pairs (combined from Tables 1 and 2) with 'relative probability' P_B of binovularity

n	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Total
U pairs	10	25	33	19	9	4	1	—	—	—	—	101
B pairs (-/101)	2 (1.7)	14 (11.9)	18 (15.3)	25 (21.2)	19 (16.1)	16 (13.6)	14 (11.9)	8 (6.8)	2 (1.7)	1 (0.8)	—	119 (101.0)
P_B	0.15	0.32	0.32	0.53	0.64	0.77	0.92	1				—

guishable kinds of twin-pair is of the order of 5×10^{11} , over one million of which are types of complete similarity.

Stocks (1930, 1933) considered the distribution of n for twin-pairs, but with a considerably narrower definition of similarity than that used here (in the sense that many patterns here judged to be 'similar' would be assigned as 'dissimilar' by him — his definition nevertheless involved a considerable element of subjective appraisal). Furthermore, he did not diagnose the ovularity of his pairs independently of their fingerprints, but calculated as a criterion of ovularity that value of n which divided his sample of pairs into a group of 'uniovular' and a group of 'binovular' pairs in the proportion nearest to the proportion expected on other grounds. Cummins and Midlo (*op. cit.*, p. 242) and Gedda (1951, p. 451) refer to a study by Geipel (1941, 1942) involving the Galton pattern-types of 596 U pairs and 583 like-sexed B pairs: 5.2% of the B pairs but none of the U pairs showed *more than 7* dissimilarities of pattern-type; 74.2% U and 33.1% B pairs showed *2 or fewer* dissimilarities. The corresponding percentages for the present combined material are 2.5%, zero, 67% and 29% respectively, which agree satisfactorily with those of Geipel.

Ridge-Counts

The ridge-count for a single fingertip pattern is an ordered pair (p, q) of integers (including zero), where p is the radial count and q the ulnar count. It is therefore related to the four pattern-types of the previous section as follows: for *arches*, $p = q = 0$; for *ulnar loops*, $p \neq 0$, $q = 0$; for *radial loops*, $p = 0$, $q \neq 0$; for *whorls*, $p \neq 0$, $q \neq 0$. Values of p or q seldom exceed 30. Ridge-count is a reasonably well-defined and objective feature of fingerprint patterns; being an enumeration it is relatively easy to determine and is free from the type of observational error associated with continuous measurements such as lengths and angles. It is clearly related both to pattern-size and to ridge-breadth, but unlike them it is independent of individual age. Modifications of absolute ridge-count as a *quantitative value* (involving the grouping of neighbouring values into classes, etc.) have been suggested by

Bonnevie and others (*cf.* Cummins and Midlo, *op. cit.*, p. 76); the slight simplification they introduce is more than offset by their additional arbitrariness and the loss of 'information' they involve (where 'amount of information' is roughly equivalent to 'number of distinguishable alternatives'). Nearly all workers have nevertheless bypassed the difficulty of dealing with a pair of numbers by taking the *larger* of the two integers p and q as *the* ridge-count of a pattern and neglecting the smaller. This device simplifies the relationship of ridge-count to pattern-size, but effectively ignores the pattern-type classification except insofar as arches have a zero count and the other types a non-zero count; yet pattern-type clearly carries 'information' relevant to ovularity diagnosis, as the previous section has shown. The difficulty of dealing with a pair of numbers remains a formidable one nevertheless. One possibility is the use of complex algebra, whereby the ordered pair (p, q) is replaced by the complex number $(p + iq)$, where $i^2 = -1$; the disadvantage of this device is that the distinction between radial and ulnar (corresponding to that between 'real' and 'imaginary') is too absolute. A simple artifice for the present purpose is to regard the individual as having 20 separate ridge-counts, a radial and an ulnar count for each finger, so that there are 20 comparisons of homologous ridge-count values to be made for each twin-pair. This device was first used in connection with ovularity diagnosis by Slater (Slater and Shields, *op. cit.*).

Before considering the use of individual finger ridge-counts, some reference may be made to the role of *total* (or *mean*) *ridge-count* in ovularity diagnosis. The total digital ridge-count of the individual is the simple sum of the ridge-counts from his ten fingers; the term has usually been applied to the sum of the *single* (larger of two) ridge-counts. (Mean ridge-count is simply the total ridge-count divided by 10 when it is based on single counts or by 20 when on double counts.) Holt (1952) has shown that « pattern size as measured by total [single] ridge-count is inherited ». In the course of reaching this conclusion she examined the twin fingerprint data given by Slater and Shields and already mentioned above, in respect of intertwin differences in total (single) ridge-count (for 34 U

and 66 like-sexed B pairs). Her results are «essentially the same» as those obtained by Essen-Möller (1941) from 42 U and 73 like-sexed B pairs, and by Geipel (1941) from 469 U and 405 like-sexed B pairs: approximately 80% of U pairs and 30% of like-sexed B pairs exhibit a difference numerically *less than 20*; and in none of these three samples does the U-pair difference exceed 60 (in fact only one U pair, from Geipel's series, showed a difference greater than 50), although this value is exceeded by between one-quarter and one-third of the like-sexed B pairs. Clearly then a total single-ridge-count difference exceeding 60 is practically conclusive of binovularity,¹ and occurs sufficiently often to make it a valuable addition to the armoury of characters for a strict application of the similarity method. The reduction of the probability of misdiagnosis in assigning a pair with a numerically small difference as 'uniovular' is however no great improvement on that following from a small value of n (the number of pattern-type dissimilarities). Thus although about 60% of U pairs have a total single-ridge-count difference *not greater than 10*, so do about 20% of B pairs (Geipel, *loc. cit.*), leaving a relative chance of binovularity of about 1 in 4.

The diagnostic position can however be considerably improved by making use of the additional 'information' carried by ridge-count differences for the individual fingers. Slater used the 20 ridge-count comparisons possible for a twin-pair to construct five numerically-specified 'general characteristics' of the pair (Slater and Shields, *op. cit.*, p. 28). The values of these five characteristics for his 67 U and 34 like-sexed B pairs were then used empirically to determine coefficients for the function, linear in the five characteristics, which best discriminated between the two groups of pairs. This *linear discriminant function* D can take either positive or negative values for a particular pair. Slater gives the values of the five characteristics for his twin-pairs, from

which the corresponding values of D may be calculated; the results of this calculation show that D is negative for 85% of his U pairs and positive for 86% of his B pairs. Moreover 67% of the B pairs have values of D greater than the greatest positive value (1.1) for a U pair; and, more striking still, no less than 18% of the U pairs have negative values of D numerically greater than the most negative value (-2.4) for a B pair. It appears therefore that Slater's D (which is based on right-left as well as inter-twin differences in ridge-count) may be capable not only of a conclusive diagnosis of binovularity like other similarity-method characters, but also of a *conclusive diagnosis of uniovularity* in at least a few cases. It will then be a character appropriate to the *alternative method of diagnosis*, namely, that by means of characters known to be peculiar to U pairs. Its justification in this role will of course be *a posteriori*, from further observation of its values for twin-pairs of known ovularity.

Values of Slater's D were therefore calculated for 34 U pairs and 26 like-sexed B pairs (from the sample of schoolchildren twins studied by Shields (1954) already mentioned). The greatest positive value of D for a U pair from this sample is 2.0, which is exceeded by 39% of the B pairs. The most negative value for a B pair is -2.1, beyond which no less than 40% of the U pairs fall. 58% of the B pairs have positive values of D and 89% of the U pairs have negative values. Comparison of these figures with the corresponding ones for the original data shows that in spite of a sensitivity to sampling variation the unambiguity for U as well as for B pairs is confirmed.

Slater's linear discriminant function is however not without its disadvantages: as three of the five characteristics are intertwin correlation coefficients, it is somewhat tedious to compute; the complexity of the mathematics intervening between the actual ridge-counts and the value of D is rather arbitrary and probably dispropor-

¹ Lehtovaara (1938) gives single-ridge-count data for a series of 34 U and 49 B twin-pairs, diagnosed by the similarity method in respect of a number of external features and bodily measurements. One of the U pairs (numbered E. 17) exhibits a total single-ridge-count difference of no less than 102 — almost twice the maximum value found by Geipel. The pair is said to have been monochorionic at birth; the author's Table 7 (p. 100) shows that the pair exhibited less than complete resemblance for 6 of the 8 qualitative features there mentioned. The significance of this extraordinary observation is therefore unclear, especially as the second and third largest differences for the 34 U pairs are 55 and 22 respectively, and the largest difference for the 49 B pairs is 103.

tionate to the results obtained (in particular the five general characteristics are rather highly correlated among themselves, so that the same results could be obtained by fewer characteristics if these were intercorrelated to a lesser degree); and the distributions of the values of the five characteristics differ markedly as between the two kinds of twin-pair in respect not only of their means and dispersions but also of their skewness (which is extreme), so that relatively large samples are necessary to secure their stability. The clear gains that nevertheless follow from the use of ridge-count differences for the separate fingers suggest that further investigation may well be warranted. A tentative effort in this direction will now be briefly described.

Each of the 20 possible ridge-count values for a single individual is associated with a particular *digital locus* (that is, with either the radial or the ulnar margin of a particular finger on either the right or the left hand); each such locus may be given an index-number i between 1 and 20. For a twin-pair, then, there are 20 ridge-count differences to be taken into account, one for each locus; each single difference may be expressed logarithmically in the form

$$d_i = | \log_{10} a_i - \log_{10} b_i |$$

where a_i is the ridge-count at the i^{th} locus for twin A, and b_i is twin B's ridge-count at the same locus — in both cases *increased by unity* before taking logarithms, so that a_i (or b_i) is 1 when the actual count is 0, and the anomalous expression 'log 0' is avoided. Clearly d_i is zero when $a_i = b_i$. The twin-pair is then characterised in respect of its overall dissimilarity by a *single* value of S , the *simple sum* of the 20 values of d_i , from d_1 to d_{20} . Now d_i is the *numerical* logarithmic difference at a locus (that is, it is always taken as positive whichever twin has the larger count there), so that successive values of d_i *reinforce* one another in contributing to the sum S , instead of tending to cancel one another out if they happen to be in opposite senses. (It may be shown that d_i is approximately proportional to the ratio $(a_i - b_i)/(a_i + b_i)$, which in turn takes account of the average value of a_i and b_i as well as of their difference: thus if a_i is 7 and b_i is 5, then d_i is 0.146; but if a_i is 27 and b_i is 25, d_i is only 0.033, although the absolute difference is

2 in either case; cf. Slater's first two 'general characteristics' (Slater and Shields, *op. cit.*, p. 28).)

Values of S have been computed for 69 U and 54 like-sexed B pairs (these include the 67 U and 52 B pairs examined earlier in respect of pattern-type dissimilarity; the extra 4 pairs each had at least one psychiatrically abnormal member). The mean value of S for the U pairs is 3.331 (with standard deviation 1.427); for the B pairs the mean value is 6.179 (with SD 2.355), so that B pairs clearly tend to have higher values of S than do U pairs. The distributions of S for each kind of twin-pair are only moderately skewed. The least and greatest values of S are 1.863 and 11.509 for the B pairs, and 0.566 and 6.703 for the U pairs. 16% of the U pairs have values of S less than the least B-pair value, and 41% of the B pairs have values greater than the greatest U-pair value. These figures suggest that the use of S in ovularity diagnosis may give results little worse than those obtainable from Slater's D , and with a considerable gain in ease of computation: it takes only a few minutes to determine the 20 values of d_i for a twin-pair (remembering first to add 1 to all counts) and to sum them, whereas a value of Slater's D takes about half-an-hour to compute. The author has found it convenient to prepare and use a (triangular) double-entry table giving values of d_i direct from pairs of ridge-count values.

A slight improvement on the results from S alone appears to follow from its use in combination with another characteristic T , which is calculated from the *total* (double) ridge-counts of the twin-pair exactly as d_i is calculated from their single ridge-counts: that is,

$$T = | \log_{10} A - \log_{10} B |$$

where A is the simple sum of the 20 single ridge-counts a_i for twin A, and similarly for B from twin B — again *after* each single count has been increased by 1. (It will be clear that for T , as for S , it does not matter which member of the pair be labelled 'A', as T , like the d_i , is a *numerical* (i.e., positive) difference.) In the formation of T , single differences are this time permitted to cancel one another if they happen to be in opposite senses, and T is always much smaller than S (the correlation between S and T is +0.34 for the 69 U pairs and +0.49 for the 54 B pairs);

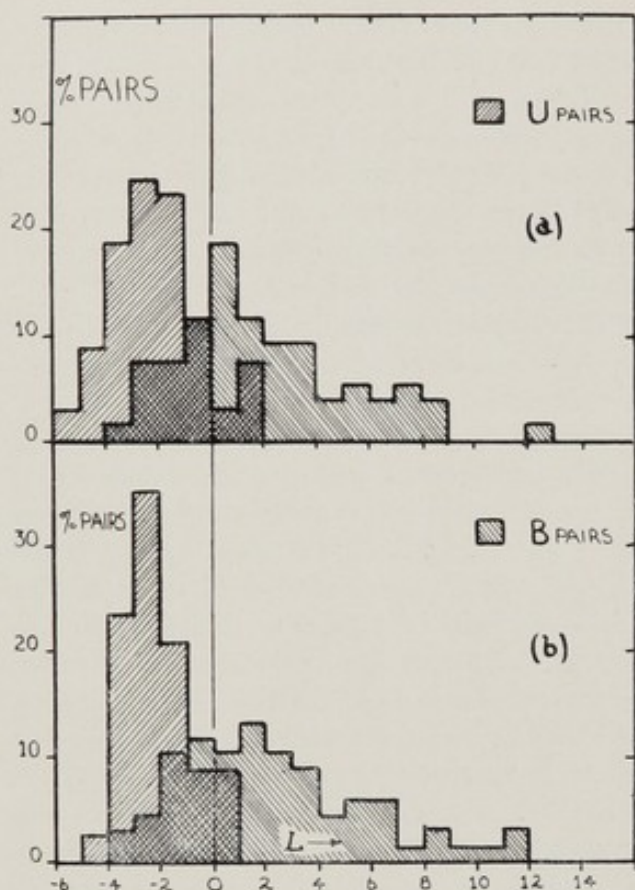


Figure 2 - Distributions of $L = S + 12T - 6$, an ovularity discriminant function, for: (a) 69 U and 54 like-sexed B pairs; (b) 34 U and 67 like-sexed B pairs from Slater and Shields (1953).

they both have a lower limit at zero. The combination L of the two that has been used is given by

$$L = S + 12T - 6$$

which is (like Slater's D) a 'best' linear discriminant function, having been determined from the values of S and of T for the 69 U and 54 B pairs. The maximum U-pair value of L from this sample is 1.65, which is exceeded by 48% of the B pairs; the maximum negative value for a B pair is -3.45 , which is exceeded negatively by 20% of the U pairs. The histograms of Figure 2 (a) illustrate the distributions of values of L for these pairs; those of Figure

2(b) show the results of applying the discriminant L to the 34 U and 67 like-sexed B pairs whose ridge-counts are given by Slater and Shields (*op. cit.*). Comparison of these histograms with Figure 1 brings out the essential difference between the roles of n and of L in ovularity diagnosis as far as U pairs are concerned.

The preliminary and tentative results just described, which are being actively developed, seem to bear out Dr Allen's dictum regarding the potential usefulness of dermatoglyphics in twin studies; of particular interest is the suggestion that it may be possible with their aid to arrive at a well-defined, objective and soundly-based criterion diagnostic of uniovularity, at any rate in a useful proportion of cases, and so to mitigate the fundamental weakness of the traditional method of similarity for twin ovularity diagnosis.

Acknowledgments

The author wishes gratefully to acknowledge the constant encouragement and advice he has received during the work on which the paper is based from Dr Eliot Slater, Director of the Genetics Unit, Institute of Psychiatry, Maudsley Hospital, London, and from Mr James Shields, of the same Unit; more particularly is he grateful to them for allowing him to make use at second-hand of their great experience of ovularity diagnosis and of twin studies generally. Acknowledgments are also made to Dr Sarah B. Holt, of the Galton Laboratory, University College, London, for assistance with dermatoglyphic matters; and to Professor L. S. Penrose, Director of the Galton Laboratory, for drawing the author's attention to his improved definition of the triradial point. The investigations on which the paper is based are supported by grants from the Research Fund administered by the Board of Governors of the Bethlem Royal and Maudsley Joint Hospital.

References

- CHERRILL, F. R. (1954): The Fingerprint System at Scotland Yard. London: H. M. S. O.
- CUMMINS, H., and MIDLO, C. (1943): Finger Prints, Palms and Soles: an Introduction to Dermatoglyphics. Philadelphia: Blakiston.
- ESSEN-MÖLLER, E. (1938): Zur Theorie der Ähnlichkeitsdiagnose von Zwillingen. Arch. f. Rassenbiol., 32, 1.
- (1941): Empirische Ähnlichkeitsdiagnose bei Zwillingen. Hereditas, 27, 1.
- FISHER, R. A. (1951): Standard calculations for evaluating a blood-group system. Heredity, 5, 95.
- GEDDA, L. (1951): Studio dei Gemelli. Roma: Edizioni Orizzonte Medico.
- GEIPEL, G. (1941): Die Gesamtanzahl der Fingerleisten als neues Merkmal zur Zwillingsdiagnose. Ztschr. f. Morphol. u. Anthropol., 39, 44.
- (1942): Die Verteilung der Fingerleistenmuster und die Homologe Konkordanz bei ein- und zweieiige Zwillingen. Ibid., 40, 51.
- HOLT, S. B. (1952): Genetics of dermal ridges: inheritance of total finger ridge-count. Ann. Eugen., 17, 140.
- KALLMANN, F. J. (1954): Twin data in the analysis of mechanisms of inheritance. Amer. J. Hum. Genet., 6, 157.
- LEHTOVAARA, A. (1938): Psychologische Zwillingsuntersuchungen. Helsinki: Ann. Acad. Scient. Fennicae, B. XXXIX.
- MAYNARD SMITH, S., and PENROSE, L. S. (1955): Monozygotic and Dizygotic Twin Diagnosis. Ann. Hum. Genet., 19, 273.
- NEWMAN, H. H. (1930): The finger prints of twins. J. Genet., 23, 415.
- (1942): Twins and Super-Twins. London: Hutchinson.
- PENROSE, L. S. (1954): The distal triradius t on the hands of parents and sibs of mongol imbeciles. Ann. Hum. Genet., 19, 10.
- RACE, R. R., and SANGER, R. (1954): Blood Groups in Man. 2nd. ed. Oxford: Blackwell.
- SHIELDS, J. (1954): Personality differences and neurotic traits in normal twin schoolchildren: a study in psychiatric genetics. Eugen. Review, 45, 213.
- SIEMENS, H. W. (1927): The diagnosis of identity in twins. J. Hered., 18, 201.
- SLATER, E., and SHIELDS, J. (1953): Psychotic and Neurotic Illnesses in Twins. MRC Special Report Series No. 278. London: H. M. S. O.
- STOCKS, P., and KARN, M. N. (1930): A biometric study of twins and their brothers and sisters. Part I. Ann. Eugen. 4, 49.
- (1933): Do. Part II. Ibid., 5, 1.
- SUTTON, H. E., CLARK, P. J., and SCHULL, W. J. (1955): The use of multi-allele genetic characters in the diagnosis of twin zygosity. Amer. J. Hum. Genet., 7, 180.

Riassunto

Un diffuso esame del metodo della rassomiglianza per la diagnosi della ovularità nei gemelli dimostra che esso non serve a porre una diagnosi definitiva. Ciò ha condotto ad un altro metodo diagnostico che utilizza delle caratteristiche particolari dei gemelli identici. Viene discusso il valore dei dati dattiloscopici in relazione ai due metodi accennati e si ravvisa che le impronte digitali possono essere importanti nell'uno e nell'altro metodo.

Summary

An extended consideration of the similarity method of twin ovularity diagnosis reveals its inability to provide a conclusive diagnosis of uniovularity, and points the way to an alternative method involving characteristics peculiar to uniovular pairs as such. The value of dermatoglyphic data in connection with these two methods is discussed, and evidence is presented suggesting that finger ridge-counts may be of value for both of them.

Résumé

Une considération prolongée de la méthode de similarité pour le diagnostic de l'ovularité des jumeaux révèle son inability de donner un diagnostic décisif de l'uniovularité, et elle indique une méthode alternative qui se sert des caractéristiques particulières des jumeaux identiques. On discute la valeur des empreintes dermatoglyphiques chez ses méthodes, et on avance quelques évidences qui indiquent que peut-être le compte des crêtes papillaires sur les doigts sera de valeur pour tous les deux.

Zusammenfassung

Eine ausführliche Überschauung der Ähnlichkeitsdiagnose im Bezug zur Eiigkeit in Zwillingen zeigt ihre Unfähigkeit zu einer zuverlässigen Diagnose der Eineiigkeit zu führen. Dies hat zu einer anderen Methode der Diagnose geführt welche auf charakteristischen Zügen der eineiigen Zwillingen selbst beruht. Der Wert der Hautleistenfiguren wird diskutiert, und es wird beschrieben wie wertvoll Fingerleisten-Zählung in beiden Fällen sein kann.

PARTE III

*LAVORI DI GENETICA MEDICA
DI GENETICA CLINICA E DI GENETICA
DELLA POPOLAZIONE IN ONORE
DI GREGORIO MENDEL*

LA SINDROME DI KLIPPEL-FEIL NEL QUADRO DELLA *SCHISOSINOSTOSI ASSIALE CONGENITA FAMILIARE*

(5 nuovi casi dei quali uno in coppia gemellare dizigotica)

dei

Prof. Luigi Gedda e Dott. Guido Iannaccone

Il novantesimo anniversario delle leggi mendeliane si compie mentre la genetica viene richiamando, in forma sempre più chiara e motivata, l'attenzione e la fiducia della medicina moderna. In effetti il complesso di esperienze che, da Mendel ad oggi, ha potuto essere raccolto nei campi più diversi della genetica, con i metodi complementari della genetica genealogica e della genetica della popolazione, rappresenta una messe così cospicua e preziosa che richiede di essere introdotto con sollecitudine, come criterio di valutazione e di approfondimento, nei campi pur già intensamente coltivati della patologia umana. Lo studio dell'uomo sano e ammalato ha raccolto, a sua volta, una tale ricchezza di nozioni che supera di gran lunga quanto si conosce intorno alla patologia degli altri esseri viventi, vegetali ed animali. Perciò non vi è dubbio che se le nozioni che riguardano la morfologia, la fisiologia e la patologia umana vengono utilizzate per la messa a punto di caratteri ereditari nell'uomo e dei loro meccanismi di trasmissione e di fenogenesi, non tarderà il tempo di una sistematica utilizzazione della genetica in ogni direzione degli studi medici.

Come uno di noi recentemente scriveva, la genetica imposta lo studio della malattia secondo diametri che oltrepassano l'individuo, cioè nell'ambito familiare, dove la malattia stessa rivela dei caratteri generali che nell'individuo singolo non sono manifesti, ed anche dei caratteri pecu-

liari che distinguono il genio della malattia in una determinata famiglia (*genius familiaris morbi*).

In pratica, s'impone una paziente revisione di quanto è già noto per valutarne il significato genetico, per tracciare le strade di una più approfondita analisi e per affacciare quelle ipotesi eziologiche, patogenetiche, semeiologiche e nosografiche che l'apporto genetico può consentire.

Per contribuire con una ricerca di questo genere alle onoranze del novantesimo della scoperta delle leggi mendeliane, abbiamo pensato di prendere come oggetto di studio una sindrome non molto frequente, ma neppure rarissima, la quale porta il nome degli autori francesi Klippel e Feil che la individuarono e descrissero nel 1912. Da allora ad oggi furono descritti circa 250 casi di sindrome di Klippel-Feil ed il concetto della sindrome è divenuto man mano assai più comprensivo e complesso. Siamo anzi, a noi sembra, nel momento critico nel quale la clinica si trova a disagio nell'impostazione originaria della sindrome e postula una revisione nosografica, la quale per altro non può essere fruttuosamente realizzata se non tenendo conto degli aspetti genetici del problema che, in realtà, sono necessari e chiarificatori.

Avendo avuto l'occasione di raccogliere cinque casi che possono essere ricondotti alla sindrome di Klippel-Feil, li presentiamo in questo lavoro

sia per le care al problema un nostro contributo originale, sia per tentarne lo studio anche sulla base dei casi già consegnati alla letteratura.

LETTERATURA

La sindrome di Klippel-Feil ha richiamato l'attenzione degli AA. che le diedero il nome, e degli altri che per primi se ne occuparono, soprattutto per i suoi caratteri esterni che colpiscono alla semplice ispezione e che sono la scomparsa del collo e l'abbassamento sul dorso del cuoio capelluto; inoltre e contestualmente per la limitazione dei movimenti del capo conseguente alla riduzione e alla fusione delle vertebre cervicali.

Quest'ultimo sintomo è frutto delle prime battaglie combattute dall'indagine Röntgen e del controllo di qualche reperto autoptico.

Da questo punto di vista, cioè del contributo X-diagnostico all'individuazione della sindrome, vogliamo ricordare il lavoro classico del radiologo italiano Bertolotti che fin dal 1920, sotto il titolo « Le anomalie congenite del rachide cervicale », pubblicò una serie di casi che, in assoluta maggioranza, rientrano nella sindrome di Klippel-Feil e così limpidamente descritti che anche oggi la consultazione ne riesce oltremodo istruttiva.

Ma col procedere del reperimento di nuovi casi apparve ben presto evidente che alla sindrome era collegata una cospicua varietà di manifestazioni e quindi lo stesso Feil, nella sua tesi del 1919, riconobbe possibili tre tipi della malformazione:

Tipo I: Grado massimo della riduzione numerica delle vertebre cervicali; torace cervicale; spina bifida cervicale.

Tipo II: Grado di transizione fra l'individuo normale e il tipo precedente.

Tipo III: Riduzione e fusione non localizzate al tratto cervicale, ma estese ad altri segmenti del rachide con malformazioni e conseguenti caratteri clinici i più svariati.

Sulla strada dell'espansione nosografica non era facile fermarsi, e difatti gli AA. che descrivono nuovi casi di Klippel-Feil constatano in questi ammalati la presenza di una sintomatologia sempre più ricca la quale, quanto più è attentamente raccolta, tanto più abbandona il Tipo I per schierarsi nel Tipo III di Feil.

Ecco un riassunto del quadro semeiologico che più frequentemente viene descritto nelle recenti segnalazioni, con maggiore o minore ampiezza, a seconda dei casi:

A carico del sistema scheletrico assiale.

Brachicefalia, fronte bassa, bozze occipitali appiattite, palato ogivale, palatoschisi, micrognatia, malformazioni dentarie, limitazione dei movimenti di apertura della bocca. Collo corto, con testa che appare impiantata direttamente sul tronco. Limitazione non dolorosa dei movimenti del collo. Deformità di Sprengel (scapola alta congenita) uni- o bilaterale, con o senza ponte osseo scapolo-vertebrale. Sterno carenato. Tronco talora assai ridotto in lunghezza rispetto agli arti. Bacino asimmetrico.

Radiograficamente: platibasia occipitale; impressione basilare; cifosi o lordosi basilare; fusione atlo-occipitale; assenza o segmentazione basale del dente dell'epistrofeo; fusione di un numero variabile di vertebre cervicali, dorsali, a volte anche lombari; rachischisi posteriore in varia sede; « torace cervicale »; emispondili; deviazioni della colonna vertebrale di grado più o meno elevato; costole cervicali; fusioni o bifidità costali; assenza di una o più costole.

A carico della cute e annessi.

Pterygium colli (ali cervicali); talora anche pterygium ascellare e pliche interdigitali. Impianto basso dei capelli sulla nuca, con limite inferiore spesso a triangolo il cui apice corrisponde alle prime vertebre dorsali.

A carico del sistema nervoso.

Emiplegie, paraplegie, quadriplegie spastiche; disturbi sfinterici; paralisi di nervi cranici (IV, VI); sindrome di Horner; ipoestesi; dolori; atrofie muscolari; contratture; convulsioni; nistagmo; sincinesie (« mirror movements »); meningocele; siringomielia o siringobulbia; atassia cerebellare; deficit psichico.

A carico del sistema endocrino.

Struma retrosternale; ipogenitalismo; diabete.

Altre malattie o malformazioni associate.

Vizi cardiaci congeniti; destrocardia; ectopie testicolari; dita soprannumerarie; sindattilia; piede torto; sordomutismo congenito; m. di Recklinghausen.

Altri sintomi.

Asimmetria del viso; fissità dell'espressione; ptosi palpebrale generalmente unilaterale; retractio bulbi; abbassamento delle areole mammarie.

Le alterazioni che riguardano il sistema scheletrico assiale sono le più caratteristiche e

costanti. Non si tratta soltanto, come appare dallo schema, delle note trasformazioni del tratto cervicale, ma dell'interessamento di altre vertebre, nonché del cranio, della gabbia toracica e del bacino.

In altri termini, la sindrome di Klippel-Feil, pur continuando ad avere come casistica esponentiale quella degli uomini senza collo, tanto in questi casi come in quelli minori può estendersi a segmenti somatici assai differenti e con ciò viene ad assumere un significato se non più chiaro certamente più vasto.

Inoltre, strada facendo, il nastro trasportatore della casistica è venuto depositando delle particolari osservazioni, le quali depongono per la presenza di analoghe alterazioni significative nel gruppo familiare dei portatori della sindrome di Klippel-Feil.

Essendoci proposti di ricercare questi casi familiari, noi abbiamo delimitato la raccolta a quelli in cui vi era motivo di ritenere positiva la presenza di altri casi della sindrome, oppure di alterazioni dello scheletro assiale, macroforme e microforme, in altri individui appartenenti all'albero genealogico del probando.

Mentre abbiamo ritenuto giustificata e necessaria questa ampliamento, non abbiamo ritenuto opportuno di estenderla ad altra sintomatologia, per esempio alla sintomatologia disrafica, o nervosa, o endocrina che non fosse accompagnata dalle suaccennate malformazioni dello scheletro assiale, perchè riteniamo che, ad oggi, una maggiore ampliamento del quadro ereditario non oltrepassi il valore di un'ipotesi e non contribuisca alla risoluzione del problema genetico.

Nel raccogliere ed analizzare la letteratura sui casi familiari della sindrome di Klippel-Feil (cfr. *Quadro sinottico dei casi familiari della sindrome di Klippel-Feil*) abbiamo cercato di essere molto attenti e, in particolare, di evitare le citazioni di seconda mano perchè ci siamo accorti che tali citazioni hanno provocato nella letteratura molta confusione, portando a segnalazioni di casi familiari assolutamente inesistenti, come nel citatissimo caso di Feil che non corrisponde ad un caso personale, ma bensì a quello descritto da Bar, come nel caso attribuito a Guérin (1939) che altro non è che il caso precedentemente descritto da Lereboullet, Bernard e Villey (1938) e come nel supposto caso di Erskine che pure non esiste,

in quanto questo A. si limita a citare alcuni casi familiari di altri AA., ma non dispone di un suo personale contributo in proposito.

D'altra parte la raccolta incomincia *ante litteram* e cioè segnalando dei casi che precedono l'individuazione della sindrome, come quelli di Willett e Walsham e di Bar. In un caso più recente, quello di De Lucchi, abbiamo considerato equivalente alla sindrome di Klippel-Feil un quadro clinico che viene presentato come « bimba affetta da una forma assai rara di anomalia morfologica ».

Ci lusinghiamo quindi di aver compilato con la maggiore possibile esattezza un quadro dei casi familiari effettivamente segnalati, nel quale abbiamo riassunto le caratteristiche cliniche del probando e le notizie offerte dagli AA. intorno alla presenza di malformazioni assiali nel parentado.

A commento della tabella che raccoglie la letteratura familiare della sindrome di Klippel-Feil osserviamo che nella colonna che descrive il probando è agevole constatare quanto prima da noi accennato, cioè come un più adeguato rilievo abbia gradualmente insegnato quanto siano estese le possibilità di malformazioni congenite nei portatori della sindrome, oltre a quelle riguardanti il tratto cervicale.

Per quanto riguarda le osservazioni familiari, dobbiamo inoltre osservare che solo in questi ultimi tempi sono diventate abbastanza diligenti. In realtà nella grande maggioranza dei casi l'attenzione degli AA. non appare richiamata sistematicamente dalla ricerca genealogica, per cui i dati familiari di solito vengono segnalati quando da soli si impongono per via anamnestica e, se individuati, per lo più non vengono studiati a fondo e tanto meno si pensa di sottoporre ad esame i congiunti apparentemente sani. Data la poca cura con la quale gli AA. hanno raccolto i dati familiari, questi sono spesso somari e talora soltanto indiziari.

In ogni modo ci sembra di poter osservare che i 45 casi familiari, che abbiamo riassunto sopra un totale di circa 250 casi di sindrome di Klippel-Feil, non peccano di eccessiva attribuzione, ma piuttosto sono in difetto nei confronti della cifra assoluta dei casi familiari che uno studio più adeguato da parte dei vari AA. avrebbe potuto mettere in evidenza.

QUADRO SINOTTICO DEI CASI FAMILIARI DELLA SINDROME DI KLIPPEL-FEIL

N.	AUTORE	PROBANDO	REPERTO FAMILIARE	Note
1	WILLETT e WALSHAM	♀ 31 anni <i>Colonna vertebrale ridotta a 12 metameri (2 cervicali, 7 dorsali e 3 lombari) e 1 emispondilo sinistro che rappresenta D₃. Fusioni vertebrali multiple, complete e incomplete; 7 costole a D e 8 a S, in parte fuse. Scoliosi dorsale. Scapola S elevata con ponte osseo su C₆. Spina bifida C₆, D₁ e D₂.</i>	Madre con scoliosi vertebrale.	1880 cfr. Bibl. n. 202.
2	BAR	♂ neonato morto poco dopo il parto. <i>Labbro leporino doppio. Collo cortissimo. Vertebre cervicali e dorsali in parte ridotte a piccolo nucleo. Probabile riduzione numerica delle cervicali e schisi delle prime cervicali. 7 coste a D e 5 a S; vertebre lombari irregolari e sacro informe. Bacino asimmetrico.</i>	Fratello del caso seguente.	1903 cfr. Bibl. n. 5.
3	—	♀ 1 anno <i>Collo cortissimo. Le vertebre di tutta la colonna sono costituite da una serie irregolare di nuclei ossei fra cui solo 4-5 hanno forma di vertebra. Il numero delle vertebre cervicali non è accertabile.</i>	Sorella del caso precedente.	1904 cfr. Bibl. n. 6.
4	BERTOLOTTI	♂ 52 anni <i>Fusione atlo-occipitale. Fusione C₁-C₂-C₃ (corpi e archi posteriori).</i>	Padre del caso seguente.	1920 (IV oss.) cfr. Bibl. n. 11.
5	—	♂ 18 anni <i>Fusione atlo-occipitale. « Impresione basilare » molto marcata. Emispondilo C₃. Fusione irregolare da C₄ a C₇ con segmentazione in varia direzione. Emispondilo sin. D₂; 12 costole a S e 11 a D.</i>	Figlio del caso precedente.	(V oss.)
6	—	♀ 12 anni <i>Fusione atlo-occipitale e C₂-C₃ (corpi e archi posteriori). C₄ rappresentata da un emispondilo D fuso con C₅. C₆ e C₇ appiattite e segmentate obliquamente. Fusione di D₃-D₄. D₅ costituita da un emispondilo fuso con D₄ e D₆. 12 coste a D e 11 a S.</i>	Zio paterno con voluminosa spina bifida sacrale e paresi degli arti inferiori.	(XII oss.)

N.	AUTORE	PROBANDO	REPERTO FAMILIARE	Note
7	SICARD e LERMOYEZ	♂ adulto di età imprecisata <i>Riduzione numerica delle vertebre cervicali e abbozzo di spina bifida.</i>	Madre, due fratelli e una sorella con il medesimo aspetto esterno cervicale.	1923 (II oss.) cfr. Bibl. n. 182.
8	ROGER e ASTIER	♀ 38 anni <i>Pterygium colli e torcicollo D. Assenza dell'atlante, probabilmente fuso con l'occipite. La colonna cervicale è formata da 4 vertebre soltanto.</i>	Nonna materna con collo corto. Nonna paterna e uno zio paterno con « artritrite » del ginocchio.	1923 cfr. Bibl. n. 175.
9	MAU	♀ 1 anno circa <i>Caput obstipum verso D. Fusione e schisi posteriore di tutte le cervicali. Schisi delle prime 4 dorsali; emispondilo tra D₃ e D₄. Scapola alta a S. Paralisi dell'abducente S.</i>	Zio materno morto all'età di 12 anni con malformazione congenita del « midollo spinale ».	1924 cfr. Bibl. n. 127.
10	DELLEPIANE	♂ neonato <i>Schisi della squama dell'occipitale. Massa osteo-cartilaginea cervicale rigida e scoliotica, priva di segmentazione, accorciata. Spina bifida cervico-dorsale. « Torace cervicale » con « pterygium colli ». Scoliosi dorsale destro-convessa. Costole deformate con inserzioni disordinate e asimmetriche.</i>	Madre con spina bifida sacrale e viziatura pelvica.	1927 cfr. Bibl. n. 36.
11	PYTEL e SCHAJEWITSCH	♀ 26 anni <i>Fusione di tutto il tratto cervicale. Cifo-scoliosi sinistro-convessa cervico-dorsale.</i>	Madre con deviazione del rachide.	1929 (II oss.) cfr. Bibl. n. 166.
12	KALLIUS	♀ 15 anni <i>Collo corto e « caput obstipum » verso S. Occipitalizzazione dell'atlante. « Impressione basilare ».</i>	Figlia del caso seguente.	1930 (VII oss.) cfr. Bibl. n. 98.
13	—	♂ 45 anni <i>Occipitalizzazione dell'atlante. « Impressione basilare ».</i>	Padre del caso precedente.	(VIII oss.)
14	DEMELE	♂ 8 anni <i>Sinostosi delle vertebre nel tratto cervicale e fino a D₂. Sinostosi D₄-D₅. Schisi posteriore D₁, D₅ e D₆. D₃ rappresentata da emispondilo. Costola cervicale su C₇; 6^a costola D bifida posteriormente. Alterati i corpi vertebrali lombari. Schisi del sacro. Scoliosi cervico-dorsale. Scoliosi lombare.</i>	Fratello dei due casi seguenti. Genitori consanguinei (cugini). Padre con leggera scoliosi dorsale e tracce di deformazione dei corpi lombari; vertebre cervicali piccole. Madre con schisi S ₁ . Un fratello presenta mancanza delle apofisi trasverse di L ₄ .	1933 (I oss.) cfr. Bibl. n. 38.

N.	AUTORE	PROBANDO	REPERTO FAMILIARE	Note
15	DEMELER	♂ 15 anni <i>Schisi anteriore e sinostosi multiple delle vertebre cervicali. Schisi posteriore di C₅, C₆, C₇ e D₁. Emispondili in rappresentanza di D₅ e D₈. Costole su C₇.</i>	Fratello del caso precedente e del caso seguente.	(II oss.)
16	—	♀ 18 anni <i>Sinostosi delle vertebre cervicali fino a C₅, la quale presenta schisi. Cunei ossei tra C₃ e C₄; creste ossee tra C₅, C₆, C₇. Alcune vertebre cervicali hanno la forma delle toraciche. Deformazione a cuneo di C₆.</i>	Sorella dei due casi precedenti.	(III oss.)
17	NIELSEN	♀ 16 anni <i>Pterygium colli molto accentuato. Fusione totale e schisi posteriore delle vertebre cervicali e delle prime dorsali. « Torace cervicale ».</i>	Il nonno materno (che pesava 150 Kg.) aveva il collo corto. Un fratello morto con meningocele.	1934 (II oss.) Nel lavoro originale (cfr. Bibl. n. 141) l'A. descrive il caso, ma non fornisce dati familiari, i quali invece sono reperibili in una nota del lavoro di CLEMMESSEN (cfr. Bibl. n. 29).
18	PEREZ. PEREZ e ABDALA	♂ 10 mesi <i>Sindrome clinica di K.-F. Diminuzione e fusione delle vertebre cervicali. Malformazione delle arcate mascellari che non combaciano. Agenesia vertebrale, emispondili, vertebre talora fuse, bifide, asimmetriche nel tratto dorsale.</i>	Fratello del caso seguente.	1934 (II oss.) cfr. Bibl. nn. 154 e 155.
19	—	♀ 7 anni <i>Sindrome clinica di K.-F. « Caput obstipum ». Blocco osseo cervicale. Scapola D elevata. Nel tratto dorsale, dove mancano alcune vertebre, il reperto è quello del caso precedente. Schisi posteriore di D₃ e D₄. Riduzione delle costole (9 a S, 10 a D).</i>	Sorella del caso precedente.	(III oss.)
20	GIRAUD e HUGUET	♀ 8 anni <i>Sinostosi corpi e archi da C₂ a C₆. Ampia schisi posteriore di C₂ e C₃.</i>	Padre con collo un po' corto ma, forse, senza lesioni ossee.	1935 cfr. Bibl. n. 75.

N.	AUTORE	PROBANDO	REPERTO FAMILIARE	Note
21	BOCCHI	♂ 12 anni <i>Fusione cervico-dorsale totale con somatoschisi e platispondilia. Cifoscoliosi medio-dorsale. Scapole alate. Molte costole sono fuse posteriormente. 13 costole a D, 11 a S. Somatoschisi di L₁. Schisi posteriore di L₄ e L₅. Sacro costituito solo da 2 metameri. Tronco molto ridotto in lunghezza rispetto agli arti.</i>	Una sorella con lussazione congenita dell'anca.	1936 (I oss.) cfr. Bibl. n. 17.
22	CLEMMESSEN	♀ 21 anni <i>Fusione C₃-C₄-C₅. Solo 6 vertebre cervicali. Spina bifida in C₃ e C₄. Nel tratto dorsale 11 vertebre e 11 costole, D₄ cuneiforme fusa con D₃ e D₅. Spina bifida in D₃, D₄, D₅.</i>	Figlia del caso seguente.	1936 (I oss.) cfr. Bibl. n. 29.
23	—	♀ 45 anni <i>Fusione di C₅ e C₆. Costole cervicali su C₇. Probabile fusione di D₂ e D₃ che presentano spina bifida.</i>	Madre del caso precedente.	(II oss.)
24	PAOLONE. PAOLONE e CONSTABLE	♀ 11,5 mesi <i>Massa cervico-dorsale per fusione e schisi posteriore da C₅ a D₆. Le prime quattro apofisi spinose cervicali sono eccessivamente lunghe. Lieve grado di idrocefalia.</i>	Nipote del caso seguente.	1937; 1938 (I oss.) cfr. Bibl. nn. 150 e 151.
25	—	♀ età imprecisata <i>Fusione C₅-C₆. Collo torto dalla nascita. Scoliosi dorso-lombare.</i>	Zia materna del caso precedente.	(II oss.)
26	SCHWARZ- WELLER	♂ 12 anni <i>Sinostosi della parte superiore della colonna cervicale. Schisi posteriore C₅, C₆, C₇. Scoliosi cervicale e dorsale. Spalla alta a S con ponte osseo scapolo-vertebrale.</i>	Padre con scoliosi cervico-dorsale. Madre con costole su C ₇ . Due fratelli con schisi di L ₅ .	1937 (Famiglia I) cfr. Bibl. n. 179.
27	—	♂ 52 anni <i>Massa cervicale costituita dalla fusione di C₂-C₃-C₄-C₅. Scoliosi toracica.</i>	Figlia con scapola alata bilaterale, schisi di C ₄ , fusione di D ₁ e D ₂ . Fratello e figlio con schisi di S ₁ . Zio, 4 fratelli e altro figlio con scoliosi cervicali e toraciche.	(Famiglia III)

N.	AUTORE	PROBANDO	REPERTO FAMILIARE	Note
28	SCHWARZ- WELLER	♂ 30 anni <i>Sinostosi da C₂ a C₇. Scapola alta D con ponte osseo scapolo-vertebrale. Scoliosi dorsale.</i>	Sorella con schisi C ₅ , probabile fusione C ₂ -C ₇ e scapola alta bilaterale con ponte osseo a sinistra. Nipote con scoliosi dorsale e schisi S ₁ .	(Famiglia VII)
29	—	♂ 12 anni <i>Sinostosi delle articolazioni apofisarie delle vertebre cervicali con archi posteriori aperti. Probabile assenza dell'atlante. Deformazione e schisi delle vertebre toraciche. Scapola alta bilaterale. Scoliosi cervicale e dorsale. Fusione e schisi di vertebre lombari.</i>	Sorella con schisi e sinostosi delle vertebre cervicali, schisi in D ₂ e D ₃ , malformazioni vertebre lombari e S ₁ . Padre, madre e sorella con scoliosi toracica. Sorella e fratello con schisi di una vertebra sacrale.	(Famiglia IX)
30	JARCHO e LEVIN	♀ 6 mesi, negra, nata prematura. <i>Vertebre cervicali ridotte a 5, in parte fuse, in parte rappresentate da emispondili. Solo 10 vertebre dorsali, di cui parecchie deformate o ridotte a emispondili. Solo 9 coste a D e 7 a S, in parte fuse tra loro. L₃ rappresentata da un emispondilo D.</i>	Sorella del caso seguente. Madre con apertura dell'arco posteriore di C ₅ per assenza della lamina D.	1938 cfr. Bibl. n. 97.
31	—	♂ 19 giorni <i>Vertebre cervicali ridotte a 6. Vertebre dorsali ridotte a 11, con fusione di D₂-D₃, D₄-D₅ e D₁₀-D₁₁. Solo 4 vertebre lombari, parzialmente fuse. Metameri sacrali fusi tra loro in un blocco unico.</i>	Fratello del caso precedente.	
32	BIZARRO	♂ 14 anni <i>Facies mongoloide. Collo corto e pterygium colli. Cifosi dorsale notevole, compensata da forte lordosi cervicale. Sterno incavato. Scapole alte bilateralmente. Ectopia inguinale interna del testicolo D; assenza del testicolo S. Ipoacusia bilaterale, con condotti uditivi corti e stretti. Colonna cervicale normale, tranne lieve deformazione a cuneo di C₅. Nessun'altra anomalia vertebrale.</i>	Padre e madre entrambi con collo corto.	1938 cfr. Bibl. n. 15.

N.	AUTORE	PROBANDO	REPERTO FAMILIARE	Note
33	HANGARTER e DIEKER	♀ 4 anni <i>Collo corto e storto. Asimmetria facciale. Piede equino a destra. Schisi di tutte le vertebre cervicali e delle lombari inferiori. Vertebra intercalare incompleta cuneiforme fra D₂ e D₃. Sinostosi di D₃-D₄ e di D₅-D₆. Solo 10 coste a destra e 11 a sinistra. Scoliosi cervico-dorsale.</i>	Sorella con schisi S ₁ ed esostosi. Padre: asimmetria cranica, palato alto, schisi apofisi cervicali. Madre: asimmetria bacino, esostosi. Zia paterna: esostosi, torace a imbuto, palato alto, spondilosi deformante, piedi piatti. Zio paterno: deformazione sterno, piedi piatti. Zia paterna: asimmetria cranio, asimmetria apofisi trasverse vertebre lombari, spondilosi deformante. Zia paterna: diabete mellito, schisi vertebre cervicali, esostosi. Nonna paterna: scoliosi lombare, cifosi toracica, spondilartrosi cervicale, malformazioni toraciche, piedi piatti. Nonno materno: schisi vertebre cervicali, cifosi toracica con deformazione cuneiforme di D ₅ , D ₆ , D ₇ . Nonna materna: schisi vertebre cervicali; asimmetria vertebre lombari. In 3 cugini paterni: scoliosi facciale, palato alto, schisi palato, schisi vertebrali. Cugina materna: piedi piatti, spondilopatia toracica.	1938 cfr. Bibl. n. 89.
34	LEREBoullet, BERNARD e VILLEY	♀ 7,5 anni <i>Fusione atlo-occipitale. Fusione C₃ e C₄. Platispondilia in C₅ e C₆. Spina bifida sacrale.</i>	Madre con cifo-scoliosi. (Madre e figlia probanda con manifestazioni cutanee della malattia di Recklinghausen).	1938 cfr. Bibl. n. 119.
35	LAVELLE	♀ 39 anni <i>Schisi dell'atlante. Sinostosi di C₇-D₁. Degli emispondili rappresentano C₃ e C₅. Spina bifida di C₄, C₅, C₆, C₇</i>	Figlio con spina bifida di L ₅ .	1939 cfr. Bibl. n. 115.
36	DE LUCCHI	♀ di età imprecisata <i>Fusione atlo-occipitale e sinostosi C₃-C₄-C₅. Scapole elevate. Iperlordosi lombare.</i>	Un fratello con microcefalia, un altro affetto da paralisi completa degli arti e da mongolismo.	1942 cfr. Bibl. n. 37.

N.	AUTORE	PROBANDO	REPERTO FAMILIARE	Note
37	SCHWARZE	♂ neonato <i>Fusione e schisi delle vertebre cervicali e dorsali. Iperlordosi cervicale. 11 costole a S e 12 a D.</i>	Cogemello dizigotico sano. La madre aveva in precedenza generato un figlio anencefalo, una figlia anencefala e un'altra figlia con spina bifida.	1942 (IV oss.) cfr. Bibl. n. 178.
38	FORTINA e MASERA	♀ morta alla nascita. <i>Assenza assoluta del collo con testa in iperestensione dorsale. Fusione delle vertebre cervicali e delle prime due dorsali in due blocchi ossei. Schisi della squama occipitale e dell'arco posteriore di tutte le vertebre cervicali e dorsali. Meningocele occipitale.</i>	Sorella, nata morta da un parto precedente, con anencefalia e sinostosi delle vertebre cervicali, exonfalo congenito di alto grado, palatoschisi, piede equinobilaterale, deformità di Madelung. Dal lato paterno una cugina con piede equino congenito.	1948 (I oss.) cfr. Bibl. n. 67. Spetta a Giordano e Fraccaro la descrizione della sorella anencefalica (Zentralbl. allg. Path. 91 : 310, 1954).
39	GIENAPP	♀ 25 anni <i>Fusione atto-occipitale e C₂-C₄. Impressione basilare. Palato alto, con schisi mediana. Prognatismo. Nistagmo. D₂ rappresentata da un emispondilo sinistro. D₃ rappresentata da un emispondilo destro fuso con D₄. Costola cervicale destra su C₇.</i>	Madre: forte cifo-scoliosi dorsale; D ₇ e D ₈ rappresentate da emispondili. Zio materno: palato alto, nistagmo, cifosi di grado massimo (ad angolo acuto) e scoliosi dorsale; fusione D ₁ -D ₄ e D ₅ -D ₆ ; probabile fusione C ₂ -C ₃ . Zia materna: scoliosi toracica e scapola alta S. Cugina materna: sperone osseo sull'arco posteriore dell'atlante. Cugina materna: schisi verticale dell'apofisi odontoide. Cugino materno: palato alto, corpi vertebrali lombari più alti che di norma. Cugina paterna: aplasia mammaria unilaterale.	1950 cfr. Bibl. n. 73.
40	MARTISCHNIG e SCHMUTTER- MEIER	♀ 3 mesi <i>Schisi nella squama dell'occipitale. Fusione e rachischisi cervico-dorsale fino a D₇. Forte lordosi cervicale. Cifo-scoliosi dorsale.</i>	Prozia materna con micromelia sup. sinistra. Zio materno paranoide. Cugino paterno (2° grado) nato morto con sindrome di Klippel-Feil. Cugina paterna (2° grado): morta in 17° giorno di meningoencefalocoele. In altri cugini paterni: oligofrenia, paranoia. Nonno, bisnonno, prozio: bevitori. Prozio paterno: malato di mente.	1952 cfr. Bibl. n. 125.

N.	AUTORE	PROBANDO	REPERTO FAMILIARE	Note
41	SHOUL e RITVO	♂ 5 anni <i>Fusione di C₁ e C₂. Scoliosi e spina bifida cervico-dorsale. Scapola alta a D.</i>	Padre con collo corto.	1952 cfr. Bibl. n. 181.
42	VAN DER SAR	♀ negroide. <i>Sindrome clinica di Klippel-Feil, con fusioni vertebrali e costali e pre- senza di emispondili.</i>	Madre del caso seguente.	1952 cfr. Bibl. n. 196.
43	—	♀ anni 2 <i>Sindrome clinica di K.-F. con emi- vertebre e fusioni vertebrali.</i>	Figlia del caso prece- dente.	
44	WAARDENBURG	♀ 14 anni <i>Fusione e schisi cervico-dorsale. Pla- tibasia. Forame occipitale molto am- pio. Fusione di varie costole. Scapola alta a D. Pterygium colli bilaterale, pterygium axillare a S, sindattilia membranosa alle mani e ai piedi. Ugola bifida e inclinata a D. Occhio D: paralisi cong. III-IV e retractio bulbi. Occhio S: strabismo convergente; paralisi totale VI e parziale III.</i>	Madre con evidente collo torto a S.	1953 cfr. Bibl. n. 198.
45	BAUWENS	♀ neonata <i>Lieve idrocefalia. Assenza del collo. Colonna vertebrale molto corta. Spi- na bifida lombare. Dita delle mani incurvate.</i>	Gemella monozigotica con anencefalia. Padre: acrocianosi, ipertricosi sulla regione sacrale, emi- sacralizzazione D di L ₅ , piedi cavi. Madre: acro- cianosi, spina bifida oc- culto di S ₁ , piedi piatti. Fratello: acrocianosi, iper- tricosi lungo tutta la co- lonna vertebrale, spina bi- fida di L ₅ , S ₁ e S ₂ , piedi piatti. Fratello: acrocia- nosi, ipertricosi lungo la colonna vertebrale, spina bifida di C ₇ e S ₁ . Cugino materno con anomalie dei piedi. Una zia materna pare che abbia dato alla luce un feto anencefalo. Nonna paterna col collo molto corto.	1954 cfr. Bibl. n. 10.

N.B.: Ai casi esposti nel quadro sinottico devono essere sommati tre casi familiari di Gedda e Iannaccone (I, II e V osservazione) che vengono descritti nel seguito del presente lavoro.

Per quanto riguarda la genesi causale (eziologia) della sindrome di Klippel-Feil, molte opinioni vengono affacciate nella letteratura dalle più antiche, che insistono su eventi traumatici prenatali o sull'infezione luetica, alle più recenti su possibili virus della madre o su incompatibilità immunoematologiche materno-fetali come causa di embriopatia e quindi della malformazione congenita. In realtà molti AA. non prendono posizione alcuna, paghi di intrattenersi intorno alla genesi formale (patogenesi) dell'embriopatia responsabile della teratosi.

Fra tali diverse ipotesi causali la casistica che abbiamo riassunto è venuta insinuando, più o meno chiaramente, che la sindrome di Klippel-Feil possa essere ricondotta ad un'eziologia ereditaria, senza però riuscire ad imporre questo concetto né agli ortopedici, né ai genetisti. Questo è forse dovuto al fatto che dei contributi geneticamente sufficienti, e cioè almeno forniti di albero genealogico, sono apparsi tardi (Demeler, Hangarter e Dieker, Gienapp, Martischnig e Schmuttermeier). Nella luce di questi migliorati riscontri, e di quelli che descriveremo in seguito, anche la precedente casistica prende luce e significato, cosicché noi pensiamo che oggi debba essere meglio identificato il processo morboso ereditario che può essere responsabile della sindrome di Klippel-Feil.

NOSTRA CASISTICA

OSSERVAZIONE I

Z. ANNA MARIA, di anni 5

Anamnesi personale

Prima nata da parto gemellare che si è chiuso spontaneamente al VII mese.

La cogenella Silvana è vivente, normalmente conformata e sana (cfr. figg. 1 e 2).

Il padre e la madre sono viventi e sani con R. W. negativa; prima delle gemelle essi ebbero tre figli, i quali sono viventi e sani, ed hanno attualmente 11, 10, 8 anni rispettivamente, ed un aborto spontaneo un anno prima del parto gemellare. Durante la gravidanza gemellare, dal V mese al parto, la madre accusò un continuo prurito vulvare e vaginale e forte esauribilità fisica.

Circa gli annessi viene riferita soltanto la presenza di due placenti. Anna Maria pesava Kg. 1,700; Silvana pesava Kg. 2,300. I genitori ricordano assai bene che Anna Maria presentava una mi-

seria fisica notevole rispetto alla cogenella (essi dicono che era «scarnita») e notarono fin dalla nascita che il collo di Anna Maria era fortemente ridotto ed i movimenti del capo sul tronco fortemente limitati. Questa malformazione cervicale sarebbe anche documentata, secondo quanto riferiscono i genitori, da alcune fotografie eseguite nei primi mesi di vita. Abbiamo studiato queste fotografie e riteniamo che esse non abbiano un particolare valore dimostrativo; però servono a documentare che la malformazione del collo era nota ai familiari nel primo anno di vita.

In un primo tempo l'allattamento fu per ambedue le gemelle materno, con suzione regolare da parte di entrambe; poi misto.

La prima dentizione comparve in Anna Maria a 14 mesi, mentre in Silvana era comparsa a 6-7 mesi.

La fonazione normale non è ancora presente nella nostra a., mentre in Silvana si verificò in epoca normale.

A circa un anno di età soltanto Anna Maria si



Fig. 1

ammalò, per qualche mese, di gastroenterite. Successivamente (un anno e 3 mesi) entrambe le gemelle si ammalarono di morbillo, però in Anna Maria il morbillo fu meno grave che nella cogenella.

sostegno e tenendo gli arti inferiori in estensione forzata. La flessione attiva della coscia sul bacino e della gamba sulla coscia non è possibile. Anche la stazione seduta è compromessa in quanto la bam-



Fig. 2

Nel 1952, a due anni, solo Anna Maria soffrì di una forma broncopolmonare recidivante; in questa occasione Anna Maria fu visitata da uno specialista tisiatra, furono eseguite delle radiografie polmonari e venne praticata l'intradermoreazione alla tubercolina, che risultò +.

La deambulazione di Anna Maria prese inizio nel 3° anno di età (circa 1 anno e $\frac{1}{2}$ dopo la cogenella) e tanto la deambulazione quanto la stazione eretta si mantennero buone fino ai primi mesi dell'anno corrente.

Dal 1954 le gemelle Z. frequentarono l'ambulatorio dell'Istituto Mendel e nel dicembre 1954 venne eseguita la fotografia che riportiamo (cfr. fig. 1).

Nel mese di marzo del corrente '55 i genitori notarono che l'andatura di Anna Maria si era fatta zoppicante, poi avveniva con strascicamento dell'arto inferiore S e successivamente non fu più possibile. Tutto questo si verificò nel giro di poche settimane e ne risultò che la bambina non poteva mantenere la stazione eretta se non appoggiata ad un

bina non può mantenerla se non puntellandosi con gli arti superiori. Contemporaneamente comparvero dei disturbi nella minzione.

Esame obiettivo

Nell'ultima visita l'a. si presenta in braccio alla mamma perchè incapace di camminare e di reggersi in piedi da sola. La sua statura è di cm. 95 (la cogenella è alta cm. 106) ed il suo peso è di Kg. 14,700 (la cogenella pesa Kg. 18).

All'ispezione, colpisce la forte riduzione del collo per cui, in posizione frontale, la testa sembra appoggiata sul torace. Dorsalmente invece il collo appare accorciato, pur non essendo presente il fenomeno della dorsalizzazione del cuoio capelluto.

I movimenti di flessione, di estensione e di rotazione del capo sono molto limitati.

Forte alatismo e lordosi dorso-lombare. Motilità normale degli arti superiori. Gli arti inferiori sono attualmente incapaci di provvedere alla stazione eretta e alla deambulazione; la mobilità residua di

essi consiste in una estensione di tutti i segmenti che consente, previo appoggio con gli arti superiori, la stazione eretta. La stazione seduta è possibile se l'a. si puntella con gli arti superiori sul piano dove è seduta (cfr. fig. 2).

All'esame del torace si nota un ingrandimento dell'ala cardiaca. Nulla all'esame dell'addome.

Reperto elettrocardiografico

Il tracciato, che in I derivazione presenta un ritmo sinusale con frequenza sui 110/120 e con un P-R di 0,12 sec., in II derivazione mostra l'instaurarsi di un blocco atrio-ventricolare parziale 2/1, per cui la frequenza ventricolare si è ridotta alla metà. Nelle derivazioni successive è possibile osservare che intermittenemente il blocco passa da 2/1 a 3/2 in maniera che si hanno due sistoli ventricolari ad intervallo normale, pur presentandosi il P-R della seconda sistole più lungo del precedente; le sistoli ventricolari sono seguite dalla *sistole bloccata*. (Reperto della cogemella: ritmo sinusale; frequenza 100/105; P-R = 0,15 sec. Ecg. normale).

Reperto oculistico

Accentuata plica mongolica in entrambi gli occhi. Reperto irido-pupillare, camera anteriore, cristallino, camera posteriore, fundus: *normali*. Refrazione e visus, per quanto è dato di accertare, date le condizioni arretrate del linguaggio, *normali*.

Reperto otorinolaringologico

Presenza di vegetazioni adenoidi. Deviazione a S del setto nasale. Stenosi tubarica bilaterale cronica. (Reperto della cogemella: presenza di vegetazioni adenoidi; deviazione a D del setto nasale; stenosi tubarica bilaterale cronica).

Reperto emocromocitometrico

Hb. 90; Gl. R. 4.850.000; V. Gl. 0,93. Gl. B. 11.400; Granulociti neutrofili 54%; Granulociti eosinofili 1%; Granulociti basofili —; Monociti 8%; Linfociti 37%. La serie rossa presenta modica anisocitosi. La serie piastrinica è normale.

Reperto immunoematologico

Cogemella (Silvana) O - MN - P - Rh₁ rh
Candidata (Anna Maria) O - MN - P - Rh₁ Rh₁

Altri reperti

Intradermoreazione alla tubercolina: + (senza febbre).

Indice di Katz = 11

Reperto neurologico

Stazione eretta: impossibile.

Deambulazione: impossibile.

Nervi cranici: III, IV e VI: normale motilità.

V motore: normale motilità.

VII: normale motilità.

VIII: normale per quanto esplorabile.

Fonazione e deglutizione: normali.

Arti superiori: le motilità attiva e passiva sono normali.

Arti inferiori: la motilità volontaria è molto ridotta, specie a carico dei piedi.

Forza: notevole diminuzione agli arti inferiori e al tronco.

Tono: non apprezzabili variazioni notevoli.

Coordinazione e eumetria: inesplorabili.

Riflessi profondi: achillei: scattanti, simmetrici; clono del piede;

patellari: scattanti, simmetrici;

radioflessori: presenti, simmetrici;

radiopronatori: presenti, simmetrici;

cubitopronatori: presenti, simmetrici;

tricipitali: presenti, simmetrici.

Riflessi superficiali: corneo-congiuntivali: presenti, simmetrici;

addominali: presenti, simmetrici;

plantari: presenti in flessione dorsale netta; presenti anche segni di Schäfer, Gonda, Oppenheim, Rossolino.

Sensibilità: non esplorabile.

Dal p.d.v. psichico la bambina è vivace e sintonzata con l'ambiente. Il suo patrimonio ideativo è però molto limitato per la sua età. Gli ordini appena più complessi sono male eseguiti (semplificando) o non eseguiti affatto. Non riesce a ripetere parole un po' più complesse, non ricorda i numeri più semplici.

Diagnosi neurologica: paraparesi spastica in malformazione cervico-dorsale.

Reperto radiologico

Esame del cranio in proiezione laterale (fig. 3). Si apprezza un notevole ispessimento della teca cranica in corrispondenza dell'osso occipitale. La sella turcica appare di volume piuttosto piccolo con apofisi clinoidi anteriori e posteriori a contatto; i seni cranio-facciali non sono pneumatizzati; assai scarsamente pneumatizzate sono anche le mastoidi. Il pavimento della fossa cranica anteriore appare molto obliquo indietro e in basso, sì che l'angolo etmoido-basilare di Landzert appare più aperto di quello considerato normale in un bambino della stessa età (cfr. radiogramma del cranio della cogemella Silvana). Non è dato rilevare segni di lesioni ossee a focolaio, nè segni di aumentata pressione intracranica. Le fosse media e posteriore sono normali per orientamento e morfologia. Non vi sono segni di «impressio basilaris» (apofisi odontoidi situata ampiamente al disotto della linea di Chamberlain).

Esame della colonna vertebrale in proiezione sagittale e laterale, completato da esame stratigrafico. La colonna cervicale, in accentuata lordosi, appare costituita da 7 metameri, i cui corpi sono avvicinati tra loro, ma non fusi. Gli archi posteriori, anch'essi molto ravvicinati, appaiono fusi tra C₂, C₃ e C₄ sul



Fig. 3

lato destro, come è documentato dalla stratigrafia secondo piani sagittali (figg. 4-5-6). Le apofisi spinose sono tra loro più vicine che di norma, fuse quelle di C₃ e C₄; per il resto indipendenti e normali per



Fig. 4

volume e morfologia. In proiezione sagittale e obliqua non si rilevano segni di rachischisi. Il corpo della C₇ presenta le stesse alterazioni dei primi tre corpi delle vertebre dorsali, che ci accingiamo a descrivere.

La *colonna toracica* (fig. 7) è normale, sia in sagittale che in laterale, da D₄ a D₁₂. Normali anche il numero e la morfologia delle costole, bilateralmente. In proiezione sagittale le prime tre costole appaiono fortemente ravvicinate tra loro; la 4^a e la 5^a, da ambo i lati, si proiettano interamente al disopra della clavicola. Non vi sono segni di deviazione della colonna nel piano frontale, mentre è dato apprezzare una cifosi di alto grado, a tipo di gibbo angolare, con apice in D₁. I corpi vertebrali di C₇, D₁ e D₂ appaiono, all'esame stratigrafico, notevolmente deformati e ridotti di volume, come schiacciati (figg. 5-6 e figg. 8-9); gli spazi intersomatici sono un po' ridotti, ma non scomparsi; non si apprezzano

alterazioni delle parti molli prevertebrali.

La *colonna lombare* (fig. 10) è costituita da 5 metameri, normali per forma e volume; normali anche gli spazi intervertebrali. A carico del *sacro* si nota ampia schisi posteriore di S₁ e S₂.

Il *bacino* (fig. 10) mostra lieve irregolarità del nucleo cefalico e del cavo acetabolare di sinistra. A carico dei femori si nota un notevole ampliamento dell'angolo cervico-diafisario da ambo i lati.

All'esame del *polso* si nota, in confronto con la cogemella Silvana, un certo ritardo di maturazione scheletrica (ipoplasia dei nuclei epifisari, ben evidente a carico delle falangi, e dei nuclei delle ossa carpali; assenza del nucleo del piramidale).

All'esame del *torace* (fig. 11) si nota un lieve slargamento del mediastino superiore, come è dato osservare nei soggetti cifotici. Si apprezza anche una lieve congestione dell'ilo destro e un ispessimento della piccola scissura interlobare.

Reperto familiare

Il padre e la madre dell'a. provengono da due stipiti che non hanno nessun rapporto di consanguineità. Nella II generazione dello stipite materno (cfr. fig. 12) una coppia di gemelli, dei quali è noto soltanto che nacquero al VII mese di gravidanza e che morirono poco dopo la nascita. Nella fratria dei cugini materni il primo nato, che ha attualmente 15 anni, sembra sia stato colpito da encefalite nei



Fig. 5

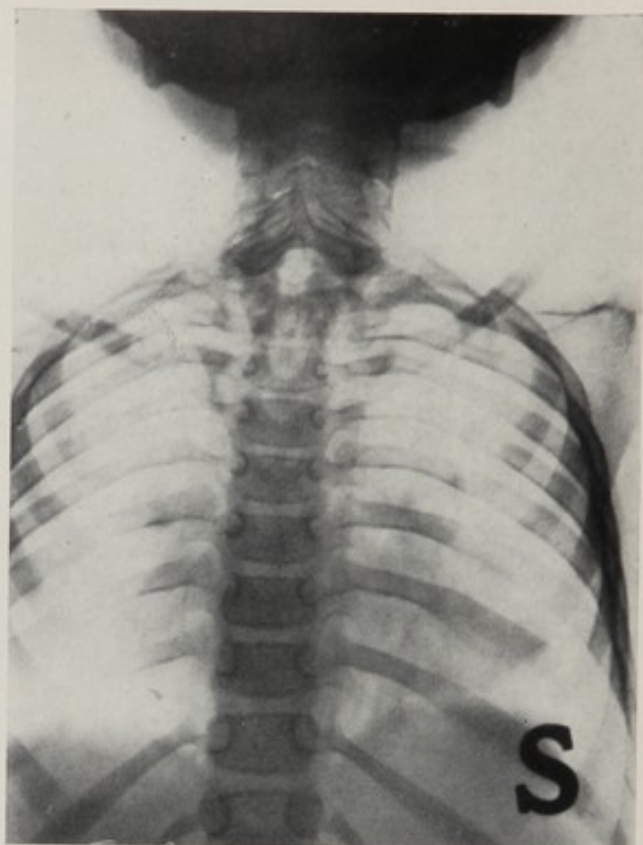


Fig. 7



Fig. 6



Fig. 8

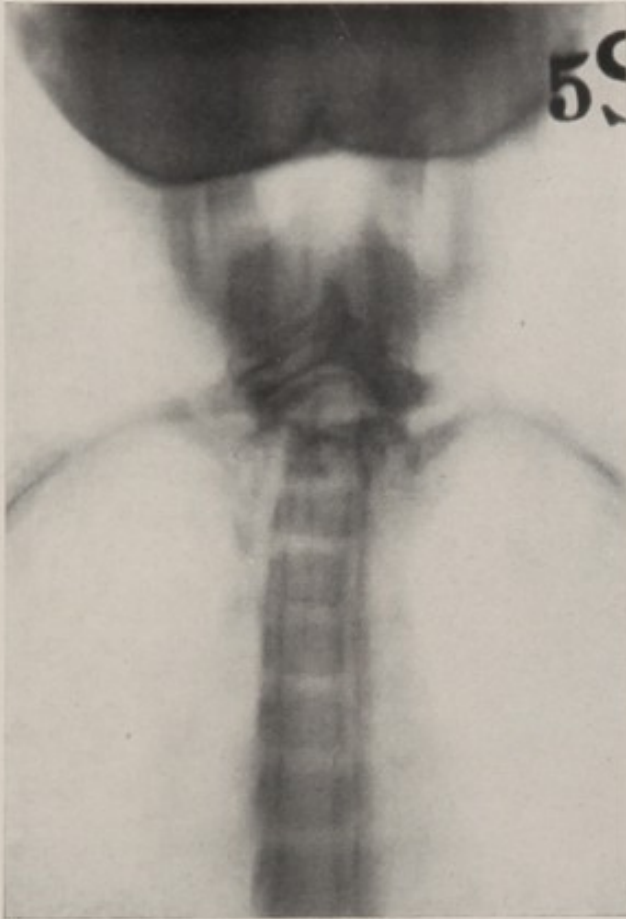


Fig. 9

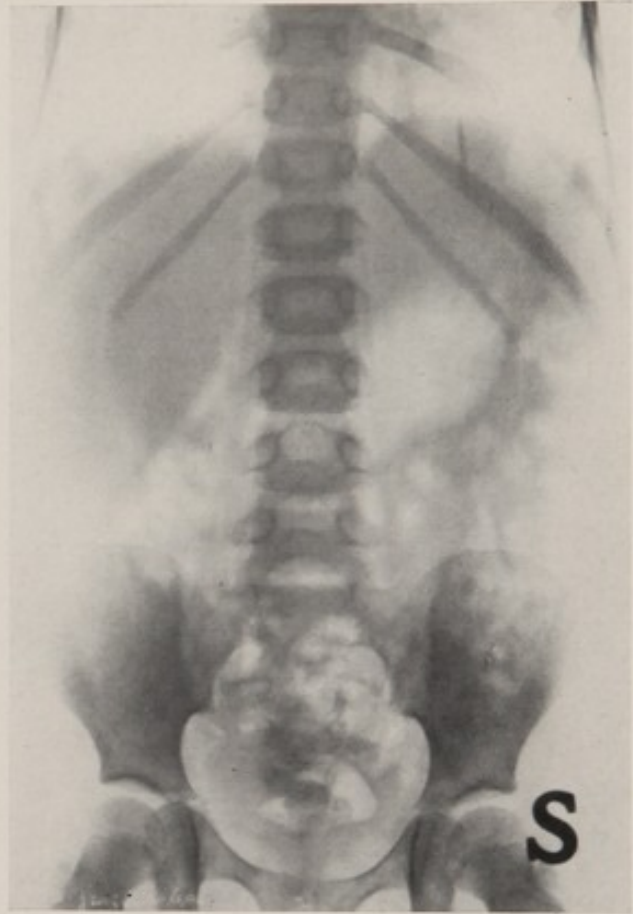


Fig. 10

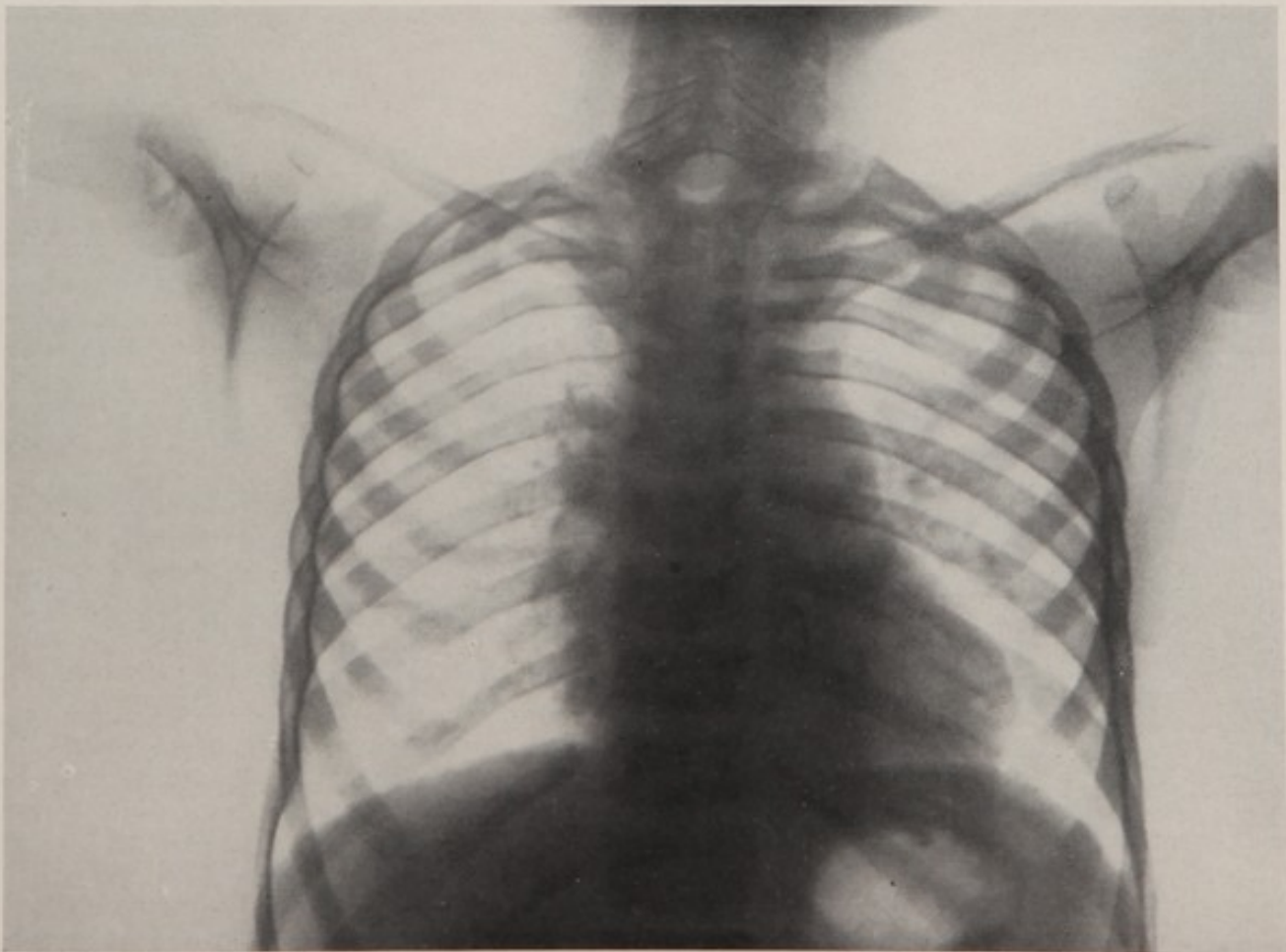


Fig. 11

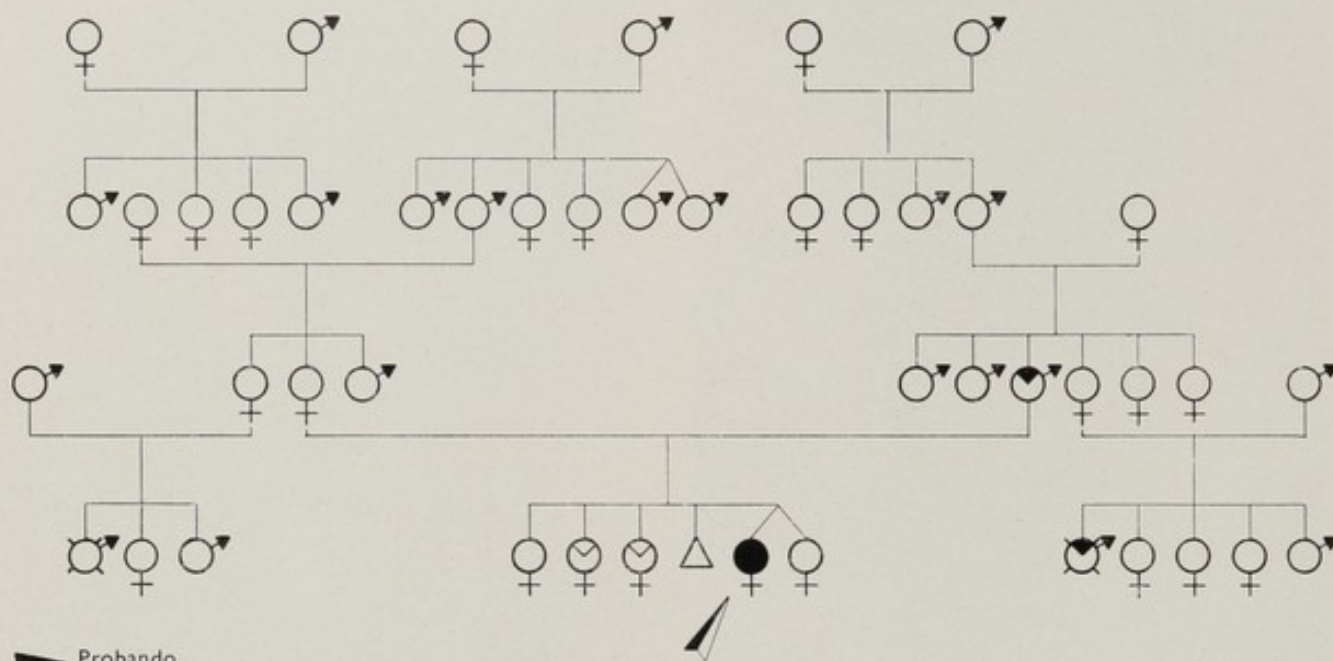


Fig. 12

- ▲ Probando
 ● Sindrome di Klippel-Feil
 ⊙ Spina bifida occulta o schisi vertebrale
 ⊖ Lombarizzazione della D₁₂
 ⊕ Artrosi cervicale
 ⊗ Schisi vertebrale prima del 14° anno
 ⊘ Psicopatìa
 △ Aborto
 ⊖ Tarato assiale



Fig. 13

primi mesi di vita e dimostra di essere mentalmente arretrato. Nella fratria dei cugini paterni il primo nato, che conta 18 anni, è ricoverato nell'ospedale psichiatrico con diagnosi di frenastenia grave.

Nella fratria dell'a. le sorelle viventi godono attualmente di buona salute.

Reperti speciali dei genitori del precedente aborto e della cogenella sono stati riferiti precedentemente. Ora completiamo l'indagine genealogica riferendo i reperti radiologici dei familiari.

Reperto radio'ogico del padre

Cranio: si apprezza un notevole ispessimento del tavolato, che appare inoltre notevolmente sclerotico, specialmente in corrispondenza del parietale e dell'occipitale. Seni frontali e mascellari ampi, iperluminosi. Sella turcica normale. Base cranica regolare.

Colonna cervicale: costituita da 7 vertebre, normali per forma, grandezza e rapporti. Un evidente addensamento delle limitanti somatiche e incipienti formazioni osteofitarie depongono per un processo di artrosi iniziale.

Colonna dorsale: è formata da 12 metameri, tutti normali; normali anche gli spazi intersomatici e le appendici costali.

Colonna lombo-sacrale (fig. 13): si apprezza una schisi mediana dell'arco posteriore di S₁.

Reperto radiol'ogico della madre

Cranio: non presenta segni di lesioni ossee circoscritte, o di aumentata pressione endocranica. Sella turcica rotondeggiante, di volume regolare, con apofisi clinoidiche unite da sottile ponte osseo. Discreto grado di ispessimento delle ossa della volta in sede parieto-occipitale. Seni cranio-facciali normali per volume e pneumatizzazione. Base cranica regolare.

Colonna cervicale: è costituita da 7 metameri che si presentano normali nelle varie proiezioni.

Colonna dorsale e lombosacrale: non si apprezzano alterazioni di numero, morfologia, orientamento, rapporti.

Bacino: non si osservano alterazioni.

Reperto radiologico della sorella di anni 11 (Licia)

L'esame radiologico della colonna vertebrale non mette in evidenza alterazioni di numero, di forma e di struttura dei singoli metameri; normali gli spazi intersomatici. Nulla da rilevare a carico delle ossa del bacino.

Reperto radiologico della sorella di anni 10 (Iris)

L'esame radiologico della colonna cervicale, dorsale e lombare è negativo per alterazioni numeriche, morfologiche e strutturali a carico delle varie vertebre. Sull'arco posteriore della 1^a vertebra sacrale è apprezzabile una sottile schisi.

Reperto radiologico della sorella di anni 8 (Adriana)

All'esame radiografico dei vari tratti della colonna vertebrale non si apprezzano alterazioni; si nota schisi dell'arco posteriore della 1^a sacrale. Il bacino si presenta nel suo insieme di aspetto mascolino, ma senza alterazioni delle ossa che lo costituiscono.

Reperto radiologico della cugemella (Silvana)

Esame del cranio in proiezione laterale (fig. 14): teca di normale spessore, sella turcica regolare per volume e forma, seni ben pneumatizzati (tenuto conto dell'età), apertura dell'angolo etmoido-basilare nei limiti della norma.

Esame della colonna vertebrale e del bacino: non si apprezzano segni di fusione, alterazioni numeriche o morfologiche in alcun segmento della colonna. Schisi dell'arco posteriore di S₁ e S₂. Nulla da rilevare a carico delle ossa del bacino.

Esame del polso: nuclei ossei normalmente sviluppati.

Reperto radiologico del cugino paterno frenastenico

L'esame radiografico della colonna vertebrale mostra un'evidente schisi dell'arco posteriore della 1^a vertebra sacrale (fig. 15).



Fig. 14



Fig. 15

OSSERVAZIONE II

C. CARMINE, di anni 37, impiegato

Anamnesi personale

Nato a termine, da parto eutocico. Ebbe allattamento materno, deambulazione, dentizione e fonazione in limiti fisiologici.

Frequentò l'asilo infantile, le scuole elementari e una scuola tecnica privata come soggetto normale.

A 20 anni si arruolò come volontario alla scuola Allievi Sottufficiali di Torino dalla quale uscì con il grado di sergente nel 1939. Nel 1940 prese parte alla guerra sul fronte occidentale; nel 1941 fu trasferito in Jugoslavia, poi in Croazia, dove il 24 marzo 1942, in combattimento, ricevette una ferita transfossa da arma da fuoco alla coscia d., per la quale fu ricoverato per 2 mesi in ospedale a Fiume e poi a Pietra Ligure.

Dopo due mesi di convalescenza trascorsi a Colliano, fu destinato al reparto antiparacadutisti di Fagana (Udine). Qui si ammalò di scabbia. Rientrato in Roma l'8 settembre del '43, qui rimase da allora prima come Sergente Magg. nel reggimento ferrovieri e poi come impiegato civile.

Il 7 marzo 1944 contrasse matrimonio. Nel 1954 accusò poliuria e gli fu riscontrato un aumento del tasso di zucchero nel sangue (glicemia: gr. 2,40‰). Da allora il soggetto entrò in osservazione presso l'Istituto Mendel.



Fig. 16



Fig. 17

Esame obiettivo

Soggetto in discrete condizioni generali (cfr. fig. 16), misura cm. 162,5 di statura e Kg. 84,5 di peso. Pannicolo adiposo abbondante specie allo addome.

All'ispezione si è colpiti dal fatto che il collo è corto e piuttosto rigido cosicché la testa, vista anteriormente, appare alquanto incassata sul piano dei cingoli scapolari. I movimenti di rotazione laterali sono alquanto limitati. La bocca si apre normalmente.

La palpazione della regione cervicale è negativa.

L'esame obiettivo non rivela altre caratteristiche, fatta eccezione per un certo grado di acne, sviluppata specie sulla superficie del dorso. L'impianto dei capelli sulla nuca è normale.

L'esame delle urine ha dato sempre risultato negativo (com-



Fig. 18



Fig. 19



Fig. 20



Fig. 21

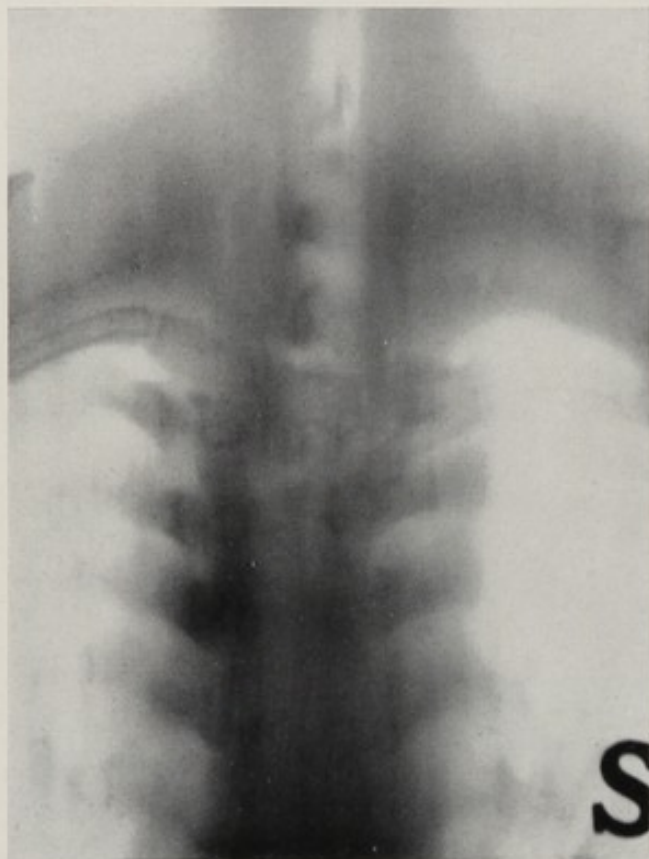


Fig. 22

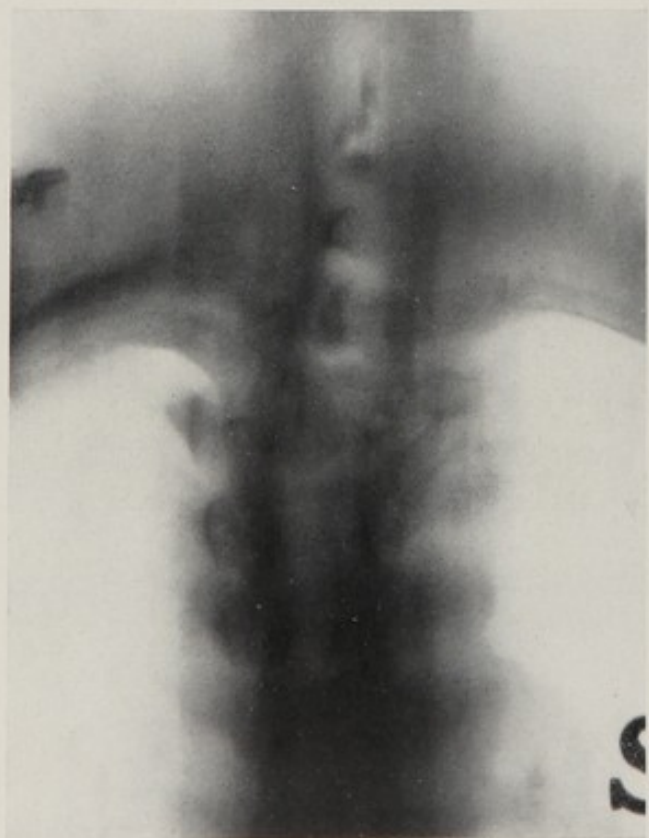


Fig. 23

presa la ricerca del glucosio), salvo la presenza di albumina nel tasso del 0,20‰.

La glicemia ha dato i seguenti valori: 17.12.54 = gr. 1,65‰; 2.4.55 = gr. 1,70‰; 14.5.55 = gr. 1,70‰; 14.6.55 = gr. 1,70‰; 24.6.55 = gr. 1,70‰.

Pressione arteriosa: Mx = 140; Mn = 100.

Elettrocardiogramma: normale.

Metabolismo basale = -2‰.

Reperto oculistico

Visus OD 10/10 p.p. I carattere

OS 10/10+1sf. 10/10 p.p. + 1 sf I carattere

Campo visivo normale per il bianco ed i colori.

Fundus oculi: normale in OO.

Reperto radiologico

Cranio (fig. 17). Le ossa della volta cranica appaiono ispessite ed addensate. La circolazione diploica è molto accentuata, con reticolo vasale a maglie ampie e serpiginose. Non si rilevano segni ossei di alterata pressione endocranica. La sella turcica è piccola, rotondeggiante, con ponte osseo interclinoideo. I seni facciali sono ampi ed iperluminosi, come è stato confermato da un radiogramma in proiezione sagittale.

Le ossa della base cranica si presentano anche

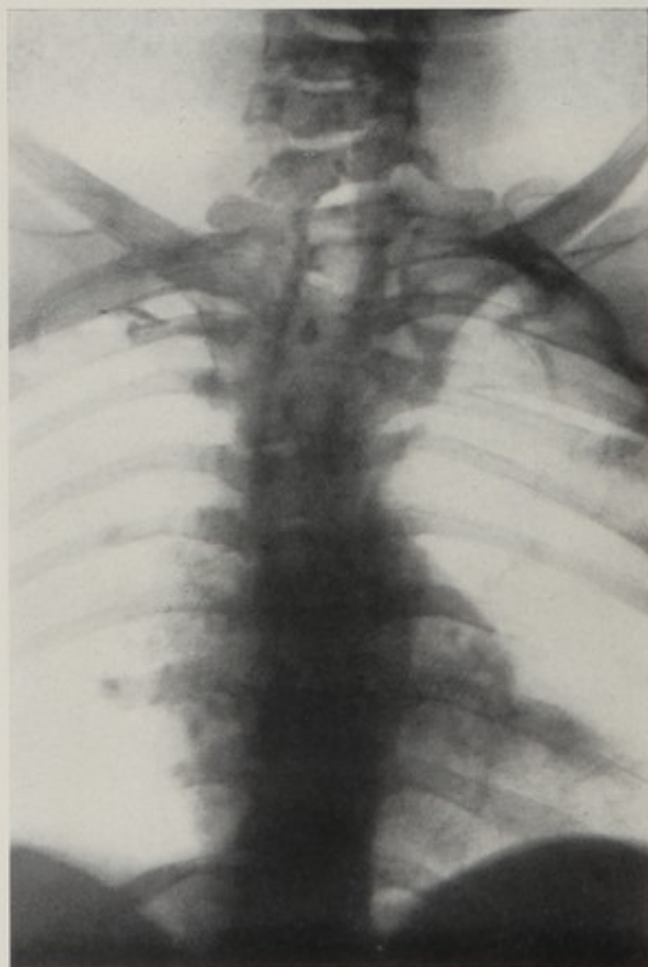


Fig. 24

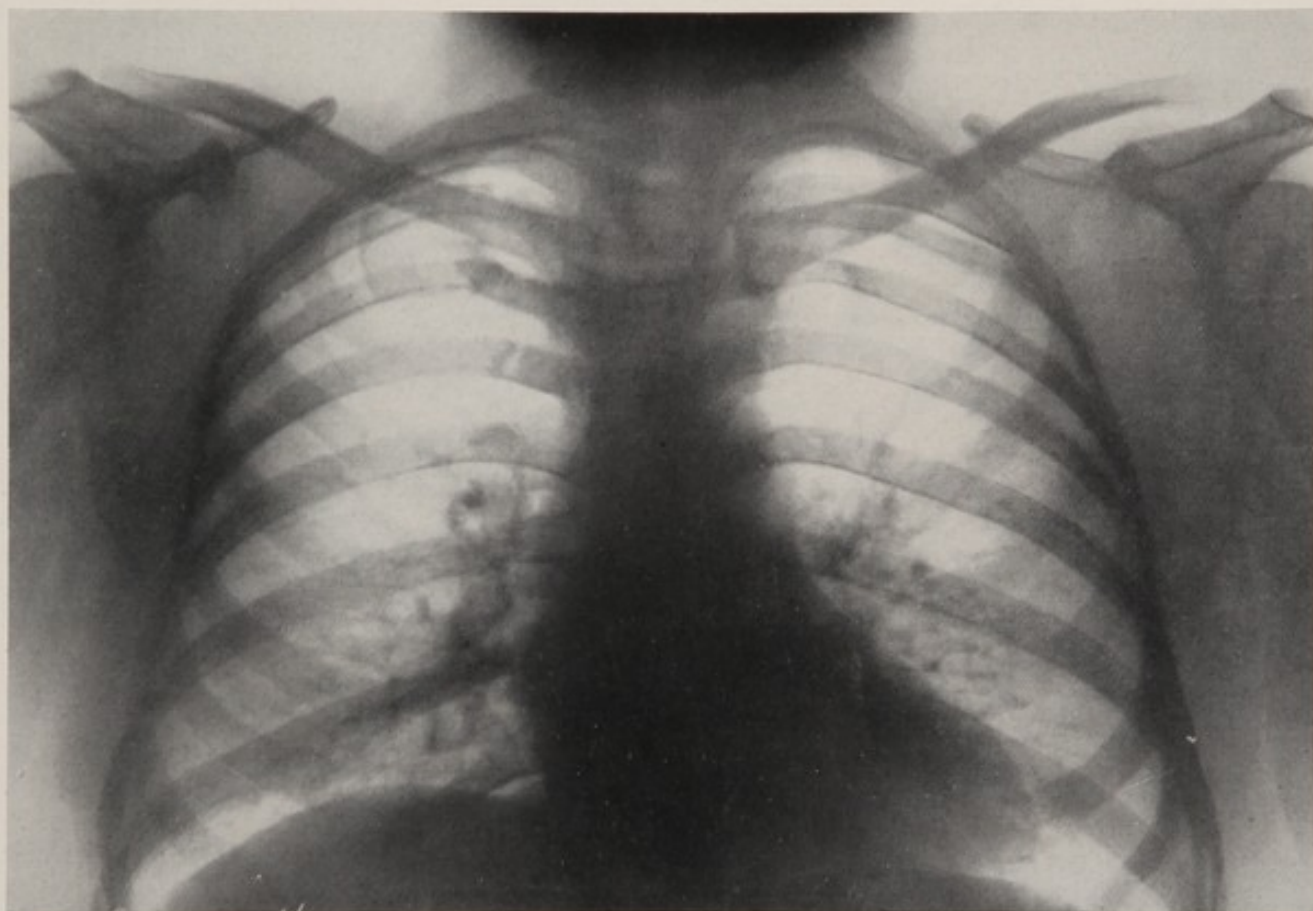


Fig. 25

esse discretamente ispessite e sclerotiche, senza altre particolari alterazioni. Normale l'angolo di curvatura basale.

Già sul radiogramma del cranio si nota che lo atlante non è ben delineato e che l'apice dell'odontoide rasenta la linea palato-occipitale di Chamberlain, senza che si abbia peraltro il quadro della vera « basilar Impression » di Virchow.

Colonna cervicale e dorsale. L'esame radiografico del tratto cervicale, completato da stratigrafia (figg. 18-19), conferma l'assenza pressoché totale della 1^a vertebra cervicale: un piccolo residuo dell'arco anteriore appare fuso con l'occipite, mentre l'arco posteriore, molto ridotto, è fuso con l'occipite e in parte anche con l'apofisi spinosa dell'asse, la quale appare quindi come un blocco osseo apofisario voluminoso e deformato. L'apofisi spinosa di C₃ è anch'essa parzialmente fusa con quella della vertebra soprastante.

Gli spazi intervertebrali tra C₂-C₃ e C₃-C₄ sono conservati; quelli tra C₄-C₅ e C₅-C₆ appaiono ristretti, mentre i rispettivi corpi vertebrali, deformati, sono anteriormente uniti tra loro da voluminose formazioni osteofitarie a ponte. Lo spazio tra C₆ e C₇, che sul radiogramma standard è completamente mascherato dalla sovrapposizione delle spalle

del paziente, appare, all'esame stratigrafico, fortemente ridotto di ampiezza, mentre le apofisi spinose corrispondenti sono a contatto.

La proiezione sagittale transorale (fig. 20) permette solo di apprezzare i corpi vertebrali di C₂ e C₃; l'apofisi odontoide è coperta dalla sovrapposizione dell'occipitale fuso con i residui dell'atlante.

Per quanto riguarda gli altri metameri cervicali osservati in proiezione sagittale, si rileva spina bifida occulta di C₁, C₆ e C₇ ed inoltre asimmetria degli spazi intervertebrali, ristretti sul versante sinistro (fig. 21); la colonna cervicale presenta quindi una leggera scoliosi destro-convessa, che compensa la sottostante scoliosi cervico-dorsale sinistro-convessa, dipendente dalle deformazioni che ci accingiamo a descrivere.

Il corpo della 7^a cervicale e quello della 1^a dorsale, intimamente fusi, formano un cuneo con base a sinistra (figg. 21-24); la colonna vertebrale risulta, in questo tratto di passaggio, scoliotica con convessità a sinistra. C₇ è provvista di due costole, che appaiono fuse con la 1^a costola per gran parte del loro percorso.

Lo spazio intervertebrale tra D₁ e D₂ è conservato, ma lievemente asimmetrico. I corpi di D₂, D₃ e D₄ sono fusi in un blocco osseo a forma di

grossolano cunco a base verso destra (figg. 22-23), dal quale si dipartono tre costole da ciascun lato; a sinistra le estremità posteriori della 3^a e 4^a costola sono fuse.

Lo spazio tra D₄ e D₅ è un po' ristretto nella sua metà sinistra. La colonna presenta a questo livello un'ulteriore leggera inflessione a convessità destra.

Normali per numero e forma i metameri della restante colonna dorsale e le altre costole.

Torace (fig. 25). Nulla a carico degli ambiti polmonari. Cuore adagiato sul diaframma (soggetto brachitipo).

I cingoli scapolari sono in sede normale. Al disopra della clavicola si proiettano anche l'arco posteriore della 4^a costola a destra ed il tratto fuso della 3^a e 4^a costola a sinistra; si ha quindi un quadro, anche se non molto accentuato, di «torace cervicale». Gli archi posteriori delle prime due costole e quelli delle costole cervicali soprannumerarie, tra loro sovrapposti, formano un «dôme osseux» sugli apici polmonari.

Colonna lombo-sacrale e bacino (figg. 26-27). Non si osservano deviazioni della colonna lombo-sacrale, nè alterazioni numeriche o morfologiche dei suoi costituenti. Normali le ossa del bacino.

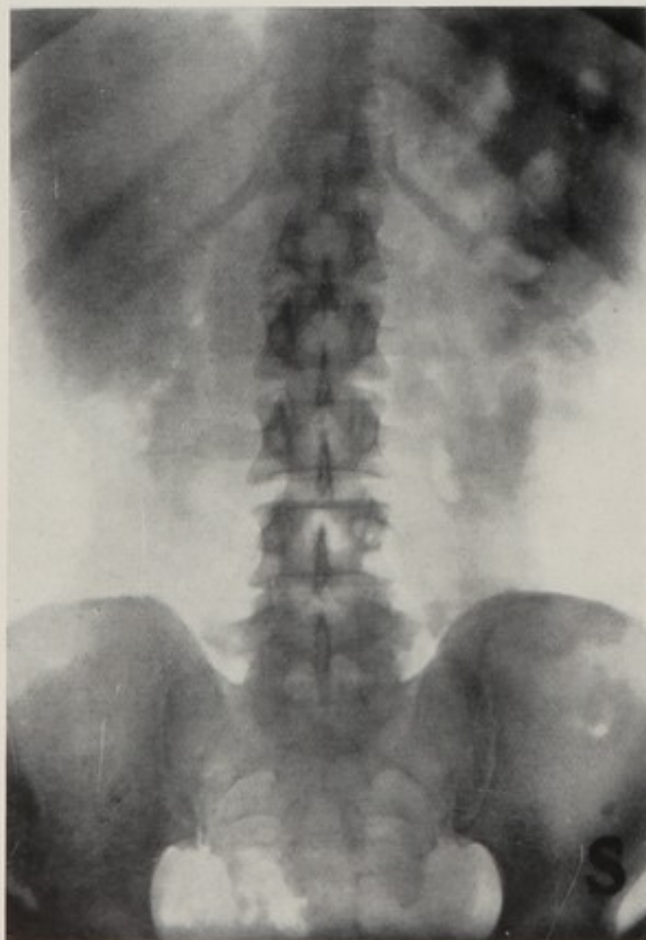


Fig. 26



Fig. 27

Reperto familiare

L'indagine genealogica ha permesso di ricostruire l'albero genealogico rappresentato nella fig. 28.

I genitori del probando non sono consanguinei. Il probando non ha figli, ma è il primogenito di una fratria di tre maschi, dei quali i due più giovani sono sposati con figli. Essendo il padre del candidato morto, ma la madre vivente, abbiamo esteso la nostra indagine alla madre (Filomena C.), ai due fratelli (Fiore C. e Angelo C.), nonché a tre figli di Fiore C. (Pasquale C., Gerarda C., Carmine junior C.) e ad una figlia di Angelo C. (Gerardina C.).

La ricerca, che fu indagatoria perchè richiese un viaggio in località inospite dell'Appennino campano, ha dato i seguenti risultati:

Reperto radiologico della madre (Filomena, di anni 71, casalinga).

Non si osservano alterazioni numeriche a carico dei corpi vertebrali, i quali appaiono deformati da processo artrosico, specialmente evidente nei tratti cervicale e lombare della colonna.

Reperto radiologico del fratello di anni 33 (Fiore, contadino. Ammalato di tbc. contratta durante la prigionia in Germania e sottoposto a toracoplastica nel 1945).

L'esame radiografico della colonna vertebrale mette in evidenza scoliosi cervico-dorsale sinistro-convessa con fulcro su D₁, conseguente all'intervento di toracoplastica D. I tratti cervicale e lombo-sacrale non mostrano alterazioni degne di rilievo.

Reperto radiologico del fratello di anni 32 (Angelo, bracciante agricolo).

Non si rilevano alterazioni numeriche o morfo-

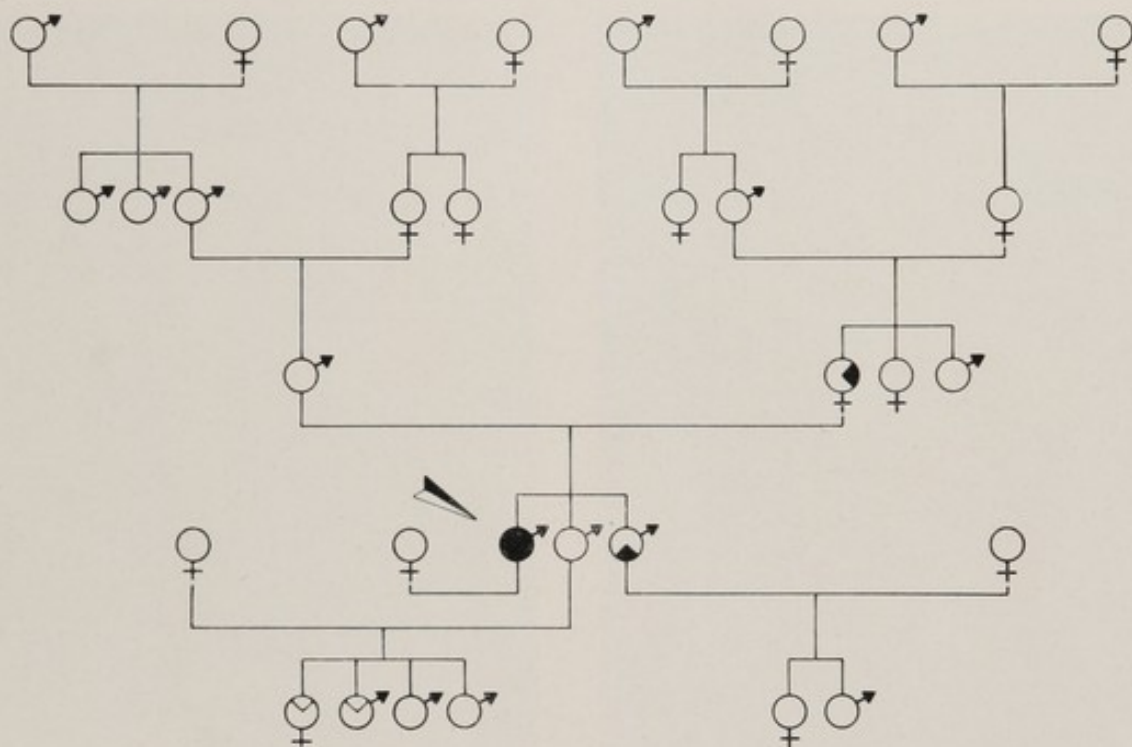


Fig. 28

giche nei tratti cervicale e lombo-sacrale della colonna; la XII vertebra dorsale appare lombarizzata.

Reperto radiologico della nipote di anni 11 (Gerarda).

Non si osservano alterazioni nei tratti cervicale e lombare della colonna; gli archi posteriori di S_1 e S_2 sono aperti.

Reperto radiologico del nipote di anni 7 (Pasquale).

Nulla da rilevare nel tratto cervicale della colonna. Gli archi posteriori di S_1 e S_2 sono ampiamente aperti.

Reperto radiologico del nipote di anni 3 (Carmine junior).

L'esame radiografico della colonna cervicale non mostra alterazioni.

Reperto radiologico della nipote di anni 5 (Gerardina).

Nulla di patologico da rilevare a carico dei segmenti cervicale e lombo-sacrale della colonna vertebrale. Ampia schisi posteriore di S_1 e S_2 .

OSSERVAZIONE III

B. CARLO, di anni 65, pensionato

Anamnesi personale

Nato a termine di parto spontaneo, ebbe uno sviluppo regolare, con normalità dei primi atti fisiologici. Nega di aver subito traumi o di aver avuto malattie importanti all'infuori dei comuni esantemi infantili e di qualche episodio influenzale.

Dai parenti ha saputo (e lo conferma una fotografia fatta all'età di 2-3 anni) che fin da piccolo presentava il collo molto corto e la testa alquanto incassata tra le spalle. Per tale deformità fu in seguito esonerato dal servizio militare.

Nel luglio '54 l'a. soffriva da 5-6 mesi di dolori gravativi in sede epigastrica, accompagnati da pirosi e talora anche da rigurgito acido; l'assunzione di alcalini attenuava a volte la sintomatologia dolorosa e i bruciori gastrici. Il paziente era leggermente diminuito di peso negli ultimi tempi; da qualche settimana, con l'accentuarsi dei disturbi, era diminuito anche l'appetito. Non aveva notato avversione a particolari cibi.

L'a. fu inviato all'Istituto di Radiologia, con sospetto clinico di tumore gastrico, per un esame del tubo digerente, che mise in evidenza un cancro scirroso dell'antro e di gran parte del corpo gastrico. Il paziente venne a morte circa otto mesi dopo.

Esame obiettivo

Soggetto di media statura (altezza m. 1,63), del peso di circa 84 Kg. (cfr. fig. 29).

Cute e mucose visibili piuttosto pallide. Sulla cute del tronco si rilevano numerosi nœi. Pannicolo adiposo abbondante, specialmente alle regioni mammarie e all'addome, sollevabile in grosse pliche. Distribuzione pilifera sul tronco piuttosto scarsa, limitata ad una ristrettissima zona corrispondente allo sterno e, posteriormente, alle prime dorsali.

Nell'aspetto del paziente colpisce principalmente la brevità del collo, con il capo che sembra incassato

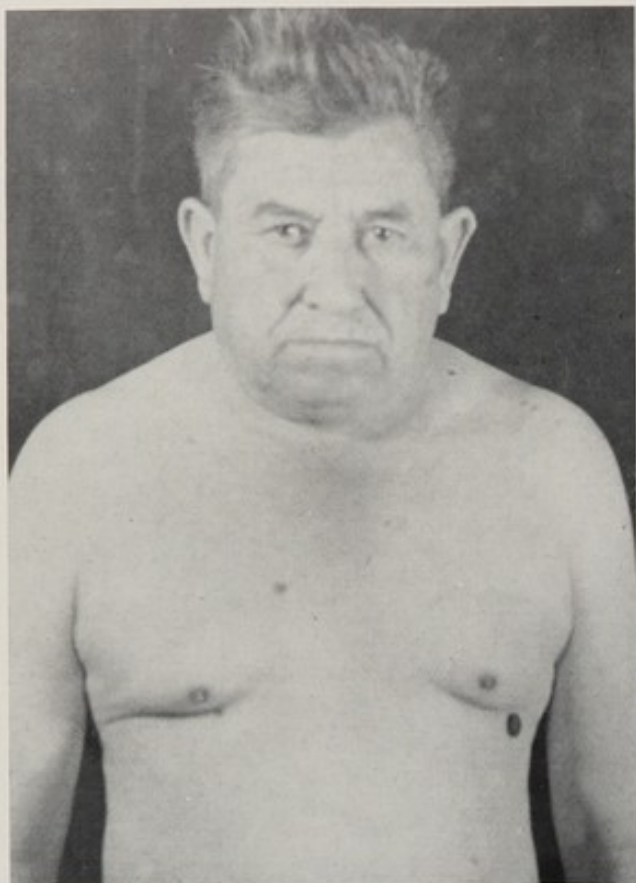


Fig. 29



Fig. 31



Fig. 30

tra le spalle. La linea di impianto dei capelli sulla nuca è orizzontale e situata più in basso che di norma.

Non si osserva asimmetria del viso. Il capo è un po' inclinato in avanti, con riduzione della normale lordosi cervicale. I movimenti attivi e passivi della testa sono tutti possibili ma notevolmente limitati, in particolar modo quelli di estensione e di flessione laterale.

I movimenti della mandibola sono normali. Mancano numerosi denti su entrambe le arcate; non si apprezzano malformazioni dei denti residui. Si rileva un lieve grado di prognatismo. Volta del palato regolare.

A carico del torace si nota solo una cifosi a grande raggio e un abbassamento simmetrico delle areole mammarie verosimilmente dovuto allo stato di adiposità; nulla a carico del cingolo scapolo-omerale da ambo i lati.



Fig. 32



Fig. 33



Fig. 34



Fig. 35

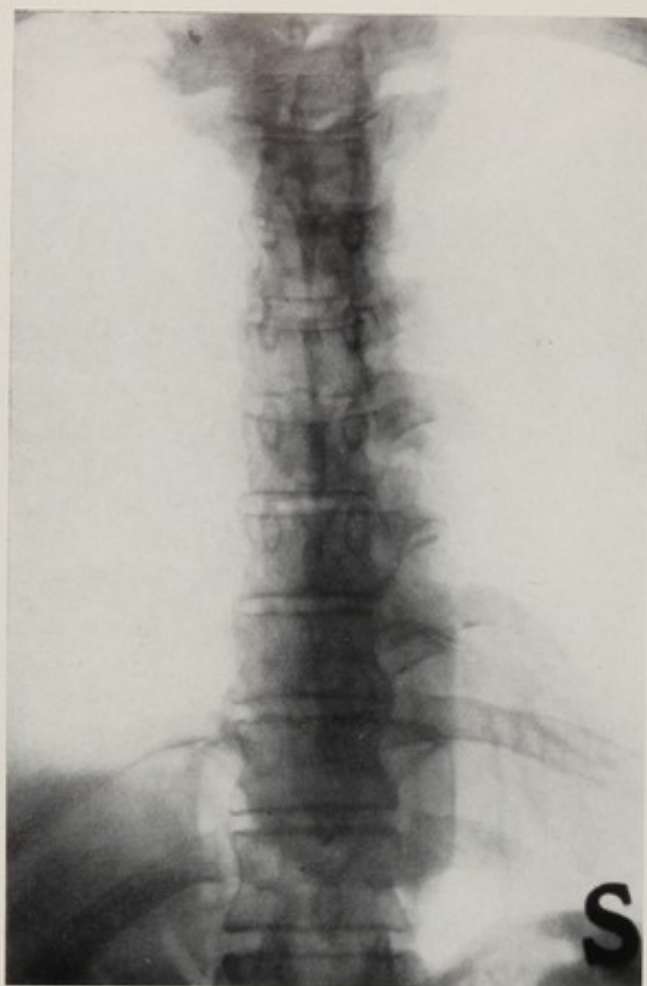


Fig. 36



Fig. 38

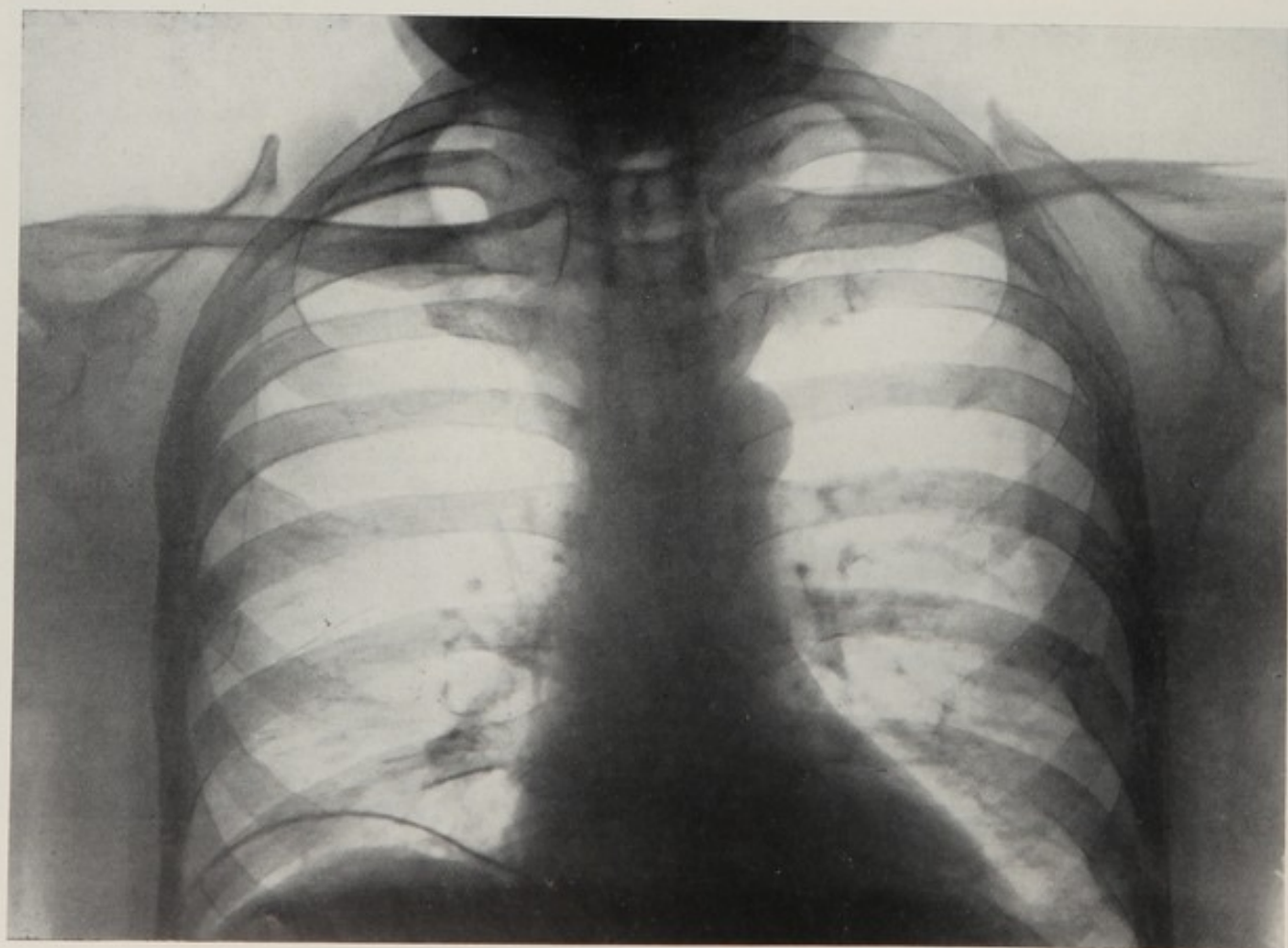


Fig. 37

Cuore nei limiti, con accentuazione del 2° tono aortico.

Addome globoso; la palpazione profonda in sede epigastrica fa apprezzare una certa resistenza e risveglia dolore. Organi ipocondriaci nei limiti.

Normale la deambulazione e i movimenti attivi e passivi degli arti superiori e inferiori. Tono muscolare: regolare.

L'esame funzionale acustico, praticato a mezzo della voce, mette in evidenza una notevole ipoacusia bilaterale.

Esame neurologico: negativo. Sviluppo psichico: regolare.

Pressione arteriosa: 175-110.

Perimetro del collo: cm. 44,5. Perimetro toracico: cm. 103. Perimetro addominale: cm. 128. Distanza mento-sterno cm. 9. Distanza protuberanza occipitale esterna-apofisi prominente: cm. 11.

Reperto radiologico

Cranio in proiezione laterale (fig. 30). Si apprezza un ispessimento del tavolato cranico, maggiormente evidente a carico dei parietali e dell'occipitale. Non si osservano segni riferibili ad aumentata pressione endocranica. Per difetto proiettivo, che non si è riusciti ad eliminare per la brevità e la rigidità del collo dell'a., la sella turcica risulta in parte mascherata da ombre di sovrapposizione.

Si rileva mancata pneumatizzazione dei seni frontali, confermata da un radiogramma sagittale.

Il profilo della base cranica è normale. Anche sul radiogramma è apprezzabile il lieve grado di prognatismo rilevato all'esame obbiettivo.

Colonna cervicale. In proiezione laterale (fig. 31) si osserva che l'atlante, indipendente, si presenta inclinato in basso e in avanti ed è sublussato anteriormente sull'epistrofeo. L'apofisi odontoidale forma con il corpo dell'asse un angolo aperto anteriormente; con la stratigrafia (figg. 32 e 33) si dimostra l'esistenza di una segmentazione basale dell'odontoidale, che spiega perfettamente l'anormalità dei rapporti dei primi due metameri cervicali. I corpi delle altre sei vertebre cervicali appaiono fusi in un unico blocco osseo, che ancora

conserva la normale curvatura lordotica della colonna cervicale. Tranne qualche stria opaca che rimane a rappresentare la primitiva segmentazione metamERICA, la struttura ossea si continua senza interruzione dall'uno all'altro corpo vertebrale sinostosato, come è confermato dall'esame stratigrafico.

Le apofisi spinose sono ravvicinate, ma indipendenti l'una dall'altra; presentano qualche irregolarità morfologica (quelle di C₆ e C₇ relativamente assai voluminose). La normalità di numero delle apofisi spinose e dei forami intervertebrali (fig. 31; v. anche fig. 30) permette di escludere una vera e propria riduzione numerica delle vertebre cervicali.

In proiezione transbuccale (fig. 34) non si apprezza bene la segmentazione basale del dente sopra descritta, verosimilmente perchè la rima di interruzione viene mascherata dall'angolatura del dente stesso (che segue l'atlante sublussato) sul corpo dell'asse.

Il rimanente tratto cervicale, in proiezione sagittale, appare fuso in un blocco solo, senza possibilità di distinguere tra loro i vari corpi vertebrali. Non si notano, al più attento esame, segni di rachischisi (fig. 35).

Colonna dorsale e torace. La colonna vertebrale toracica (fig. 36) è costituita da 12 metameri indipendenti e morfologicamente normali.

Normali i cingoli scapolari.

Nulla a carico delle costole, ove si eccettuino segni di artrosi delle articolazioni costo-trasversarie, e degli ambiti polmonari. Arco aortico sporgente sul profilo sinistro dell'ombra cardio-vascolare (fig. 37).

Colonna lombo-sacrale e bacino. (fig. 38). Si apprezza una leggera scoliosi dorso-lombare destro-convessa. Non si osservano alterazioni di numero o di forma dei metameri vertebrali, nè alterazioni delle ossa del bacino.

Reperto familiare

Data la morte dell'a. e la lontananza della famiglia abbiamo potuto ricostruire non senza difficoltà un albero genealogico poco dettagliato (cfr. fig. 39) e non abbiamo potuto sottoporre ad indagine ulteriore i parenti del probando. I genitori del probando non erano consanguinei.

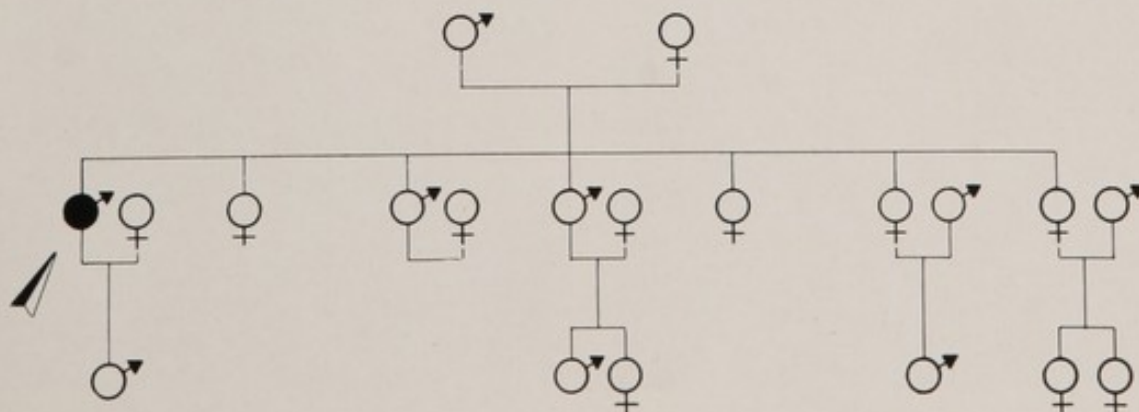


Fig. 39

OSSERVAZIONE IV

C. MARIA, di anni 41

Anamnesi personale

Nata a termine da parto strumentale. Ebbe allattamento misto a partire dal primo mese di vita, in seguito alla morte della madre. Presentò i primi fenomeni fisiologici (dentizione, deambulazione, fonazione) con un certo ritardo. Soffrì nella prima infanzia di morbillo. All'età di 10 anni pare abbia avuto tifo addominale, guarito dopo lunga degenza.



Fig. 40

Menarca a circa 14 anni, con mestruazioni che si sono sempre susseguite regolari per ritmo, durata e quantità.

A 37 anni ebbe da una prima unione illegittima una bambina apparentemente sana. Dopo il parto soffrì di mastite, guarita dopo energiche cure con antibiotici.

Nel 1953 e nel 1954 ebbe, sempre da unioni irregolari, altri due figli di sesso maschile, anch'essi apparentemente sani.

L'a. afferma di non aver contratto malattie veneree e di non aver mai avuto aborti. Assicura di non aver mai subito traumi di alcun genere.

Dall'unica zia materna, presso la quale ha sempre vissuto dall'epoca della morte della madre, ha saputo di aver presentato fin da bambina «il collo corto e la testa fissa».

Esame obiettivo

Donna di bassa statura (altezza m. 1,46). Cute e mucose visibili rosee; pannicolo adiposo abbondante, uniformemente distribuito (cfr. figg. 40 e 41).

Il capo dell'a. sembra applicato direttamente sul

tronco, con larga base di impianto. La cute, tesa dalle apofisi mastoidee agli acromion, dà un aspetto a tenda alla zona di impianto del capo sul tronco (*pterygium colli*). La mancanza pressoché totale del collo conferisce al volto della nostra a. un'espressione di fissità. La faccia è asimmetrica per leggero abbassamento del sopracciglio destro e della rima orale da questo stesso lato.

Sulla nuca la linea d'impianto dei capelli è situata più in basso che di norma; a livello delle prime vertebre dorsali essa si continua con una zona di sottile peluria di forma irregolarmente triangolare ad apice in basso. In questa zona la palpazione delle apofisi spinose fa apprezzare un'ampia schisi delle apofisi



Fig. 41

stesse, con possibilità di affondare per circa 1 cm. la cute nello spazio tra i due semiarchi aperti.

I movimenti di apertura della bocca sono possibili come di norma. Mancano numerosi denti sia sull'arcata superiore che su quella inferiore; quasi tutti i denti residui presentano anomalie di volume, forma e orientamento, con parziale malocclusione delle arcate. Volta palatina regolare.

Dei movimenti del capo sono conservati, benché molto limitati, solo quelli di flessione e rotazione. I movimenti passivi e attivi di estensione sono impossibili; quelli di inclinazione laterale praticamente annullati. Nelle varie manovre non si risveglia dolore.

A carico del tronco si osserva una modica cifosi dorsale. La spalla sinistra appare un po' elevata rispetto alla destra.

Nulla a carico degli apparati respiratorio e cardiovascolare. Pressione arteriosa: 125-85.

Addome globoso, trattabile, indolente alla palpazione. Fegato nei limiti. La milza non è palpabile.

Arti superiori e inferiori: la motilità attiva e passiva è conservata; il tono muscolare è normale.

Sviluppo psichico: normale, tenendo conto del basso livello culturale della paziente.

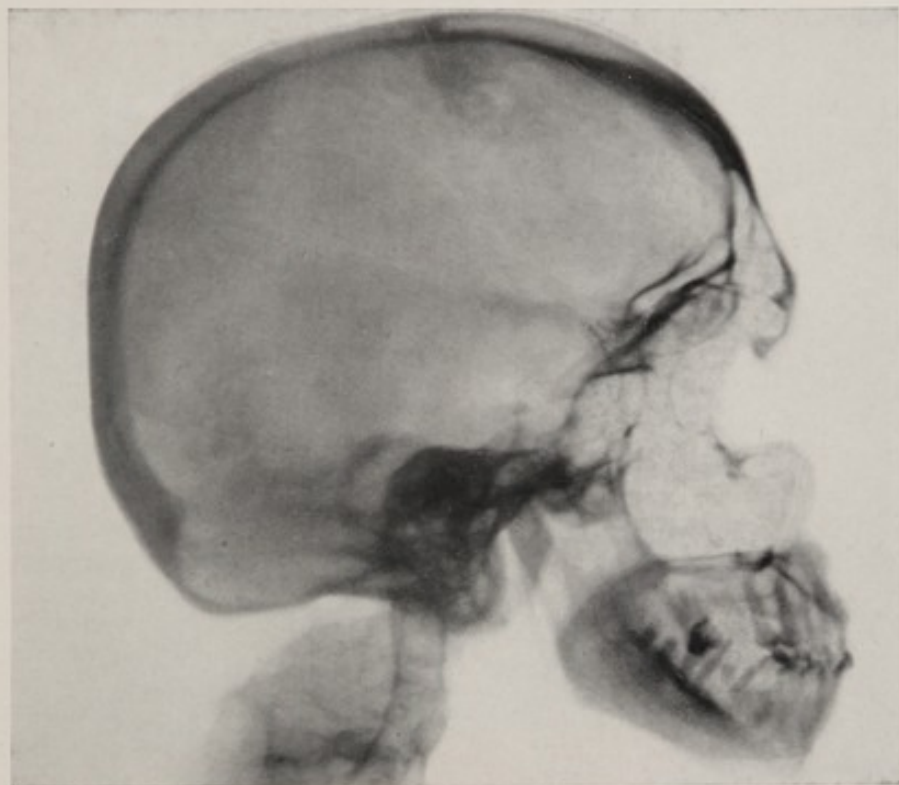


Fig. 42

Perimetro del collo: cm. 48,5. Perimetro toracico: cm. 94. Perimetro addominale: cm. 98. Distanza mento-sterno: cm. 6,5. Distanza orecchio-spalla: cm. 3.

Reperto radiologico

Cranio (fig. 42). (Per ottenere una perfetta proiezione laterale l'esame è stato eseguito a paziente in stazione eretta, ponendo a contatto della testa una cassetta con griglia Lysholm). Non si apprezzano segni di alterata pressione endocranica, né lesioni ossee. La squama occipitale appare appiattita e assottigliata nella sua porzione inferiore, leggermente ispessita al disopra dell'inion. Il profilo della base cranica mostra un forte aumento dell'angolo di curvatura basale. La sella turcica è normale. I seni paranasali sono regolari per volume e trasparenza. Si rilevano segni di sclerosi perisuturale coronarica.

Colonna cervicale. In proiezione laterale, nel radiogramma standard (fig. 43), si rileva che tutti i corpi delle vertebre cervicali sono fusi in un blocco unico che conserva la

normale lordosi di questo tratto della colonna. Non si riesce a distinguere l'atlante, né l'odontoide, né l'apofisi spinosa dell'asse. A livello della giunzione cranio-vertebrale si nota soltanto una informe ganga



Fig. 43

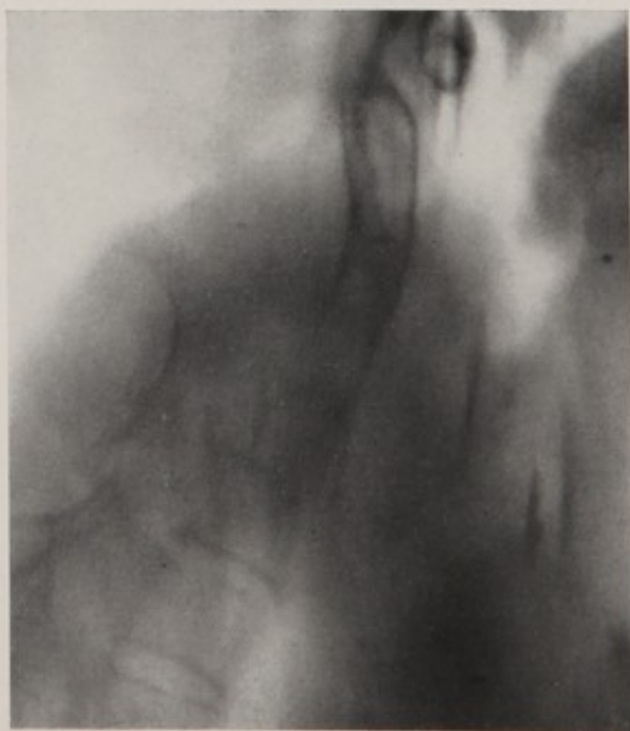


Fig. 44



Fig. 45

ossea in cui riesce difficile distinguere i vari costituenti. Le apofisi spinose sono anch'esse fuse in una massa ossea molto voluminosa che, a guisa di grossa ala, si porta indietro e in basso, dove si continua con le apofisi spinose delle prime vertebre dorsali, anch'esse fuse.

L'esame stratigrafico secondo piani sagittali (fig. 44), mentre conferma l'assenza di segmentazione metamERICA di tutto il tratto cervicale, permette di distinguere, al limite superiore della colonna, nel contesto della ganga ossea suddescritta, anteriormente, una formazione rotondeggiante che è verosimilmente data dall'arco anteriore dell'atlante visto in sezione. La stratigrafia fa anche rilevare che il blocco osseo cervicale si continua con un altro blocco osseo formato dai corpi delle prime dorsali.

In proiezione sagittale (figg. 45 e 46) si osserva una schisi assai ampia degli archi posteriori di tutto il tratto cervicale, che si continua poi in basso, anche se più limitata, fino alla IV vertebra toracica.

Sul lato destro, dall'ultima apofisi trasversa cervicale si diparte una sottile costola soprannumeraria fluttuante.

Nel tratto di passaggio cervico-dorsale la colonna presenta una leggera curvatura scoliotica destro-convessa.

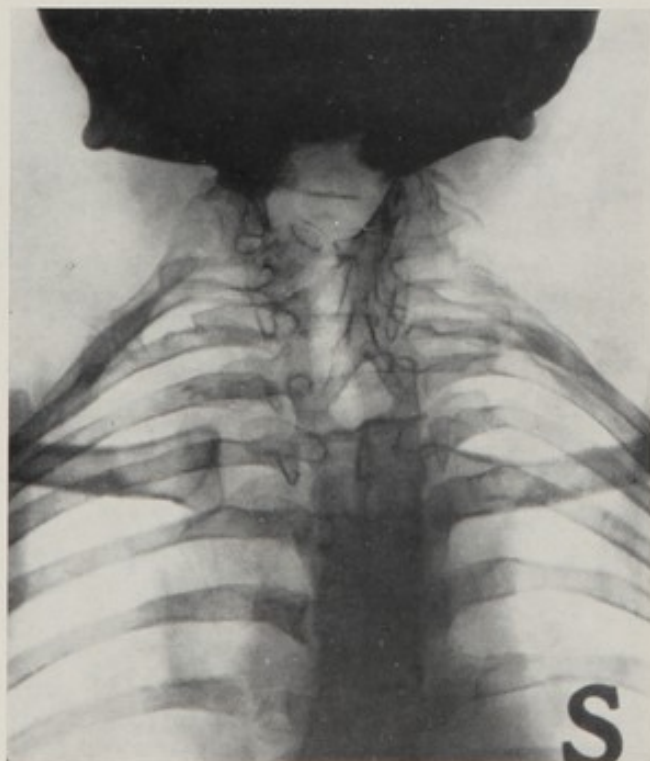


Fig. 46

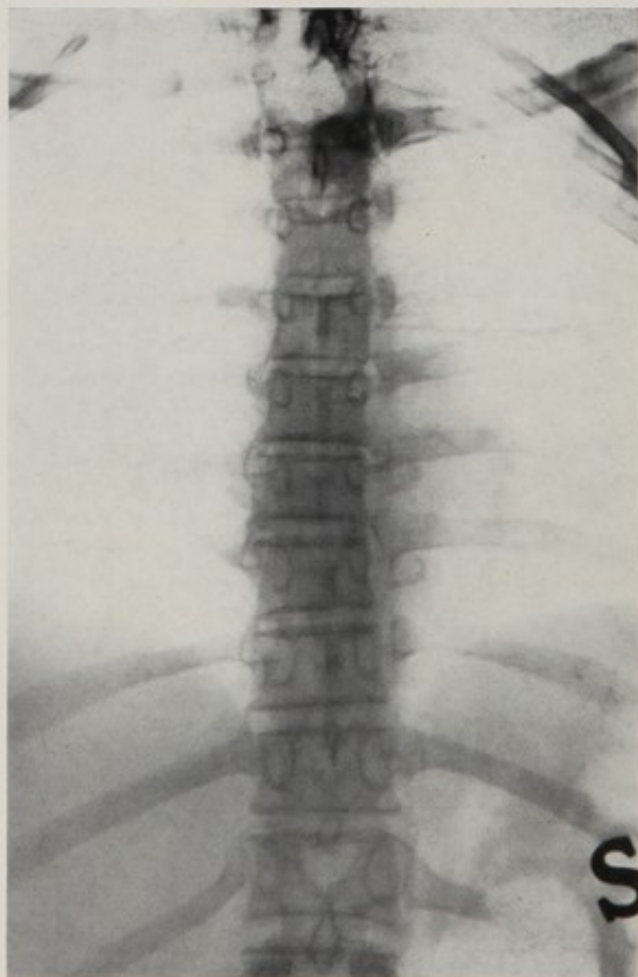


Fig. 47

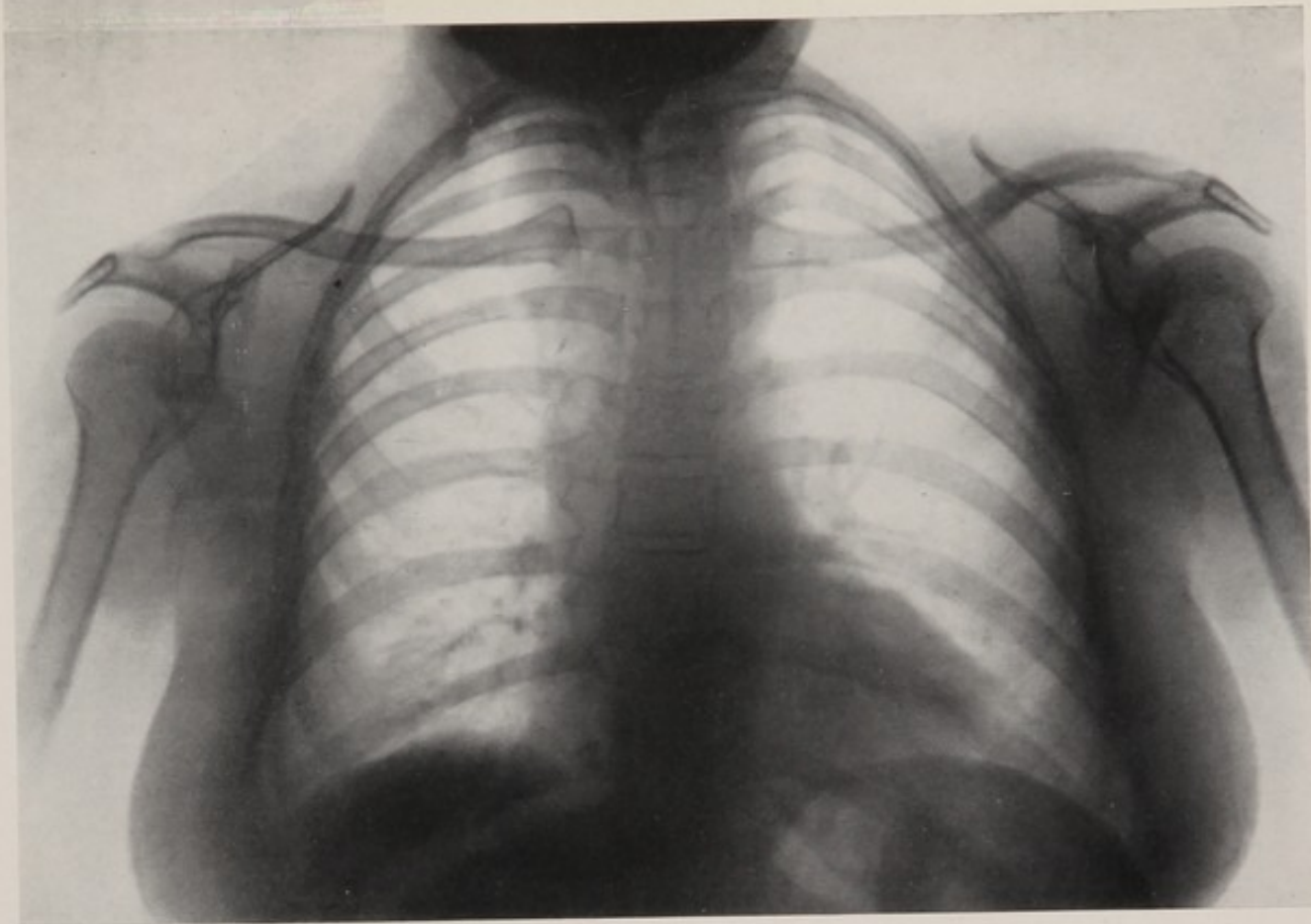


Fig. 48

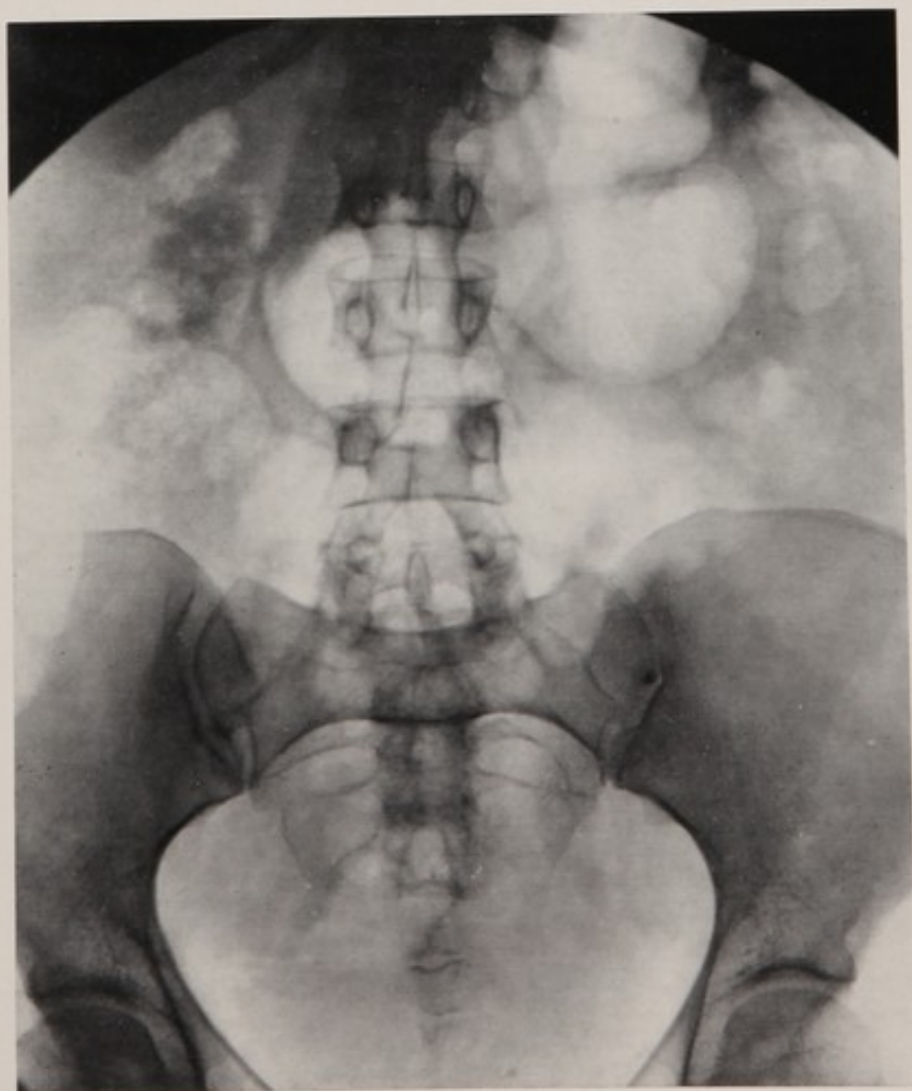


Fig. 49

Colonna dorsale e torace (figg. 47 e 48). I primi tre metameri dorsali sono tra loro fusi e presentano una schisi degli archi posteriori che fa seguito alla più ampia rachischisi del tratto cervicale. A partire dalla IV vertebra la colonna dorsale non presenta altre anomalie, tranne una leggera curvatura scoliotica sinistro-convessa con fulcro su D₄.

A carico del torace non si apprezzano alterazioni.

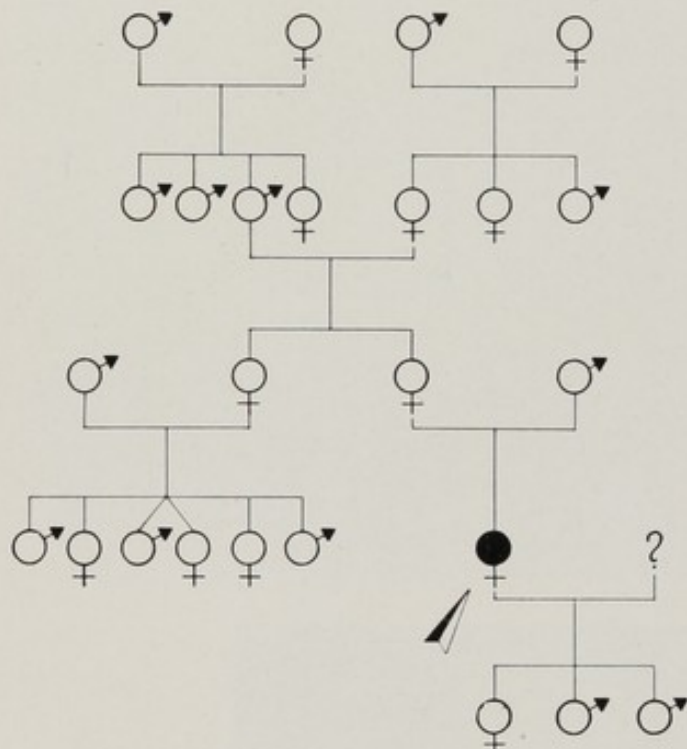


Fig. 50

Il mediastino superiore è apparentemente slargato per l'esistenza della curvatura scoliotica ora descritta.

Il cingolo scapolare sinistro è situato più in alto del destro. Al disopra della clavicola si proiettano gli archi posteriori delle prime quattro costole (« torace cervicale »). Non si osservano alterazioni a carico delle costole.

Colonna lombo-sacrale (fig. 49). Non si rilevano alterazioni numeriche o morfologiche delle singole vertebre, né alterazioni degli spazi intercostali, né curvature anomale.

Reperto familiare

I genitori dell'a. non erano consanguinei. Il padre è figlio di ignoti. La madre, morta quando la nostra a. era piccolissima, aveva una sola sorella, sposata con 6 figli, tra cui una coppia gemellare (cfr. fig. 50).

Riferiamo i dati radiologici dei 3 figli della probanda, che pare siano stati concepiti con 3 uomini diversi.

Reperto radiologico della figlia di anni 4 (Alessandrina).

Cranio: non si apprezzano alterazioni a carico delle ossa della volta e della base. Il profilo di quest'ultima è normale.

Colonna cervicale, dorsale, lombo-sacrale, bacino,

gabbia toracica: non si rilevano alterazioni numeriche o morfologiche a carico dei metameri vertebrali, delle appendici costali e delle ossa del bacino. Una sottile schisi posteriore di S₁ è da considerare reperto normale, data l'età della bambina (I due emiarchi posteriori di S₁ si saldano infatti dopo il 7° anno).

Reperto radiologico del figlio di anni 2½ (Giuseppe).

Cranio, colonna vertebrale, bacino: non si apprezzano alterazioni a carico dei vari tratti ossei esaminati.

Reperto radiologico del figlio di mesi 10 (Francesco).

Cranio, colonna vertebrale, bacino: non si rilevano alterazioni.

OSSERVAZIONE V

DE Z. MARIA, di anni 56, contadina

Anamnesi personale

La nostra a., nata a termine da parto spontaneo, ebbe allattamento materno, sviluppo regolare e primi atti fisiologici in epoca normale.

Non ricorda di aver sofferto i comuni esantemi infantili. Riferisce che all'età di 2 anni circa riportò, assieme a un familiare che la manteneva in braccio, una caduta da cavallo: il trauma non ebbe conseguenze immediate, ma ad esso i parenti attribuirono (e la paziente stessa ne è tuttora convinta) l'instaurarsi di qualche lesione cranio-vertebrale a cui sarebbero da far risalire le attuali condizioni di brevità e rigidità del collo. In realtà nella nostra a. i familiari si accorsero della presenza di un'anomalia cervicale solo dopo il 3°-4° anno di età, quando evidentemente la congenita brevità del collo, con il progredire dell'accrescimento somatico in altezza, s'era resa meglio evidente: fu allora che la caduta riportata parecchio tempo prima fu dai parenti stessi valorizzata come momento etiologico della malformazione cervicale.

La relativa brevità e la rigidità del collo non furono per la nostra a. fonte di alcun particolare disturbo, tanto che ella, fin da fanciulla, fu in grado di attendere normalmente al lavoro nei campi.

L'a. non ricorda l'età precisa in cui ebbe la prima mestruazione; afferma di aver avuto sempre flussi regolari per ritmo, quantità e durata. All'età di 22 anni sposò un uomo di sana costituzione fisica, dal quale ebbe 5 figli (3 femmine e 2 maschi) e nessun aborto.

Nel 1936 contrasse infezione malarica, curata efficacemente e guarita dopo alcuni mesi. Durante l'ultima guerra si ammalò nuovamente di malaria, clinicamente guarita dopo un lungo periodo di intense cure. Non ricorda altre malattie importanti. È in menopausa da 6 anni circa.

Un anno fa soffrì per qualche mese di parestesie dolorose alle mani e al braccio sinistro, con diminuzione della forza muscolare da questo lato. Chiese ricovero in Ospedale, dove le furono praticate radiografie, puntura lombare e varie indagini di laboratorio: sui risultati di questi esami la nostra a. non sa fornire ragguagli. Dopo breve degenza fu dimessa



Fig. 51



Fig. 52

in condizioni nettamente migliorate; cure di consolidamento a base di iodio fecero scomparire del tutto la sintomatologia neurologica, che non si è più ripresentata.

Esame obiettivo

Donna di statura piuttosto bassa (m. 1,52), in ottime condizioni generali.

Nell'aspetto dell'a. (cfr. figg. 51 e 52) risalta la brevità del collo e la sua larga base di impianto sul tronco, con formazione di *pterygium colli*, peraltro non molto accentuato.

La faccia non presenta asimmetrie. Sulla guancia sinistra e sul mento si notano due nevi verrucosi.

I movimenti di apertura della bocca sono possibili come di norma. Sulle arcate mascellari residuano soltanto pochi denti, in parte cariati, morfologicamente regolari. La volta palatina è leggermente ogivale.

Sulla nuca la linea di impianto dei capelli è più bassa che di norma. A livello delle apofisi spinose delle prime vertebre dorsali si nota una larga chiazza di colorito rosso-vinoso, che non scompare sotto pressione. La palpazione della regione cervicale posteriore fa apprezzare, all'altezza

dell'area ipercromica suddetta, una cresta ossea irregolarmente bernoccoluta, indolente, sulla quale la cute è normalmente scorrevole.

I movimenti attivi e passivi di flesso-estensione del collo sono pressoché aboliti: nel tentativo di flettere il collo l'a. ottiene soltanto un leggero abbassamento del mento, mentre la colonna cervicale resta completamente rigida. I movimenti di inclinazione laterale sono anch'essi impossibili; quelli di rota-

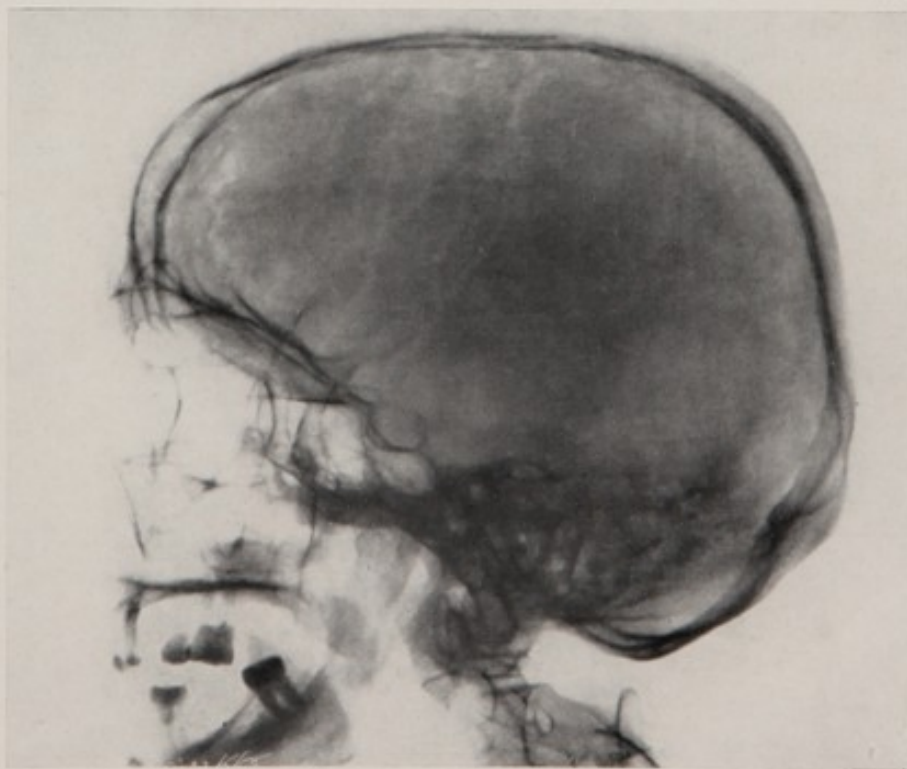


Fig. 53



Fig. 54

zione molto limitati, ma non del tutto scomparsi. Nelle varie manovre non si risveglia alcun dolore.

Perimetro del collo: cm. 44,5. Distanza mento-sterno: cm. 7. Distanza orecchio-spalla: cm. 4,5.

La colonna dorsale è leggermente cifotica e scoliotica verso sinistra nel tratto di passaggio cervico-dorsale. La spalla sinistra è più elevata della destra; a sinistra la fossa sopraclavicolare appare di conseguenza meno profonda della controlaterale.

A livello della parte alta dello sterno si nota sulla cute un'area ipercromica brunastra, da mettere però in relazione a prolungata esposizione della parte ai raggi solari. Nulla da rilevare a carico delle mammelle.

Gli apparati respiratorio e cardio-vascolare sono in ordine. La pressione arteriosa è nei limiti della norma (Mx = 160; Mn = 95).

Nulla all'esame dell'addome e degli organi ipocondriaci.

Reperto neurologico

Arto superiore destro: motilità attività e passiva conservate; sensibilità normale; forza e tono muscolari normali.

Arto superiore sinistro: motilità passiva normale; la motilità volontaria è attualmente anch'essa normale, ma la forza e il tono muscolare sono leggermente diminuiti.

Arti inferiori: normali la motilità attiva e passiva, il tono e la forza muscolare.

Riflessi superficiali e profondi: presenti.

Deambulazione: normale.

Esame della motilità dei nervi cranici: negativo.

Fonazione: normale; si nota soltanto un timbro leggermente nasale della voce.

Psiche: ben sviluppata.

Reperto radiologico

Cranio (fig. 53). Non si apprezzano alterazioni a carico delle ossa della volta, ove si eccettui un leggero appiattimento della squama occipitale.

La sella turcica è normale. I seni frontali sono ipoplasici; nulla da rilevare a carico delle altre cavità pneumatiche paranasali.

Normale l'angolo di curvatura basale. La linea palato-occipitale di Chamberlain taglia il margine superiore dell'arco anteriore dell'atlante.

Colonna cervicale. La proiezione laterale mostra fusione completa di tutti i corpi vertebrali cervicali a partire da C₂ (fig. 54). L'arco posteriore dell'atlante è assente; l'arco anteriore e l'apofisi odontoide (quest'ultima nettamente separata dal corpo dell'asse) sono unite a formare un piccolo ammasso osseo, fuso con l'occipitale e nel quale è difficile distinguere i singoli componenti (figg. 54 e 55). Gli archi posteriori delle vertebre cervicali sono anch'essi fusi; le apofisi spinose appaiono invece tra loro indipendenti.

L'esame stratigrafico in proiezione laterale (fig. 55) conferma la presenza di un unico blocco osseo che si estende dalla 2^a vertebra cervicale fino alle prime vertebre toraciche, senza alcun segno di segmentazione metamERICA. Sugli stratigrammi



Fig. 55

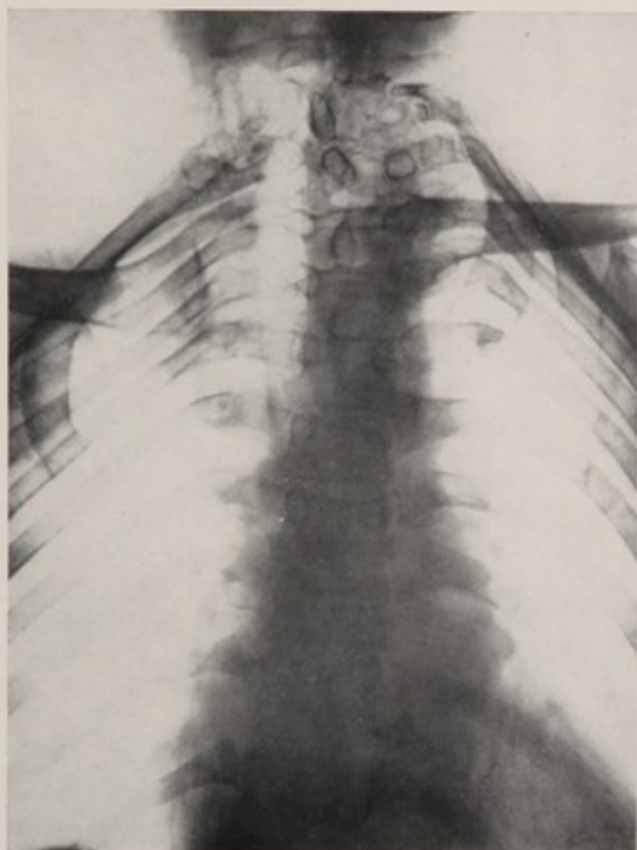


Fig. 56

appaiono anche chiaramente confermate la fusione atlo-occipitale, l'assenza dell'arco posteriore dell'atlante e la segmentazione basale del dente dell'epistrofeo.

La proiezione sagittale transorale e le proiezioni oblique non offrono elementi utili al riconoscimento delle varie formazioni ossee, tra loro intimamente fuse e deformate in modo complesso.

In proiezione sagittale (fig. 56) si rileva che la fusione vertebrale si estende anche al tratto dorsale, fino a D₃. Nel tratto di passaggio cervico-dorsale la colonna presenta una curvatura scoliotica a grande raggio sinistro-convessa; in questo tratto la deformazione è di grado tale da non consentire la sicura individuazione dei singoli componenti ossei. Probabile schisi posteriore degli ultimi due metameri cervicali.

Colonna toracica (fig. 56). I primi tre corpi dorsali sono appiattiti e fusi tra loro; gli archi posteriori si presentano schisati. Per il resto la colonna toracica non mostra alterazioni.

La clavicola sinistra appare situata a un livello nettamente più alto della destra. Al disopra della clavicola si proiettano, a destra, gli archi posteriori delle prime quattro costole, tra loro ravvicinati («torace cervicale»).

Colonna lombo-sacrale (fig. 57). I corpi vertebrali lombari, normali per numero, appaiono defor-

mati a rocchetto; le limitanti somatiche sono addensate e presentano marginalmente produzioni osteofitarie a becco di pappagallo; tali alterazioni sono da mettere in rapporto a processo artrosico. Gli spazi intervertebrali sono conservati.

Nel tratto dorso-lombare si rileva scoliosi a grande raggio destro-convessa.

Nulla da rilevare a carico del sacro.

Reperto familiare

La famiglia della nostra a. è difficilmente ricostruibile nel tempo poichè si tratta di immigrati dal Veneto nel Lazio ed è stata di esplorazione clinico-genetica assai laboriosa e con risultato incompleto per le caratteristiche psicologiche dell'ambiente. Ad ogni modo anche con queste difficoltà parzialmente insuperabili abbiamo potuto disegnare l'albero genealogico riportato alla fig. 58 e raccogliere le notizie seguenti.

I genitori dell'a. non erano consanguinei; ebbero 8 figlie di cui la nostra a. è la terzogenita.

Il nonno materno era piccolo di statura e presentava «torcicollo» e cifo-scoliosi dorsale. Per quanto riguarda gli ascendenti, non abbiamo potuto raccogliere altre notizie interessanti.

Le sorelle, tranne l'ultima, sono, almeno appa-

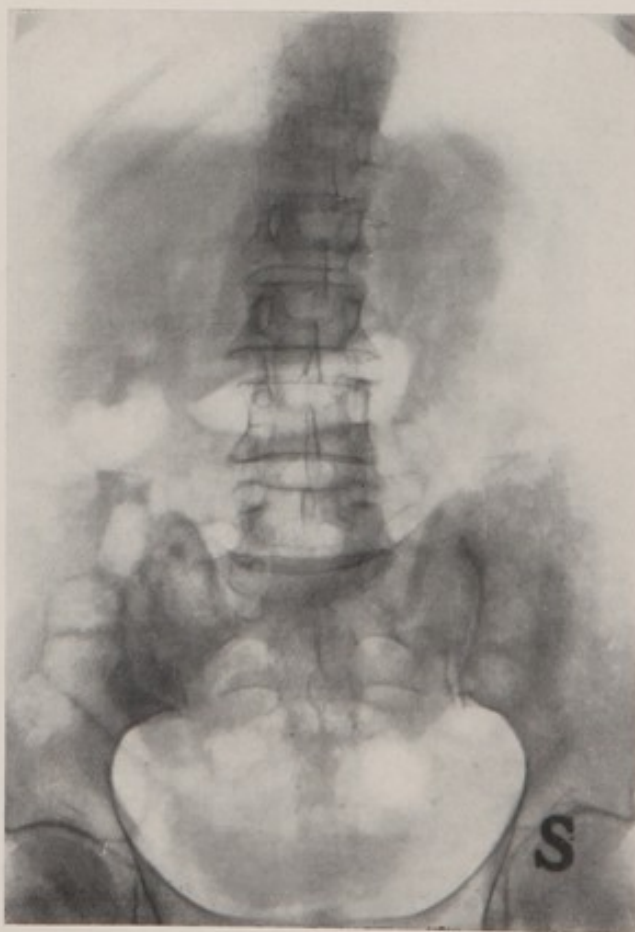


Fig. 57

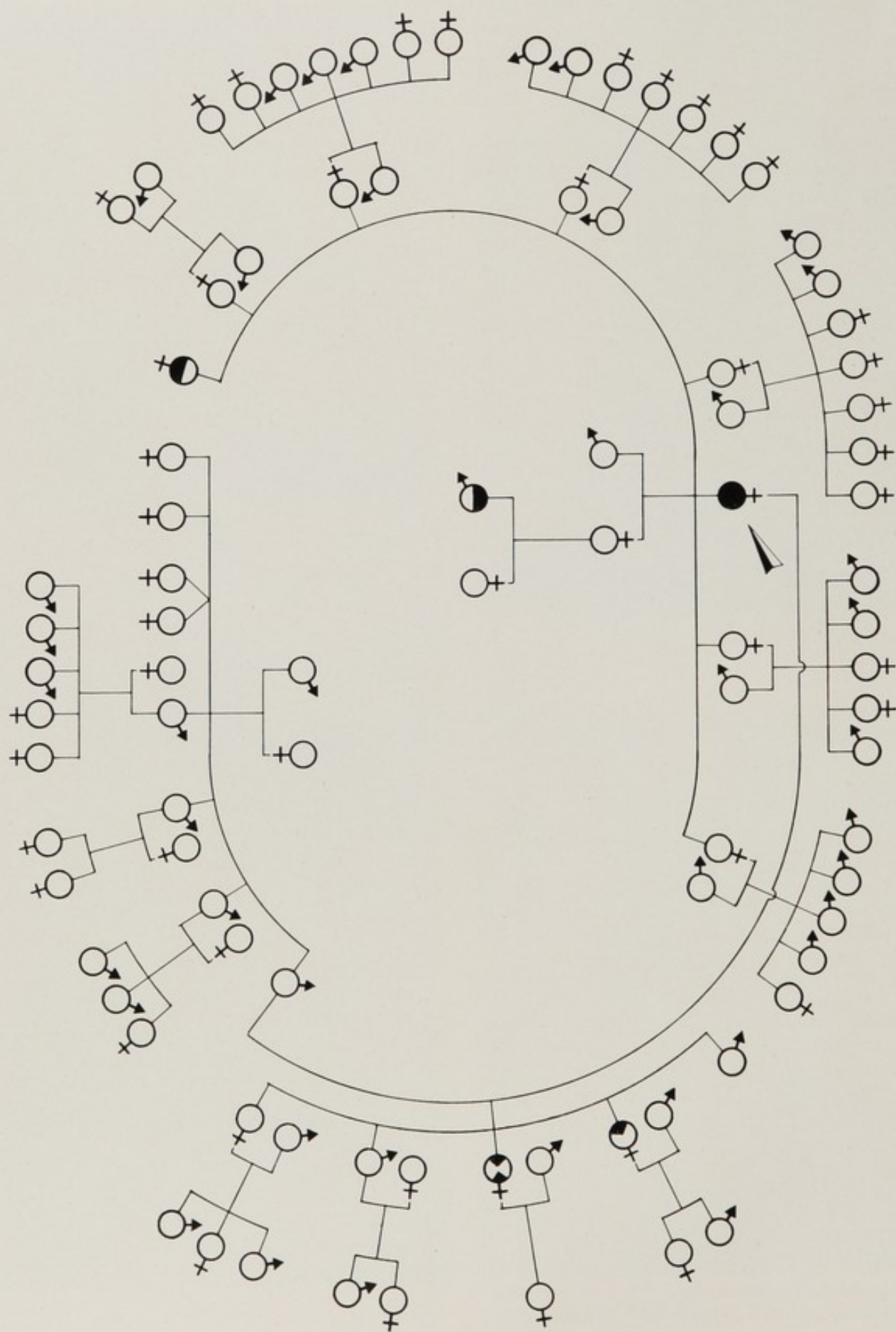


Fig. 58

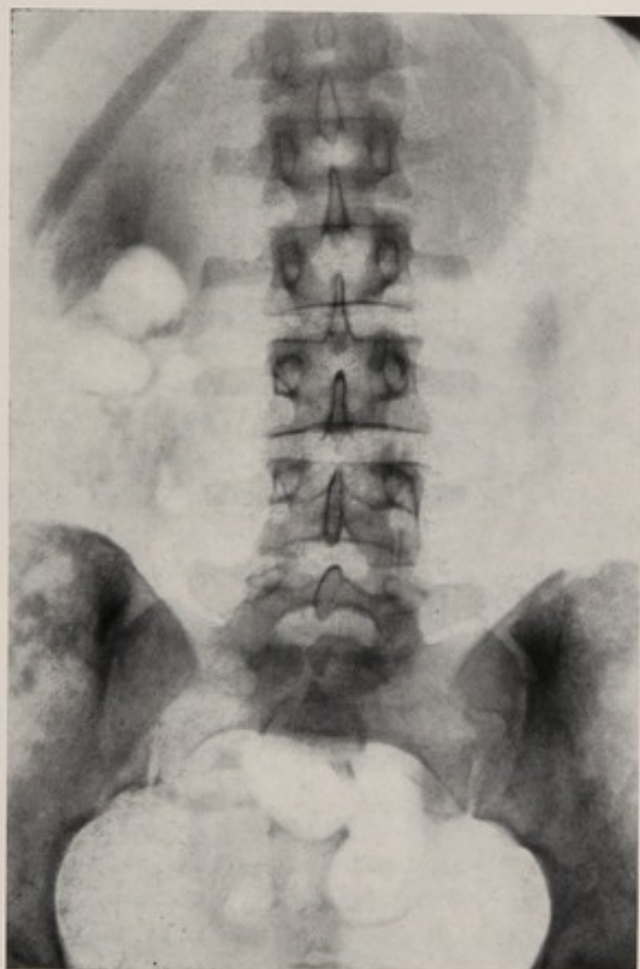


Fig. 59

rentemente, indenni da malformazioni scheletriche, tutte sposate con numerosi figli; anche questi senza caratteri patologici evidenti.

L'ultima sorella dell'a. (De Z. Rachele), nubile, presenta invece delle deformità degne di rilievo. Non siamo purtroppo riusciti a sottoporla ad un completo esame obiettivo e ad indagine radiologica, ma abbiamo avuto egualmente modo di esaminarla, per quanto è possibile in qualche visita non medica.

Rispetto alla sorella Maria, Rachele è di statura un po' più elevata; sulla guancia sinistra, nella medesima sede notata nella sorella, presenta anch'essa un neo verrucoso iperpigmentato. Nel suo aspetto colpisce un'evidente cifosi a grande raggio che interessa tutta la colonna vertebrale, con perdita quindi delle normali curvature lordotiche in sede cervicale e lombare; si apprezza inoltre un lieve torcicollo sinistro. Nei movimenti spiccano la scarsa mobilità del collo e del capo e la rigidità della colonna vertebrale, specialmente nel suo tratto superiore: ella si muove come se il suo tronco formasse un blocco solo.

Il nonno materno e la sorella dell'a., sulla base delle sole notizie fornite dall'ispezione, anamnestiche nel primo caso e obiettive nel secondo, non

possono essere oggetto di una diagnosi precisa e dettagliata come sarebbe desiderabile, ma comunque è certo che essi presentano una deformazione congenita del sistema scheletrico assiale di grado notevole che interessa la nostra indagine.

Non potendo utilizzare un giudizio diagnostico più circostanziato abbiamo creduto opportuno di introdurre la diagnosi generica di «Tarato assiale» e un corrispondente simbolo nell'albero genealogico.

La nostra a. ha 5 figli (2 maschi e 3 femmine: v. fig. 58), tutti in ottime condizioni generali. Il figlio primogenito è sposato con 3 figli; le 3 figlie sono anch'esse sposate con prole. Tutti i nipotini della nostra a. godono buona salute e, in particolare, non presentano segni di malformazioni scheletriche.

Abbiamo potuto sottoporre ad esame radiografico del rachide soltanto le tre figlie della nostra a. Riferiamo qui di seguito i risultati della nostra indagine.

Reperto radiologico della figlia di anni 32 (Palmira).

Colonna cervicale e dorsale. Non si rilevano alterazioni numeriche o morfologiche dei metameri vertebrali, nè segni di schisi o di fusione.

Colonna lombo-sacrale. Non si apprezzano alterazioni di numero, di forma o di struttura dei singoli

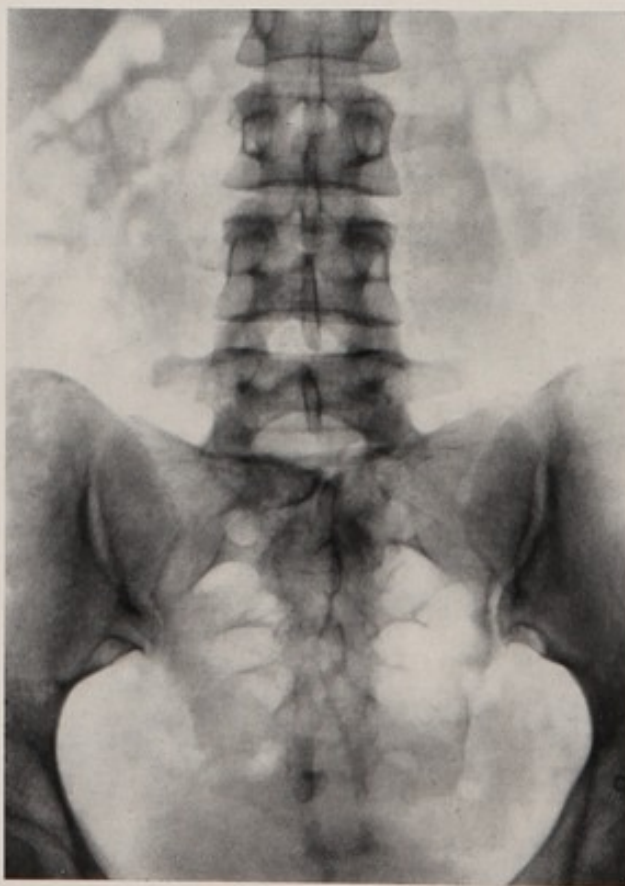


Fig. 60

metameri; gli spazi intersomatici sono di normale ampiezza.

Reperto radiologico della figlia di anni 29 (Irma).

Colonna cervicale e dorsale. Non si rilevano alterazioni numeriche, morfologiche o strutturali a carico dei singoli metameri; gli spazi intervertebrali sono conservati; non si apprezzano curvature anomale.

Colonna lombo-sacrale (fig. 59). Il tratto lombare è apparentemente costituito da 6 metameri, per lombo-izzazione della 12^a vertebra dorsale. La 1^a vertebra sacrale presenta complesse alterazioni dismorfiche, tra cui spicca una evidente schisi dell'arco posteriore.

Reperto radiologico della figlia di anni 27 (Delfina).

Colonna cervicale e dorsale. In entrambi questi tratti della colonna vertebrale non si rilevano alterazioni degne di nota.

Colonna lombo-sacrale. Non si apprezzano alterazioni di numero, di forma o di struttura a carico dei metameri lombari. L'arco posteriore della 1^a vertebra sacrale presenta una schisi mediana (fig. 60).

DISCUSSIONE

Ci sembra anzitutto necessario di procedere ad un breve commento per ogni caso di nostra osservazione e successivamente alla discussione d'insieme.

Osservazione I

Volendo riassumere le caratteristiche della osservazione I nei termini che abbiamo adoperato per compilare il « Quadro sinottico dei casi familiari della sindrome di Klippel-Feil », si può dire:

PROBANDO: *Collo molto corto. Iperlordosi cervicale e lombare. Cifosi dorsale a tipo di gibbo angolare con fulcro su D₁. Riduzione degli spazi intervertebrali cervicali. Fusione degli archi posteriori C₂ - C₃ - C₄ sul lato destro e fusione delle apofisi spinose di C₃ - C₄. Deformazione a cuneo dei corpi di C₇ - D₁ - D₂. Lordosi basilare (platibasia). Ritardo nella maturazione scheletrica rispetto alla cogenella. Paraparesi spastica agli arti inferiori e disturbi della minzione.*

REPERTO FAMILIARE: *Padre, un cugino paterno di anni 18, la sorella di anni 10 e la sorella di anni 8 con schisi posteriore di S₁.*

Si tratta di un caso gemellare che nella letteratura della sindrome succede soltanto a quelli di Schwarze e di Bauwens; il nostro caso, analogamente a quello di Schwarze, riguarda una gemellanza DZ, come il reperto immunoematologico chiaramente dimostra.

Quanto alla diagnosi di sindrome di Klippel-Feil essa ha dovuto essere discussa in sede differenziale con il morbo di Pott specialmente per la cutireazione positiva alla tubercolina e per l'insorgenza di una compromissione midollare da angolazione del rachide insorta negli ultimi mesi.

In effetti, il processo specifico vertebrale ha potuto essere escluso in base al reperto radiologico, ai valori normali della velocità di sedimentazione, alla considerazione che la positività della reazione alla tubercolina non era accompagnata da nessuna, sia pur modica, reazione febbrile, e all'esistenza nell'anamnesi di un processo polmonare pregresso capace di giustificare l'allergia specifica.

Per altro è sicuro che la malformazione del collo fu notata nel periodo neonatale e quindi deve considerarsi congenita. Anche questo dato differenziale depone a favore di una malformazione che può essere inquadrata nella sindrome di Klippel-Feil.

L'angolazione del rachide, che ha provocato negli ultimi mesi la sindrome di paraparesi spastica agli arti inferiori, può essere facilmente riportata alla malformazione fondamentale, qualora si consideri che anche in altri casi di sinostosi vertebrali disontogenetiche, con il crescere del carico somatico e con lo svilupparsi delle funzioni, si sono verificati sintomi di cedimento della struttura portante assiale e formazione di gibbo (Valentin e Putschar).

Le anomalie del tratto dorsale, unitamente alle malformazioni riscontrate in diverse sedi, dimostrano, anche in questo caso, l'estensione extracervicale della sindrome.

Particolarmente è interessante rilevare l'aspetto familiare dell'affezione malformativa dello scheletro assiale che ha potuto essere dimostrata in modo preciso sotto forma di schisi vertebrale nel padre e in un cugino paterno (cfr. figg. 13 e 15), ed anche in base alle schisi riscontrate in soggetti di età inferiore, come si dirà meglio fra poco.

Ancora dobbiamo tener conto della condizione gemellare di questo caso e precisamente delle buone condizioni di struttura, funzione e salute della cogenella dizigotica. Questo fatto parla contro un'etiologia di eventuale acquisizione endouterina conseguente a malattia della madre di cui probabilmente avrebbe sofferto anche l'altra gemella.

I reperti immunoematologici, inoltre, escludono la presenza di un'incompatibilità materno-fetale tanto nell'ammalata, quanto nella cogenella.

Tanto l'osservazione nostra e quella di Schwarze, che denunciano discordanza dell'affezione in una coppia gemellare dizigotica, quanto l'osservazione di Bauwens, che denuncia sostanzialmente una concordanza di malformazione riguardante lo scheletro assiale in una coppia gemellare probabilmente monozigotica (anencefalia in un gemello e sindrome di Klippel-Feil nel cogenello), depongono, in modo complementare, per la possibile natura ereditaria del complesso nosologico di cui ci occupiamo.

Infine si richiama l'attenzione sull'aborto sofferto dalla madre nella gravidanza che precede quella gemellare e sulla schisi della S_1 presentata dalle sorelle di anni 10 e 8, per le quali sull'albero genealogico abbiamo adottato un segno differente dalle schisi del padre e dello zio in quanto tale reperto in questa età viene dagli AA. considerato fisiologico. Benchè nell'età di 7-14 anni le schisi posteriori della 1^a sacrale, dal punto di vista clinico, vengano considerate fisiologiche, dal punto di vista genetico noi siamo propensi ad attribuire ad esse, quando persistono dopo il 7^o anno, un significato indicativo.

DIAGNOSI: *Sindrome di Klippel-Feil da «schisosinostosi assiale congenita familiare».*

Osservazione II

Riassumendo le caratteristiche della osservazione II, si può dire:

PROBANDO: *Assenza pressochè totale dell'atlante i cui residui sono fusi in parte con l'occipite, in parte con l'asse. Vertebre cervicali appiattite e deformate. Spazi intervertebrali fra $C_4 - C_5$, $C_5 - C_6$, $C_6 - C_7$ fortemente ridotti di ampiezza e asimmetrici. Spina bifida occulta di C_4 , C_6 e C_7 . Fusione di $C_7 - D_1$ e $D_2 - D_4$. Costole soprannu-*

merarie su C_7 , fuse su ambo i lati con la prima costola. Fusione dei capi vertebrali della III e IV costa a S. «Torace cervicale» con «dôme osseux» sugli apici polmonari.

REPERTO FAMILIARE: *Artrosi cervicale e lombare nella madre; lombo-rizzazione della D_{12} in un fratello; schisi di S_1 e S_2 in due nipoti di 7 e di 11 anni, rispettivamente.*

Questo caso di sindrome di Klippel-Feil appartiene alla categoria che potremmo chiamare dei militari, in quanto è riscontro non infrequente nella letteratura che portatori della sindrome siano stati considerati normali alla visita di medici militari ed abbiano effettivamente prestato servizio. Questo a. non solo ha fatto il soldato, ma ha frequentato una Scuola Allievi Sergenti, ha combattuto su due fronti, è stato ferito in guerra e degente in Ospedali Militari, senza che, per questo, l'anarchia del suo sistema scheletrico nel tratto cervico-dorsale fosse rilevata. A prescindere dal controllo sanitario, è chiaro che i disturbi provocati al paziente dalla malformazione furono di lieve grado se egli poté affrontare senza remore i disagi della vita militare. Il suo presentarsi a cure di altri e poi alle nostre si deve alla comparsa di una poliuria senza glicosuria, ma con glicemia aumentata. Sotto questo profilo il caso presente si ricollega ai casi in cui fu riscontrata l'associazione della sindrome di Klippel-Feil ad una forma di diabete nel portatore o in famiglia (Hangarter e Dieker, Perrier).

La sindrome che caratterizza il nostro a. compare in una famiglia nella quale il rachide dimostra di essere vulnerabile (madre, sebbene in tarda età, con artrosi cervicale e lombare), o altrimenti malformato (fratello con lombo-rizzazione della D_{12}), e dove due nipoti presentano schisi di S_1 e S_2 . Come abbiamo già detto sopra, noi attribuiamo a queste schisi posteriori di S_1 persistenti dopo il 7^o anno un significato indicativo dal punto di vista genetico.

DIAGNOSI: *Sindrome di Klippel-Feil da «schisosinostosi assiale congenita familiare».*

Osservazione III

Riassumendo le caratteristiche della osservazione III, si può dire:

PROBANDO: *Collo corto e con movimenti limitati. Linea di impianto dei capelli sulla nuca situata più in basso che di norma. Prognatismo. Ipoacusia bilaterale congenita.*

Segmentazione basale del dente dell'epistrofeo e sublussazione anteriore dell'atlante. Fusione dei corpi di $C_2 - C_3 - C_4 - C_5 - C_6 - C_7$ in un blocco unico con scarse tracce della segmentazione metamERICA.

REPERTO FAMILIARE: *Negativo, incompleto.*

Il reperto clinico e specialmente il reperto radiografico rispecchiano le caratteristiche della sindrome di Klippel-Feil che in questo caso accentua il suo aspetto sinostotico, dato il blocco unico offerto dal tratto cervicale a valle dell'asse, mentre non è rilevabile nessuna schisi del sistema assiale.

Per altro l'a. non è giunto in osservazione a motivo di questa sindrome, che soggettivamente non gli ha mai recato grande disturbo, ma per quella del carcinoma gastrico di cui è morto. Il reperto familiare, per motivi contingenti, ha potuto essere raccolto solo in via anamnesticamente, e cioè non in modo soddisfacente, per cui non risultano dati genealogici che valgano ad illuminare l'eziologia di questa malformazione congenita.

DIAGNOSI: *Malformazione congenita corrispondente alla sindrome di Klippel-Feil ad eziologia ignota in soggetto defunto per carcinoma gastrico.*

Osservazione IV

Riassumendo le caratteristiche della osservazione IV, si può dire:

PROBANDO: *Capo applicato direttamente sul tronco e pterygium colli. Movimenti del capo fortemente ridotti. Asimmetria del volto. Abbassamento della linea di impianto dei capelli sulla nuca. Denti malformati. Scapola S. più alta della D. Lordosi basilare. Appiattimento e assottigliamento della metà inferiore della squama occipitale. Fusione totale (corpi e archi posteriori) di tutte le vertebre cervicali e delle prime dorsali. Le apofisi spinose, fuse tra loro, formano una voluminosa massa ossea che ha forma di grossa ala. Schisi posteriore molto ampia di tutte le vertebre cervicali e delle prime 4 dorsali. Sottile costola cervicale a D.; «Torace cervicale».*

REPERTO FAMILIARE: *Negativo, incompleto.*

Non vi è alcun dubbio che il quadro dell'a. corrisponde alla sindrome di Klippel-Feil, che nel caso speciale mostra chiaramente le sue due caratteristiche fenotipiche: la sinostosi che abbraccia tutto il rachide cervicale e la schisi degli archi posteriori che dal tratto cervicale, totalmente schisato, scende fino alla IV vertebra toracica. Anche i dati anamnestici e la sindrome clinica sono patognomonici.

L'indagine genealogica, per le condizioni anormali della famiglia, ha potuto avere uno sviluppo assai limitato. Ad ogni modo non sono stati accertati elementi che valgano a chiarire l'eziologia della sindrome.

DIAGNOSI: *Malformazione congenita corrispondente alla sindrome di Klippel-Feil, ad eziologia ignota.*

Osservazione V

Riassumendo le caratteristiche della osservazione V, si può dire:

PROBANDO: *Collo corto, pterygium colli, impianto basso dei capelli sulla nuca, movimenti del capo fortemente ridotti. Appiattimento della squama occipitale; fusione atlo-occipitale; assenza dell'arco posteriore dell'atlante; segmentazione basale del dente dell'asse; fusione completa dei corpi di tutte le vertebre cervicali e delle prime toraciche fino a D_3 ; scoliosi cervico-dorsale sinistro-convessa; probabile schisi posteriore C_6 e C_7 ; schisi D_1-D_3 . «Torace cervicale». Scapola S. più alta della D. Artrosi lombare. Scoliosi dorso-lombare destro-convessa.*

REPERTO FAMILIARE: *Nonno materno piccolo di statura, con «torcicollo» e cifo-scoliosi dorsale. Una sorella presenta: cifosi a grande raggio interessante tutta la colonna vertebrale, con conseguente perdita delle curvature lordotiche cervicale e lombare; torcicollo; rigidità della colonna vertebrale, specialmente nel tratto superiore. Una figlia di anni 29 presenta lombarizzazione di D_{12} e dismorfismo di S_1 con schisi dell'arco posteriore. Una figlia di anni 27 è portatrice di rachischisi posteriore di S_1 .*

Sulla base dell'esame obiettivo non si esita a riconoscere, anche in questo caso, la sindrome clinica di Klippel-Feil ed il suo consueto fondamento scheletrico sotto forma di sinostosi e di schisi prevalentemente a carico della regione cer-

vicale, ma associato ad altre malformazioni riguardanti lo scheletro assiale.

Si tratta di un caso classico che abbiamo studiato, per quanto ci è stato possibile, dal punto di vista familiare repertando un antenato, il nonno materno, con collo torto congenito e cifo-scoliosi dorsale congenita; un collaterale, la sorella più giovane, analogamente e gravemente malformata a carico del rachide; infine, tra i discendenti, una figlia di anni 29 presentante lombo-rizzazione della 12^a vertebra dorsale e dismorfismo della 1^a sacrale con schisi mediana del suo arco posteriore, e una figlia di anni 27 con rachischisi posteriore della 1^a sacrale. Per i primi due casi familiari non siamo in grado di precisare se si tratti di altri due casi della sindrome di Klippel-Feil, ma possiamo tranquillamente affermare che si tratta di congiunti tarati da malformazioni congenite riguardanti il sistema assiale. Pertanto non ci sembra dubbio che si tratti di un caso familiare della sindrome di Klippel-Feil, quando al concetto di familiarità venga attribuita quella maggiore apertura che caratterizza la schisosinostosi assiale congenita familiare.

DIAGNOSI: *Sindrome di Klippel-Feil da «schisosinostosi assiale congenita familiare».*

CONCLUSIONI

L'analisi dei nostri casi e di quelli consegnati alla letteratura ci conduce ora a delle considerazioni più generali che riguardano la sindrome di Klippel-Feil.

Grande abilità fu quella degli AA. francesi che, descrivendo questo quadro morboso, gli diedero il nome di «sindrome». Evidentemente essi hanno previsto la possibilità che la sindrome fosse provocata da meccanismi differenti, e cioè potesse corrispondere a malattie differenti. Perciò prudentemente non hanno parlato di «malattia», ma di «sindrome».

A più di 40 anni di distanza, siamo in grado di studiare tale sindrome con maggiore approfondimento e di ravvisare il profilo di una malattia ereditaria capace di produrre la sindrome di Klippel-Feil.

Anzitutto, nella massa dei casi descritti come sindrome di Klippel-Feil, è possibile distinguere i casi familiari dai casi sporadici.

A nostro avviso non vi è dubbio che esistano dei casi familiari quando però si intenda come familiare quel caso che, nell'ambito del parentado, presenta delle alterazioni caratteristiche, anche se non tali da riprodurre compiutamente la sindrome di Klippel-Feil. Come alterazioni caratteristiche riteniamo che possano essere considerate le malformazioni congenite dello scheletro assiale, come l'anencefalia (che, secondo quanto osservano Ingalls, Grebe ed altri, dovrebbe piuttosto chiamarsi «cranioschisi»), la palatoschisi, la spina bifida aperta ed occulta, la riduzione numerica delle vertebre, la fusione vertebrale, l'emispondilo e altre forme analoghe, cioè quelle stesse malformazioni congenite diverse, maggiori o minori, che così frequentemente si possono riscontrare in un soggetto portatore della sindrome di Klippel-Feil.

Noi stessi nei nostri aa. portatori della sindrome di Klippel-Feil abbiamo rilevato l'estensione della malformazione congenita ad altri segmenti dello scheletro assiale all'infuori della regione cervicale. Orbene tali malformazioni congenite si possono riscontrare in altri individui che appartengono all'ambito familiare dei portatori della sindrome. Questo reperto familiare fu da noi constatato in tre su cinque casi.

L'esistenza di una malattia familiare, di cui la sindrome di Klippel-Feil rappresenta una possibile espressione clinica, può essere pensata anzitutto in base a ricerche sperimentali, come quelle comunicate da Fraser. Questo A., saggiando il potere teratogeno del cortisone su embrioni di femmine di ratto gravide sottoposte al trattamento, ha potuto dimostrare che l'attività dell'ormone sulla determinazione della palatoschisi risente con ogni evidenza l'influsso del patrimonio ereditario della razza.

D'altra parte le classiche ricerche di Kühne sul rachide dei gemelli hanno dimostrato come la strutturazione delle vertebre nel complesso di un rachide, di tipo craniale oppure caudale, sia rigidamente guidata da fattori ereditari.

Inoltre, nel settore patologico, dati numerosi, sebbene non ancora compiutamente ordinati, assicurano che le malformazioni congenite del rachide sono frequentemente ereditarie. Citiamo, a titolo d'esempio, la familiarità della spina bifida aperta ed occulta (Schambrow e Stilbans, Weidenmuller, Demeler, Hindse-Nielsen,

Curtius, Grebe), della scoliosi (Eulemburg, Hoffa, Engelmann, Staub, Klein, Faber), della scoliosi congenita (Marquardt, Budde), della cifosi congenita (Wollemberg), della dorsalizzazione della VII vertebra cervicale (Israer, Ungar, Drehmann), delle coste lombari (De Lucchi), dell'emispondilo (Haffner, Ragaglini); senza dire, per quanto riguarda il cranio, della familiarità dell'anencefalia (Hammer, Josephson e Waller, Malpas, Schade, Dunn e Salter, Penrose, Böök e Rayner, van der Zwan, Grebe), della palatoschisi (v. Verschuer) e della cranio-rachischisi (Klein).

Queste considerazioni per analogia suggeriscono la possibilità che una malformazione congenita del rachide come la sindrome di Klippel-Feil sia riconducibile ad una malattia ereditaria del sistema assiale.

Anche la teratologia comparata studiata con i metodi della genetica sperimentale conforta l'interpretazione ereditaria, essendo ben noto che fattori genetici presiedono all'accorciamento della coda nei topi (Theiler), alle malformazioni del rachide nei bovini (Mohr e Wriedt) e all'aplasia della coda nei gatti (Suomalainen).

Un altro dato richiede di essere messo in discussione, relativamente al principio di K. H. Bauer. Questo A. ha sostenuto che una malattia ha motivo di venire considerata ereditaria, anche a prescindere dal reperto genealogico, quando essa nel probando rappresenti una « inferiorità di sistema », cioè una malformazione non isolata, ma bensì multipla ed omogenea, cioè a carico di un medesimo sistema dell'economia che pertanto risulti, in diversi modi, tarato. Ora non vi è dubbio che la sindrome di Klippel-Feil non rappresenta un'isolata compromissione del rachide a livello del tratto cervicale, ma che frequentemente si estende ad altri settori dello scheletro provocandovi malformazioni congenite di tipo vario le quali, come altrove si è notato, sono soprattutto e primitivamente riconducibili ad una malformazione dello scheletro assiale. La sindrome di Klippel-Feil corrisponde dunque ad un'affezione congenita sistematica la quale rientra nel principio di K. H. Bauer e pertanto, anche sotto questo aspetto, ha motivo di essere considerata ereditaria.

Che poi il concetto di una disposizione idiopatica sistemica come radice ereditaria della sindrome di Klippel-Feil debba estendersi anche al

cranio è giustificato non solo dalla derivazione embriologica della ossa craniche, ma anche dal reperto, nei mostri teratencefali, di un reperto analogo a quello della sindrome di Klippel-Feil; tantoché alcuni AA. francesi (Lantuéjoul, Lebouchard, Cernès e Tropé) addirittura pensano che tale sindrome sia una forma di teratencefalia compatibile con la vita. Senza giungere a questa interpretazione, il legame di solidarietà morbosa messo in evidenza da questi AA., sulla base di una documentazione teratologica, conferma la possibilità di considerare il processo ereditario in questione come una malattia ereditaria cranio-vertebrale. In realtà, non infrequenti sono le compromissioni craniche nei portatori della sindrome di Klippel-Feil e nei loro parenti (impresione basilare, platibasia, asimmetrie craniche, palatoschisi, sordomutismo).

In ordine all'associazione morbosa del cranio e del rachide ricordiamo che Penrose considera l'anencefalia, la spina bifida e l'idrocefalo congenito come un gruppo di malformazioni equivalenti e che Böök e Rayner in 12 casi trovarono l'anencefalia connessa con una spina bifida aperta.

Nello stesso senso acquista un particolare interesse il reperto gemellare di Josephson e Waller, i quali descrissero due feti gemellari femminili MZ nati a termine: la gemella A presentava dal punto di vista dello scheletro assiale: anencefalia, flessione dorsale del capo, cifosi dorso-lombare, spina bifida cervico-toracica; la gemella B rispettivamente: microcefalia e assenza di spina bifida. Il caso ci permette di considerare non solo la solidarietà morbosa assiale (cranio-vertebrale), ma anche l'ampiezza di variazione nella manifestazione del carattere ereditario.

Possiamo ora affrontare i dati di fatto obiettivi. Ci siamo a lungo indugiati, sul principio, ad analizzare la casistica della sindrome di Klippel-Feil consegnata alla letteratura ed a sceverare caso da caso, raccogliendo solo quelli che avevano motivo di essere considerati positivi per la presenza di malformazioni congenite dello scheletro assiale in altri individui del parentado. I casi così raccolti, compresi i nostri, sono 48 e bisogna ripetere che essi peccano per difetto e non per eccesso, in quanto, nella grande maggioranza dei casi della letteratura, l'anamnesi familiare non fu perseguita; dove fu ricercata, lo fu, di solito, in modo assolu-

tamente superficiale, cosicchè solo i casi che si imponevano *de visu* furono registrati, mentre il riscontro radiologico sistematico dei familiari si riduce a poche eccezioni. Se, per esempio, con tali precedenti criteri fosse stato descritto il nostro caso gemellare (osservazione I), che soltanto dalla sistematica esplorazione radiografica dei congiunti ha rivelato la sua natura familiare, tale caso dovrebbe essere considerato sporadico e non familiare. Se, dunque, malgrado questa quasi costante disattenzione verso l'anamnesi familiare e la consueta omissione di ricerche specifiche sui parenti, la familiarità è descritta in 45 casi ricavati dalla bibliografia e in 3 casi nostri sopra circa 250 casi di Klippel-Feil finora descritti, ci sembra che sia possibile affermare che una quota e cospicua parte dei casi di questa sindrome sia da riferire ad una malattia ereditaria che in certi individui si esprime con forme di evidenza macroscopica quale la classica sindrome, mentre in altri offre delle espressioni, o maggiori e anche letali come l'anencefalia, o minori come la rachischisi, l'emispondilo, ecc., o comunque diverse come la schisi del palato.

Caratteristica di questa malattia familiare, che colpisce con espressione così varia il sistema scheletrico assiale, è quella di un arresto di sviluppo, e cioè di una non individuazione dei somiti e di una non saldatura degli anelli ossei cranici o vertebrali, per cui ne derivano fenomeni di « blocchi somitici » e di schisi. « Blocchi somitici » furono chiamate da Herrmann quelle forme teratologiche ottenute con il trattamento degli embrioni di pollo con degli aminoacidi e consistenti nella mancata separazione di alcuni somiti nella direzione dell'asse longitudinale.

Si noti che variando le dosi degli agenti teratogeni, Herrmann ottenne malformazioni differenti come disposizioni a zig-zag del tubo neurale [*scoliosi*], tubo neurale aperto [*spina bifida*], cervello anormale [*cranioschisi*] e blocchi somitici [*sinostosi vertebrali*]¹.

Un particolare significato, in questa interpretazione eziologica della sindrome di Klippel-Feil, viene assunta dai tre reperti gemellari finora noti, quello di Schwarze, quello di Bauwens ed il nostro.

Nel caso di Bauwens, trattandosi di gemellanza MZ, è molto significativo che una gemella fosse portatrice della sindrome di Klippel-Feil e la cogenella fosse invece anencefalica. L'interpretazione più ovvia è che variazioni di espressione abbiano dato una fenotipizzazione diversa ma omogenea alla medesima tara ereditaria, e cioè al genotipo responsabile della schisosinostosi ereditaria del sistema scheletrico assiale che può esprimere la sindrome di Klippel-Feil.

Il nostro caso gemellare e quello di Schwarze sono poi in altro modo significativi, perchè, mentre escludono sulle generali la genesi ambientale endouterina della malformazione congenita, date le buone condizioni di salute dei cogenelli, dimostrano che la discordanza circa la malformazione può essere interpretata in base alla differenza nel patrimonio ereditario che caratterizza una gemellanza DZ.

Perciò a noi sembra che si debba ritenere che la sindrome di Klippel-Feil possa corrispondere ad una teratosi ereditaria che si esprime variamente con schisi e sinostosi di elementi cranici e vertebrali, senza escludere che anche altri meccanismi non ereditari siano in grado di produrla. In altri termini, sul piano della genesi causale, riteniamo che si possa affermare l'esistenza di una malattia ereditaria di cui la sindrome di Klippel-Feil è un'espressione; per questa malattia proponiamo il nome di *schisosinostosi assiale congenita familiare*.

È chiaro che la sinostosi deve essere interpretata come primitiva e non come secondaria, cioè essa è dovuta ad un'abnorme metamerizzazione del rachide da arresto di sviluppo, la quale spiega tanto i blocchi sinostotici, quanto la cranioschisi, la spina bifida, la spondiloschisi, gli emispondili, ecc. Sono apparenze diverse di un medesimo fenomeno, cioè l'arresto di sviluppo. La sinostosi è un dato costante, mentre la schisi talora può mancare.

Che la teratosi schisosinostotica che può essere responsabile della sindrome di Klippel-Feil appartenga ad un ambito nosologico anche più vasto il quale abbracci altre forme di malattie ereditarie dello scheletro, oppure gli stati disrafici ereditari, può darsi, ma oggi non è dimostrabile, data la casistica familiare di queste

¹ La terminologia fra parentesi quadra è nostra.

altre malattie nelle quali la sindrome di Klippel-Feil è di solito assente.

Invece noi sosteniamo che la sindrome di Klippel-Feil, in una percentuale ragguardevole di casi, corrisponde ad una malattia familiare che si manifesta in altri individui della famiglia con la nota sindrome, oppure con altre malformazioni, o con microforme molto spesso inavvertite ma geneticamente equivalenti.

Circa le entità cliniche ereditarie affini, cioè teratologiche, e riguardanti lo scheletro assiale, come l'anencefalia ereditaria, la spina bifida aperta ereditaria, la spina bifida occulta ereditaria, la scoliosi e la cifosi ereditarie, ecc. esse corrispondono a genotipi diversi che insistono sul medesimo sistema assiale, ma hanno spesso una caratterizzazione che esclude l'espressione della sindrome di Klippel-Feil. Dal punto di vista clinico questa caratterizzazione può anche essere ricondotta al «genius familiaris morbi». Noi pensiamo inoltre che dei genotipi non identici siano in grado di esprimere la sindrome di Klippel-Feil; ciò vuol dire che per la schisosinostosi assiale congenita familiare presupponiamo, come avviene per tante altre malattie ereditarie, un'eterogenia.

Circa il meccanismo ereditario, deve essere rilevata la frequente trasmissione diretta delle macroforme e delle microforme schisosinostotiche da un genitore a un figlio, per cui può essere affacciata l'ipotesi di una trasmissione dominante o, quanto meno, si può pensare che si tratti di un meccanismo irregolare di dominanza.

Un problema aperto è quello di attribuire un preciso significato alle microforme della malattia, se cioè esse siano prodotte da una omozigotia a scarsa espressione, o da un'eterozigotia.

Dal punto di vista della genesi formale, può tornare utile il ricordo delle ricerche sperimentali di Ingalls e collab., le quali hanno dimostrato l'esistenza di un periodo critico corrispondente a determinati giorni della gravidanza della femmina di topolino bianco, nei quali con l'anossia si possono provocare delle malformazioni embrioniche scheletriche analoghe a quelle che ci interessano, e non all'infuori di tale periodo critico. Anche a proposito della malattia di cui trattiamo è pensabile che la *noxa* endogena localizzi la sua azione in un periodo critico della vita

embrionaria che potrebbe verificarsi nel cosiddetto « periodo teratogenetico terminale » il quale corrisponderebbe, secondo Kernmauer, alla metà della terza settimana della vita embrionale.

L'esistenza di una malattia ereditaria che può causare la sindrome di Klippel-Feil non deve nascondere l'esistenza di casi in cui la sindrome appare isolata nel contesto di un albero genealogico, per cui non è dato rintracciare delle altre forme complete o parziali nel parentado.

L'indubbia presenza di questi casi richiama anzitutto la possibilità che la sindrome venga in altro modo generata, cioè sia frutto di fattori che, genericamente, si possono chiamare ambientali. È ancora l'embriologia sperimentale che suggerisce di considerare questa eziologia; specialmente le esperienze di Ingalls, sugli embrioni di topo in gravidanza sottoposti ad anossia, dimostrano in modo eloquente che determinate condizioni paratipiche possono arrestare il normale accrescimento dell'embrione provocandovi malformazioni caratteristiche fra cui quelle dello scheletro assiale. Si noti che la caratteristica concerne il risultato, cioè il sistema colpito, e non l'agente nocivo, perchè le esperienze di Herrmann e di altri dimostrano che il medesimo effetto può essere conseguito con agenti molto diversi, fisici, chimici, microbiologici, i quali possono riuscire teratogeni o perchè sono essenziali all'organismo e vengono a questo sottratti, oppure perchè forniti in dose nociva (caldo, freddo, forze centrifughe, selenio, anossia, insulina, cortisone, sulfonamidi, riboflavina, acido folico, acido pantotenico, tripan-blu, colchico, iprite).

Significato analogo rivestono le più recenti esperienze teratogenetiche di Degenhardt e Kladetzky sul coniglio.

A proposito delle ricerche di Ingalls e collab. è interessante osservare come il medesimo insulto portato sulla femmina di topo gravida, e cioè l'anossia, provochi una diversa malformazione embrionica dello scheletro assiale a seconda del giorno dell'intervento e precisamente l'anencefalia al nono giorno di gravidanza, l'emispondilo e le coste fuse al nono e decimo giorno, la palatoschisi al quindicesimo giorno. Con ciò si dimostra la possibilità di una sostanziale unità eziologica e nosologica di queste diverse malformazioni congenite, provocate in questo caso da un agente

esterno. D'altra parte anche Ingalls riconosce la parte che i fattori genetici di specie e di razza dimostrano di sostenere nel risultato dei suoi esperimenti.

Alle causalità esterne, di ordine biochimico, altre se ne possono affiancare di significato più complesso, come le malattie della madre che interessano l'embrione (analogamente ai casi di anencefalia da virusi materne descritti da De Santis), e le incompatibilità gruppo-specifiche materno-fetali (Kratkova e Rokos), ecc. Perciò nei casi sporadici si è in dovere di esaminare la possibilità di una patogenesi di acquisizione, cioè relativa all'intervento di una *noxa* condizionale durante la vita endouterina dell'embrione.

In realtà, molto spesso, nella letteratura della sindrome, viene affacciata l'ipotesi che essa sia dovuta ad una causa esterna ma, per lo più, viene riportata all'intervento di un trauma durante la gravidanza, o ad un trauma nella vita indipendente. Si tratta di una versione piuttosto grossolana, forse suggerita dai genitori degli ammalati i quali tendono a giustificare in questo modo, per quanto è possibile, le malformazioni dei figli.

Anche oggi la causalità esterna ha motivo

di essere ipotizzata, ma sulla base di meccanismi più qualificati e probabili e sempre tenendo conto del fatto fondamentale che la sindrome di Klippel-Feil corrisponde ad una malformazione congenita.

Qualunque sia il meccanismo paratipico capace di produrre una sindrome di Klippel-Feil sporadica, il caso risultante viene ad assumere il significato di « fenocopia » della sindrome prodotta dalla teratosi schisosinostotica assiale ereditaria.

Affermata la possibilità di un meccanismo causale esogeno, accenniamo nuovamente al fatto che anche questo meccanismo può trovare condizioni favorevoli in un terreno ereditariamente predisposto. Inoltre facciamo rilevare come, nella categoria dei casi sporadici, possano facilmente nascondersi dei casi ereditari che, per circostanze diverse, non hanno potuto rivelarsi come tali: ricerca genealogica non praticata o non praticabile, o solo parzialmente praticabile, oscillazione di penetranza del genotipo morboso, malformazione congenita letale, ecc.

Noi stessi, in due casi della nostra casistica, ci siamo trovati di fronte all'impossibilità di una soddisfacente ricerca familiare.

Riassunto

La sindrome di Klippel-Feil viene studiata dal punto di vista genetico sulla base: 1) delle ricerche sperimentali di embriologia e genetica; 2) dei casi finora pubblicati; 3) di 5 nuovi casi che vengono descritti dagli AA.

L'embriologia, la patologia e la genetica sperimentale dimostrano la solidarietà del sistema assiale cranio-vertebrale nel meccanismo embriogenetico, nella fenogenesi, nelle malformazioni, ecc.

La casistica della sindrome di Klippel-Feil finora pubblicata dimostra che per lo più la malformazione congenita non è localizzata al tratto cervicale, ma si estende ad altri segmenti cranio-vertebrali con espressioni diverse, ma prevalentemente con schisi e con sinostosi che si possono interpretare come arresti di sviluppo embrionario.

In 45 dei casi finora pubblicati (i quali vengono accuratamente riassunti) e in 3 dei 5 nuovi casi descritti dagli AA. nell'ambito fa-

miliare dei portatori della sindrome vengono segnalate delle malformazioni congenite che si possono interpretare come macroforme o microforme malformative congenite assiali, dalla classica sindrome di Klippel-Feil fino alla schisi vertebrale occulta.

Anche i reperti gemellari di Schwarze (gemelli DZ), di Bauwens (gemelli MZ) e di Gedda e Iannaccone (gemelli DZ) depongono nel senso di una possibile genesi ereditaria della sindrome.

Sulla base di queste osservazioni gli AA. ritengono che in una notevole percentuale dei casi la sindrome di Klippel-Feil sia prodotta da una malattia ereditaria alla quale viene attribuito il nome di *schisosinostosi assiale congenita familiare*.

Non si esclude che la sindrome possa anche essere il risultato dei fattori ambientali, nel quale caso viene ad assumere il significato di fenocopia.

Bibliografia

A) *Catalogo della bibliografia riguardante la sindrome di Klippel-Feil*

1. ALLEN W. E. jr.: Klippel-Feil malformation: report of a case in an adult. *Radiology* 44:79 (1945).
2. ANNOVAZZI G.: Un caso di anomalia congenita della colonna cervicale (Sindrome di Klippel e Feil). *Arch. di Ortop.* 1:69 (1923).
3. AVERY L. W. and RENTFRO C. C.: The Klippel-Feil syndrome. *Arch. Neurol. & Psychiat.* 36:1068 (1936).
4. BALLI R.: Semeiotica e diagnostica röntgen. I vol. Ed. A. Wassermann, Milano, 1943.
5. BAR P.: Nouveau-né présentant une singulière malformation de la colonne vertébrale (Télescopage vertébrale). *Bull. Soc. d'Obstétr.* 6:425 (1903).
6. — Un nouveau cas de télescopage. *Bull. Soc. d'Obstétr.*, 19 Mai 1904.
7. BARUCH R.: Kongenitale Halswirbelsynostose (Klippel-Feilsches Syndrom) mit spastischer Tetraplegie. *Ztsch. Neurol. u. Psychiat.* 139:462 (1932).
8. BASSOE P.: The Klippel-Feil syndrome. *Internat. Clin.* 4:189 (1931).
9. BAUMAN G. I.: Absence of the cervical spine; Klippel-Feil syndrome. *J.A.M.A.* 98:129 (1932).
10. BAUWENS L. M.: Misvorming bij een eenëuge tweeling. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* 98:3304 (1954).
11. BERTOLOTI M.: Le anomalie congenite del rachide cervicale. *La Chir. Org. Movim.* 4:395 (1920).
12. — Gli uomini senza collo (Aplasia e fusione del rachide cervicale con spina bifida). *Min. Med.* 41 (I): 481 (1950).
13. BIANCALANA L.: Sulla sindrome di Klippel-Feil. *Ann. Ital. Chir.* 10:129 (1931).
14. BILLET H.: Syndrome de Klippel-Feil. *J. Sc. Méd. Lille* 47:441 (1929).
15. BIZARRO A. H.: Brevicollis. *Lancet* 235:828 (1938).
16. BLOCH H. H.: Case report: Klippel-Feil syndrome. *South African Med. J.* 28:511 (1954).
17. BOCCHI L.: Osservazioni anatomiche e cliniche sulla sindrome di Klippel-Feil. *La Chir. Org. Movim.* 22:495 (1936).
18. BÖHM M.: Angeborener ossärer Schiefhals. *Ztbl. f. Chir.* 58:2019 (1931).
19. BONOLA A.: Criteri di terapia chirurgica nella sindrome di Klippel-Feil. *Boll. Soc. Medico-Chirurgica di Modena*, agosto 1954.
20. BRAILSFORD J. F.: *The Radiology of Bones and Joints*. Churchill, London, 1948.
21. BRINDEAU et JACQUET: Deux observations de cous courts. *Bull. Soc. de Péd. de Paris* 29:266 (1932).
22. BUCY P. C. and RITCHEY H.: Klippel-Feil syndrome associated with compression of spinal cord by extradural hemangiolipoma. *J. Neurosurg.* 4:476 (1947).
23. CANIGIANI T.: Zur Diagnose und Differentialdiagnose der Klippel-Feilschen Halswirbelsäulenomalie. *Fortschr. Röntgenstr.* 54:296 (1936).
24. CASSONE F.: Sulle malformazioni congenite del rachide. *Friuli Medico* 9:249 (1954).
25. CAVE A. J. E.: Two cases of congenital deformity of cervical vertebrae. *J. Anat.* 65:170 (1930-31).
26. CHALLIOL V.: Sintomatologia neurologica nella sindrome di Klippel-Feil. *Il Baglivi* 4:177 (1938).
27. CHALNOT, BRIQUEL et LECOANET: Sur une malade présentant un syndrome de Klippel-Feil. *Rev. Méd. Nancy* 66:712 (1938).
28. CLARKE J. J.: Congenital deformity of cervical spine. *Lancet* 11:1350 (1906).
29. CLEMMESSEN V.: Congenital cervical synostosis (Klippel-Feil's syndrome). *Acta Radiol.* 17:480 (1936).
30. COMBY J.: Le syndrome de Klippel-Feil (revue générale). *Arch. de Méd. des Enfants* 38:37 (1935).
31. COSTA A.: Sindrome di Klippel-Feil (tipo III). *Fol. Anat. Univ. Coimbra* 13:1 (1938).
32. CROCELLÀ A.: La sindrome di Klippel-Feil (rivista). *Nuntius Radiologicus* 19:411 (1953).
33. CROUZON O. et LIEGE R.: Constitution anatomique de la colonne vertébrale dans la syndrome de Klippel-Feil. *Bull. Soc. de Méd. des Hôp. de Paris* 44:917 (1928).
34. DE BEAUJEU J. A. et BLOCH F.: Un cas de syndrome de Klippel-Feil. *Acta Radiol.* 12:140 (1931).
35. DELFOSSE et SMEESTERS: Deux cas de syndrome de Klippel-Feil. *Le Scalpel* 77:17 (1924).
36. DELLEPIANE G.: Neonati senza collo. La sindrome di Klippel-Feil considerata dal punto di vista ostetrico. *Clin. Ostetr.* 29:297 (1927).
37. DE LUCCHI G.: *Eredità ed Ortopedia*. Cappelli Ed., Bologna, 1942.
38. DEMELER W.: Ueber familiäre Missbildungen der Wirbelsäule. *Inaug. Diss., Münster*, 1933.
39. DIAMOND-BERGER L., PETRIGNANI R. et LIFCHITZ.: Contribution à l'étude des malformations du rachis cervical. *Presse Méd.* 38:833 (1930).
40. DIVRY P. et LECOMTE: Volumineux cholestéatome du cervelet chez un sujet atteint de maladie de Klippel-Feil. *J. belge de neurol. et psychiatr.* 36:343 (1936).
41. DREYFUS J. R.: Die drei Formen des Klippel-Feilschen Syndroms; ihre Abgrenzung und nervösen Begleitsymptome. *Ztschr. f. Kinderh.* 58:739 (1937).
42. DUBREUIL-CHAMBARDEL L.: Les hommes sans cou (Le syndrome de Klippel-Feil). *Presse Méd.* 29:353 (1921).
43. DUCLOS M. H.: Soudure congénitale de deux vertèbres cervicales. *Bull. Soc. Electroradiol. Méd. France* 26:165 (1938).
44. DUCROQUET, MACÉ et GROLEAU: Syndrome de Klippel-Feil. *Ann. de Anat. Path.* p. 1227 (1933).
45. DUNDON S.: Congenital body malformations: Klippel-Feil syndrome; report of 2 cases. *J.M.A. Eire* 26:44 (1950).
46. DU ZOIT F.: A case of congenital elevation of scapula (Sprengel's deformity) with defect of cervical spine associated with syringomyelia. *Brain* 54:421 (1931).
47. EBERMAIER C.: Ueber ein seltenes Klinisches Symptom bei Blockwirbelbildung in der Halswirbelsäule. *Röntgenpraxis* 10:667 (1938).
48. — Zur Frage der sozialversicherungsrechtlichen der Klippel-Feilschen Erkrankung. *Röntgenpraxis* 11:327 (1939).
49. EISENBUD L., BROOKS H. and BUSCH S.: Klippel-Feil syndrome with multiple cysts of jaw-bones. *Oral Surg.* 5:659 (1952).
50. ELWSON S.: Ein Fall mit « Klippel-Feils Syndrom ». *Acta Chir. Scandin.* 67:326 (1930).

51. EMBDEN H.: Ueber einen Fall von angeborenen Kurzhals mit Tumor der hinteren Schädelgrube. *Dtsch. Ztschr. Nerven.* 96:308 (1927).
52. ERSKINE C. A.: An analysis of Klippel-Feil syndrome. *Arch. Path.* 41:269 (1946).
53. ESAU P.: Hydrencephalocele occipitalis, Spina bifida mit koordinierten Wirbelmissbildungen. *Arch. f. Klin. Chir.* 171:445 (1932).
54. FAGGIANA F. e TOMISELLI M.: Il quadro radiologico della sindrome di Klippel e Feil. *Riv. di Ortop. e Traumatol.* 16:81 (1948).
55. FEIL A.: L'absence et la diminution des vertèbres cervicales (étude clinique et pathogénique). Le syndrome de la réduction numérique cervicale. Thèse pour le doctorat en Médecine. Libr. Littéraire et Médicale, Paris, 1919.
56. — Sur la localisation du spina bifida dans la région cervicale. *Progrès Méd.* 35:510 (1920).
57. — Spina bifida et anomalies vertébrales. *Progrès Méd.* 36:256 (1921).
58. — Les malformations congénitales du rachis cervical (vue d'ensemble anatomique et clinique). *Progrès Méd.* 36:301 (1921).
59. — Un nouveau cas d'homme sans cou. *Bull. et Mém. Soc. Anat. de Paris* 94:288 (1924).
60. — Deux nouveaux cas d'hommes sans cou. *Bull. et Mém. Soc. Anat. de Paris* 94:472 (1924).
61. FEIL A. et MINOT: Une nouvelle observation d'homme sans cou. *Progrès Méd.* 40:53 (1925).
62. FEIL A., LEBLEU A. et FISCHER H.: Contribution à l'étude anatomique des hommes sans cou (syndrome de Klippel-Feil). *Rev. d'Orthop.* 19:531 (1932).
63. FEIL A. et PERRET: Un nouveau cas d'anomalie cervicale, les hommes sans cou. *La Sem. des Hôp.* 3:408 (1926).
64. FEIL A., ROLAND J. et VANBOKSTAELE: Les hommes sans cou: considération sur la réduction numérique et le tassement des vertèbres cervicales. *Rev. d'Orthop.* 11:281 (1924).
65. FELLER A. und STERNBERG H.: Zur Kenntnis der Fehlbildungen der Wirbelsäule; die anatomischen Grundlagen des Kurzhalses (Klippel-Feilschen Syndroms). *Virchows Arch. f. path. Anat.* 285:112 (1932).
66. FOGGIE W. E.: A case of congenital short neck showing the Klippel-Feil syndrome. *Edinburgh M. J.* 42:421 (1935).
67. FORTINA A. e MASERA N.: La sindrome di Klippel-Feil. *Biologica Latina* 1:149 (1948).
68. FOSSATI S.: Un caso di sindrome di Klippel-Feil. *Rass. Ostetr. e Ginecol.* 49:432 (1940).
69. FRANQUET R.: Thérapeutique d'une paraplégie chez un enfant atteint de syndrome de Klippel-Feil. *Bull. et Mém. Soc. de Méd. des Hôp. de Paris* 53:1054 (1937).
70. FURST W. and OSTRUM H. W.: Platybasia, Klippel-Feil syndrome and Sprengel's deformity. *Amer. J. Roentgenol.* 47:588 (1942).
71. GAULEJAC et ROBERT: Un cas de syndrome de Klippel-Feil. *Union Méd. Nord-Est* 59:81 (1936).
72. GIANNELLI L.: Sopra cinque casi di fusione della 2^a e 3^a vertebra cervicale senza contemporanea unione atlo-occipitale. *Monit. Zool. Ital.* 43:308 (1932).
73. GIENAPP R.: Zur Erbbiologie der Klippel-Feilschen Krankheit. *Nervenarzt* 21:74 (1950).
74. GILMOUR J. R.: Essential identity of Klippel-Feil syndrome and iniencephaly. *J. Path. & Bact.* 53:117 (1941).
75. GIRAUD P. et HUGUET: Syndrome de Klippel-Feil. *Bull. Soc. de Pédiatr. de Paris* 33:186 (1935).
76. GIUNTINI L.: Studio anatomo-clinico della fusione C₂-C₃ e dei suoi rapporti col torcicollo congenito. *La Chir. Org. Movim.* 24:519 (1938).
77. GLADSTONE R. J. and WAKELEY C. P. G.: Variation of occipito-atlantal joint in relation to metameric structure of cervico-vertebral region. *J. Anat.* 39:195 (1925).
78. GONZALES ULLOA M. and GONDA T. F.: Klippel-Feil syndrome; review of literature and report of case. *Plast. & Reconstruct. Surg.* 4:109 (1949).
79. GRASSO A. R.: Syndrome de Klippel-Feil (estudio anatómo-clínico y radiológico). *Arch. urug. de med., cir. y especialid.* 26:460 (1945).
80. GREENBERG L.: Absence of the cervical spine; Klippel-Feil syndrome. *J. Bone & Joint Surg.* 15:444 (1933).
81. GREIG D. M.: Congenital high scapula, with which is included a consideration of brevicollis. *Edinburgh M. J.* 31:22 (1924).
82. GRÜNWALD K.: Ueber drei Fälle von Klippel-Feilschen Syndrom. *Dtsch. Ztschr. Nerven.* 141:113 (1936).
83. GUERIN J.: Sur un cas de syndrome de Klippel-Feil avec maladie cutanée de Recklinghausen et hémiplegie congénitale. Thèse pour le doctorat en Médecine. Libr. Le François, Paris, 1939.
84. GUILLAIN G. et MOLLARET P.: Syndrome de Klippel-Feil avec quadriplégies spasmodiques: variété étiologique particulière de l'hémiplégie spinal ascendante chronique. *Rev. Neurol.* 38:436 (1931).
85. GUIROY A. J. y NOLTING D. E.: Una observacion de sindrome de cuello corto. *Bol. Soc. Obst. Gin. Buenos Aires* 13:125 (1934).
86. HADLEY H. G.: Klippel-Feil syndrome. *Virginia M. Monthly* 67:421 (1940).
87. HADLEY L. A.: Roentgenographic studies of the cervical spine. *Amer. J. Roentgenol.* 52:173 (1944).
88. HAEBEL E.: Zur Kenntnis der Klippel-Feilschen Krankheit. *Verh. Dtsch. Orthop. Ges.* 20:399 (1925).
89. HANGARTER W. und DIEKER W.: Die Erbgenese des Klippel-Feilschen Syndroms (Zugleich eine grundsätzliche Untersuchung und Darstellung zur Frage der erblichen Veranlagung bei einer körperlichen Missbildung). *Ztschr. menschl. Vererb.-u. Konstit. lehre* 21:236 (1938).
90. HEIDECCKER H.: Klippel-Feilschen Krankheitsbild. *Beitr. z. klin. Chir.* 144:303 (1928).
91. HELLNER H.: Wirbelsynostosen. *Arch. orthop. u. Unfallchir.* 44:1 (1949).
92. HESS THAYSEN Th. E.: Et Zilfaelde af Dystrofia brevicollis congenita. *Hospitalstidende* 77:998 (1934).
93. HUDSON J. B.: Anomaly of the cervical and upper dorsal vertebrae (Klippel-Feil syndrome); report of 2 cases. *Amer. J. Roentgenol.* 50:57 (1943).
94. INGELRANS P.: Syndrome de Klippel-Feil chez un enfant de quatorze ans: «un homme sans cou». *Rev. d'Orthop.* 13:333 (1926).
95. — Mal de Pott cervical ancien simulant un syndrome de Klippel-Feil chez un enfant. *Arch. Fr.-Belg. Chir.* 30:510 (1927).
96. INGELRANS P. et PIQUET J.: Syndrome de Klippel-Feil accompagné de malformations multiples. *Rev. d'Orthop.* 15:297 (1928).
97. JARCHO S. and LEVIN P.: Hereditary malformation of the vertebral bodies. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 62:216 (1938).

98. KALLIUS H. U.: Die Missbildungen der Halswirbelsäule, insbesondere über das sogenannte Klippel-Feilsche Syndrom. *Arch. orthop. u. Unfallchir.* 29:440 (1930).
99. KIRSCH J.: Les éléments radiologiques du syndrome de Klippel-Feil. *J. de Radiol. et d'Électrol.* 31:624 (1950).
100. KIRSCH et JABINET: A propos de six nouveaux cas de syndrome de Klippel-Feil. *Paris Méd.* 40:219 (1950).
101. KLIPPEL M. et FEIL A.: Anomalie de la colonne vertébrale par absence des vertèbres cervicales; cage thoracique remontant jusqu'à la base du crâne. *Bull. et Mém. Soc. Anat. de Paris* 82:185 (1912).
102. — Un cas d'absence des vertèbres cervicales; cage thoracique remontant jusqu'à la base du crâne. *Bull. et Mém. Soc. d'Anthropol. de Paris* p. 101 (1912).
103. — Un cas d'absence des vertèbres cervicales avec cage thoracique remontant jusqu'à la base du crâne (cage thoracique cervicale). *Nouvelle Iconogr. de la Salpêtrière* 25:223 (1912).
104. KON J.: Przypadek wrodzonej krótkiej szyi. (zespół Klippel-Feila). *Pediatr. polska* 15:37 (1935).
105. KOPITS E.: Klippel-Feil Deformität. Demonstration eines halslosen Kindes. *Verhandl. ungar. ärztl. Gesellsch.* 2:1113 (1930).
106. KRATKOVA E., ROKOS J.: Klippel-Feiluv syndrom pri inkompatibilite Rh systému. *Pediatr. Listy* 5:352 (1950).
107. LAIGNEL-LAVASTINE et MIGET A.: Syndrome de Klippel-Feil. Thorax cervical et hypertrophie des apophyses transverses (avec présentation du malade). *Rev. Neurol.* 1:782 (1930).
108. LANCE: Syndrome de Klippel-Feil (brièvement congénitale du cou). *Bull. Soc. de Pédiat. de Paris* 31:133 (1933).
109. LANDIVAR A. F. y LEONI IPARRAGUIRRE C. A.: Síndrome de Klippel-Feil. *Bol. y trab. Soc. cir. Buenos Aires* 20:548 (1936).
110. LANTUÉJOL P., LÉBOUCHARD R., CERNÈS M. et TROPÉ J.: Étude radiologique du squelette axial des téréatocéphales (Rapports de cette monstruosité avec le syndrome de Klippel-Feil). *J. de Radiol. et d'Électrol.* 31:326 (1950).
111. LAROCHE G. et KLOTZ B.: Un cas de syndrome de Klippel-Feil avec quadriplégie spasmodique. *Rev. Neurol.* 2:47 (1933).
112. LASCANO J. G. y VALENZUELA J. R.: Rara malformación cardíaca en un recién nacido con síndrome de cuello corto. *Prensa Méd. Argent.* 21:1847 (1934).
113. LATTO D.: Case of Klippel-Feil syndrome. *Brit. Med. J.* 1:669 (1942).
114. LAURA' L.: Síndrome di Klippel-Feil associata ad emispondilia dorsale e ad alterazioni del sistema nervoso. *Il Pisani* 61:215 (1941).
115. LAVELLE J.: Congenital malformation of the cervical spine; the Klippel-Feil syndrome. *Brit. J. Radiol.* 12:96 (1939).
116. LEMMERZ A. H.: Beitrag zur Klinik und Röntgenbild des Klippel-Feilschen Syndroms. *Med. Welt* 12:339 (1938).
117. LENK R.: Zur Differentialdiagnose zwischen der angeborenen und der erworbenen Synostose der Halswirbel. *Röntgenpraxis* 7:250 (1935).
118. LEONE A.: Su di un caso di malattia di Klippel-Feil. *Med. Inf.* 7:137 (1936).
119. LEREBoullet P., BERNARD J. et VILLEY R.: Syndrome de Klippel-Feil avec maladie cutanée de Recklinghausen et hémiplegie congénitale; étude tomographique de la colonne cervicale. *Bull. Soc. de Pédiat. de Paris* 36:370 (1938).
120. LUCCA E.: Contributo clinico allo studio della sindrome di Klippel-Feil con torace cervicale. *Boll. e Mem. Soc. Piem. Chir.* 5:1095 (1935).
121. LUFTMAN I. I. and WEINTRAUB S.: Klippel-Feil syndrome in a full-term stillborn infant. *New York J. Med.* 51:2035 (1951).
122. MACKENZIE S.: Klippel-Feil syndrome. *Brit. J. Child. Dis.* 40:10 (1943).
123. — Klippel-Feil syndrome. *Proc. Roy. Soc. Med.* 31:1162 (1938).
124. MARTIN B. C. and TRAUBE J. C.: Klippel-Feil syndrome with associated deformities; 3 cases. *Plast. & Reconstruct. Surg.* 9:59 (1952).
125. MARTISCHNIG E. und SCHMUTTERMEIER E.: Zur Frage der Erbgenese des Klippel-Feilschen Syndroms. *Wiener klin. Wschr.* 64:722 (1952).
126. MATTIROLLO G. e BERTOLOTTI M.: Sopra una malformazione rara dell'estremo cefalico della colonna vertebrale. *Giorn. R. Acc. Med. Torino* 26:3 (1920).
127. MAU C.: Das angeborene Fehlen des Halses nebst über die Aetiologie des angeborenen Schulterblattthochstandes und der angeborenen Schulterlähmung. *Ztschr. orthop. Chir.* 43:608 (1924).
128. MEISENBACH R. O.: Absence of cervical spine. *Amer. J. Orthop. Surg.* 10:674 (1912-13).
129. MERIO P. und RISAK E.: Klippel-Feilsches Syndrom, basiläre Impression und endokrine Erkrankungen. *Ztschr. klin. Med.* 126:455 (1934).
130. MEYER A. W.: Fusion of three cervical vertebrae. *Anat. Rec.* 9:500 (1913).
131. MIRANDA G.: La sindrome di Klippel-Feil. *Boll. Accad. Lanciaiana, Roma* 6:74 (1933).
132. MITCHELL H. S.: The Klippel-Feil syndrome (congenital webbed neck). *Arch. Dis. Childhood* 9:213 (1934).
133. MITCHELL H. S. and CUSHING H. B.: Klippel-Feil syndrome or webbed neck. *Amer. J. Dis. Childr.* 49:1094 (1935).
134. MOSBERG W. H.: Malformation of cervical spine. *Med. Bull. European Command* 2:1 (1947).
135. — The Klippel-Feil syndrome. Etiology and neurologic signs. *J. Nerv. and Mental Dis.* 117: n. 6 (1953). (estratto).
136. MOUCHET A. et ROEDERER C.: Un cas de syndrome de Klippel-Feil avec grosses anomalies vertebrales. *Bull. Soc. de Pédiat. de Paris* 27:101 (1929).
137. MOUGIN C.: Les complications neurologiques du syndrome de Klippel-Feil. *Thèse de Paris*, 1932.
138. MUNOYERRO A. J. A.: Un caso interesante, en una nina, de enfermedad de Klippel-Feil. *Actualidad Medica* 18:338 (1942).
139. MUNOYERRO A. J. A. y AGRASOT E.: Dos casos de síndrome de Klippel-Feil. *Rev. Españ. Pediat.* 1:696 (1945).
140. NERY O.: Síndrome de Klippel-Feil e compressão medular. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 6:254 (1948).
141. NIELSEN H.: Dystrofia brevicollis congenita. *Hospitaltidende* 77:409 (1934).
142. NILSSONNE H.: Klippel-Feils syndrom i belysning av tvenne fall. *Hygiea* 88:849 (1926).
143. NOBLE T. P. and FRAWLEY J. M.: Klippel-Feil syndrome. *Ann. Surg.* 82:728 (1925).

144. NOICA et BAGDASAR: Lesion tuberculeuses de la colonne cervicale simulant la syndrome de Klippel-Feil. *Rev. Neurol.* 34:529 (1927).
145. NUOLI U.: Anatomia radiologica e clinica delle alterazioni di sviluppo della colonna vertebrale. Studio Edit. Ist. Univ., Roma, 1945.
146. ODÉN O.: Three cases of anomaly of the bodies of the vertebrae in the cervical region. *Acta Radiol.* 15:69 (1934).
147. OPPENHEIMER A. and TURNER E. L.: Discogenetic cervical spine with segmental neuritis. *Amer. J. Roentgenol.* 37:484 (1937).
148. OVERTON L. M. and GHORMLEY R. K.: Congenital fusion of the spine. *J. Bone & Joint Surg.* 16:929 (1934).
149. PAGE C. M.: Case of congenital deformity of dorsal and cervical vertebrae. *Proc. Roy. Soc. Med.* 17:34 (1923).
150. PAOLONE C. J.: Klippel-Feil syndrome; 2 cases occurring in the family. *Med. Woman J.* 45:97 (1938).
151. PAOLONE C. J. and CONSTABLE K.: Presentation of an infant with the Klippel-Feil syndrome (anomaly of the cervical portion of the spine). *Amer. J. Dis. Childr.* 53:254 (1937).
152. PARTSCH F.: Beitrag zum Krankheitsbild der kongenitalen Halswirbelsynostose (Kurz Hals). *Arch. orthop. u. Unfallchir.* 24:199 (1926).
153. — Kongenitale Halswirbelsynostose mit Spina bifida cervicalis. *Munch. med. Wschr.* 73:42 (1926).
154. PEREZ M. L.: Syndrome de cuello corto. *Bol. Soc. Obst. Gin. Buenos Aires* 13:180 (1934).
155. PEREZ M. L. y ABDALA J. R.: Telescopage vertebral. *Arch. Argent. Pediatr.* 5:736 (1934).
156. PERRIER H.: Syndrome de Klippel-Feil. *Rev. Méd. Suisse Rom.* 46:829 (1926).
157. PERROT A. et BABAIANTZ L.: Quelques considérations sur le syndrome de Klippel-Feil (les hommes sans cou). *J. de Radiol. et d'Électrol.* 17:670 (1933).
158. PERUSSIA F.: Contributo allo studio radiologico delle anomalie congenite del rachide. *La Chir. Org. Movim.* 10:614 (1926).
159. PETER A. L.: Oxycephaly associated with Klippel-Feil syndrome and other skeletal defects. *Amer. J. Orthop.* 29:685 (1946).
160. PETRAN V.: Syndrome Klippel-Feil. *Cas. Lék. Cesk.* 76:1597 (1937).
161. PLATAREANU V. M., DUMITRIU C., VASILESCU: Consideratiuni asupra Syndromului Klippel-Feil. *Spitalul* 55:106 (1935).
162. POMMÉ B., BUFFÉ P. et RAYMOND P.: Deux cas de syndrome de Klippel-Feil. *Lyon Méd.* 156:626 (1935).
163. PRITCHARD E.: Congenital malformation of the neck (Klippel-Feil's disease or web-neck). *Proc. Roy. Soc. Med.* 27:1007 (1934).
164. — Congenital short neck. *Brit. J. Child. Dis.* 28:215 (1931).
165. PUGH P. D. G.: The Klippel-Feil syndrome. *J. Roy. Nav. M. Serv.* 36:269 (1950).
166. PYTEL A. und SCHAJEWITSCH S. S.: Beitrag zur Frage der Klippel-Feilschen Krankheit. *Röntgenpraxis* 1:864 (1929).
167. RAUTUREAU M.: Sur un cas de syndrome de Klippel-Feil. *Rev. d'Orthop.* 33:57 (1947).
168. REBIERRE P.: Un homme sans cou avec syndrome hétérolatéral du XII droit et de X, XI et C 4 gauches. *Presse Méd.* 31:452 (1923).
169. RECHTMAN A. M. and HORWITZ M. T.: Congenital synostosis of the cervico-thoracic vertebrae; the Klippel-Feil syndrome. *Amer. J. Roentgenol.* 43:66 (1940).
170. REIF F.: Ein Beitrag zur Frage der Genese bei Blockbildung der Wirbelsäule. *München. med. Wschr.* 86:1729 (1939).
171. RINVIK R.: A case of Klippel-Feil syndrome (congenital synostosis of the cervical vertebrae). *Acta Paediatr.* 31:417 (1944).
172. ROCHER H. L. et ROUDIL G.: Sur un cas de syndrome de Klippel-Feil. *Bordeaux Chir.* 4:441 (1933).
173. ROEDERER C.: Un cas de faux syndrome de Klippel-Feil. *Bull. Soc. de Pédiatr. de Paris* 31:255 (1933).
174. ROGER H., ARNAUD M. et AUDIER M.: Les manifestations nerveuses du syndrome de Klippel-Feil. *Marseille Méd.* 71:233 (1934).
175. ROGER H. et ASTIER A.: Syndrome de Klippel-Feil et rhumatisme vertébral. *Marseille Medical* 60:1364 (1923).
176. SCHAPIRA C.: Su alcune forme rare di malformazioni congenite del rachide (sinostosi vertebrali; cifosi congenite). *La Chir. Org. Movim.* 22:39 (1936).
177. SCHMORL G. und JUNGHANS H.: Die gesunde und die kranke Wirbelsäule im Röntgenbild und Klinik. G. Thieme, Stuttgart, 1953; pagg. 66-67.
178. SCHWARZE K.: Zur Frage des Klippel-Feilschen Fehlers der Wirbelsäule. *Arch. orthop. u. Unfallchir.* 41:47 (1942).
179. SCHWARZWELLER F.: Der angeborene Schulterblatthochstand und seine Beziehungen zu den Missbildungen der Wirbelsäule (Eine erbbiologische Untersuchung über die Entstehung des angeborenen Schulterblatthochstandes). *Ztschr., menschl. Vererb.-u. Konstit.lehre* 20:350 (1937).
180. SCRIBA K. und GMELIN L.: Ueber das Klippel-Feilsche Syndrom und den angeborenen Schulterblatthochstand (Sprengelsche Deformität). *Frankfurt. Ztschr. f. Path.* 50:376 (1937).
181. SHOUL M. I. and RITVO M.: Clinical and roentgenological manifestations of the Klippel-Feil syndrome. *Amer. J. Roentgenol.* 68:369 (1952).
182. SICARD J. A. et LERMOYER J.: Formes frustes, évolutive familiale du syndrome de Klippel-Feil. *Rev. Neurol.* 30:71 (1923).
183. SIWON P.: Eine seltene Anomalie der Halswirbelsäule (Klippel-Feil). *Ztbl. Chir.* 54:3247 (1927).
184. SLEMENSON R.: Syndrome de Klippel-Feil; sinostosis congénita de la porcion cervical de la columna vertebral. *Prensa Méd. Argent.* 23:2658 (1936).
185. SORREL E., LE GRAND-LAMBLING et CHAUVIRÉ: Syndrome de Klippel-Feil. *Bull. Soc. de Pédiatr. de Paris* 32:177 (1934).
186. STECHELE U.: Ueber das Klippel-Feil'sche Syndrom. Kasuistischer Beitrag. *Mschr. Kinderh.* 79:406 (1939).
187. TALLERMAN K. H.: Klippel-Feil syndrome. *Proc. Roy. Soc. Med.* 31:1162 (1938).
188. TERZI M. e ANEDDA L.: Considerazioni sulla malattia di Klippel-Feil. *Radiologia* 8:309 (1952).
189. THEILER K.: Beitrag zur Analyse von Wirbelkörperfehlbildungen: Experimente, Genetik und Entwicklung. *Ztschr. menschl. Vererb.-u. Konstit.lehre* 31:271 (1953).
190. THOMSON J.: Case of Klippel-Feil syndrome. *Arch. Dis. Childhood* 12:127 (1937).

191. TINELLI G.: Syndrome di Klippel-Feil con risentimento tardivo midollare. *Nuntius Radiologicus* 10:317 (1942).
192. TRIAL R. et MORIN P.: Un cas de syndrome de Klippel-Feil avec apophyse épineuse géante. *J. de Radiol. et d'Électrol.* 25:138 (1942-43).
193. TURNER E. L. and OPPENHEIMER A.: A common lesion of cervical spine responsible for segmental neuritis. *Ann. Int. Med.* 10:427 (1936).
194. TURNER E. L., SHOULDERS H. S. and SCOTT L. D.: Klippel-Feil syndrome with unusual manifestations. *Amer. J. Roentgenol.* 40:43 (1938).
195. URECHIA C. I. et BUMBACESCU M.: Un cas de syndrome de Klippel-Feil. *Arch. Internat. Neurol.* 23:334 (1933).
196. VAN DER SAR A.: Hereditary multiple hemivertebrae. *Docum. Med. Geograph. et Trop.* 4:23 (1952).
197. VECCHIETTI G.: I neonati senza collo (Contributo casistico sul morbo di Klippel-Feil). *Clin. Ostetr.* 48:235 (1946).
198. WAARDENBURG P. J.: Ueber Retractio bulbi mit Begleiterscheinungen. v. Graefes Archiv für Ophthalmol. 154:96 (1953).
199. WENINGER A.: Ueber eine seltene Entwicklungsanomalie des Halses (Klippel-Feilsches Syndrom). *Arch. Gynäk.* 159:725 (1935).
200. WILDERVANCK L. S.: Een geval van aandoening van Klippel-Feil gecombineerd met abducensparalyse, retractio bulbi en doofstomheid. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* 96:2752 (1952).
201. WILLARD D. and NICHOLSON J.: Klippel-Feil syndrome. *Ann. Surg.* 90:561 (1939).
202. WILLETT A. and WALSHAM W. J.: An account on the dissection of the parts removed after death from the body of a woman the subject of congenital malformation of the spinal column, bony thorax, and left scapular arch; with remarks on the probable nature of the defects in development producing the deformities. *Med.-Chirurg. Transactions* 63:257 (1880).
203. WINTHER K., FREMMING K. H.: To Tilfaelde af Klippel-Feil's Syndrom, det ene verificeret ved Autopsi, det andet ledsaget af neurologiske Symptomes. *Hospitalstidende* 81:693 (1938).
204. WITH T.: Et Tilfaelde af Dystrofia brevicollis congenita. *Hospitalstidende* 78:556 (1935).
205. WYCIS H. T.: Lipoma of the spinal cord associated with Klippel-Feil syndrome. *J. Neurosurg.* 10:675 (1953).
206. ZEILENGOLD M.: Ueber Wirbelkoalitionen im Bereiche der Halswirbelsäule (Klippel-Feil Syndrom). *Diss. Druckerer. A. G. Gebr. Leeman, Zürich, 1937.*

B) Altri lavori citati

207. BÖÖK J. A. and RAYNER S.: A clinical and genetical study of anencephaly. *Amer. J. Human Gen.* 2:61 (1950).
208. BROCHER J. E. W.: Die Occipito-Cervical-Gegend. G. Thieme, Stuttgart, 1955.
209. BUCHMAN J.: Platyspondyly. *Arch. Surg.* 34:21 (1937).
- 209 bis. DEGENHARDT, K. H. und J. KLADETSKY.: Wirbelsäulenmissbildung und Chordaanlage, *Z. menschl. Vererb. - und Konstitutionslehre*, Bd. 33, S. 151-192 (1955).
210. DE SANTIS U.: Due osservazioni di anencefalia da virusi materne. *Arch. «De Vecchi» Anat. Patol.* 22:813 (1954).
211. DUNN H. G. and SALTER J. G.: Recurrent anencephaly. *J. Obst. Gyn. Brit. Empire* 51:524 (1944).
212. ENDERLE C.: Malformazioni ossee e sindrome striata. *Arch. gener. di neurol., psich. e psicoanalisi* 12:95 (1931).
213. FELLER A. und STERNBERG H.: Zur Kenntnis der Wirbelsäule; über Fehlbildungen der Wirbelkörper bei Spaltbildungen der Zentralnervensystems und ihre formale Genese. *Ztschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch.* 103:609 (1934).
214. FRASER F. C.: Cleft palate induced in rats by cortisone. In: *Prematurity, Congenital Malformations, and Birth Injury* (Proceed. of a Conference sponsored by Association for the aid of crippled children). J. B. Watkins Co, New York, 1953, pag. 136.
215. GARCIN R. et OECONOMOS D.: Les aspects neurologiques des malformations congénitales de la charnière cranio-rachidienne. Masson, Paris, 1953.
216. GREBE H.: Anencephalie bei einem Paarling von eineiigen Zwillingen. *Virchows Archiv* 316:116 (1949).
217. — Familienbefunde bei letalen Anomalien der Körperform. *Acta Gen. Med. et Gemell.* 2:447 (1953); 3:93 (1954).
218. HÄFFNER J.: Eineiige Zwillinge mit symmetrischer Wirbelsäulendeformität; Keilwirbel. *Acta Radiol.* 17:529 (1936).
219. HAMMER E.: Zur Aetiologie der Spaltbildungen am Neuralrohr. *Ztbl. allg. Path.* 56:289 (1933).
220. HERRMANN H.: The effect of amino acid analogues on the development of the explanted chick embryo. In: *Prematurity, Congenital Malformations, and Birth Injury* (Proceed. of a Conference sponsored by Association for the aid of crippled children). J. B. Watkins Co, New York, 1953, pag. 148.
221. INGALLS T. H.: Principles underlying experimentally induced malformations. In: *Prematurity, Congenital Malformations, and Birth Injury* (Proceed. of a Conference sponsored by Association for the aid of crippled children). J. B. Watkins Co, New York, 1953, pag. 122.
222. JOSEPHSON J. E. and WALLER K. B.: Anencephaly in identical twins. *Canad. M. Ass. J. (new ser.)* 29:34 (1933).
223. KEITH A.: *Human Embryology and Morphology*. Fifth edition. William Wood & Co., Baltimore, 1933.
224. KERNMAUER: in SCHWALBE-GRUBER: *Die Morphologie der Missbildungen des Menschen und der Tiere*. Jena, 1909, III, 2.
- 224 bis. KLEIN, D.: Manifestation familiale de cranio-rachischisis associé à d'autres malformations. *Journal de Génétique Humaine*, Vol. 4, No. 1/2, p. 108-109 (1955).
225. LUPO M.: Manifestazione di vertebra occipitale od occipitalizzazione dell'atlante? *La Chir. Org. Movim.* 6:625 (1921).
226. MALPAS P.: The incidence of human malformations

- and the significance of changes in the maternal environment in their causation. J. Obst. Gyn. Brit. Empire 44:434 (1937).
227. MARQUARDT W.: Ein Beitrag zur Frage der Vererbbarkeit schwester Wirbelsäulenmissbildungen. Arch. f. orthop. u. Unfallchir. 38:382 (1937).
228. NEUHAUSER E. B. D., WITTENBORG M. H. and DEHLINGER K.: Diastematomyelia; transfixation of the cord or cauda equina with congenital anomalies of the spine. Radiology 54:659 (1950).
229. PENROSE L. S.: Familial data on 144 cases of anencephaly, spina bifida and congenital hydrocephaly. Ann. Eugen. 13:73 (1946).
230. RAGAGLINI G.: L'emispondilo nei rapporti con la genetica. Annali Radiol. Diagn. 20:301 (1948).
231. SCHADE H.: Beitrag zur Erbllichkeit der Anencephalie. Erbarzt 7:116 (1939).
232. SUOMALAINEN E.: Hännättömyyden Periytymissuh-teista Kissalla. Novant'anni delle Leggi Mendeliane. Ist. G. Mendel, Roma, 1956.
233. TEODORI U., BORGHI A. e NERI SERNERI G. G.: Eredità e localizzazioni morbose. Pisa, Edizioni « Omnia Medica », 1955.
234. THEILER K.: Beitrag zur Analyse von Wirbelkörperfehlbildungen. Ztschr. f. Mensch. Vererb.-u. Konstit. lehre 31:271 (1953).
235. TORI G. e SALVINI L.: Sinostosi vertebrale congenita. Radioter., Radiobiol. e Fisica Medica 6:447(1951).
236. TURPIN R.: Essai sur l'étiologie des malformations. Presse Méd. 63:857 (1955).
237. WEIDENMULLER K.: Beitrag zur Frage des Erbbedingtheit der Spina bifida. Ein Fall von familiärer Spina bifida aperta. Ztschr. f. Mensch. Vererb.-u. Konstit.lehre 20:42 (1937).

Résumé

Le syndrome de Klippel-Feil est étudié du point de vue génétique sur les bases suivantes:

- 1) des recherches expérimentales d'embriologie et de génétique;
- 2) des cas publiés jusqu'à ce jour;
- 3) de cinq nouveaux cas qui sont étudiés par les Auteurs.

L'embriologie, la génétique expérimentale, et la pathologie attestent la solidarité du système axile crânio-vertébral dans le mécanisme embriogénétique, dans la phénogénèse, dans les malformations, etc.

La casistique du syndrome de Klippel-Feil publiée jusqu'à ce jour atteste que généralement la malformation congénitale n'est pas localisée à la partie cervicale; elle s'étend à d'autres segments crânio-vertébraux avec des expressions différentes, mais plus particulièrement avec des fissures vertébrales et avec des synostoses susceptibles d'être interprétés comme des arrêts du développement embryonnaire.

Dans 1/5 environ des cas publiés jusqu'à présent (qui sont soigneusement résumés) et dans 3 des 5 nouveaux cas décrits par les Auteurs, dans la sphère familiale des porteurs du syndrome sont signalées des malformations congénitales qui peuvent être interprétées comme macroformes ou microformes malformatives congénitales crânio-vertébrales du syndrome classique de Klippel-Feil, jusqu'à la schisis vertébrale occulta.

Les diagnostics gémeaux de Schwarze (jumeaux DZ), de Bauwens (jumeaux MZ), et de Gedda et Iannaccone (jumeaux DZ) attestent également une possible genèse héréditaire du syndrome.

En se basant sur ces observations, les Auteurs croient que, dans un pourcentage considérable des cas, le syndrome de Klippel-Feil soit produit par un processus héréditaire auquel est attribué le nom de *maladie schisinototique axiale congénitale familiale*.

On ne saurait cependant exclure que le syndrome puisse être la résultante de facteurs d'ambiance. Dans ce cas, il prendrait la signification de phénocopie.

Summary

The Klippel-Feil syndrome is studied from the genetical point of view on the basis of: 1) experimental, embryological and genetical research; 2) hitherto-published cases; 3) five new cases described by the Authors.

Experimental genetics, embryology and pathology prove the solidarity of the cranio-vertebral axial system in the embryogenetical mechanism, in the phenogenesis, in the malformations, etc.

Previously published case histories of the Klippel-Feil syndrome prove that generally the congenital malformation is not localized to the cervical tract, but extends to other cranio-vertebral segments with variable expressions but mostly with schisis or synostosis which can be interpreted as arrested embryonic development.

In about one fifth of previously published cases (which are carefully summarized) and in 3 out of the 5 new cases described by the Authors, congenital malformations are reported in the families of the syndrome carriers, which can be interpreted as congenital cranio-vertebral malformative macro- or micro-forms varying in degree from the classical Klippel-Feil syndrome up to *schisis vertebralis occulta*.

The twin material reported by Schwarze (Dizygous twins), by Bauwens (Monozygous twins) and by Gedda and Iannaccone (Dizygous twins) indicates a possible hereditary genesis of the syndrome.

On the grounds of these findings the Authors believe that in a high percentage of cases the Klippel-Feil syndrome is produced through an hereditary process which is defined as *hereditary congenital axial schisosynostosis*.

It is not to be excluded that the syndrome can also be the result of environmental factors, in which case it would have the significance of a phenocopy.

Zusammenfassung

Das Klippel-Feil'sche Syndrom wird vom genetischen Gesichtspunkt aus nach folgenden Grundsätzen untersucht: 1) experimentelle, embryologische und genetische Untersuchungen; 2) der bisher veröffentlichten Fälle; 3) 5 neuer von den Autoren beschriebenen Fälle.

Embryologie, Pathologie und experimentelle Genetik beweisen die Solidarität des cranio-vertebralen Achsensystems im embryologischen Mechanismus, in der Phänogenese in den Missbildungen, etc.

Die bisher veröffentlichte Kasuistik über das Klippel-Feil'sche Syndrom beweist, dass die angeborene Missbildung meistens nicht am cervicalen Abschnitt lokalisiert ist sondern sich mit verschiedenen Erscheinungen - vorwiegend Schisis und Synostosis auf andere cranio-vertebrale Segmente ausdehnt, die man als einen Stillstand in der embryonalen Entwicklung auffassen kann.

In ungefähr 1/5 der bisher veröffentlichten Fälle (die sorgfältig durchgesehen wurden) und in 3 der 5 von den Autoren beschriebenen Fällen werden im Familienbereich der Syndromträger erbliche Missbildungen beobachtet, die man als Macro- oder Microformen erblicher cranio-vertebraler Missbildungen - von klassischen Klippel-Feil'sche Syndrom bis zur Schisis vertebr. occulta - auffassen kann.

Auch die Zwillingsbefunde von Schwarze (ZZ Zwillinge), von Bauwens (EZ Zwillinge) und von Gedda und Iannaccone (ZZ Zwillinge) sprechen für eine mögliche erbliche Genesis des Syndroms.

Aufgrund dieser Beobachtungen nehmen die Autoren an, dass in einem erheblichen Prozentsatz der Fälle das Klippel-Feil'sche Syndrom durch einen erblichen Prozess hervorgerufen wird, dem der Name *angeborenen familiär Achsenschizosynostose* zugeschrieben wird.

Es ist jedoch nicht von der Hand zu weisen, das Klippel-Feil'sche Syndrom auch das Ergebnis von Umweltfaktoren sein kann; in diesem Falle würde es die Bedeutung einer Phänokopie annehmen.

TRANSMISSION OF THE CEREBRAL DYSRHYTHMIAS AND SEIZURES OF EPILEPSY¹

by

William G. Lennox, M. D.

The subject of inheritance is of great concern to the person interested in the science of genetics; to the physician, who must advise his epileptic patient; and most of all to the patient himself, who may contemplate marriage and parenthood. I am not a geneticist, but only a physician interested in all that concerns the epileptic. My contribution does not deal with the mode of inheritance, but is limited to certain statistical data, gathered from patients seen in office or in public clinics during many years.

Epilepsy differs from many other medical conditions that engage the attention of geneticists, because of the special conditions and complications that surround it. The patient still suffers from the popular and the medical beliefs about the nature of epilepsy and its hereditary features that prevailed a few decades ago. Information was then derived from persons in epilepsy colonies or mental institutions. The inmates were a highly selected group, a large proportion with congenital defect of brain structure or with defective intelligence, genetically derived. Statistical reports were impaired by the inclusion of various conditions believed to be related; such as insanity, alcoholism and personality disorders. An excellent recent review of the literature has been provided by Harvald. (1).

As a consequence of these reports, a gloomy opinion was formed about persons, whose epi-

lepsy could not be explained by some acquired brain damage, such as trauma or infection. Genuine or essential epilepsy was believed to represent a progressive deterioration of brain structure and of mental function, and a dismal outlook for recovery. Deterioration was thought to be inherent in the disease and not just a result of it. These adverse views were doubtless supported in part by the effect of the stupefying drug, Bromide, then in general use.

Legislators were alarmed and restrictive laws were enacted. For example, the Swedish law, which forbade the marriage of epileptics, has been in force since 1757. Eighteen of the United States have had long-standing laws against marriage of the epileptic, some of them imposing severe penalties for infringement. However, doctors of the American League Against Epilepsy have organized a movement to rescind these laws. Success in two states has already attended their efforts.

Knowledge of epilepsy gained in the last decade or two has drastically altered old conceptions. First, the great majority of epileptics, more than 90 per cent, are in the community and their mentality does not differ greatly from that of the general population. Furthermore, the prognosis for cure of essential epilepsy is much better than for the symptomatic form, and with skilled use of present-day medicines, most essential epileptics can be substantially relieved of seizures. For these reasons, mar-

¹ From the Seizure Unit, Children's Medical Center, Boston, Massachusetts. A research grant, G-3705 (C), was received from the United States Public Health Service.

riage laws that discriminate against the epileptic should no longer be tolerated. In the absence of brain damage attacks tend to get fewer as the person gets older; also, his brain waves become more stabilized. Seizures themselves do not cause mental deterioration, unless of course, the brain has suffered damage as a result of a fall, excessively prolonged and violent convulsions, or unless lesions have been produced in vital areas, especially those concerned with

rents of the brain, which in turn underlies seizures. For this reason, we say that uncomplicated or genuine epilepsy is metabolic in origin. Complicating conditions may, however, intrude. Persons with certain congenital and hereditary defects of the brain, such as tuberous sclerosis and Weber-Sturge Syndrome, may have seizures also. This condition Marchand (2) calls para-heredity. It might be termed a hereditary symptomatic epilepsy. Cases that illustrate this

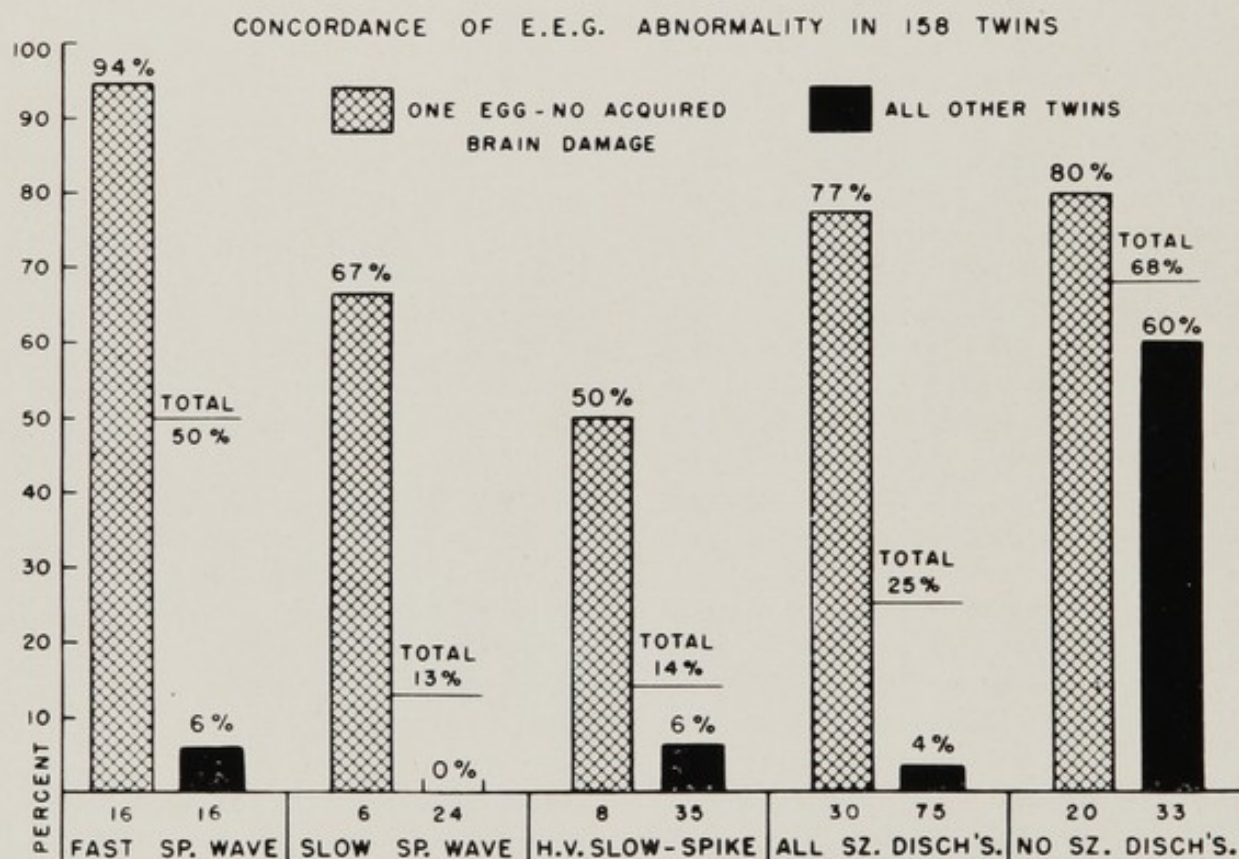


Fig. 1 - The concordance of EEG abnormalities in 158 twins. The hatched columns indicate the monozygotic twins without coincidence of acquired brain damage; the solid columns indicate all others. The numbers of twin pairs are at the base of the columns, the per cent concordance at the top (From an article by Lennox and Jolly) (8)

memory. If this point is clear, the discussion of genetics can be centered upon the heredity of seizures and the underlying electrical dysrhythmia of the brain.

Instead of genuine or essential epilepsy, I prefer the terms genetic or metabolic, and for symptomatic, I prefer acquired or organic. Modern studies in neurophysiology demonstrate that disturbance of the biophysics of the brain underlies the dysrhythmia of the electrical cur-

secondary form of epilepsy are encountered principally in institutions and represent only a small fraction of the epileptic population.

The problem of epilepsy is more involved than that of many other medical conditions, because of the necessity of separating genetic and acquired causes for each individual affected. The question must be asked about each patient whether there is some organic lesion or defect of the brain, which was acquired since con-

ception and which antedated the first seizure. Evidence is gained by careful questioning about the past history, especially conditions associated with birth, and by careful neurological and electroencephalographic examinations. However, minor or localized pathologic lesions of the brain may not be disclosed by these or even by

establishment of control data, particularly the incidence of epilepsy in the general population and in its subdivisions. In the United States we rely chiefly on the draft figures for the two world wars, which disclosed an incidence among young male adults of approximately 0.5 per cent.

The investigations of my associates and

ONE EGG TWINS-11 YEARS. F.H.-P.H. NEGATIVE. FREQUENT DAILY ABSENCE

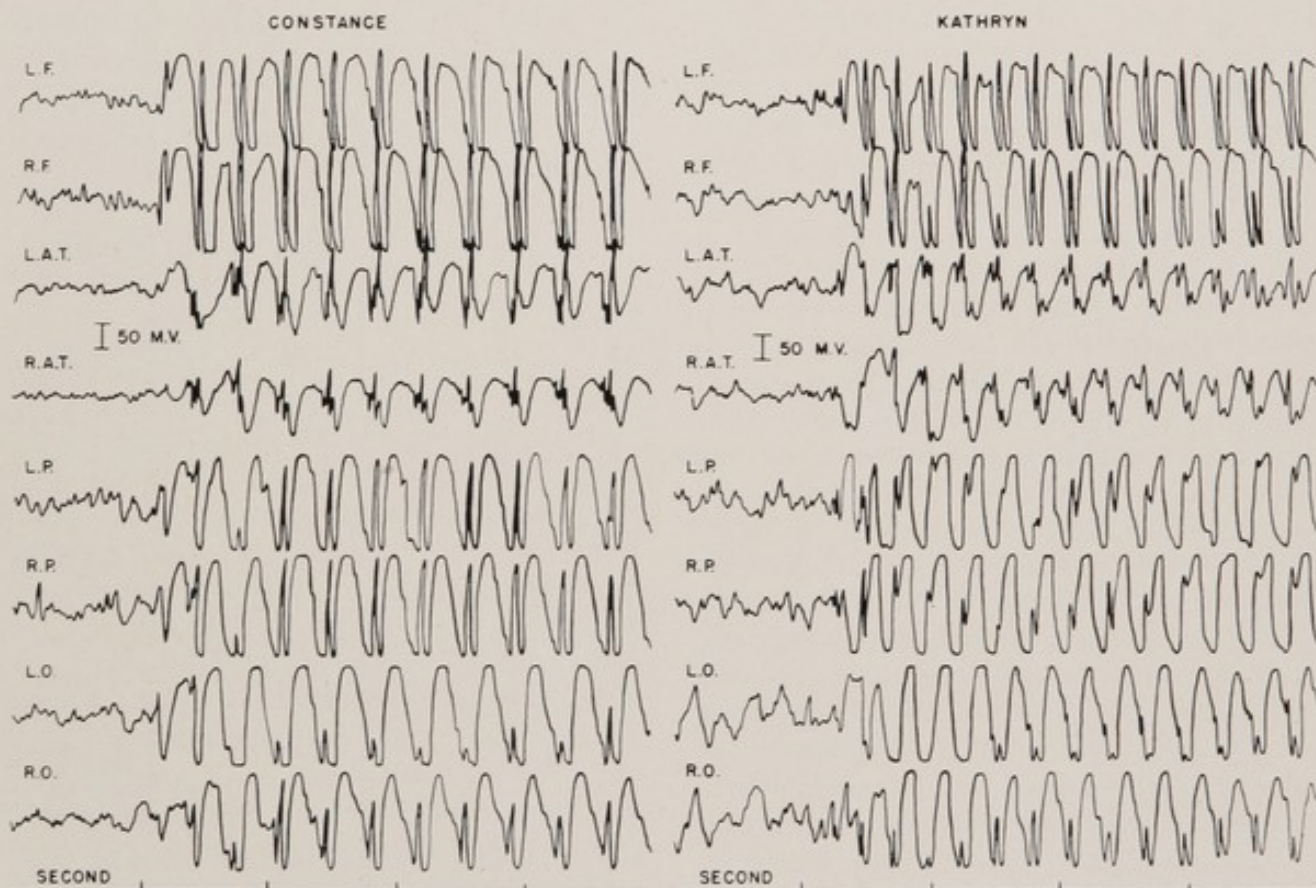


Fig. 2 - The sections of the electroencephalograms of 11-year-old monozygotic twins made during a petit mal. The letters refer to the placement of electrodes: F. frontal; A. T. anterior temporal; P. parietal; and O. occipital (left or right). Monopolar placement was used. The signal at the left indicates 50 microvolts, and the line at the bottom, second (From an article by Lennox) (5)

more specialized examinations, such as angiograms and pneumoencephalograms. Even post-mortum examinations of the brain may be inconclusive.

On the other side, the search for significant family history is impeded by the secrecy, which attends this disease and by ignorance of family health on the part of the informant. Difficult also is the separation of epilepsy from borderland conditions. Another difficulty is the estab-

myself have been confined chiefly to three fields of inquiry: first, the incidence of epilepsy among relatives; second, the incidence and character of the EEG abnormalities in epileptics and their relatives; and third, the evaluation of the relative influences of genetic and acquired influence on seizures and on intelligence, as judged by a study of twins.

1. *Incidence Among Relatives.* By the use of prepared blanks, we have recorded the per-

sonal and family history of many thousands of epileptics. These include both children and patients seen either in a public clinic or as private patients, but mostly the latter. An occasional patient later became institutionalized. An early series published with Dr. and Mrs. F. A. Gibbs (3) in 1940 dealt with 13,262 near relatives (parents, siblings and children) of 2,130 patients. The relatives, who had had at least two seizures, were 2.4 per cent. Stein (4) used the same blanks for 1,000 institutional epileptics. Affected relatives numbered 3.7 per cent. This 50 per cent increase in the institutional patients may be due to an unusually large genetic factor in the low income group, or simply to the fact that their epilepsy began at an earlier age. The importance of the age at onset will be explained.

In my report of 1951 (5) the 20,000 near relatives of 4,231 patients were divided into two groups, the first the genetic (metabolic) and the second group the acquired (organic). The incidence of affected near relatives in the first group was 3.6 per cent, and in the second group one-half that percentage or 1.8 per cent. These two groups were each divided into 6 subgroups based on the age of the patient at the time of his first seizure, including seizures that were isolated or occurred during the course of an infection (febrile convulsions). Among the genetic (metabolic) group, if the patient's epilepsy began in the first year of life, the affected relatives numbered 6.4 per cent. The percentage of epileptic relatives decreased progressively with the progressive increase of the patient's age at the time of the initial seizure. If the patient did not become epileptic until the age of 30 or later, only 1.5 per cent of his near relatives were epileptic. Thus, if epilepsy began in infancy, the hereditary factor, as measured by the incidence of epilepsy among relatives, was 4 times greater than if it began after the age of 30. Among the acquired (organic) group, those with evidence of brain damage, percentages instead of 6.4 and 1.5 per cent were only 2.9 and 1.3 per cent.

A separate tabulation of several hundred affected relatives disclosed that nearly one-half had had only one or two convulsions, usually in childhood. These persons would not

be counted as epileptic, nor be denied acceptance by the draft boards. If they were counted as epileptic, the proportion of epileptics in the population might be as high as 1 per cent, instead of the suggested 0.5 per cent. The average for the total 20,000 relatives was 3.2 per cent, which is well above any figure for the general population.

The proportion of affected parents, siblings, and children (if allowance is made for age) was not greatly different. If 3 per cent of children are affected, the average epileptic might expect that any given child would have one chance in 30 or 35 of having one or more seizures but probably less than one chance in 60 or 70 of having chronic epilepsy.

However, the particular point of interest in the article of 1951 was the fact that a progressive increase in the age of patients at the time of the first seizure was accompanied by a progressive decrease in the percentage of their relatives that became epileptic. This circumstance doubtless explains much of the disagreement among investigators in the past. Pediatricians encounter a family history of epilepsy more frequently than neurologists and neurosurgeons. For example, in 1950 Alström (5) made a careful followup study of 897 clinic and office patients. These had 5847 near relatives, of whom 146 or 2.5 per cent had experienced one or more epileptic seizures, compared with our 3.2 per cent. However, 81 of these, or 1.4 per cent, had had only a single fit. Alström eliminated these and arrived at an incidence of 1.1 per cent. This is comparable to the 0.5 per cent for chronic epilepsy of the U.S. draft data. However, an important point, Alström's patients were older than ours. The initial seizure occurred before the age of 10 in 21 per cent of his patients with a family history and in 57 per cent of our total 4,231 patients. The fact that the percentage of affected relatives varies so strictly with age suggests that the age of onset and the genetic quality of seizures have a relationship.

The objection may be raised that a more complete family history would be obtained from a mother of a child patient than from an adult patient. But on the other hand, siblings of the

adult being older, would have had more time to develop seizures.

In addition to the data based on the percentage of relatives affected, we determined the percentage of families affected. This is not so desirable a method of calculation, because it takes no account of the lightly or the heavily loaded family trees and does not permit correlation with public health statistics, which are based on incidence among individuals. This previously unreported tabulation also demonstrated that the family history of epilepsy is greater if the patient's epilepsy began early in life. A group of 2,053 patients were divided as before. Among the genetic section a positive family history was obtained in 56.8 per cent of those whose initial attack came in infancy, but in only 18.1 per cent if it came after the age of 30. The total average was 31.0 per cent. Corresponding figures for the acquired group were 29.5, 14.8 and 24 per cent. A positive family history was obtained in 29.3 per cent of the 2,053 families. Relatives outside the narrow circle of parents, siblings and children, provided a somewhat larger share of positive histories than near relatives.

With respect to sex, seizures and abnormal brain-wave records were consistently more frequent in the relatives of female than in the relatives of male patients. The masculinity rates for subgroups of patients and for their relatives were closely similar.

With respect to the type of seizures, relatives of patients subject to both grand mal and petit mal seizures had the highest incidence of epilepsy; namely 5.6 per cent. Those subject to psychomotor seizures had the lowest; namely 1.7 per cent.

2. *Electroencephalographic Findings.* Use of the electroencephalogram has dramatically increased knowledge of epilepsy. One of its most valuable features, not yet fully exploited, is the fact that the brain-wave tracing is an hereditary trait. This was shown for a group of 71 non-epileptic twins, published in 1945 in cooperation with the Gibbises. (7) In 1940 we had reported that in a series of tracings made of 183 near relatives of epileptics, some abnormality existed in 60 per cent. (3) When tracings were made of both parents of 55 families, tracings

of both were abnormal in 35 per cent; relatives of female patients had somewhat higher incidence of abnormality, 64 per cent, than relatives of male patients, 56 per cent. The article suggested that brain-wave recordings in conjunction with clinical studies could point to localized brain injury, which is usually acquired; and that the electroencephalogram might be used in studies of heredity and in advice to parents about marriage and children.

However, we pointed out that a brain-wave tracing is not a fixed, but rather a fluid trait, influenced by change in age, by the physiologic state of the person and by such simple processes as sleep, attention and even by opening and closing the eyes. We did not sufficiently emphasize the fact that very few of the abnormal records of relatives contained what are called seizure discharges, which are especially significant for epilepsy. Brain waves of normal voltage, which are too slow or too fast, occur so often in supposedly normal individuals that these minor changes are of questionable significance.

These early studies have been greatly enlarged in a recent monograph by Harvald. (1) The author used 237 epileptic patients and studied a total of 901 relatives by means of clinical and brain-wave examinations. Unfortunately, he did not include brain-wave records of patients whose attacks occurred only at an early age, nor records of relatives below the age of 16. These ages are the most significant with respect to brain-wave abnormalities. Seizure discharges, especially those of the alternate 3-per-second spike and wave variety, which are so prominent among children, tend to disappear as the child reaches adulthood. If Harvald had included the records of relatives of this age, doubtless his results would have supported the earlier studies more strongly than they do.

Among near relatives the records of 36.2 per cent were abnormal and of 9.1 per cent markedly abnormal. Corresponding results for 292 relatives of patients whose own records were markedly abnormal, were 44 and 14.4 per cent respectively. Abnormalities of near relatives were greater than those of far relatives. Grossly abnormal records numbered 10.9 per cent for females and only 5.5 per cent for males. Among normal male flyers, the records of 17.3 per cent

were abnormal and of 3.3 grossly abnormal.

Therefore, in cases of mixed inheritance, the EEG can be of limited use in studies of heredity. A normal record has only negative influence; one with generalized seizures discharges has positive significance.

3. *Study of Twins.* My associates and I have gathered together the records of 213 twin pairs affected by seizures. Almost all were personally studied, and brain-wave records and intelligence tests made of nearly all. The most recent report was of 173 twin pairs, made with the collaboration of Dr. Donald Jolly, a geneticist. (8) Results of this study may be briefly summarized. Our study had certain advantages over those of Conrad (9) and Rosanoff et al. (10) In addition to electroencephalography, we had the assistance of detailed blood typing for the identification of zygosity. The twins were divided on the basis of zygosity, whether an acquired brain injury had preceded a first seizure, whether seizures had been continued or only transitory, the type of seizure, and the pattern of the EEG. Monozygotic twins numbered 77 and dizygotic, 96. There was, therefore, some bias in favor of the monozygotic pairs. Seventy-five pairs had had some complicating brain lesion; 98 had none. Among the monozygotic, uninjured twins, the concordance of epilepsy was 88.2 per cent; among the dizygotic, 12.8 per cent.

For comparison of clinical seizure types and brain-wave patterns, two groups were formed. First were monozygotic twins without evidence of brain damage that antedated the first seizure; and second, all other twins. Of 144 twin pairs, one or both affected by grand mal (with or without other type), there was concordance of grand mal in 86.4 per cent of the first group and in 17 per cent of the second. The spread was even greater for 42 twins with a history of petit mal. Concordance was 83.3 per cent for the first group and 8.3 per cent for the second. Concordance was least in the 55 twin pairs with a history of only psychomotor seizures; namely, 44.4 per cent in the first group and 13.6 in the second. In the 26 twin pairs with a history of both grand and petit mal, concordance for the two groups was 76.9 per cent and 7.7 per

cent respectively. For the 38 pairs with both grand mal and psychomotor seizures, concordance was 44.4 per cent and 6.6 per cent respectively.

Most significant, however, was a comparison of the EEG findings in 158 twin pairs, 50 in the first and 108 in the second group. The seizure discharges were divided into three groups, viz. 3-per-second spike and wave, 2-per-second spike and wave, and spikes or high voltage slow waves. These were contrasted with records free of seizure discharges. As shown in Figure 1, there was great disparity between the first and the second groups. The greatest concordance in the first group (94 per cent) was for records of persons with the fast spike-wave discharges, those that characterize petite absence (pyknolepsy). This is contrasted with only 6 per cent concordance in the second group (twin pairs either dizygotic or, if monozygotic, with a history of brain damage to one of the co-twins).

In the intelligence tests, the spread between the scores of monozygotic twins was small, unless one of the co-twins had experienced brain injury. The fact that one co-twin had chronic epilepsy and the other had experienced only one or a few, did not increase the spread. In other words, in this twin series epilepsy of itself did not seem to affect mentality adversely.

These data make it clear that both inheritance and acquired brain damage are important factors in epilepsy. In certain persons inheritance, in others acquired organic conditions, are dominant. Probably, in most epileptics both conditions play a part.

The data described to establish the degree of inheritability of epilepsy, but tell nothing about the mode of its action. For this project, Dr. Jolly has undertaken a detailed study of many family histories.

I believe that the question of marriage and children is an individual affair. For most patients in the community, favorable hereditary traits outweigh the unfavorable. Also, the genetic factor is no stronger for epilepsy than for most diseases, and with use of modern medical and surgical treatment, epilepsy need no longer be feared as it once was.

References

1. HARVALD, B.: Heredity in Epilepsy, An Electroencephalographic Study of Relatives of Epileptics. Ejnar Munksgaard, Copenhagen, pp. 122, 1954.
2. MARCHAND, L.: L'Epilepsie Dite Hereditaire et le Formes Frustes des Neuroectodermoses. Arch. Internat. de neurol. 66: 90-110, Jan., 1947.
3. LENNOX, W. G., GIBBS, E. L. and GIBBS, F. A.: Inheritance of Cerebral Dysrhythmia and Epilepsy. Arch. Neurol. & Psychiat. 44: 1155-1138, Dec. 1940.
4. STEIN, C.: Hereditary Factors in Epilepsy - A Comparative Study of 1,000 Institutionalized Epileptics by 1115 Non-epileptic Controls. Am. Jour. Psychiat. 12: 989, March, 1933.
5. LENNOX, W. G.: The Heredity of Epilepsy as told by Relatives and Twins. J.A.M.A. 146: 529-536, June, 1951.
6. ALSTROM, C. H.: A Study of Epilepsy in its Clinical and Genetic Aspects. E. Munksgaard, Copenhagen, pp. 284, 1950.
7. LENNOX, W. G., GIBBS, E. L. and GIBBS, F. A.: The Brain Wave Pattern, An Hereditary Trait. J. Heredity 36: 233-243, 945.
8. LENNOX, W. G. and JOLLY, D. H.: Seizures, Brain Waves and Intelligence Tests of Epileptic Twins. Proc. Assn. for Research Nerv. Ment. Dis. 33: 325-345, Williams and Wilkins, Baltimore, 1954.
9. CONRAD, K.: Erbanlage und Epilepsie. Untersuchungen an einer Serie von 253 Zwillingsooparen. Ztschr. Neurol. Psychiat. 153: 271, 1935.
10. ROSANOFF, A. J., HANDY, L. M. and ROSANOFF, I. A.: Etiology of Epilepsy with Special Reference to its Occurrence in Twins. Arch. Neurol. Psychiat. 31: 1165, 1934.

Riassunto

Abbiamo studiato la frequenza dell'epilessia in 20.000 parenti prossimi di 4231 ammalati che presentavano convulsioni. Nei parenti degli ammalati che non presentavano alcun segno di lesione cerebrale prima della comparsa delle convulsioni, la frequenza (3,6%) è doppia di quella trovata nei parenti degli ammalati che presentavano tale lesione e sette volte quella trovata nelle giovani reclute. Più la comparsa delle convulsioni è precoce, più il numero dei parenti epilettici è considerevole.

Con il Dr. Donald Jolly abbiamo studiato l'influenza relativa dell'eredità e dell'educazione in 213 coppie di gemelli che presentavano delle convulsioni. I gemelli monozigotici senza lesioni cerebrali dimostrano una rassomiglianza considerevole tanto per la presenza e il tipo delle convulsioni, quanto per la natura della disritmia cerebrale. Le convulsioni per se stesse hanno poca o nessuna influenza sulle funzioni intellettuali.

Non abbiamo studiato il meccanismo di trasmissione. Vogliamo sottolineare l'importanza dei fattori individuali ed esponiamo le ragioni che ci fanno pensare che la maggior parte degli epilettici possano sposarsi ed avere dei figli.

Résumé

Nous avons étudié la fréquence de l'épilepsie dans 20.000 proches parents de 4.231 malades présentant des convulsions. Dans les parents de malades ne présentant aucun signe de lésion cérébrale avant l'apparition de convulsions, la fréquence (3,6%) est double de celle trouvée dans les parents de malades présentant une telle lésion et sept fois celle trouvée dans les jeunes recrues. Plus l'apparition des convulsions est précoce, plus le nombre de parents épileptiques est grand.

Avec le docteur Donald Jolly nous avons étudié l'influence relative de l'hérédité et de l'éducation dans 213 paires de jumeaux présentant des convulsions. Les jumeaux monozygotiques sans lésions cérébrales démontrent une similarité frappante tant par la présence et le type de convulsions que par la nature de la dysrhythmie cérébrale. Les convulsions elles-mêmes n'ont que peu ou pas d'influence sur les fonctions intellectuelles.

Nous n'avons pas étudié le mode de transmission. Nous soulignons l'importance de facteurs individuels et présentons les raisons qui nous font penser que la plupart des épileptiques peuvent se marier et avoir des enfants.

Summary

We have ascertained the incidence of epilepsy among 20,000 close relatives of 4231 clinic and office patients who are subject to seizures. In those without evidence of brain lesion before the onset of epilepsy, the incidence (3.6 per cent) was double the incidence for patients with evidence of lesion, and seven times the incidence among draftees for the army. The earlier the onset of the patient's seizures the more epileptic relatives he has.

In association with Dr. Donald Jolly we have studied the relative influence of nature and nurture in 213 twin pairs affected by seizures. In uninjured monozygotic pairs there is one concordance with respect to the presence of seizures, the type of seizure and the form of the brain wave dysrhythmia. Seizure of themselves have had little or no influence on mentality.

We have not studied the mode of transmission. We emphasize the importance of individuality and present reasons for our belief that most epileptics may marry and bear children.

Zusammenfassung

Es wurde die Epilepsiehäufigkeit unter 20000 nahen Verwandten von 4231 Epileptikern festgestellt. Dabei betrug die Epilepsiehäufigkeit unter den Verwandten der Kranken, die vor Krankheitsbeginn kein Hirntrauma erlitten hatten, das doppelte-nämlich 3,6%-gegenüber einer Vergleichsgruppe, in der der Proband ein Hirntrauma erlitten hatte. Die Prozentzahlen betrugen das Siebenfache der Epilepsiehäufigkeit, die bei Armeeerkruten festgestellt wurde. Je früher das Krampfleiden begann, um so grösser war die Zahl der Verwandten, die an Krampfanfällen litten.

In Zusammenarbeit mit Dr. Donald Jolly wurde bei 213 EZ-Paaren mit Krampfleiden die Bedeutung von Erbanlage und Erziehung untersucht. Dabei fand sich bei den EZ-Paaren, bei denen kein Hirntrauma vorgelegen hatte, eine auffallende Konkordanz hinsichtlich des Auftretens und der Verlaufs der Anfälle und hinsichtlich der cerebralen Dysrhythmie. Die Anfälle hatten keinen oder nur geringen Einfluss auf die intellektuellen Leistungen.

Der Erbgang wurde nicht untersucht. Unter Hinweis auf die Bedeutung der individuellen Persönlichkeit werden die Gründe für die Meinung der Autoren dargelegt, dass die Mehrzahl der Epileptiker heiraten und Kinder haben kann.

THE ABSENCE OF PHENYLKETONURIA IN 8,220 INDIVIDUALS NOT KNOWN TO BE MENTAL DEFECTIVES¹

by

Carl A. Larson

In order to estimate the possible occurrence of phenylketonuria among individuals not institutionalized as mental defectives, 4,428 males and 3,792 females were examined with the ferric chloride test for phenylpyruvic acid in the urine. The series consisted of the following groups of individuals.

1. During 1954, 3,952 boys and 3,751 girls, ages 1 to 6 years, were examined at the Children's Welfare Centres in Malmö, a city in South Sweden with 200,000 inhabitants. The total of 7,703 children examined amounted to 44 per cent of approximately 17,600 children born 1948 to 1953, and resident in Malmö 1954.

2. 9 men and 41 women, personnel of a mental hospital, age attained 24.6 ± 1.2 years, were examined when seeking medical facilities.

3. 444 men, eligible for military training, age attained 20.7 ± 0.02 years.

4. 28 students, age attained 25.4 ± 1.4 years, 20 men and 8 women, who attended lectures in genetics at the University of Lund.

The vast majority of these individuals were residents of the South Swedish region of Göta-land. All were negative with respect to phenylketonuria as examined by this method.

Følling (1934) and Jervis (1937) observed

that none of the numerous laboratories where modifications of the ferric chloride test were used, had reported the colour reaction occurring in phenylketonuria. Jervis (1937) had examined many thousand routine laboratory samples of urine without a single one reacting positive for phenylpyruvic acid: he accepted the absence of such observations as indirect evidence that phenylketonuria did not occur in mentally normal individuals.

In the present series the colour reaction was intently looked for. Groups 2, 3, and 4 were composed of individuals that were, by social criteria, not mentally defective. In group 1 some individuals might have been mentally defective.

Of 4,825 South Swedish mental defectives, institutionalized within their birth region, Göta-land, 28 had phenylketonuria, i.e. 0.58%. Had this frequency prevailed in the present control series of 8,220 individuals, 48 positive observations of phenylketonuria would have been expected.

If phenylketonuria occurred in the general population outside of institutions at a frequency of 4 in 8,220, or 0.05%, a random sample of 8,220 individuals out of this population would contain only negative observations with the probability of 1.8%.

¹ This study was supported by a grant to the Institute of Genetics from the Rockefeller Foundation.

Acknowledgements

The author wishes to express his sincere thanks to the following persons for supplying him with data for the series: Dr. Per Selander for providing series 1, Dr. Hugo Fröderqerg and Dr. Anna Pavulans for providing series 2 and Dr. Johannes Rehnström and Dr. Wallis Söderberg for providing series 3.

The author is also grateful to the Children's welfare centers and to Mrs. Rakel Persson for help with urinalyses in series 1 and series 2 respectively.

Literature

- FØLLING, A.: Ueber Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in der Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezillität. *Hoppe Seyler's Ztschr. f. physiol. Chem.* 227, 169-176, 1934.
- JERVIS, G. A.: Phenylpyruvic oligophrenia. *A. M. A. Arch. Neurol. & Psych.* 38, 944-963, 1937.

Riassunto

L'orina di 4,428 maschi e di 3,792 femmine, estranei al ricovero per oligofrenia, fu analizzata con cloruro ferrico senza che si sia riscontrato in essa dell'acido fenilpiruvico.

Résumé

L'urine de 4,428 individus mâles et de 3,792 individus femelles, pas internés dans un institut pour d'oligophrènes, a été examiné avec chlorure ferrique sans qu'on ait trouvé de l'acide phénylpyruvique.

Summary

4,428 males and 3,792 females, not institutionalized as mental defectives, were free from phenylketonuria when examined with the ferric chloride test.

Zusammenfassung

Der Urin von 4,428 männlichen und 3,792 weiblichen Personen, die nicht als Schwachsinnige interniert waren, wurde mit Eisenchlorid untersucht und frei von Phenylbrenztraubensäure gefunden.

DIE BEDEUTUNG DER ERBLICHEN VERANLAGUNG FÜR DEN ABLAUF DER TUBERKULOSE NACHUNTERSUCHUNG NACH 20 JAHREN AN EINER SERIE VON TUBERKULOSEN ZWILLINGEN

VON

Professor Dr. Otmar Frhr. v. Verschuer, Münster/W.

Für die Tuberkulose ist die Infektionsbereitschaft des Menschen eine allgemeine. Doch erkrankt nur ein Teil der Menschen an Tuberkulose, und von diesen stirbt wiederum nur ein Teil an der Krankheit. Die epidemiologischen Erfahrungen, die statistischen Untersuchungen sowie Familienforschungen haben keine eindeutige Klärung der Frage gebracht, ob und gegebenenfalls inwieweit bei diesem unterschiedlichen Verhalten der Menschen gegenüber der Tuberkulose die erbliche Veranlagung, d.h. die individuelle Konstitution von Bedeutung ist.

Eine grundsätzliche Klärung dieser Frage konnte durch die Zwillingforschung gewonnen werden. K. Diehl und O. v. Verschuer haben erstmalig eine Serie von Zwillingspaaren mit tuberkulösen Veränderungen bei einem oder bei beiden Paarlingen untersucht. Von 80 erbgleichen Paaren zeigten 52 (65%) ein gleiches und 28 (35%) ein verschiedenes Tuberkuloseverhalten. Unter 125 erbverschiedenen Paaren fanden sich dagegen nur 31 (25%) mit gleichem und 94 (75%) mit verschiedenem Tuberkuloseverhalten.

Inzwischen haben Uehlinger und Künsch (1939) in der Schweiz, Kallmann und Reisner (1943) in U.S.A. sowie Vaccarezza und Dutrey (1944) in Argentinien weitere Serien von tuberkulösen Zwillingen untersucht. Tabelle 1 gibt eine Uebersicht. Sie umfasst insgesamt 617 Zwillingspaare. Von den 190 erbgleichen Paaren zeigen 141 (74%) ein gleiches und 49 (26%) ein verschiedenes Tuberkuloseverhalten. Von 427 erbverschiedenen Paaren finden sich dagegen 121

(28%) mit gleichem und 306 (72%) mit verschiedenem Tuberkuloseverhalten. Damit dürften die Ergebnisse dieser Forschung gesichert sein: *Ein wesentlicher Einfluss der erblichen Veranlagung für das Verhalten des Menschen gegenüber der Tuberkulose ist offenkundig.*

Es ist jedoch notwendig, die untersuchten tuberkulösen Zwillinge unter weiterer Beobachtung zu halten, um auch eine Aussage im Hinblick auf die Bedeutung der erblichen Veranlagung für den *Verlauf* und den *Ausgang* einer einmal aufgetretenen tuberkulösen Erkrankung zu machen. Diehl und v. Verschuer haben deshalb schon damals ihrer ersten monographischen Bearbeitung drei Jahre später eine zweite folgen lassen. Die grosse Serie von tuberkulösen Zwillingen, über welche Kallmann und Reisner die Resultate in statistischer Zusammenfassung veröffentlicht hatten, ist zehn Jahre später durch K. Planansky und G. Allen nachuntersucht worden. Die Veröffentlichung dieser Autoren bezieht sich auf 43 eineiige und 30 zweieiige Zwillingspaare, die hinsichtlich des Tuberkuloseauftretens konkordant waren, und 40 eineiige und 30 zweieiige Zwillingspaare, die hinsichtlich des Tuberkuloseauftretens nicht konkordant waren; die 263 zweieiigen Zwillingspaare mit Tuberkulosediskordanz sollen erst in einer späteren Bearbeitung veröffentlicht werden. Die Autoren fanden sowohl in bezug auf den Charakter der anfänglichen Krankheitserscheinungen als auch in bezug auf den Verlauf der Tuberkulose nach der Ersterkrankung eine deutlich grössere und häufigere Ähnlichkeit bei den einei-

Tab. 1 - Uebersicht über die bisher veröffentlichten Serien von tuberkulösen Zwillingen

Jahr	Autor	Anzahl der Zwillingspaare mit tuberkulösen Verände- rungen	Gleiches		Verschiedenes	
			Tuberkuloseverhalten			
			bei EZ	bei ZZ+PZ	bei EZ	bei ZZ+PZ
1936	Diehl u. v. Verschuer	205	52 ×	31 ×	28 ×	94 ×
1939	Uehlinger u. Künsch	46	7 ×	2 ×	5 ×	32 ×
1943	Kallmann u. Reisner	308	69 ×	83 ×	9 ×	147 ×
1944	Vaccarezza u. Dutrey	58	13 ×	5 ×	7 ×	33 ×
Tuberkulöse Zwillinge insgesamt:		617	141 × = 74%	121 × = 28%	49 × = 26%	306 × = 72%

gen Paaren gegenüber den zweieiigen. Auch diese [Forschungen geben eine Bestätigung der Auffassung, dass für das Auftreten und den Verlauf der Tuberkulose — wenigstens in bezug auf die anfänglichen Krankheitserscheinungen — eine erblich bedingte Resistenz von wesentlich mitwirkender Bedeutung ist.

Im vergangenen Jahr ist durch H. Mitschrich eine Nachuntersuchung an der Serie von tuberkulösen Zwillingen von K. Diehl und O. v. Verschuer vorgenommen worden. Ueber das Ergebnis dieser Forschung wird in einer Monographie¹ berichtet; sie enthält die Krankengeschichten von 118 der damaligen 239 Zwillingspaare. Infolge der besonderen politischen Ereignisse konnten viele Zwillingspaare nicht mehr ermittelt werden. Immerhin war es doch möglich, über etwa die Hälfte Befundunterlagen zu bekommen, die eine Beurteilung des weiteren Krankheitsverlaufs erlauben. Da seit der Erst-erkrankung dieser Zwillinge mindestens 20 Jahre, meist eine noch längere Zeit, vergangen sind, ist es möglich geworden, einen abschliessenden Bericht über den Ausgang der Tuberkulose bei den damals erkrankten und zur Untersuchung gelangten Zwillingspaaren zu geben. Damit hat die Zwillingsforschung von K. Diehl und

O. v. Verschuer ihren Abschluss gefunden. Ueber das Ergebnis dieser letzten Etappe der Forschung sei hier kurz berichtet.

Auf Tabelle 2 wird ein Ueberblick über das gleiche und verschiedene Tuberkuloseverhalten der ein- und zweieiigen Zwillingspaare bei der früheren und jetzigen Untersuchung gegeben.

Tab. 2

	Tuberkuloseverhalten	
	Gleiches	Verschiedenes
Bei 40 erbgleichen Paaren früher	23mal = 58%	17mal = 42%
Bei 40 Paaren jetzt	26mal = 65%	14mal = 35%
Bei 62 erbverschiedenen Paaren früher	15mal = 24%	47mal = 76%
Bei 62 Paaren jetzt	14mal = 23%	48mal = 77%

Es sind nur die 102 Paare mit Beobachtungen erster Ordnung aufgeführt, d. h. diejenigen, bei welchen ein fortschreitender spezifischer Prozess zur Beobachtung gelangte oder bei welchen nicht zur Primärperiode gehörige Herde ruhenden Charakters nachzuweisen waren. Das summa-

¹ Mitschrich, H., Zwillingtuberkulose III. Nachuntersuchung nach 20 Jahren an der Serie tuberkulöser Zwillinge von K. Diehl und O. v. Verschuer. Mit 18 Abbildungen und 13 Tabellen. G. Fischer Verlag, Stuttgart 1955.

rische Verhältnis zwischen gleichem und verschiedenem Tuberkuloseverhalten hat sich von der früheren zur jetzigen Untersuchung nicht in einem statistisch gesicherten Umfang verändert; es scheint bei den eineiigen Zwillingspaaren die Konkordanz und bei den zweieiigen die Diskordanz etwas grösser geworden zu sein. Das Tuberkuloseverhalten ist somit bei den beiden Untersuchungen etwa dasselbe wie bei der Gesamtgruppe der von Diehl und v. Verschuer früher bearbeiteten tuberkulösen Zwillingen. Damit ist erwiesen, dass das unterschiedliche Tuberkuloseverhalten zwischen ein- und zweieiigen Zwillingen bei weiterer Beobachtung dieser Zwillingspaare sich nicht verändert, allenfalls noch deutlicher in Erscheinung tritt.

Es ist notwendig, den Verlauf der Tuberkuloseerkrankung bei den einzelnen Zwillinggruppen zu verfolgen. Dazu ver helfe uns die Uebersicht der Tabelle 3. Die Zwillingspaare — erbverschiedene und erbgleiche Paare jeweils getrennt — wurden zunächst in die beiden

grossen Gruppen: 1. Zwillingspaare mit tuberkulösen Veränderungen nur bei *einem* Paarling und 2. Zwillingspaare mit tuberkulösen Veränderungen bei *beiden* Paarlingen, getrennt. Bei der letzteren Gruppe wurde in Anlehnung an die frühere Bearbeitung von Diehl und v. Verschuer eine Aufteilung in a) Tuberkulosefrühformen und b) Tuberkulosespätformen vorgenommen. Ausgang für diese Gruppeneinteilung war der Befund des Jahres 1935. Die Tabelle gibt in der ersten Spalte die Anzahl der Zwillingspaare für jede dieser Gruppen wieder. Die folgenden Spalten berichten über den Ausgang der Tuberkulose und zwar jeweils getrennt für 1. den früher kranken bzw. schwerer kranken Paarling und 2. den früher gesunden bzw. leichter kranken Paarling. Aus der Tabelle ist zu entnehmen, wie häufig die Tuberkulose zum Tode geführt hat, bei der Nachuntersuchung noch fort dauerte oder in Ausheilung übergegangen ist. Die geringe Besetzung der mittleren Spalte (noch tbc-krank) beweist, dass die damaligen tuberkulösen

Tab. 3

Befund 1935	Anzahl	Befund bei der Nachuntersuchung					
		Der früher <i>krank</i> e bzw. <i>schwerer</i> <i>krank</i> e Paarling			Der früher <i>gesunde</i> bzw. <i>leichter</i> <i>krank</i> e Paarling		
		† an Tbc	noch tbc-krank	tbc-gesund	† an Tbc	noch tbc-krank	tbc gesund
I. Tuberkulose nur bei <i>einem</i> Paarling							
1. Erbverschiedene Paare	34	19	5	10	1	—	33
2. Ergbgleiche Paare	11	1	1	9	1	—	10
II. Tuberkulose bei <i>beiden</i> Paarlingen							
a) Tuberkulose-Frühformen							
1. Erbverschiedene Paare	10	—	1	9	—	—	10
2. Ergbgleiche Paare	14	2 (schon damals)	—	12	—	—	14
b) Tuberkulose-Spätformen							
1. Erbverschiedene Paare	18	14	—	4	—	1	17
2. Ergbgleiche Paare	15	10	1	4	4	1	10

Erkrankungen weitgehend zum Abschluss gekommen sind.

Was nun zunächst die Gruppe der Zwillingspaare mit tuberkulösen Veränderungen nur bei *einem* Paarling (tuberkulosediskordante Paare) betrifft, so zeigt sich ein eindrucksvoller Unterschied zwischen ein- und zweieiigen Zwillingen: Während bei den 34 erbverschiedenen Paaren 19 mal der kranke Paarling an Tuberkulose gestorben ist, trat solch ein Ereignis bei den 11 erbgleichen Paaren nur einmal auf. In diesem einen Fall von eineiigen Zwillingen erkrankte jedoch auch der andere Paarling, und sind dann beide Paarlinge an Tuberkulose verstorben. Der einzige Fall der 34 zweieiigen Paare, bei welchen der früher gesunde Paarling in der Zwischenzeit an Tuberkulose verstorben ist, betrifft jedoch ein Paar, bei welchem der damals kranke Paarling wieder gesund geworden ist, so dass bei den erbverschiedenen Paaren in keinem Fall ein Nachziehen des anderen Paarlings in den Tuberkulosestod des einen festgestellt werden kann. Besonders auffällig ist auch das häufige Gesundwerden der erkrankten Zwillinge bei den tuberkulosediskordanten erbgleichen Paaren. Wie schon früher Diehl und v. Verschuer festgestellt haben, ist das dauernde Gesundbleiben des einen Paarlings ein Indizium für eine relativ gute Resistenz gegenüber der Tuberkulose, die zu dem häufigeren erfolgreichen Ueberwinden der Krankheit bei dem erkrankten Paarling führt.

Ueber die Tuberkulosefrühformen ist lediglich zu sagen, dass sowohl bei den eineiigen wie bei den zweieiigen Paaren nach Ausheilung der kindlichen Tuberkulose ein Zustand von meist weiterem Freibleiben von erneuten tuberkulösen Erkrankungen festzustellen war.

Ein deutlicher Unterschied zwischen ein- und zweieiigen Zwillingen zeigt sich wieder bei den Zwillingspaaren mit Tuberkulosespätformen bei *beiden* Paarlingen: Während bei den 18 erbverschiedenen Zwillingspaaren dieser Gruppe keinmal der leichter kranke Paarling seinem an Tuberkulose verstorbenen Zwillingenbruder oder Zwillingsschwester im Tode gefolgt ist, konnte bei den 10 eineiigen Paaren, bei welchen der schwerer kranke Paarling seinem Leiden erlegen ist, 4mal das gleiche Schicksal auch für den ursprünglich leichter erkrankten Paarling festgestellt werden. Insgesamt trat bei der Gesamtzwillingen-

gruppe der Tuberkulosestod beider Paarlinge bei 8 eineiigen Zwillingspaaren ein. Die durchschnittliche Differenz des Todesalters dieser 8 Paare waren 8 Jahre, 9 Monate, d.h.: neben einigen Paaren mit rasch hintereinander erfolgtem Tuberkulosestod finden sich andere mit erheblicher zeitlicher Differenz (bis zu 18 Jahren), die z. T. auch mit einem erheblichen Unterschied im ersten Auftreten der Erkrankung zusammenhängt.

Auf Tabelle 4 gebe ich eine Uebersicht über die ein- und zweieiigen Zwillingspaare, wie sie sich im Jahre 1935 auf die einzelnen Zwillinggruppen verteilten, wobei lediglich angegeben ist, ob ein oder beide Paarlinge an Tuberkulose krank oder verstorben oder klinisch gesund waren. Die Tabelle zeigt, dass das Krankheitsgeschehen damals noch in vollem Gange war. Die charakteristischen Unterschiede zwischen ein- und zweieiigen Zwillingen treten in dem Vorherrschen der eineiigen Zwillinge bei der Gruppe 1a. (beide Paarlinge krank oder gestorben) sowie in dem Vorherrschen der zweieiigen Zwillinge in der Gruppe 2a. (1 Paarling krank oder gestorben, der andere frei von tuberkulösen Veränderungen) zutage. Vergleichen wir diese Tabelle mit den entsprechenden Befunden nach dem Zustand bei der Nachuntersuchung 1954 (Tabelle 5), so wird eindeutig, was sich während der 20 Jahre ereignet hat, wie im besonderen der Tod an Tuberkulose bei beiden Paarlingen oder nur bei einem Paarling in ganz verschiedener Weise bei ein- und zweieiigen Zwillingen aufgetreten ist. Aus der Tabelle 5 geht hervor, dass unter den Zwillingspaaren mit tuberkulösen Veränderungen bei beiden Paarlingen der Tuberkulosestod beider Paarlinge nur bei den erbgleichen Paaren (5mal) eingetreten ist, während unter den erbverschiedenen Paaren sich kein derartiger Fall findet. Dass der Tod des einen Paarlings von eineiigen Paaren nicht den Tod des anderen nach sich ziehen *muss*, erkennen wir aus der Tatsache, dass bei 6 eineiigen Paaren trotz des Todes des einen Paarlings der andere seine Tuberkulose überwunden hat.

Bei den zweieiigen Zwillingen mit tuberkulösen Veränderungen bei beiden Paarlingen ist der Tod des einen und das Gesundwerden des anderen der Regelfall, der bei 16 unter 21 Paaren dieser Art eingetreten ist.

Tab. 4

1935	1. Tuberkulose bei <i>beiden</i> Paarlingen				2. Tuberkulose bei <i>einem</i> Paarling		Anzahl der Paare
	a. Beide Paarlinge krank oder †	Beide Paarlinge klinisch gesund	Ein Paarling klinisch gesund, der andere krank oder †	Ein Paarling †, der andere krank	a. Der Paarling krank oder †	Der Paarling klinisch gesund	
Erbgleiche Paare	14	21	13	5	5	11	69
Erbverschiedene Paare	5	15	24	4	46	22	116

Tab. 5

1. Zwillingspaare mit tuberkulösen Veränderungen bei <i>beiden</i> Paarlingen (ohne Tuberkulose-Fruhformen)						2. Zwillingspaare mit tuberkulösen Veränderungen bei <i>einem</i> Paarling		
1954	a) Beide Paarlinge †	b) Ein Paarling †, der andere krank	c) Ein Paarling †, der andere klinisch gesund	d) Ein Paarling krank, der andere klinisch gesund	e) Beide Paarlinge klinisch gesund	a) Der Paarling †	b) Der Paarling noch krank	c) Der Paarling klinisch gesund
Erbgleiche Paare	5	—	6	1	8	—	1	5
Erbverschiedene Paare	—	1	16	—	4	17	3	11

Unter den Zwillingspaaren mit tuberkulösen Veränderungen nur bei *einem* Paarling fällt ganz besonders auf, dass der Tuberkulosestod des erkrankten Paarlings unter den eineiigen Zwillingen keinmal, unter den zweieiigen Zwillingen dagegen 17mal eingetreten ist. Der gutartige Verlauf der Tuberkulose bei den diskordanten eineiigen Paaren ist ein auffälliges Ereignis, dessen Deutung aus dem Gesamtbild der Ergebnisse, wie sie aus diesen Untersuchungen gezogen werden können, sich ergibt:

Wir waren eingangs von der Tatsache ausgegangen, dass die Menschen sich gegenüber der tuberkulösen Infektion ganz ausserordentlich verschieden verhalten. Hatte man eine Zeit lang geglaubt, dabei den vielfältigen Faktoren der Umwelt den entscheidenden Einfluss zusprechen zu müssen, so haben die Zwillingsbefunde zu dem klaren Ergebnis geführt, dass die Widerstands-

kraft der Menschen gegenüber der Tuberkulose grosse individuelle Verschiedenheiten zeigt, die im wesentlichen durch die erbliche Veranlagung bedingt sind. Die durch die Forschung erfassten tuberkulösen Zwillinge sind eine Auslese von Menschen, von welchen mindestens der eine Paarling durch eine tuberkulöse Erkrankung einen gewissen Grad von Hinfälligkeit gegenüber der Tuberkulose gezeigt hat — wenn wir von den in der früheren Forschung von Diehl und v. Verschuer ebenfalls miterfassten Zwillingen aus tuberkulösem Milieu ohne tuberkulöse Veränderungen absehen. Die Individualität des tuberkulösen Verhaltens tritt bei den erbverschiedenen Zwillingspaaren in einer jeweils eingepprägten Form in die Erscheinung, die sich vor allem darin bekundet, dass häufig der an Tuberkulose erkrankte Paarling seinem Leiden erliegt, während der andere Paarling zeitlebens

frei von Tuberkulose bleibt, auch wenn er nachweislich schwer exponiert ist oder körperliche oder seelische Belastungen durchzumachen hat. Dieses Freibleiben von Tuberkulose des einen Paarlings trotz Erkrankung und Tod des anderen ist bei einigen Zwillingen unserer Serie nicht zur Beobachtung gelangt.¹

Von den an Tuberkulose erkrankten eineiigen Zwillingen lassen sich zwei Gruppen unterscheiden: a) Eine Gruppe mit ganz besonders geringer Widerstandskraft gegenüber der Tuberkulose, so dass die Krankheit bei beiden Paarlingen zum Tode führt, b) eine Gruppe mit noch relativ guter Widerstandskraft gegenüber der Tuberkulose, so dass die Tuberkulose wieder zur Ausheilung kommt entweder bei beiden erkrankten Paarlingen oder bei dem allein erkrankten Paarling. Die eineiigen Zwillingspaare mit tuberkulösen Veränderungen nur bei einem Paarling stellen offenbar eine Gruppe dar, bei welcher die Widerstandskraft vorübergehend geschwächt oder durch äussere Faktoren gestört war, so dass es zu einer tuberkulösen Erkrankung kam, die aber dank der dann wieder wirksam werdenden natürlichen Widerstandskraft überwunden werden konnte, eine natürliche Widerstandskraft, die sich bei dem anderen Paarling in seinem Freibleiben von tuberkulösen Veränderungen zeigt. Zwischen diesen beiden Gruppen von

eineiigen Zwillingen steht eine Mittelgruppe, bei welcher die Widerstandskraft gegenüber der Tuberkulose in einem Masse gering oder herabgesetzt ist, dass der eine Paarling seiner Tuberkulose erliegt, während bei dem anderen die Behandlung zum Erfolg führt.

Unsere Auffassung von den bedingenden Faktoren für Entstehung und Verlauf der Tuberkulose seien in dem Schema der Abbildung 1 zusammengefasst. Zwei Hauptursachen wirken zusammen: Der Tuberkelbazillus und die spezifische Tuberkulosedisposition. Als Nebenursachen treten Modifikationsfaktoren hinzu, die sich in zwei Gruppen einteilen lassen: 1. die Modifikationsfaktoren vonseiten der Umwelt, die sowohl durch Zeitpunkt und Art der Infektion als auch durch Milieueinflüsse, die zu einer Dispositionsveränderung führen können, bedingt sein können, 2. erbliche Modifikationsfaktoren, also letztlich durch die Erbveranlagung bedingte Zustände und Reaktionsweisen des Organismus, die für Entstehung und Ablauf der Tuberkulose von Bedeutung sind, wie wir sie als reizbare Konstitution, Habitus asthenicus, innersekretorische Veränderungen oder Erbleiden (wie Zuckerkrankheit und Schizophrenie) kennen.

Dass neben diesen bekannten konstitutionellen Faktoren die spezifische Tuberkulosedisposition von Diehl und v. Verschuer bereits auf Grund der ersten Zwillingsuntersuchungen als ein davon abzutrennender wesentlicher Faktor herausgestellt wurde, hat seine tiefe Bedeutung: Wir hatten schon damals darauf hingewiesen, dass die letztliche Klärung dieser Frage nur durch die experimentelle, d.h. vergleichende erbpathologische Forschung zu erwarten ist.

Auf diesem Gebiet hat K. Diehl in 20-jähriger Forschung bereits bedeutende Ergebnisse erzielt. So fand er beispielsweise beim Kaninchen zwei Haupttypen der Tuberkulose: einen zentralen Typ mit schweren Lungenbefunden und verhältnismässig wenigen Herden an peripheren Körperabschnitten, und einen peripheren Typ, der an peripheren Herdbildungen zugrunde geht bei geringen oder keinen Befunden an den Lungen. Man könnte auch den letzteren Typ als den lungenresistenten und den ersteren als den

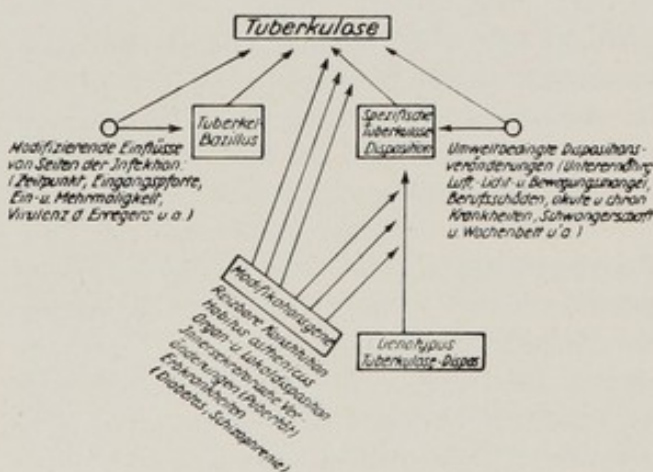


Abb. 1 - Schema der Ursachen bei der Entstehung der Tuberkulose (nach v. Verschuer). Die spezifische Tuberkulosedisposition ist eine entwicklungsphysiologische Vorstufe der Tuberkulose

¹ Ob andere Autoren solch eine Beobachtung anstellen konnten (die grundsätzlich möglich wäre), könnte nur nach Veröffentlichung der genauen klinischen Untersuchungsbefunde beurteilt werden.

lungenanfälligen bezeichnen. Das genetisch Bedeutsame ist, dass die beiden Tuberkulose-Typen durch 8 Generationen hindurch in den beiden unter sich fortgepflanzten Zuchten konstant blieben. Die Kreuzung ergab in der F_1 -Generation ausschliesslich periphere Typen; bei keinem dieser F_1 -Tiere wurde eine Lungentuberkulose gefunden, die als Todesursache hätte gewertet werden können. Die F_1 -Tiere unter sich gekreuzt ergaben in der F_2 -Generation den folgenden wichtigen Befund: Von den 121 F_2 -Tieren gehörten 92 wiederum zum peripheren Typ, während bei 29 Tieren der zentrale Typ mit schwersten Lungentuberkulosen wieder in Erscheinung trat. Das Zahlenverhältnis nähert sich dem 3:1 Verhältnis für einfachen mendelnden Erbgang, so dass Diehl schliessen konnte: der periphere Typ vererbt sich einfach dominant gegenüber dem zentralen Typ, oder anders ausgedrückt: eine Erbanlage entscheidet darüber, ob die Lunge dieser Kaninchen gegenüber der tuberkulösen Infektion anfällig oder resistent ist.

Ich kann hier nur wiederholen, was ich in

einem Vortrag in der Gesamtsitzung der Preussischen Akademie der Wissenschaften vom 16. November 1944 zum Ausdruck brachte: "Bei bestimmten Infektionskrankheiten wird es durch phänogenetische Forschung gelingen, einzelne erblich festgelegte Mechanismen als wichtige Teilstücke des Abwehrvorgangs zu analysieren. Aufgabe dieses Teiles experimenteller erbbiologischer Forschung muss es somit sein, nach ganz konkreten, stofflich definierten und erblich bedingten Leistungen des Organismus zu fahnden, die sein Andersreagieren gegen eine bestimmte Infektion bedingen und erklären. Von da aus könnte dann nur ein kleiner Schritt zur Anwendung von grösster praktischer Bedeutung sein: Individuen mit einem Defekt in diesem Teil des Abwehrvorganges wird dann ein Ersatzstoff gereicht werden können, wie an den Beispielen der Lepra und der Tuberkulose im Grundsätzlichen dargestellt wurde". Die Forschung der letzten zehn Jahre hat uns diesem Ziel näher gebracht. Seine Erreichung wäre von grossem Segen für die Menschheit.

Zusammenfassung

Die Zwillingsforschung hat zu einer eindeutigen Beantwortung der Frage geführt, ob für das unterschiedliche Verhalten des Menschen gegenüber der Tuberkulose die erbliche Veranlagung von Bedeutung ist. Die in Deutschland, der Schweiz, U. S. A. und Argentinien untersuchten Serien von tuberkulösen Zwillingen umfassen 617 Zwillingspaare, darunter 190 eineiige. Das prozentuale Verhältnis zwischen gleichem und verschiedenem Tuberkuloseverhalten ist bei den Eineiigen 74:26, bei den Zweieiigen 28:72. Dieser grosse Unterschied zwischen erbgleichen und erbverschiedenen Zwillingspaaren ist nur durch die Annahme einer spezifischen Erbdisposition für die Tuberkulose befriedigend zu deuten. Die Nachuntersuchung an der Serie tuberkulöser Zwillinge von K. Diehl und O. v. Verschuer durch H. Mitschrich hat zu neuen Ergebnissen im Hinblick auf die Bedeutung der erblichen Veranlagung für den Verlauf und den Ausgang tuberkulöser Erkrankungen geführt. Es konnten 102 Zwillingspaare rund 20 Jahre nach der früheren Untersuchung nochmals untersucht werden. Bei fast allen Zwillingen war die frühere tuberkulöse Erkrankung durch den inzwischen erfolgten Tod oder durch die Ausheilung zum Abschluss gelangt. Dass von einem Zwillingspaar *beide* Paarlinge an Tuberkulose starben, kam nur bei eineiigen Zwillingen (8 Paare) vor. Dass von einem Zwillingspaar nur *ein* Paarling an Tuberkulose starb, während der andere frei von tuberkulösen Veränderungen blieb, ereignete sich nur bei zweieiigen Zwillingen (19 Paare). Danach ist ein deutlicher Erbeinfluss für den *Ausgang* einer tuberkulösen Erkrankung offensichtlich.

Riassunto

La gemellologia ha portato alla chiara affermazione del problema se la disposizione ereditaria incide sul differente comportamento dell'uomo nei confronti della tubercolosi. Le serie gemellari esaminate in Germania, in Svizzera, negli S. U. e in Argentina comprendevano 617 coppie di gemelli tubercolotici, tra cui 190 MZ. Il comportamento uguale o differente nei confronti della tubercolosi corrisponde al rapporto percentuale di 74 : 26 nei gemelli MZ e di 28 : 72 nei DZ. Una simile differenza tra le coppie di gemelli ereditariamente uguali ed ereditariamente disuguali può essere spiegata in modo soddisfacente soltanto, se si crede in una specifica disposizione ereditaria alla tubercolosi. L'esame ripetuto da parte di H. Mitschrich della serie di gemelli a suo tempo esaminata da K. Diehl e O. v. Verschuer ha portato nuovi risultati al riguardo dell'importanza della disposizione ereditaria per il decorso e l'esito delle affezioni tubercolari. È stato possibile esaminare 102 coppie di gemelli a distanza di circa 20 anni dall'esame precedente. In quasi tutti i gemelli l'affezione tubercolare si era risolta o per la morte nel frattempo avvenuta oppure per guarigione. Solo nei gemelli MZ (8 coppie) si è verificato che *entrambi* i fratelli sono morti di tubercolosi. Solamente nei gemelli DZ (19 coppie) si è verificato che solo 1 fratello è morto di tbc mentre l'altro è rimasto risparmiato da alterazioni tubercolari. È per conseguenza evidente l'influenza ereditaria sull'esito di una affezione tubercolare.

Résumé

La gémellologie a conduit à une nette affirmation du problème, à savoir si la disposition héréditaire incide sur le comportement de l'individu relativement à la tuberculose. Les séries gémellaires examinées en Allemagne, en Suisse, aux États-Unis et en Argentine, comprenaient 617 couples de jumeaux tuberculeux, dont 190 MZ. Le comportement égal ou différent à l'égard de la tuberculose correspond au rapport pourcentage de 74 : 26 chez les jumeaux MZ et 28-72 chez les DZ. Une semblable différence parmi les couples de jumeaux héréditairement égaux et héréditairement inégaux peut s'expliquer d'une manière satisfaisante; toutefois, on croit à l'existence d'une disposition héréditaire spécifique à la tuberculose. L'examen, répété par H. Mitschrich, de la série de jumeaux précédemment examinés par K. Diehl et O. v. Verschuer a donné de nouveaux résultats au sujet de l'importance de la disposition héréditaire pour la durée et le résultat des affections tuberculeuses. Il a été permis d'examiner 102 couples de jumeaux environ 20 après un précédent examen. Chez presque tous les jumeaux, l'affection tuberculeuse avait été résolue ou par le décès ou par la guérison. Ce n'est que chez les jumeaux MZ (8 couples) que l'on a pu constater que *les deux frères* étaient morts tuberculeux. Par contre, chez les jumeaux DZ (19 couples) on a pu constater que seul l'un d'eux est décédé par tuberculose tandis que l'autre n'a pas été touché par les altérations tuberculeuses. Dès lors, l'influence du facteur héréditaire sur le résultat d'une affection tuberculeuse, apparaît évidente.

Summary

Twin studies have brought about a clear statement of the problem whether or not hereditary disposition conditions the different behaviour of man for t. b.

The twin groups examined in Germany, in Switzerland, in the USA and in Argentina included 617 pairs of tuberculous twins, of which 190 were MZ. The equal or different behaviour for tuberculosis shows a percentage rate of 74-26 among MZ twins and of 28-72 among DZ twins. Such a difference between hereditarily equal and different twin pairs can be explained satisfactorily only if one believes in a specific hereditary disposition for tuberculosis. The study, repeated by H. Mitschrich, of the twin group previously examined by K. Diehl and O. v. Verschuer, has brought about new results concerning the importance of the hereditary disposition for the course and outcome of the tubercular affections. It has been possible to examine 102 twin pairs at a distance of some 20 years from the previous examination. In almost all the twins the tubercular affection had been solved through either death or healing. Only in MZ twins (8 pairs) it happened that *both* twins died of tuberculosis. Only in DZ twins (19 pairs) it happened that only *one* twin died of t. b. while the other has been spared tubercular affections. The hereditary influence on the outcome of a tubercular affection is therefore obvious.

MENDELIAN PATTERN OF DOMINANT INHERITANCE FOR A SYNDROME INCLUDING INTESTINAL POLYPOSIS, OSTEOMAS, FIBROMAS AND SEBACEOUS CYSTS IN A HUMAN FAMILY GROUP

by

Eldon J. Gardner

Intestinal polyposis has been known for many years to occur more frequently in some families than in others. J. P. Lockhart-Mummery in 1925 reported three families in which intestinal polyposis was prevalent and indicated that carcinoma of the colon and rectum was also unusually prevalent in these same families. A relationship between intestinal polyposis and carcinoma had already been suggested by the results of earlier studies. With the work of Lockhart-Mummery and that of other investigators the fact became established that polyposis was a predisposing factor for carcinoma.

C. E. Dukes (1925 ab) collaborated with Lockhart-Mummery and continued the investigation by following up the families in which the abnormality was known to occur. A large series of new families has been added by Dukes. A total of more than 50 polyposis families for which complete pedigrees have been prepared are now on record at St. Mark's Hospital in London. These families include 1,069 members (polyposis patients, their brothers and sisters and direct descendants). Among the members 218 are known to have suffered from polyposis and 154 have developed intestinal cancer (Dukes 1952 a and b and personal communication). A bibliography to 1950 was presented by Dukes (1952 b).

Through the studies now on record, the pattern of dominant inheritance for intestinal polyposis has been well established. The tendency for the polyps to predispose to carcinoma has also

been confirmed. Additional family history and clinical investigations including those of Gardner (1951) and Gardner and Woolf (1952) have also supported the findings of Dukes and other investigators. Recently occasional discrete polyps of the colon and rectum have been found to follow an hereditary pattern in one family group (Woolf, Richards and Gardner, 1955).

Further investigations involving polyposis families have shown other phenotypes to be associated in the same individuals with intestinal polyposis. Jeghers et al (1949), and several other investigators have observed melanin spots on the oral mucosa, lips and digits of individuals who also had intestinal polyposis. Since the melanin spots appeared earlier than the polyposis they had diagnostic value in the families in which both occurred. Oldfield (1954) has recently described a family in which sebaceous cysts were associated with polyposis of the colon. Sebaceous cysts, like melanin spots, had diagnostic value for intestinal polyposis in the family where the two abnormalities occurred together.

Perhaps the most significant association which has been found thus far with intestinal polyposis is a cytoplasmic inclusion containing desoxyribose nucleic acid, recently reported by Leuchtenberger (1954). This relationship could very well represent the beginning for significant progress in the etiology of polyposis. In fact, it could lead to the discovery of a relationship between the dominant gene and the character, i. e., intestinal polyposis condition.

Polyposis family

In connection with a survey of the incidence of various types of cancer in Utah family groups which was initiated in 1948, a kindred (Number 109 in the files of the Laboratory of Human Genetics, University of Utah) was found in which an unusually high mortality from carcinoma of the colon and rectum had occurred (Gardner and Stephens, 1950). Eight deaths, all in one branch of the kindred, were attributed to carcinoma of the colon and rectum. These are identified in the pedigree chart, Fig. 1, as II-7, III-1, III-2, III-3, IV-1, IV-8, IV-9, and IV-15.

Evidence from hospital records of deceased members and examinations of living individuals in which symptoms had occurred suggested intestinal polyposis as a predisposing factor for carcinoma in the family. A clinic was established at a hospital in Salt Lake City in which examinations were provided for the living relatives of the

deceased individuals. Sigmoidoscopic and barium enema examinations as well as guaiac and hematocrit tests were provided. All 51 living descendants of the woman (II-7) in whom the first well documented case of carcinoma had been reported were examined. These are identified with an x below the square or circle symbolizing the individual on the pedigree chart (Fig. 1).

Six cases (IV-2, IV-12, IV-14, V-7, V-9 and V-30) of intestinal polyposis were detected by sigmoidoscopic observation and verified with pathological studies and barium enema examinations. In two (IV-2 and IV-14) the polyps had already developed into carcinoma. All six individuals have since undergone colectomies. Five recovered satisfactorily and were apparently cured from polyposis and the threat of carcinoma. One (IV-2) who was 45 years of age and had widespread carcinoma died from complications following the operation. A portion of the specimen from this patient is shown in Fig. 2. The arrow

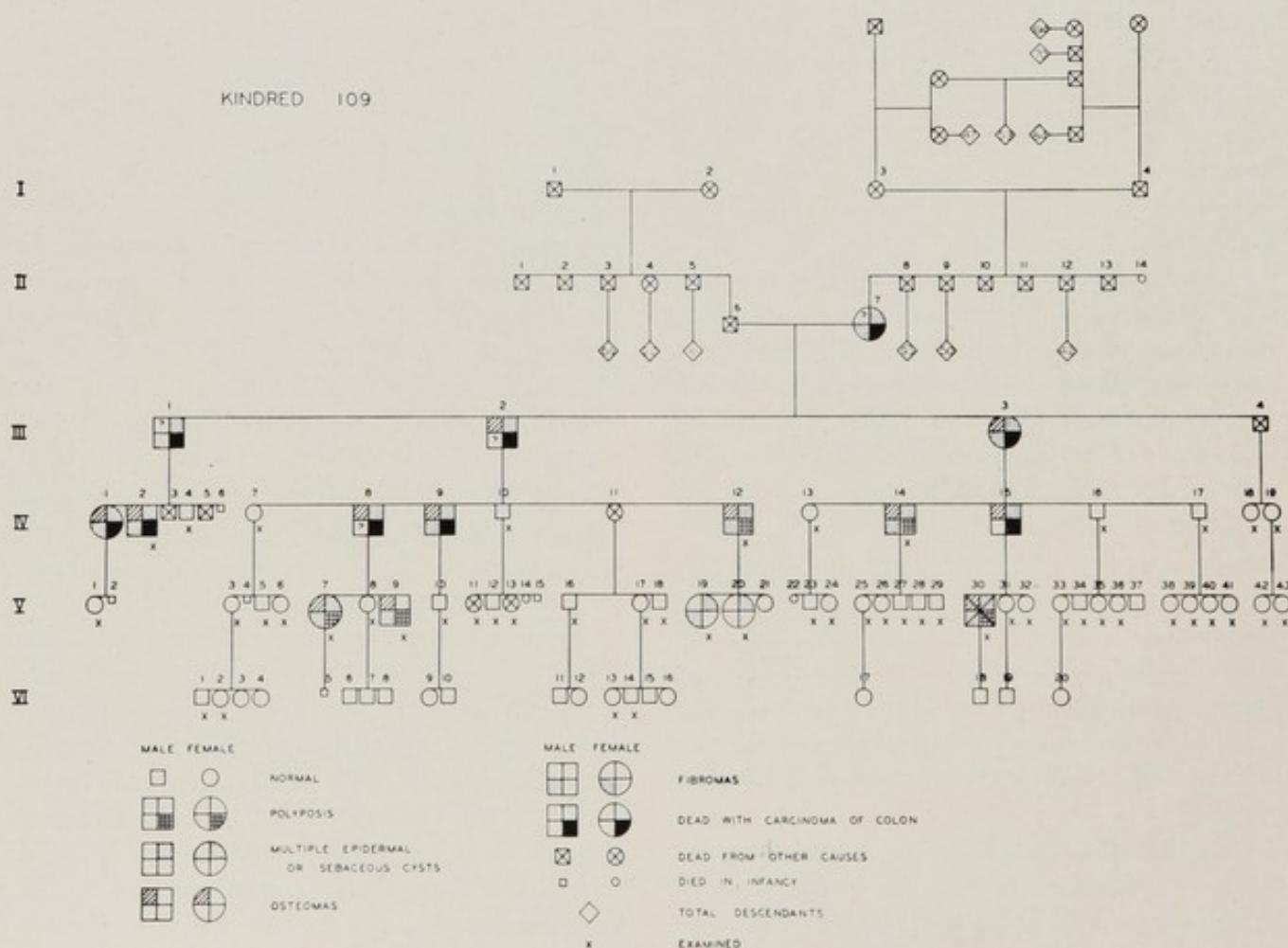


Fig. 1 - Pedigree chart from Kindred 109 showing the distribution of intestinal polyposis, osteomas, fibromas, and sebaceous cysts in members who were examined and the probable distribution of these abnormalities in deceased members.

identifies an area in which a polyp had apparently developed into adenocarcinoma. One other patient (V-30) is now deceased but there is probably no connection between his death and the polyposis or colectomy.

Of the 51 individuals who descended from II-7, 45 were found to be negative for intestinal polyposis at the time of the examinations. In addition, many more distant relatives of II-7 and her husband (II-6) were examined at the clinic. No polyposis was found among the members of the other branches of the two kindreds. It was therefore postulated that a mutation had occurred in II-7 or her mother (I-3) which had been perpetuated among some of the descendants.

There was some evidence to suggest that I-3 had cancer of the colon, but she died in 1891 and was not attended by a physician. The only evidence which could be found concerning the cause of her death other than the verbal comments of her relatives was a record in the mortuary from which she was buried. This notation gave the cause of death as "internal cancer". Another kindred (Number 134 in the Laboratory of Human Genetics) presented a pattern of intestinal polyposis which suggested that a mutation had occurred in one of the older members of that kindred.

The ages of the six individuals positive for intestinal polyposis ranged from 13 to 44 at the time of the first examination. The youngest of the six (V-9) apparently developed polyposis during the period while he was under observation. He was entirely free from polyps in the lower 20 cm of the digestive tract when he was first examined with the sigmoidoscope at 13 years of age. The barium enema examination at that time was also negative. Six months later, one minute adenomatous polyp was observed and biopsied on the anterior wall 6 cm above the anus. After another interval of six months, another small polyp was seen in the anterior midline 11 cm above the anus. Successive examinations at intervals of about six months over a four year period demonstrated increased numbers spreading over a wide area. Numerous polyps were present throughout the colon when V-9 was 17 years of age. Examples demonstrated by barium enema examination in this patient are illustrated in Fig. 3. A total colectomy was performed on V-9

in November, 1954 when he was 18 years of age. Numerous polyps widely distributed through the colon were observed in the specimen, a portion of which is shown in Fig. 4.

Syndrome of abnormal lesions associated with polyposis

In the course of the interviews with members of the kindreds and examinations for polyposis it was observed that some individuals had growths of various kinds appearing on the surface of their bodies. The most conspicuous case was IV-2, who was 44 years of age at the time of the first examination. Besides widespread intestinal polyposis he had bilateral growths of the mandible illustrated in Fig. 5. These growths were shown from X-ray and pathological studies to be osteomas. Two cousins of IV-2 (IV-8 and IV-9) who had died from carcinoma of the colon were remembered by relatives and shown from photographs to have had similar conspicuous growths. Another cousin (IV-15), who also died with carcinoma, was described at autopsy as having multiple bony exostoses.

The evidence for bony growths associated with multiple polyposis in this group seemed to justify a systematic survey of the entire group for bone abnormalities. Routine X-ray examinations of the skull and long bones of the arms and legs were provided for the 51 members of the group previously examined for polyposis and many other relatives in other branches of the kindreds (Plenk and Gardner, 1954). The same six individuals found previously to have intestinal polyposis were shown to have osteomas associated with some of the bones examined. Eight bones or bone groups were examined critically in all 51 individuals. The bones found in the initial examination to be involved with osteomas are summarized in Table 1. All other members except two young girls, V-19 and V-20, ages 10 and 6 respectively, were normal. Minor cortical changes which may or may not be associated with osteoma formation were observed in the long bones of the forearms of V-19 and V-20. The girls did not have intestinal polyposis but their father (IV-12) had polyposis and osteomatosis.

Other unusual types of lesions which family members called "soft tumors" were also observed on the bodies of individuals with intestinal



Fig. 2 - Colon specimen from IV-2. The arrow identifies an area where adenocarcinoma has developed.



Fig. 3 - X-ray picture from barium enema study of V-9 showing polyps in the colon.



Fig. 4 - Part of the colon of V-9 showing polyps.

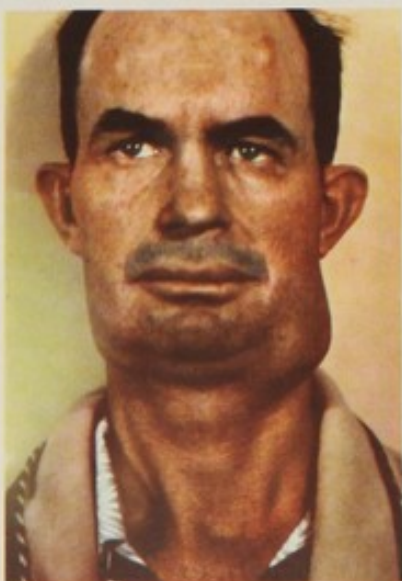


Fig. 5 - Photograph of IV-2 showing bilateral growths of the mandible which were shown by pathological studies to be osteomas.

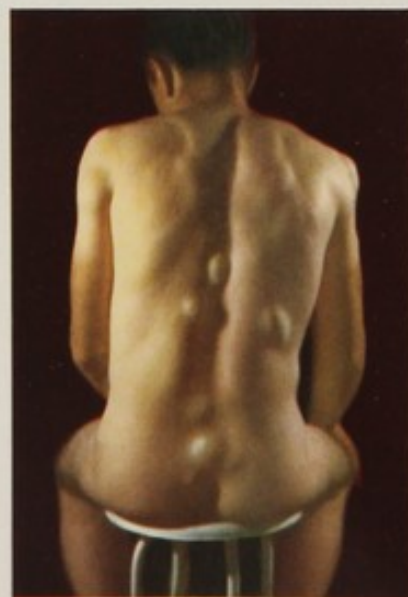


Fig. 6 - Photograph of the back of IV-12 showing several lesions. Others which appeared to be similar were removed and identified pathologically as epidermal cysts.

polyposis and osteomas (Gardner and Richards, 1953). Several were removed from the body of IV-2 and were identified by pathologists as trichoepitheliomas and sebaceous cysts. Other more firm lesions which were considered by the surgeon to be connective tissue masses were left to be removed later but the patient died before the study could be completed.

Table 1 - Bones found to be involved with osteoma formation in the individuals previously found to have multiple polyposis

Individual	Bone Involvement
IV-2	Maxilla, mandible, ethmoid, sphenoid, frontal, zygoma, temporal, long bones.
IV-12	Maxilla, mandible, sphenoid, frontal zygoma, temporal, long bones (diffuse cortical changes).
IV-14	Maxilla, mandible, ethmoid, frontal.
V-7	Maxilla, mandible, ethmoid, sphenoid, long bones (diffuse cortical changes).
V-9	Maxilla, ethmoid, long bones (diffuse cortical changes).
V-30	Maxilla, sphenoid.

Several lesions removed from IV-12 were classified as epidermal and sebaceous cysts. Some remaining on the back of this patient are shown in Fig. 6. Other more firm lesions were removed from the forehead of IV-12 and identified superficially as fibromas but were not studied microscopically. One of the children (V-19) of IV-12 had several firm lumps on her skull and back and also some sebaceous cysts. The firm tumors have not been removed as yet for microscopic study but they have been observed by a surgeon and identified tentatively as fibromas. The other daughter (V-20) of IV-12 had numerous cysts on her face and body. Several were removed and studied. All specimens were classified by pathologists as epidermal cysts.

Sebaceous cysts were also observed on the face and body of IV-14. His family physician had previously removed a lesion which he identified as a connective tissue mass without pathological verification. Several lesions were removed

from V-7 and identified pathologically as collagenous and connective tissue masses. There was some disagreement among the pathologists as to whether some of the biopsied samples were fibromas. Lesions taken from V-9, brother of V-7, were classed as fibromas and are illustrated in Fig. 7.



Fig. 7 - Photomicrograph of tissue taken from V-9. The lesion from which this specimen was taken was identified pathologically as a fibroma.

Several lumps were observed on the body of V-30 at the time of the first examination which were considered as probable fibromas. He was a member of the armed forces at the time of the initial examination and was transferred soon after he attended the clinic to a distant location. Results of the sigmoidoscopic observations and pathological studies were forwarded to the appropriate medical officers in the armed services. A colectomy was performed a few months later in a military hospital. The patient recovered satisfactorily, completed his term in the service, returned to his home, married and was employed as a laborer.

Three years after the colectomy he was admitted to a Veteran's Hospital with an intestinal

Table 2 - Results of examinations for intestinal polyposis, osteomas, fibromas or connective tissue masses and epidermal or sebaceous cysts in eight members of the kindred. All others were negative for all four manifestations

Individual	Age when Examined	Intestinal Polyposis	Osteomas	Fibromas or Connective Tissue Masses	Epidermal or Sebaceous Cysts
IV-2	44	Positive	Positive	Probable connective tissue masses not removed.	Trichoepitheliomas and sebaceous cysts.
IV-12	35	Positive	Positive	2 probable fibromas removed.	Epidermal and sebaceous
IV-14	44	Positive	Positive	Connective tissue mass removed.	Sebaceous
V-7	19	Positive	Positive	Collagenous and fat tissue masses removed.	Sebaceous
V-9	13-17	Positive	Positive	Fibroma	None observed
V-19	10	Negative	Minor cortical changes in long bones.	Probable fibromas not removed.	Sebaceous
V-20	6	Negative	Minor cortical changes in long bones.	None observed	Numerous epidermal
V-30	19	Positive	Positive	Probable fibromas not removed	Epidermal lesions type unknown

obstruction and died with peritonitis following surgery. Autopsy findings were: Retroperitoneal and mesenteric masses, type undetermined. The consensus of opinion of the pathologists interested in the case was that no connection could be established between the intestinal obstruction and the earlier intestinal polyposis. Pathological studies of the surface lesions on the body of V-30 were not made but some of those present on the body were identified tentatively as fibromas and others as epidermal lesions before he died.

The results of observations and examinations for intestinal polyposis, osteomas, fibromas or connective tissue masses, and epidermal or sebaceous cysts in eight members of the kindred are summarized in Table 2. All examinations for other members of the kindred were negative for all four of the manifestations of abnormal growth.

Evidence for abnormal growths among deceased members

When the pattern of inheritance for the syndrome described above had been established among the living members of the group all available evidence concerning these individuals was secured. Hospital records, death certificates and photograph albums were examined for any information which might suggest the condition of the deceased individuals with respect to the various kinds of abnormal growth. Interviews were conducted with family physicians, relatives, friends, and neighbors. The information obtained from all sources was evaluated as objectively as possible. Evaluated data for II-7 and all of her deceased descendants are summarized in Table 3. The evidence indicates that the syndrome was

Table 3 - Evidence for intestinal polyposis, osteomas, fibromas and sebaceous cysts among deceased members of group.

Individual	Date of Death	Age at Death	Intestinal Polyposis	Osteomas	Connective Tissue Masses and Fibromas	Epidermal & Sebaceous Cysts	Source of Information
II-7	1909	53	Death from carcinoma of bowel.	Unknown	Lumps on back and arms.	Several	Relatives
III-1	1935	58	Colectomy. Death from carcinoma.	Unknown	Lumps on scalp and body.	Multiple	Relatives & friends.
III-2	1921	41	Death from carcinoma of bowel.	Hard irregularities on head.	Unknown	Multiple	Relatives & friends.
III-3	1916	33	Death from carcinoma of rectum.	Hard irregularities on head.	Lumps on body.	Multiple	Relatives
III-4	1942	58	Suggested from symptomatic evidence.	Unknown	Unknown	Two probable Sebaceous cysts.	Relatives & friends.
IV-1	1937	34	Positive diagnosis colectomy	Hard irregularities on head.	Two probable fibromas removed	Multiple	Hospital records, relatives.
IV-2	1951	45	Positive diagnosis colectomy	Positive diagnosis	Positive diagnosis	Positive diagnosis	Pathological studies.
IV-3	1929	22	Death from "intestinal flu"	None observed by relatives.	None	None	Relatives
IV-5	1923	11	None. Accidental death.	None observed by relatives.	None	None	Relatives
IV-8	1940	35	Death from carcinoma of rectum.	Hard irregularities on head.	One probable fibroma removed.	Several	Relatives, photographs.
IV-9	1936	29	Positive diagnosis colectomy.	Positive diagnosis & removal.	Lumps on body.	Multiple	Family, barber and relatives. Hospital response
IV-11	1941	29	None. Accidental death.	None observed by relatives.	None	None	Relatives
IV-15	1941	31	Symptomatic. Death from stomach and bowel obstruction.	Multiple bony exostosis of scalp and forehead.	Unknown	Multiple	Relatives
V-11	1950	20	None	None observed.	None	None	Examination, personal history.
V-30	1954	22	Positive diagnosis colectomy	Positive diagnosis	Probable fibromas not removed.	Epidermal lesions, type unknown.	Examinations, pathological studies

present in the family as far back as II-7 and that it can be traced from II-7 to the living members as shown graphically in Fig. 1.

Dominant Mode of Inheritance

A single pleiotropic dominant gene is postulated to explain the four manifestations making up the syndrome. It should be noted that another kindred (Number 134), also investigated at the Laboratory of Human Genetics, shows the dominant pattern of inheritance for intestinal polyposis but no other unusual growths have been associated with it. There must be some basic difference between the genes or the background upon which they act in the two kindreds.

Since osteomas, fibromas and sebaceous cysts seem to appear earlier than polyposis in kindred

109, these manifestations have diagnostic value for polyposis. The youngest member (V-9) of the group thus far found to have polyposis was known to have osteomas and fibromas before the polyposis first developed.

Mass examinations for intestinal polyposis which occurs infrequently in the general population have proved to be impractical but appropriate examinations and observations among members of polyposis families are highly desirable. Further screening can be provided by following the dominant inheritance pattern. Only those individuals who are descendant from a parent with polyposis would be expected to inherit the abnormality. In kindred 109 further screening can be accomplished by examining the children of affected parents for osteomas, fibromas and excessive sebaceous cysts.

Literature

- DUKES, C. E.: 1952a Familial Intestinal Polyposis. *Annals Royal College of Surgeons* 10:1-12.
- 1952b Familial Intestinal Polyposis. *Annals of Eugenics* 17, part I: 1-29.
- GARDNER, E. J.: 1951 A Genetic and Clinical Study of Intestinal Polyposis, a Predisposing Factor for Carcinoma of the Colon and Rectum. *Amer. J. Human Genetics* 3:167-176.
- GARDNER, E. J. and RICHARDS, R. C.: 1953 Multiple Cutaneous and Subcutaneous Lesions Occurring Simultaneously with Hereditary Polyposis and Osteomatosis. *Amer. J. Human Genetics* 5:139-147.
- GARDNER, E. J. and STEPHENS, F. E.: 1950 Cancer of the Lower Digestive Tract in One Family Group. *Amer. J. Human Genetics* 2:41-48.
- GARDNER, E. J. and WOOLF, C. M.: 1952 Intestinal Polyposis and Carcinoma Originating from a Mutation in a Family Group. *Cancer* 5:695-699.
- JEGHERS, H., MCKUSICK, V. A., KATZ, K. H.: 1949 Generalized Intestinal Polyposis and Melanin Spots of the Oral Mucosa Lips and Digits. *New England J. Med.* 241:993-1005 and 1031-1036.
- LEUCHTENBERGER, C.: 1954 Cytoplasmic "Inclusion Bodies" Containing Desoxyribose Nucleic Acid (DNA) in Cells of Human Rectal Polyps. *Laboratory Investigation* 3:132-142.
- LOCKHART-MUMMERY, J. P.: 1925 Cancer and Heredity. *Lancet* 1:427.
- OLDFIELD, M. C.: 1954 The Association of Familial Polyposis of the Colon with Multiple Sebaceous Cysts. *British J. Surgery* 41(169):1-8.
- PLENK, H. P. and GARDNER, E. J.: 1954 Osteomatosis (Leontiasis Ossea) Hereditary Disease of Membranous Bone Formation Associated in One Family with Polyposis of the Colon. *Radiology* 62:830-840.
- WOOLF, C. M., RICHARDS, R. C. and GARDNER, E. J.: 1955 Occasional Discrete Polyps of the Colon and Rectum Showing an Inherited Tendency. *Cancer* 8:403-408.

Riassunto

Una sindrome che segue un meccanismo ereditario di dominanza è stata identificata in un gruppo di individui consanguinei. Essa include poliposi intestinale, osteomatosi, fibromatosi e cisti sebacee. Poichè gli osteomi, i fibromi e le cisti sebacee compaiono prima delle poliposi del colon essi hanno un significato diagnostico in questo gruppo familiare.

Summary

A syndrome following a dominant mode of inheritance has been identified in a group of related individuals. It includes intestinal polyposis, osteomatosis, fibromatosis and sebaceous cysts. Since the osteomas, fibromas and sebaceous cysts appear earlier than the colon polyps, they have diagnostic significance in this family group.

Résumé

Un syndrome suivant un mode dominant d'hérédité a été identifié dans un group d'individus parentés. Cela embrasse le polyposis intestinal, l'ostéomatosis et les kystes sébaces. Puisque les osteomas, les fibromas et les kystes sébaces paraissent plus tôt que les polyps du côlon, ils ont de la signification diagnostique dans ce groupe familial.

Zusammenfassung

In einer verwandten Gruppe wurde folgendes dominant erbliche Syndrom festgestellt: Polyposis intestinalis, Osteomatosis, Fibromatosis und Talgdrüsencysten. Da die Osteome, Fibrome und Talgdrüsencysten früher in Erscheinung treten als die Polypen des Colons, haben sie für den Personenkreis diagnostische Bedeutung.

COMPARATIVE DATA ON LONGEVITY, ADJUSTMENT TO AGING, AND CAUSES OF DEATH IN A SENESCENT TWIN POPULATION¹

Franz J. Kallmann, Bertha M. Aschner and Arthur Falek

Department of Medical Genetics, New York State Psychiatric Institute,
Columbia University, New York 32, N.Y.

Variability has long been recognized as a distinguishing feature of adjustive capacities in man, not only in the earlier stages of the human life span, but in the later years as well. Current information regarding the origin, extent, and distribution of genetically determined variations in the potentialities of aging and longevity may still be far from complete. Beyond question, however, sufficient data have been accumulated by means of twin studies and general population surveys to shed some light on the subject.

In general terms, aging is usually thought of as a gradual loss in the ability to maintain a constant level of physiological equilibrium (homeostasis). The capacity for withstanding the ensuing impairment in health is known to show many graded variations from one person to another and is somehow controlled by gene-specific survival values. The significance of this basic biological principle is not affected by the fact that the capacity for long life, derived from a fortunate combination of health-conferring genes, is modifiable by variable standards of living and damageable by adverse environmental circumstances.

As a rule, however, it is implied by the theories of genetic homeostasis (27) and the gene-controlled essence of life (9, 10, 30) that man is

able not only to adjust himself to variable environments, but also to equilibrate his genetic composition and resist sudden changes. This ability bridges the gap between physiological and social homeostasis, that is, between the general adaptive faculties of the individual and his capacity for evolving new social adaptations. Physiologically, life processes are usually thought of in terms of protoplasmic activities or metabolism. Actually, however, life is based on the genic property of duplicating variations. In other words, life is based on man's capability of undergoing evolution (30).

That genetic factors are the basic determinants of longevity and the general capacity for lifelong health has been shown by our previously published twin data (18-22, 24, 24a). Since this is already the fourth biennial report on the observed adjustment patterns and longevity trends in a sample of 2536 senescent twins and their families, representing the New York State population over age 60 (table 1), a review of the methodological aspects of the study (activated in 1945) would seem to be unnecessary. Instead, the emphasis of this report will be placed on an exploration of the various ways, in which adjustment to old age may be influenced by genetic factors.

¹ This is the fourth biennial and the seventh consecutive report on the progress of a study, which has been supported by grants from the Rockefeller Foundation (1945-1951) and the Division of Research Grants of the National Institutes of Health of the Department of Health, Education, and Welfare (1952-). Some sections of this report were presented at the sixty-second annual meeting of the American Psychological Association in New York City (September 3-8, 1954), at the seventh annual meeting of the American Society of Human Genetics in Gainesville (September 6-8, 1954), and at the Conference for Planning Research on the Psychological Aspects of Aging held at Bethesda (April 24-27, 1955).

Table 1 - Total population of Senescent Twin Index Sibships

	Number of twin Index Sibships			Senescent twins over age 60 Available for longevity analysis		
	Twins Over Age 60	Cotwins Deceased Under Age 60	Siblings	Mono- zygotic	Dizygotic	Total
Male	1006	173	3550	228	446	674
Female	1326	181	3412	290	593	883
Unclassified	204	168	695	—	—	204
Total	2536	522	7657	518	1039	1761

Differentiation of genetic variations in adjustment to aging

From a genetic standpoint, it is pertinent to an understanding of aging to separate the effects of gene-specific processes, causing premature or other pathological disturbances in the last sector of the human life cycle, from those of general genetic phenomena which produce graded variations in basically positive health and survival values. The symptoms observed in the first group of disorders are likely to be the result of one major mutant gene following the single-factor type of inheritance. Seen in the second group of variable patterns of adjustment are gradations in normal aging potentials, resulting from the interaction of several or many genes and therefore ascribable to the multifactor or polygenic mode of inheritance. Extreme variations determined in this manner (accumulation of short-lived genes) are apt to produce deviations from the mean health status of an aging population, which are clearly pathological. Some of them may be so distinctly pathological as to be indistinguishable either from a single-factor type of disturbance or from a so-called phenocopy, that is, a nonhereditary variation simulating the phenotype of a mutant gene.

Still another group of minus variations in adjustment to aging is due to gene-controlled deficiency states, physical or mental, which arise before the senescent period but tend incidentally to alter the adaptive plasticity of aging persons.

Representative of this category are the major psychoses, specific metabolic or endocrinopathic disorders, and various types of intellectual subnormalcy and emotional instability, including schizoid personality traits and compulsive drinking patterns.

Presenescent traits affecting aging

Exact genetic information about the manner in which presenescent maladjustment affects adaptability to aging has yet to be obtained. Longitudinal studies are needed to demonstrate how specific traits tend to complicate, or are complicated by, the ordinary phenomena of old age. The few studies made in this field have been related largely to chronological rather than biological age, and such an appraisal of changes due to aging cannot be more than gross approximation. Under the given circumstances it would be difficult to determine, for instance, whether such complications in the later stages of chronic pathological conditions as hypertension or hypothyroidism fall into the period of senescence by coincidence or as the result of a causal constitutional relationship. In the case of a gene-specific underproduction of the thyroid, the connecting link may be a disturbance in cholesterol metabolism, affecting both physical and emotional equilibrium.

On the whole, the impact of the senium may be expected to intensify pre-existing maladjust-

ment. Old schizophrenics and mental defectives tend to deteriorate (16, 25), and alcoholics almost always show a marked decline in tolerance and general resistance (14, 36). Similarly, pulmonary tuberculosis seems to have become more destructive in later life (6, 23, 32, 33, 34, 35).

In regard to emotional adjustment, the relationship between the impact of advancing biological age and declining adaptability is demonstrated by persons distinguished by schizoid personality traits, including perhaps some carriers of relatively mild schizophrenic phenomena which tend to progress only in the involutional period of life (19). Observations on the families of twins with involutional psychosis indicate that the multiple factors of causation in this type of psychosis consist of progressive impairment in general adjustability, cumulative emotional strain and insecurity arising from increasingly conspicuous signs of aging, as well as such preexisting personality traits as rigidity, compulsiveness and oversensitivity which are often associated with a schizoid personality structure or a mild schizophrenic defect. The long-range effect of these traits is toward a reduction of the adjustive plasticity of aging persons, hence an impairment in their capacity for adaptation to involutional changes. Genetically it may be assumed that many of these emotionally unstable persons are heterozygous carriers of the gene-specific factor for schizophrenia, characterized by an inadequate degree of general constitutional resistance.

In general terms, it may be concluded that normal average potentialities for adjustment to old age tend to be adversely affected by a variety of gene-controlled traits which, while partially held in check before senescence, gradually overtax the constitutional system of adaptive defense mechanisms. The adjustive difficulties arising in the involutional period are most painfully experienced in the realm of interpersonal relationships and stem from the inability to find adequate channels for the release of anxiety (4, 5). The break with reality, when it comes, occurs slowly and is not directly caused by endocrine dysfunction. The psychobiological processes involved in this type of senescent or pre-senescent maladjustment are pluridimensional in origin and still very much in need of clarification.

Specific disorders of the senium

Similar uncertainties persist regarding the genetic aspects of those pathological conditions which are specific to the period of senescence. This unsatisfactory state of affairs is due in large measure to diagnostic and terminological inconsistencies, frequent overlapping of clinical symptoms, and scarcity of family data verified by histological and biochemical examinations.

Sufficient information is not even available regarding those specific and relatively rare disorders distinguished by prematurity and the presence of gross but more or less circumscribed degenerative changes known as Pick's, Alzheimer's and Jakob-Creutzfeldt's diseases (12, 15, 17, 28). Compared with the more common types of senile dementia, the progressive loss in homeostatic faculties, which develops dramatically and long before its time and in seemingly well-adjusted persons with a satisfactory capacity for health and longevity, is relatively easy to classify and to trace in families. In such cases it is possible, genetically, to think in terms of specific disturbances produced by single mutant genes.

Theories of simple dominance or recessiveness have been advanced not only for the three special types of presenile brain atrophy, but also for essential hypertension and cerebral arteriosclerosis and the total group of disorders called senile dementia. However, at present it is not possible to eliminate polygenic modes of inheritance, even in the relatively well-studied groups of Alzheimer's and Pick's diseases.

According to Sjögren and his collaborators (37), approximately 10 per cent of all presenile and senile psychoses are cases of Pick's or Alzheimer's disease, thus placing the combined morbidity risk for the general population at 0.1 per cent. A recent study of 80 index families revealed an average age at onset of 54.5 years in Pick's disease, and of 53.1 years in Alzheimer's disease. The average duration of the disease is 6.7 and 7.1 years respectively, and reduces the average life expectancy of affected persons at the time of onset by more than one-half. The expected morbidity rates for the parents and sibs of affected persons are 19 and 6.8 per cent in Pick's disease, and 10 and 3.8 per cent in Alzheimer's

disease. While the observed preponderance of female cases does not seem to be due to a sex-linked type of inheritance, it may be explained by a sex-specific factor inhibiting the manifestation of an autosomal and possibly dominant gene with incomplete penetrance.

In the opinion of the Sjögrens, the theory of a singlefactor mode of inheritance seems to be more clearly established at present in Pick's than in Alzheimer's disease; but even in Pick's disease, the specified conclusions of other investigators are about equally divided between dominance and recessiveness (20). Striking familial similarities are said to extend to clinical symptomatology, localization, histological findings, and age of onset (15, 28).

The mode of inheritance in Jakob-Creutzfeldt's disease is even more obscure (29). The best-documented pedigree is that of the Backer family, in which histologically verified cases have occurred in three consecutive generations (17).

Much additional genetic work is also needed in those psychoses in later life, in which cerebrovascular changes are the predominant features. Obviously, arteriosclerotic symptoms are developed much earlier and more severely by some persons than by others, and the ability to withstand cerebral damage is equally variable (1,2). Clinically it is certain, too, that atherosclerosis is a disease by itself and not an ordinary concomitant of aging. Some people over 70 are free of atherosclerosis, even though their vascular systems may show evidence of aging of the arteries in the form of elongation, dilatation and so forth.

In line with this finding, it is particularly in the presence of a specific disturbance in lipid metabolism, usually referred to as primary hypercholesterolemia (8, 11, 13, 38, 41), that a familial trend is found toward such pathological conditions as coronary artery disease, essential hypertension or cerebral arteriosclerosis. Some investigators regard dominant genotypes as the cause not only of a specific predisposition to cerebral arteriosclerosis, but also of its particular localization and frequent combination with nephrosclerosis. However, despite the present evidence for a gene-specific metabolic error as the basic cause of hypertensive disease, many of the etiological problems of this serious affliction of the

aging are still unsolved. Future genetic studies should take into account, for instance, the possibility that the clinical syndrome of arteriosclerotic disturbances may consist of a number of separate entities, each with its specific genetic mechanism.

Caution is likewise indicated with respect to the theory that the total group of senile dementias may be due to the effect of a dominant genotype of low penetrance (7, 29). Either one or two dominant genes have been assumed to be involved, one controlling longevity and one producing the pathological changes associated with senile dementia. However, according to the results of our study of aging twin family units, senile psychoses seem more adequately explained by an age-specific intensification of long-existing but minor deficiencies in general emotional adjustment than by a single genetic factor causing a specific type of psychopathology. In our opinion, the genetic components in the etiology of a senile psychosis consist of polygenically determined variations in age-susceptible personality traits, a generally reduced level of adaptive plasticity, and those gene-specific biochemical phenomena controlling growth and decline. It is clear that prevention of a senile psychosis demands the establishment of adequate emotional adjustment long before senescence.

Longevity and general adjustive potentialities

It has already been stated that according to our own twin observations and other studies (13a), variations in longevity and general health potentials for the period of senescence seem polygenically determined, too. The discussion of this subject calls for a detailed reevaluation of our twin family data available at this time, since our findings may be somewhat at variance with the results of two recent European life span studies, those of Von Verschuer (39, 40) and E. Jalavisto (17a).

In the former study, a group of 13 one-egg pairs failed to reveal smaller intra-pair life span differences than the 5 two-egg pairs of the series. The observed mean intra-pair differences were 5.6 and 4.5 years, respectively.

In Jalavisto's study of life span differences

Table 2 - Biennial mean intra-pair life Span differences in same-sex twin pairs over 60

	Year of Analysis	Number of Pairs	Intra-Pair life Span differences expressed in months		
			Male	Female	Total
Monozygotic Pairs	1948	32	47.6	29.4	36.9
	1950	68	42.9	31.2	36.7
	1952	76	40.7*	30.7*	35.7*
	1954	78	40.7*	31.6*	36.0*
Dizygotic Same-Sex Pairs	1948	36	89.1	61.3	78.3
	1950	70	79.1	63.2	71.8
	1952	86	79.1*	69.5	73.7
	1954	102	69.5*	79.1*	74.6**

* Significant at 1% level

** All opposite-sex pairs over 60:106.0 months

in the members of Finnish and Swedish families of medium and high social status, longevity of the parents (12, 786 couples) appeared to increase the mean length of life of the offspring. However, the effect of maternal longevity was found to exceed that of paternal longevity, which in turn had a lesser effect on the life spans of the daughters than on those of the sons.

In view of the theoretical problems posed by possible sex differences in the effect of parental longevity factors, it seems essential to focus this report on a comparative analysis of life spans and verified causes of death in the members of those twin sibships of our New York State sample, in whom both twins died of natural causes after at least one of them had reached an age of 60 years.

The size and composition of the total sample of sibships are shown in table 1. There is a 13.4% excess of females over males in the sample of 1557 senescent twin index cases, whose zygosity has been reliably established. This excess increases to nearly 30 per cent in those 684 pairs, in whom both twins are still alive after almost 10 years of observation. The ratio of one-egg to two-egg pairs (518:1039) is in accordance with statistical expectation.

In a series of 522 pairs, in whom only one member reached age 60, sex or zygosity of the cotwins remained undetermined in a total of

274 pairs. Of the 354 cotwins of known sex (173 males, 181 females) 112 died in their first year of life; 171 between the ages of 1 and 49 years; and 71 between the ages of 50 and 59. Of the 195 cotwins of known sex and zygosity, who died between the ages of 1 and 59 years, only 32 have been classified as monozygotic. With the exception of the sixth decade in which 18 monozygotic and 43 dizygotic cotwins died, the underrepresentation of one-egg pairs was approximately the same in all age groups below 60. If confirmed, this finding may indicate that compared with the chances of survival of two dizygotic twins, a one-egg twin has a better chance of reaching senescence, if his cotwin is distinguished by the capacity for surviving to this age.

In the age group 50-59, cardiovascular disease with and without hypertension was the predominant cause of death in both groups of cotwins who failed to reach age 60. The 18 one-egg pairs falling into this group include 5 pairs, in whom one twin died shortly before, and the other, soon after the sixtieth birthday.

In those 180 pairs in whom both twins died after age 60 (table 2), the mean intra-pair life span difference continues to be much smaller in one-egg than in two-egg pairs. The total mean difference at the time of the most recent analysis (1954) varied from 36.0 months in the one-egg group to 74.6 months in the two-egg group of

the same sex, and to 106.0 months in dizygotic pairs of opposite sex. The difference between the first groups is statistically significant and about the same for both sexes, despite the shorter life span of the male.

The discrepancy between these findings and those of Von Verschuer seems sufficiently explai-

dissimilarities in causes of death. Only 103 pairs were used for this purpose (table 3), since the analysis was limited to pairs for whom adequate death certificates were available on both twins.

In order to overcome difficulties in scoring due to the fact that twins may die of a similar

Table 3 - Intra-Pair similarities in causes of death (9 - Scale Scoring System)

		Number of Pairs	Mean scoring values	
			Causes of Death Alone	Causes and ages of Death
Dizygotic Pairs	Opposite Sex	20	12.5*	22.5*
	Same Sex	47	13.6**	24.8**
Monozygotic Pairs		36	27.8***	41.4***

* Mean inter-group differences are statistically significant at 1% level of confidence

ned by the fact that life in Germany during Hitler's regime was as unsafe for twins as it was for singleborn people. The German series of twins reinvestigated after a period of 25 years included only 18 pairs, 13 monozygotic and 5 dizygotic, whose histories were useful for an analysis of life span differences, and the number of pairs in whom both members died of natural causes was limited to one dizygotic and two monozygotic pairs. In no less than 13 of a total of 15 male pairs compared with respect to their life spans, either one or both twin partners (4 and 9 pairs, respectively) were killed in action or ended by suicide. With a violent death risk of 75 per cent for middle-aged men, it will be difficult for any group of males to take full advantage of optimum longevity potentials.

Intra-Pair similarity in causes of death

In view of the evidence obtained in our study in support of the genetic theory of longevity potentials, an attempt was made to extend the analysis of senescent index pairs with two deceased members to intra-pair similarities and

cause but at entirely different times, a nine-scale scoring system was devised, which apportioned five scales for similar causes of death and four scales for the absence of an intra-pair difference in ages at death. The scores for causes of death alone and for causes and ages of death together were obtained separately.

The tabulated data show that compared with two-egg pairs of the same or of opposite sex, one-egg twins are not only significantly more similar in their life spans, but also in their causes of death (1% level of confidence). According to both scoring systems, one-egg pairs are about twice as similar in the type of their fatal illnesses as either group of two-egg twins. The difference remains virtually unchanged, whether or not cases of violent death are included in the analysis.

In fact, there is only one pair of undetermined zygosity in the entire sample, in whom both twins had a violent form of death- two old ladies murdered together by a prowler. The other 12 cases were due to suicide, fatal accident or war injury, and occurred in only one member of a pair. This discordant series

consists of five pairs, in whom both twins died after age 60, and of seven pairs, in whom one twin died before, and the other after, age 60. Only one discordant pair was monozygotic.

It may also be of interest here that another type of illness did not contribute to the classification of a similar cause of death in either group of twins; namely, cancer. This sample includes only three pairs, two monozygotic and one dizygotic, who have been concordant as to cancer. However, five of the six twins falling into this group of cancer cases are still alive. The same is true for 14 of a total of 66 twin subjects, whose cotwins have shown no evidence of cancer. Altogether, discordance as to cancer has been observed in 27 one-egg and 39 two-egg pairs of the sample, with a mean survival period of seven years for the unaffected twin partners in the one-egg group at this point of the study. In view of the fact, however, that the life histories are still incomplete in over one-fifth of the discordant pairs, only a tentative statement can at present be made to the effect that a tendency to concordant behavior as to cancer has not been found in twin pairs distinguished by the ability of one or both partners to reach an age of 60.

Effect of parental age on filial longevity

In line with the general trends in Jalavisto's study (17a), corroborating evidence for the genetic basis of longevity potentials has been obtained by comparing the life spans of our twin index sibships (senescent twins and their siblings) with those of their parents. The ana-

lysis has been limited to sibships where it has been possible to secure adequate information about the life spans of both parents. Cognizance has also been taken of the fact that the available sibships are distinguished by survival to age 60 of at least one member, the index case. Therefore, the filial life span data have been tabulated for the entire sibships (table 4) as well as for the siblings of the senescent twin index cases alone (table 5). The ages of living persons in these 1429 family units have been corrected by means of life expectancy tables.

Irrespective of the procedure used, a direct relationship between parental age and the life span of the offspring is readily apparent. Analysis of the total sibship data (table 4) reveals that parental age has a differentiating effect, whether the ages reached at death by the parents are considered individually or together. This effect expresses itself clearly in the life spans of both sons and daughters. The total mean life span of the children increases to approximately 62 years whenever an age of 70 years and over was reached by the mother alone, or by the father alone, or by both parents. The consistency of this finding makes the operation of a sex-linked factor in the inheritance of longevity potentials highly improbable.

The differential life span data for the siblings alone (table 5) are generally lower, but show a consistent dependence on the life spans of the mothers, fathers, either parent, and both parents. The effects of the ages of fathers and mothers on the life spans of the sons are virtually the same, while the life span effect of

Table 4 - Effect of parental age on mean life Spans of 1429 senescent twin index pairs and their Siblings

	Mother Died			Father Died			Either Parent Died			Both Parents Died		
	Under 55	55-69	70 and Over	Under 55	55-69	70 and Over	Under 55	55-69	70 and Over	Under 55	55-69	70 and Over
Sons	55.8	58.8	59.6	56.3	57.2	60.2	55.9	57.4	59.6	51.8	59.6	61.4
Daughters	64.8	60.0	66.4	63.0	64.3	65.3	64.1	62.0	65.7	62.1	59.3	66.8
Total	58.5	57.8	62.1	58.5	60.0	61.5	58.5	59.0	61.8	55.9	59.4	62.9

middle-aged mothers on their daughters is less pronounced.

The apparent lack of agreement between these data and those of Jalavisto is probably explained by life expectancy differences between the two samples. Since many of the persons included in the Finnish study lived in

life spans of senescent twins and their sibs with those of their parents.

3. Twin data have shown that compared with the chances of survival of two-egg twins, a one-egg twin has a better chance to reach the period of senescence if his cotwin is distinguished by the capacity for surviving to this age.

Table 5 - Effect of parental age on mean life Spans of the siblings of senescent twins *

	Mother Died			Father Died			Either Parent Died			Both Parents Died		
	Under 55	55-69	70 and Over	Under 55	55-69	70 and Over	Under 55	55-69	70 and Over	Under 55	55-69	70 and Over
Sons	48.6	51.6	52.9	48.5	50.4	53.4	48.5	50.9	53.1	45.8	55.1	55.2
Daughters	55.7	50.8	60.0	51.6	57.5	58.3	53.7	54.3	59.1	54.3	55.8	60.7
Total	51.7	51.2	56.4	49.9	54.0	55.8	50.9	52.7	56.1	49.5	55.4	57.9

* Without index cases and their cotwins.

the 18th century, it is actually remarkable that the effect of parental longevity on the natural filial life span could be demonstrated at all, despite "the many wars and famines" which raged in that period.

It is justified to conclude, therefore, that the primary factor determining the life span in the filial generation is the age reached by the parents. It also seems safe to infer that the effect of parental age is gene-specific and independent of sex differences.

Conclusions

1. Genetic variations in adjustment to aging may arise from gene-specific traits manifested before senescence but susceptible to its overstraining effect; or from specific metabolic dysfunctions peculiar to the senium; or from graded differences in general health and survival values. Much additional research is needed in all three categories.

2. The gene-specific foundation of longevity and general health potentials in old age has been demonstrated by twin, family, and general population studies, and by a comparison of the

4. In pairs, in whom both twins died after age 60, the mean intra-pair life span difference is much smaller in one-egg than in two-egg pairs. The present total mean difference in our sample varies from 36.0 months in the one-egg group to 74.6 months in the two-egg group of the same sex, and to 106.0 months in dizygotic pairs of opposite sex. In same-sex pairs, this difference is about the same for both sexes, despite the shorter life span of the male.

5. One-egg twin partners are more than twice as similar in their cause of death as are two-egg pairs of the same or opposite sex.

6. A basic factor which determines the filial life span is the age reached by the parents. This effect of parental age is independent of sex differences and expresses itself in the life spans of both sons and daughters, irrespective of whether the ages reached at death by the parents are considered individually or together. The comparatively highest mean age levels were reached by twin index sibships when an age of 70 years and over was reached by both parents. There is no evidence for the operation of a sex-linked factor in the inheritance of general longevity potentials.

7. Although certain psychopathological concomitants of the senium may, in general terms, be ascribed to a progressive loss in the homeostatic capacities of the human organism, a full understanding of the psychological aspects of aging must take into consideration the fact that genetic homeostasis is as important as the social and physiological implications of homeostasis. Since genetic phenomena are the cause of many individual differences in the degree of aging, it is inadvisable to approach geriatric problems with the preconceived notion that the adjustive difficulties of the aged are more or

less the same for all persons and thus conducive to management by stereotyped methods. Such a trend is particularly contra-indicated in relation to dietary rules, the regulation of physical activities, and the prospects of remarriage in the senescent period.

8. Biological factors advantageous to adjustment to aging include healthy and longevous parents, the efficient utilization of genetic potentialities for physical and mental health throughout life, and the establishment of adequate emotional adjustment before senescence.

Summary

Comparative data on the life spans of 2536 senescent twins and their sibs and parents reveal a genetically determined relationship between parental life span and filial life expectancy as well as significantly smaller intra-pair life span differences in one-egg than in two-egg pairs of the same and of opposite sex. Corresponding observations have been made with respect to causes of death. The various ways, in which heredity may influence adjustment to aging, have been evaluated.

References

- ADLERSBERG, D., PARETS, A. D. and BOAS, E. P.: Genetics of Atherosclerosis. *J.A.M.A.*, 141: 246, 1949.
- BAUER, J.: Constitutional Disorders of Homeostasis. *A.Ge.Me.Ge.*, 4: 62, 1955.
- BORTZ, E. L.: Stress and Aging. *Geriatrics*, 10: 93, 1955.
- BRACELAND, F. J.: Hormones and Their Influence on The Emotions. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 29: 765, 1953.
- BRACELAND, F. J.: Men in Their Fifties. *J. Omaha Mid-West Clin. Soc.*, 15: 1, 1954.
- CHAVES, A. D. and LEITES, V.: Development of Pulmonary Tuberculosis in Persons Over Forty. *Geriatrics*, 6: 50, 1951.
- CRESSERI, A.: L'Ereditarietà della Demenza Senile. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim.*, 24: 200, 1948.
- D'ALONZO, C. A., FLEMING, A. J. and GEHRMANN, G. H.: Role of Heredity in The Problem of Hypertension in Industrial Workers. *J.A.M.A.*, 157: 631, 1955.
- DAVID, P. R. and SNYDER, L. H.: Genetic Variability in Human Behavior. Chapt. 3 in *Social Psychology at the Crossroads* by Rohrer, J. H. and Sherif, M. (Eds.). New York, Harper, 1951.
- DAVID, P. R. and SNYDER, L. H.: Principles of Human Genetics. Chapt. 1 in *Genetics and the Inheritance of Integrated Neurological and Psychiatric Patterns*. Proc. Ass'n. Nervous and Mental Disease. Baltimore, Williams and Wilkins, 1954.
- DOCK, W., et al.: Current Concepts in The Management of Arteriosclerosis. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 31: 198, 1955.
- ESSEN-MOLLER, E.: A. Family with Alzheimer's Disease. *Acta psychiat., Kbh.*, 21: 233, 1946.
- FRIEDMAN, M., ROSENMAN, R. H. and BYERS, S. O.: Deranged Cholesterol Metabolism and Its Possible Relationship to Human Atherosclerosis: A Review. *J. Geront.*, 10: 60, 1955.
- GIANFERRARI, L.: Longevità ed Eredità. In *Genetica Medica* by Gedda, L. (Ed.). Rome, Gregorio Mendel Institute, 1954.
- GRUHLE, H. W.: Der Einfluss des Alterns auf den Ablauf seelischer Störungen. *Ztschr. f. Altersforschung*, 1: 209, 1938.
- GRUNTHAL, E. and WENGER, O.: Ergänzende Untersuchungen und Bemerkungen zu der Arbeit: Nachweis von Erblichkeit bei der Alzheimer'schen Krankheit nebst Bemerkungen über den Altersvorgang im Gehirn. *Msschr. Psychiat. Neurol.*, 102: 302, 1939.
- HANFMANN, E.: Older Mental Patients After Long Hospitalization. Chapt. 12 in *Mental Disorders in Later Life* by Kaplan, O. J. (Ed.). London, Oxford Univ. Press, 1945.
- JACOB, H., PYRKOSCH, W. and STRUBE, H.: Die erbliche Form der Creutzfeldt-Jakob'schen Krankheit (Familie Backer). *Arch. f. Psychiat. Nervenkr.*, 184: 653, 1950.
- JALAVISTO, E.: Inheritance of Longevity According to Finnish and Swedish Genealogies. *Ann. Med. Int. Fenniae*, 40: 263, 1951.
- KALLMANN, F. J.: The Genetic Aspects of Mental Disorders in the Aging. *J. Hered.*, 43: 89, 1952.
- KALLMANN, F. J.: Heredity in Health and Mental Disorder. New York, W. W. Norton, 1953.
- KALLMANN, F. J.: Genetic Aspects of Mental Disorders in Second Edition of *Mental Disorders in Later Life* by Kaplan, O. J. (Ed.). Stanford Univ. Press (In Press).
- KALLMANN, F. J., ASCHNER, B. and FALEK, A.: Comparative Data on Longevity and Causes of Death in

- a Senescent Twin Population. Presented at 11th Annual Meeting of American Society of Human Genetics at Univ. of Florida in September, 1954.
- 21a. KALLMANN, F. J. and FEINGOLD, L.: Principles of Human Genetics in Relation to Insurance Medicine and Public Health. *J. Insur. Med.*, 4: 2, 1949.
 22. KALLMANN, F. J., FEINGOLD, L. and BONDY, E.: Comparative Adaptational, Social, and Psychometric Data on the Life Histories of Senescent Twin Pairs. *Am. J. Hum. Genet.*, 3: 65, 1951.
 23. KALLMANN, F. J. and REISNER, D.: Twin Studies on The Significance of Genetic Factors in Tuberculosis. *Am. Rev. Tubercul.*, 47: 549, 1943.
 24. KALLMANN, F. J. and SANDER, G.: Twin Studies on Aging and Longevity. *J. Hered.*, 39: 349, 1948.
 - 24a. KALLMANN, F. J. and SANDER, G.: Twin Studies on Senescence. *Am. J. Psychiat.*, 106: 29, 1949.
 25. KAPLAN, O. J.: The Aged Subnormal. Chapt. 13 in *Mental Disorders in Later Life* by Kaplan, O. J. (Ed.). London, Oxford Univ. Press, 1945.
 26. KRETSCHMER, E.: "Constitution et Thérapeutique". *Evolution Psychiat.*, 3: 405, 1954.
 27. LERNER, I. M.: *Genetic Homeostasis*. New York, J. Wiley, 1954.
 28. MALAMUD, N. and WAGGONER, R. W.: Genealogic and Clinicopathologic Study of Pick's Disease. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 50: 288, 1943.
 29. MEGGENDORFER, F.: Alterspsychosen. In *Just's Handbuch der Erbbiologie des Menschen*, Vol. V/2. Berlin, Springer, 1939.
 30. MULLER, H. J.: *Life. Science*, 121: 1, 1955.
 31. PEARL, R. and DE WITT PEARL, R.: *The Ancestry of the Long-Lived*. Baltimore, Johns Hopkins, 1934.
 32. PLANANSKY, K. and ALLEN, G.: Heredity in Relation to Variable Resistance to Pulmonary Tuberculosis. *Am. J. Hum. Genet.*, 5: 322, 1953.
 33. POTTINGER, F. M.: *Tuberculosis*. St. Louis, C. V. Mosby, 1948.
 34. REISNER, D.: Incipency and Evolution of Pulmonary Tuberculosis. *Am. Rev. Tubercul.*, 57: 207, 1948.
 35. RICH, A. R.: *The Pathogenesis of Tuberculosis*. Springfield, C. C. Thomas, 1944.
 36. RIEMER, M. D.: A Study of the Mental States of the Schizophrenics Hospitalized for Over 25 Years Into Their Senium. *Psychiat. Quart.*, 24: 309, 1950.
 37. SJÖGREN, T., SJÖGREN, H. and LINDGREN, A.: *Morbus Alzheimer and Morbus Pick*. Copenhagen, E. Munksgaard, 1952.
 38. SØBYE, P.: *Heredity in Essential Hypertension and Nephrosclerosis*. Copenhagen, E. Munksgaard, 1948.
 39. VON VERSCHUER, O.: Die Erbanlage als bestimmende Kraft auf dem Lebenswege. In *Genetica Medica* by Gedda, L. (Ed.). Rome, Gregorio Mendel Institute, 1954.
 40. VON VERSCHUER, O.: *Wirksame Factoren im Leben des Menschen*. Wiesbaden, Steiner, 1954.
 41. WILKINSON, C. F.: Essential Familial Hypercholesterolemia: Cutaneous, Metabolic and Hereditary Aspects. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 26: 670, 1950.

Riassunto

Un'analisi comparativa della durata della vita di 2536 gemelli di età anziana, dei loro fratelli e genitori ha dimostrato una relazione genetica fra la durata della vita di genitori e figli, come anche il fatto che le differenze della durata di vita fra gemelli sono molto più piccole in coppie uniovulari che in coppie biovulari (unisesso e bisesso). Relazioni simili sono state osservate a riguardo delle cause della morte. Vengono discussi i modi diversi, con cui dei fattori genetici possono influenzare l'adattamento alla vecchiaia.

Résumé

Les données comparées concernant les durées de vie de 2536 jumeaux sénescents, leurs frères et sœurs et leurs parents, ont révélé une relation génétiquement déterminée entre la durée de la vie parentale et celle que l'on pouvait attendre chez les descendants. De plus les différences de durée de vie, pour chaque paire, se sont montrées significativement plus petites pour les paires monozygotiques que pour les jumeaux dizygotiques (de même sexe ou de sexe différent). Des observations ont également été faites, signalant les causes de mort. Finalement une discussion est présentée sur les divers modes, par lesquels les facteurs génétiques sont capables d'influencer l'ajustement au vieillissement.

Zusammenfassung

Vergleichende Untersuchungen ueber die Lebensdauer von 2536 ae'tlichen Zwillingen (ueber 60 Jahre alt) und jene ihrer Eltern und Geschwister weisen auf einen erbbedingten Zusammenhang zwischen elterlicher Lebensdauer und Lebenserwartung der Kinder hin. Auch konnte bezueglich des erreichten Lebensalters von Zwillingspaaren bestaetigt werden, da s die Lebensdauerunterschiede zwischen eineiigen Zwillingspartnern bedeutend geringer sind als zwischen zweieiigen Zwillingen des gleichen oder verschiedenen Geschlechts. Entsprechende Unterschiede finden sich auch hinsicht ich der Todesursachen. Die verschiedenen Moeglichkeiten, wie Erbfaktoren einen Einfluss auf die Anpassung an das Altern haben koennen, sind eingehend eroertert worden.

RICERCHE GENETICHE E CLINICO-STATISTICHE SULLE NEOPLASIE DELLA VESCICA

di

Luisa Gianferrari, Giacomo Arrigoni, Angelo Cresseri, Giuseppe Lovati e Giuseppe Morganti

Introduzione

Nel corso di una serie di ricerche sul ruolo della componente idiopatica nella manifestazione delle neoplasie, abbiamo ritenuto opportuno fare oggetto di indagine anche le neoplasie vescicali, mancando nella letteratura dati precisi sull'argomento.

Generalità

Le neoplasie vescicali, pur non essendo del tutto rare, non presentano una frequenza elevata. Essa è naturalmente diversa a seconda che ci si riferisca, nelle statistiche dei diversi AA., all'insieme delle cause di morte in base ai reperti autopsici od al totale delle forme neoplastiche di tutti i distretti od al complesso delle malattie chirurgiche dell'apparato urinario (tabella n. 1).

Incidenze nei confronti delle malattie chirurgiche dell'apparato urinario da 1 su 66 a 1 su 20 sono riferite da altri AA., quali Abramjan e coll. (1933), Burckhardt (cit. da Nicolich, 1950), Küster e Ulmann (cit. da Nicolich, 1950), Pousson (1889), e Temkine (1931).

Le evidenti discordanze esistenti tra le diverse statistiche, anche raccolte in base ad un unico criterio sono almeno parzialmente da attribuire al fatto che in alcune sono esclusi, in tutto o in parte, i tumori vescicali benigni.

Neppure esiste concordanza circa il rapporto di frequenza tra tumori benigni e maligni della vescica. Le notevoli differenze sono da riferire particolarmente ai diversi criteri di valutazione della benignità o malignità della neoformazione (tabella n. 2).

Concorde è al contrario, anche se le frequenze variano da Autore ad Autore, la constatazione di una netta prevalenza delle neoplasie vescicali nel sesso maschile (tabella n. 3).

Analogo forte prevalere del sesso maschile è riferito da numerosi altri AA., tra i quali ricordiamo Beer (1935), Chwalla (1932), Clado (cit. da Nicolich, 1950), Crabtree (1948), Egger (1921), Franksson (cit. da Nicolich, jr., 1950), Guyon (1838), Irger (1936), Kidd (1923), Ledergerber (1942), Neill (1923) e Nicolich sen. (1927-1928). Può essere interessante ricordare che all'incirca uguale rapporto tra i due sessi presentano invece i rari tumori vescicali, che si osservano nei bambini nel primo o nel secondo anno di vita, e che sono quasi esclusivamente di origine mesenchimale (Sansone e Galletto, 1948).

Per quanto riguarda l'età di insorgenza la maggior incidenza di tumori vescicali è in genere posta intorno ai 50 anni (tabella n. 4).

Tutti i mestieri e professioni sono rappresentati tra i portatori di tumori vescicali (Kretschmer, 1934): da notare l'incidenza relativamente elevata tra i lavoratori dell'anilina e similari: essa è stata stimata a 47 volte la frequenza nel resto della popolazione (Billiard Duchesne, 1948). Nelle statistiche meglio condotte dal 3,5 al 4,5% dei lavoratori dell'anilina è stato trovato affetto da neoplasie vescicali (Di Maio, 1937).

Ricerche personali

Nella presente ricerca sono stati presi in considerazione tutti i casi di neoplasie vescicali venuti a ricovero presso l'Istituto di Urologia

Tabella 1

Autore		Frequenza dei tumori della vescica: casistiche raccolte in base ai reperti d'autopsia
Panà	(1911)	1 su 546
Gurlt	(1880)	1 su 252
Fontana	(1929)	1 su 166
Küster	(1886)	1 su 131
		Frequenza dei tumori della vescica: nei confronti dei tumori di tutti i distretti
Steinhaus (cit. da Lasio E.)	(1950)	1 su 114
Centro anticanceroso di Francia (cit. da Nicolich jr.)	(1946)	1 su 77
Panà	(1911)	1 su 38
Pack e Le Fehre	(1950)	1 su 38
Verhoogen	(1921)	1 su 33
		Frequenza dei tumori della vescica: nei confronti delle malattie chirurgiche dell'apparato urinario
Dell'Adami	(1950)	1 su 55 ¹
Nitze e Küster (citato da Lasio E.)	(1950)	1 su 33
Nicolich (Osp. Civile di Trieste)	(1950)	1 su 28
Lasio E.	(1950)	1 su 28
Dell'Adami	(1950)	1 su 24 ²
Nicolich (Osp. Civile di Genova)	(1950)	1 su 17 ³

¹ Sul totale dei pazienti curati ambulatoriamente.

² Sul totale dei pazienti ricoverati.

³ Non compresi i casi di tumori papillari nei pazienti trattati ambulatoriamente.

dell'Università di Milano nel periodo compreso tra il 1939 (incluso) ed il 1954 (sino al mese di marzo). Nella casistica non sono comprese le forme diagnosticate come « papillomi vescicali ».

L'indagine si è svolta su di un complesso di 277 casi: per tutti si dispone dei dati riguardanti

la diagnosi certa, il sesso, l'età al momento della diagnosi e l'anno di ricovero. Di 42 pazienti mancano i dati clinici completi, non essendo state reperite le corrispondenti cartelle cliniche, risalenti al periodo bellico di sfollamento dell'Istituto.

Modalità di raccolta e distribuzione del materiale

Per quanto riguarda le modalità di raccolta del materiale e di elaborazione dei dati si fa riferimento a quanto esposto in altra nota (Gianferrari, Arrigoni, Cresseri, Lovati, Morganti, 1955).

Tabella 2

Autore		n. dei casi	Tumori benigni %	Tumori maligni %
Aschner	(1930)	180	76	24
Casper	(1909)	—	72	28
Priestley	(1947)	773	72 ⁴	28 ⁵
Zuckerlandl	(1905)	295	68	32
Pousson	(1886)	205	67	33
Nitze (cit. da Lasio E.)	(1950)	271	65	35
Maitland	(1947)	254	58	42
Melly	(1943)	385	57	43
Buerger	(1915)	100	55	45
Stenius	(1922)	—	55	45
Suchanow	(1940)	331	52	48
Clado	(1895)	208	51	49
Lower	(1924)	222	51	49
Verhoogen	(1921)	61	49	51
Zachar'jan	(1940)	183	49	51
Egger	(1921)	83	48	52
Watson	(1937)	683	47	53
André e Grandineau	(1932)	271	47	53
Nicolich jr.	(1950)	403	46 ⁶	54
Fuchs	(1925)	135	42	58
Hunt	(1930)	480	42 ⁴	58 ⁵
Franksson	(1950)	290	41	59
Beer	(1935)	650	40	60
Lasio E.	(1949)	221	38 ⁶	62
Panà	(1912)	125	34	66
Dell'Adami	(1950)	346	33	67
Scott e Mackay	(1927)	613	32 ⁷	68 ⁸
Albarran	(1891)	78	17	83

⁴ gradi I e II di Broders.

⁵ gradi III e IV di Broders.

⁶ Da aggiungere i casi trattati ambulatoriamente il cui computo non è stato possibile.

⁷ « papillomi benigni » e « papillomi degenerati ».

⁸ « carcinomi papillari » e « carcinomi infiltranti ».

Tabella 3

Autore	Tumori	n. dei casi	% Maschi	% Femmine
Ullmann (citato da Lasio E.) (1950)	non spec.	—	67,0	33,0
Dell'Adami (1950)	maligni	234	73,1	26,9
Gardner (1915)	non spec.	—	75,0	25,0
Kretschmer (1934)	maligni	902	76,2	23,8
Dell'Adami (1950)	benigni	112	77,7	22,3
Nicolich (1950)	tutti	403	79,4	20,6
Watson (citato da Lasio E.) (1950)	tutti	1160	80,0	20,0
Lasio E. (1950)	tutti	221	85,0	15,0
Albarran (1891-1902)	tutti	64	87,4	12,6

Rilievi clinico-statistici

La distribuzione dei 277 pazienti a seconda dell'anno di ricovero risulta dalla tabella n. 5.

La tabella n. 6 e la fig. 1 riportano la distribuzione della casistica a seconda dell'età di diagnosi (età del soggetto al momento in cui fu posta diagnosi di neoplasia vescicale). La massima incidenza (18,4%) si ha tra i 60 ed i 64 anni: tra i 40 ed i 70 anni sono compresi circa i tre quarti dei casi (75,4%). L'età media di incidenza è di $60,2 \pm 0,7$ anni. L'insieme dei dati è in

Tabella 5

Anno di ricovero	n. dei casi
1939	14
1940	11
1941	15
1942	10
1943	9
1944	6
1945	9
1946	21
1947	15
1948	21
1949	20
1950	25
1951	20
1952	31
1953	40
1954 ¹¹	10
Totale	277

¹¹ Sino al mese di marzo.

grado diverso) (tabella n. 3). La prevalenza del sesso maschile (72,9%) è nel presente materiale altamente significativa ($P < 0,001$) (tabella n. 7).

I dati riguardanti la distribuzione a seconda della professione (tabella n. 8) si possono ritenere solo approssimativi: prevalgono infatti (55,8%) le professioni indicate col termine di « varie ». Interessante il rilievo che in otto casi (3,4%) si tratta di lavoratori dell'anilina.

Tabella 4

Autore	n. dei casi	Distribuzione in % per decenni							
		10	20	30	40	50	60	70	80
		19	29	39	49	59	69	79	89
Gardner (1915)	—	incidenza massima dai 40 ai 60 anni							
Verhoogen (1921)	—	incidenza massima dai 40 ai 60 anni							
Kretschmer (1934)	902 ⁹	incidenza massima dai 40 ai 60 anni							
Lasio E. (1950)	221	0,9	1,6	13,5	25,3	27,0	20,5	11,2	
Dell'Adami (1950)	234 ⁹		7,0		17,0	23,0	23,0	24,0	6,0
Dell'Adami (1950)	112 ¹⁰		13,0		28,0	25,0	20,0	12,0	2,0
Nicolich jr. (1950)	403		20,0				80,0		

⁹ La casistica è costituita solo da tumori maligni.

¹⁰ La casistica è costituita solo da tumori benigni.

discreto accordo con quanto noto dalla letteratura (tabella n. 4).

Anche nella presente indagine si rileva un forte eccesso di maschi, reperto comune a tutte le casistiche riferite in letteratura (anche se in

Non si è ritenuto di riportare i dati relativi all'anamnesi patologica remota, non essendo emerse constatazioni degne di nota. Si riferiscono invece le osservazioni tratte dall'anamnesi patologica prossima.

Tabella 6

Età alla diagnosi	n. dei casi	%
10-14	1	0,4
15-19	—	—
20-24	—	—
25-29	—	—
30-34	5	1,8
35-39	5	1,8
40-44	14	5,0
45-49	28	10,1
50-54	40	14,4
55-59	34	12,3
60-64	51	18,4
65-69	42	15,2
70-74	33	11,9
75-79	15	5,4
80-84	7	2,5
85-89	1	0,4
90-94	1	0,4
Totale	277	100,0

Tabella 7

	n. dei casi	%
Maschi	202	72,9
Femmine	75	27,1
Totale	277	100,0
$\chi^2 = 58,226 \quad N = 1 \quad P < 0,001$		

Tabella 8

Professione	n. dei casi	%
Casalinga	62	26,4
Contadino	10	4,2
Varie	131	55,8
Lavoratore industriale	19	8,1
Lavoratore dell'anilina	8	3,4
Lavoratore di altre industrie chimiche	5	2,1
Totale	235 ¹²	100,0

¹² La presente distribuzione e le seguenti si riferiscono solo ai 235 pazienti per i quali si poté disporre delle cartelle cliniche.

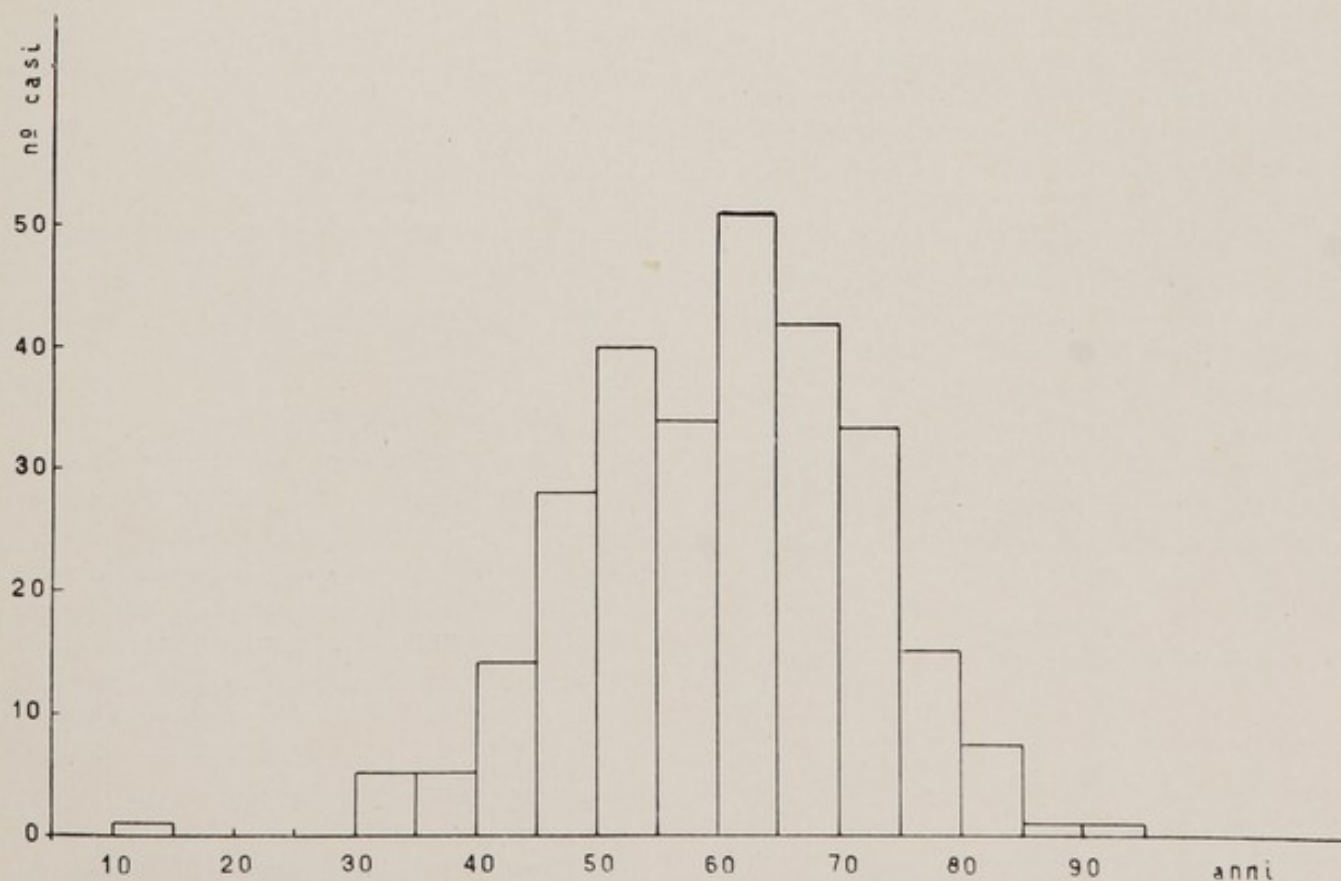


Fig. 1 - Distribuzione per età di diagnosi dei 277 casi di neoplasie della vescica

Tabella 9

	Ematuria		Disuria		Cistite	
	n. dei casi	%	n. dei casi	%	n. dei casi	%
Presente	terminale	132	56,2	50	180	76,6
	totale	70	29,8			
	iniziale	7	2,9			
Assente	26	11,1	185	78,7	55	23,4
Totale	235	100,0	235	100,0	235	100,0

Sintomo pressochè costante è l'ematuria, presente nell' 88,9% dei casi (tabella n. 9). La frequenza è in accordo con quanto noto: ad es. Dell'Adami (1950) su di una casistica di 234 pazienti, riferisce una percentuale dell' 84,6. Per lo più l'ematuria è terminale (56,2%), più raramente totale (29,8%) e solo eccezionalmente iniziale (2,9%). La disuria è presente solo nel 21,3% dei casi: l'analisi dei suoi rapporti cogli altri dati ha messo in luce l'esistenza di una associazione tra la presenza di disuria e di residuo vescicale ($0,05 > P > 0,02$).

La cistite si rileva nei tre quarti circa dei pazienti (76,6%); considerata nei confronti della sede della neoplasia è presente nell' 83,3% delle neoplasie del trigono e del collo e nel 73,5% delle neoplasie di altre sedi; considerata nei confronti del volume è presente nel 76,3% di quelle di volume medio o grande e nel 66,6% di quelle di piccolo volume.

Le condizioni generali alla diagnosi non sono in genere gravemente compromesse (tabella n. 10): condizioni definibili come scadenti si hanno solo nel 25,5% dei casi.

Anche Dell'Adami (1950) su 234 soggetti affetti da neoplasie vescicali trovò evidente deperimento nel 26,6%. Le condizioni generali scadenti sono più frequenti nelle neoplasie ulcerate, tra le quali si rilevano nel 29,7% dei casi,

Tabella 10

	n. dei casi	%
Condizioni generali buone	77	32,8
Condizioni generali mediocri	98	41,7
Condizioni generali scadenti	60	25,5
Totale	235	100,0

Tabella 11

	n. dei casi	%
Uretra permeabile a catetere n. 18 Ch.	209	88,9
Uretra non permeabile a catetere n. 18 Ch.	26	11,1
Totale	235	100,0

Tabella 12

	n. dei casi	%
Capacità vescicale normale	41	17,4
Capacità vescicale ridotta	194	82,6
Totale	235	100,0

Tabella 13

Residuo in cc	n. dei casi	%
0	178	75,7
0-49	31	13,2
50-99	13	5,5
100-149	4	1,7
150-199	5	2,1
200-249	2	0,9
250-299	2	0,9
Totale	235	100,0

Tabella 14

Volume della prostata	Consistenza della prostata		Totale	
	Parenchimatosa	Aumentata	n. dei casi	%
Normale	113	15	128	76,2
Aumentato	18	22	40	23,8
Totale	131 (77,9%)	37 (22,1%)	168	100,0

mentre in quelle non ulcerate si trovano solo nel 16,1%. Hanno inoltre una frequenza progressivamente minore passando dalle neoplasie di volume grande (tra le quali hanno una frequenza

ridotta: solo il 5,6% è al di sopra dei 100 cc. (tabella n. 13).

Le caratteristiche di volume e di consistenza della prostata rilevate all'esplorazione rettale sono riportate nella tabella n. 14: l'analisi dei dati mostra una forte associazione tra l'aumento di volume e quello di consistenza ($P < 0,001$).

Il volume della neoplasia, rilevato all'esame cistoscopico, si mostra in genere entro limiti ridotti (64,0%). La forma è per lo più sessile (39,3%) o infiltrante (41,8%). L'aspetto nella grande maggioranza dei casi solido (41,2%) o ulcerato (51,7%) (tabella n. 15).

Le sedi di impianto, rilevate cistoscopica-

Tabella 15

Volume			Forma			Aspetto		
n. dei casi		%	n. dei casi		%	n. dei casi		%
Grande	76	36,0	Sessile	83	39,3	Cerebriforme	15	7,1
Medio	114	54,0	Infiltrante	88	41,8	Solido	87	41,2
Piccolo	21	10,0	Pedunculata	40	18,9	Ulcerato	109	51,7
Totale	211	100,0	Totale	211	100,0	Totale	211	100,0 ¹⁴

¹⁴ Nei rimanenti 24 casi la cistoscopia non fu praticata in quanto ritenuta superflua ai fini diagnostici.

del 31,5%), a quelle di volume medio (22,8%), a quelle di piccolo volume (19,0%).

Il controllo della pressione arteriosa permette di rilevare una pressione sistolica di 159 ± 2 mm Hg, ed una pressione diastolica di 93 ± 1 mm Hg.

L'esame strumentale dell'uretra (tabella n. 11) solo raramente mette in luce alterazioni di permeabilità (11,1%). La capacità vescicale (tabella n. 12) appare in genere (82,6%) ridotta: tale riduzione è più frequente (86,6%) tra le neoplasie ulcerate che tra quelle non ulcerate (75,4%). Evidente associazione esiste inoltre tra la presenza di cistite e la riduzione della capacità vescicale ($P < 0,001$).

Un residuo vescicale è stato accertato solo in un quarto circa dei casi (24,3%): non è pertanto un dato caratteristico delle neoplasie vescicali. Quando è presente è in genere di entità piuttosto

mente, sono, in ordine di frequenza: le pareti laterali (circa un terzo del totale dei casi), la parete posteriore, il collo, il trigono, la cupola e la parete anteriore (tabella 16).

Si riportano per confronto nella tabella n. 17

Tabella 16

Sede della neoplasia	n. dei casi	%
Cupola	15	7,1
Parete posteriore	39	18,5
Parete anteriore	5	2,4
Pareti laterali	66	31,3
Trigono	20	9,5
Collo	22	10,4
Sede non precisata	44	20,8
Totale	211	100,0 ¹⁵

¹⁵ Nei rimanenti 24 casi la cistoscopia non fu praticata in quanto ritenuta superflua ai fini diagnostici.

Tabella 17

Autore	n. dei casi	Frequenza in %						
		cupola	pareti			trigono	collo	sedi non precisate
			post.	ant.	lat.			
Dell'Adami (1950)	112 ¹⁶	0,9	5,3	1,8	32,1	26,8	9,0	24,1
Dell'Adami (1950)	234 ¹⁷	4,7	3,0	3,0	18,8	21,8	8,9	39,8
Lasio (1950)	221	7,5	10,0	6,3	39,2	27,0	5,0	5,0

¹⁶ Neoplasie benigne.¹⁷ Neoplasie maligne.

alcuni dati sulla frequenza delle diverse sedi tratti dalla letteratura.

L'esame cistografico, praticato su 145 pazienti, nella grande maggioranza dei casi (82,0%) ha confermato e precisato la diagnosi clinica.

L'azotemia nella metà circa dei casi (47,6%) è inferiore a g. 0,45‰: in media ha un valore di g. $0,55 \pm 0,02$ ‰.

Quasi costante è la presenza di emazie e di leucociti nel sedimento urinario (tabella n. 18).

Tabella 18

	Albumina		Emazie		Leucociti	
	n. dei casi	%	n. dei casi	%	n. dei casi	%
Presenti	204	86,8	224	95,3	186	79,1
Assenti	31	13,2	11	4,7	49	20,9
Totale	235	100,0	235	100,0	235	100,0

Tabella 19

Anno di ricovero	Anni trascorsi dalla diagnosi all'indagine	n. dei casi	% di sopravvivenuti
1939	15	8	0,0
1940	14	9	0,0
1941	13	6	0,0
1942	12	6	0,0
1943	11	8	12,5
1944	10	2	0,0
1945	9	7	14,3
1946	8	14	7,1
1947	7	10	20,0
1948	6	12	16,7
1949	5	15	33,3
1950	4	14	21,4
1951	3	9	44,4
1952	2	14	28,6
1953	1	22	50,0

Dallo studio dei dati di un limitato numero di pazienti, le cui famiglie fu possibile reperire, risulta che la sopravvivenza è già inferiore al 50% quando sia trascorso più di un anno dalla data della diagnosi (tabella n. 19).

Rilievi genetico-statistici

Per 160 dei 277 pazienti si sono potuti ottenere sufficienti dati anagrafici e clinici sui genitori, nonni, zii, fratelli e figli.

Si è controllato anzitutto se, nella costituzione di questo gruppo di 160 probandi, non fosse intervenuta selezione rispetto al materiale di partenza rappresentato dai pazienti e si è dimostrata assenza di selezione per le distribuzioni secondo l'anno di ricovero (tabella n. 20),

secondo l'età alla diagnosi (tabella n. 21), secondo il sesso (tabella n. 22) e secondo la professione (tabella n. 23).

Per studiare l'incidenza di forme neoplastiche in genere ed in particolare di neoplasie della vescica nei consanguinei dei probandi si è predisposto un adeguato materiale di controllo raccogliendo, con criteri analoghi a quelli seguiti per i consanguinei dei probandi, i dati anagrafici e clinici riferentisi ai genitori, nonni, zii, fratelli e figli di 160 soggetti sani, il più possibile simili ai probandi per età e provenienza.

Per giudicare della corrispondenza dei due materiali si sono confrontate le distribuzioni secondo l'età dei familiari dei probandi (I) e dei controlli (II) e si è verificata in genere, sia per i maschi sia per le femmine, l'assenza di differenze apprezzabili (tabella n. 24).

Sulla totalità dei familiari dei probandi si sono accertati 4 casi di cancro della vescica e precisamente due volte in uno dei genitori una volta in un fratello ed una volta in un figlio. Tra i familiari dei controlli sono stati rinvenuti 2 casi di cancro della vescica, rispettivamente in un fratello ed in una zia paterna (tabella n. 25). Il confronto tra le due incidenze relative di neoplasie vescicali non dimostra significatività della differenza riscontrata ($P \approx 0,80$).

Parimenti non significative appaiono le dif-

Tab. 20

Anno di ricovero	Pazienti	Probandi
1939	14	9
1940	11	8
1941	15	6
1942	10	5
1943	9	8
1944	6	2
1945	9	7
1946	21	14
1947	15	10
1948	21	12
1949	20	15
1950	25	13
1951	20	8
1952	31	15
1953	40	22
1954	10	6
Totali	277	160

$$\chi^2 = 3,864 \quad N = 14 \quad P > 0,90$$

Tab. 21

Età	Pazienti	Probandi
10-14	1	
15-19		
20-24		
25-29		
30-34	5	5
35-39	5	2
40-44	14	7
45-49	28	16
50-54	40	28
55-59	34	20
60-64	51	29
65-69	42	22
70-74	33	19
75-79	15	8
80-84	7	3
85-89	1	1
90-94	1	
Totali	277	160

$$\chi^2 = 1,520 \quad N = 8 \quad P > 0,90$$

Tab. 22

Sesso	Pazienti	Probandi
Maschi	202	129
Femmine	75	31
Totali	277	160

$$\chi^2 = 2,866 \quad N = 1 \quad 0,10 > P > 0,05$$

Tab. 23

Professione	Pazienti	Probandi
Casalinga	62	24
Contadino	10	5
Varie	131	85
Lavoratore industriale	19	9
Lavoratore dell'anilina	8	7
Lavoratore di altre industrie chimiche	5	4
Non accertata	42	26
Totale	277	160

$$\chi^2 = 4,760 \quad N = 5 \quad 0,50 > P > 0,30$$

Tab. 24

Età	Maschi		Femmine		Totale	
	I	II	I	II	I	II
0-4	89	60	55	40	144	100
5-9	21	16	20	11	41	27
10-14	9	8	16	17	25	25
15-19	15	21	24	18	39	39
20-24	39	30	24	25	63	55
25-29	37	39	35	23	72	62
30-34	42	52	33	30	75	82
35-39	38	35	44	37	82	72
40-44	65	57	36	34	101	91
45-49	70	53	68	68	138	121
50-54	66	69	87	71	153	140
55-59	75	74	68	61	143	135
60-64	85	74	114	93	199	167
65-69	109	86	77	69	186	155
70-74	110	93	100	79	210	172
75-79	67	64	78	54	145	118
80 e oltre	83	72	77	79	160	151
Totale	1020	903	956	809	1976	1712
N	16		16		16	
χ^2	11,379		8,384		9,061	
P	$\approx 0,80$		$P > 0,90$		$\approx 0,90$	

ferenze riscontrabili tra i familiari dei probandi e quelli dei controlli rispetto alla incidenza di neoplasie delle diverse sedi (tabella n. 26).

Anche per la incidenza di neoplasie in generale, senza distinzione di sede, non si sono riscontrate differenze significative tra i consan-

Tab. 26 ¹⁸

Sede delle neoplasie	Familiari dei probandi	Familiari dei controlli
Vescica	4	2
App. genito-mammario	16	14
Apparato digerente	36	31
Altre sedi	38	28
Totali	94	75

$$\chi^2 = 0,372 \quad N = 2 \quad 0,90 > P > 0,80$$

¹⁸ Il χ^2 è stato calcolato considerando le neoplasie della vescica insieme ad « altre sedi ».

Tab. 25

Sede delle neoplasie	Famiglie dei probandi				Famiglie dei controlli			
	maschi	femmine	totale	%	maschi	femmine	totale	%
App. tegumentario	—	2	2	2,1	—	1	1	1,3
App. gastroenterico e ghiandole annesse	23	13	36	38,3	20	11	31	41,3
App. respiratorio	—	—	—	—	—	—	—	—
App. genito-mammario	3	13	16	17,0	1	13	14	18,7
App. uropoietico vescica	3	1	4	4,2	1	1	2	2,7
altre sedi	—	1	1	1,1	—	1	1	1,3
App. di sostegno	—	—	—	—	2	—	2	2,7
Altre sedi e sedi non precisate	22	13	35	37,3	12	12	24	32,0
Totali	51	43	94	100,0	36	39	75	100,0

Tab. 27

Categorie di familiari	Famiglie dei probandi			Famiglie dei controlli		
	n. dei familiari	n. dei casi di neoplasie	%	n. dei familiari	n. dei casi di neoplasie	%
Totale maschi	1020	51	5,0	903	36	4,0
Totale femmine	956	43	4,5	809	39	4,8
Totale generale	1976	94	4,7	1712	75	4,4

guinei dei probandi e quelli dei controlli, sia considerando la totalità dei soggetti, sia considerando separatamente i maschi e le femmine (tabelle n. 27 e n. 28).

Infine pure il confronto della incidenza di famiglie senza casi di neoplasia o con 1, 2 o più casi ha dimostrato la assenza di differenze significative tra il gruppo dei probandi e quello dei controlli. (tabella n. 29).

Tab. 28

Categorie di familiari	χ^2	N	P
Totale maschi	0,916	1	0,50 > P > 0,30
Totale femmine	0,043	1	0,90 > P > 0,80
Totale generale	0,217	1	0,70 > P > 0,50

Tab. 29

Categoria delle famiglia	Famiglie dei probandi	Famiglie dei controlli
Senza casi di neoplasie	97	106
Con 1 caso di neoplasia	42	38
Con 2 casi di neoplasia	15	11
Con 3 o più casi di neoplasia	6	5
Totale	160	160

Conclusione

Dall'insieme dei risultati sopra riportati si può concludere che per il cancro della vescica non è praticamente rilevabile familiarità, nè omotopia nè generica.

Bibliografia citata

- ABRAMJAN A., ROMBERG L., MAJANC A.: Diagnosi precoce, terapia e profilassi dei tumori della vescica, *Sovet. Chir.*, 4, 1933.
- ALBARRAN J.: Les tumeurs de la vessie, Paris, 1891, 1902.
- ANDRÉ e GRANDINEAU (cit. da Nicolich G., 1950).
- ASCHNER P. W.: Clinical application of bladder tumor pathology, *Am. J. Surg.*, 10, 1930.
- BEER E.: Tumors of the bladder, *Surg. Clin. North America*, 3, 1923.
- Tumors of the urinary bladder, London, 1935.
- BILLIARD DUCHESNE J. L.: Les amino-tumeurs de la vessie, *Journ. d'Urol.*, 54, 1948.
- BUERGER I.: The pathological diagnosis of tumors of the bladder with particular reference to papilloma and carcinoma, *Surg. Gyn. Obst.*, 21, 1915.
- BURCKHARDT (cit. da Nicolich G., 1950).
- CASPER A.: Blasengeschwülste, *Deutsche Ges. f. Urol.*, II Congr., 1909.
- CHWALLA R.: Das Carcinom der Harnblase und der gegenwärtige Stand seiner Behandlung, *Zeitschr. f. Urol. Chir.*, 35, 1932.
- CLADO (cit. Nicolich G., 1950).
- CRABTREE G.: Remote endresults of management of pedunculated bladder tumors, *J. Urol.*, 60, 1948.
- DELL'ADAMI G.: Considerazioni statistiche su 346 neoplasie vescicali, *Atti XXIII Congr. Soc. It. Urologia*, Palermo, 1950.
- DI MAIO G.: Tumori e lesioni precancerose della vescica da amine e nitroderivati, Cappelli, Bologna, 1937.
- EGGER O.: Ueber Blasengeschwülste, *Zeitschr. f. urol. Chir.*, 6, 1921.
- FONTANA A.: I Tumori epiteliali della vescica, *Tumori*, 3, 1929.
- FRANKSSON (cit. da Nicolich G., 1950).
- FUCHS F.: Zur Klinik und Statistik der Harnblasentumoren, *Zeitschr. f. urol. Chir.*, 17, 1925.
- GARDNER (cit. da Lasio E., 1950).
- GIANFERRARI L., ARRIGONI G., CRESSERI A., LOVATI G., MORGANTI G.: Applicazione di metodi meccanografici a ricerche di Genetica umana (in corso di stampa).
- GURLT (cit. da Nicolich G., 1950).
- GUYON F.: Leçons cliniques sur les affections chirurgicales de la vessie et de la prostate, Paris, 1888.
- HUNT C. V.: Consideration of the surgical procedures in the treatment of malignant diseases of the urinary bladder, *Am. J. Surg.*, 10, 1930.
- IRGER J. M. e MICHELSON A. I.: Sur les tumeurs de la vessie, *Journ. d'Urol.*, 41, 1936.
- KIDD F.: A lecture on the treatment of epithelial tumors of the urinary bladder, *Lancet*, 204, 1923.
- KRETSCHMER H.: Cancer of the bladder, *J. Urol.* 31, 1934.
- KÜSTER (cit. da Nicolich G., 1950).
- e ULTMANN (cit. da Nicolich G., 1950).
- LASIO E.: Revisione statistica di 221 neoplasie vescicali, *Urologia*, 16, 1949.
- I tumori maligni della vescica, Delfino, Milano, 1950.
- LEDERGERBER E.: Ergebnisse der Behandlung der Blasentumoren aus den Jahren 1920-40, *Zeitschr. f. urol. Chir.*, 46, 1942.
- LOWER (cit. da Nicolich G., 1950).
- MAITLAND (cit. da Nicolich G., 1950).
- MELLY A.: Ueber Blasengeschwülste, *Zeitschr. f. urol. Chir.*, 43, 1937.
- NEILL W. jr.: The treatment of carcinoma of the bladder, *South. Med. J.*, 16, 1923.
- NICOLICH G. sen.: Manuale di Urologia, UTET, Torino, 1927-28.
- NICOLICH G. jr.: Terapia chirurgica dei tumori maligni della vescica, *Atti XXIII Congr. Soc. It. Urologia*, Palermo, 1950.
- NITZE (cit. da Lasio E., 1950).

- NITZE e KÜSTER (cit. da Lasio E., 1950).
 PANÀ M.: La resezione della vescica nei tumori maligni, P. Neri, Bologna, 1912.
 PACK e LE FEHRE (cit. da Lasio E., 1950).
 POUSSON A.: Valeur de l'intervention chirurgicale dans les tumeurs de la vessie, *Ann. Mal. Org. Gén. Ur.*, 7, 1889.
 PRIESTLEY I. T.: The surgical treatment of carcinoma of the bladder, *J. A. M. A.*, 134, 1947.
 SANSONE A. e GALLETO G.: I neoplasmi vescicali nell'infanzia, *Policl. Infant.*, 16, 1948.
 SCOTT W. W. e MACKAY R. W.: The results obtained, by various methods of treatment in 122 cases of tumors of the urinary bladder, *N. Y. State y. Med.*, 27, 1927.
 STEINHAUS (cit. da Lasio E., 1950).
 STENIUS F.: Studien über Pathologie und Klinik der Papillome und Karzinome der Harnblase, Jena, 1922.
 SUCHANOW M. E.: Tumori della vescica, *Urologia*, 17, 1940.
 TEMKINE I. S.: Les tumeurs de la vessie, *Journ. d'Urol.*, 31, 1931.
 ULTMANN (cit. da Lasio E., 1950).
 VERHOOGEN H., *Encycl. Franc. d'Urol.*, 4, 1921.
 WATSON F. S.: The operative treatment of tumors of the bladder, *J. Urol.*, 38, 1937.
 ZUCKERKANDL O.: Die Erkrankungen der Harnwege, *Handbuch der Urologie*, Wien, 1905.
 ZACHAR'JAN S. T.: Tumori della vescica, *Urologia*, 47, 1940.

Riassunto

Gli Autori riferiscono i risultati di una ricerca genetica e clinico-statistica compiuta su 277 pazienti affetti da cancro della vescica e concludono che non è praticamente rilevabile familiarità, né omotopia né generica.

Résumé

Les Auteurs rapportent les résultats d'une recherche génétique et clinico-statistique conduite sur 277 malades de cancer de la vessie et concluent qu'au point de vue pratique on ne peut pas démontrer un caractère familial, ni homotope ni générique.

Summary

The Authors refer the results of a genetical, clinical and statistical research on a group of 277 patients with cancer of the bladder. The data do not show any evidence of a significant familiar incidence.

Zusammenfassung

Die Verfasser benachrichtigen über die Resultate einer genetisch-statistischen Untersuchung die 277 Kranken mit Carcinom der Harnblase betrifft, und schliessen dass, vom praktischen Standpunkt an, weder eine spezifische noch eine generische Familiarität anzunehmen ist.

GENETISCHE PROBLEME DES SCHLAFES, DARGESTELLT AN EINER FAMILIE MIT GEHÄUFTEN ABNORMEN SCHLAFZUSTÄNDEN

VON
Heinrich Kranz

Der Schlaf und die Schlafstörungen haben unter genetischen Gesichtspunkten bisher kaum eine Bearbeitung erfahren. Was den normalen Schlaf angeht, so stand im Vordergrund des Interesses die Herausarbeitung der anatomischen und physiologischen Tatsachen, die das Phänomen als solches zu erklären vermögen. Hierbei haben wohl jene Anschauungen den Vorrang erhalten, die R. W. Hess entwickelt hat und die R. Jung im Schlaf-EEG bestätigt findet. Im wesentlichen besagen sie, dass der Schlaf eine Erholung des ganzen Nervensystems bedeutet und im Dienst der von der trophotropen Funktionsrichtung gesteuerten Erhaltung und Restitution des Organismus steht, während gleichzeitig eine Hemmung der durch die ergotrope Funktionsrichtung gesteuerten momentanen Leistungsbereitschaft eintritt. Im Schlaf-EEG drückt sich dies in einer Verlangsamung, Vergrößerung und Unregelmässigkeit der Hirnrhythmen aus. Damit erlangt der trophotrope, in den medialen Thalamus lokalisierte Schlaf-Wach-Rhythmus einen übergeordneten Einfluss auf die Hirnrinde, oder — mit Hanhart anders ausgedrückt —: im Schlaf wird das animale System zum Erfolgsorgan des vegetativen Nervensystems. Was nun das Schlafverhalten angeht, so ist man weithin in der Meinung befangen, « dass sich bei allen Gesunden im Schlaf die gleichen Verhaltensweisen wiederfinden » (Geyer). Das Ubiquitäre und überall Auffindbare aber kann nicht das Interesse der Genetik finden. Sie lebt von der Variabilität und nur da, wo sich Variationen, wo sich Unterschiede zeigen, setzt sie den Hebel ihrer Forschung an.

Die abnormen Schlafzustände aber fand man

einerseits manchen organischen Hirnkrankheiten symptomatisch zugeordnet, wobei die Encephalitis lethargica mit ihrer Schlafsucht bei Entzündungsprozessen in den hinteren Wandbezirken des 3. Ventrikels und mit ihrer Schlaflosigkeit bei solchen in den vorderen Anteilen den Modellfall abgab. Man weiss auch seit langem, dass Schlafstörungen zu den charakteristischen Begleiterscheinungen gewisser Psychosen gehören, wie etwa zu den depressiven und manischen Phasen der Zyklithymie. Andererseits wurden ausserhalb des hirnorganischen und psychotischen Bezirkes die mannigfachen Schlafstörungen, von der Schlaflosigkeit über die Pavorzustände bis zum Somnambulismus, ganz vorwiegend unter den neurosenpsychologischen Aspekt gestellt.

So hat man gewiss die individuellen Unterschiede des Schlaftypus seit langem gekannt und beobachtet. Man weiss etwa, dass es « typische » Langschläfer und Kurzs schläfer, dass es Menschen mit grossem und geringem Schlafbedürfnis, dass es unruhig und ruhig, tief und oberflächlich Schlafende gibt. Man hat auch in der Pädiatrie und Kinderpsychiatrie längst von den Beziehungen gewusst, die zwischen dem « neuropathischen » Habitus und den Schlafstörungen bestehen, und hier insbesondere die Affinität mancher Tiefschläfer zur Enuresis nocturna festgestellt. Aber all dies, soweit es Schlafanomalien betraf, erfuhr, bei zunehmender Scheu vor dem Psychopathiebegriff mit seinem Hinweis auf das anlagemässig Gegebene, mehr und mehr eine Interpretation im Sinne individualgeschichtlich begreifbarer Reaktionen und Entwicklungen. Daher wundert es nicht, dass diese Phänomene

unter genetischen Gesichtspunkten kaum angegangen wurden.

Die Zwillingsforschung hat einen einzigen systematischen Beitrag aufzuweisen, der bis heute nicht wiederholt oder weiter ausgebaut wurde: Geyer hat 1936 in einem Zwillingslager an der Ostsee 26 weibliche Zwillingspaare von 6 bis 14 Jahren, je zur Hälfte eineiig (EZ) und zweieiig (ZZ), die unter gleichen Bedingungen lebten und schliefen, in regelmässigen Schlafkontrollen auf gewisse Teilkomponenten des Schlaftypus hin beobachtet. Hierbei ergab sich eine signifikante Konkordanz der EZ gegenüber den ZZ. Dieses Konkordanz-Diskordanzverhältnis bezog sich beispielsweise auf Tonusstabilität und Tonuslabilität, die nur in gewissen Grenzen durch Umwelteinflüsse modifizierbar erschienen, ferner auf Schlafstellungen, Wangenröte und auf die Unterscheidung von Rindenschlaf und Stammbirnschlaf, indem bei ersterem unter Ausschaltung des Traumelerbens automatische, rhythmische Schaukelbewegungen auftraten, während bei letzterem die Hirnrinde unter Ausschaltung der motorischen Weiterarbeit ihre fortgesetzte Tätigkeit in Schlafsprechen, Träumen usw. verriet. Auch der Aufwachtypus — hier ein jähes Emporschrecken mit sofortigem Wachsein, dort ein verschlafenes Weiterduseln — erwies sich bei EZ als verblüffend ähnlich, dagegen bei ZZ als deutlich diskordant. Ganz ähnlich war es aber auch mit den Schlafauffälligkeiten, die ins Abnorme und Pathologische hineinreichen: mit Zähneknirschen, Bettnässen und Schlafwandeln. — An 10 EZ und 10 ZZ zwischen 8 und 12 Jahren aus dem gleichen Zwillingsmaterial hat Geyer auch das Auftreten des Babinski'schen Reflexes im Schlaf geprüft, der bei den Probanden im Wachen niemals vorhanden war, und hat sein konkordantes Vorkommen bzw. Fehlen bei EZ unter 278 Versuchen 132mal, bei ZZ nur 60mal, ein diskordantes Verhalten — Vorkommen nur bei einem Paarling — bei EZ 14mal, bei ZZ aber 72mal gesehen. Er sieht mit Jacob und Homburger in dem Wiederauftreten dieses Reflexes einen motorischen Infantilismus extrapyramidalen Art, der sich gegenüber der schlafenden Hirnrinde durchsetzt. Das Konkordanz-Diskordanzverhältnis bei EZ bzw. ZZ aber deutet auf erbbedingte Unterschiede in der Reaktionsweise des normalen Extrapyramidiens.

Soeben wird noch eine Mitteilung von H. Gött ("Ueber das Einschlafverhalten des Kindes", *Homo*, 5, 108, 1954) über das Einschlafverhalten von 8 EZ und 6 gleichgeschlechtlichen ZZ-Paaren zwischen dem 2. und 8. Lebensmonat bekannt aus der hervorgeht, das sich alle ZZ bzgl. Einschlafstellung, Lutschart, Bedeckung der Mundregion beim Einschlafen diskordant verhielten, während alle EZ nicht nur völlige Uebereinstimmung in groben Kriterien wie Körperstellung, Lutschart, Beziehung zur Oralregion, sondern auch bzgl. zeitlicher Manifestation, Lutsch-Finger-Stellung, nestelnden Bewegungen usw. zeigten, woraus der Autor auf angeborene Verhaltensweisen "auf dem Boden eines archaischen Apparates" (Zülck) schliesst.

Sonst finden wir in der Zwillingsliteratur Bemerkungen über den Schlaf nur hier und da beiläufig verzeichnet. So beschreiben beispielsweise Spaich und Ostertag in einer auf allergische Erkrankungen gerichteten Arbeit ein männliches 14-jähriges EZ-Paar mit starken Migräneanfällen, die gleichzeitig dadurch auffällig wurden, « dass sie nachts laut schreien, aufstehen und im Hause umhergehen. Der eine ist einmal nachts, nur mit dem Hemd bekleidet, bis zur Schule gegangen, ohne zu erwachen. Tags darauf fehlte jede Erinnerung daran ». Hier handelt es sich also um konkordanten Somnambulismus. Anokhine und Alexejewa berichten über ein weibliches xiphopages Zwillingspaar mit getrenntem Kreislauf, von dem die eine lachen und scherzen konnte, während die andere etwa für 1 1/2 Stunden schlief. Sie nehmen hierbei Stellung zum Problem der « Hypnotoxine » und sind der Ansicht, dass die chemischen Blutveränderungen im Schlaf nicht Ursache, sondern Folge des Schlafes sind, dieser hingegen durch das Zentralnervensystem reguliert wird (nach Gedda). Gedda selbst hat in seiner Kasuistik ein 23-jähriges weibliches EZ-Paar, dem es möglich war, 15 von 24 Stunden durchzuschlafen.

Noch seltener finden sich ebenso beiläufige Notizen über den Schlaftypus in familienstatistischen Untersuchungen und den darin mitgeteilten Stammtafeln. In einer Familientafel Hanharts über Lauch- und Primel-Idiosynkrasien findet sich ein solcher Allergiker mit gleichzeitiger « völliger Schlaflosigkeit », ohne dass

weiter derartige Fälle in der Familie vorkommen. Eine kleine Sippentafel von Davies über dominante erbliche Fettsucht z. T. mit Diabetes mellitus zeigt diese bei Onkel und Neffen mit Somnambulismus kombiniert. Ein in einer Tafel von Gottschick über familiären Diabetes mellitus erscheinender Kranker mit enormem Durst, Schlafsucht und « Psychose » hatte wahrscheinlich eine Encephalitis durchgemacht (nach Hanhart). Dies ist praktisch die ganze Ausbeute von zahlreichen daraufhin durchgesehenen Sippentafeln der Literatur.

Dennoch ist es wahrscheinlich, dass sorgfältige und möglichst noch durch Eigenbeobachtung gestützte Familienerhebungen manchen Aufschluss über die genetischen Probleme des Schlafes zu geben vermöchten. So lange nun extensive massenstatistische Sippenuntersuchungen, die von unausgelesenen Probanden auszugehen hätten, nicht vorliegen, mögen zunächst einmal besonders charakteristisch erscheinende intensive familiäre Einzeluntersuchungen vorgelegt werden mit allem Vorbehalt, der jeder auf ausgelesener Einzelkasuistik beruhenden genetischen Untersuchung gegenüber am Platze ist.

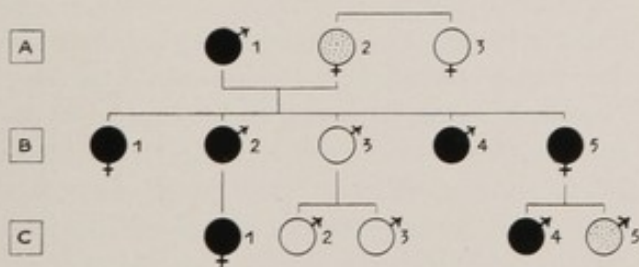


Fig. 1

Als bescheidener Anfang und Hinweis dieser Art möge die im Folgenden mitgeteilte Sippentafel dienen. Ihr Ausgangsproband war ein 36-jähriger, unverheirateter, nicht vorbestrafter Lehrer (B₄), der wegen unzüchtiger Handlungen — homosexuelle Annäherungen an 2 oder 3 Schlafzimmergenossen — angeklagt war, die er gelegentlich einer Uebernachtung in einer Jugendherberge begangen hatte; nach sehr sorgfältiger Erwägung aller Umstände musste seine Schutzbehauptung, er habe die Taten in einem abnor-

men Schlafzustand begangen, als unwiderlegbar bezeichnet werden, — ein in foro gewiss sehr seltener Fall.¹ Einer der Bausteine zur Konstatierung seiner Glaubwürdigkeit war die Tatsache, dass sich seine Behauptung, fast seine ganze Familie leide an mehr oder weniger schweren Schlafanomalien, bei Nachprüfung als zutreffend erwies. Die einzelnen Mitglieder aus drei Generationen (A,B,C) dieser Familie sollen im Folgenden geschildert werden, soweit sich durch umfangreiche Kreuzbefragung zuverlässige Angaben über ihren Schlaftypus erhalten liessen. Die Verwandtschaftsgrade sind vom Probanden B₄ aus gerechnet.

A₁. — Der Vater ist 79 Jahre alt, Strafanstaltsrentmeister i. R. Er schlief seit jeher unruhig, träumte lebhaft und schimpfte oder lachte dabei laut. Einmal wird geschildert, wie man von ihm in der Nacht ein « unmenschliches Schreien » vernahm, das allmählich in ein Stöhnen überging und dann erstarb; am nächsten Morgen wusste er nichts davon und erklärte es, als man es ihm vorhielt, für unmöglich, da er sich keines Traumes aus dieser Nacht erinnere, was sonst immer der Fall sei. Einer seiner Söhne schildert in einem Brief, wie der Vater im Oktober 1953 bei ihm zu Besuch geweltet und in verschiedenen Nächten nachts Stöhn- und Röchellaute von sich gegeben habe. Als der Sohn beim erstenmal aus Furcht, dem Vater könne ein Schlaganfall zugestossen sein, an sein Bett trat und ihn anfasste, war er sogleich wach und gab an, er habe geträumt, man habe ihn überfallen. — Wenn es nicht von ihm hiesse, dass dies seit jeher so bei ihm gewesen sei, könnte man eventuell an hypoxämiebedingte Zustände bei Cerebralsklerose denken, da aus seinem Schlaf auch Zustände berichtet werden, die mit einem Cheyne-Stokes'schen Atemtypus verbunden sind, welcher sich bei organischen Hirndurchblutungsstörungen einstellen kann: er liegt zum Mittagsschlaf auf der Couch, schläft zunächst ruhig, schnarcht dann, das hört wieder auf, auch die Atemzüge sind nicht hörbar, man sieht nicht einmal, dass er atmet, dann folgt plötzlich ein Stöhnen « wie unter einer schweren Last », dabei richtet er ein paarmal Kopf und Oberkörper etwas hoch, ebenso die Beine bzw. Füße und

¹ Eine ausführliche Publikation dieses Falles unter forensisch-psychiatrischen Gesichtspunkten erfolgt an anderem Ort. Langelüddeke hat kürzlich über einige weitere Fälle dieser Art berichtet.

schläft dann wieder ruhig. Er selbst bestätigt ebenfalls, dass er in Zeiten schwerer dienstlicher Arbeit, besonders in der Inflation — also schon vor Jahrzehnten — sehr viel geträumt und unruhig geschlafen habe, dass er stöhnte und laut wurde, so dass seine Frau ihn durch Rippenstöße «wieder in Ordnung brachte»; auch jetzt im Ruhezustand schlafe er unter Träumen noch oft unruhig. Es kann sich bei ihm also nicht nur um eine Alterserscheinung handeln. — Als weitere Besonderheit seines Schlafes wird endlich von ihm noch berichtet, dass er als kräftiger, aber beherrschter Trinker erst morgens von einer Zecherei nach Hause kommend nur eine Stunde Schlaf brauchte, um dann schon wieder frisch und unauffällig zum Dienst gehen zu können.

A2. — Von der jetzt 69-jährigen Mutter, einer zarten, lebensängstlichen und zugleich warmherzigen Frau wird berichtet, dass sie nur hin und wieder Angstträume hat und im Schlaf stöhnt, prustet oder tief atmet, sonst aber kaum als eine unruhige Schläferin bezeichnet werden kann.

A3. — Eine jüngere noch lebende unverheiratete Schwester der Mutter leidet bei gut erhaltener Persönlichkeit an einer paranoiden Schizophrenie mit einem systematisierten Verfolgungswahn. Von ihr wird ausdrücklich betont, dass sie einen besonders guten und ruhigen Schlaf hat. «Sie liegt morgens so, wie sie sich abends ins Bett gelegt hat».

B1. — Die älteste Schwester des Probanden, Kinderschwester von Beruf, ist 48 Jahre alt. Mehrere Mitschwestern im Lehrkursus bestätigen übereinstimmend, dass sie eine «Grüblerin und Zweiflerin» war, abends spät im Bett noch «Probleme wälzte» und immer neue Fragen aufwarf, bis die Zimmergenossinnen energisch um Ruhe baten. Darüber hinaus litt sie an «starker Schlaflosigkeit», stöhnte im Schlaf, führte schlafend Selbstgespräche, stieg aus dem Bett und stand am offenen Fenster und verließ auch öfter das Zimmer. Ob es sich dabei um echt somnambule Zustände gehandelt hat, ist nicht ganz sicher; eine Zeugin aber schildert anschaulich, wie sie nachts im Schlaf oft sprach, sich ruckartig hochsetzte und sich dann «schön zusammenhängend, sowohl dem Sinne als der Struktur der Sätze nach, mit einem unsichtbaren Gegenüber unterhielt». Ihr Schlafverhalten wirkte sehr

störend auf ihre Kameradinnen, die sich anderseits auch öfter den Spass machten, mit der Schlafenden ein Frage- und Antwortspiel zu exerzieren, an das sie sich am folgenden Morgen nie erinnern konnte.

B2. — Das nächste Geschwister, ein 47-jähriger Bruder, Buchhalter von Beruf, gibt auf Befragen «nervöse Schlafstörungen» an, die in letzter Zeit etwas nachgelassen hätten. Er glaubt, dass sie in der Hauptsache aus seiner fast 5-jährigen russischen Gefangenschaft herrühren würden. Dass diese Auffassung kaum zutreffen dürfte, geht daraus hervor, dass ein um 2 Jahre jüngerer Bruder, der von Jugend auf mit ihm das Schlafzimmer teilte, sich genau erinnert, dass B2 «manchmal unruhig geschlafen, gesprochen und Angstlaute von sich gegeben hat», ja sogar einige Male... schlafend aufgestanden und im Zimmer herumgegangen ist. Auch weiss seine Schwester über ihn zu berichten, dass er als Kind öfter, bevor er einschlief (?), mit Kopf und Oberkörper seitlich schaukelnde Bewegungen machte.

C1. — Bei seiner einzigen 11-jährigen Tochter gibt B2 ebenfalls «nervöse Schlafstörungen» zu, die er auch bei ihr auf «die schweren Kriegs- und Nachkriegsjahre» bezieht. Er berichtet von ihr, dass sie wiederholt einige Zeit nach dem Einschlafen aus ihrem Bett aufstand, ins Wohnzimmer zu den dort noch sitzenden Eltern kam, einige unverständliche Worte sagte, manchmal aber auch auf Fragen richtig antwortete und dann von ihrer Mutter wieder ins Bett geschafft wurde. Einmal packte sie mitten in der Nacht ihre Schultasche aus und ein. Am anderen Morgen wusste sie von diesen Vorgängen nie etwas. Diese «Traumzustände» ereigneten sich meistens bei Vollmond. Als besonders auffallende Szene wird berichtet, dass in einer Nacht Vater und Tochter schlafwandelnd in der Wohnung umherliefen und die Mutter dazwischentreten musste, um beide aufzuwecken.

B3. — Der dann folgende Bruder, 43 Jahre alt und Förster von Beruf, ist der einzige in der ganzen Geschwisterreihe, von dem übereinstimmend ein völlig normaler Schlaftypus berichtet wird, was um so bemerkenswerter ist, als er von klein auf der Schlafzimmergenosse seines um

2 Jahre älteren Bruders B2 war, der unter schweren Schlafstörungen bis zu ausgesprochenem Somnambulismus litt.

C2 und C3. – Auch seine beiden Söhne, der eine 14 Jahre, der andere 9 Monate alt, haben einen « sehr ruhigen und störungslosen Schlaf ».

B4. – Das reichhaltigste Material liegt über den Ausgangsprobanden vor. Er befand sich auch 17 Tage zur Beobachtung auf der Wachabteilung der Klinik.

Schon in früher Kindheit hatte er Angstträume, in denen er laut aufschrie. Dem Vater fiel auf, dass sein Schlaf besonders unruhig war, wenn er mit Schulaufgaben stark überlastet war, so vor allem auch als er vor dem Abitur stand. Später bezeugten mehrere Personen, die in einem durch eine Bretterwand von dem seinigen getrennten Zimmer schliefen, dass er nachts geschrien, laut gesprochen, gesungen oder gelacht habe. Von einem solchen Beobachter heisst es drastisch, dass er infolge des lauten Benehmens nebenan « vor Schreck fast aus dem Bett gefallen wäre ». Gelegentlich fiel auch sein sehr geringes Schlafbedürfnis auf. Andererseits waren die Uebergänge vom Schlaf zum Wachen und umgekehrt durch abnorme Erlebnisse gekennzeichnet. So wurde er oft vom « Alldruck » geplagt, wobei er zwar dunkel um seine Situation wusste, aber trotz grosser Anstrengung nicht in der Lage war, sich zu bewegen und völlig wach zu werden, meist unter gleichzeitigen Angstträumen. In diesen Zuständen hatte er auch eigenartige synaesthetische Erlebnisse, etwa dass in einer Sturmnacht die Sturmböen zu « gerinnen » und « reglos um ihn zu stehen » schienen, so dass, was er hörte, ihm sichtbar wurde; oder dass er im Halbschlaf einer anderen Nacht den Druck der vollen Blase wie einen sichtbaren « Streifen » wahrnahm, während sein Trieb, weiter im Bett zu bleiben, ihm wie ein anderer « Streifen » erschien, auf den er seinen Blick richten konnte. Einmal sah er, ohne eingeschlafen zu sein, viele huschende Gestalten in Schwarz-Weiss-Zeichnung, wobei er gleichzeitig das Gefühl hatte, seine linke Körperseite sei vom Kopf bis zur Fusspitze « wie gelähmt, tot und leer ». Ein andermal sah er aus der gelben Kugel der Nachtbeleuchtung in illusionärer Verknennung eine dunkle Kugel sich lösen, die durch

den Raum schwebte und aus der sich mehrmals hintereinander der Kopf eines älteren Mannes mit gütigem Gesichtsausdruck formierte. So lag er häufig mit dem Gefühl da, dass etwas schwer auf ihm laste und er sich todmüde, ohne einschlafen zu können, nicht rühren könne, wobei er die Nachtgeräusche um sich herum wahrnahm. — Häufig wanderte er nachts umher, nicht immer in sicherem tiefen Schlafzustand. So stand er nachts manchmal auf, um im unteren Stockwerk die Toilette zu benutzen, obwohl er sein Nachtgeschirr hätten brauchen können, wobei er nicht immer hellwach war. Dies wurde auch von Mitbewohnern des Hauses beobachtet. Andere seiner nächtlichen Wanderungen sind sicher als echt somnambul aufzufassen: mit 14 Jahren hatte er einmal in einer Jugendherberge mit übereinander stehenden Betten in einem Oberbett gelegen und wachte am nächsten Morgen in einem benachbarten Unterbett auf, ohne zu wissen, wie er dorthin gekommen war; dabei hatte er eine Wunde am Fuss und es hatte ihm geträumt, er müsse in einem Felsengebirge herumklettern. Während der Militärzeit wanderte er schlafend aus dem gemeinsamen Uebernachtungsraum in einen anderen und wurde dort wach, als ihn ein Kamerad mit den Worten anpackte: « Mensch, was machts Du hier? ». Einmal packte er einen Nachbarn nachts am Hals; als man es ihm erzählte, konnte er es nicht glauben, da ihm sein Verhalten absolut nicht bewusst geworden war. Seine Kameraden belustigten sich manchmal darüber, nannten ihn einen « Nachtwandler » und beschlossen sogar, ihn festzubinden, damit er nicht aus der Dachluke auf das Dach klettern und auf diesem herumspazieren sollte. Schliesslich musste nach sorgfältigster Abwägung aller Umstände auch angenommen werden, dass er die ihm zur Last gelegten Delikte als « fortgesetzte Handlung im Zustand einer Bewusstseinsstörung » begangen hatte; er wurde wegen Zurechnungsunfähigkeit zur Zeit der Tat (§ 51, 1 RStGB) frei gesprochen. — In der Klinik beobachtete man bei ihm in 11 von 15 Nächten unruhiges Wälzen im Bett, tiefes Atmen, Seufzen, Stöhnen, Ausstossen zischender oder schriller Laute, lautes Schreien, womit er aus Angstträumen erwachte, Murmeln unverständlicher Worte, ängstliche Ausrufe, zuweilen auch hermlosere Bemerkungen. Weckte die Nachtwache ihn, so war er zunächst gänzlich ver-

wirrt. Einmal lag er zusammengerollt am Fussende seines Bettes. Ein echter Somnambulismus wurde in der Klinik nicht beobachtet. — Weitaus die meisten seiner Träume waren ausgesprochene Angst- und Katastrophenträume, seine sexuellen hatten ausschliesslich heterosexuelle Inhalte. Nur einmal hatte er einen Pollutionstraum. Auch von ihm wird gesagt, seine auffälligste nächtliche Unruhe werde bei Vollmond beobachtet.

B5. — Seine jüngere verheiratete Schwester endlich, 31 Jahre alt, sass ebenfalls schon in der Kindheit nachts oft aufrecht im Bett, schrie im Schlaf und machte ziellose Greif- und Krabbelbewegungen mit den Händen. Sie berichtet über sich selbst: « Ich finde mich ab und zu schimpfend oder schreiend vor dem Bett oder auf der Kante sitzend wieder und wundere mich, dass ich das Licht am Kopfende des Bettes angezündet habe. Ich entsinne mich, dass ich als Kind manchenmal erst am Fenster oder am Lichtschalter stehend erwachte, nachdem mich meine Schwester angerufen oder gerüttelt hatte. Die ersten beiden Stunden des Schlafes sind bei mir die unruhigsten. Meist erregt mich ein Traum, dass jemandem Unrecht geschieht. Mein Mann... weckt mich manchenmal besorgt, wenn er mich stöhnen hört. Meistens bin ich schweissschvitzig ».

C4 und C5. — Sie hat 2 kleine Söhne. Der ältere 3-jährige (C4) schrie, bis er 2 Jahre alt war, jede Nacht mehrmals, erwachte dann gelegentlich von selbst oder schlief erst nach beruhigenden Worten wieder beschwichtigt weiter. Jetzt sollen diese Pavor-Zustände ein wenig nachgelassen haben; doch muss man ihn fast jede Nacht beruhigen. Erst jüngst wurde bei ihm beobachtet, dass er, ähnlich wie sein Onkel B2 in seiner Kindheit, mit geschlossenen Augen im Bett sitzend mit dem Oberkörper Schaukelbewegungen vor- und rückwärts machte. Ein Onkel berichtet von ihm, dass der Kleine den durchs Schlafzimmer Gehenden mit grossen Augen anstarrte, auf Fragen und Zulächeln nicht reagierte und in dieser Nacht vor sich hinflüsterte. Zuweilen schrie und stöhnte er unter einer Angst, jetzt zuletzt noch viermal in einer Nacht, oder weinte auch und berichtete nach dem Erwecken auf Befragen, ein Auto sei « über sein Fingerlein gefahren » oder « die Engel hätten ihn gehauen ».

Manchmal wälzte er sich jammernd hin und her und antwortete auf Fragen, er habe « keinen Platz », was er tagsüber, in eine Menschenmenge eingeklemt, ebenfalls äussert. Meist ist er gleich ansprechbar.

Von dem 2-jährigen Sohn (C5) meint die Mutter, er habe « einen sehr ruhigen Schlaf »; sein gelegentliches Aufweinen und Stöhnen führt sie auf den Zahndurchbruch zurück. Andere Beobachter berichten, er liebe « unmögliche » Schlafstellungen: eine Brust-Knie-Lage mit hochgestrecktem Hinterteil oder eine Querlage am Fussende des Bettes. Einmal klopfte er im Schlaf an die Wand. Oft wühlt und arbeitet er in den Kissen unter scharfen, kurzen Atemstössen. Wenn man ihn im Schlaf etwa durch Zurechtlegen stört, so blickt er fremd und reagiert eine Zeitlang nicht. Ist er vollends wach, so lacht er bei scherzhaftem Zuspruch in adäquater Weise. Im ganzen schläft er sicher ruhiger als sein Bruder.

Ueberschaut man die Schlafbeobachtungen bei den Mitgliedern dieser Familie, so zeigt sich ein ausgeprägter « Familientypus » der Schlafstörungen, den man als den Typus des unruhigen Angstschlafes bei relativem Wachbleiben der Hirnrinde bezeichnen könnte. Er kehrt in verschiedenen Gradausprägungen und Varianten bei den meisten Angehörigen der Sippe wieder. Bei A1, B1, B2, B4, B5, C1, C4 ist seine Gradausprägung stark, bei A2 sehr schwach, bei C5 ebenfalls schwächer als bei den anderen.

Eine Analyse der Einzelkomponenten dieses « unruhigen Angstschlafes » ergibt, soweit darüber Angaben zu erhalten waren, folgendes: Angstträume bei A1, (A2), B4, B5, C4, vermutlich aber auch bei anderen der unruhigen Schläfer.

Verbal ungeformte Schlaflaute (Schreien, Stöhnen, Seufzen, Weinen) bei A1, (A2), B1, B2, B4, B5, C4, (C5); Singen und Lachen als Ausdruck einer gelegentlich in das Angsterleben eingeschobenen Schlafeuphorie bei A1, B4.

Verbale Schlafäusserungen (Murmeln, Flüstern, Schlafmonologe, Schlafunterhaltungen, Schimpfen) bei A1, B1, B2, B4, B5, C1, C4.

Veränderte Atmung (Schnarchen, Röcheln, Prusten, Tiefatmen) bei A1, (A2), (C5); bei A1 ausserdem Cheyne-Stokes'sches Atmen.

Motorische Schlafunruhe (Schaukelbewegungen, Anheben von Körperteilen, Aufrichten,

Wälzen, Zusammenrollen, abnorme Schlafhaltungen, Greif- und Krabbelbewegungen, Kramen im Bettzeug) bei A₁, B₁, B₂, B₄, B₅, C₄, C₅, wobei bemerkenswert ist, dass die rhythmischen Schaukelbewegungen nur bei Onkel und Neffe B₂ und C₄ auftreten.

« Alldruck »-Zustände und synaesthetische Halbschlaferlebnisse nur bei B₄ berichtet.

Unsicherer Somnambulismus bei B₁, B₄.

Sicherer Somnambulismus mit Schlafhandlungen bei B₂, B₄, B₅, C₁.

Morgendliche Amnesie, ausdrücklich berichtet, bei A₁, B₁, B₄, C₁.

Einfluss des Vollmondes, ausdrücklich berichtet, bei B₄, C₁.

Leichte Erweckbarkeit bei A₁, C₄.

Verzögerte Erweckbarkeit bei B₄, C₅.

Dauernd oder zeitweise geringes Schlafbedürfnis bei A₁, B₁, B₄.

Die Uebersicht zeigt, dass sich der hier vorkommende Schlaftypus aus einer ganzen Anzahl von Teilkomponenten zusammensetzt, die sich in verschiedener Kombination und Verteilung bei den einzelnen Familienmitgliedern vorfinden. « Der Schlaf » ist ein sehr komplexes physiologisches Geschehen, das sich phänomenologisch in eine grosse Anzahl von Einzelfunktionen auflösen lässt, die den vielen an ihm beteiligten Systemen entsprechen: Sensorium, Unterbewusstsein, Willkürmotorik, extrapyramidales System, Sensibilität, Vegetativum, Stoffwechsel, Endokrini-um, und mannigfache Umstellungen im Organgeschehen. Den vielen normalen entsprechen ebenso viele abnorme Teilkomponenten. Ein eindrucksvoller Hinweis auf die Anlageabhängigkeit dieser Teilfunktionen des Schlafes ist die erwähnte Zwillingsbeobachtung von Geyer.

Eine schlafpathologische Familienuntersuchung wie die vorliegende aber lässt naturgemäss die Frage stellen, ob es sich hier und in ähnlich gelagerten Fällen nicht ganz einfach um einen Familientypus im Sinne einer « familiären Induktion » handle, woraus für die genetische Fragestellung gar nichts zu entnehmen wäre. Können doch Schlafstörungen auf die mannigfachste « exogene » Weise verursacht werden: durch Krankheiten, Erschöpfungszustände, Erlebnisse, Erziehungsfehler und umweltbedingte Störungen der verschiedensten Art; und gerade innerhalb eines familiären Kreises könnte die Imitation oder fast

gar die « Tradition » eine ausschlaggebende Rolle spielen. In keinem Fall einer familiären Störung dieser Art können solche Momente ganz ausgeschlossen werden. Dennoch scheinen vielleicht schon Sippenerhebungen so kleinen Umfanges wie die vorliegende, wenn nur möglichst alle Glieder einer Generation erfasst werden, geeignet, in die alleinige oder vielleicht auch nur ausschlaggebende Rolle solcher exogener Momente einige Zweifel zu setzen.

Schon die recht ungleiche Verteilung der Teilkomponenten der Schlafstörungen spricht, wenn auch nicht beweisend, dagegen, dass es sich hier einfach um den Mechanismus einer induzierten oder imitierten « Uebernahme » handelt. Freilich darf man nicht in den gegenteiligen Fehler verfallen, aus solchen Einzelbefunden sogleich auf Homozygotie und Heterozygotie zu schliessen oder mit einem bestimmten « Erbgang » bei der Hand zu sein. Besonders auffallend ist es aber, dass bestimmte, in der subkortikalen Motorik tief verankerte Symptome wie die charakteristischen Schlafschaukelbewegungen nur bei zwei verhältnismässig weit voneinander entfernten Verwandten wie bei Onkel B₂ und Neffen C₄ vorkommen, die nie beieinander wohnten und sich kaum jemals sahen, oder wenn der verhältnismässig seltene echte Somnambulismus mit Schlafhandlungen nicht nur bei Vater B₂ und Tochter C₁, sondern darüber hinaus noch einmal bei den schon längst getrennten Geschwistern B₄ und B₅ auftritt, bei den anderen aber nie. Es gibt anderseits auch recht verschiedene Gradausprägungen bei Nächstverwandten, die stets zusammenschliefen, wie bei C₄, der ausserdem leicht, und seinem Bruder C₅, der schwer erweckbar ist. (vgl. auch diesbezüglich die Zwillingsbefunde von Geyer). Besonders bemerkenswert aber ist das nur um 2 Jahre altersverschiedene Brüderpaar B₂ und B₃, das von klein auf und durch die ganze Kinderzeit hindurch im gleichen Zimmer schlief, und von dem B₂ von klein auf schwere nervöse Schlafstörungen mit Angstlauten, lautem Sprechen, Schaukelbewegungen und gelegentlichem Somnambulismus zeigte, während sein ständiger Schlafkamerad B₃ nie die geringsten Schlafstörungen aufwies, ebenso wie seine beiden Söhne C₂ und C₃. Es widerspricht mindestens sehr jeder die familiäre Induktion und Imitation überbetonenden Auffassung,

dass dieses Einzelmitglied B₃ die Schlafgewohnheiten seines Bruders und fast aller übrigen Familienmitglieder eben nicht « übernahm ». Von ihm heisst es übrigens, er sei im Wesen der Mutter A₂ am ähnlichsten, die ebenfalls nur geringe Schlafstörungen aufweist. Wenn an Hand dieser Sippentafel von Vererbung der Schlafstörungen überhaupt die Rede sein kann, so muss diese offenbar in erster Linie väterliches Erbe sein.

Den Schlaf und seine Störungen als mendelevnde Einzelmerkmale aufzufassen, ist überhaupt undenkbar. Wie weit dies für Teilkomponenten möglich ist, worauf Geyer's Zwillingsbefunde und die spärlichen sonstigen Angaben der Literatur hinzuweisen scheinen, ist noch nicht zu entscheiden. Dass individuelle Unterschiede bestehen und dass diese in der erblichen Veranlagung mitbegründet sind, erscheint jedoch nicht zweifelhaft.

Für diese individuelle Eigenart des Schlaftypus sieht man sich in erster Linie auf den Konstitutionsbegriff verwiesen, zumal neurophysiologisch feststeht, dass der Schlaf mit seiner Verankerung in den vegetativen Zentren jener Schicht angehört, von der aus wesentliche Eigenschaften der « Tiefenperson » gesteuert werden. Schon die ältere Konstitutionslehre wie etwa die italienische de Giovannis und Violas hat den Schlaf in ihre Typologie mit einbezogen, indem sie ihrem « makroplanchnischen » Typus u. a. auch ein grosses Schlafbedürfnis zuschrieb. Fr. Kraus wies darauf hin, dass die Ermüdung, und Hanhart, dass individuelles Schlafbedürfnis und Neigung zu Schlaflosigkeit ein gutes Mass der Konstitution bzw. fruchtbarer Anhaltspunkt für die Beurteilung der allgemeinen Leistungsfähigkeit seien; letzterer stellt geradezu fest, dass die Fähigkeit zur mehr oder weniger raschen Restitution durch den Schlaf, die individuell sehr verschieden sei, zu den wichtigsten Eigenschaften der Konstitution gehöre.

Die Zuordnung zu einem bestimmten, wenigstens bestimmten psychischen Konstitutionstypus oder « Temperament » aber dürfte schwierig sein, und auch dafür bietet die vorliegende Stammtafel einen bemerkenswerten Hinweis, indem hier die verschiedensten Persönlichkeiten gleiche oder ähnliche Schlafstörungen aufweisen. Der Vater A₁ z. B. wird geschildert als zäh, korrekt, trocken,

autoritätsbedacht, gemütsarm, beherrscher Trinker. Sein Sohn B₄ aber ist ein vegetativ stigmatisierter Astheniker, retardiert, etwas infantil, affektiv stark schwingungsfähig, sentimental, schüchtern, ängstlich, verschwärmter Idealist voller Reformideen, phantasiebegabt bei subjektiver Wahrheitsliebe, ethisch hochgespannt (kein manifester Homosexueller!), intelligent, beruflich glänzend beurteilt. Von seiner Tochter B₅ wiederum heisst es, sie habe ein lebhaftes, vielleicht « nervöses » Temperament, sie sei flink, überstürzt in ihren Handlungen, geradezu flüchtig, betriebsam, dabei lebenslustig, « ein richtiger Strolch », und sei mit 20 Jahren noch « über die Zäune geklettert ». Also drei ganz verschiedene Persönlichkeiten mit sehr ähnlichen Schlafanomalien.

Schliesslich aber tauchen mit der Verschiebung des genetischen Schlafproblems auf die Konstitution überhaupt all jene Schwierigkeiten auf, die diesem fliessenden Begriff erbbiologisch anhaften und für dessen genetische Bewältigung bis heute lediglich Arbeitshypothesen zur Verfügung stehen. Unter diesen scheint diejenige das meiste für sich zu haben, die Just damit andeutet, dass er die wesentliche erbbiologische Grundlage der Konstitution und der Konstitutionsentwicklung im Prinzip der sammelnden, ausrichtenden Gene im Sinne von E. Fischer und v. Pfaundler, und damit im Prinzip der multiplen Allelie gegeben sieht, so dass er korrelierte Teileigenschaften der Konstitution wie die Form-Farbbeachtung (Kroh, v. Verschuer, Lüth) und des persönlichen Tempos (Frischeisen-Köhler, Cehak, Schroedersecker) lediglich als Indizien solcher übergeordneter Gene ansieht. Es ist sehr wahrscheinlich, dass auch der normale und anormale Schlaf und seine Teilkomponenten in diese genetische Betrachtungsweise einzuordnen sind, sofern sie genetisch verankert und nicht das Resultat exogener oder lebensgeschichtlich begründeter Ursachen sind.

Weitere Schlüsse aus dieser Einzelbetrachtung zu ziehen, dürfte nicht erlaubt sein. Dass dieser Versuch nicht mehr als einen Anfang und eine Anregung bedeuten kann, in die genetischen Schlafprobleme einzudringen, von deren Lösung wir noch weit entfernt sind, versteht sich von selbst.

Literatur

- ANOKHINE, P.: Les jumeaux coalescents. Presse méd., 20 (1936).
- GEDDA, L.: Studio dei gemelli. Roma 1951.
- GEYER, H.: Ueber den Schlaf von Zwillingen. Z. f. induct. Abstammg. u. Vererbungslehre, 78, 524 (1937).
- Schlafen und Wachen bei Zwillingen. Forsch. u. Fortschr., 13, 290 (1937).
- Subcortical Mechanismen bei schlafenden Zwillingen. Z. Neur., 161, 378 (1938).
- HESS, R. W.: Die Organisation des vegetativen Nervensystems. Basel 1948.
- JUNG, R.: Die Tätigkeit des Nervensystems. In: Handb. d. Inneren Med., hrsg. v. G. v. Bergmann, W. Frey, H. Schwegk, V/I, 1, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1953.
- JUST, G.: Handbuch der Erbiologie des Menschen, Berlin 1940; insbesondere: Hanhart, E.: Konstitution beim Menschen, I, 507 - ders.: Erbpathologie der sog. Entartungszeichen, der allergischen Diathese und der rheumatischen Erkrankungen. II, 536 - ders.: Erbpathologie des Stoffwechsels, II, 674. - Just, G.: Die mendelistischen Grundlagen der Erbiologie des Menschen, I, 371.
- KRAUS, F.: Vegetatives System und Individualität. Med. Klin., 1922 II, 1515.
- LANGELUEDEKE, A.: Delikte in Schlafzuständen. Nervenarzt, 26, 28 (1955).
- SPAICH, D. u. M. OSTERTAG: Untersuchungen über allergische Erkrankungen bei Zwillingen. Z. menschl. Vererb. u. Konstitutionslehre, 19, 731 (1936).

Riassunto

Dopo qualche considerazione generale intorno agli aspetti fisiologici ed ereditari del sonno, e specialmente alle ricerche sui gemelli, viene riportato il caso di una famiglia degna di rilievo per l'accumulo di anomalie del sonno durante tre generazioni. Il problema ereditario del sonno dimostra di riguardare la costituzione e di conseguenza appartiene ai problemi genetici della costituzione che oggi ancora sono ben lontani dall'essere risolti.

Summary

After some general remarks to the physiological and genetical aspects of the sleep with special reference to the hitherto existing investigations on twins, a family, as stimulation to further genetic studies, is dealt with in which a remarkable accumulation of sleep-abnormalities in three generations was found. The genetical problem of sleep seems to be a constitutional one and therefore the genetics of sleep belongs to the genetic problems of the constitution which are still widely distant from being satisfactory solved.

Résumé

Après quelques remarques généraux aux aspects physiologiques et héréditaires du sommeil, surtout aux investigations jumelles, une famille est discutée qui est remarquable par une accumulation des anomalies du sommeil en trois générations. Le problème héréditaire du sommeil a l'air d'être un problème constitutionnel et, par conséquent, l'hérédité du sommeil a part aux problèmes héréditaires de la constitution, qui sont encore jusqu'aujourd'hui très éloignés d'un dénouement satisfaisant.

Zusammenfassung

Nach einigen allgemeinen Bemerkungen über die physiologischen und genetischen Aspekte des Schlafes unter besonderen Hinweis auf die vorliegenden Zwillingsuntersuchungen wird über eine Familie mit bemerkenswert gehäuften Schlafanomalien in drei Generationen berichtet. Das genetische Problem des Schlafes scheint ein solches der Konstitution zu sein. Damit stellt sich die Schlafgenetik als ein Teil des genetischen Konstitutionsproblems dar, von dessen befriedigender Lösung wir noch weit entfernt sind.

DOMINANT INHERITANCE OF ABSENT NIPPLES AND BREASTS

by

F. Clarke Fraser, Ph. D., M. D.

Introduction

After the rediscovery of the Mendelian laws great efforts were made to find examples of human traits that followed the Mendelian patterns. Research in human genetics now deals mostly with more complicated matters, but new examples of monofactorial inheritance may still be of interest, at least to the families in which they occur and the physicians or geneticists consulted about their mode of inheritance. It therefore seems fitting, in this memorial volume, to record for the first time (as far as the writer is aware) an example of hereditary absence of nipples and breasts.

Family data

The proband (II-3 in Fig. 1) was referred to the writer by Dr. J. S. Dodds, Maternity Pavilion, Royal Victoria Hospital, because she and several of her children had no nipples or breasts. A full clinical description of her case will be published by Dr. Dodds elsewhere. The family pedigree is shown in Fig. 1. Unless otherwise stated, the information concerning the family was supplied by the proband.

I-1 died at 45 years of age, of coronary artery disease. No medical records are available.

I-2, the father of the proband, died at 65 years of age, after 18 years in a mental hospital. The hospital record states that there was «total absence of nipples». Unfortunately, no information could be obtained about his siblings or ancestors.

II-1, aged 43 years, unmarried, is stated by the family physician to have no breasts or nipples. She is otherwise well.

II-2 died at 37 years of age of bronchiectasis and pneumonia. The proband is sure that he had nipples. No mention of absent nipples was made in his hospital record.

II-3 is the proband.

II-4, aged 35 years, was delivered in a Montreal hospital of a stillborn baby boy with spina bifida. The hospital record states that she had small breasts with inverted nipples.

II-5, a twin of II-4, died at the age of 35 from the cardiac sequelae of rheumatic fever beginning at the age of 6 years. The proband is sure that this girl lacked breasts and nipples. No medical records were obtainable.

II-6, aged 33 years, has never had her chest examined by the family physician, or as far as can be found out, by anyone else. The proband has never seen her sister undressed, but is certain, from discussing the matter with her, that she is affected.

II-7, aged 32 years, has often been seen in a bathing suit by the proband and is said to have normal nipples.

III-1 was a stillborn male child with spina bifida. No mention is made in the hospital record of any abnormality of the nipples.

III-2, aged 6 years, according to the statement of a pediatrician who examined her, has normal nipples.

III-3, aged 4 years, is stated by the proband to have normal nipples.

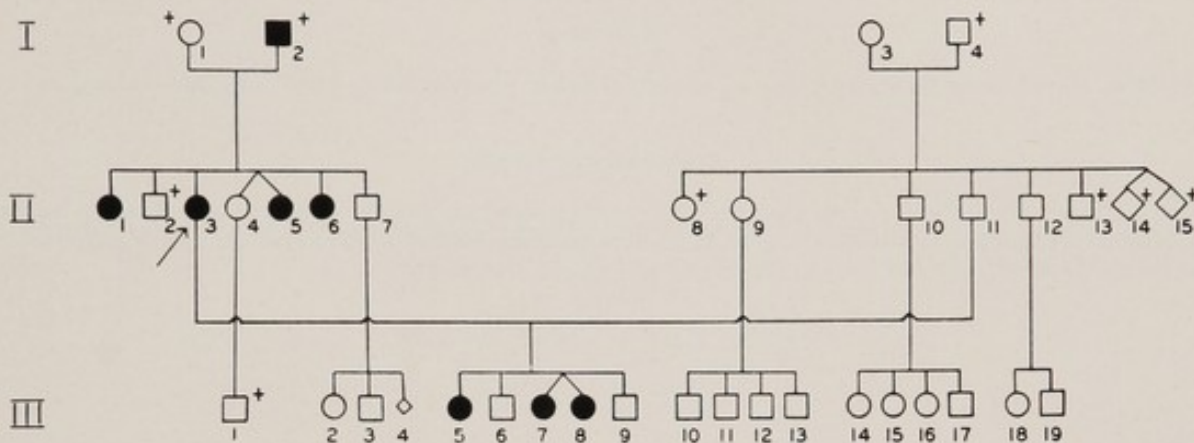


Fig. 1 - Pedigree of absent nipples and breasts. The shaded symbols represent affected persons
A + sign marks deceased individuals

III-5, aged 11 years, was examined personally. She has no nipples, but has on each side a small, lightly pigmented spot about one inch below and lateral to the normal position of the nipple.

III-6, aged 9 years, has normal nipples, according to his mother.

III-7, aged 7 years, was examined personally, and has no nipples. She has reddish-brown straight hair and blue eyes. Her blood type is O, CDe/c, MN.

III-8, aged 7 years, is the dizygotic twin of III-7 and was examined personally. She has brown straight hair, grey blue eyes and does not resemble her twin closely. Her blood type is A, CDe/c, MN. There are pigmented spots in the nipple area similar to those of III-5, but no other sign of nipples. She has a mild pectus excavatum.

III-9, aged 3 years, has normal nipples.

The husband of the proband and his family were all said to be free of the defect.

Discussion

The literature on congenital absence of nipples and breasts has been reviewed by Osbourn (1952) who states that, except for the cases occurring with anhydrotic ectodermal dysplasia, there are no recorded examples of familial occurrence. There is no evidence of anhydrotic ectodermal dysplasia in members of the present family.

The inheritance of agenesis of the nipples and

breasts is clearly dominant in this pedigree. As far as can be found, every affected individual has an affected parent, and of the offspring of affected persons half (6 out of 12, excluding the proband) are affected. The apparent excess of females (7 females, 1 male) is not statistically significant. The possibility of partial sex-linkage cannot be ruled out from the data available.

The defect seems confined entirely to the breast and nipple in this family. Muscle gradings done on III-5, -7 and -8 revealed no weakness of shoulder girdle muscles, and no muscle defect could be discerned by visual examination. X-ray films of the chests of III-7 and -8, both anteroposterior and lateral, revealed no skeletal defect other than the pectus excavatum mentioned in III-8. The proband had a normal menstrual and reproductive history except for episodes of slight uterine bleeding during her first, second and fourth pregnancies.

The anomaly does constitute a definite cosmetic defect to the affected female members of the family, some of whom are very sensitive about it. Indeed, the family's secretive attitude to the condition greatly increased the difficulty of getting accurate information. The proband, for example, was not even aware that her own father had the defect, and has never seen her sisters undressed. Fortunately, she seems to be encouraging a more sensible attitude toward the anomaly in her own children, and does not feel that having the defect has caused her any great unhappiness.

Reference

OSBOURN, R. A.: Congenital ectodermal defect with amastia. *J. Am. Med. Assoc.* 148 (8): 644-645, 1952.

Acknowledgements

The writer is very grateful to Dr. Clarence Gray and Dr. N. J. Bailey for their kindness in supplying medical information about the family, and to Dr. Alan Ross for examining several members of the family. The work was supported by a grant-in-aid from the Federal-Provincial Public Health Funds.

Riassunto

Viene descritta una famiglia nella quale l'agenesia delle mammelle e dei capezzoli viene trasmessa con meccanismo di dominanza.

Résumé

Présentation d'une étude d'une famille chez laquelle on a découvert une absence congénitale des seins et des mamelons avec caractère héréditaire dominant.

Summary

Details are presented of a family in which agenesis of breasts and nipples shows dominant inheritance.

Zusammenfassung

Mitteilung einer Familie mit Fehlen von Brüsten und Brustwarzen. Der Erbgang ist dominant.

LA DYSPLASIE CHONDROECTODERMIQUE (ELLIS-VAN CREVELD)

par

Maurice Lamy et Jean Frézal¹

La première observation de dysplasie chondroectodermique est due à R. McIntosh (1932). Mais c'est à R.W.B. Ellis et à S. van Creveld que revient le mérite de l'avoir reconnue, en 1940, comme une entité nosologique nouvelle et d'avoir envisagé son caractère héréditaire possible, selon le mode mendélien récessif. Avec le Professeur Robert Debré, nous avons identifié en 1951 le premier cas français et, depuis cette date, de nouvelles observations ont été publiées (tableau n. 1). Ainsi connaît-on maintenant 24 exemples, répartis dans 17 familles de cette curieuse dystrophie; tous concernent des enfants de race blanche mais appartiennent à des groupes ethniques et à des pays très divers.

Etude clinique

Ainsi qu'il advient pour d'autres dystrophies, telles par exemple l'achondroplasie ou le gargoylisme, les malformations sont nettement stéréotypées d'un cas à l'autre, donnant à ces sujets un certain « air de famille ». Aussi, en dépit de sa rareté, est-il possible de donner du syndrome une description synthétique et cohérente dont nous emprunterons les éléments notamment aux publications de Ellis et van Creveld; Debré, Lamy et coll.; enfin au travail de John Caffey qui apporte de remarquables précisions concernant les anomalies osseuses.

Quatre éléments caractérisent essentiellement la maladie de Ellis et van Creveld. Une *dysplasie ectodermique*, atteignant les ongles, les cheveux, et les dents, une *polydactylie*, une *chondrodysplasie* enfin une *malformation congénitale du cœur*.

La dysplasie ectodermique

Les ongles (fig. 2) aussi bien ceux des doigts que ceux des orteils sont petits, atrophiques, parfois réduits à une simple écaille, voire complètement absents, notamment au doigt surnuméraire. Ils peuvent être bombés ou plats ou dirigés vers le haut et former un angle avec leur matrice. Leur bord libre est parfois quelque peu épaissi.

Les cheveux sont parfois rares, fins, secs et cassants. Ces anomalies semblent plus nettes chez les jeunes enfants dont certains n'ont qu'une chevelure très clairsemée voire une véritable alopecie, notamment sur les bosses temporales et occipitales. Dans certains cas, les sourcils sont également peu fournis ou bien ils sont seuls anormaux. Les altérations de la chevelure ne sont pas constantes en effet et quand elles existent elles paraissent moins prononcées que dans d'autres dystrophies ectodermiques, la dysplasie anidrotique ectodermique, par exemple.

Quant à l'absence de poils pubiens et axillaires rapportée par Gatto, il est possible qu'elle soit plutôt la conséquence d'un retard pubertaire que de la dystrophie elle-même.

La peau du cuir chevelu peut être sèche et squameuse, mais le reste du revêtement cutané est normal. Il n'existe aucune anomalie des glandes sébacées ou sudoripares. La peau est humide et normalement pigmentée. Seul, Keizer signale un aspect ichtyosique localisé aux membres et Debré et Lamy une acrocyanose, signe à la vérité assez banal, chez une fillette de 14 ans.

Les malformations des dents sont constantes

¹ Stagiaire de recherches au Centre National de la Recherche Scientifique.

Tableau 1

Auteurs	Tarés			Sains				Total	Consanguinité des parents	Origine
	♂	♀	total	♂	♀	◇	total			
Mc Intosh	0	1	1	0	0	0	0	1	Cousins germains	Israélite
Ellis & Van Creveld (2)	0	1	1	1	0	0	1	2	o	Hollandais
Debré & Lamy (a)	1	2	3	5	5	0	10	13	Cousins germains	Français
Caruana	1	1	2	0	2	0	2	4	o	Tunisien
Keizer	0	1	1	1	0	0	1	2	o	Hollandais
Caffey (1)	0	1	1	0	1	0	1	2	o	?
Debré & Lamy (b)	1	0	1	0	0	0	0	1	o	Français
Metrakos & Fraser (1)	1	0	1	1	1	0	2	3	o	Anglo-Irlandais
Metrakos & Fraser (2)	1	1	2	2	2	0	4	6	o	Franco-Canadien
Metrakos & Fraser (3)	2	0	2	2	4	0	6	8	o	Franco-Anglais
Metrakos & Fraser (4)	1	1	2	3	3	0	6	8	4èmes cousins	?
Medulla	1	1	2	2	2	0	4	6	Petits cousins	Italien
Total	9	10	19	17	20	0	37	56		

Ellis Van Creveld (1)	0	1	1	?	?		?	?	Cousins germains	Anglais
Weller	0	1	1	?	?	1	1	2	o	Turc
Gatto	0	1	1	?	?	?	?	?	Consanguins	Italien
Caffey (2)	0	1	1	?	?	2	2	3	o	?
Neimann	1	0	1	?	?	1	1	2	Issus de germains	Italien
Total général	10	14	24	?	?	?	?	?		

portent à la fois sur la première et la deuxième dentition. Les dents apparaissent tardivement et de façon désordonnée, les prémolaires étant habituellement les premières en date. Cette éruption demeure incomplète; les dents qui manquent généralement sont les incisives latérales, supé-

rieures et inférieures, mais d'autres dents peuvent être également absentes. Les dents sont toujours dystrophiques, certaines petites, d'autres géantes. Les incisives sont souvent coniques. La face triturante des molaires est creusée de profonds sillons qui leur donnent un aspect crénelé.

En raison de l'anodontie partielle, les dents sont irrégulièrement écartées les unes des autres. Il peut en résulter un trouble de développement du maxillaire inférieur mais ceci n'est pas la règle et le retentissement sur l'articulé dentaire reste minime.

Des radiographies des maxillaires montrent, en outre, des anomalies des bourgeons dentaires qui peuvent manquer ou apparaître avec un certain retard, comme les dents elles-mêmes.

Enfin, le sillon gingivolabial est peu profond, voire même remplacé par une sorte de pont ou de diaphragme réunissant la lèvre à la gencive et que les dents semblent percer. Cette malformation, assez particulière, n'est pas toutefois constante. Elle est plus fréquente à la machoire inférieure qu'à la lèvre supérieure.

En conclusion, aucune de ces malformations n'est vraiment caractéristique. Ce sont les mêmes anomalies dentaires que l'on observe dans la dysplasie anidrotique, les mêmes altérations des cheveux mais généralement moins marquées.

Il existe de nombreuses dystrophies unguéales dont l'expression clinique est semblable. Seul diffère le contexte clinique, ou le mode de transmission héréditaire. Ainsi, dans la dysplasie décrite par Clouston, l'hypoplasie des ongles est associée à une hypotrichose. Mais les autres éléments du syndrome d'Ellis-van Creveld manquent et notamment les anomalies dentaires. La tare est d'autre part assez régulièrement dominante. De même, la transmission dominante, les malformations associées du coude et surtout l'absence de la rotule différencient très nettement la dystrophie unguéorotulienne (Wildervanck) de la dysplasie chondroectodermique.

La polydactylie

Aux mains (fig. 2), la polydactylie existait dans toutes les observations, à l'exception toutefois d'un des cas de Debré et Lamy et de celui de Keizer.

Le doigt surnuméraire est constamment situé au côté cubital de la main à laquelle il est rattaché par un métacarpien qui est toujours fusionné avec le cinquième. Mais tantôt cette union est limitée à l'extrémité proximale des deux os, d'où un



Fig. 1 - Nanisme. Raccourcissement des membres. Cubitus valgus



Fig. 2 - Mains larges, « en battoir ». Malformation des doigts et des ongles

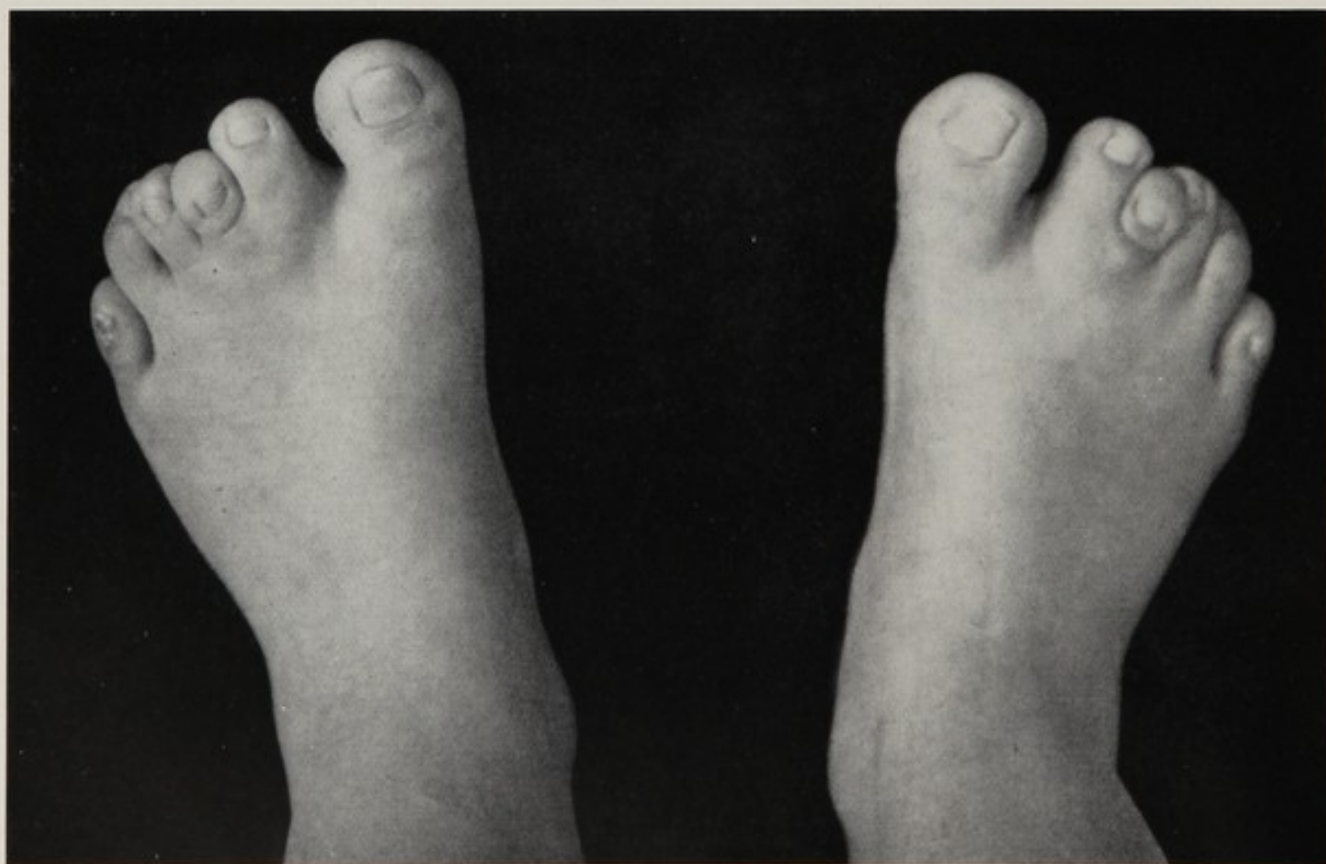


Fig. 3 - Pieds courts et malformés. Inégalité dans la longueur des orteils. Polydactylie

aspect en fourche, tantôt elle est plus étendue, les deux os formant alors une sorte de bloc grossièrement triangulaire dont la base est le bord externe du 5ème métacarpen étant nettement concave (Caffey). Le doigt surnuméraire enfin est articulé et capable de certains mouvements.

Aux pieds (fig. 3), la polydactylie a été signalé quatre fois. Elle était une fois, unilatérale (Caruana). Dans la seule observation de Debré, Lamy et coll. la fusion des extrémités proximales des cinquième et sixième métatarsiens est retrouvée (fig. 4). En revanche, il est constant que la polydactylie s'accompagne d'une syndactylie, plus ou moins complète mais limitée aux parties molles et intéressant, dans trois observations, les deuxième et troisième orteils.

La chondrodysplasie

La chondrodysplasie est responsable d'un nanisme plus ou moins accentué et dont l'aspect n'est pas sans rappeler, à un examen superficiel, le nanisme de l'achondroplasie de Parrot, en raison du raccourcissement prédominant aux membres, de l'hyperlordose lombaire, enfin d'une certaine saillie des bosses crâniennes. Mais l'analyse permet de les distinguer aisément.

La tête est habituellement normale, la saillie signalée des bosses frontales et occipitales étant inconstante et demeurant modérée, quand elle existe. Le volume du crâne n'est pas globalement ni grossièrement augmenté comme dans l'achondroplasie. Dans une observation de Metrakos et Fraser, il y avait, à l'inverse, une microcéphalie.

Le tronc est normal, parfois même — Ellis et van Creveld ont insisté sur ce point — un peu allongé. Sur les films, l'image des vertèbres est strictement normale. Une possible mais inconstante bascule du sacrum, dont le plateau regarde en haut et en avant, peut rendre compte de la



Fig. 4 - Inégalité dans la longueur des métacarpiens et des phalanges. Bifidité du 4ème métacarpien

lordose lombaire. Cette bascule du bassin n'est peut-être que la conséquence de la rotation des têtes fémorales et de leur déformation comme semble le suggérer une observation de Caffey. Elle pourrait constituer une cause de dystocie.

Le raccourcissement des membres est visible dès la naissance (Debré et Lamy). Mais le raccourcissement relatif des membres par rapport au tronc ne paraît pas s'accuser nettement au cours de la croissance. Du moins est-ce l'impression que nous avons en confrontant les photographies de la malade de McIntosh, prises à 22 mois et à 19 ans (Caffey).

Ce raccourcissement affecte tous les segments osseux mais Caffey, reprenant les chiffres de Ellis et van Creveld et y ajoutant deux observations personnelles, a bien montré qu'il augmente



Fig. 5 - Polydactylie

depuis la racine jusqu'à l'extrémité distale du membre, si on l'apprécie en pourcentage par rapport à la longueur d'un os correspondant normal. Nous-même avons pu confirmer le fait chez notre première malade. Ainsi donc, il ne s'agit pas d'un nanisme rhizomélisque comme dans l'achondroplasie. Il est remarquable qu'au membre inférieur, le péroné, qui est l'os relativement le plus long du membre chez l'achondroplase, soit inversement le plus court dans la dysplasie chondroectodermique (Caffey). On peut encore opposer les constatations faites dans le syndrome d'Ellis-van Creveld d'une part et dans l'arachnodactylie de Marfan, d'autre part. Dans cette dernière dystrophie, c'est un allongement progressif des segments osseux qui est retrouvé (Caffey).

D'autres déformations sont fréquemment associées, courbures des os, cubitus valgus ou genu valgum comme dans notre premier cas, et

le jeu articulaire peut être quelque peu limité.

L'aspect des mains est bien particulier (fig. 2) elles sont toujours très courtes mais larges, en battoir. La taille des doigts est réduite, souvent inégalement d'un doigt à l'autre, mais la réduction porte surtout sur les phalanges et les phalangettes. Bien qu'il n'y ait pas d'ankylose, l'extension peut être un peu limitée et les mouvements sont malhabiles.

Les pieds sont courts et malformés (fig. 3) avec des orteils inégaux dont certains sont très réduits. Nous avons déjà signalé la syndactylie possible.

Sur les *radiographies* des membres supérieurs, les os apparaissent raccourcis, leur corticale un peu épaissie, leur courbure parfois exagérée, (fig. 6) notamment celle de l'humérus. Les extrémités sont modifiées. Ainsi, les extrémités distale du radius et proximale du cubitus sont élargies

alors que les extrémités proximale du radius et distale du cubitus sont, inversement, trop petites. La malformation de la tête radiale, jointe à l'altération des rapports respectifs des segments osseux qui résulte du raccourcissement plus marqué du cubitus, explique la luxation possible du coude et la gêne des mouvements de l'avant bras (Caffey).

Les inégalités de longueur des métacarpiens et des phalanges (figures 4 et 5) apparaissent bien sur les clichés ainsi que les anomalies d'apparition des points d'ossification. Enfin, on doit signaler la fusion du grand os et de l'os crochu. Elle n'est toutefois pas absolument constante et manquait dans la première observation de Debré et Lamy.

Les mêmes altérations se retrouvent aux membres inférieurs: raccourcissement des os, élargissement de leurs extrémités, anomalies de l'ossification. En particulier, l'aspect de l'extrémité supérieure des tibias est très caractéristique (Caffey), divisée en deux versant inégaux. L'externe, plus long, est de pente plus douce, l'interne, plus court est surmonté d'un noyau d'ossification nettement hypotrophique. Cet aspect disparaît progressivement avec la soudure du noyau épiphysaire. Il est remplacé par une anomalie du plateau externe qui est anormalement creux et large (Caffey), ce qui explique le genu valgum.

Enfin, il n'est pas rare de retrouver des exostoses, greffées sur la diaphyse des os longs.

Il convient d'insister encore sur les anomalies d'apparition des points d'ossification (Caffey). Tandis que les centres d'ossifications primaires seraient généralement retardés, les centres secondaires, du moins aux doigts et aux orteils, apparaîtraient précocément et leur soudure serait également prématurée.

Ainsi, du seul point de vue de la radiologie, il est permis de classer les altérations osseuses du syndrome d'Ellis- van Creveld parmi les chondro-



Fig. 6 - Courbure des humérus

dystrophies métaépiphysaires. Le seul examen anatomique dont nous disposions (Debré, Lamy et coll.) nous en apporte une autre preuve. On note en effet sur les coupes (R. Grumbach):

1) L'intégrité du cartilage sérié, ce qui élimine une achondroplasie véritable.

2) L'aspect normal des cellules de la partie supérieure du cartilage conjugal: celles-ci, sont ordonnées en piles serrées, aplaties et ont perdu trop rapidement leur noyau. Les cellules sont parfois isolées, boursouflées.

3) La tête cartilagineuse est irrégulière, pommée, avec une substance interstitielle souvent claire.

4) En certains points, la moelle est fibreuse.

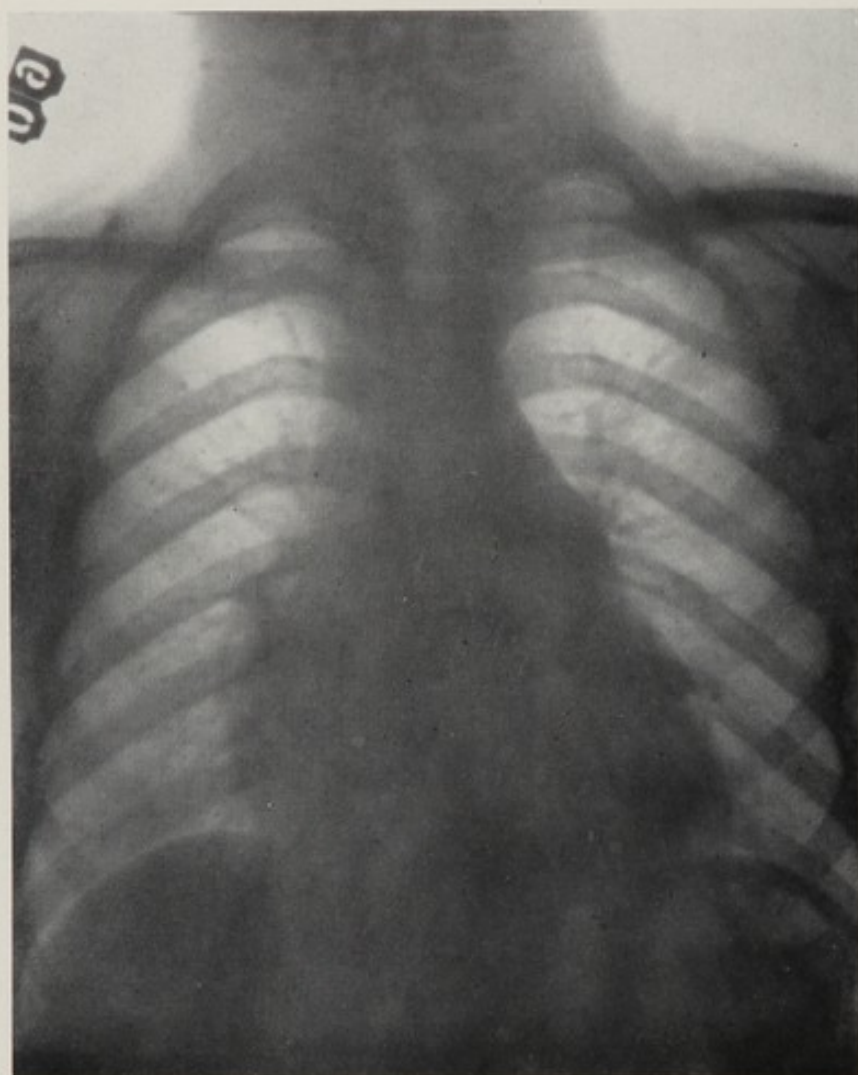


Fig. 7 - Saillie de l'arc moyen. Malformation de l'artère pulmonaire

En conclusion, il n'est guère nécessaire d'insister sur les différences très tranchées qui séparent les lésions osseuses de l'achondroplasie et celles du syndrome d'Ellis-van Creveld.

L'intégrité des vertèbres permet d'éliminer la maladie de Morquio dans laquelle les membres sont, à l'inverse, de longueur normale, les diaphyses grêles, si les extrémités sont élargies. Mais les épiphyses sont petites, irrégulières, aplaties. Les noyaux d'ossification secondaire apparaissent tardivement, leur soudure est retardée. Enfin, les déformations ne se révèlent qu'au moment de la marche.

Il en est de même dans les différentes variétés de dystrophies épiphysaires dans lesquelles les anomalies principales portent sur les points d'ossification épiphysaires qui apparaissent tardivement, sont petits, peu denses, fragmentés.

La malformation congénitale du cœur

Dans 10 des cas publiés, il existait une malformation cardiaque. L'anomalie la plus fréquemment constatée est la communication interventriculaire (6 cas). Il existe parfois un ventricule unique (Debré et Lamy). On a encore signalé une communication interauriculaire (Weller), une malformation de l'artère pulmonaire (fig. 7) (Debré, Lamy et coll.). Dans deux autres cas, la malformation n'a pas été exactement précisée (Neimann; Caffey). Elle fut une fois, responsable de la mort à l'âge de 9 mois (Caffey).

Autres malformations

On a signalé des malformations génitales: épispadias (Metrakos et Fraser), hypospadias (Neimann), retard pubertaire (Gatto). Pied bot varus équin, fente palatine, exophtalmie (Debré, Lamy et Minkowski), cercle ardoisé péripapillaire à l'examen du fond de l'œil (Neimann),

cataracte (Metrakos et Fraser).

Enfin, dans deux cas (Ellis et van Creveld; Neimann), on a constaté une hépatosplénomégalie.

Tous les examens biologiques du sang et des urines qui ont pu être faits ont donné des résultats normaux. Les réactions sérologiques de la syphilis ont toujours été négatives, aussi bien chez les parents que chez les enfants.

Psychisme

Dans la majorité des cas, le psychisme était normal. Il existait toutefois un net retard intellectuel dans cinq cas. L'un d'entre eux, décrit par Metrakos et Fraser, concernait un imbécile microcéphale.

Diagnostic

Nous serons bref sur le diagnostic différentiel que nous avons déjà envisagé à propos des anomalies ectodermiques et de la chondrodysplasie.

Les lésions osseuses de l'achondroplasie de Parrot sont bien différentes. Il n'y a d'autre part dans celle-ci ni polydactylie, ni anomalie des dents ou des phanères. La maladie de Morquio doit être nettement séparée de la dysplasie chondroectodermique. Il en est de même de la polydystrophie de Hurler. Bien que l'on ait retrouvé dans deux cas de syndrome d'Ellis-van Creveld, une hépatomégalie, ce signe essentiel du gargoylisme n'est pas la règle dans la dysplasie chondroectodermique. Dans le gargoylisme, le visage est d'autre part bien spécial, les anomalies osseuses très différentes, les os des membres courts et épais, beaucoup plus massifs, leurs extrémités aplaties et élargies. Les derniers vertèbres dorsales sont intéressées. Enfin les opacités cornéennes n'appartiennent qu'au gargoylisme et achèvent de le caractériser.

La polydactylie se retrouve dans la maladie de Laurence-Moon-Bardet-Biedl, mais l'obésité, la rétinite pigmentaire, l'arriération mentale permettent de la distinguer.

Enfin, un certain nombre de dystrophies complexes portent à la fois sur le squelette, la peau et éventuellement le cœur mais elles diffèrent du syndrome d'Ellis-van Creveld par les caractères propres de chaque lésion. Il en est notamment ainsi du cas rapporté par Gallagher que certains traits rapprochent de la dysplasie chondroectodermique, d'autres de la maladie de Morquio. Nous pensons qu'il est impossible de classer actuellement de tels faits mais sans doute, n'est-il pas légitime de trop étendre le domaine du syndrome d'Ellis-van Creveld. Il nous paraîtrait de même tout-à-fait injustifié de tirer argument de cas dits: « limites » tels celui de Gallagher pour tenter de rapprocher des dystrophies dans leurs formes typiques aussi différentes du simple point de vue clinique que la maladie de Morquio et le syndrome d'Ellis-van Creveld.

Ces réserves faites, il faut bien tenir compte d'une certaine variabilité dans l'expression de la maladie, bien peu surprenante il est vrai, pour le généticien. De ce point de vue, il est bien arbi-

traire de dire plus indispensable pour le diagnostic tel caractère plutôt que tel autre. A relire les observations, nous gardons toutefois l'impression que l'élément fondamental est l'association d'une variété assez particulière de chondrodysplasie, à des anomalies ectodermiques en elles-mêmes banales.

Etude génétique

Il est actuellement possible d'affirmer la nature génétique de la dysplasie chondroectodermique d'Ellis et van Creveld. Déjà soupçonnée par ces auteurs, elle a été précisée par Lamy, par Metrakos et Fraser.

Dans les 12 observations pour lesquelles l'enquête familiale a été faite, on trouve 9 garçons et 10 filles tarés, tandis qu'il y a 17 garçons et 20 filles sains. Si nous considérons l'ensemble des cas, nous comptons 10 garçons et 14 filles tarés. La tare est donc aussi fréquente chez le garçon que chez la fille.

Ces 24 cas appartiennent à 17 familles. Dans 5 d'entre elles, il y avait 2 tarés, dans une dernière, on en dénombrait trois. En revanche, les ascendants directs sont toujours normaux. Aucun des tarés n'a eu de descendants, mais les observations concernent uniquement des enfants jeunes. Dans le cas de McIntosh revu par Caffey, comme dans celui de Debré et Lamy, la puberté s'est faite normalement à l'âge habituel. Mais la malade de Gatto avait un retard pubertaire. Indépendamment des raisons psychologiques et sociales, on peut se demander si la tare elle-même ne peut pas être responsable d'une certaine diminution de la fécondité des tarés. Ceci ne paraît pas impossible pour les garçons, étant donné l'association signalée de malformations génitales.

En soi, l'absence de tare constatée chez les ascendants directs n'est donc pas un argument irréfutable en faveur de la récessivité. Mais la concentration familiale que nous avons mentionnée, rend extrêmement peu probable l'hypothèse d'une tare dominante très rare et qui apparaîtrait uniquement dans les familles par des mutations successives.

En dépit d'une certaine variabilité dans l'expression du gène, l'allure assez monomorphe de la tare d'un cas à l'autre permet encore de rejeter l'hypothèse d'une dominance à pénétrance va-

Tableau 2

Nombre de germains	Nombre de fratries (n)	Tarés		
		Nombres observés	Nombres calculés par famille (Hogben)	Nombres calculés pour n. familles
1	2	2	1,100	2,200
1	5	5	1,143	5,715
3	2	2	1,297	2,594
4	1	2	1,463	1,463
6	2	4	1,825	3,650
8	2	4	1,223	4,446
13	1	3	1,329	3,329
Total	15	22		23,197

riable et le plus souvent très incomplète. Il nous faut toutefois signaler la survenue isolée dans certaines familles, d'anomalies dentaires (Debré, Lamy et coll.), d'une polydactylie simple (Medulla). Nous aurons à revenir sur ce problème.

Mais l'hypothèse de la récessivité est considérablement renforcée par l'élévation très marquée du taux de la consanguinité. Sur les 16 familles pour lesquelles l'enquête a porté sur ce point, 7 concernaient des unions consanguines. Trois fois, les parents des tarés étaient cousins germains, une autre fois, ils étaient issus de germains. Dans deux observations le degré de parenté était plus élevé. Dans un cas enfin, il n'est pas précisé. Quoiqu'il en soit, la probabilité de survenue au hasard d'un tel événement dans une population pour laquelle le taux moyen de consanguinité est d'environ 0,8 p. 100 est tout-à-fait négligeable (Lamy).

Dans l'hypothèse de la récessivité monomérique, l'accord est d'autre part remarquable entre les nombres observés et les nombres théoriques de tarés calculés par la méthode de l'attente « à priori » (tableau n. 2.) C'est là un argument important bien que nous ne puissions en exagérer la portée. En effet, les calculs sont faits sur un très petit nombre de cas, la façon dont l'information a été recueillie (ascertainment) est très variable et celle-ci n'a pas la même valeur selon que tous les sujets ont été examinés ou le diagnos-

tic simplement posé sur les données de l'interrogatoire.

Si nous admettons, d'autre part, une certaine variabilité dans l'expression de la tare, on conçoit que certaines erreurs de classification puissent se produire. C'est ainsi qu'en ce qui concerne notre première observation, nous avons admis sur la foi des renseignements qui nous ont été fournis, qu'un frère et une sœur aînés de notre malade étaient également porteurs de la tare. Mais nous avons éliminé ce diagnostic chez les trois frères et la sœur que nous avons examinés car ils n'avaient ni polydactylie, ni chondrodysplasie grossière, ni malformation cardiaque et bien que tous les quatre eussent des dents indiscutablement dystrophiques, un net retard intellectuel et aussi une certaine hypotrophie staturale. Ce choix que nous avons fait ne manque pas d'être un peu arbitraire. Le faisant, nous avons implicitement admis soit que d'autres tares indépendantes du syndrome d'Ellis-van Creveld existent dans cette famille, soit que le gène muté puisse se manifester à l'état hétérozygote par quelque altération mineure.

Pour ce qui est de l'hypotrophie staturale et du retard psychique, le milieu social assez défavorable pourrait en rendre compte. Les parents n'ont d'autre part aucune malformation comme nous devrions nous y attendre si vraiment la tare pouvait se manifester chez les hétérozygotes. Et

il est bien difficile de retenir leur débilité mentale comme expression de celle-ci.

Il est donc impossible de conclure fermement sur ce point mais ceci est un exemple du difficile problème soulevé par la classification des phénotypes liés à l'action de gènes pléiotropes.

Quoiqu'il en soit, nous pensons que l'hypothèse selon laquelle le syndrome d'Ellis-van Creveld est dû à un gène récessif est, en l'état actuel de nos connaissances, très vraisemblable, en raison essentiellement de la concentration familiale des cas parmi les germains des propositi, en raison aussi de l'élévation très remarquable du taux de la consanguinité.

Ajoutons qu'un seul couple de jumeaux a pu être examiné (Metrakos et Fraser). Il s'agissait de jumeaux dizygotes. Mais tous deux étaient tarés. Tous deux avaient également un important retard intellectuel, mais beaucoup plus marqué pour l'un d'entre eux, microcéphale imbécile.

La connaissance assez récente du syndrome d'Ellis-van Creveld explique sans doute, pour une part, la rareté des cas publiés; néanmoins la fréquence de la tare est certainement extrêmement faible et de même celle du gène responsable.

Etant donné que la fréquence des unions consanguines parmi les parents destarés est approximativement de 44% (7 pour 16 unions), on peut, en utilisant la formule de Lenz, calculer une valeur approchée de la fréquence du gène. Nous avons:

$$\frac{x}{x + 16a} = 0,44$$

avec x = taux moyen de consanguinité = 0,008

a = fréquence du gène de la dysplasie chondroectodermique.

Il vient:

$$a = 0,6 \text{ p. } 1000 = 1/2000$$

ce qui nous donnerait une fréquence de tarés de l'ordre de

$$a^2 = 1/4.000.000$$

chiffre qui ne nous paraît pas invraisemblable.

Il faut enfin signaler que la tare n'a pour le moment été constatée que chez des enfants de race blanche, mais appartenant à des groupes ethniques extrêmement divers.

Résumé et conclusions

Les Auteurs reprennent la description de la dystrophie complexe entrevue par McIntosh puis décrite par Ellis et van Creveld. Ils montrent l'intérêt pour le diagnostic de l'association d'anomalies ectodermiques en elles-même non caractéristiques et intéressant les ongles, les cheveux et les dents à une *chondrodysplasie* très particulière et qui s'exprime par un raccourcissement progressif des segments osseux de la racine à l'extrémité du membre et des troubles de l'ossification épiphysaire. La *polydactylie* avec *synmétacarpie* et une *malformation cardiaque* qui consiste habituellement en une communication interventriculaire sont les autres éléments essentiels de la dysplasie chondroectodermique d'Ellis-van Creveld.

Le diagnostic différentiel d'avec d'autres dystrophies complexes est discuté ainsi que le problème des limites du syndrome.

Du point de vue génétique, il est établi que la tare se transmet selon le mode mendélien récessif, en raison notamment de l'élévation très marquée du taux de la consanguinité, de l'incidence familiale des cas parmi les germains des propositi. Le problème des effets pléiotropiques du gène et celui de sa manifestation possible à l'état hétérozygote sont évoqués. Enfin une valeur approchée de la fréquence du gène responsable de la tare a été calculée.

Bibliographie

1. CAFFEY, J.: 1952. Chondroectodermal dysplasia (Ellis-van Creveld disease). *Am. J. Roentgenol.* 68: 875-886.
2. CARUANA MARCEL et BECHIR HAMZA: 1952. Deux cas familiaux de dysplasie chondro-ectodermique. *Communication Soc. Française Péd.* - octobre 51.
3. CLOUSTON H. R.: 1939. The major forms of hereditary ectodermal dystrophy. *Can. Med. Assoc. J.* 21: 18-31.
4. DEBRÉ R., LAMY M., AUSSANNAIRE M., JAMMET M. L., et FREZAL J. 1952a: Syndrome d'Ellis-van Creveld. *Arch. fr. de Péd.* 9: 65.
5. DEBRÉ R., LAMY M., MINKOWSKI, A., et GRUMBACH, R. 1952b: Syndrome d'Ellis-van Creveld chez un nouveau-né décédé le premier jour. *Arch. fr. de Péd.* 9: 1055-1058.
6. ELLIS R. W. B. and VAN CREVELD S. 1940: A syndrome characterized by ectodermal dysplasia, polydactyly, chondrodysplasia and congenital morbus cordis. *Arch. Dis. Child.* 15: 65-84.
7. GALLAGHER E. J., MACGREGOR M. E., and ISRAELKI M. 1953. Chondrodystrophy with ectodermal defects. 28: 14-18.
8. GATTO I.: 1951. Ellis-van Creveld syndrome. *Helv. paed. Acta*; 6: 437-442.
9. HOGGEN L.: *Nature and Nurture*. London. George Allen et Unwin Ltd.
10. KEIZER D. P. R. and SCHILDER J. H. 1951. Ectodermal dysplasia and congenital morbus cordis. *Am. Dis. Child.* 82: 341-344.
11. LAMY MAURICE: 1952. *Précis de Génétique Médicale*. Paris. G. Doin et Cie.
11. LAMY MAURICE: 1952. La dysplasie chondroectodermique, pp. 251-256, in *Journées Pédiatrique 1952. Clinique Médicale des Enfants. Hôpital des Enfants Malades*. Paris.
12. MCINTOSH R. 1933 in Ellis R. W. B. and van Creveld S. loc. cit.
13. MEDULLA MARIO: 1954. La sindrome di Ellis e van Creveld o condrodysplasia ectodermica. *Pediatrics Internaz.* 4, 1-27.
14. METRAKOS J. D. and FRASER F. C.: 1954. Evidence for a hereditary factor in chondroectodermal dysplasia (Ellis-van Creveld Syndrome). *Am. J. Hum. Genet.* 6: 260-269.
15. NEIMANN N., STEHLIN S. et MANCIAUX M.: 1953. Maladie d'Ellis-van Creveld. *Sem. Hôp. Paris.* 29: 1702-1704.
16. WELLER S. D. W.: 1951. Chondro-ectodermal dysplasia (Ellis-van Creveld Syndrome). *Proc. Roy. Soc. Med.* 44: 731.
17. WILDERWANCK L. S.: 1950. Hereditary congenital abnormalities of elbows, knees, and nails in five generations *Acta Radiol.* 23: 41-48.

Riassunto

Gli AA riprendono la descrizione della complessa distrofia intravista da McIntosh e poi descritta da Ellis e van Creveld. Essi spiegano l'interesse per la diagnosi dell'associazione di anomalie ectodermiche per se stesse non caratteristiche e riguardanti le unghie, i capelli ed i denti, con una condrodysplasia molto peculiare la quale si esprime con un accorciamento progressivo dei segmenti ossei dalla radice all'estremità dell'arto e con dei disturbi nell'ossificazione epifisaria. La polidattilia con sinmetacarpia e una malformazione cardiaca, la quale consiste abitualmente in una comunicazione interventricolare, sono gli altri elementi essenziali della displasia chondroectodermica di Ellis-van Creveld.

La diagnosi differenziale rispetto ad altre complesse distrofie viene discussa, come pure il problema dei limiti della sindrome.

Dal punto di vista genetico è assodato che la tara viene trasmessa secondo il meccanismo mendeliano recessivo, specie a motivo del tasso di consanguineità notevolmente alto e dell'incidenza familiare dei casi fra i germani dei candidati. Il problema degli effetti pleiotropici del gene e quello della sua possibile manifestazione allo stato eterozigotico vengono affacciati. Ancora viene offerto il calcolo di un valore approssimativo circa la frequenza del gene responsabile della tara.

Summary

The Authors take again the description of the complex dystrophia which was discovered by McIntosh and afterwards described by Ellis and van Creveld. They show the interest for the diagnosis of the association of ectodermic anomalies non-characteristic by themselves and interesting nails, hairs and teeth, with a peculiar chondrodysplasia consisting in bone segments progressive shortening from the limb root to its extremity, and with disorders in the epiphysis ossification. The polydactylism with synmetacarpia and a malformation of the heart — usually interventricular communication — are the other essential components of the Ellis - van Creveld's chondro-ectodermic dysplasia.

The differential diagnosis from other complex dystrophias is discussed, so is the problem about the syndrome's borders.

From the genetic point of view, it is established that the defect is transmitted through Mendel's recessive mode, which is corroborated by the highly marked raising of the consanguinity rate and by the frequency of cases among the subjects' first-cousins.

The problem about the pleiotropic effects of the gene and that one about its possible manifestation in heterozygotal state are evoked. Finally, an approached value of the frequency of the gene, responsible for the defect, is calculated.

Zusammenfassung

Die Verfasser geben eine erneute Beschreibung der komplexen Dystrophie, die von McIntosh entdeckt und später von Ellis und van Creveld beschrieben wurde. Sie lenken die Aufmerksamkeit auf die Verbindung an sich uncharakteristischer ectodermaler Anomalien an den Nägeln, Haaren und Zähnen mit einer Sonderform der Chondrodysplasie, die sich in einer von proximal nach distal fortschreitenden Verkürzung der Gliedmassen und in Störungen der Epiphysenverkalkung äussert. Polydaktylie mit Synmetacarpie und eine Hermissbildung (Ventrikelseptumdefekt) gehören weiterhin zu den Hauptmerkmalen der chondro-ektodermalen Dysplasie von Ellis-van Creveld.

Die anderen komplexen Dystrophien werden ebenso wie die Grenzformen differentialdiagnostisch erörtert.

Vom genetischen Standpunkt wird auf Grund der hohen Zahl von Blutsverwandtenehen und des häufigen Vorkommens weiterer Fälle unter den Vettern 1. Grades der Probanden ein rezessiver Erbmodus der Missbildung angenommen.

Das Problem der pleiotropen Genwirkung und der möglichen Manifestation der Missbildung heterozygoter Anlageträger wird angeschnitten. Schliesslich wird der annähernde Wert für die Häufigkeit der Missbildung bedingenden Gens errechnet.

LIAISON ENTRE LES GÈNES DE L'HÉMOPHILIE ET DE LA DYSCROMATOPSIE

par

J. François, F. Gosset *et* L. Haustrate

L'un des grands problèmes qui se posent en génétique humaine, consiste à déterminer quels sont les individus qui dans l'ensemble de la population sont porteurs d'une tare transmissible. La plupart d'entre eux, phénotypiquement normaux, restent en effet méconnus. Un grand pas aura été fait dans la prophylaxie des maladies héréditaires, quand nous pourrons identifier ces porteurs clandestins, qu'ils soient chargés d'un gène dominant à pénétrance incomplète ou à manifestation tardive, qu'ils soient possesseurs hétérozygotes d'un gène récessif autosomique ou, pour les femmes, d'un gène récessif lié au chromosome X. L'un de nous (J. François, 1955) a récemment souligné à ce point de vue l'importance des signes infracliniques de certaines tares héréditaires oculaires ou à manifestations oculaires.

Dans cette étude nous voudrions attirer l'attention sur une autre méthode qui s'offre au généticien pour dépister les sujets porteurs d'un gène pathologique. En effet, l'étude du phénomène de « linkage » dont les manifestations ont été si minutieusement recherchées chez la *Drosophile*, permettra sans doute un jour d'établir chez l'homme des liaisons, pour une paire chromosomique donnée, entre gènes normaux et gènes pathologiques, les premiers « marquant » les seconds. L'on peut concevoir l'existence de certains caractères normaux, non liés entre eux, dont chacun est spécifique à l'une ou l'autre des 24 paires chromosomiques, et sert d'indicateur pour les différentes paires permettant ainsi, grâce au « linkage » éventuel, de prédire que le sujet qui en est porteur possède également un gène pathologique donné.

C'est ainsi que l'étude de l'hérédité des groupes sanguins a déjà révélé l'existence de quelques marqueurs, indépendants l'un de l'autre, mais liés à telle ou telle tare: citons à titre d'exemple la liaison de la maladie de Friedreich et du groupe sanguin A B O.

Ce progrès n'a cependant pas diminué l'importance de l'étude du linkage entre gènes pathologiques, l'existence chez un sujet donné de tel ou tel caractère pathologique permettant de prédire que ce même sujet a beaucoup ou peu de chances de transmettre le gène responsable de telle ou telle autre tare. Alors que l'on pourrait s'attendre à trouver vingt-quatre groupes indépendants de linkage, l'on a pu seulement jusqu'ici démontrer avec quelque certitude l'existence d'une liaison entre gènes portés par les chromosomes sexuels.

Les caractères pathologiques liés au sexe sont rares dans l'ensemble de la population. Aussi n'est-il pas étonnant que les familles où se rencontrent deux ou plusieurs de ces caractères soient exceptionnelles, ce qui explique que les faits de linkage entre ces caractères sont difficiles à démontrer. Les documents permettant d'établir la fréquence du « crossing over » entre deux de ces gènes et de préciser par conséquent leur relation spatiale sur le segment non homologue du chromosome X sont donc particulièrement précieux.

Parmi les gènes récessifs liés au sexe, celui qui est responsable de l'une ou l'autre forme de dyschromatopsie (deutéranopie, protanopie) est moins rare: 4% des hommes et par conséquent 8% des femmes en sont porteurs, mais si les

hommes en raison de leur hémizygotie sont toujours tarés, il n'y a que peu de femmes atteintes, puis-qu'elles doivent être homozygotes pour que la tare puisse se manifester (probabilité de 16 sur 10.000). Néanmoins la récessivité étant parfois incomplète, il n'est pas rare de voir les femmes présenter une forme mineure de dyschromatopsie, une deuteranomalie ou une protanomalie.

Cette fréquence relative de la dyschromatopsie en fait un marqueur de gène important, d'où l'intérêt de son linkage avec l'hémophilie, dépendant également d'un gène récessif lié au sexe. Cette association hémophilie-dyschromatopsie est d'autre part la seule dont on a pu étudier assez de cas pour pouvoir estimer approximativement la fréquence du crossing-over.

Si, en 1937, Riddell, examinant 7 familles d'hémophiles, n'a rencontré cette association que dans une seule famille, il a pu, en 1946, l'observer dans 3 familles sur 14. La même proportion de 1:5 se retrouve chez Hoogvliet (1942), a qui étudié 50 familles d'hémophiles hollandais et relevé la même association dans 10 d'entre elles.

Nous avons pu examiner trois familles d'hémophiles et retrouver dans l'une d'elles l'association d'hémophilie et de deutéranomalie.

Résumons d'abord l'état actuel de nos connaissances sur les tares dont nous voulons étudier la transmission.

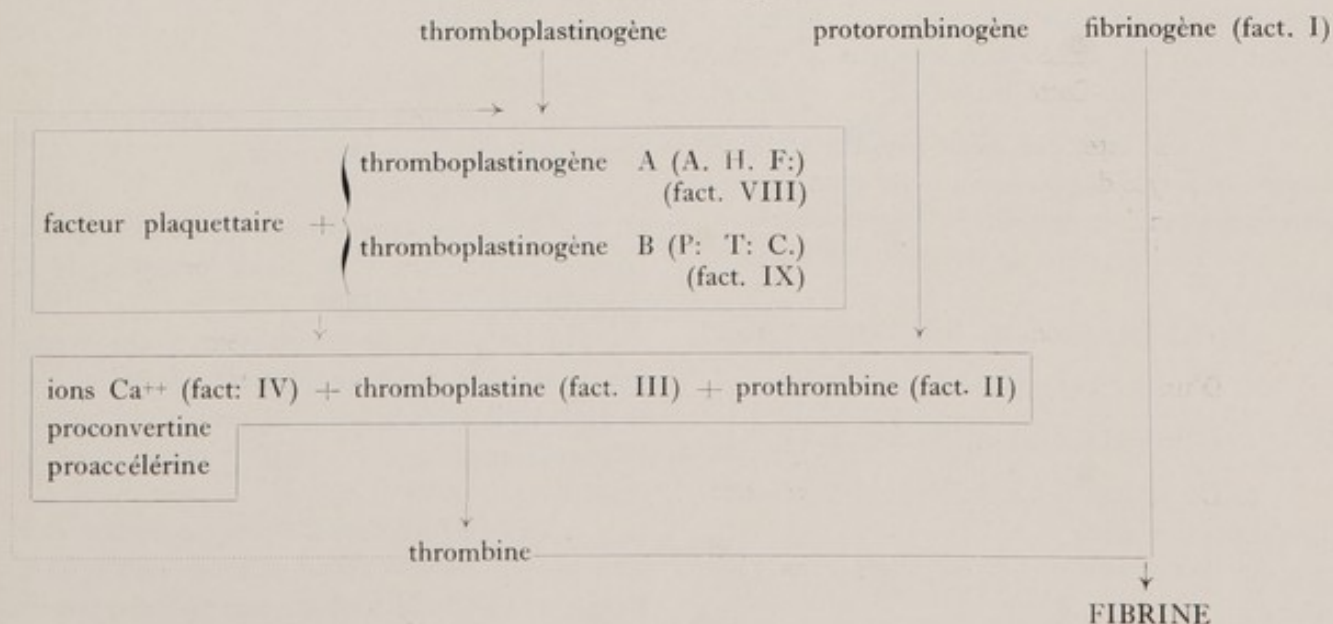
En ce qui concerne les *anomalies du sens chromatique*, nous devons distinguer:

1. Les trichromates anormaux, les plus fréquents, qui, tout en utilisant trois couleurs, utilisent soit trop de rouge (protanomalie, anomalie de Hart) ou trop de vert (deuteranomalie ou anomalie de Rayleigh) dans l'équation de Rayleigh (rouge+vert= jaune).

2. Les dichromates, qui n'utilisent que deux variables, de telle sorte qu'ils confondent les couleurs d'un système de diagonales dans le triangle des couleurs. Les deux types les plus fréquents sont d'abord celui de Nagel (deutéranopie) où le pourpre et le rouge sont confondus, ensuite celui de Dalton (protanopie), où la luminosité du rouge est nettement diminuée et où le gris et le rouge sont confondus.

En ce qui concerne l'hémophilie, nous devons rappeler le processus de la coagulation sanguine (tableau 1). Au départ la thrombine catalyse le thromboplastinogène pour donner naissance au thromboplastinogène A (globuline antihémophilique, cofacteur plaquettaire, antihémophilic factor, A.H.F. ou facteur VIII), qui pour certains auteurs (Quick) est l'agent lytique des plaquettes. Celles-ci une fois lysées libèrent un facteur lipidique plaquettaire, qui s'unit au thromboplastinogène A pour donner la thromboplastine. Pour certains auteurs, un deuxième facteur plasmatique interviendrait dans ce processus: c'est le thromboplastinogène B (plasmathromboplastine component, P.T.C., Christmas factor ou facteur

Tableau I. - Schema de Quick modifié



IX), qui pour d'autres existerait en suspension avec l'A.H.F., dont il constituerait le support lipidique et qui, libéré de l'A.H.F., jouerait plutôt un rôle inhibiteur.

La thromboplastine, en présence de prothrombine, provenant elle-même du prothrombinogène, donne la thrombine, la réaction étant catalysée par les ions Ca^{++} et, pendant la phase terminale, par la pro-convertine et la pro-accélélerine.

En présence de thrombine, le fibrinogène donne naissance à la fibrine, génératrice du caillot sanguin.

Les *diathèses hémorragiques* peuvent se classer en trois groupes:

1. Celles qui dépendent d'une malformation des petits vaisseaux (purpura).
2. Celles qui sont dues à des altérations plaquettaires soit quantitatives (thrombopénie), soit qualitatives (thrombasthénie).
3. Celles qui traduisent une coagulation pathologique soit par carence d'un facteur quelconque, soit par la présence d'un facteur inhibiteur.

C'est à ce troisième groupe qu'appartient l'hémophilie, qui se caractérise cliniquement par une tendance aux hémorragies spontanées ou provoquées, anormalement abondantes, tant externes qu'internes, intéressant de préférence les articulations et donnant souvent des séquelles d'ankylose.

Du point de vue pathogénique, il est établi que c'est au niveau de la formation de la thromboplastine qu'est faussé le mécanisme de la coagulation du sang. Cette formation est tributaire:

1. D'un facteur lipidique plaquettaire, provenant de la lyse des plaquettes, qui apporte deux éléments supplémentaires à la coagulation:
 - a) La libération de la sérotonine vasoconstrictrice.
 - b) La formation du clou hémostatique.
2. D'un facteur plasmatique A.H.F.
3. D'un second facteur plasmatique P.T.C.
4. De la thrombine qui catalyse la réaction thromboplastinogène A.H.F.

Lequel de ces facteurs est altéré dans l'hémophilie?

Pour Quick, c'est la thrombine: moins il y a de thrombine, moins elle peut catalyser la formation du A.H.F., ce qui empêche la lyse des plaquettes, d'où absence de thromboplastine, de sérotonine et du clou hémostatique. D'autre part, comme la thrombine provient elle-même de la thromboplastine, il se crée un cercle vicieux, de telle sorte qu'il y aura de moins en moins de thrombine. Enfin étant donné la carence de cette dernière, le fibrinogène accapare à son profit le peu qu'il y a, ce qui diminue encore l'action catalytique nécessaire à la formation de thromboplastinogène A.

Pour Stefanini, il existe un inhibiteur spécifique de la formation de l'A.H.F. et même de la thromboplastine.

Pour Tocantins il existerait une modification du rapport normal A.H.F. - P.T.C.

Ces considérations pathogéniques permettent de comprendre les réactions hématologiques de l'hémophile:

1. Seront pathologiques:

- a) La durée de la coagulation, ce qui se traduit par un temps de coagulation supérieur à la normale, un temps de Howell allongé et un temps de tolérance à l'héparine allongé.
- b) L'utilisation de la prothrombine, qui se fera plus rapidement.
- c) La formation de la thromboplastine, qui est ralentie (test de Biggs).
- d) L'addition de plaquettes normales, qui accélère la coagulation sans modifier la consommation de la prothrombine (réaction spécifique de l'hémophilie).

2. Seront normaux:

- a) Le temps de prothrombine (Quick-time) et le taux de prothrombine.
- b) Le temps de thrombine.

Ces deux éléments permettent de dire que la phase intermédiaire et la phase terminale de la coagulation sont normales.

- c) Le temps de saignement, étant donné que le nombre des plaquettes est normal et que le petit caillot blanc qu'elles constituent assure l'hémostase chez l'hémophile comme chez le sujet normal.

Le temps de saignement peut cependant être allongé dans certains cas et plus particulièrement lorsqu'on réédite le traumatisme en essayant les

lèvres de la plaie. En effet la coagulation déficiente ne consolide pas le caillot de plaquettes par un réseau de fibrine.

d) La rétraction du caillot.

Si, au point de vue clinique, l'hémophilie est une, au point de vue hématologique par contre il existe au moins deux facteurs plasmatiques responsables: une carence en A.H.F. donne l'hémophilie A, une carence en P.T.C. donne l'hémophilie B. Des travaux récents parlent même d'une hémophilie C, due à une carence en PTA (plasmathromboplastique antécédent ou facteur X).

L'addition au plasma du malade d'une part égale de sérum normal ou de plasma oxalaté, qui contiennent tous deux le P.T.C., corrige l'hémophilie B, tandis que l'addition de plasma normal non adsorbé ou de plasma normal adsorbé au sulfate de Ba, qui contiennent tous deux l'A.H.F., corrige l'hémophilie A.

Celle-ci peut être différenciée de la forme B par l'épreuve de la thromboplastino-génération de Biggs. Dans une mixture contenant des plaquettes et du sérum normal, le plasma du malade adsorbé par le sulfate de Ba ne détermine, en cas d'hémophilie A, aucune thromboplastinoforma-

tion notable. De même, dans une mixture contenant cette fois des plaquettes et du plasma normal adsorbé par le sulfate de Ba, le sérum du malade ne produit pas non plus de thromboplastine en cas d'hémophilie B.

L'hémophilie ne doit pas être confondue avec certaines autres affections héréditaires, qui présentent quelques signes communs.

1. La *thrombasthénie héréditaire de Glanzmann* est une diathèse hémorragique qui se traduit par des hémorragies muqueuses et cutanées. Elle est due à une altération morphologique et physiologique des plaquettes, dont le nombre est cependant normal et se transmet tant par les hommes que par les femmes, suivant le mode dominant.

Si le temps de coagulation est rarement allongé, le temps de saignement par contre l'est toujours. L'examen de la moelle osseuse révèle une myélasthanie caractéristique, qu'on ne retrouve pas chez l'hémophile.

2. La *thrombopathie constitutionnelle de Van Willebrandt* est également une diathèse hémorragique, qui se traduit par des hémorragies, surtout nasales et gingivales. Elle se distingue de la thrombasthénie par la rétractibilité du caillot

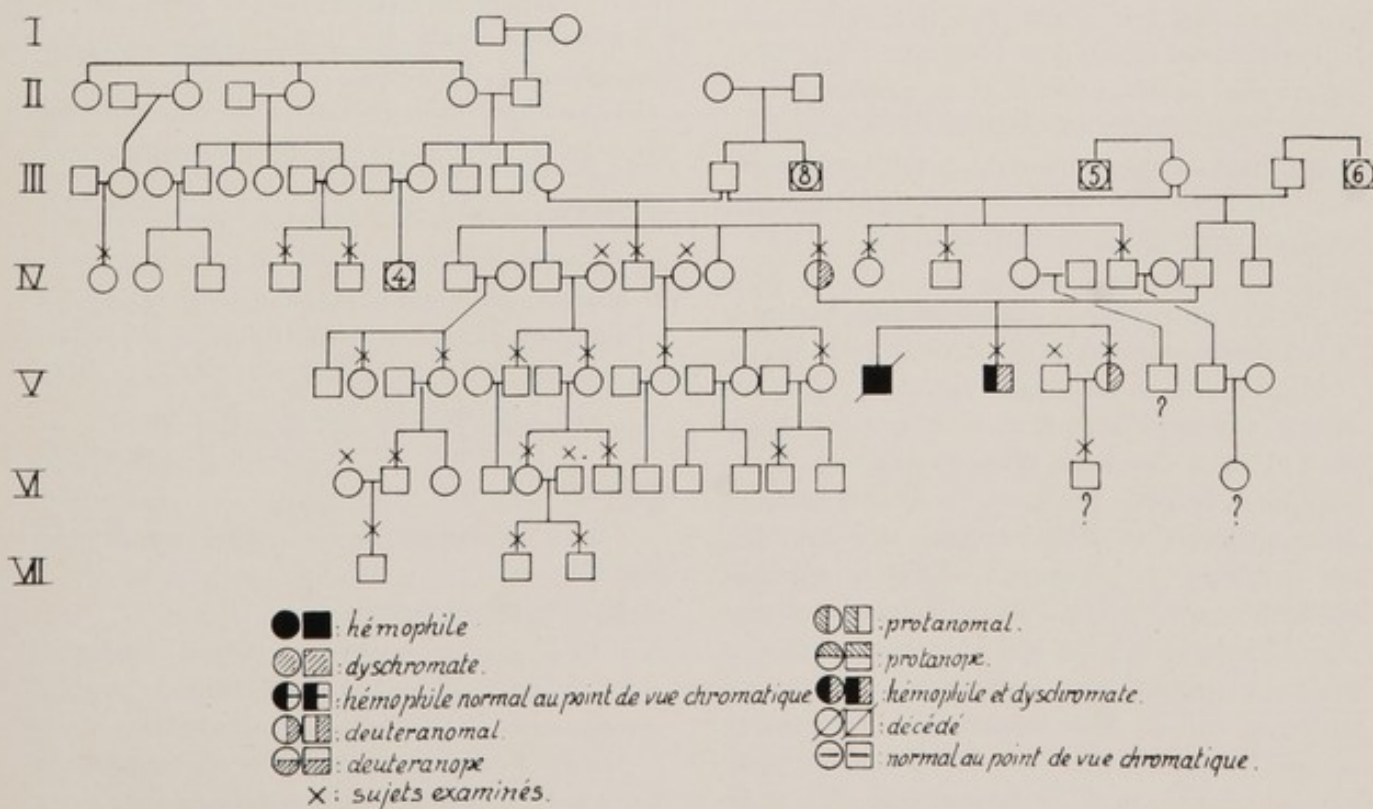


Fig. 1 - obs. pers.

(Lambin). Elle touche aussi bien les femmes que les hommes et se transmet suivant le mode dominant. Le temps de coagulation est normal, mais le temps de saignement est allongé. Le nombre des plaquettes est suffisant, mais leur agglutinabilité est diminuée.

3. L'*angiomatose hémorragique de Rendu-Osler*, qui se transmet suivant le mode dominant, est une cause d'hémorragies surtout nasales. Elle se reconnaît à la présence de télangiectasies cutanées et muqueuses.

4. Il existe enfin une forme héréditaire d'*hypoprothrombinémie* (Quick).

Il faut d'autre part se rappeler que chez l'hémophile le temps de coagulation peut, en dehors des crises, se rapprocher de la normale; l'utilisation de la prothrombine reste cependant anormale. Mais un temps de coagulation normal et une utilisation anormale de la prothrombine se retrouvent dans le *purpura thrombopénique*; celui-ci pourra néanmoins être reconnu grâce à la diminution du nombre des plaquettes et à la rétraction anormale du caillot. Ces deux signes permettent également d'éliminer la *maladie de Werlhof* ou thrombopénie essentielle, qui s'accompagne d'ailleurs souvent d'une grosse rate.

En résumé, sur la base d'un temps de coagulation anormal on ne peut confondre l'hémophilie qu'avec la fibrinopénie et la prothrombinopénie. Mais la fibrinopénie présente un temps de saignement allongé et la prothrombinopénie est liée à un trouble de la résorption de la vitamine K ou à un dysfonctionnement hépatique.

Voici l'observation de notre probandus, atteint à la fois d'hémophilie et de dyschromatopsie (fig. 1).

V... André, actuellement âgé de 45 ans, est atteint d'hémophilie qui a été reconnue à l'âge de 2 1/2 ans à l'occasion d'un traumatisme (coupure de la langue). Par après de nombreux accès d'hémarthroses et d'hémorragies sous-cutanées ont confirmé le diagnostic. Une hémorragie particulièrement grave a suivi l'extraction d'une dent définitive. Il a dû être hospitalisé plusieurs fois pour recevoir des transfusions et présente en moyenne une ou deux hémorragies importantes par an. Un frère aîné, hémophile avéré, est mort à 19 ans des suites d'une hémorragie. Une sœur plus jeune a une coagulation sanguine tout à

fait normale. Dans l'ascendance tant maternelle que paternelle il n'existe aucun autre cas d'hémophilie avérée. Seule la mère présente un temps de coagulation allongé à 10'30". Tous les autres membres de la famille, que nous avons pu examiner (28 sujets: 15 hommes et 13 femmes), ont un temps de coagulation normal, y compris le dernier né de la famille, fils de la sœur de notre probandus et actuellement âgé de 9 mois; son temps de coagulation est de 7'.

Quant à la vision des couleurs, le probandus est deutéranomal; sa mère et sa sœur le sont également. La vision colorée du frère aîné décédé n'a pu être vérifiée. Aucun des ascendants paternels ou maternels, que nous avons pu examiner, ne présente la moindre dyschromatopsie.

Remarquons que la grand-mère paternelle et le grand-père maternel des germains, qui nous intéressent, se sont mariés en secondes noces, après avoir eu la première le père et le second la mère de la fratrie étudiée. Du deuxième mariage sont issus des enfants, dont nous avons examiné la descendance sans trouver d'hémophilie ni de dyschromatopsie.

Le temps de coagulation a été calculé jusqu'à la formation du premier filament de fibrine, suivant la méthode de Lee-White. La vision colorée a été testée à l'aide des tables d'Ishihara et de l'anomaloscope de Nagel.

Le tableau II nous donne les résultats des examens de sang pratiqués chez le probandus.

Quelles conclusions peut-on tirer de ces résultats:

- 1) La durée de la coagulation est allongée:
 - a) Le temps de coagulation est supérieur à la normale.
 - b) Le temps de Howell est allongé.
 - c) Le temps de tolérance à l'héparine est également allongé.

2. L'utilisation de la prothrombine est troublée.

Un 1^{er} examen donne:

- 21" après 6 h. (normal —)
- 21" après 8 h. (normal > 50")
- 45" après 24 h. (normal > 1'02)

Un 2^{ème} examen effectué sur sérum issu de sang total donne après 4 h. un temps de 4", alors que le temps normal est bien supérieur (20").

Tableau II - Résultats des examens de sang pratiqués chez le *probandus*:

	5. X. 53 (en crise)	12. X. 53	mars 55	Valeurs normales
Hémoglobine	73,5%	90%	97%	
Globules rouges	3.500.000	3.640.000	5.300.000	E3 B8
Globules blancs	8.800	7.000	6.900	M2 L28 N67
Plaquettes	183.000	118.000	276.000	
Réticulocytes		13 0/00	11 0/00	
Rétraction du caillot 37°	no.	no.	no.	
Temps de prothrombine (Quick)	100% no.	13'' 3 (100% no)	no.	13'' 3-
Taux de prothrombine			70%	
Temps de Howell (coagulation du plasma oxalaté recalcifié)		6' 59''		2' 33''
Tolérance à l'héparine (coagulation du plasma oxalaté, recalcifié en présence d'héparine)		> 45'	> 45'	16' 2''
Temps de coagulation	40'	30'	9' 30''	4' 8''
Temps de saignement	30' (sur trauma répété)	2' 45''	2' 30''	
Vitesse de sédimentation	9 min.			
Rumpell-Leed	neg.	neg.	neg.	
Prothrombine + convertine		24''		22'' 7
Accélélerine		19''		18'' 8
Convertine		22'' 8		25'' 8
Consommation de prothrombine		Path.	Path.	
Test de Biggs		très inf.		
(formation de thromboplastine)		à la norm.		

Pas d'anticoagulants circulants.

3. Le test de Biggs de thromboplastinoformation montre que celle-ci est fort diminuée.

4. L'addition de plaquettes normales, qui devrait accélérer la coagulation en laissant le temps de consommation de prothrombine inchangé, n'a pu être faite.

5. Le temps de Quick (temps de prothrombine) est normal.

Le temps de thrombine n'a pu être fait, mais peut être supposé normal.

Nous pouvons donc dire:

1. Que la phase intermédiaire et la phase terminale (Quick et thrombine, sont normales.

2. Que la durée de coagulation, la consommation de prothrombine et la thromboplastinoformation sont troublées.

3. Que notre malade est incontestablement atteint d'hémophilie. Celle-ci est du type A

d'après certains tests, dont nous n'avons pas pu avoir connaissance.

En ce qui concerne la vision des couleurs notre probandus a donné les réponses suivantes aux tests d'Ishihara:

n. 1 = 12

n. 2 = 8

n. 3 = 6

n. 4 = 2 (au lieu de 5)

n. 5 = 21 (au lieu de 74)

n. 6 = 2

n. 7 = 6

n. 8 = 5

n. 9 = 7

n. 10 = 5 (illisible pour le normal)

n. 11 = 2 (id.)

n. 12 = 26

n. 13 = 42

n. 14 = voit les deux lignes

n. 15 = suit la ligne rouge

n. 16 = ne voit pas.

A l'anomaloscope de Nagel il forme l'équation 14-17 (l'équation normale étant 35,5-17).

Il s'agit donc d'un deutéranomal. Le quotient d'anomalie est 4.0.

La mère du probandus présente un temps de coagulation prolongé (10'30'' à deux reprises). L'examen aux tests d'Ishihara et à l'anomaloscope montrent qu'elle est deutéranomale.

La sœur du probandus présente un temps de coagulation normal (3' 55''). Mais l'examen de la vision des couleurs montre qu'elle est également deutéranomale.

Le neveu du probandus présente un temps de coagulation à la limite de la normale (7'). Etant donné son âge (9 mois) il n'a évidemment pas pu être examiné au point de vue chromatique.

La présence chez la mère d'un temps de coagulation allongé pose le problème de l'hémophilie féminine.

Celle-ci a été niée par certains auteurs (Schloessmann); tout en étant exceptionnelle, elle paraît cependant actuellement certaine (Merskey, Israels et coll., Quick et Hussey, Pavlovsky, Alexander et Goldstein, Larrieu et Soulier).

Mais chez les conductrices hétérozygotes l'on observe plus fréquemment une manifestation mineure de l'affection, c'est-à-dire une simple hypocoagulabilité sanguine avec tendance aux hémorragies (Schloessmann, Fonio); il s'agit en somme d'une récessivité incomplète. C'est dans ce groupe que rentre la mère de notre probandus, qui signale d'autre part avoir eu des règles particulièrement abondantes.

Nous avons recherché dans la littérature toutes les familles où l'hémophilie était associée à la dyschromatopsie (tableau III, fig. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14).

Dans ces familles l'on trouve 52 hémophiles non examinés au point de vue du sens chromatique, 6 dyschromates non examinés au point de vue hémophilie, 17 hémophiles avec vision colorée normale, 36 dyschromates sans hémophilie, 23 hémophiles avec dyschromatopsie, soit au total 92 hémophiles et 65 dyschromates.

De l'ensemble des familles, dont la généalogie a été publiée, nous pouvons tirer les renseignements suivants:

1. Les parents d'enfants tarés ne sont pas atteints.

2. La descendance des sujets apparemment indemnes comprend des tarés.

3. La descendance immédiate d'un taré est cependant normale.

4. Dans une fratrie déterminée plusieurs individus peuvent être touchés sans atteindre cependant la proportion de 1:1.

Il y a un excès de sujets tarés: le cas B de Bell et Haldane et le cas A de Van Dijk et Hoogvliet.

5. En ce qui concerne l'hémophilie, les hommes sont exclusivement atteints, si l'on néglige le cas douteux d'hémophilie féminine rapporté par Madlener. En ce qui concerne le daltonisme il y a une nette prédominance des hommes: des soixante-cinq dyschromates, dont vingt-trois sont en même temps hémophiles, deux seulement sont des femmes.

6. Dans certaines familles (Madlener) les deux tares sont toujours réunies chez le même sujet, aucun membre de la famille ne présentant une seule des deux tares. Dans d'autres familles par contre (Green-Davenport) certains individus sont atteints d'hémophilie, d'autres de dyschromatopsie, mais aucun des deux affections à la fois. Enfin dans d'autres familles encore (Verschuer-Ratn-Jaeger) certains sujets présentent les deux tares et d'autres n'en présentent qu'une.

Ces faits nous permettent d'éliminer une dominance, en même temps qu'une récessivité autosomique. Il ne s'agit pas non plus d'une hérédité holandrique, le type de transmission étant diagynique.

Les gènes responsables de l'hémophilie et du daltonisme sont donc liés au sexe et portés par le segment impair du chromosome X. Certaines particularités différencient cependant la transmission de l'hémophilie de celle de la dyschromatopsie.

1. L'union des deux chromosomes X, porteurs du gène de l'hémophilie, a un effet léthal, ce qui empêche l'union d'un taré et d'une con-

Tableau III

N°	Auteur	Année	■	●	▨	⊙	■	▨	⊙	■	T. H.	T. D.	Phase
1	Madlener	1928	2	1?						4	7	4	C
2	Davenport	1930	2				2	7	1	0	4	8	R
3	Bell-Haldane A	1937	3					4		1	4	5	C? 3 ou 2
4	Bell-Haldane B	1937	9							4	13	4	C
5	Riddell 1	1937	3					1		1	4	2	C? 3
6	Birch	1937	4		2		1	1		0	5	3	R
7	Rath	1938	1				1	1		1	3	2	C? ou R? 4
8	Riddell 2	1938	5		2		1	2		0	6	4	R?
9	v. Dijk (Hoogvliet A)	1939	6					8	1	2	8	11	C
10	Hoogvliet B	1942						2		1	1	3	C? 3
11	Hoogvliet C	"	4				2	2		1	7	3	C?
12	" D	"	5							1	6	1	C
13	" E	"								1	1	1	C
14	" F	"								1	1	1	C
15	" G	"	2							1	3	1	C
16	" H	"	1							1	2	1	C
17	" I	"	1				2	1		0	3	1	R
18	" J	"					2	1		0	2	1	R
19	Riddell 3	1946	2		2		2			1	5	3	R? 2
20	Murakami	1951					4	2		1	5	3	R? 4
21	François et coll.	1955	1					2		1	2	3	C? 2
			51	1	6		17	34	2	23	92	65	

ductrice (théoriquement possible) de donner naissance à des femmes hémophiles (Bauer). Le cas de Lossen a été réfuté par Klug. D'autres auteurs attribuent le fait à une action inhibitrice du tissu ovarien sur les gènes porteurs de la tare. Cet effet léthal ou cette action inhibitrice de l'ovaire ne s'observent pas dans la transmission du daltonisme.

2. La transmission de la dyschromatopsie est régie par les lois de la polyallélie. L'on admet actuellement qu'il existe sur le chromosome X deux gènes qui sont responsables l'un de la vision du rouge et l'autre de la vision du vert; chacun d'eux est capable de subir une mutation récessive et pour chacun il existe deux allélomorphes, de telle sorte que la série allélomorphique est double: vision normale du rouge, protanomalie, protanopie, vision normale du vert, deutéranomalie, deutéranopie. Ainsi pour chacun des deux gènes dominants normaux, il existe deux gènes allélomorphiques qui sont récessifs par rapport à lui. En outre le gène de la protanomalie est dominant à l'égard du gène de la protanopie et le gène de

la deutéranomalie dominant à l'égard du gène de la deutéranopie. Les deux séries allélomorphiques sont d'autre part indépendantes, de telle sorte qu'une femme peut être hétérozygote pour les deux gènes à la fois.

Comme l'hémophilie n'a été associée dans la majorité des cas qu'à des anomalies de la série deutéranopie (Hoogvliet), l'on peut admettre que le locus de cette dernière est situé plus près du locus de l'hémophilie que celui de la série protanopie.

Signalons aussi que certains auteurs tiennent compte d'une protanomalie et d'une deutéranomalie extrêmes, qu'ils placent dans les séries allélomorphiques entre le stade anomalie et le stade anopie. D'autres (Waardenburg) excluent les anomalies extrêmes de la série des allèles et les considèrent comme la manifestation d'une sorte d'asthénopie pour les couleurs, attribuable à un gène autosomique.

Des notions récentes nous permettent cependant de rapprocher plus étroitement les modes de transmission de l'hémophilie et du daltonisme.

1. Si dans le daltonisme les gènes de la série protanoïde et ceux de la série deutéroïde, occupant un locus différent, se transmettent d'une façon indépendante, il semble que le même doublement se retrouve pour l'hémophilie, qui comprend deux entités hématologiques différentes, l'hémophilie A et l'hémophilie B. Supposer qu'à l'instar des dyschromatopsies, il faille placer ces deux variétés sur des loci différents du même segment impair-du chromosome X, devient une hypothèse séduisante.

Koller a observé, en Suisse, dix-neuf hémophiles dont dix étaient atteints d'hémophilie A et neuf d'hémophilie B. Dans une famille de Tenna il a pu examiner quatre hémophiles, tous du type B. Chez les hémophiles de l'Oberland Zurichois, il découvre pourtant un sujet du type A et un autre du type B; leur parenté n'est cependant que lointaine, l'ancêtre commun se trouvant seulement au seizième siècle. Il semble donc que dans la même famille l'on rencontre la même forme d'hémophilie.

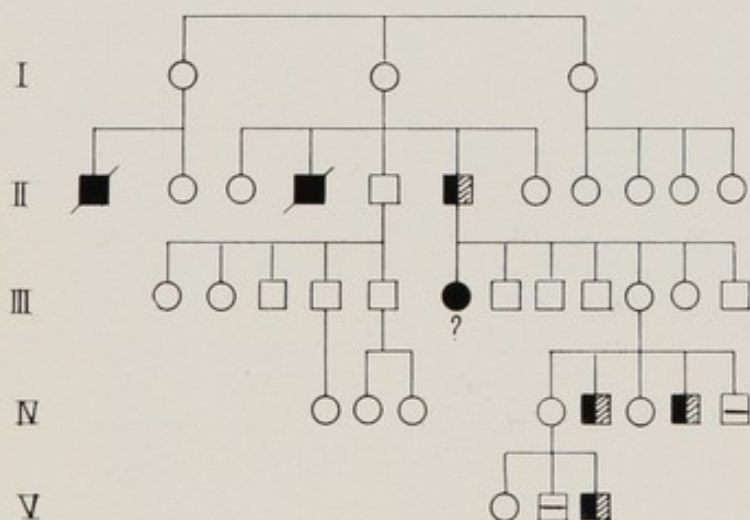


Fig. 2 - Madlener (1928)

2. Un autre rapprochement peut se faire avec les dyschromatopsies. Certaines observations de Graham, Mc Lendon et Brinkhous, de Koller (famille Moena) montrent qu'il existe des formes atténuées d'hémophilie, dont la transmission releverait d'un gène alléomorphique, qui existerait tant pour l'hémophilie A que pour l'hémophilie B.

Le fait le plus intéressant est évidemment l'existence dans une même famille de l'hémo-

philie et de la dyschromatopsie. On peut alors se demander si les deux gènes en cause sont placés sur le même chromosome X (position de couplage C), ou si le premier est situé sur l'un des deux chromosomes X et le deuxième sur l'autre chromosome X (position de répulsion R).

Les deux gènes sont plus souvent transmis simultanément, ce qui permet de conclure qu'ils occupent le même chromosome. Si nous additionnons les cas dans lesquels les gènes sont transmis solidairement et ceux dans lesquels ils sont transmis indépendamment l'un de l'autre, nous pouvons estimer la fréquence du crossing over. Or cette fréquence permet de fixer la place qu'occupent les deux gènes sur le chromosome.

En effet, si le crossing over se produit très fréquemment, c'est que les deux gènes occupent causée par le phénomène de mutation, qui se produit pour l'hémophilie une fois sur 33.000 gamètes. D'autre part et d'après Haldane (1935), la durée moyenne d'un gène hémophile est de trois générations. La mutation peut se produire sur le chromosome portant déjà le gène de la dyschromatopsie ou sur l'autre élément de la paire chromosomique. Elle peut encore se produire en même temps qu'une mutation pour la dyschromatopsie (ce qui confirmerait la proximité des deux gènes sur le chromosome). On peut enfin avoir une mutation pour la dyschromatopsie, des points très éloignés l'un de l'autre et sont vraisemblablement situés aux extrémités. Si le crossing over est au contraire rare, c'est que les deux gènes sont très rapprochés, car dans ce cas il y a peu de chance pour que l'entrecroisement des chromosomes se fasse exactement entre eux et les sépare.

En tenant compte des 19 familles publiées jusqu'en 1947 Haldane et Smith en retiennent 17 pour étudier le linkage.

Ils peuvent ainsi établir que la fréquence de recombinaison entre le gène de la dyschromatopsie et celui de l'hémophilie se situe entre 5 et 20% avec une probabilité de 0,9. L'estimation par le maximum de vraisemblance (méthode de Fisher) donne 9,8%, ce qui indique que le linkage est assez étroit et que le crossing over ne joue qu'une fois sur cinq et plus vraisemblablement même qu'une fois sur dix.

A côté de la perturbation apportée par le phénomène d'enjambement il faut admettre celle

survenant sur un chromosome portant déjà le gène de l'hémophilie ou sur l'autre élément de la paire (Hoogvliet).

Voyons ce que la littérature nous apprend à ce sujet.

Madlener (fig. 2). Les deux gènes sont transmis à travers quatre générations et sont couplés sur le même chromosome. L'origine en est une

fil, dont deux sont hémophiles sans trouble de la vision des couleurs et deux dyschromates sans hémophilie. Elle a d'autre part une fille phénotypiquement normale, mais conductrice pour l'hémophilie. Cette fille donne en effet naissance à un fils indemne de toute tare et à deux fils hémophiles sans altération du sens chromatique.

Bell-Haldane A. (fig. 4). Dans cette famille,

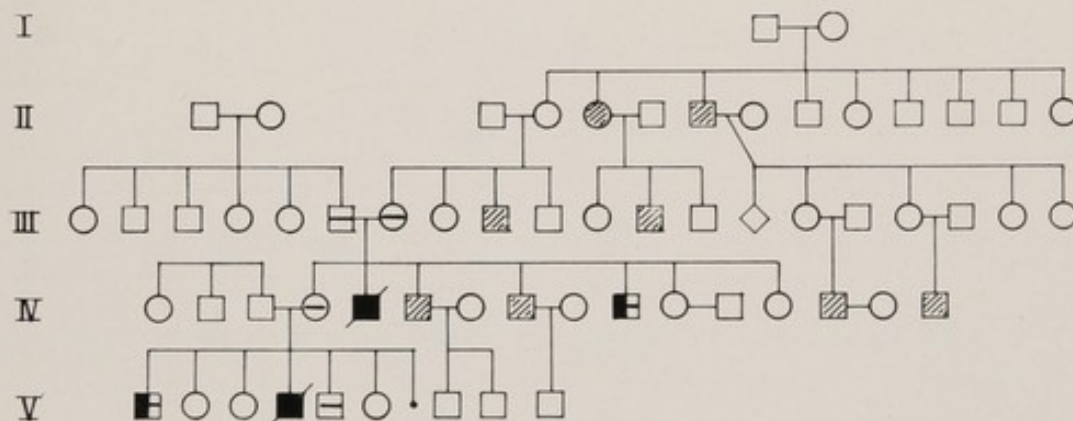


Fig. 3 - Green - Davenport (1930)

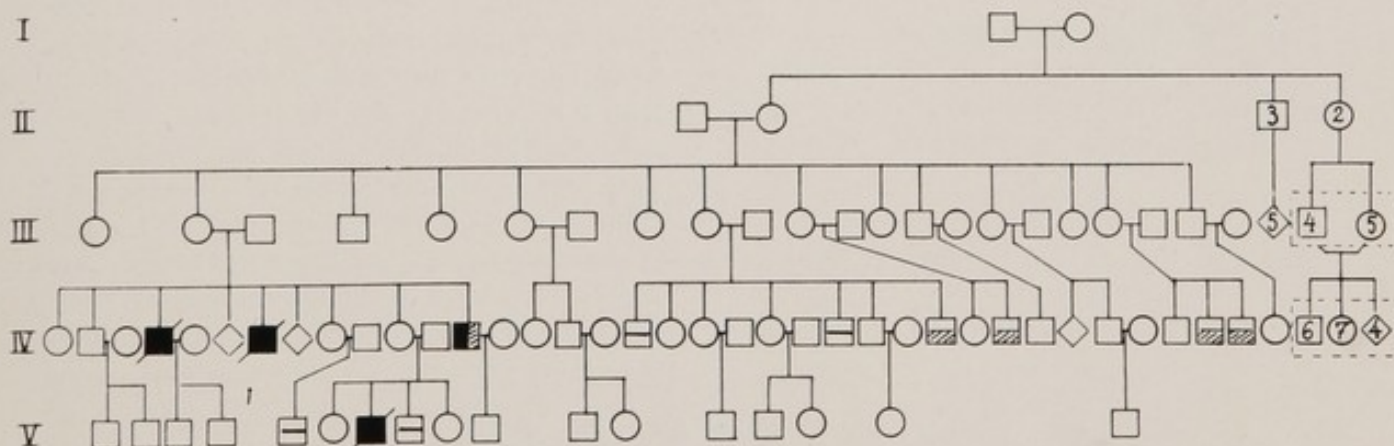


Fig. 4 - Bell et Haldane A (1937)

mutation simultanée ou successive pour les deux affections. On pourrait admettre que les gènes mutés se trouvaient au début sur un chromosome X différent et qu'un crossingover les a ensuite réunis sur le même chromosome (*couplage*).

Green-Davenport (fig. 3). Dans cette famille il y a *répulsion*. Une femme conductrice pour la dyschromatopsie de par sa mère subit sur son autre chromosome X une mutation pour l'hémophilie. Elle ne pouvait pas posséder le gène de l'hémophilie, puisque son père et ses frères ne sont pas hémophiles. Elle transmet ensuite les deux tares indépendamment à ses quatre

sur laquelle nous ne sommes pas complètement renseignés, nous pouvons envisager les deux hypothèses: couplage ou répulsion. Nous trouvons un frère aîné non hémophile, qui peut être normal au point de vue chromatique, puisqu'il a deux sœurs qui ont toutes deux un fils normal, auquel elles doivent avoir donné un chromosome X normal. Les trois autres frères sont hémophiles: deux sont morts; le dernier est en même temps deutéranope.

Si les deux frères morts étaient en même temps dyschromates, les trois frères tarés doivent avoir reçu de leur mère un chromosome X deux

fois chargé (couplage), tandis que le frère aîné normal doit avoir reçu l'autre chromosome X maternel; ce chromosome X normal doit provenir du grand-père, alors que le chromosome X tare doit provenir de la grand-mère. Mais comme dans l'ascendance maternelle on ne trouve que de la dyschromatopsie, il faut admettre qu'il y a eu, chez la mère des trois hémophiles et après la nais-

et daltonien, doit être le produit d'un crossing over.

L'origine du daltonisme n'est pas décelable. La grand' mère devait être conductrice, puisque ses trois filles ont des fils daltoniens.

Quant à l'hémophilie, elle ne peut venir du grand-père, puisque dans ce cas une des sœurs des hémophiles devrait être conductrice de l'une

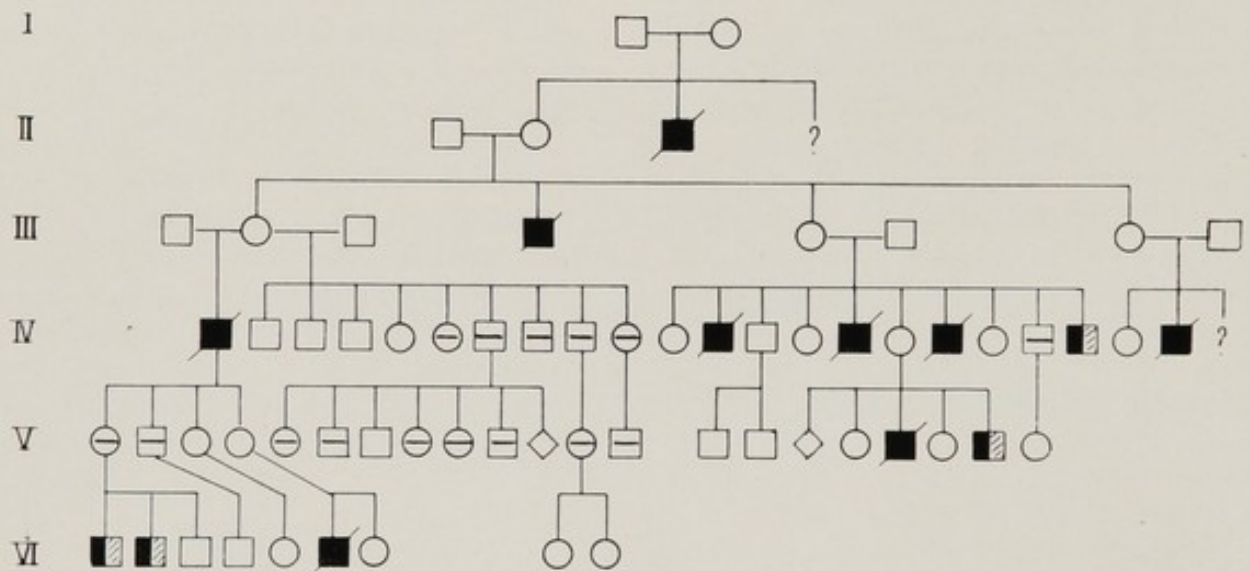


Fig. 5 - Bell et Haldane B (1937)

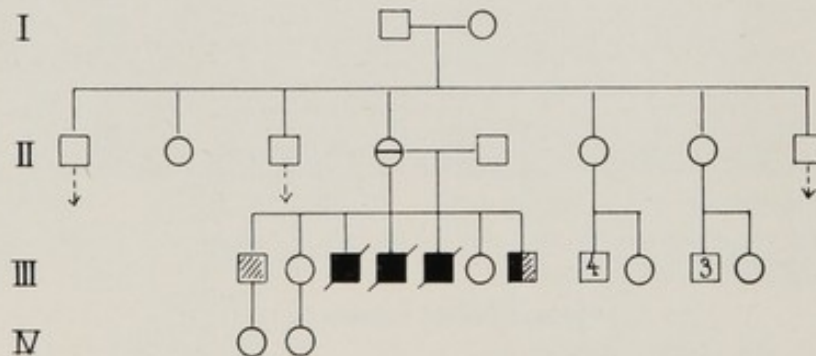


Fig. 6 - Riddel n. 1 (1937)

sance de l'aîné, une mutation au niveau du chromosome X déjà chargé pour le daltonisme.

Si l'on admet au contraire que les deux hémophiles morts n'étaient pas daltoniens, on a trois sortes de sujets (répulsion): des hémophiles avec daltonisme, des hémophiles sans daltonisme et des normaux. Il faut alors admettre que la mutation pour l'hémophilie s'est produite sur le chromosome X normal de la mère. Dans ces conditions le frère qui est en même temps hémophile

ou de l'autre tare; or, elles ont toutes deux un fils indemne.

Bell-Haldane B (fig. 5). Il y a, dans cette famille, deux sortes de germains, d'une part des normaux et d'autre part des hémophiles, dont les 4 examinés sont tous en même temps deutéranopes. Il y a en outre 9 hémophiles décédés sans avoir été examinés au point de vue chromatique. Comme le gène de l'hémophilie et celui de la dyschromatopsie paraissent liés (*couplage*)

on peut supposer que ces hémophiles étaient également deutéranopes.

Ces gènes pathologiques sont évidemment dus à une mutation. Mais, comme dans la famille de Madlener, on peut se demander si le même chromosome a été touché par deux fois d'emblée ou successivement ou si la mutation a affecté deux chromosomes X différents; ceux-ci se seraient

transmis à l'ainé des fils, alors que l'autre doublement chargé l'aurait été aux autres. On peut encore admettre chez la mère une mutation en deux temps: le chromosome X déjà chargé pour la dyschromatopsie aurait été transmis à l'ainé; par la suite se serait produit sur le même chromosome une mutation pour l'hémophilie. Il est donc impossible de conclure.

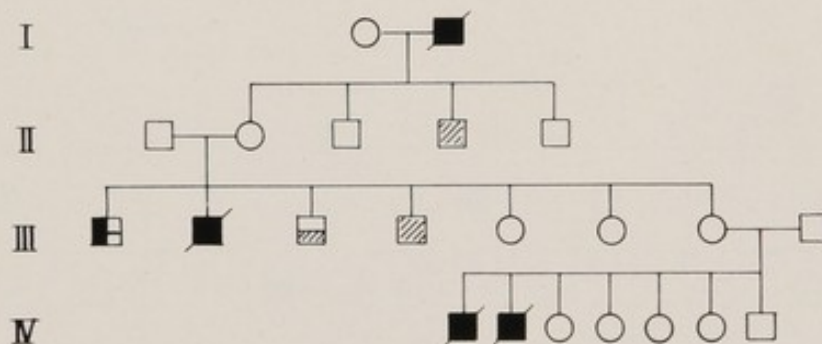


Fig. 7 - Birch (1937)

alors rapprochés au cours d'une fécondation et un crossing over aurait réuni les deux gènes mutés sur un même chromosome qui se serait ensuite transmis à travers cinq générations.

Riddell¹ (fig. 6). Il s'agit d'une fratrie de 5 frères, dont 4 sont hémophiles (H). Parmi ceux-ci il y a un daltonien certain (D); les 3 autres sont décédés et n'ont pas pu être examinés au point de vue chromatique. L'ainé non hémophile est daltonien. Dans ces conditions l'on peut avoir 3 sortes de germains: H+D, H et D, mais également 2 sortes: H+D et D. Dans le premier cas, chacun des chromosomes de la mère porte un gène pathologique et le dernier né est le fruit d'un crossing over. Dans le second cas, tous les hémophiles étant en même temps daltoniens et les autres frères devant être normaux, c'est l'ainé qui est le fruit d'un crossing over.

Comme le type de dyschromatopsie n'est pas bien établi, on peut aussi admettre une autre hypothèse. La mère aurait un chromosome X chargé 2 fois (1 fois pour l'hémophilie et 1 fois pour la deutéranopie p. ex.), tandis que le deuxième chromosome X serait porteur d'une autre variété de dyschromatopsie (la protanopie p. ex.) et proviendrait du grand-père, qui dans ce cas aurait du être dyschromate. Ce chromosome aurait été

Birch (fig. 7). La fratrie comprend 3 sœurs normales, dont une est conductrice pour l'hémophilie, puisqu'elle a 2 enfants morts de cette affection, et 4 frères, dont deux sont hémophiles avec vision chromatique parfaite et deux non

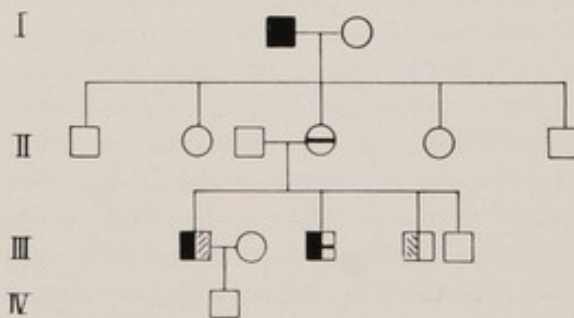


Fig. 8 - Rath-von Vershuer (1938)

hémophiles, mais deutéranopes (*repulsion*). La mère doit donc avoir un chromosome X chargé pour l'hémophilie et un autre pour la deutéranopie; le premier lui viendrait de son père, qui était hémophile et sans doute non daltonien, bien que ce dernier fait n'ait pas pu être vérifié; le second de sa mère qui l'a également transmis à un de ses fils, qui est daltonien. Nous pouvons donc admettre ici très vraisemblablement une répulsion sans crossing over.

Rath (fig. 8). Dans la descendance male d'une

mère phénotypiquement normale il y a 4 frères, dont le premier est hémophile, le deuxième daltonien, le troisième à la fois hémophile et daltonien et le quatrième indemne des deux tares.

La mère, conductrice double, est apparemment normale et le grand'père maternel hémophile, mais sans doute non daltonien. La conductrice a par conséquent reçu de son père le chromosome X

la mère devrait, dans ces conditions, présenter une protanomalie, puisque celle-ci domine la protanopie. Elle est cependant normale, ce qui implique qu'un des deux chromosomes X doit également être normal.

Comment peut-on alors expliquer la différence de degré dans la dyschromatopsie des fils? Etant donné que c'est l'hémophile qui est pro-

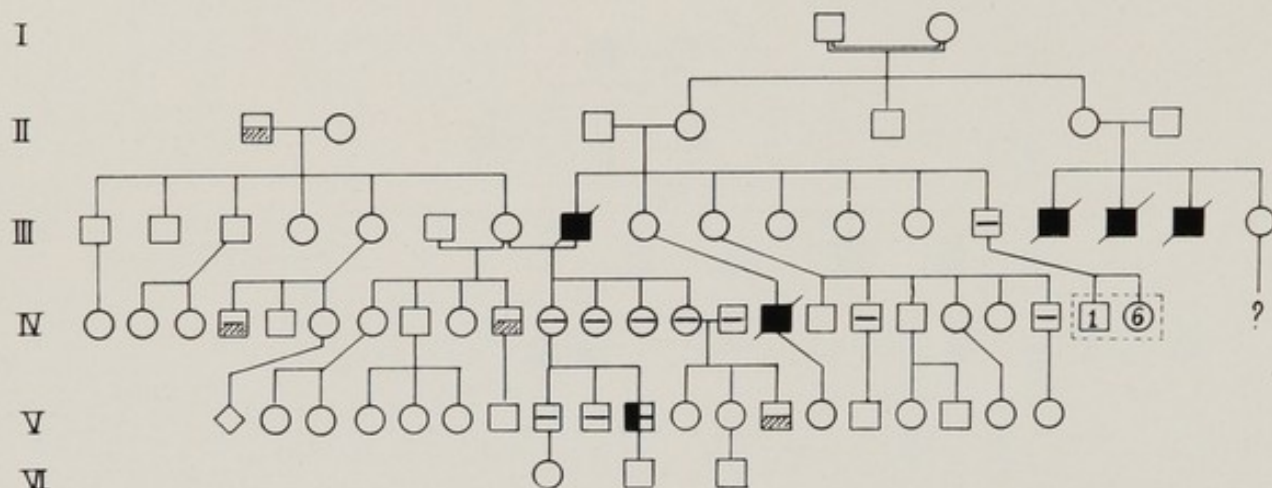


Fig. 9 - Riddel n. 2 (1938)

porteur du gène de l'hémophilie et de sa mère l'autre chromosome X porteur du gène du daltonisme, puisque si le père l'avait possédé il aurait été daltonien. En l'absence de *crossing over* la mère n'aurait produit que deux variétés de gamètes, les uns possédant le chromosome X porteur du gène de l'hémophilie et les autres le chromosome X porteur du gène du daltonisme, c'est-à-dire qu'elle n'aurait eu que des fils hémophiles ou des fils daltoniens. Pour comprendre l'apparition d'un fils à la fois hémophile et daltonien et celle d'un fils indemne des deux tares, il faut admettre qu'à la suite d'un *crossing over*, les chromosomes X ont échangé leurs gènes, l'un des deux chromosomes possédant, après cet enjambement, les deux gènes du daltonisme et de l'hémophilie et l'autre les deux allélomorphes normaux. C'est le premier cas où le phénomène du *crossing over* a pu être démontré chez l'homme.

En 1952, Jaeger a établi que la dyschromatopsie, existant dans la famille de Rath, n'était pas, comme on le croyait, une deutéranopie, mais bien une protanopie chez l'hémophile et une protanomalie chez le non hémophile. Théoriquement

tanope, on peut supposer que le gène de l'hémophilie aggrave l'expression du gène de la protanomalie, alors que le protanomal non hémophile, qui ne reçoit, grâce au *crossing over*, que le gène de la protanomalie, présente simplement cette dernière anomalie.

On peut aussi accepter l'hypothèse de Trendelenbourg, pour qui la transmission d'une anopie et celle d'une anomalie sont indépendantes. Il n'y aurait pas de gène avec polyallélie, mais bien deux gènes différents, l'un déterminant le type (protanoïde ou deutérananoïde) et l'autre le degré (anomalie ou anopie). Ces deux gènes existeraient sur le chromosome X pathologique de la mère, mais y seraient dominés par les allélomorphes normaux. Des garçons, recevant le chromosome X pathologique, l'un est protanope, parce qu'il hérite du gène anomal en même temps que du gène additionnel; l'autre est protanomal parce qu'il ne reçoit pas le gène additionnel par suite d'un *crossing over*. Comme c'est l'hémophile qui a hérité du gène additionnel, on peut admettre que ce gène, responsable du degré de la dyschromatopsie, est localisé sur le chromosome X tout près du gène de l'hémophilie.

Riddell 2 (fig. 9). Cet auteur étudie la descendance d'une femme phénotypiquement normale, mais qui appartient à une famille de daltoniens (2 cas: le père et un neveu) et qui est conductrice pour le gène de la dyschromatopsie. Elle épouse d'abord un homme sain, dont elle a un fils normal et un fils deutéranope. Elle épouse ensuite un hémophile, qui a 3 cousins et 1 neveu

A ces observations nous pouvons ajouter les dix familles étudiées par Hoogvliet (1942) et dont une a déjà été décrite par Van Dijk (1939).

Van Dijk (fig. 10). Dans une fratrie de dix germains il y a quatre garçons hémophiles, dont deux deutéranomaux extrêmes et deux décédés sans avoir pu être examinés au point de vue chromatique, un garçon normal, une fille également

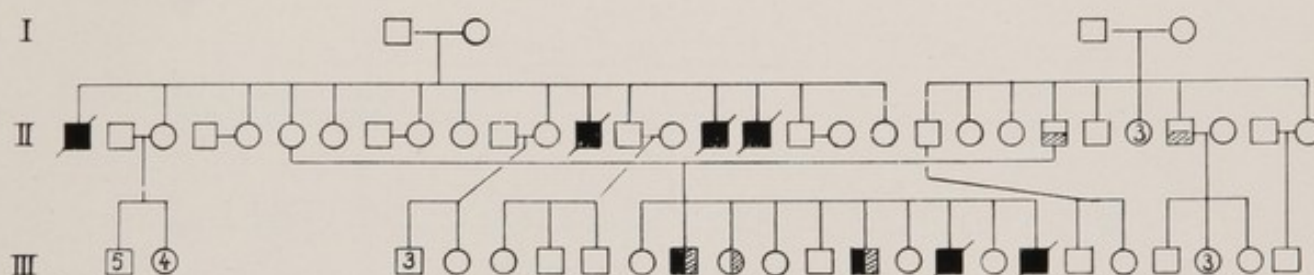


Fig. 10 - Van Dijk - Hoogvliet A (1939-1942)

hémophiles. Cette union donne 4 filles, dont l'aînée transmet l'hémophilie, car elle a un fils hémophile, mais non dyschromate, et 2 fils normaux, et dont la plus jeune transmet la deutéranopie, car elle a un fils deutéranope, mais non hémophile.

Cette fille doit être conductrice double et pour le gène de la deutéranopie qu'elle doit avoir reçu de sa mère, et pour le gène de l'hémophilie qu'elle doit avoir reçu de son père, qui est hémophile. Comme elle ne transmet que la deutéranopie à son fils unique, il doit y avoir ici *répulsion*. En effet, en cas de couplage, le gène de la deutéranopie devrait également venir du père; or il n'est pas établi que ce dernier soit deutéranope; il est même peu vraisemblable qu'il le soit étant donné sa profession de joaillier. Quant à la fille aînée elle doit être hétérozygote simple: elle possède sur un de ses chromosomes X le gène de l'hémophilie, qui lui vient de son père et qu'elle donne à son fils; l'autre chromosome X doit être le chromosome X normal de sa mère, puisqu'aucun de ses autres fils n'est daltonien.

Signalons que dans aucune fratrie de cette famille on ne rencontre à la fois les deux affections. Le même fait a été observé dans la famille de Niess (1938): dans certaines branches on rencontre la dyschromatopsie et dans d'autres l'hémophilie.

deutéranomale extrême et quatre filles apparemment normales.

La mère de cette fratrie a eu quatre frères hémophiles morts jeunes et le père était deutéranope, ainsi que sept autres de ses parents (un frère et six cousins éloignés). Hoogvliet pense que les deux hémophiles avec deutéranomalie ont reçu les deux affections par l'intermédiaire d'un seul chromosome X maternel et qu'il en a été sans doute de même chez les six autres hémophiles décédés. Les cinq filles auraient reçu un chromosome X paternel, portant la deutéranopie mais l'une d'elle aurait reçu en outre le chromosome X maternel, portant la deutéranomalie extrême et l'hémophilie, de telle sorte qu'elle est normale au point de vue coagulation du sang, mais deutéranomale extrême au point de vue chromatique. De toute façon elle doit être conductrice double et pour l'hémophilie et pour les deux formes de dyschromatopsie. Les autres filles phénotypiquement normales sont génotypiquement porteuses, sur le chromosome X hérité du père, du gène de la deutéranopie, le chromosome X hérité de la mère étant normal.

La mère, conductrice double, doit en effet posséder les deux gènes pathologiques sur le même chromosome X (*couplage*). Car supposons qu'elle porte sur un chromosome X le gène pour la deutéranomalie, lui venant de son père (ce qui

n'est pas établi) et sur l'autre chromosome X le gène de l'hémophilie lui venant de sa mère. Dans ce cas les deux fils seraient hémophiles et deutéranomaux par crossing over chez la mère; la fille dyschromate porterait le gène de la deutéranomalie extrême sur un chromosome X, lui venant de sa mère et celui de la deutéranopie sur l'autre chromosome X lui venant de son père, sans pos-

nous ne possédons pas de renseignements suffisants au sujet du linkage (E et G).

La *famille B* (fig. 11) montre un hémophile deutéranomal extrême. Son cousin et son grand-père non hémophiles sont aussi deutéranomaux extrêmes. Deux explications sont possibles. Ou bien la mère de l'hémophile possède un chromosome X porteur du gène de la deutéranomalie

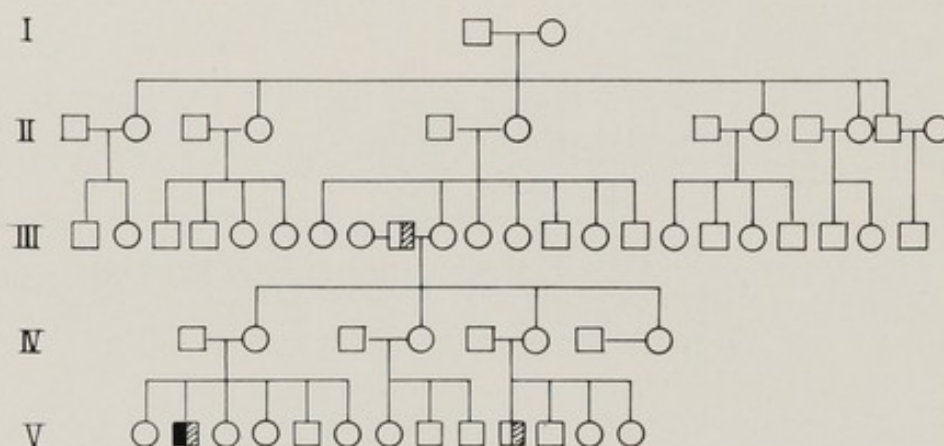


Fig. 11 - Hoogvliet B. (1942)

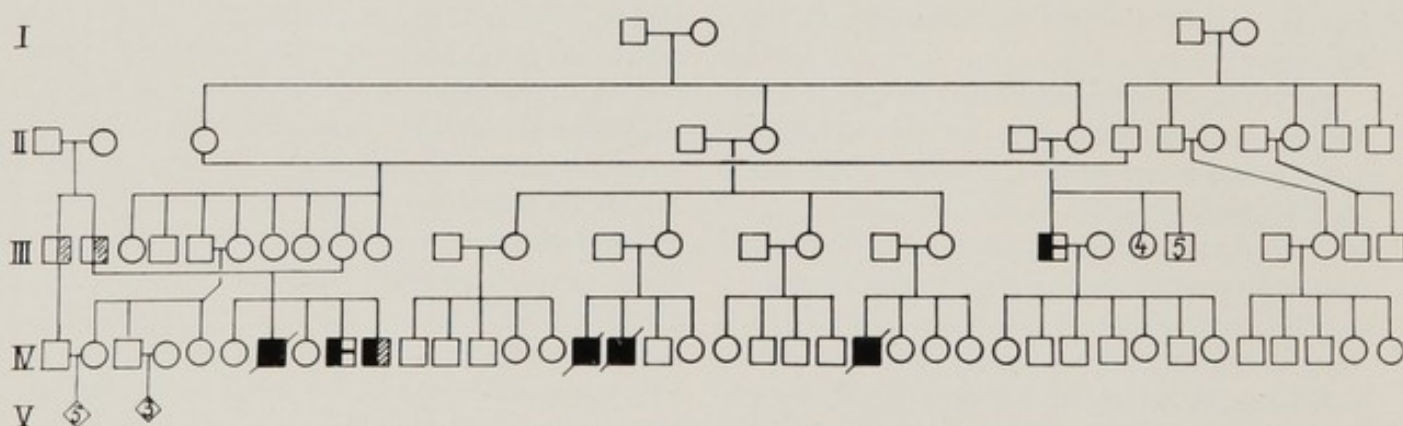


Fig. 12 - Hoogvliet C. (1942)

séder le gène de l'hémophilie. Les sœurs de la mère devraient alors forcément posséder un chromosome X deutéranomal leur venant du père et les deux filles mariées devraient le transmettre au moins une fois à leurs nombreux fils. Or aucun de ceux-ci (8) n'est atteint.

Des *familles de Hoogvliet* retenons encore les familles B et C où l'on peut discuter l'état de couplage ou de répulsion; dans d'autres familles les gènes sont manifestement soit en couplage (D, F, H), soit en répulsion (I, J); dans d'autres encore

extrême, lui venant de son père, le second chromosome X étant chargé pour l'hémophilie; le fils est alors le fruit d'un crossingover. Ou bien il y a eu, chez la mère, une mutation pour l'hémophilie qui est survenue sur le chromosome X déjà chargé pour la deutéranomalie extrême. Cette hypothèse paraît plus vraisemblable puisque la mère n'a aucun frère ni aucun neveu hémophile.

La *famille C* (fig. 12) associe dans un même fratrie un germain à la fois hémophile et deutéranope et un germain hémophile sans trouble de la vision colorée; il y avait encore un frère hé-

mophile qui est mort sans avoir été testé au point de vue chromatique. La mère de ces germains appartient à une famille d'hémophiles, tandis que leur père est deutéranomal extrême.

Pourquoi un des fils hémophiles est-il deutéranope et l'autre fils hémophile ne l'est-il pas? Deux explications sont possibles:

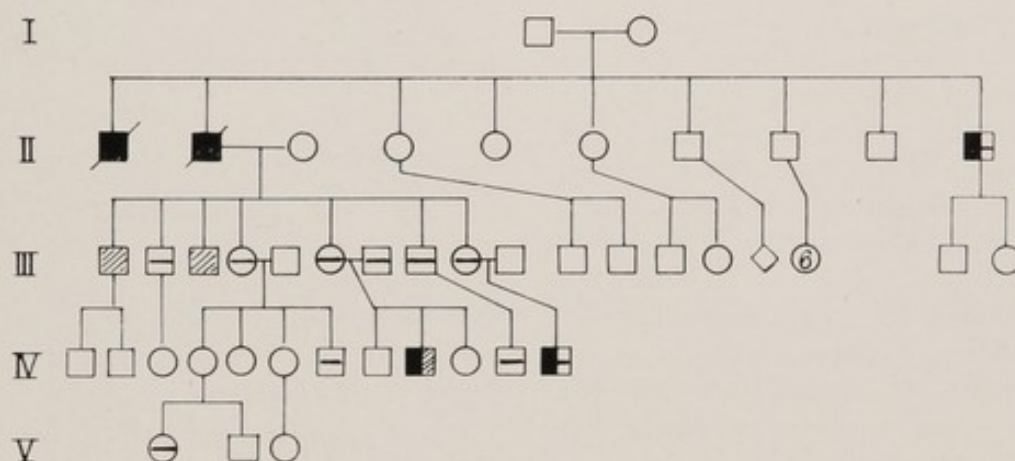


Fig. 13 - Riddell n. 3 (1946)

1. Chez la mère une mutation pour la deutéranopie est survenue sur le chromosome X déjà chargé pour l'hémophilie, d'où transmission du chromosome X deux fois chargé à un fils, l'autre étant né avant la mutation.

2. La mère possède un chromosome X chargé pour l'hémophilie qu'elle tient de sa mère et un chromosome X chargé pour la deutéranopie qu'elle tient de son père. Un crossing over rassemble les deux affections chez le plus jeune fils.

Cette explication est moins plausible. D'abord il faut un crossing over. Ensuite, le père de la mère n'est pas un deutéranope reconnu, pas plus d'ailleurs que les autres membres de sa famille, qui ont été examinés au point de vue chromatique. Enfin les deux sœurs de nos hémophiles ne sont pas daltoniennes. Elles ont hérité de leur père un chromosome X chargé de deutéranomalie extrême, puisque l'autre chromosome X ne peut être chargé de deutéranopie, et de leur mère un chromosome X chargé d'hémophilie. Elles seraient donc conductrices doubles et pour l'hémophilie et pour la deutéranomalie extrême.

Nous avons encore à étudier les deux dernières familles, qui ont été publiées.

Riddell 3 (fig. 13). Dans cette famille nous trouvons l'association de l'hémophilie à la série protanoïde. Rappelons que le cas de Rath, corrigé par Jaeger, était le seul où cette association avait été signalée et que Hoogvliet avait conclu en raison de la fréquente association de l'hémophilie à la série deutéranope que le gène responsable de

cette série d'allèles était plus proche de celui de l'hémophilie que ne l'est celui responsable de la série protanoïde.

Il s'agit d'un hémophile non daltonien qui épouse une conductrice de la dyschromatopsie (ce qui explique que de cette union naissent deux fils daltoniens et deux filles, qui ont chacune un fils hémophile, l'un normal au point de vue chromatique, l'autre en même temps daltonien).

Ce dernier peut être considéré comme le fruit d'un crossing over et l'on peut admettre un état de répulsion. En effet le père hémophile est normal au point de vue de la vision colorée; son plus jeune frère hémophile l'est d'ailleurs également. S'il avait été daltonien, il aurait dû, en épousant une conductrice du gène du daltonisme, avoir au moins une fille daltonienne. Or ses trois filles sont normales au point de vue chromatique. De plus, un crossing over explique pourquoi le frère du probandus H+D est normal.

Si l'on admet malgré tout un couplage chez l'ascendant hémophile, c'est le petit fils hémophile et non daltonien qui doit nécessairement être le fruit d'un crossing over; sinon il aurait dû être à la fois hémophile et daltonien.

Murakami et al. (fig. 14) ont signalé en 1951

une famille, où une femme conductrice double a une fille phénotypiquement normale, qui épouse le fils normal de la demi-sœur illégitime de sa mère. De cette union naît un fils hémophile et deutéranope; pour expliquer ce fait il faut incriminer non pas la consanguinité des parents, mais un crossing over chez la jeune mère. Celle-ci

Quant à notre famille, nous pouvons expliquer les faits observés de la façon suivante.

Seule la fratrie de notre probandus est atteinte d'hémophilie. Celle-ci ne peut provenir que de la mère, qui est également deutéranomale; elle ne peut en effet pas venir du père qui est indemne. La mère doit donc être conductrice double.

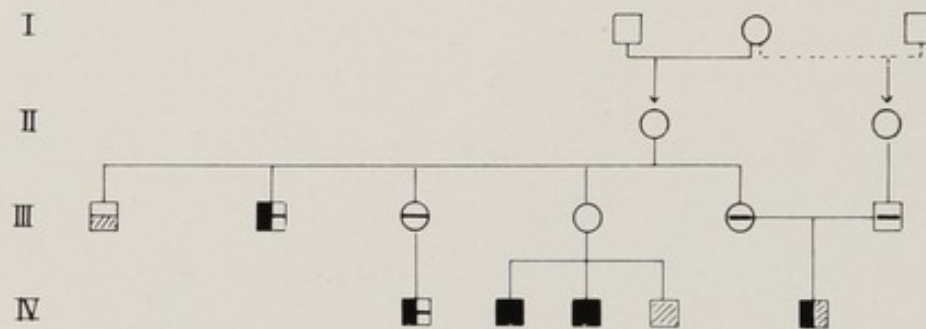


Fig. 14 - Murakami et al. (1951)

avait en effet un frère hémophile, un frère deutéranope, une sœur, mère d'un hémophile, et enfin une sœur, mère de deux fils hémophiles et d'un fils dyschromate.

Il faut admettre ici une répulsion chez la mère de la fratrie avec crossing over chez la fille, dont le fils est à la fois hémophile et deutéranope, alors que le père de ce dernier est normal, et un deuxième crossing over chez l'autre fille, mère de deux hémophiles et d'un daltonien. Cette dernière doit en effet porter les deux affections, puisque son mari est normal. Or comme elle reçoit un chromosome X d'un père normal, les deux affections doivent donc être réunies sur l'autre chromosome X, ce qui n'est possible que grâce à un crossing over. Un troisième crossing over est nécessaire pour expliquer la disjonction des deux tares chez ses fils, dont deux sont hémophiles, mais n'ont pas été testés au point de vue chromatique, et dont le dernier est daltonien, mais certainement pas hémophile.

Si l'on suppose que chez la mère les deux tares sont couplées sur le même chromosome X, il faut aussi admettre trois crossing over; un premier pour expliquer l'ainé des fils qui n'est que deutéranope, un autre pour expliquer le deuxième fils qui n'est qu'hémophile et un troisième pour expliquer la conductrice, mère d'un enfant qui n'est qu'hémophile.

Si nous considérons la descendance, nous devons admettre que les fils aussi bien que la fille ont reçu le chromosome X chargé à la fois pour l'hémophilie et la deutéranomalie.

Si nous considérons l'ascendance, nous devons admettre que la mère de nos germains a reçu le chromosome X deux fois chargé de sa mère, puisque son père n'était pas hémophile. Comme cette mère n'a transmis aucune tare à ses trois fils, on doit admettre qu'elle leur a donné par hasard un chromosome X normal ou plutôt qu'une mutation double est survenue entre la naissance des aînés et celle de la plus jeune fille, mère de notre hémophile.

La présence d'une anomalie dans la perception des couleurs tant chez la mère que chez la fille doit s'expliquer par une dominance incomplète du gène normal ou en d'autres termes par une récessivité incomplète du gène pathologique.

Si l'on admet que l'ainé de nos germains (décédé) était dyschromate, l'on admet aussi que les gènes mutés sont *couplés*. S'il ne l'était pas, il faut admettre un crossing over pour lui en cas de couplage ou pour notre probandus en cas de répulsion.

De cette étude d'ensemble nous pouvons retenir les faits suivants:

1. Si toutes les familles ont en commun le fait de comprendre des sujets atteints d'hémophi-

lie et de dyschromatopsie, pour certaines d'entre elles les deux affections ne se rencontrent pas dans la même fratrie. C'est le cas pour la famille de Niess et pour celle de Riddell 2.

2. Dans les autres familles les deux affections se rencontrent dans la même fratrie. Mais les manifestations peuvent y être variables suivant la phase du linkage et les influences perturbatrices du crossing over ou des mutations.

Quand un homme présente à la fois les deux tares, il faut:

1. Ou bien que la mère, conductrice double, les porte sur un seul et même chromosome X (couplage).

2. Ou bien qu'un crossing over survienne au cours de la maturation sexuelle et transfère une tare d'un chromosome X sur l'autre, déjà porteur de la seconde tare (répulsion corrigée par crossing over).

3. Ou bien encore qu'une mutation survienne. Celle-ci peut intéresser un chromosome déjà porteur du gène de l'une ou l'autre tare. Elle peut aussi intéresser le deuxième chromosome indemne de la paire et être suivie d'un crossing over. Enfin il peut y avoir une mutation double. Le sujet doublement atteint aura des frères normaux, si un crossingover ou une mutation intervient, des frères atteints exclusivement de l'une ou de l'autre tare.

Quand un homme ne présente qu'une des deux tares, alors que son frère présente l'autre, il faut:

1. Ou bien que la mère porte une tare sur un chromosome X, transmis à l'un de ses fils et l'autre sur le deuxième chromosome X, transmis à l'autre de ses fils (répulsion).

2. Ou bien qu'un crossingover survienne au cours de la division réductionnelle et transfère une tare d'un chromosome X doublement chargé

à l'autre chromosome X jusque là indemne (couplage corrigé par crossing over).

3. Ou bien, qu'une mutation simple ou double survienne.

Le sujet atteint d'une seule des deux tares n'aura théoriquement que des frères anormaux. Si un crossingover intervient, il pourra avoir des frères normaux ou doublement atteints. Si une mutation intervient, il pourra également avoir des frères doublement atteints.

L'on conçoit aisément que toutes ces éventualités compliquent fortement la composition des fratries, d'autant plus que le nombre réduit des germains ne permet pas toujours de voir réalisées phénotypiquement toutes les possibilités génotypiques.

En négligeant certaines particularités, telles qu'une dyschromatopsie supplémentaire d'un type différent (Hoogvliet A), nous pouvons trouver, suivant les fratries:

1. *Un seul type de frères.* Nous ne retiendrons que les cas où ils sont à la fois hémophiles et daltoniens (n. 13, 14 et 15).

2. *Deux types de frères.*

Les uns sont doublement atteints et les autres sont normaux (couplage: n. 1, 4, 12 et 16).

Les uns sont hémophiles (H) et les autres daltoniens (D) (répulsion: n. 2, 6, 17 et 18).

3. *Trois types de frères:*

Soit H+D, H et normaux (n. 9).

Soit H+D, D et normaux.

Il faudra dans ces cas invoquer un crossing over ou une mutation, de sorte qu'il sera difficile de déterminer la phase du linkage.

4. *Quatre types de frères:* H+D, H, D et normaux (n. 7). Le crossing over devient absolument nécessaire pour expliquer la transmission.

Les familles n. 3, 5, 8, 10, 11, 19, 20 et 21 contiennent des inconnues, qui ne permettent pas de ranger les germains dans l'une ou l'autre catégorie.

Conclusions

1. Si l'on peut admettre le linkage dans la majorité des cas (19 sur 21), on ne peut pas toujours en préciser la phase, à cause du matériel réduit et à cause de l'action perturbatrice du crossing over ou de la mutation. Il semble cependant qu'il y ait plus de cas de couplage (8) que de répulsion (4).

2. Le nombre des tarés est supérieur à celui des sujets sains. Il n'a pas été possible faute de renseignements complets sur la fréquence de la tare chez les germains (les hémophiles décédés étaient-ils réellement hémophiles ou non, étaient-ils daltoniens ou non?) d'appliquer une méthode correctrice, comme celle de Weinberg par exemple. Nous ne voyons pas d'ailleurs l'utilité de cette méthode, puisque la tare s'exprime toujours chez les hommes et que nous devons négliger les femmes conductrices dans le relevé des tarés. Si nous ne tenons compte que des hommes la tare peut être considérée comme dominante et une correction n'est pas nécessaire.

3. Il importe de faire chez tous les membres de la famille à étudier un examen du sens chromatique et de la coagulation sanguine. Plusieurs types de dyschromatopsies peuvent apparaître et compliquer l'interprétation des faits (Van Dijck - Hoogvliet A).

Dans les cas où la dyschromatopsie a été déterminée, il s'agit généralement d'un trouble de la série deutéranomale (n. 3, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 20 et 21). Il n'y a que deux familles où l'on signale un trouble de la série protanomale (n. 7 et 19).

La détermination du type de l'hémophilie (A, B et peut-être C) prendra tout son sens, si plus tard l'on est amené à admettre que des gènes indépendants, situés en des loci différents, président à la transmission de ces divers types et qu'il existe des faits de polyallélie.

4. Le dépistage des conductrices hétérozygotes, déjà possible par l'étude approfondie de la généalogie et du linkage, est facilité par une dominance incomplète éventuelle du gène normal, d'où l'existence d'un phénotype atténué comme chez la mère de notre probandus: une anomalie (surtout deutéranomalie) au point de vue chromatique, un simple allongement du temps de coagulation au point de vue hématologique.

L'on comprend l'importance pronostique de ce dépistage, si nous considérons le cas de la sœur de notre probandus; elle est deutéranomale, mais son temps de coagulation est normal. Si ce dernier était allongé, on devrait la considérer sans aucun doute possible comme conductrice double et lui déconseiller une descendance.

Bibliographie

ALEXANDER B. and GOLDSTEIN R.: Dual hemostatic defect in pseudo-hemophilia J. Clin. Invest. 32, 551, 1953.
 BAMPTON E. H.: Sixth International Dental Congress, London 1949, cité par Sorsby.
 BAUER K. H.: Zur Vererbungs- und Konstitutionspathologie der Hämophilie, Dtsch. Z. Chir., 176, 109, 1922.
 BEAUMONT J. L., CAEN J. et BERNARD J.: L'hémophilie, Sem. des Hop., 31, 1154-1160, 1955.
 BELL J. and HALDANE J. B.S.: The linkage between the Genes for Colourblindness and Haemophilia in a Man, Proc. Roy. Soc. B., 123, 119-150, 1937.
 BIRCH C. L.: cité par Bell et Haldane.
 DAVENPORT C. B.: Sex Linkage in Man, Genetic, 15, 401-444, 1930.
 FRANÇOIS J.: Recherche des conducteurs génétiques en pathologie oculaire. Bull. Acad. R. Méd. Belgique VI série, 20, 228-249, 1955.

GRAHAM J. B., MC LENDON W. W. and BRINKHOUT K. M.: Mild haemophilia: an allelic form of the disease, Amer. J. med. Sci, 225, 46, 1953.
 GUNDER R.: cité par Hoogvliet.
 HALDANE J. B. S. and SMITH C. A. B.: A new estimate of the linkage between the genes for color-blindness and haemophilia in man, Ann. Eugen. 14, 10-31, 1947.
 HOOGVLIET B.: Genetische en klinische beschouwingen naar aanleiding van bloederziekte en keurenblindheid in eenzelfde familie, Genetica, 23, 93-220, 1942.
 ISRAELS M. C. G., LEMPERT H. and GILBERTSON E.: Haemophilia in the female, Lancet, 260, 1375, 1951.
 JAEGER W.: Beitrag zur Frage der Genlokalisierung der Farbensinnstörungen, V. Graefes Arch. Ophtal., 152, 385-388, 1952.
 KOLLER F.: Is Haemophilia a Nosologic Entity? Blood, 9, 286-290, 1954.

- KOLLER F., KRUSI G. and LUCHSINGER P.: Ueber eine besondere Form haemorrhagischer Diathese, Schweiz. med. Wschr., 80, 41, 1950.
- LARRIERE M. J. et SOULIER J. P.: Déficit en un facteur anti-hémophilique A chez une fille, associé à un trouble de saignement. Rev. Hémat. 8, 36, 1953.
- MADLENER M.: Eine Bluterfamilie, Archiv für Rassen- und Gesellschafts Biologie, 20-4, 390-394, 1928.
- MERSKEY C.: The occurrence of haemophilia in the human female, Quart. J. Med., 20, 299, 1951.
- MURAKAMI U., OKABE K., TAKIKAWA K.: A pedigree with both Haemophilia and color blindness, Rep. 2 Crossing over between these genes, Nagoya J. Med. Sci., 14, 58, 1951.
- NIES H.: Eine Bluterfamilie mit vorkommen von Rotgrünblindheit, Diss., 1938.
- PAVLOVSKY A.: Present concepts of Hemophilia, Blood, 9, 291-293, 1954.
- QUICK A. J.: On the Nature and Diagnosis of Haemophilia, Blood, 9, 265-272, 1954.
- QUICK A. J. and HUSSEY S. V.: Haemophilic condition in a girl, Amer. J. Dis. Child., 85, 698, 1953.
- RATH B.: Rotgrünblindheit in der Calmbacher Blutersippe, Archiv für Rassen- und Gesellschafts Biologie, 32-5, 397, 1938.
- RIDDELL W. J. B.: Haemophilia and Colour Blindness occurring in the same family, British J. Ophthalm., 21, 113-116, 1937.
- A Haemophilic and Colour-Blind Pedigree, J. Genet., 36, 45-49, 1938.
- Multiple factors in hereditary eye disease, Trans. oph. Soc. U. K., 59, 282-284, 1939.
- Crossing over in a Pedigree containing haemophilic and colour blind individuals, Ann. Eugen., 13, 30-34, 1946.
- SCHLOESSMAN H.: cité par Hoogvliet.
- SIEMENS H. W.: Keratosis follicularis spinulosa cum ophiasis, Archiv für Rassen- und Gesellschafts Biologie, 17, 47, 1925.
- STEFANINI M.: Hemophilia: Specific Entity or Syndrome? Blood, 9, 273-280, 1954.
- TOCANTINS L. M.: Hemophilic Syndromes and Hemophilia, Blood, 9, 281-285, 1954.
- VAN DIJK H. C. J. M.: Een familie met twee geslachtsgebonden erfelijke afwijkingen, Ned. T. Geneesk., 83, (III), (32), 4076, 1939.
- VERSCHUER O. (v.): Ueber den Faktorenaustausch beim Menschen Erbarzt, 1, 3 (1938), 2, 29, (1938).
- WAARDENBURG P. J.: De betekenis van kleurenblinde bloeders in families voor de kennis van cytologische erfelijkheidsverschijnselen bij de mens, Ned. T. Geneesk., 86, (III), (30), 1880-1887, (1942).

Riassunto

A proposito della trasmissione ereditaria dell'emofilia associata con la discromatopsia, gli Autori aggiungono una nuova genealogia alle 20 famiglie già note dalla letteratura.

Il « linkage » sembra che si verifichi più frequentemente per « coupling » che per « repulsion ».

È possibile che un tipo speciale di discromatopsia, deuteranopia o protanopia sia associata ad un tipo speciale di emofilia, emofilia A o emofilia B. Pertanto sarà necessario nell'avvenire di precisare la diagnosi in ogni caso particolare.

Le presenti ricerche permettono inoltre di depistare le conduttrici eterozigotiche data la recessività incompleta del gene patologico. Infatti, pressol a madre del probando esisteva una deuteranomalia e un semplice allungamento del tempo di coagulazione.

Résumé

A propos de la transmission héréditaire de l'hémophilie associée à la dyschromatopsie, les auteurs ajoutent une nouvelle généalogie aux vingt familles déjà connues par la littérature.

Le linkage paraît se produire plus souvent en couplage qu'en répulsion.

Il se pourrait qu'un type spécial de dyschromatopsie, deutéranopie ou protanopie, soit associé à un type spécial d'hémophilie, hémophilie A ou hémophilie B. Il sera par conséquent nécessaire à l'avenir de préciser le diagnostic dans chaque cas particulier.

Ces recherches permettent en outre de dépister les conductrices hétérozygotes étant donné la récessivité incomplète du gène pathologique. C'est ainsi que chez la mère du probandus, il existait une deutéranomalie et un simple allongement du temps de coagulation.

Summary

With reference to the hereditary transmission of haemophilia associated with dyschromatopsia, the authors add a new genealogy to the 20 families already described.

The linkage seems to appear more often under coupling than under repulsion.

It is possible that a special type of dyschromatopsia, deuteranopia or protanopia may be associated with a special type of haemophilia, haemophilia A or haemophilia B. Consequently, in future it will be necessary to specify the diagnosis in each case.

This research also allows to trace the heterozygous "carriers" being given the incompletely recessive inheritance of the pathologic gene. In fact, the existence of a deuteranomaly and a slight lengthening of the clotting time was demonstrated in the mother of the probandus.

Zusammenfassung

Was die angeborene Uebertragung der Haemophilie verbunden mit der Dyschromatopsie anbelangt, fügen die Verfasser eine neue Genealogie zu den zwanzig durch die Litteratur schon gekannten Familien dazu.

Die Bindung scheint mehr in der Kupplung als in der Abstossung aufzutreten.

Es könnte sein dass ein besonderer Typus der Dyschromatopsie, Deuteranopie (Grünblindheit) oder Protanopie (Rotblindheit) mit einem besonderen Typus der Haemophilie, Haemophilie A oder Haemophilie B, verbunden sei. Es daher in der Zukunft nötig sein, die Diagnose in jedem besonderen Fall genau zu bestimmen.

Diese Nachsuchungen erlauben ausserdem den heterozygoten Leiterinnen durch die unvollständige Ueberdeckung des pathologische Gens, auf die Spur zu kommen. So existierte bei der Mutter des Probandus eine Grünschwäche (Deuteranomalie) und eine einfache Verlängerung der Blutgerinnungszeit.

ZUR MENDELISTISCHEN AUSWERTUNG EINER 33 JAHRE LANGEN ERFORSCHUNG VON ISOLATEN

Mit besonderer Berücksichtigung der Erbmanifestationen bei Kindern aus Inzesten

VON

E. Hanhart, Zürich

Kaum ein anderes Land als die Schweiz bot und bietet z.T. noch heute ähnlich günstige Voraussetzungen zur Erforschung jahrhundertlang weitgehend abgeschlossener und deshalb stark ingezüchteter Bevölkerungsgruppen. Hier bestanden namentlich Anfangs der 20iger Jahre noch ungewöhnlich viele voneinander gänzlich unabhängige *Isolate* mit einem fast durchwegs stark überdurchschnittlichen Kinderreichtum bei verhältnismässig unbedeutender Frühsterblichkeit, geringer Morbidität infolge von Infektionen sowie Arteriosklerose und dementsprechend beträchtlicher Langlebigkeit. In diesen hinsichtlich ihrer Umweltbedingungen (Beschäftigung, Ernährung) ausserordentlich einheitlichen Inzuchtpopulationen ist die *Paternität* im Vergleich zu andern Gegenden des In- und Auslandes ungleich gesicherter und die Abstammung der einzelnen Familien sehr oft durch 3 Jahrhunderte und weiter zurückreichende Kirchenbücher nahezu lückenlos feststellbar. Als weitere grosse Vorteile der Schweizer *Isolate* ist erstens die gute Erreichbarkeit von Universitätskliniken und damit die Gewähr für klinisch und autopsisch gesicherte Diagnosen zu nennen und zweitens die immer noch verhältnismässig geringe Fluktuation der Einwohnerschaft der namentlich früher sehr abgelegenen Gebiete. Dies zeigte sich deutlich beim Vergleich mit den in den letzten Jahren ebenfalls systematisch durchforschten ausländischen Isolaten.

So hat z.B. im *Trentino* und in dem einst sehr abgeschlossenen Tal von *Aosta* seit längerem nicht nur eine starke Emigration eingesetzt, vielmehr auch eine recht erhebliche Zu- und

Einwanderung von Arbeitern, Soldaten und Zöllnern aus Südtalien.

In sämtlichen ausgesprochenen Inzuchtgebieten der Schweiz habe ich mit meinen Mitarbeitern eine umfassende Bestandesaufnahme der *pathologischen Erbmerkmale* durchgeführt und sowohl für die belasteten als auch für sämtliche unbelasteten Familien der betreffenden Orte vollständige Aszendenztafeln bis ins 17. Jh. zurück erstellt. Daraus ergaben sich die Prozentsätze für die Vetternehen I., II., III. und IV. Grades sowie die durchschnittliche Ahnenidentität (« Ahnenverlust ») jedes Isolates.

Ein Glücksfall war es, dass ich bei Beginn meiner Erhebungen (1921-1924) die *Friedreich'sche Ataxie* als erstes Hauptmerkmal wählte, dh. eine 100% ige, in der Schweiz damals auffällig häufige und mit einer Ausnahme klar *einfach-rezessive* Affektion; ferner, dass mich der grosse Neurologe C. v. Monakow und der Konstitutionsforscher O. Naegeli sowie der Zürcher Anthropologe O. Schlaginhaufen mit Rat und Tat unterstützten, letzterer u. a. auch dadurch, dass er mich auf H. Lundborg's monumentales Werk über ein grosses südschwedisches Bauerngeschlecht verwies, das mir so recht zum Vorbilde wurde. Der von diesem Pionier der menschlichen Erbfor- schung für die dortige *Myoclonus-Epilepsie* anhand der *Weinberg'schen Geschwistermethode* erbrachte Nachweis des *einfach-rezessiven Erbgangs* bildete meine methodologische Einführung. Ausser für die *Friedreich'sche Ataxie* konnte dann im Laufe der Jahre durch sich über die ganze Schweiz und mehrere andere Gebiete erstreckende Sammel- forschungen die *einfache Rezessivität* folgender

31 Erbkrankheiten und Missbildungen auf Grund eines grösstenteils selten umfangreichen Beobachtungsgutes festgestellt werden:

1. *Albinismus universalis*: 124 Fälle in 64 Sippen.

2. *Xeroderma pigmentosum*: 5 Fälle in einer Sippe.

3. eine mit Hornhautläsion verbundene Sonderform von *Keratosis palmo-plantaris*: 4 Fälle in 2 Sippen

4. ein neuer einfach-rezessiver Biotypus von *Monilethrix*: 2 Fälle in einer Sippe

5. ein Biotypus von *Dystrophia retinae* fast sine pigmento: 6 Fälle in einer Sippe

6. die *Achromatopsie*: 65 Fälle in 27 Sippen

7. die *infantile amaurotische Idiotie* (Tay-Sachs): 45 Fälle in 27 Sippen

8. die *spätinfantile amaurotische Idiotie* (Biel-schowsky): 6 Fälle in 1 Sippe

9. die *Niemann-Pick'sche Splenohepatomegalie*: 7 Fälle in 5 Sippen

10. *Dysostosis multiplex* (v. Pfaundler-Hurler): 8 Fälle in 4 Sippen

11. die *phenylpyruvische Oligophrenie*: 32 Fälle in 21 Sippen

12. *Glykogenspeicherkrankheit*: 24 Fälle in 17 Sippen

13. *Diabetes mellitus*: über 800 Fälle

14. *congenitale Pankreasfibrose* (« fibrocystic disease »): 2 Sippen

15. der in der Schweiz besonders verbreitete Biotypus von rezessiver *Dystrophia musculorum progressiva*: 19 Fälle in einer Sippe

16. die *Werdnig-Hoffmann'sche infantile progressive spinale Muskelatrophie*: 29 Fälle in 14 Sippen

17. ein Biotypus von *Diplegia spastica infantilis*: 7 Fälle in einer Sippe

18. *Myoclonusepilepsie*: 2 Schweizer- und 5 Veltlinersippen

19. *Hydrocephalie*: 1 Sippe

20. *Mikrocephalie*: 8 Sippen

21. *Dystrophia adiposo-genitalis*: 1 Sippe

22. *Bardet-Biedl-Syndrom*: 1 Sippe

23. *unkomplizierten Schwachsinn*: über 1 Dutzend Sippen

24. *Atresia auris* mit *Gaumenspalte* und *Imbezillität*: 1 Familie

25. die sog. *sporadische Taubstummheit*: über 300 Fälle in Dutzenden von Sippen

26. die infantile maligne Form von *Marmorknochenkrankheit*: 5 Fälle in 2 Sippen

27. ein neuer Biotyp von *Osteopsathyrosis*: 13 Fälle in 4 Sippen

28. *Peromelie* etc.: 2 Fälle in einer Sippe

29. *Infantilismus universalis*: 2 Fälle in einer Sippe

30. *Hanhart'scher Zwergwuchs*: 35 Fälle in 3 Sippen

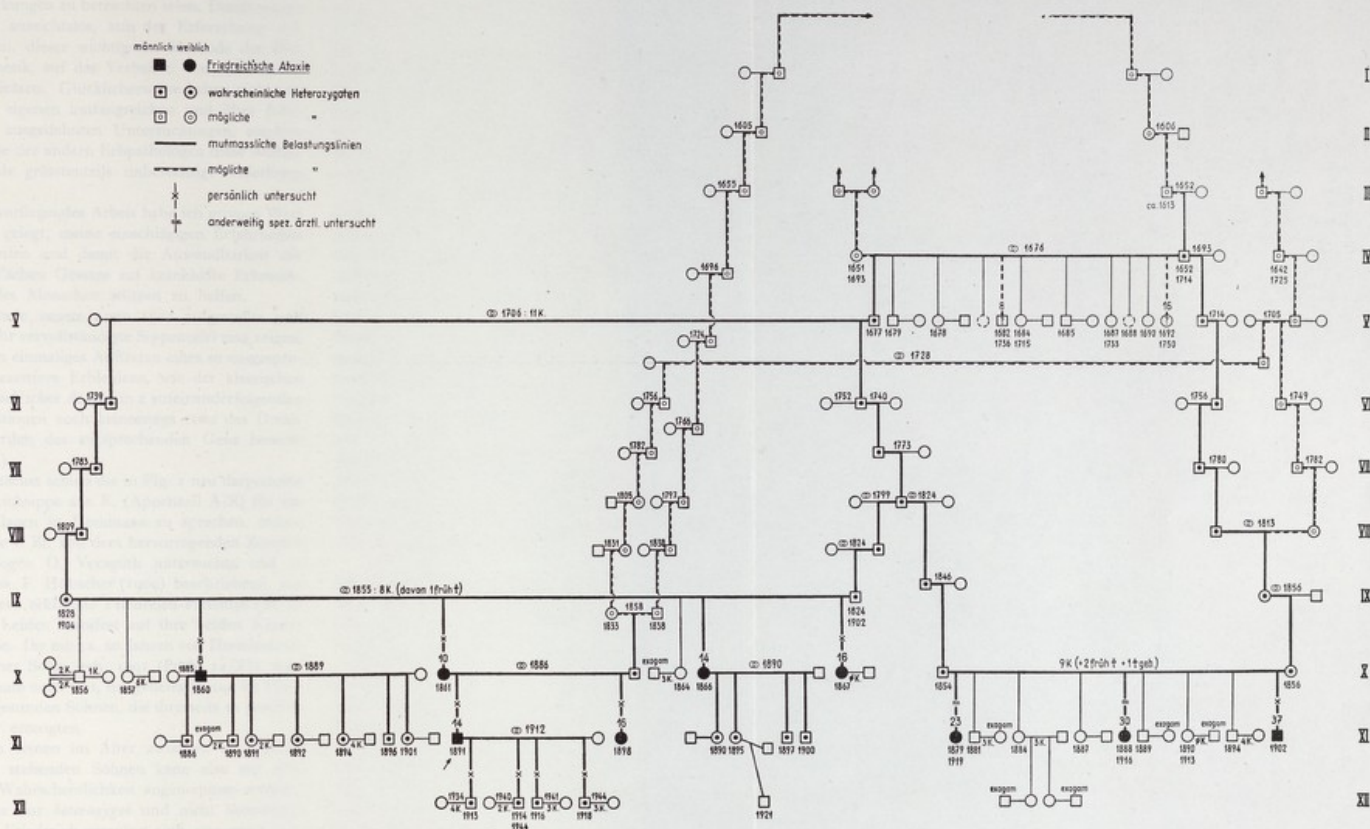
31. *Afibrinogenaemie*: 1 Sippe.

Dank der mancherorts so günstigen genealogischen Quellen, vor allem dem Vorhandensein von Familienregistern, welche die Angaben aus den Geburts-, Ehe- und Sterbebüchern zusammenfassen, konnte der Verf. mittels seiner *Aszendenz-Deszendenzmethode* in kleineren Isolaten (mit höchstens 400 alt eingesessenen Bürgern) die zu dem ersten gemeinsamen Ahnenpaar je einer Sippe mit einem bestimmten Erbmerkmal zurückführenden, meist mehrfachen Aszendenzlinien als wahrscheinliche oder als unwahrscheinliche Wege der Uebertragung kennzeichnen und damit den *monohybrid-rezessiven Erbgang* weiter sichern. Die gefundene Ausbreitung des betreffenden Merkmals liess sich an einzelnen Orten mit der sich aus der Nachkommenschaft eines entsprechend belastenden Ahnenpaares ergebenden statistischen Erwartung in Uebereinstimmung bringen.

So konnte durch vergleichende Kontrolle der gesamten ansässigen Nachkommenschaft je des gemeinsamen Stammelternpaares einer Sippe mit *Diplegia spastica infantilis* in Soglio (Graubünden) und einer solchen mit *rezessiver Taubstummheit* in Vernamiège (Wallis), wahrscheinlich gemacht werden, dass rund die Hälfte der Kinder jener Stammeltern mutmassliche *Heterozygoten* und die andere Hälfte *frei* von der betreffenden Belastung waren.

Es sei besonders betont, dass meine späteren Nachprüfungen in keiner Sippe mit diesen *einfach-rezessiven* Affektionen aus der Schweiz und ihren Nachbargebieten irgendwelche sicheren Anhaltspunkte für das Umschlagen in einen dominanten Erbgang ergeben haben.

Nach einigen experimentellen Genetikern wie Federley und Steiniger sowie dem Humangenetiker Keiter wäre das *Umschlagen* von *Rezessivität* in *Dominanz* und umgekehrt geradezu regelmässig zu erwarten, da diese beiden Erbgänge



E. Hanhart, 1955

Fig. 1 Appenzeller Sippe mit 9 Fällen von z.T. ungewöhnlich spät manifester *Friedreich'scher Ataxie* und einer mutmasslichen RR×DR - Verbindung, aufgestellt 1922 und vervollständigt 1955

nur als Extreme einer fliessenden Gradation von Genwirkungen zu betrachten seien. Damit würde es fast aussichtslos, aus der Erforschung von Familien, dieser wichtigsten Methode der Humangenetik, auf das Verhalten von Erbfaktoren zu schliessen. Glücklicherweise haben nicht nur unsere eigenen umfangreichen und über Jahrzehnte ausgedehnten Untersuchungen, sondern auch die der andern Erbpathologen diese Auffassung als grösstenteils unberechtigt widerlegen lassen.

In vorliegender Arbeit habe ich grossen Wert darauf gelegt, meine einschlägigen Erfahrungen mitzuteilen und damit die Anwendbarkeit der Mendel'schen Gesetze auf krankhafte Erbmerkmale des Menschen stützen zu helfen.

Gerade unsere erste 1922 aufgestellte und nunmehr vervollständigte Sippentafel mag zeigen, dass ein einmaliges Auftreten eines so ausgesprochen *rezessiven* Erbleidens, wie der klassischen *Friedreich'schen Ataxie*, in 2 aufeinanderfolgenden Generationen noch keineswegs etwa das Dominantwerden des entsprechenden Gens beweist (Fig. 1).

Zunächst schien die in Fig. 1 neu dargestellte Friedreichsippe aus R. (Appenzell A/R) für ein Umschlagen in Dominanz zu sprechen, indem dort die s. Zt. von dem hervorragenden Zürcher Neurologen O. Veraguth untersucht und in der Diss. F. Hübscher (1909) beschriebene, mit 30 Jahren erkrankte Friedreich-Patientin (10/X) dieses Leiden manifest auf ihre beiden Kinder vererbte. Ihr mit ca. 20 Jahren von Heredoataxie befallener Sohn, geb. 1891 (Prob. 14/XI), welcher heute noch lebt, hat geheiratet und ist Vater von 4 gesunden Söhnen, die ihrerseits 12 gesunde Kinder erzeugten.

Von seinen im Alter zwischen 42 und 37 Jahren stehenden Söhnen kann also mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit angenommen werden, dass sie nur *heterozygot* und nicht *homozygot* für M. Friedreich veranlagt sind, was gegen eine echte Dominanz spricht. Wir haben es hier viel eher mit einer *Pseudodominanz* im Sinne der Mendel'schen Durchschnittsproportion $RR \times DR = 2RR + 2DR$ zu tun, obwohl sich keine Blutsverwandtschaft des merkmalsfreien Vaters des Probanden (14/XI) nachweisen liess; dieser könnte jedoch schon in Anbetracht des bereits seit Jahrhunderten im Halbkanton Ausserrhoden

verbreiteten, von mir dort in den 20er Jahren ganz auffällig häufig gefundenen M. Friedreich sehr wohl diesbez. *heterozygot* sein. Das so ganz ausnahmsweise direkte Aufeinanderfolgen dieses Erbmerkmals in 2 Generationen kam offenbar dadurch zustande, dass die 4 ungewöhnlich spät erkrankten Friedreich-Geschwister in Gen. XI zur Verheiratung gelangten und insgesamt 13 Kinder erzeugten, von denen immerhin 11 gesund blieben.

Weiter bemerkenswert an diesem Stammbaum bleibt die Tatsache, dass die genealogisch erwiesene *elterliche Konsanguinität* in den beiden älteren Geschwisterschaften mit 4 bzw. 3 Fällen *nur eine entfernte* ist, nämlich in der linkerseits verzeichneten eine solche vom IV/V. kanonischen Grade und bei der rechts stehenden gar bloss eine im VI. Grad, was davon herrühren mag, dass die Gemeinde R. schon seit längerem nurmehr ein relatives Inzuchtgebiet darstellt. Die im Totenbuch vermerkte 24 bzw. 36 Jahre dauernde Gehunfähigkeit zweier Geschwister bzw. Halbgeschwister mutmasslicher Heterozygoten aus dem Anfang der zweiten Hälfte des 17. Jahrhunderts deutet daraufhin, dass sich das Erbübel schon damals manifestierte und in seinem mutativen Ursprung noch eine Reihe von Generationen weit zurückliegt.

Auch in den von anderer Seite bearbeiteten Schweizersippen (Frey, K. 1912, Frey, K. & D. Klein 1938, Senn 1940) fanden sich niemals Uebergänge von rezessiver in dominante Heredoataxie.

Uebereinstimmend ist im Ausland bisher niemals ein Umschlagen des einfach-rezessiven Biotyps der Friedreich'schen Ataxie in Dominanz beobachtet worden; vor allem nicht von Sjögren (1943) an seinem grossen einschlägigen Beobachtungsgut aus Schweden, ebenso wenig aber auch von Bergmann (1921), Dawidenkow & Zotorowa (1932), Lux (1937), Bell & Carmichael (1939) und Leers & Scholz (1939).

Wohl gibt es im Gegensatz zur Schweiz in andern Ländern zweifellos *regelmässig dominante* Formen echter *Heredoataxie*.

Eine entsprechende Sippe hat schon S. Brown (1892) aus England beschrieben. Mehrere derartige Sippen scheinen an der deutschen Ostseeküste vorgekommen zu sein, so in Rostock

(Curschmann 1909) ferner, wie ich aus eigener Anschauung mitteilen kann, in Lübeck, wo mir K. Hansen solche Fälle zeigte.

Ferner haben J. W. Schut & J. A. Böök (1953) über eine in 5 Generationen *regelmässig-dominante Heredoataxie* aus Minnesota berichtet, in welcher der Erkrankungsbeginn zwischen dem 17. und 35. Jahr schwankte und die Krankheitsdauer durchschnittlich 26,5 Jahre betrug.

Alle diese dominanten Formen verlaufen ungleich leichter als der klassische M. Friedreich, sodass hier die Lenz'sche Regel allem nach durchwegs zutrifft.

Unsere 31 Sippen mit *universellem Albinismus* aus der Schweiz und Oberitalien ergaben überhaupt keine Anhaltspunkte für das Umschlagen von Rezessivität in echte Dominanz. Entsprechend der hierzulande bloss auf ca. 1 : 50.000 zu schätzenden Frequenz dieses Merkmals fand sich sogar keine einzige Manifestation bei einem Elter und seinen Kindern, wie wir das eben beim M. Friedreich als grosse Ausnahme feststellten. Alle 59 Kinder von Albinos erwiesen sich als normal pigmentiert.

Ein *regelmässig-dominanter Albinismus universalis*, wie er in manchen Negerstämmen Äquatorialafrikas häufig zu sein scheint und wie er auch bei Schwarzen in USA angetroffen wird, dürfte in Europa fehlen; jedenfalls zB. auf der dalmatinischen Insel Krk (Veglia), wo ich einen *einfach-rezessiven Albinismus universalis* unverhältnismässig häufig vorfand.

Auf dieser kroatischen Insel kommt der von Hanhart (1925) in den zwei voneinander unabhängigen ostschweizerischen Isolaten Oberegg (Appenzell I/Rh) und Samnaun (Graubünden) entdeckte *rezessive Zwergwuchs* mit mehr oder weniger ausgeprägter *Dystrophia adiposo-genitalis* vor. Es handelt sich um ein ebenfalls 100% ig *penetrantes, monohybrides* Erbmerkmal, das sich auf den katholischen Kantonsteil Innerrhoden beschränkt.

In Anbetracht der meist mit Amenorrhoe verbundenen genitalen Dystrophie war anzunehmen, dass diese Zwerginnen stets steril bleiben. Es hat sich jedoch seither herausgestellt, dass dies nicht immer der Fall zu sein braucht.

Das von mir 1923 im Alter von 9 Jahren untersuchte Zwergmädchen mit im III. kanonischen Grade konsanguinen, normalen Eltern aus

der Obereggersippe hat sich 28 jährig mit einem aus einer ganz andern Gegend stammenden, 167 cm grossen Manne verheiratet und mit ihm 3 Kinder gezeugt, von denen sie durch Kaiserschnitt entbunden wurde. Erwartungsgemäss sind diese als Heterozygoten zu betrachtenden Kinder nicht zwergwüchsig geworden. Das älteste, ein 1943 geborener Knabe, weist jetzt mit 12 Jahren eine Grösse von 134 cm (Normalgrösse 148 ± 10 cm) auf, das zweite, der 1945 geborene Sohn, ist im Alter von 10 Jahren 132 cm (138 ± 10 cm) und das jüngste, das 1948 geborene Töchterchen, mit 7 Jahren 122,5 cm (121 ± 8 cm) gross.

Auch eine der beiden jüngeren, ebenfalls zwergwüchsigen Schwestern, geb. 1915, hat sich mit einem normal grossen Manne verheiratet und ist durch Kaiserschnitt von 2 Kindern entbunden worden, die jetzt 8 bzw. 3 jährig sind und sich normal entwickelt haben.

Die durch diesen wichtigen unerwarteten Befund vervollständigte Abstammungstafel unserer Obereggerzwerges mit ihren für *einfache Rezessivität* so charakteristischen Eigentümlichkeiten (mehrfache Blutsverwandtschaft, merkmalsfreie Eltern, gleichartige Belastung in den Seitenlinien, Freibleiben der Kinder zweier homozygoter Merkmalsträgerinnen) ist in Fig. 2 wiedergegeben.

In dem Isolate Samnaun gelang es, für die 8, den Oberegger Zwergen weitgehend ähnlichen, wennauch bezüglich der sekundären Geschlechtsmerkmale weit normaleren Zwerges, eine in sich geschlossene Genealogie aufzustellen. Die sämtlich normalen Eltern jener 8 Zwerges führen mehrfach dh. zT. über eine ganze Reihe von Aszendenzlinien auf ein 1707 cop. Stammelternpaar, dessen einer Partner als heterozygot hinsichtlich dieser Mutation anzunehmen ist, die in Anbetracht des Kinderreichtums jener Bevölkerung kaum viel früher als Ende des 17. Jahrhunderts stattgefunden haben dürfte.

Die selbst von Aerzten geteilte Meinung, es sei eines der beiden Stammeltern einer solchen Sippe bereits ein Merkmalsträger gewesen, ist als irrig oder wenigstens höchst unwahrscheinlich abzulehnen, da wir aus der experimentellen Genetik wissen, dass derartige rezessive Erbänderungen nur das eine von 2 Allelen treffen, dh. die spezifische Heterozygotie eines latenten Ueber-

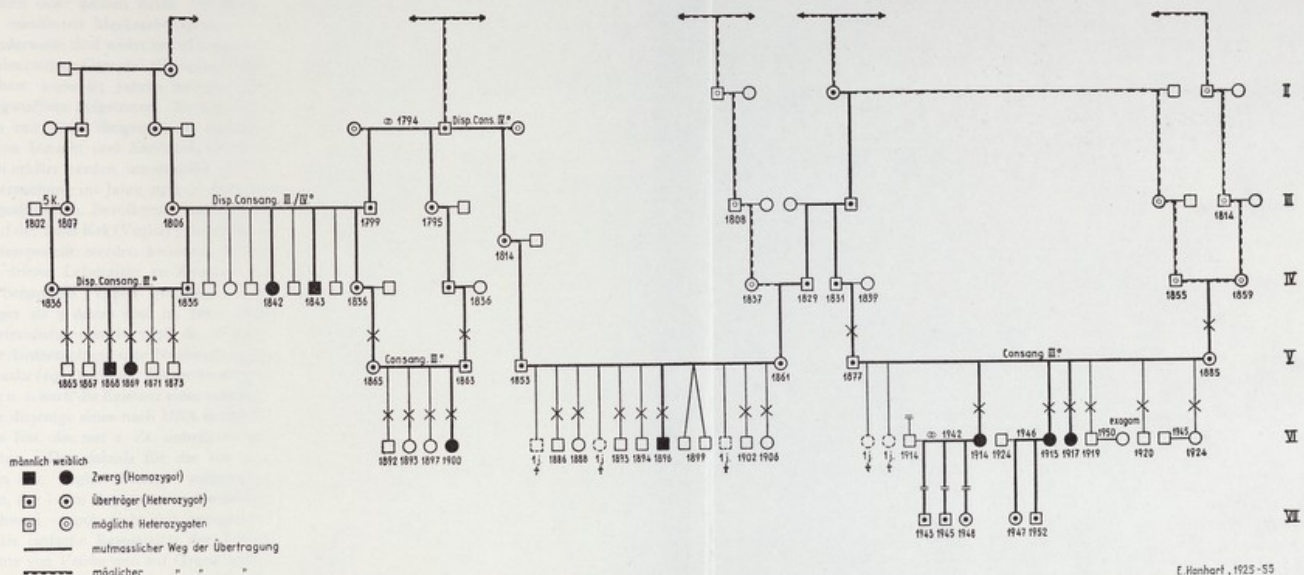


Fig. 2 - Sippe mit rezessivem Zwergwuchs (Hanhart) aus einer Appenzeller-Enklave, aufgestellt 1923 und vervollständigt 1955

trägers bewirken. Dadurch, dass sich die Nachkommen einer solchen Person miteinander verbinden, was legitim frühestens in der dritten Nachkommenreihe, meist jedoch noch erheblich später eintritt, kommt es dann gewöhnlich innerhalb einer oder zweier Generationen zu dem von Fleischer als « explosiv » bezeichneten Herausmenden einer ganzen Reihe von *Homozygoten* dh. manifesten Merkmalsträgern.

Auffallenderweise sind weder in Oberegg noch in dem bündnerischen Grenztal Samnaun in den letzten 38 bzw. sogar 63 Jahren weitere Fälle dieses Zwergwuchses aufgetreten. Es kann dies kaum allein mit dem übrigens nur mässigen Rückgang von Inzucht und Kinderreichtum an diesen Orten erklärt werden, um so mehr, als seit meiner Untersuchung im Jahre 1924 in der eher weniger ingezüchteten Bevölkerung der Landschaft Ba. auf der Insel Krk (Veglia) 5 neue Merkmalsträger festgestellt werden konnten, die im zweiten bis dritten Lebensjahr zu Zwergen des nach mir benannten Typus geworden sind. Nicht weniger als 3 davon sind im Jahre 1930 geboren. Erfreulicherweise ist 1938, dh. 16 Jahre nach meiner Untersuchung eine Neubearbeitung durch V. Voiska (1941) erfolgt. Dieser kroatische Autor stellte u. a. auch die Existenz eines verschollenen, sowie diejenige eines nach USA emigrierten Zwerges fest, die mir s. Zt. unbekannt geblieben waren. Der damals für die von mir untersuchten 10 Veglia-Zwerge aufgestellte Stammbaum, der — im Gegensatz zu den beiden aus der Schweiz — noch nicht mit genügender Sicherheit die einfache Rezessivität der Anlage bewies, konnte von Voiska nun auf Grund seiner Ausdehnung der Genealogie auf 18 Zwerge derart ergänzt werden, dass an dem *monohybrid-rezessiven* Erbgang kein Zweifel mehr aufkommen dürfte. Zwar gelang es auch Voiska nicht, die gemeinsame Abstammung aller dieser Zwerge nachzuweisen, doch konnte er sie immerhin in zwei zusammenhängende Sippentafeln zusammenfassen; die übrigen, von ihm wegen der Namensgleichheit gemutmassten genealogischen Zusammenhänge müssen allerdings mit grösster Vorsicht gewertet werden. In Fig. 3 habe ich diese beiden Tafeln Voiska's nach meiner bewährten, übersichtlichen Darstellungsmethode umgezeichnet.

Die nunmehr auch auf der Insel Krk (Veglia)

geklärte Aetiologie des *Hanhart'schen* Zwergwuchses ist um so wichtiger, als es mir 1924 gleicherweise unmöglich war, bei den, obgleich fraglos *einfach-rezessiv* vererbten 20 Fällen von *universellem Albinismus* (Frequenz 1 : 1000!) eine erheblich erhöhte elterliche Konsanguinität, geschweige denn deren Abstammung von gemeinsamen Ahnen festzustellen. Wahrscheinlich wäre dies auch heute eher möglich als damals.

Das Beispiel der Veglia-Zwerge zeigt, wie lohnend es schon nach verhältnismässig kurzer Zeit sein kann, einen Herd mit einer seltenen rezessiven Mutante nach neuen Manifestationen abzusuchen.

Wenn bei der ebenfalls 100% ig penetranten *rezessiven Taubheit* (sog. sporadische Taubstummheit) sich nicht ganz selten einzelne Eltern und Kinder als gleichartig befallen erwiesen, so rührt dies in erster Linie von der allgemein viel grösseren Häufigkeit dieses Erbübels her, sowie von der im übrigen normalen Konstitution der meisten Erbtaubstummen. Auch hier ist nicht etwa ein Umschlagen von Rezessivität in echte Dominanz in Betracht zu ziehen, vielmehr die *Verbindung* von *Homozygoten* mit entsprechend *Heterozygoten*. Tatsächlich konnten in dem wohl grössten Herde von otologisch bestätigter, *rezessiver Taubheit*, nämlich dem Walliser Orte A. mit 50 lebenden Taubstummen dieser Art, die dort vorgekommenen 4 Fälle von *rezessiver Taubheit* bei Mutter und je einem Kind durch die *nahe Blutsverwandtschaft* mit dem normalsinnigen Partner auf derartige Verbindungen bezogen werden. Auf eines dieser Vorkommnisse werden wir weiter unten bei der Besprechung der von uns beobachteten Inzeste näher eingehen.

Unser vor allem bezüglich diagnostisch gesicherter *rezessiver Taubheit* (258 Fälle), aber auch hinsichtlich der *Friedreich'schen Ataxie* (102 Fälle), des *universellen Albinismus* (124 Fälle) sowie des *Hanhart'schen Zwergwuchses* (34 Fälle) einzigartiges Beobachtungsgut fordert heute geradezu dazu auf, sämtliche einschlägigen Geschwisterschaften, worunter sich bemerkenswert viele kinderreiche befinden, auf das Verhältnis von merkmalsfreien zu behafteten Geschwistern zu untersuchen.

Die Ergebnisse finden sich auf folgender, nach Art von Curt Stern (1949) aufgestellter Tabelle:

Tab. 1

Geschw. schaft. total	Merkmal	Geschwisterschaften mit						
		2	3	4	5	6	7	8
		Kindern						
		D : d	D : d	D : d	D : d	D : d	D : d	D : d
55	Albinismus universalis	1 : 1	0,95 : 1	1 : 1	1,5 : 1	1,4 : 1	1,8 : 1	3,7 : 1
18	Hanhart'scher Zwergwuchs	0,33 : 1	2 : 1	0,8 : 1	4 : 1	1,4 : 1	—	2,42 : 1
53	Friedreich'sche Ataxie	0,5 : 1	1,1 : 1	1,18 : 1	1,5 : 1	1,5 : 1	1,5 : 1	3,5 : 1
150	Taubstummheit	0,66 : 1	1,5 : 1	1,6 : 1	1,5 : 1	2,6 : 1	2,6 : 1	3,47 : 1

Aus unserer Tab. 1, die 276 Geschwisterschaften mit den 4 einfach-rezessiven Hauptmerkmalen: *Albinismus universalis*, *Hanhart'scher Zwergwuchs*, *Friedreich'sche Ataxie* und *Taubstummheit* umfasst, geht hervor, dass in den Familien mit nur 2-4 Kindern die Zahl der merkmalsfreien hinter der der befallenen Geschwister wesentlich zurückbleibt. Am meisten bei den Zweikinderfamilien. Bei den Familien mit 8 und mehr Kindern dagegen findet sich ein leichter Ueberschuss an gesunden Geschwistern, wie er schon von Just (1930) und C. Stern (1949). an dem erheblich kleineren Material von Fraser Roberts (1940) beim *Albinismus* und von Cockayne (cit. n. Stern) bei einer leichteren Form von Ichthyosis (*Erythrodermia ichthyosiformis*) als allgemeines statistisches Phänomen herausgefunden wurde. Bemerkenswert ist, dass selbst die relativ grösseren Geschwisterschaften mit 5-7 Kindern fast durchwegs weit vom erwarteten Verhältnis 3 : 1 abweichen, am wenigsten bei der rezessiven Taubheit, von der nicht weniger als 150 otologisch durchuntersuchte Geschwisterschaften ausgezählt werden konnten.

Das in Anbetracht der Erfassung sämtlicher Fälle in den einzelnen Herden und ihrer Umgebung mit der *Weinberg'schen Geschwistermethode* auszuwertende Beobachtungsgut ergab für unsere 4 Merkmale mit N Geschwisterschaften folgende Werte für d:

Albinismus universalis

$$(N = 55) 0,2875 \pm 0,0334$$

Hanhart'scher Zwergwuchs

$$(N = 18) 0,2740 \pm 0,0637$$

Friedreich'sche Ataxie

$$(N = 53) 0,2923 \pm 0,0365$$

Rezessive Taubstummheit

$$(N = 150) 0,2535 \pm 0,0031^1$$

Aus dieser Aufstellung zeigt sich, dass die Abweichungen von den zu erwartenden 25% für d im Rahmen des Zufalls bleiben und dass die Annäherung an den theoretischen Wert bei dem weitaus grössten Beobachtungsgut mit nicht weniger als 150 Geschwisterschaften mit rezessiver Taubstummheit eine so gut wie vollständige ist.

In meiner Uebersicht über die Erbkrankheiten und Missbildungen in der Schweiz habe ich schon 1944 betont, dass *Inzeste* mit Folgen viel häufiger sind, als gewöhnlich angenommen wird und oft nicht gerichtsnotorisch werden. Dasselbe scheint in einzelnen Landgebieten Schwedens der Fall zu sein. Es lag nahe, diese Tatsache als neue wichtige Methode für die menschliche Erbforschung auszuwerten; dabei muss natürlich dem Umstande Rechnung getragen werden, dass die Bevölkerungsteile, in denen Blutschande getrieben wird, entschieden eine negative Auslese auf geistige und damit öfters auch körperliche Minderwertigkeit darstellen. Meine möglichst, aber selbstverständlich keineswegs auslesefreie Erforschung der hierzulande geborenen *Inzestkinder* ergab zumeist deren Befallensein mit irgendeiner rezessiven Erbkrankheit und zwar erwartungsgemäss gelegentlich mit derjenigen, die in der betreffenden Gegend besonders verbreitet befunden war. Häufig war das festgestellte Merkmal noch durch einen davon unabhängigen,

¹ Die Berechnungen in dieser Arbeit verdanke ich Herrn A. Kälin, dipl. Math. ETH Zürich, bestens.

mehr oder weniger hochgradigen Schwachsinn kompliziert. Nicht selten handelt es sich jedoch um das isolierte Bestehen eines umschriebenen, gewöhnlich nicht mit Schwachsinn verbundenen Erbmerkmals. Mehrfach erwiesen sich Kinder aus Inzesten, selbst solchen zwischen Vater und Tochter, wenigstens noch im Schulalter, als unauffällig. Offenbar liegt bei den Partnern solcher Verbindungen nicht immer eine ganze Reihe heterozygoter Krankheitsanlagen vor, wie dies Muller (1950) für jeden Menschen anzunehmen geneigt war.

Nach Muller würde wenigstens einer unter 10 Gameten eine neue Mutation enthalten, sodass Reed (1954) allgemein sehr oft mit einer mehrfachen Heterozygotie für rezessive Erbkrankheiten und Defekte beim Menschen rechnet. Manche davon werden allerdings unerkannt bleiben, weil sie schon früh in utero als Letalfaktoren wirken.

Wie wenig unschädlich eine noch viel *nähere Konsanguinität* selbst beim Menschen gelegentlich sein kann, zeigt folgende seltene Beobachtung eines Doppelinzestes (Fig. 4).

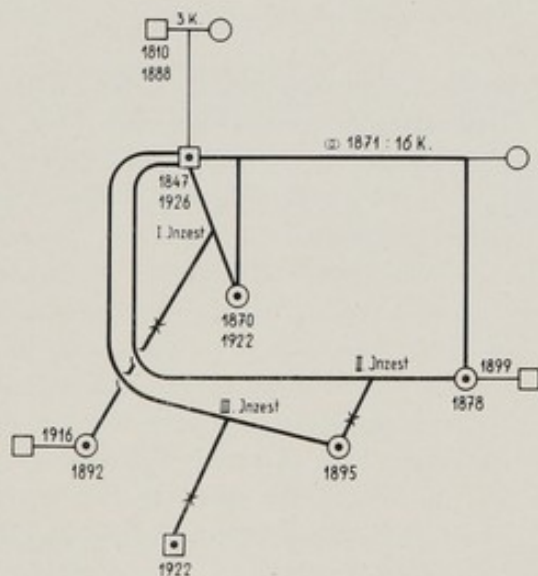


Fig. 4 - Inzest eines körperlich und geistig sonst unauffälligen Mannes mit seinen 2 Töchtern sowie einer daraus hervorgehenden Tochter bzw. Enkelin, aus welcher letzterer Verbindung ein nur relativ wenig defekter Sohn und zugleich Urenkel entstammt.

Hier erzeugte ein überaus robuster Handwerker zunächst 16 Kinder mit seiner Ehefrau und darauf mit seinen 2 körperlich und geistig unauffälligen Töchtern je wieder eine Tochter

und schliesslich mit der zweiten Enkelin und gleichzeitigen Tochter (geb. 1895) einen 1922 geborenen Sohn, der zugleich sein Urenkel ist. Dieser normal gebaute junge Mann, der damals als Ausläufer sein Brot verdiente, erwies sich im Alter von 19 Jahren als bloss leicht schwachsinnig sowie erheblich schwachsichtig, infolge einer *juvenilen Displasie der Macula retinae* und eines *myopischen Astigmatismus*. Dass diese beiden Augenerkrankungen auf rezessive Gene zurückgeführt werden können, ist nach Prof. A. Franceschetti (Direktor der Universitäts-Augenklinik Genf), der den Patienten untersuchte und mich auf diesen seltenen Fall von *Doppelinzest* aufmerksam machte, nicht zu bezweifeln.

Wenn neuerdings Reed hervorhebt, dass besonders eine systematische Untersuchung der Kinder aus *Inzesten zwischen Vater und Tochter* Einblicke in den Grad der durchschnittlichen Belastung mit *heterozygoten, rezessiven Erbanlagen* eröffnet, so schätzt er den negativen Auslesecharakter und die glücklicherweise doch relativ geringe Häufigkeit dieser Kinder viel zu wenig hoch ein.

Wohl trifft es zu, dass ein Homozygotwerden heterozygoter Erbanlagen schon bei 1/8 der Kinder aus solchen Verbindungen zu erwarten ist, dagegen bloss bei 1/16 der Kinder aus den, meiner Erfahrung nach wesentlich häufigeren Geschwisterinzesten.

Wiederholt habe ich darauf hingewiesen, dass die planmässige Auswertung der in einer Population vorgekommenen Inzeste auch zur Entdeckung bisher noch unbekannter einfach-rezessiver Erbmerkmale des Menschen führen wird, von denen bis heute noch lange nicht alle bekannt sein dürften. Als ein solch neues, *monohybrid-rezessives* Erbmerkmal hat sehr wahrscheinlich eine bestimmte schwere Form von *universellem Infantismus* zu gelten. In der von Hanhart (1949) beschriebenen Sippe liess sich bei der ausgesprochenen *infantilen, kleinwüchsigen* und *debilen* Probandin u. a. auch bioptisch ein Defekt des Uterus sowie das fast völlige Fehlen der Ovarien feststellen. Die betreffende Sippentafel ist in Fig. 5 deshalb nochmals wiedergegeben, weil sich seither bei der Probandin nach Mitteilung der Psychiatrischen Universitäts-Klinik Zürich (Direktor: Prof. M. Bleuler) eine ausgesprochene *Schizophrenie* entwickelt hat. Wir haben es jetzt also

in diesem Stammbaum mit dem Auftreten von *Schizophrenie* bei *Großmutter*, *Mutter* und *Tochter* in direkter Linie zu tun, was jedoch keineswegs etwa im Sinne echter Dominanz aus-

infantile Probandin durch einen körperlich und seelisch gleichfalls sehr deutlich *infantilen Grossonkel* (vgl. die in meiner Originalarb. dargestellte Abb.) belastet ist. Der aetiologisch

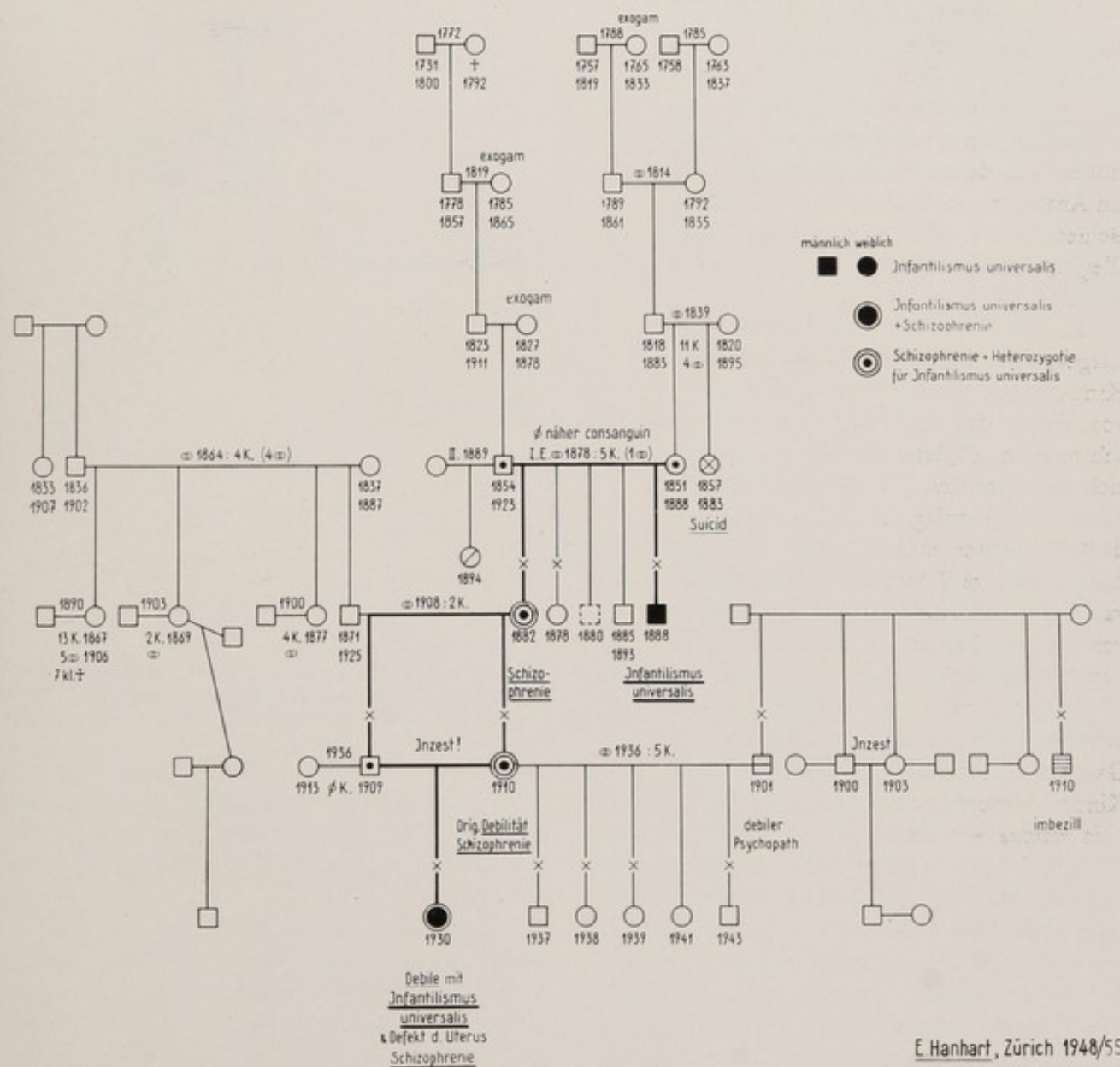
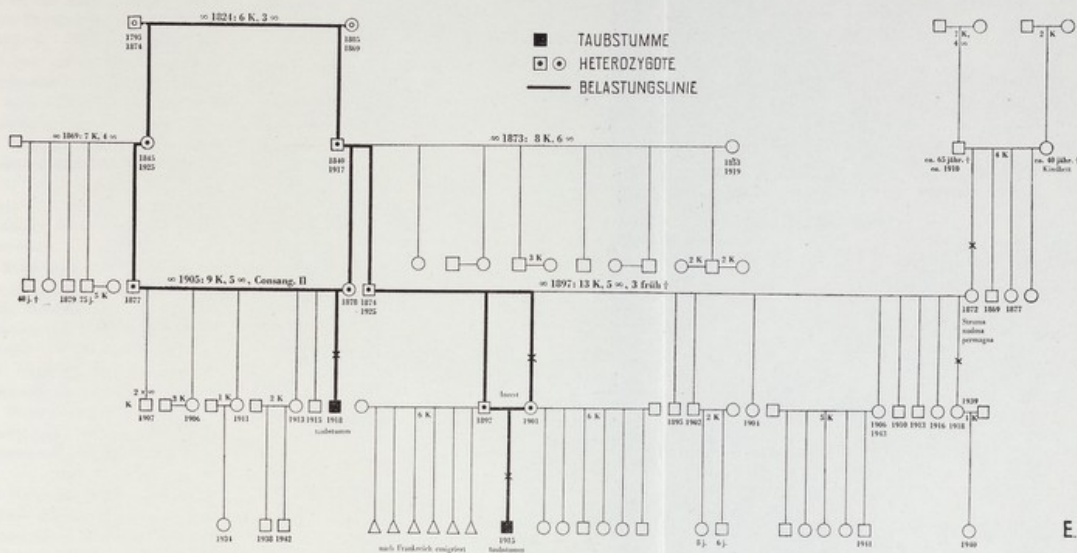


Fig. 5 - Bauernsippe mit Manifestation eines offenbar einfach-rezessiven *Infantilismus universalis* aus *Geschwisterinze* sowie, damit zusammenhängend mit, *Schizophrenie* in 3 aufeinanderfolgenden Generationen

gelegt werden darf, sondern sich ohne weiteres aus Verbindungen von Homozygoten und Heterozygoten nach der Formel $RR \times DR = 2RR + 2DR$ erklärt. Die Manifestation der *Schizophrenie* mag in dieser Sippe durch des *Gen* für *universellen Infantilismus* gefördert worden sein. Am einfach-rezessiven Erbgang des letzteren Merkmals ist um so weniger zu zweifeln, als unsere universell

bisher so wenig geklärte und rein auf Umweltmomente bezogene *Infantilismus universalis* kann also auch einzig auf einem mutierten Erbfaktor beruhen.

In der nächsten Sippentafel (Fig. 6) mit ebenfalls einem *Vater-Tochterinze* und *Schizophrenie* bei *Großmutter*, *Tochter* und *Enkelin* kann ein dominanter Erbgang dieser Psychose noch



E. HANHART 1943

Fig. 7 - Einfach-rezessive (sog. sporadische) Taubstummheit aus je einer Geschwisterkinderreihe und einem Geschwisterinzent

taub, während seine mutmasslich heterozygote Schwester einen gänzlich normalen Hörbefund aufweist.

Lt. Eintragung im Zivilstandsregister der Gemeinde wäre der Vater dieses Zwillingspäarchens ein bestimmter Taubstummer, der durch mehrere gleichartig behaftete Geschwister und weitere Verwandte belastet ist und nebst 5 andern Männern zeitweise intime Beziehungen zu der Mutter der Zwillinge unterhielt. Das Freibleiben des einen Zwilling schliesst jedoch die Vaterschaft eines rezessiv Taubstummen von vornherein aus, es sei denn, man hätte Anhaltspunkte für eine verschiedene Vaterschaft dieser Zwillinge, was nicht der Fall ist. Tatsächlich haben sich, abgesehen von den daktyloskopischen Befunden im Laufe der Jahre so viele Indizien für diesen Vater - Tochterinzeest - der übrigens auch durch die Blutgruppenbefunde nicht widerlegt wird - ergeben, dass daran nicht zu zweifeln ist.

Noch grössere Bedeutung als für die in ihrem Erbgang bereits so weitgehend geklärte rezessive Taubheit dürfte die Beobachtung von Inzeesten für den unkomplizierten sowie den komplizierten Schwachsinn gewinnen. Wohl lassen sich verhältnismässig viele schwerste Formen von unkompliziertem Schwachsinn auf reine Umweltschäden beziehen. Dass dem nicht immer so ist, beweist meine Beobachtung eines Inzeestes zwischen zwei eher überdurchschnittlich intelligenten Geschwistern — beide besuchten mit gutem Erfolg die Sekundarschule — in einer Zürcher Bauernfamilie, die durch einen geh- und sprechunfähigen Idioten (Muttersbruder) und eine eben noch sprechfähige idiotische Tochter sowie einen imbezillen Sohn belastet ist. Die aus diesem Geschwisterinzeest hervorgegangene Tochter ist zwar gehfähig, aber ebenfalls schwer idiotisch und ausserdem taubstumm. Woher eine Anlage zu erblicher Taubheit in diese Familie hineingeriet, konnte ich leider nicht ermitteln. Als alleinige Folge der Oligophrenie kann sie kaum aufgefasst werden, da die 3 andern Träger dieses Merkmals keine Hörstörungen erkennen lassen. Möglicherweise hat dieser Geschwisterinzeest zum Herausmendeln zweier voneinander unabhängiger einfach-rezessiver Mutationen bei der 1931 geborenen Probandin geführt (Fig. 8).

Wie schon in vorläufigen Mitteilungen bekannt gegeben (Hanhart 1944-1949) ist die sonst

zweifelloos oft auch auf Umweltschäden beruhende Mikrocephalie in der Schweiz ein relativ häufiger, einfach-rezessiver Erbschaden, der vor allem im Safiental (Graubünden), ferner im westlichen Napfgebiet (Bern) sippenmässig gehäuft vorkommt.

Wie Fig. 9 zeigt, ist ein typischer Fall von Mikrocephalie in einer Bündern Vagantenfamilie aus einem Vater-Tochterinzeest entstanden.

Es steht zu erwarten, dass die sich ebenfalls einfach-rezessiv vererbende Oligophrenia phenylpyruvica gelegentlich durch einen Inzeest zum Vorschein gebracht wird. Diese mehr oder weniger hochgradige, mit einer charakteristischen Stoffwechselstörung verbundene Sonderform des Schwachsinn ist nunmehr in der Schweiz lange nicht so selten wie dies Brugger (1942-1943) auf Grund seiner umfangreichen, aber fast gänzlich negativen Erhebungen annehmen musste. Sie wurde vor allem von G. Fanconi (Direktor der Universitäts-Kinderklinik Zürich) mehrfach festgestellt und von Hanhart (1953) ungefähr in der von Jervis (1938) für USA angenommenen Frequenz von 1 : 50.000 vorgefunden.

Nicht unerwähnt bleibe, dass ich bei meiner systematischen Suche nach Inzeestkindern niemals eines mit Mongolismus angetroffen habe. Damit stimmt überein, dass in meiner gegen 1000 mongolide Schwachsinnige umfassenden Sammelforschung nur ganz ausnahmsweise ein Mongoloider mit näher blutsverwandten Eltern figuriert. Ein rezessiver Erbgang, wie er für diese multiple Abartung von gewisser Seite angenommen wurde, kommt deshalb nicht in Betracht, dagegen viel eher die unregelmässige Dominanz eines obligaten, aber von Umweltbedingungen stark abhängigen Erbfaktors.

Damit sind wir zu den dominanten Merkmalen aus der Erbpathologie gelangt, von denen die folgenden vom Verf. in der Schweiz bearbeitet wurden:

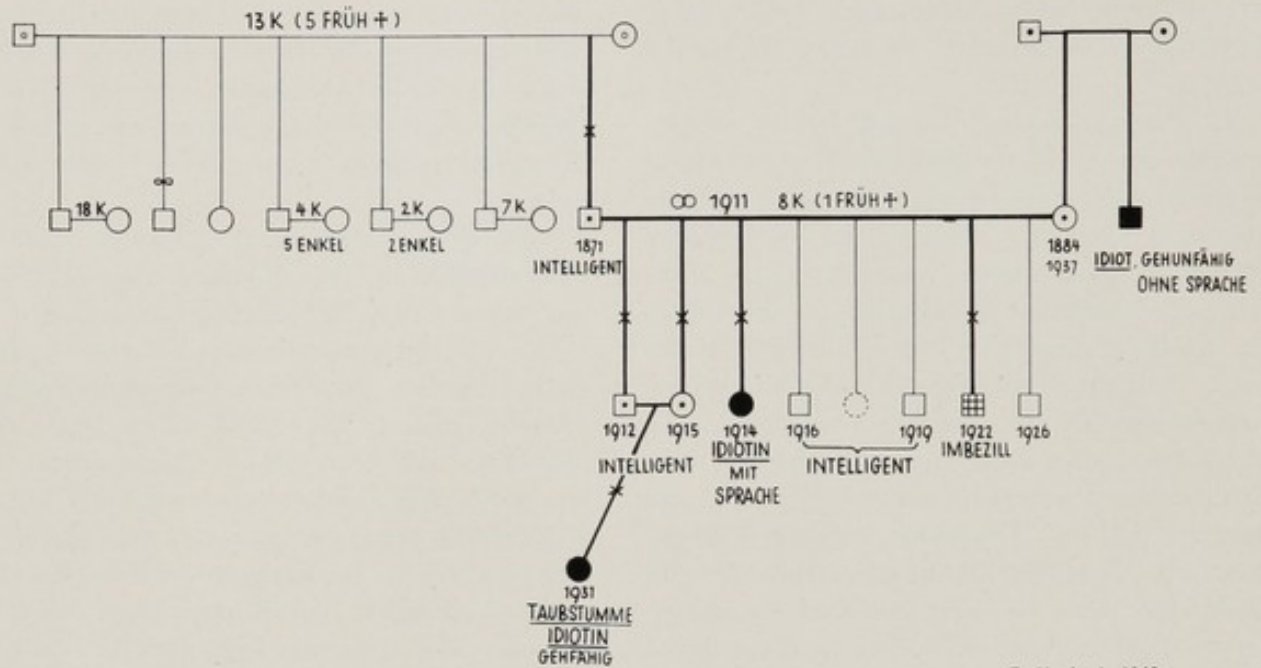
Albinismus partialis (weisse Haarlocke \pm Scheckung): 1 grosse Sippe

Retinoblastom (Gliom): 1 Familie

Mikrotia simplex: 2 grosse Sippen aus Graubünden

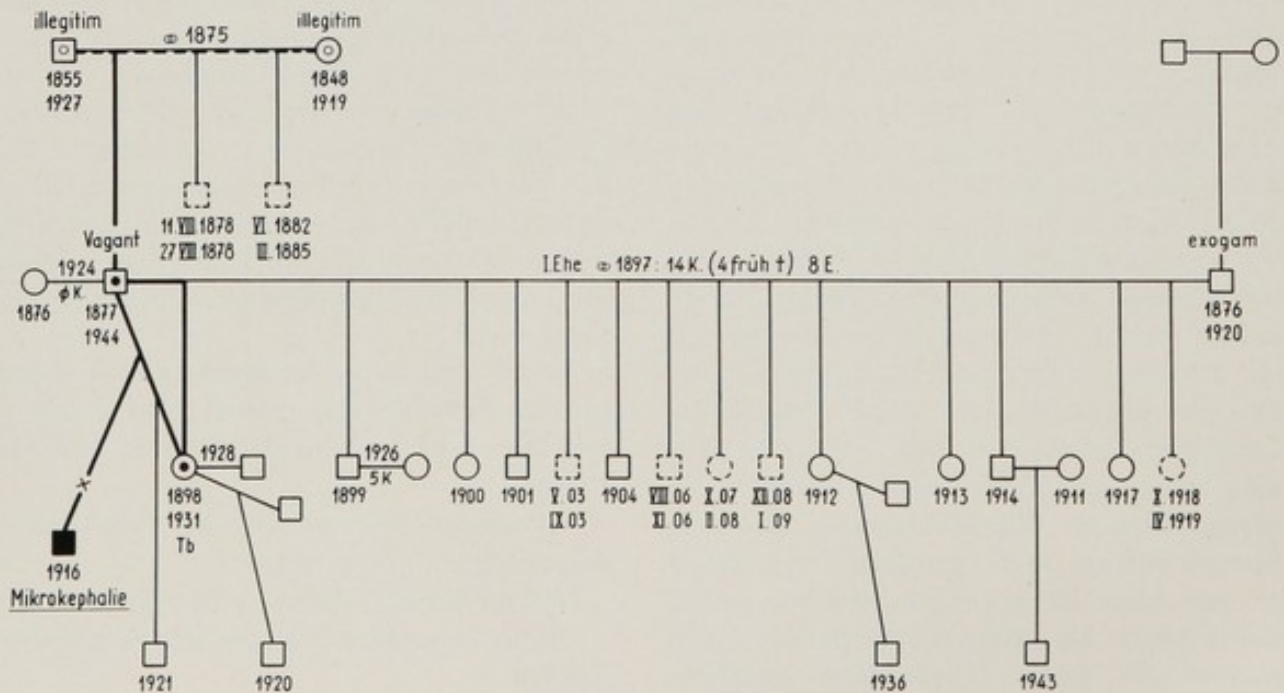
Defekt der lateralen Inzisivi: 2 grosse Sippen aus den Kantonen Schwyz und Uri

Lingua plicata (scrotalis): mehrere Sippen, zT. mit konkordanten eineiigen Zwillingen



E. Hanhart, 1943

Fig. 8 - Taubstumme Idiotin aus Inzest intelligenter, aber mit Schwachsinn belasteter Geschwister



E. Hanhart, 1945

Fig. 9 - Mikrocephaler Idiot aus Verbindung zwischen relativ normalem Vater und seiner Tochter

Lippen-Kiefer-Gaumenspalten: ca. 1000 Fälle in zahlreichen Sippen

Gaumenspalten solitär: einige Sippen

Dysostosis cleido-cranialis: 2 Familien, wovon eine deutsche

Dysostosis cranio-facialis (Crouzon): je 1 Familie aus dem Veltlin und aus der Valle d'Intelvi

Multiple kartilaginäre Exostosen: 2 Sippen

Luxatio congenita: 3 Sippen

Symmetrische Brachyphalangie der Zeigefinger, im Gegensatz zur Sippe von Mohr & Wriedt stets schon ohne Röntgenbilder erkennbar: 1 Sippe aus dem Wallis

Polydaktylie: zahlreiche Familien besonders aus dem Tessin

Syndaktylie: mehrere Familien

Ektrodaktylie: mehrere Familien

Klinodaktylie des V. oder des II.-V. Fingers: mehrere, bzw. 1 Familie

Trommelschlegelfinger ohne Lungenveränderung: 1 Familie aus Graubünden

Dupuytren'sche Kontraktur der *Palmaraponeurose*: 1 Familie aus dem Wallis

Vierfingerfurche: mehrere Familien, zT. mit konkordanten eineiigen Zwillingen.

Psoriasis: mehrere Familien aus dem Bergell

Keratosis palmoplantaris simplex: zwei Familien

Keratosis palmoplantaris mit *multiplen Lipomen*: 1 Sippe aus Deutschland

Osteopsathyrosis, unkompliziert: 1 Familie aus dem Kanton Schaffhausen

Chondrodysplasie: ca. 20 solitäre und bloss ein familiärer Fall

Pelger-Anomalie der *Leukocyten*: 4 Sippen, 2 aus Graubünden

Haemolytische Anaemie (Acholuric jaundice): 2 Sippen

multiple Teleangiectasia (Osler): 3 Sippen

Diabetes insipidus: 2 Familien, wovon eine deutschen Ursprungs

Chorea Huntington: 2 Sippen, wovon eine aus dem Bergell stammend und eine aus d. Kt. Bern

Paralysis agitans: 1 Sippe

spastische Spinalparalyse: 2 Sippen, 1 aus dem Kanton Solothurn

Sclerosis multiplex: mehrere Sippen mit Familiarität und gehäuften Status dysraphicus.

Als auffälligste Erscheinung bei allen diesen mehr oder weniger vollständig *dominanten* Merkmalen ergab sich, dass so gut wie alle ihren mu-

tativen Ursprung in kleinen Bauerngemeinden lokalisieren liessen und zwar oft in den gleichen Isolaten, in denen sich die oben besprochenen *rezessiven* Erbkrankheiten und Missbildungen fanden. Dasselbe Verhalten ist auch dem Schweizer Psychiater und Erbforscher A. Zolliker aufgefallen, namentlich hinsichtlich der mutmasslichen Entstehungsorte der *Huntington'schen Chorea*, ferner auch dem deutschen Neurologen P. E. Becker inbezug auf das Vorkommen von *Dystrophia musculorum progressiva* in Baden, sowie den Schweizer Ophthalmologen und Humangenetikern A. Franceschetti und D. Klein, vor allem bei ihrer ausgedehnten Sammelforschung über die *Dystrophia myotonica* (Steinert). Auch die in der Schweiz verhältnismässig wenig zahlreichen *X-chromosomalen Erbleiden*, in erster Linie die *Haemophilie*, fanden sich grossenteils in ausgesprochenen *Isolaten* (Tenna-Safien, Soglio), des weitern der von Hanhart (1953) beschriebene *inkomplett dominante X-chromosomale Nystagmus* in einem ehemals sehr abgeschlossenen Inzuchtgebiet (Landschaft Davos).

Wenn man bedenkt, dass von den 4,8 Mill. Einwohnern der Schweiz nicht weniger als 2/3 in Ortschaften über 10.000 Einwohner leben und dass die Bevölkerung der eigentlichen Inzuchtgebiete bloss einige Prozent des ganzen Landes ausmachen, so spricht die Tatsache des Ursprungs der grossen Mehrzahl der hiesigen Mutationen in Isolaten mit grosser Wahrscheinlichkeit für einen Zusammenhang mit der Jahrhunderte alten Inzucht in diesen Populationen.

Anlässlich des IX. Internationalen Kongresses für Genetik in Bellagio hat Verf. ausserdem auf folgende Punkte aufmerksam gemacht:

1. die auffällige Häufung voneinander *pathogenetisch* völlig *unabhängiger* seltener *rezessiver Erbmerkmale* wie zB. der *Tay-Sachs'schen amaurotischen Idiotie* und der *myoclonischen Epilepsie* oder des *Albinismus universalis* und der *einfachrezessiven Osteopsathyrosis* in einzelnen Isolaten.

2. die scheinbar unerklärliche mehrfache Vergesellschaftung zweier genetisch sicher nicht miteinander zusammenhängenden Erbkrankheiten wie *Achromatopsie* und *Chondrodysplasie* einerseits und *Mikrocephalie* und *Haemophilie* andererseits in einzelnen weit voneinander entfernten Gemeinden. Ein zufälliges Zusammentreffen dieser Erbmerkmale kann als ausgeschlossen gelten, da

der konsultierte Zürcher Mathematiker und Statistiker Prof. Dr. Hch. Jecklin für die erstere Kombination eine durchschnittliche Wahrscheinlichkeit von $1:25 \times 10^6$ und für die letztere bloss eine solche von $1:625 \times 10^6$ und in einer Gemeinde gar nur von $3 \times 10^8 \times 2,5 \times 10^9$ berechnete.

Schon Adametz und später Erwin Bauer haben eine *Erhöhung der Mutationsraten in Inzuchtpopulationen* für möglich gehalten. Heute wissen wir, dass das durch Anhäufungen *mutagener Erbfaktoren* der Fall sein könnte. Nicht unerwähnt bleibe, dass in einem vom Verf. (1921) in Zusammenarbeit mit dem Otologen M. Bigler (1925) sowie H. Brenk (1931) sehr eingehend studierten Obwaldner Isolat neben *Schizophrenie* und *Schwachsinn* zunächst nur eine grössere Sippe mit *rezessiver Taubheit* gefunden wurde und dass dann 10 Jahre später in der gleichen Gemeinde eine Familie mit erst neuerdings manifest gewordenen Fällen von *Friedreich'scher Ataxie* die seinerzeitige Bestandesaufnahme ergänzte.

Sehr viel häufiger jedoch hat die Nachuntersuchung in den s. Zt. bearbeiteten Schweizer Isolaten mit Häufung einer oder mehrerer Erbkrankheiten einen starken *Rückgang* oder gar das völlige *Fehlen* neuer Manifestationen ergeben, ohne dass sich die dort herrschende Endogamie immer so wesentlich verringert hätte oder eine so erhebliche Exogamie eingetreten wäre, um ein weiteres Auftreten von Homozygoten unwahrscheinlich zu machen. Ob hier mit einer auch für menschliche Verhältnisse in Betracht gezogenen *Rückmutation labiler Gene* zur Norm gerechnet werden darf, steht dahin. Näher liegt m. E. die Annahme, dass gewisse *manifestationsfördernde Nebeneffekte* in den betreffenden Isolaten ausgefallen sind oder aber *manifestationshemmende Modifikatoren* durch die Einheirat ortsfremder Stämme angereichert wurden.

Auf jeden Fall sind eine ganze Reihe früher erbpathologisch genau durchforschter Inzuchtbevölkerungen, denen man vor 30 Jahren wegen der damaligen Häufung von Erbkrankheiten und Missbildungen eine recht bedenkliche Prognose zu stellen geneigt war, schon im Verlauf einer Generation ohne jegliche einschneidende erbhygienische Massnahmen, rein durch das Ueberwuchern der gesunden Stämme über die belasteten, überraschend saniert worden.

Zusammenfassung

Ueberblick über die wichtigsten Ergebnisse der vom Verf. in den letzten 33 Jahren betriebenen Erforschung der Isolate der Schweiz und einiger Nachbargebiete.

Neudarstellung jener Sippen, deren Nachprüfung genetisch bedeutsame Ergänzungen lieferte. Nachweis, dass die für das *Herausfinden* entscheidenden *elterlichen Blutsverwandtschaften* sehr oft erst *entferntere* Grade, dh. den IV.-VII. kanonischen Konsanguinitätsgrad betreffen und dass Vetternehen, namentlich I. Grades dh. der II. kanonische Grad dabei eine verhältnismässig geringe Rolle spielen.

Aufstellung des Verhältnisses von *merkmalsfreien* zu *behafteten Geschwistern* für folgende 100%ig *penetrante, einfach-rezessive* Erbkrankheiten, ohne «*Interessantheitsauslese*» und unter Ausschaltung aller das kritische Erkrankungsalter nicht erreichenden Geschwister:

Albinismus universalis (55 Geschwisterschaften)

Hanhart'scher Zwergwuchs (18 Geschwisterschaften)

Friedreich'sche Ataxie (53 Geschwisterschaften)

Taubstummheit (150 Geschwisterschaften).

Nachweis, dass in Geschwisterschaften bis und mit 4 Kindern das Verhältnis von merkmalsfreien zu behafteten, dh. homozygoten Geschwistern sehr erheblich von 3 : 1 abweicht und dass namentlich in den Zweikinderehen die Zahl der merkmalsfreien Geschwister geringer ist, als die der befallenen. Umgekehrt überwiegen in den Geschwisterschaften von 8 und mehr Kindern die gesunden leicht, wie es von G. Just (1930) und C. Stern (1949) an dem erheblich kleineren Material von Fraser Roberts beim Albinismus und von Cockayne bei einer leichteren Form von *Ichthyosis* (Erythrodermia ichthyosiformis) festgestellt wurde.

Die *Weinberg'sche Geschwistermethode* ergab für obige 4 Merkmale mit insgesamt 276 Geschwisterschaften signifikante Werte nach Massgabe des Umfanges des verarbeiteten Beobachtungsgutes.

Feststellung, dass *Inzeste* mit Folgen, namentlich solche zwischen *Geschwistern*, über Erwarten häufig sind und dass daraus hie und da

keine schweren rezessiven Erbschäden entstehen, sogar im Falle eines *Doppelinzestes*. Massgebend für die Art der herausmendelnden Merkmale ist die verschiedene *Genfrequenz* der betreffenden Mutationen in den einzelnen Gegenden. Manifestationen von mehr als einem rezessiven Merkmal aus einem Inzest sind nicht obligat. Es werden Beispiele für die Manifestation eines schweren *Infantilismus universalis*, ferner von *Schizophrenie*, schwerer *unkomplizierter Oligophrenie*, sowie von *Mikrocephalie*; *Dystrophia retinae*, *rezessiver Taubstummheit* und von *Diabetes mellitus* geschildert.

Ausser *unkompliziertem Schwachsinn* mendelt die *rezessive Taubheit* entsprechend ihrer allgemeinen Frequenz in der Schweiz am häufigsten aus Inzesten heraus. Diese beiden Merkmale können sich zusammen, aber auch einzeln manifestieren.

In Uebereinstimmung mit andern Schweizer Erbforschern wird festgestellt, dass nicht etwa nur *einfach-rezessive* sondern auch die meisten hierzulande vorhandenen *dominanten* sowie die *rezessiven* und *dominanten X - chromosomalen Erbkrankheiten* und *Missbildungen* in ihrem *Ursprung* auf *Isolate* zurückführen, was mit der Annahme einer Anhäufung *mutagener Erbfaktoren* in Inzuchtpopulationen erklärt werden könnte.

Als unerklärliche, jedoch statistisch gesi-

cherte Tatsache wird das *gleichzeitige Vorkommen* einzelner *autosomaler*, sowohl *rezessiver* wie *dominanter*, sowie *X - chromosomaler Erbmerkmale* in gewissen weit voneinander abliegenden Isolaten und zwar ohne irgend einen genealogischen Zusammenhang erwähnt, so zB. das Auftreten von *Achromatopsie* und von *Chondrodysplasie* in mehreren miteinander auf 5 Generationen hinaus nicht blutsverwandten Familien zweier kleiner Isolate, ferner das von *Mikrocephalie* und *Haemophilie* in ganz verschiedenen Familien zweier anderer Inzuchtpopulationen.

Das überraschendste Ergebnis unserer 33 jährigen Kontrolle der Schweizer Isolate ist die anscheinend nicht immer im Verhältnis zu dem Rückgang der Endogamie und der erfolgten Exogamie stehende Abnahme an neuen Manifestationen bestimmter, s. Zt. innerhalb ein bis zwei Generationen auffallend häufig herausmendelnder krankhafter Hauptgene. Es wird der Ausfall manifestationsfördernder Nebeneffekte sowie die Anreicherung an manifestationshemmenden Modifikatoren in Betracht gezogen. Die Verfolgung des Schicksals der einzelnen Inzuchtbevölkerungen im Längsschnitt grösserer Zeiträume und der Vergleich von späteren mit früheren Bestandsaufnahmen ist eine praktisch und theoretisch besonders dankbare Aufgabe der Populationsgenetik.

Literaturverzeichnis

- BELL, J. & CARMICHAEL, E. A.: On Hereditary Ataxia and Spastic Paraplegia. Treasury Human Inheritance IV, Part III, 1939.
- BERGMANN, E.: Studies in Heredo-ataxia. Uppsala läkareförenings förhandl. 26, 1921.
- BIGLER, M.: Beitrag zur Vererbung und Klinik der sporadischen Taubstummheit. Arch. Ohren-, Nasen- u. Kehlkopfheilkde. 120, 81, 1925.
- BRENK, H.: Ueber den Grad der Inzucht in einem innerschweizerischen Gebirgsdorf. Arch. Jul. Klaus-Stiftg. VI, H. 1, 1931.
- BROWN, S.: On Hereditary Ataxy with a series of twenty-one cases. Brain, 15, 1892.
- BRUGGER, C.: Ueber eine mit Stoffwechselstörung kombinierte Sonderform des erblichen Schwachsinnens. Arch. Jul. Klaus-Stiftg. XVII, H. 3/4, 469, 1942.
- Weitere Untersuchungen über die Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure bei Schwachsinnigen. Schweiz. Med. Wschr. 73, Nr. 32, 967, 1943.
- COCKAYNE: zit. n. C. Stern.
- CURSCHMANN, H.: Lehrb. d. Nervenkrankheiten, 1909.
- DAWIDENKOW, S. & ZOLOTOWA, N.: Ueber die hereditäre Ataxia. J. Psychol. u. Neur. 44, 1932.
- FRASER ROBERTS: zit. n. C. Stern, 1940.
- FREY, K.: Zwei Stammbäume von hereditärer Ataxie. Dtsch. Zschr. Nervenheilk. 44, 351, 1912.
- FREY, K. & KLEIN, D.: Die Friedreichsippe Glaser. Arch. Jul. Klaus-Stiftg. XIII, H. 4, 679, 1938.
- HANHART, E.: Beiträge zur Konstitutions- und Vererbungs-forschung anhand von Studien über hereditäre Ataxien. Schweiz. Med. Wschr. 6, 1923.
- Weitere Ergebnisse einer Sammelforschung über die Friedreichsche Krankheit (hereditäre Ataxie) in der Schweiz. Schweiz. Arch. Neurol. u. Psychiat. XIII, 1923.
- Ueber die Bedeutung der Erforschung von Inzuchtgebieten anhand von Ergebnissen bei Sippen mit hereditärer Ataxie, heredodegenerativem Zwergwuchs und sporadischer Taubstummheit. Schweiz. Med. Wschr. 50, 1924.
- Ueber heredodegenerativen Zwergwuchs mit Dystrophia adiposo genitalis. Arch. Jul. Klaus-Stiftg. I, H. 2, 181, 1925.
- Eine Sippe mit einfach-rezessiver Diplegia spastica infantilis (Little'scher Krankheit) aus einem Schweizer Inzuchtgebiet. Der Erbarzt, 11, 1936.

- Die sporadische Taubstummheit als Prototyp einer einfach-rezessiven Mutation. *Zschr. Mensch. Vererb. u. Konst. L.* 21, H. 5, 609, 1938.
- Atypische Retinitis pigmentosa infolge einer mindestens 350 Jahre zurückliegenden einfach-rezessiven Mutation. *Schweiz. Med. Wschr.* 44, 1939.
- Ergebnisse der Erforschung von Erbkrankheiten und Missbildungen in der Schweiz. *Arch. Jul. Klaus-Stiftg.* XVIII, H. 3/4, 1943.
- Zur Erbbiologie der hämorrhagischen Diathesen. *Arch. Jul. Klaus-Stiftg.* XIX, H. 3/4, 1944.
- Die infantile progressive spinale Muskelatrophie (Werdnig-Hoffmann) als einfach-rezessive, subletale Mutation auf Grund von 29 Fällen in 14 Sippen. *Helv. Paed. Acta* I, Fasc. 2, 1945.
- Zur Vererbung der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten beim Menschen. *Arch. Jul. Klaus-Stiftg.* XXI, H. 3/4, 1946.
- Ueber die Erbbedingtheit der Glykogenosen und deren Beziehungen zum Diabetes mellitus. *Schweiz. Med. Wschr.* 5, 1947.
- Neue Sonderformen von Keratosis palmo-plantaris, u. a. eine regelmässig-dominante mit systematisierten Lipomen, ferner 2 einfach-rezessive mit Schwachsinn und zT. mit Hornhautveränderungen. *Dermatologica*, Verlag S. Karger, 94, Nr. 5/6, 1947.
- Unregelmässige Dominanz des Syndroms von Laurence-Moon-Bardet-Biedl. *Arch. Jul. Klaus-Stiftg.* XXII, H. 3/4, 1947.
- Ueber die Genetik der einfach-rezessiven Formen der Marmorknochenkrankheit und zwei entsprechende Stammbäume aus der Schweiz. *Helv. Paed. Acta* 3, Fasc. 2, 1948.
- Ueber den Zusammenhang 30 neuer Beobachtungen von totaler Farbenblindheit (Achromatopsie) mit den 21 bisher publizierten Schweizer Fällen etc. *Arch. Jul. Klaus-Stiftg.* XXIII, H. 3/4, 1948.
- Nachweis einer einfach-dominanten, unkomplizierten sowie einer unregelmässig-dominanten mit Atresia auris, Palatoschisis und anderen Deformationen verbundenen Anlage zu Ohrmuschelverkümmern (Mikrotie). *Arch. Jul. Klaus-Stiftg.* XXIV, 1949.
- Zur Phänomenologie und Vererbung des universellen sowie des partiellen Infantismus. *Zschr. Mensch. Vererb. u. Konst. L.* 29, 1949.
- Ueber die Kombination von Peromelie mit Mikrogathie, ein neues Syndrom beim Menschen, entsprechend der Akroteriasis congenita von Wriedt & Mohr beim Rinde. *Arch. Jul. Klaus-Stiftg.* XXV, H. 3/4, 1950.
- Aspects théoriques et pratiques de la Génétique humaine avec un système des maladies et anomalies héréditaires de l'homme. *Congr. d'Anthrop. Différent.* Paris, 1952.
- Ueber eine neue Form von Osteospathyrosis congenita mit einfach-rezessivem, sowie 4 neue Sippen mit dominantem Erbgang und die Frage der Vererbung der sog. Osteogenesis imperfecta. *Arch. Jul. Klaus-Stiftg.* XXVI, H. 3/4, 1951.
- 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.
- Die erbliche Anlage zur Zuckerkrankheit. *Verhdlg. Dtsch. Ges. f. Verdauungs- u. Stoffwechselkr. Tag. i. Essen* 1952.
- Die Davoser Sippe mit 117 Fällen von inkomplett dominantem X-chromosomalem Nystagmus. *Arch. Jul. Klaus-Stiftg.* XXVIII, H. 1/4, 1953.
- Aspects génétiques des myopathies primitives, de l'atrophie spinale progressive infantile (Werdnig-Hoffmann) et de l'atrophie neurale (Charcot-Marie-Tooth). *Acta Neurolog. & Psych. Belgica*, 2, 91, 1954.
- Ueber 27 Sippen mit infantiler amaurotischer Idiotie (Tay-Sachs). *Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae* III, 331, 1954.
- Zwei extreme Varianten der Manifestationshäufigkeit von Anlagen zu Cheilopalatoschisis in je einer Familie bzw. Sippe. *Arch. Jul. Klaus-Stiftg.* XXIX, H. 3/4, 1954.
- Erstmaliger Hinweis auf das Vorkommen eines monohybrid-rezessiven Erbgangs bei Monilethrix. *Arch. Jul. Klaus-Stiftg.* XXX, H. 1/2, 1955.
- HANHART, E. & FRACCARO, M.: On the Incidence and the Frequency of Parental Consanguinity of Phenylketonuria in Switzerland, Italy and Germany. 9. Internat. Congress of Genetics Bellagio 1953.
- JERVIS, G. A.: Phenylpyruvic Oligophrenia: introductory Study of 50 cases of Mental Deficiency associated with excretion of Phenylpyruvic Acid. *Arch. Neurol. Psychiat.* 38, 944, 1937.
- Metabolic Investigations on Cases of Phenylpyruvic Oligophrenia. *J. Biol. Chem.* 126, 305, 1938.
- Genetics of Phenylpyruvic Oligophrenia etc. *J. Ment. Sci.* 85, 719, 1939.
- JUST, G.: *Arch. Rassen- und Ges. biol.* 23, H. 2/3, 1930.
- LEERS, H. & SCHOLZ, E.: Korrelationspathologische Untersuchungen: Die erbliche Ataxie. *Zschr. Mensch. Vererb. & Konst. L.* 22, H. 5, 703, 1939.
- LUNDBORG, H.: Medizinisch-biologische Familienforschungen innerhalb eines 2232-köpfigen Bauerngeschlechts in Schweden. Fischer, Jena, 1913.
- LUX, E.: Die hereditäre Ataxie. *Mtschr. Psychiatrie & Neurol.* 96, 211, 1937.
- MULLER, H. J.: Our load of mutations. 1950.
- REED, S. C.: Heredity Counseling and Research. *Eugenical News* XXXVII, N. 3, 41, 1952.
- SCHUT, J. W. & BÖÖK, J. A.: Hereditary Ataxia. *A. M. A. Arch. Neurol. & Psychiatry* 70, 169, 1953.
- SECRETAN, J. P.: La Surdi-Mutité récessive est-elle d'origine périphérique ou centrale? *J. Génét. Humaine* 2, No. 2, 117, 1953.
- De la Surdi-Mutité récessive et de ses rapports avec les autres formes de Surdi-Mutité. *Arch. Jul. Klaus-Stiftg.* 29, 1, 1954.
- SENN, O.: Eine neue Sippe mit Friedreich'scher Ataxie im Kanton Aargau. *Diss. Zürich* 1940.
- SJÖGREN, T.: Klinische und erbbiologische Untersuchungen über die Heredoataxie. E. Munksgaard, Kopenhagen 1943.
- STERN, C.: Principles of Human Genetics. W. H. Freeman & Comp. San. Francisco (Calif.) 1949.
- VOISKA, V.: Beitrag zur Erforschung des Zwergwuchsproblems. *Arch. Rassen- u. Gesellschaftsbiol.* 34, H. 6, 433, 1941.

Riassunto

Vengono passati in rassegna i più importanti risultati conseguiti mediante ricerche su isolati della Svizzera e di qualche regione finitima eseguite dall'autore negli ultimi 33 anni.

Nuova presentazione degli stipiti presso i quali un recente controllo ha potuto mettere in evidenza degli elementi dotati di un particolare significato genetico. Molto spesso la consanguineità paterna, che ha importanza decisiva per la manifestazione di caratteri a trasmissione recessiva, è soltanto distanziata (di IV-VII grado secondo il diritto canonico). I matrimoni fra cugini germani sono - specie nelle popolazioni cattoliche - relativamente rari.

Avendo stabilito i rapporti fra figli sani e ammalati in 55 famiglie con *albinismo universale*, in 18 famiglie con *nanismo di Hanhart*, in 53 famiglie con *ataxia di Friedreich* e in 105 famiglie con *sordità recessiva*, si constata che, fino al numero di 4 figli, i non colpiti rimangono molto indietro rispetto alla cifra attesa di 3:1 specialmente nei matrimoni con 2 figli; qui il numero dei fratelli e delle sorelle non tarati è anche inferiore a quello dei tarati. Al contrario nelle fratrie di 8 figli e più, i non tarati prevalgono alquanto come fu già riscontrato da G. Just (1930) e da C. Stern (1949); quest'ultimo relativamente alle osservazioni molto meno numerose di Fraser Roberts quanto all'*albinismo universale*, e di Cockayne quanto all'*eritrodermia ittiosiforme*.

Il metodo di Weinberg per i quattro caratteri accennati in 276 fratrie conduceva a dei valori significativi, per il numero delle osservazioni, che confermano la supposizione di una trasmissione recessiva.

L'Autore ha constatato che degli incesti che hanno dato origine a dei figli esistono più sovente che non si potesse attendere, soprattutto degli incesti fra fratelli e sorelle. Le conseguenze di tali incesti non erano sempre disastrosi, financo in un caso di incesti ripetuti di un padre con sua figlia e con sua nipote.

La tara recessiva che si manifesta in occasione di un incesto, dipende dalla frequenza delle mutazioni patologiche osservate nella regione. Non è d'obbligo che numerose manifestazioni recessive vengano provocate da un incesto. Viene offerta la di-

mostrazione di casi di *infantilismo universale*, di *schizofrenia*, di *idiotia grave*, di *microcefalia*, di *distrofia della retina*, di *sordomutismo recessivo* e anche di un *diabete mellito grave* resi manifesti da incesti.

L'*oligofrenia semplice* e il *sordomutismo recessivo* sono le più frequenti manifestazioni degli incesti in Svizzera.

Di pieno accordo con gli altri genetisti svizzeri, l'autore non riscontrava soltanto delle malattie a trasmissione recessiva semplice negli isolati ma altresì la maggior parte delle tare dominanti, come pure i caratteri dominanti o recessivi legati al sesso. Questo fatto si spiega con l'accumulo di fattori mutageni.

Inesplicabile ma significativo è il fatto che delle malattie ereditarie autosomiche e legate al sesso si combinano in certi piccoli villaggi isolati, ma non nelle medesime famiglie. Così degli stipiti con *acromatopsia* e degli altri con *condrodysplasia* furono repertati nelle medesime località, benché molto lontane l'una dall'altra; il medesimo fatto viene constatato a proposito della *microcefalia* e dell'*emofilia* che sono presenti in famiglie assolutamente diverse di altre due popolazioni endogame, l'una nel cantone dei Grigioni e l'altra nel cantone di Berna. La probabilità di una doppia associazione di caratteri ereditari così rari nelle medesime regioni è estremamente piccola secondo il parere dei matematici consultati.

Uno dei risultati più sorprendenti del nostro controllo degli isolati svizzeri durante 33 anni è la diminuzione molto forte o l'assenza completa di nuove comparse di malattie ereditarie che si erano largamente manifestate durante una o due generazioni all'inizio delle nostre ricerche. La riduzione dell'endogamia seguita da un'esogamia più o meno cospicua non spiega a sufficienza tale diminuzione, qualora non si ammetta una perdita di geni accessori provocanti la manifestazione oppure un accumulo dei fattori di modificazione che possano impedirla. Dal punto di vista pratico e teorico tale ricerca che persegue il destino degli isolati attraverso parecchie generazioni si rivela come un compito molto promettente per la genetica umana.

Résumé

Revue sur les résultats les plus importants des recherches dans les populations isolées de la Suisse et de quelques régions voisines exécutés par l'auteur dans les dernières 33 années.

Nouvelle présentation des souches dont un contrôle récent a fourni des dates d'une valeur génétique spéciale. Très souvent la consanguinité paternelle jouant le rôle décisif pour la manifestation de caractères de transmission récessive est seulement éloignée, c. à. d. du IV-VII degré canonique. Les mariages entre cousins germains sont — surtout dans les populations catholiques — relativement rares.

Après avoir établi les proportions entre les enfants sains et les enfants malades pour 55 familles avec *albinisme universel*, 18 familles avec le *nanisme* de Hanhart, 53 familles avec l'*ataxie* de Friedreich et 105 familles avec la *surdité récessive* on constate que jusqu'au nombre de 4 enfants ceux qui ne sont pas atteints restent beaucoup derrière le chiffre attendu de 3:1, surtout dans les mariages avec 2 enfants; ici le nombre des frères et sœurs ne pas atteints est même plus petit que celui des membres atteints. Au contraire dans les fratries de 8 enfants et plus, ceux qui ne sont pas affectés, prévalent légèrement, comme l'a trouvé déjà G. Just (1930) et C. Stern (1949); le dernier pour les observations beaucoup moins nombreuses de Fraser Roberts quant à *albinisme universel* et de Cockayne quant à l'*érythrodermie ichthyosiforme*.

La méthode de Weinberg donnait pour ces 4 caractères dans 276 fratries des valeurs significatives relatives au nombre d'observations, confirmant la supposition de transmission récessive.

L'auteur a constaté que des incestes, dont ont originé des enfants, existent plus souvent qu'on ne l'attendrait, surtout des incestes entre frères et sœurs. Les conséquences de ces incestes n'étaient pas toujours désastreuses, même dans un cas d'incestes répétés entre père et fille, respectivement petit-fille.

La tare récessive qui se manifeste par un inceste, dépend de la fréquence des mutations pathologiques observées dans la région. Il n'est pas nécessaire que plusieurs manifestations récessives soient provoquées par un inceste. Démonstration de cas d'*infantilisme universel*, de *schizophrénie*, d'*idiotie*

grave, de *microcéphalie*, de *dystrophie de la rétine*, de *sourdimutité récessive* et même d'un *diabète sucré* grave manifestés par incestes.

L'*oligophrénie simple* et la *sourdimutité récessive* sont les manifestations les plus fréquentes par des incestes en Suisse. Ces deux conditions peuvent se combiner ou se manifester l'une sans l'autre dans des incestes.

En plein accord avec les autres généticiens suisses, l'auteur ne trouvait pas seulement l'origine des affections simples - récessives, mais aussi la plupart des tares dominantes, ainsi que les caractères dominants ou récessifs liés au sexe, dans des populations isolées. Ce fait pourrait s'expliquer par une accumulation de facteurs mutagènes dans les dernières.

Inexplicable, mais significatif est le fait que des affections héréditaires autosomales et liées au sexe se combinent dans certains petits villages isolés, cependant pas du tout dans les mêmes familles. Ainsi des souches avec *achromatopsie* et d'autres avec *chondrodysplasie* se sont trouvées dans les mêmes endroits, très distant l'un de l'autre; la même chose se constate pour la *microcéphalie* et l'*hémophilie* qui se présentent dans des familles tout à fait différentes de deux autres populations endogames, l'une dans le canton des Grisons et l'autre dans le canton de Berne. La probabilité d'une double association de caractères héréditaires si rares dans les mêmes régions est excessivement petite d'après les calculs des mathématiciens consultés.

Un des résultats les plus surprenants de notre contrôle des isolats suisses pendant 33 ans est la diminution très forte ou le manque complet de nouvelles apparitions des maladies héréditaires manifestées largement dans une ou deux générations au commencement de nos recherches. La réduction de l'endogamie suivie par une exogamie plus ou moins forte n'explique pas suffisamment cette diminution, sans que l'on admette une perte de gènes accessoires provoquant la manifestation ou une accumulation de modificateurs qui l'empêchent. Aux points de vue pratiques et théoriques une telle poursuite du destin des populations isolées dans le cours de plusieurs générations promet d'être une tâche très reconnaissante de la génétique humaine.

Summary

Retrospective considerations about the main data of research done by the author during the last 33 years in Swiss and some Foreign isolates.

New presentation of those pedigrees the recent check-up of which gave important completions. Statement that the degree of parental consanguinity there very often is not near at all, but on the contrary so removed that people are no more conscious of it.

Record of about all *autosomal* and *X-chromosomal* conditions studied by the author.

Table with the *relation of free to affected sibs* for 276 sibships concerning the following *completely penetrant simple-recessive* characters: *universal Albinism* (55 sibships), *Hanhart's Dwarfism* (18 sibships), *Friedreich's Ataxia* (53 sibships), *recessive Deaf-mutism* (150 sibships).

Evidence of the *considerable deviation* of $D : d$ in sibships with 2 to 4 children, especially in those with only 2, where the number of D is often smaller than that of d . On the contrary D is slightly *prevalent* in sibships with 8 and more children according to the findings of G. Just (1930) and C. Stern (1949) on a much smaller material.

Results of the application of *Weinberg's sib method* for these 4 conditions with the respective *standard errors*.

Proof that *incests with living offspring* are — and certainly not only in Switzerland — rather frequent, particularly those between brothers and sisters. Incests and even double ones — father with daughter of an incestuously begotten daughter who is also his granddaughter — must not always produce highly degenerated progeny, but in most cases do so, resulting in the manifestation of more or less well-known *simple-recessive* characters as *severe universal infantilism*, *schizophrenia*, *uncomplicated idiocy*

as well as *microcephaly*, *dystrophia retinae*, *recessive deaf-mutism* and even *diabetes mellitus*. Respective instances are described.

Except *uncomplicated oligophrenia* of lesser degrees *recessive deaf-mutism* was found the most frequent manifestation out of incests in Switzerland; sometimes both are combined and sometimes single.

Conclusions from experiences with incests must be drawn very cautiously on account of their belonging mostly to families of definite negative selection.

In agreement with other Swiss geneticists it is to emphasize that not only *simple-recessive* but also most of the dominant as well as *recessive* and *dominant X-chromosomal* characters were found to have originated in small isolated populations and not in the larger communities making up the great majority of Swiss population.

The following findings, though being statistically significant, seem completely inexplicable yet: that is the incidence of the same autosomal or X-chromosomal conditions in 2 isolates both very distant from each other. So families with *achromatopsia* and others with *chondrodysplasia* were found — without any genealogical relation naturally — twice in 2 small isolates and in 2 others families with *microcephaly* and families with *haemophilia*. The most surprising result of our research in isolates is an *unexpected diminution* of manifestations which seems not to be explicable by the only beginning breakdown of these isolates, i. e. by higher exogamy. The manifestations are possibly diminished through an increase or a decrease of certain *modifiers*.

The study of inbred populations in the run of generations based on a clinically exact diagnosis of the then pathological manifestations is a practically and theoretically most promising task of human genetics.

DIE BEDEUTUNG DER ZUFAELLIGEN AENDERUNGEN DER ALLELENFREQUENZ (*RANDOM DRIFT*) FUER DIE STAMMES-UND RASSEN GESCHICHTE DES MENSCHEN

Eine Stellungnahme

von

Margarete Weninger

Mit einem Beitrag von Herbert Zwiauer

Mit dem ungeheuren Aufschwung und der Vertiefung der experimentellen Genetik sind die Fragen nach der Abstammung des Menschen und nach der Entstehung der Menschenrassen auch genetische Probleme geworden, im Rahmen der analogen Vorgänge innerhalb der Tier- und Pflanzenwelt. Betrachtete man früher die Unterschiede der Menschenrassen einfach als feststehende Tatsache, so wurde es jetzt bald klar, dass die überall bestehende Mutabilität als rassenbildender Faktor eine grundlegende Rolle spielt: sie liefert gleichsam das Material, mit dem die anderen Evolutionsfaktoren operieren können.

Mehrfach finden wir in den letzten Jahrzehnten Versuche, die Abstammungslehre Darwin's (Selektionstheorie) mit mathematischen Kriterien zu unterbauen, d. h. auf mathematisch-statistischem Wege zu prüfen, ob die Evolution mit den Erfahrungen der experimentellen Genetik, insbesondere der Mutationsforschung in Einklang gebracht werden kann. Es mag hier nur der Name R. A. Fisher's genannt werden, dessen « Genetical theory of natural selection » (3) ein Hauptwerk auf diesem Forschungsgebiet darstellt. Nach R. A. Fisher ist die Geschwindigkeit der Evolution proportional der Genovarianz der Eignung, d. h. je grösser die genetische Variation in einer Population, desto rascher das Evolutionstempo.

Die Voraussetzung für die Möglichkeit einer Selektion (Auslese) ist das Vorhandensein von erblichen Unterschieden. Sie entspringen dem Mutieren der in den Chromosomen lokalisierten Gene und diese Mutabilität ist ein in der gesamten Lebewelt bestehendes Phänomen. Die spon-

tanen (in der Natur vorkommenden) Mutanten der verschiedenen Gene treten in bestimmten Häufigkeiten (Raten) auf und ereignen sich fortlaufend wieder (Mutationsdruck); ferner kommt es auch spontan zu rückläufigen Mutationen, die an Zahl geringer sind. Das rein mechanisch sich vollziehende Zusammenspiel von Mutabilität und Selektion wird als schematischer Selektionsmechanismus bezeichnet (9).

Von biomathematischer Seite liegen Berechnungen darüber vor, in welchem biologischen Zeitraum eine Mutante bei einer angenommenen Mutationsrate und einem angenommenen Selektionsvorteil zur Ausbreitung kommen kann. Der Selektionsvorteil drückt die grössere Eignung der Mutante gegenüber dem Ausgangsallel aus, etwa auf das Plus der zur Fortpflanzung kommenden Individuen bezogen. Selbstverständlich kann auch die Mutante gegenüber dem Ausgangsallel einen Nachteil bedeuten; soweit die Erfahrungen der experimentellen Genetik reichen, ist das sogar meist der Fall. Bei einer Mutationsrate von 10^{-6} = ein Millionstel und einem Selektionsvorteil von 1% dauert es 620 Generationen, bis das mutierte Allel eine Häufigkeit von 1‰ erreicht hat, von da ab weitere 710 Generationen, bis die Häufigkeit der Mutante mit der des Ausgangsallels gerade Schritt hält, und weitere 3.460 Generationen, im Ganzen demnach 4.790 Generationen, bis die Mutante 999‰ Häufigkeit erlangt, also das Ausgangsallel nahezu verdrängt hat. Diese Zahlen gelten bei Dominanz der Mutante. Nun sind aber bekanntlich die meisten Mutanten rezessiv. Die folgende Tabelle [nach Ludwig (9)] bringt die Generationenanzahl, die bei verschie-

denem Erbgang für die Etappen der Ausbreitung einer Mutante erforderlich ist. Die weitaus längste Generationenfolge benötigt eine rezessive Mutante: mehr als 10^8 Generationen. Setzt man den Mutationsdruck mit in die Berechnung ein, so wird der biologische Zeitraum wesentlich abgekürzt; man erzielt dann den Endeffekt (Mutante in der Häufigkeit von 999‰) schon nach etwa 20.000 Generationen, einer immer noch sehr hohen Zahl (9). Sie gilt für einen Erbunterschied.

Diskussion steht. So würde man zunächst annehmen, dass der schematische Selektionsmechanismus für diese Aufgabe genügt. Hier stellt sich aber ein grosses Hindernis entgegen: die lange Lebensdauer des Menschen im Vergleich zu fast allen anderen lebenden Formen.

Wenn wir die Menschheit nach den bis jetzt bekannten Skelettfunden in die geologische Vergangenheit zurückverfolgen, kommen wir mit den Frühformen [Anthropusgruppe (15), Pro-

Zahl der erforderlichen Generationen zum Erreichen einer Häufigkeit der Mutante von [nach Ludwig (9)]*

Mutante	0.000001-0.001	0.001-0.5	0.5-0.999	Insgesamt
dominant	620	710	3.460	4.790
intermediär	1.340	1.380	1.380	4.100
rezessiv	100,000.000	3.460	710	> 100,000.000

* Mutationsrate = 0.000001 (= 10^{-6}), Selektionsvorteil = 0.01 (= 1%).

Eines lässt sich wohl aus diesen zahlenmässigen Schätzungen mit Sicherheit folgern: dass der schematische Selektionsmechanismus keineswegs ausreicht, um in der zur Verfügung stehenden geologischen Zeitspanne die gewaltigen Veränderungen herbeizuführen, die in der Tier- und Pflanzenwelt seit dem ersten Auftreten des Lebens vor sich gingen. Ohne mathematische Beweisführung hat das schon Ch. Darwin erkannt, indem er der Isolation eine grosse Bedeutung bei der Evolution einräumte (2). Und seit einer Reihe von Jahrzehnten wird in allen einschlägigen Darstellungen unter den Evolutionsfaktoren die Isolation wie auch die Migration genannt.

Uns interessiert hier nur die Frage nach der Rassenbildung beim Menschen sowie nach seiner Stammesgeschichte von dem Zeitpunkt an, wo man eben schon von einem menschlichen Wesen sprechen kann. Systematisch ausgedrückt wäre das der Zerfall einer Art (Species) in Rassen (Varietäten) und die Differenzierung einer Gattung (Genus) in mehrere Species. Jedenfalls sind dies Vorgänge innerhalb von niederen systematischen Kategorien: mikroevolutorische Vorgänge, durch die nicht vollkommene Umprägungen von Typen (Makroevolution) stattfinden, sondern wo nur eine feinere Ausdifferenzierung von systematisch niederen Kategorien (Arten, Rassen) zur

toantropi (13), Archanthropine (6), Prähominiens (14)] in das zweite (Mindel-Riss), zum Teil wahrscheinlich in das erste (Günz-Mindel) Interglazial. Nach der heutigen Anschauung, gestützt auf die glazialmorphologischen Untersuchungen von Penck und Brückner sowie auf die Strahlungskurven von Milankovitch (18), dauert das ganze Pleistozän etwa 600.000 Jahre. Das zweite Interglazial läge 240.000 - 430.000, das erste Interglazial 480.000 - 540.000 Jahre hinter uns. Biologisch bedeutet das für den Menschen 7.200 - 12.900 bzw. 14.400 - 16.200 Generationen, wenn man im Jahrhundert drei Generationen annimmt. Doch wird mit Rücksicht auf die anderen Fortpflanzungsverhältnisse in früheren Epochen von manchen Autoren das Jahrhundert zu vier Generationen gerechnet.

Dieser biologische Zeitraum gilt für die gesamte Menschheitsgeschichte, vom ersten uns bekannten Auftreten menschlicher Formen in der Anthropusgruppe (Frühformenkreis, Protoantropi, Archanthropine, Prähominiens) über die Primigeniusgruppe (Neandertalformenkreis, Paleantropi, Palaeanthropine) und Homo sapiens fossilis (Altformenkreis, Fanerantropi fossilis) bis zur Jetztzeit.¹ Eine intensivere Varietätenbildung setzte wohl nicht früher als in der Nacheiszeit, vielleicht erst mit dem Neolithikum ein. Für die

¹ Kulturelle Zeugnisse, nämlich die Crag-Industrie auf dem Boden Ostenglands, sprechen aber für die Anwesenheit des Menschen schon im ersten mitteleuropäischen Glazial (10).

Spanne vom ersten Beginn des Neolithikums bis zur Gegenwart — es sind etwa 8.000 Jahre — können wir nur 240 bzw. 320 Generationen (wenn man das Jahrhundert zu vier Generationen rechnet) in Anspruch nehmen. Ziemlich spät in der Stammesgeschichte des Menschen scheint sich die Entwicklung zum negriden und mongoliden Formenkreis angebahnt zu haben. Wohl werden die sogenannten « Negroiden » von Mentone im Aurignacien Südfrankreichs von manchen Autoren als die Vorfahren der afrikanischen Negriden betrachtet. Und der Fund von Asselar in der Sahara, der von Boule und Vallois als negerähnlich bezeichnet und speziell in die Nähe der südafrikanischen Bantu und Hottentotten gestellt wird, soll nach diesen beiden Autoren oberpaläolithischen Alters sein (1). Doch entbehrt diese zeitliche Einordnung der Sicherheit. Sowohl für den oberägyptischen (11) als auch für den ostafrikanischen Raum (8) wird durchwegs nur von crô-magnon-artigen Schädelformen noch im Mesolithikum berichtet und erst im Keramikum (= Neolithikum) um etwa 5.000 v. Chr. oder noch später tauchen vereinzelt Individuen mit negerartigen Merkmalen auf (7, 11). Ein ähnliches spätes Auftreten wird man auch für das mongolide Element annehmen müssen.

Freilich haben wir zu wenig Anhaltspunkte, um das Aussehen des lebenden Menschen in früheren Zeiten, insbesondere die Morphologie der Weichteile und die Merkmale der Haut einschliesslich der Komplexion mit genügender Exaktheit und Sicherheit rekonstruieren zu können. Aber schon der Knochen allein zeigt ganz gewaltige Veränderungen, als Teilerscheinung der grundlegenden Prozesse, die zur Ausbildung des negriden und mongoliden Formenkreises geführt haben. Sichten wir die Ziffern der Tabelle, so sind wir besonders im Hinblick auf die Rezessivität der meisten Mutanten gezwungen zu folgern, dass der schematische Selektionsmechanismus auch nicht für die mikroevolutionären Vorgänge innerhalb des Genus Homo, ja nicht einmal für die Differenzierung der Species in Varietäten ausreicht. Ebenso wie für die Makroevolution im Tier- und Pflanzenreich wird

man auch hier nach der Wirksamkeit anderer Evolutionsfaktoren suchen müssen.

Schon eingangs wurde erwähnt, dass nach R. A. Fisher (3) die Evolution in umso rascherem Tempo fortschreitet, je grösser die genetisch fundierte Variation der Eignung in der betreffenden Population ist. Nun hat S. Wright (16, 17) auf mathematisch-statistischem Wege nachgewiesen, dass es in kleinen isolierten Populationen zu besonderen evolutorischen Prozessen, zu einer « random drift » kommen kann. Im Gegensatz zur determinierten, gerichteten² Selektion handelt es sich hier um einen undeterminierten, nicht gerichteten, zufallsmässigen (random) Vorgang, der seine Begründung in der zufallsmässigen Verteilung der Stichproben eines Kollektivs findet. Ein in einem Kollektiv *selten* vorhandenes Merkmal tritt in den einzelnen Stichproben eben dieses Kollektivs in sehr verschiedener Häufigkeit auf, wobei die Frequenzen der einzelnen Häufigkeiten eine ganz gesetzmässige Verteilung zeigen. Ebenso erleidet eine seltene Mutante — und die Raten der einzelnen Mutanten sind sehr gering — beim Zerfall einer unendlich grossen Population in mehrere kleine isolierte Gruppen verschiedene Schicksale inbezug auf ihre Häufigkeit. Sie kann im Verlauf einer Anzahl von Generationen *nur* nach dem Zufall die Oberhand gewinnen, auch wenn ihr kein Selektionswert zukommt. Ebenso *nur* nach dem Zufall kann sie auch verloren gehen und damit sekundär eine Einschränkung der Variation, eine genische Einförmigkeit bewirken. An den Verteilungskurven von S. Wright (16, 17) ist zu sehen, dass eine seltene Mutante in kleinen Stichproben zum weitaus überwiegenden Teil in den Häufigkeiten von 0% und 100% sowie diesen Werten unmittelbar benachbart vorkommt. In solchen Fällen hat also die Mutante die Tendenz, entweder verloren zu gehen oder sich ganz durchzusetzen.

Es mag nochmals darauf hingewiesen werden, dass in diesen Gedankengängen die Wirkung der Selektion nicht einbezogen ist, dass es sich vielmehr um ein rein statistisches Verteilungsproblem in Hinsicht auf die Stichproben eines Kollektivs handelt: daher die Bezeichnungen random drift,

² Als gerichtet und determiniert bezeichnet man jene Vorgänge, die sich fortlaufend immer wieder ereignen, wobei Art und Richtung des Vorganges beibehalten wird. In diesem Sinne spricht man von einem Selektionsdruck, Mutationsdruck, Migrationsdruck.

sampling effect, accident of sampling; während Mutation und Selektion sowie auch Immigration gerichtete Veränderungen in der Frequenz der Allele herbeiführen. So spielt also der Zufall eine umso grössere Rolle, je kleiner die isolierte Gruppe ist. Gemeint ist in der Hauptsache der Zufall beim Funktionieren des Teilungsmechanismus der Chromosomen und bei der Paarung der Gameten. In einer sehr umfangreichen bzw. unendlich grossen Population kommt es zu keiner zufallsmässigen Aenderung der Allelenfrequenz.

Schalten wir hier einen Augenblick der Besinnung ein! Dass der Isolation eine wichtige Rolle im Evolutionsgeschehen einzuräumen ist, wurde schon früh erkannt. Bereits Darwin war ihre Wirksamkeit aufgefallen. Davon zeugen seine Beobachtungen über die geringe Anzahl von Arten auf Inseln im Vergleich zu einem gleich grossen Areal am Festland einerseits, über die relativ grössere Anzahl von endemischen Arten auf Inseln andererseits (2). Was wir durch die mathematisch-statistische Beweisführung S. Wright's gewonnen haben, ist die Einsicht, dass in kleinen isolierten Untergruppen einer grossen Gesamtheit Aenderungen der Allelenfrequenz auch durch Zufall, als statistische Konsequenzen entstehen, und sogar ganz extreme Frequenzänderungen. Evolution bzw. Art- und Rassenbildung muss demnach nicht notwendig mit einem Neuerwerb von genischem Material zusammenhängen, sondern kann ebenso in einem Verlust von Allelen und einer daraus erfolgenden Einingung der Mannigfaltigkeit ihre Ursache haben. Von diesem Blickpunkt aus gewinnt Cope's « law of the unspecialised » eine weitere Stütze und wird in seinen Hintergründen erst verständlich. Man könnte annehmen, dass die Spezialisierung — zum Teil wenigstens — auf dem Verlust von genischen Potenzen, sagen wir von Allelen beruht. Es ist dann nur eine logische Konsequenz, wenn die spezialisierte, genisch eingeeengte Form sich nicht in dem Mass weiter entwickeln kann wie die unspezialisierte, eben weil sie durch Beschränkung ihrer genischen Mannigfaltigkeit die Grundlagen dazu verloren hat.

Bei der grossen Bedeutung, die die « random drift » für die Evolution kleiner Gruppen hat, muss man sich aber bewusst bleiben, dass sie nicht die Alleinherrscherin ist. S. Wright selbst (17) hat betont, dass auch in kleinen Gruppen die

Entwicklungsvorgänge komplex sind, dass an den verschiedenen Genen Selektion und « random drift » je allein oder beide gemeinsam wirken können. Daher sind in seiner mathematischen Formulierung über die Schwankungen der Allelenfrequenz die verschiedenen Evolutionsfaktoren, wie Mutationsrate samt Rückmutation, Selektion, Immigration und « random drift » eingebaut.

Ueberlegen wir, inwieweit das von S. Wright mathematisch-statistisch nachgewiesene Phänomen der « random drift of gene frequency » für die Stammes- und Rassengeschichte des Menschen Geltung haben könnte. Ganz zweifellos besitzen die Resultate aus den Berechnungen S. Wright's einen grossen Wert für die Einsicht in das Evolutionsgeschehen. Doch handelt es sich dabei um theoretische Ueberlegungen, um äusserst wichtige Erkenntnissse allgemeiner Natur, die uns aber in speziellen Fällen nur selten werden weiter helfen können. Die Formel für die Aenderung der Allelenfrequenz ist eine Gleichung mit mehreren Unbekannten. Tatsächlich kennen wir weder die Mutationsrate, noch die Grösse des Selektionsvorteiles, noch den Betrag der Immigration. Wie sollen wir da den Anteil der Zufallskomponente herausrechnen? Im Experiment mag es zuweilen gelingen, die Einzel-faktoren voneinander zu trennen. Doch scheint auch dort nicht so leicht eine einheitliche Deutung erreichbar. Dies zeigt die verschiedene Interpretation der Frequenzschwankungen eines untersuchten Gens der Motte *Panaxia dominula* durch R. A. Fisher und E. B. Ford einerseits, durch S. Wright andererseits (17).

Für den Menschen liegt das Problem sicher ungleich schwieriger und wir werden uns hier hauptsächlich mit Analogieschlüssen begnügen müssen. Trotzdem wollen wir versuchen, der Frage nachzugehen, ob überhaupt zufällige (statistische) Veränderungen der Allelenfrequenz für das Werden und die Differenzierung des Menschen eine Rolle spielen könnten.

Den Ausgangspunkt für derartige Ueberlegungen muss die Grösse der Population bilden. In seinen Kurven (17) bezeichnet S. Wright Populationen von 1.000, 5.000, 10.000, ja sogar von 100.000 Individuen noch als klein, d. h. es treten dort Schwankungen der « Genfrequenz » infolge der random drift auf. Selbstverständlich

wirkt sich das Phänomen umso stärker aus, je kleiner die isolierte Population ist. Bei einem Populationsumfang $N > 10^6$, also bei einer Gruppe von mehr als 1,000.000 Individuen sind nach S. Wright die «fluctuations of gene frequency due to sampling» zu vernachlässigen.

Wie die uns bekannten Funde lehren, waren die Catarrhinen im Tertiär ungleich weiter verbreitet als in der Jetztzeit (4). Dass sich eine kleine Gruppe von einer grösseren Gemeinschaft früher Primaten abgespalten und eine zum Menschen führende Sonderentwicklung eingeschlagen hat, ist durchaus vorstellbar. Ob in diesem frühen Stadium zufallsmässige Effekte von wesentlichem Einfluss waren, entzieht sich unserer Beurteilung. Ich möchte doch glauben, dass sie nicht ganz von der Hand zu weisen sind. Im folgenden stehen wir aber vor einer unüberbrückbaren Schwierigkeit. Für die Stufe des Frühformenkreises kennen wir bis jetzt nur wenige Vertreter aus ganz wenigen Räumen der Erde. Relativ viel reicher ist die Fundliste des Neandertalformenkreises; sie umfasst weite Gebiete der Alten Welt, Gebiete verschiedener geographischer Lagen. Obwohl man nicht von einer rassischen Einheitlichkeit sprechen kann (auf das Problem der generalisierten und spezialisierten Neandertaler soll an dieser Stelle nicht eingegangen werden), so sind doch die wesentlichen Merkmale für alle Vertreter dieselben, wenn auch in ihrer Ausbildung verschieden abgestuft. Diese Typusähnlichkeit auf so breitem Raum ist sicher sehr auffallend. Freilich dürfen wir uns nicht verhehlen, dass wir nur vom Skelett und da hauptsächlich vom Schädel Kunde haben. Der Mensch dieser Zeitabschnitte, der Mensch des Unteren und Mittleren Paläolithikums, gehörte kulturell der aneignenden Jäger- und Sammlerstufe an und nomadisierte in sehr kleinen Gemeinschaften, deren Individuenzahl noch weit, weit unter den von S. Wright betrachteten kleinen Populationen steht. Auch der halbansässige Mensch des Oberen Paläolithikums muss noch in relativ kleinen biologischen Gemeinschaften gelebt haben. Erst mit der Sesshaftigkeit im Neolithikum (Bauerntum) kam es zur Bildung grösserer Gruppen, zu Dorfniederlassungen, wie sich aus der Dicke der Kulturschichten und der Zahl der Artefakte schliessen lässt (11). Vom statisti-

schen Standpunkt waren es aber sicher kleine Gruppen.

Es sieht so aus, als ob die notwendigen Voraussetzungen für eine Anwendung der Gedankengänge S. Wright's fehlen würden: das grosse Kollektiv, das in kleine Isolationsgruppen zerfällt, in denen dann die zufälligen Aenderungen der Allelenfrequenz, die «accidents of sampling» in Erscheinung treten können. Wir sind ausser Stande nachzuweisen, ob die kleinen uns bekannten Gruppen alle in einem gemeinsamen Kollektiv ihren Ursprung hatten, ob wirklich eine vollkommene Isolation zwischen ihnen bestand oder ob ein biologischer Austausch stattfand. Alle Erörterungen über den hier zur Diskussion stehenden Vorgang scheitern an unserer mangelnden Kenntnis der biologisch wichtigen Faktoren zu dieser Zeit.

Ich möchte darum von den vergangenen Zeitepochen weg in die Gegenwart hineinrücken und in einem Gebiet Ausschau halten, über dessen biologische Gegebenheiten wir zum Teil wenigstens unterrichtet sind. Als solches schien der Lebensraum der Ituri-Bambuti geeignet. Zweifellos liegen die Wurzeln der einzelnen Gruppen dieser Kleingewachsenen beisammen. Die Umwelt ist für alle die gleiche. Es besteht gar kein Grund, Unterschiede in den Mutationsraten oder in Art und Grad der Selektion anzunehmen. So wären in diesem Falle die somatischen Unterschiede zwischen den einzelnen kleinen Gruppen durch Zufallsschwankungen in den Allelenfrequenzen zustande gekommen.

In der grossen Publikation des Pygmäenforschers P. Schebesta (12) besitzen wir ein Werk, das eine Fülle von sorgfältig gesammelten, verlässlichen Angaben biologischer Natur enthält, darunter auch solche über die geographische Lage und den Umfang der Clans sowie über das Heiratssystem. Herr Dr. H. Zwiauer, Assistent am Anthropologischen Institut der Universität Wien, hat sich auf meine Bitte hin der Mühe unterzogen, aus Schebesta's Werk alles an Daten herauszuholen, was für unsere Frage von Nutzen sein könnte: es ging um das Bestehen gegeneinander abgegrenzter Fortpflanzungsgemeinschaften und um deren Grösse. Bestehen wirklich biologisch (sexuell) isolierte Gruppen von geringer Individuenzahl, die in räumlicher Nähe, in gleicher

Umwelt leben, so lassen sich ihre somatischen Verschiedenheiten bei der begründeten Annahme gleichen Mutations- und Selektionsdruckes auf das hier diskutierte Phänomen zurückführen. In seinem angeschlossenen Beitrag berichtet Dr. Zwiauer über das Ergebnis seines Bemühens. Es entspricht nicht ganz unseren Erwartungen, da die nötigen grundlegenden Angaben doch nicht lückenlos zur Verfügung standen.

So endet das in diesem Aufsatz geschilderte Vorhaben eigentlich mit einem nicht befriedigenden Resultat. Nicht befriedigend, weil für derartige Fragestellungen die Angaben der Feldforscher nicht ausreichen. Hier zeigt sich die so oft gemachte, etwas entmutigende Erfahrung, dass die Behandlung spezieller Probleme meist eine gerade auf diesen Zweck ausgerichtete Materialaufnahme verlangt. Kaum wird sich ein Werk eines Forschungsreisenden finden, das den Anforderungen für die hier erörterte Frage wirklich

Genüge leistet. So viel an mühevoller und wertvoller Materialaufnahme mannigfachster Art auch in Schebesta's Publikation enthalten ist — sie war nicht im Hinblick auf unser Problem gedacht und konnte es gar nicht sein!

Mit dieser Feststellung soll aber nicht die Frage nach der Bedeutung von zufälligen Änderungen der Allelenfrequenz innerhalb der menschlichen Stammes- und Rassengeschichte beiseite geschoben werden. Das Problem besteht weiter. Und vielleicht liegt der Wert dieses kleinen Aufsatzes darin, einen Fingerzeig für künftige Gestaltungen von Materialaufnahmen geben zu können. Mir schien es nicht unangebracht, in einer Mendel-Festschrift darauf hinzuweisen, wie befruchtend die experimentelle Genetik und die aus ihr resultierenden mathematisch-statistischen Konsequenzen für Fragen der Stammes- und Rassengeschichte des Menschen sich auswirken können.

BEITRAG VON HERBERT ZWIAUER

Im Anschluss an frühere Versuche stellte Schebesta (12) bei den zentralafrikanischen Ituri-Bambuti vier morphologisch-physiognomische Typen fest, die er als Rassetypen (Typus I-IV) bezeichnet und deren Auftreten bei allen Bambutigruppen (Aká, Basúa, Efé) in mehr oder minder starker prozentueller Häufigkeit kenntlich ist. Neben reinen Pygmäentypen (Typus I und II) fand er noch zwei andere (Typus III und IV), die er als negrid bzw. europid beschreibt. Ausserdem zeigen sich selbstverständlich verschiedene Uebergangsformen. Typus I ist der charakteristische Pygmäentypus und im Durchschnitt aller Gruppen in 36% vorhanden, während er bei den Efé, die Schebesta als die rassenreinsten Repräsentanten der Ituri-Bambuti bezeichnet, in 46% aufscheint. Die Unterschiede zwischen den beiden Pygmäentypen beziehen sich hauptsächlich auf die Hautfarbe, die Körperbehaarung, die Nasenform, die Bildung der Mundweichteile und vor allem auf die Körperproportionen. Schebesta vermutet hier ein Vorhandensein mehrerer urtümlicher Rassentypen, deren Vermischung schon lange zurückreicht, gibt aber keine Erklärung über die mögliche Differenzierung dieser Typen. Wohl meint er, dass man versucht wäre, manche ungewöhnlichen

anthropologischen und sozialen Erscheinungen bei den Bambuti einer Inzucht zuzuschreiben, führt aber weiters aus, dass Inzucht bei den Pygmäen nicht vorkommt. Als Beleg dafür gibt er eine Charakterisierung der gebräuchlichen Heiratsregelungen. So findet sich u. a. Sippen- bzw. Clanexogamie sowie das sogenannte Bayumba-System, das auf der Blutsverwandtschaft beruht und eine Wieder-Einheirat des Kindes in die Sippe der Mutter unmöglich macht. Er erwähnt aber, dass eine gewisse Gefahr der Inzucht vorhanden sei, wenn verschwägte Clans untereinander heiraten. Gusinde (5) vermutet als Grundlage der Exogamie eher totemistische Vorstellungen, da bei Teilung einer grösseren Gemeinschaft in zwei Untergruppen eine Ehe zwischen Angehörigen dieser Gruppen möglich ist, falls die neue abgesplitterte Gruppe ein anderes Totem annimmt. Ebenso vertritt Gusinde die Ansicht, dass der Verwandtschaftsgrad der Ituri-Bambuti reichlich unbestimmt aufgefasst wird.

Aus dem Gesagten ergibt sich, dass auch bei Ablehnung einer Inzucht bei den zentralafrikanischen Pygmäen die Möglichkeit einer mehr oder minder starken Engzucht vorhanden ist, d. h. gewisse biologische Isolationsgruppen auftreten

können. Um dieser Frage nachzugehen, die in engstem Zusammenhang mit dem Problem der vorhin behandelten « random drift » steht, wurde der Versuch unternommen, auf Grund der von Schebesta gemachten Angaben über die Namen und Lokalisation verschiedener Bambuti-Clans und seiner Bemerkungen über die Clanzugehörigkeit der Ehepartner einiger Clans eine Abgrenzung der Fortpflanzungsgemeinschaften vorzunehmen.

Leider stellte es sich dabei heraus, dass trotz der einzigartigen Genauigkeit Schebestas bei der Aufnahme des Materiales eine Lokalisierung einzelner, für unsere Frage wichtigen Clans nicht möglich war, da der Verfasser nur die an seinem Reiseweg liegenden Clans genauer fixieren konnte, während er bei den abseits liegenden auf die Aussagen seiner Gewährsmänner (Pygmäen und Neger) angewiesen war. Trotzdem fand sich ein, wenn auch kleines Gebiet, welches fast keine Lücken der Angaben aufweist. Es handelt sich um das Grenzgebiet der Efé und Basúa und zwar an jener Strasse, die zwischen 29° und 30° östl. Länge und zwischen 1° und 2° nördl. Breite in West-Ost Richtung durch den zentralafrikanischen Urwald verläuft. In diesem geographischen Raum befinden sich auch die meisten der von Schebesta aufgesuchten Pygmäenlager. Hier lässt sich auf einer Strecke von höchstens 30 Km erkennen, dass die Ehepartner nur aus benachbarten Clans genommen werden, da sich eine Ueberschneidung nur bis zu einem gewissen Grad ergibt. Scheinen auch Ehepartner aus etwas entfernteren Clans auf, so fallen diese infolge des an und für sich kleinen Raumes kaum ins Gewicht. Somit bleibt also die Kleinheit der Fortpflanzungsgruppe gewahrt. Dies kommt besonders deutlich zum Ausdruck, wenn man sich die Bevölkerungszahlen der Ituri-Bambuti vor Augen hält. Schebesta gibt die Gesamtzahl der Bambuti mit 35.000 Individuen an, während Gusinde von 32.000 spricht. Beide Forscher kommen also unabhängig zu ein und demselben Ergebnis.

Als durchschnittliche Kopfzahl eines Clans

nimmt Schebesta rund 60 Individuen an, wobei sich aber im einzelnen starke Verschiebungen — meist unterhalb dieser Zahl — ergeben. Berücksichtigt man die von Schebesta angeführten Beispiele über die Clanzugehörigkeit der Ehepartner, so ersieht man, dass die Zahl der Clans, mit denen ein einzelner Clan in Zeugungsgemeinschaft tritt, zwischen 2 und 19 schwankt, wobei aber die Zahl 9 nur in Ausnahmefällen überschritten werden dürfte. Unter dem Gesichtspunkt der durchschnittlichen Individuenzahl der einzelnen Clans können demnach — sogar bei der Annahme mehr oder minder starker Ueberschneidungen — die biologisch zusammengehörigen Clans höchstens 4.000 Individuen umfassen. Diese letzte Zahl ist eine Höchstgrenze, die anscheinend nur äusserst selten erreicht wird. Im allgemeinen bleibt die Individuenzahl der in biologischer Verbindung stehenden Clans weit unter diesem angenommenen Grenzwert zurück.

Vom Blickpunkt unseres Problems, dessen Substrat die sich paarenden Gameten bilden, bedeutet die Populationsgrösse die Anzahl der zur Fortpflanzung kommenden Individuen. Dadurch wird die genannte Höchstgrenze aber noch weiter wesentlich herabgesetzt. Als Anhaltspunkt für diese letzte Folgerung möge dienen, dass die Anzahl der Ehepaare in den einzelnen Clans des oben erwähnten Gebietes zwischen 4 und 28 schwankt. Wir gehen sicher nicht fehl, wenn wir für das übrige Pygmäengebiet ähnliche Verhältnisse annehmen wie die eben geschilderten.

Betrachten wir diese Gegebenheiten unter den eingangs dargestellten Ueberlegungen, so sehen wir, dass hier neben der geforderten Isolation einer Fortpflanzungsgemeinschaft vor allem die Kleinheit derselben gewahrt erscheint, wodurch vom theoretischen Standpunkt aus die « random drift » für die Frage der Unterschiedlichkeit innerhalb der Pygmäen und darüber hinaus für die Frage der Entstehung der Pygmäen selbst eine grosse Bedeutung gewinnen kann.

Literatur

1. BOULE, M. et VALLOIS, H.: (1932). L'homme fossile d'Asselar. Arch. Inst. Paléont. hum., Mém. 9, Paris.
2. DARWIN, CH.: (1899). Ueber die Entstehung der Arten durch natürliche Zuchtwahl. 8. Aufl. (J. V. Carus), Stuttgart.
3. FISHER, R. A.: (1930). The genetical theory of natural selection. Oxford.
4. GIESELER, W.: (1936). Abstammungskunde des Menschen. Schriften d. D. Naturk. vereins n. V. 56, Oehringen.
5. GUSINDE, M.: (1948). Urwaldmenschen am Ituri. Wien.
6. HEBERER, G.: (1950). Das Praesapiens-Problem. Moderne Biol., Festschr. f. H. Nachtsheim, Berlin.
7. LEAKEY, M. D.: (1945). Report on the excavations at Hyrax Hill, Nakuru, Kenya Colony, 1937-1938. With contrib. by L. S. B. Leakey and P. M. Game. Trans. Roy. Soc. South Africa 30-4.
8. LEAKEY, M. D. and L. S. B.: (1950). Excavations at the Njoro River Cave, stone age cremated burials in Kenya Colony. Oxford Univ. Press, London (Zitiert nach R. Pittioni, Mitt. d. Anthropol. Ges. Wien 81-1, 1951).
9. LUDWIG, W.: (1954). Die Selektionstheorie. Die Evol. d. Org., 2. erw. Aufl., Stuttgart.
10. PITTIONI, R.: (1949). Die urgeschichtlichen Grundlagen der europäischen Kultur. Wien.
11. PITTIONI, R.: (1950). Beiträge zur Geschichte des Keramikums in Afrika und im Nahen Osten. Prähist. Forsch. 2 (Anthropol. Ges. Wien).
12. SCHEBESTA, P.: (1938-1950). Die Pygmäenvölker der Erde. I. Reihe: Die Bambuti-Pygmäen vom Ituri. Bruxelles.
13. SERGI, S.: (1941). Gli ominidi fossili di forme estinte e gli ominidi fossili di forme attuali. R. Biasutti: «Le Razze e i Popoli della Terra». I. Torino.
14. VALLOIS, H.: (1948). Quelques problèmes de la paléontologie humaine. Quelques pages médic., scient. et litt.
15. WEINERT, H.: (1939). Die Rassen der Menschheit 2. Aufl., Leipzig und Berlin.
16. WRIGHT, S.: (1931). Evolution in Mendelian Populations. Genetics 16.
17. WRIGHT, S.: (1948). On the roles of directed and random changes in gene frequency in the genetics of populations. Evolution 2-4.
18. ZEUNER, F. E.: (1952). Dating the past. Third ed., rev. a. enl., London.

Riassunto

Nella genetica della popolazione, a lato dei fattori di evoluzione «provocati» che sono ben noti, può assumere importanza, un processo che si manifesta casualmente sul piano statistico. Questo fenomeno, chiamato da S. Wright «random drift», consiste in variazioni della frequenza dei geni (esattamente, nella frequenza degli alleli) provocate dal caso.

Il «random drift» riguarda dei caratteri rari in piccole popolazioni isolate e conduce nella maggioranza dei casi dopo una serie di generazioni alla perdita o quasi di tali alleli oppure alla loro completa, o quasi, diffusione, cosicché viene a subentrare una riduzione della variazione genica.

Nel presente lavoro viene studiato il problema se il «random drift» è importante per la filogenesi dell'uomo e per la differenziazione delle razze umane. Un esempio, che riguarda gli Ituri-Bambuti dell'Africa centrale, dimostra la possibilità della sua efficacia riguardo la produzione di differenza di gruppo in un ristretto ambito geografico.

Résumé

A côté des facteurs d'évolution «dirigés», un procédé se produisant au hasard comme conséquence statistique peut jouer un rôle dans la génétique des populations. Ce phénomène, appelé le «random drift» (S. Wright), consiste en des variations de la fréquence des gènes (exactement exprimé des allèles) dues au hasard.

Le «random drift» se présente aux rares caractères dans des petites populations isolées et mène dans la plupart des cas après une série de générations soit à la perte (resp. presque à la perte) de ces allèles soit à leur expansion parfaite (resp. presque parfaite), tant qu'il manque un avantage de sélection. Il en résulte une réduction de la variation génique.

Ce traité examine la question, si le «random drift» est d'importance pour la phylogénie de l'homme et pour la différenciation des races humaines. Un exemple, s'occupant des Ituri-Bambuti de l'Afrique Centrale, montre la possibilité de son efficacité concernant la naissance des différences des groupes sur un espace étroit géographique.

Summary

In addition to the well known « directed » factors of evolution a sampling effect can play a part in the genetics of populations. This phenomenon, called « random drift » (S. Wright), signifies random changes in the frequency of genes, more correctly spoken of as alleles.

The « random drift » concerns rare characters in small isolated populations and results after a number of generations in most cases either in the complete loss or nearby loss of the alleles in question or in their perfect expansion, even if there is no selective advantage. Thus a reduction of genic variation takes place.

This article deals with the problem of whether the « random drift » can be of importance in the phylogeny of man and in the formation of human races. An experiment made with the Ituri-Bambuti of Central Africa shows the possibility of its efficacy where group differences in a small geographic area occur.

Zusammenfassung

Ausser den bekannten « gerichteten » Evolutionsfaktoren kann noch ein nach dem Zufall, als statistische Konsequenz ablaufender Vorgang eine Rolle für die Genetik von Populationen spielen. Dieses Phänomen, die « random drift » (S. Wright), besteht in zufälligen Änderungen von Gen-, besser Allelenfrequenzen.

Die « random drift » tritt bei selten vorhandenen Merkmalen in kleinen isolierten Populationen in Erscheinung und führt dort in den meisten Fällen nach einer Reihe von Generationen entweder zum Verlust (bzw. nahezu zum Verlust) der betreffenden Allele oder zu ihrer vollständigen Ausbreitung, auch wenn dem in Frage kommenden Merkmal kein Selektionsvorteil eigen ist. Es ergibt sich dadurch eine Einschränkung der genischen Variation.

In diesem Aufsatz wird erwogen, inwiefern die « random drift » für die menschliche Stammesgeschichte und die Entstehung der Menschenrassen von Bedeutung sein könnte. An einem Beispiel, die Ituri-Bambuti Zentralafrikan betreffend, wird die Möglichkeit ihrer Wirksamkeit bei der Entstehung von Gruppenunterschieden auf engem geographischem Raum aufgezeigt.

DER CHROMOSOMALE STRUKTUR-POLYMORPHISMUS NATÜRLICHER POPULATIONEN ALS PROBLEM DER GENETIK UND DER EVOLUTION

VON

Felix Mainx

Die meisten der in den natürlichen Populationen verschiedener Tiere und Pflanzen verbreiteten größeren Chromosomendislokationen sind Inversionen und zwar fast stets paracentrische Inversionen. In gewissen Gruppen des Pflanzen- und Tierreichs spielen auch reziproke Translokationen in der natürlichen Population eine Rolle. Es ist die übereinstimmende Meinung aller Autoren, dass solche Dislokationen spontan nur sehr selten entstehen, da wohl die meisten der spontan eintretenden Brüche in situ verheilen oder zur Entstehung von Fragmenten führen. Dobzhansky und Epling (1944) sahen in 20.000 geprüften III-Chromosomen von *Drosophila pseudo-obscura* keine neu entstandene Inversion. Auch bei der in ihren natürlichen Populationen ebenso inversionsreichen *D. subobscura* wurde bei der Untersuchung von vielen tausend Chromosomen aus Wildpopulationen und aus Laboratoriumstämmen mit Sicherheit keine Inversion gefunden, die nicht schon ein regelmässiger Bestandteil der Population gewesen wäre (Kunze-Muehl, Sperlich u. Mitarbeiter, unpubl.). Mainx, Fiala u. Kogerer (1955) fanden unter 10.360 Chromosomen der natürlichen Populationen von *Liriomyza urophorina* nur zwei verschiedene Inversionen, die nur je einmal in dem betreffenden Material vorlagen, also offenbar eben entstanden oder noch nicht nennenswert vermehrt waren.

Man ist wohl berechtigt anzunehmen, dass jeder beliebige Punkt der euchromatischen und heterochromatischen Anteile der Chromosomen mit gleicher Wahrscheinlichkeit von einem Primärbruch betroffen werden kann. Zum min-

desten besteht bisher kein sicherer Anhaltspunkt dafür, dass es Prädilektionsstellen für den spontanen Bruch gebe. Daraus geht hervor, dass es ungeheuer unwahrscheinlich ist, dass eine und dieselbe Inversion oder Translokation in absehbarer Zeit mehrfach entsteht. Wenn wir nun in natürlichen Populationen die Koexistenz von Strukturtypen eines Chromosoms feststellen, die sich durch eine bestimmte Inversion oder Translokation von einander unterscheiden, so ist es anzunehmen, dass diese bestimmte Dislokation nur einmal entstanden ist, der neue Strukturtyp des Chromosoms sich aber selektiv bevorzugt vermehrt hat. Die Vermehrung eines neuen Strukturtyps auf rein statistischem Wege ist in einer durchschnittlich grossen, panmiktischen oder annähernd panmiktischen Population praktisch ausgeschlossen. Durch den «genetic drift» müsste im Gegenteil eine Verarmung einer gegebenen strukturellen Mannigfaltigkeit zu erwarten sein, was besonders bei kleinen, mehr oder minder isolierten Teilen grösserer Populationen mehrfach erfolgt zu sein scheint.

Es ergibt sich nun das Problem, durch welche Kräfte der Einbau neuer chromosomaler Strukturtypen und damit die Erhöhung der strukturellen Mannigfaltigkeit in der Population bewirkt werden und durch welche Kräfte die strukturelle Mannigfaltigkeit in einer Population reguliert und erhalten wird. Es erhebt sich die Frage der adaptiven Bedeutung des chromosomalen Strukturpolymorphismus. Damit wird eine Reihe von Fragen der Chromosomenstruktur, der Genwirkung und der Populationsgenetik

berührt. Inversionen führen im heterozygoten Zustand beim Eintritt eines Chiasmas im Inversionsbereich zur Entstehung von acentrischen Fragmenten und dicentrischen Chromatiden und damit zu einer Fertilitätsminderung. (Siehe z.B. White 1954). Bei Typen mit genarmem Y-Chromosom, bei denen im männlichen Geschlecht praktisch kein crossing-over stattfindet, wie bei den *Drosophila*-Arten, entfällt die Fertilitätsminderung im männlichen Geschlecht. Ausserdem konnte gezeigt werden, dass bei *Drosophila* die letalen Chromosomentypen stets in den Richtungskörper gehen und daher auch im weiblichen Geschlecht keine Fertilitätsminderung eintritt. Das letztere gilt allerdings nur für paracentrische, nicht aber für pericentrische Inversionen. Bei Typen mit Austausch in beiden Geschlechtern, wie z.B. bei den Chironomiden, ist auf jeden Fall mit einer Fertilitätsminderung durch Inversionen zu rechnen, wenn diese nicht in einem Gebiet liegen, in dem normalerweise keine Chiasmen eintreten. Man muss also wohl annehmen, dass in manchen Fällen der Einbau von neuen Strukturtypen in die Population sogar gegen die negative Auslese durch Fertilitätsminderung erfolgen muss.

Die vergleichende Genetik hat gezeigt, dass die Unterschiede im Chromosomenbau verwandter Arten hauptsächlich in gröberen, meist paracentrischen Inversionen bestehen. Zwischen dem intraspezifischen chromosomalen Strukturpolymorphismus und den interspezifischen Strukturunterschieden konnten vielfach bestimmte Beziehungen nachgewiesen werden. Damit wird der intraspezifische strukturelle Polymorphismus auch zu einem wichtigen Problem der Evolution. Methodisch ist hier der Vorteil gegeben, den Weg der Evolution an sichtbaren, im günstigen Fall eindeutig abgrenzbaren Struktureigentümlichkeiten der Chromosomen aufweisen zu können. Die Verbindung von Cytologie, Genetik und Evolutionsforschung verspricht noch reiche Aufschlüsse zu geben.

Zur cytologischen Feststellung von Inversionen stehen verschiedene Möglichkeiten offen. Am leichtesten lassen sich Inversionen im heterozygoten Zustand an den polytären Riesenchromosomen der Dipteren durch das Auftreten der charakteristischen schlingenförmigen Paarungsbilder feststellen. Im homozygoten Zustand sind

sie durch die Umkehrung der Bandscheibenfolge kenntlich. Eine voll befriedigende Kennzeichnung einer Inversion ist wohl nur bei Dipteren möglich. Doch auch hier gibt es grössere Gruppen, in denen eine mangelnde Paarungsaффinität (Kunze-Muehl 1953 a) oder ein ungünstiger Bau der Riesenchromosomen eine Analyse der Inversionen nicht zulassen oder sehr erschweren, z.B. die meisten Syrphidae, Stratiomyidae, Muscidae, Phoridae, Tabanidae und Tipulidae (Mainx u. Kunze-Muehl, unpubl.). Die Feststellung von Inversionen im Pachytänstadium der Meiose ist bei den meisten Organismen recht schwierig und führt nur selten bis zu einer genügenden Charakterisierung einer bestimmten Inversion. Leichter sind Inversionen an dem Auftreten echter Brücken und acentrischer Fragmente in der Meiose festzustellen, doch ist auch hier die Individualisierung bestimmter Inversionen schwierig. Ausserdem versagt diese Möglichkeit in der Spermiogenese ohne Chiasmen und bei allen Fällen, in denen im Inversionsbereich keine Chiasmen eintreten. Endlich bleibt noch der genetische Weg des Nachweises von Inversionen an der Störung der Austauschwerte. Er ist der historisch älteste, setzt aber eine gute genanalytische Bearbeitung des Objektes voraus. Er gestattet wohl die Zuteilung einer Inversion zu einem bestimmten Chromosom, gibt aber über den Umfang und die Eigenart der Inversion nur ungenau Auskunft. Dies lässt es verständlich erscheinen, dass unsere Kenntnisse vom Strukturpolymorphismus sich vorwiegend auf Dipteren mit günstigen Riesenchromosomen beschränken. Zum Glück handelt es sich hier um Gruppen von Organismen, bei denen eine reiche evolutionistische Problematik vorliegt und für die die besten Möglichkeiten und Ergebnisse der genetischen Analyse zur Verfügung stehen.

Durch eine Inversion entsteht ein neuer Strukturtyp (gene arrangement, gene sequence, gene order), durch eine reziproke Translokation zwei neue Strukturtypen eines Chromosoms. Nur wo einfache Verhältnisse vorliegen, kann aus dem Strukturbild der heterozygoten Zustände auf die Zahl und den Bau der verschiedenen Strukturtypen eindeutig geschlossen werden. Wo aber in einem Chromosom mehrere Inversionen eingetreten sind, besonders aber bei übergreifenden, eingeschlossenen und komplexen

Inversionsgruppen, kann aus dem Bild der heterozygoten Zustände nicht ohne weiters auf die ihm zugrundeliegenden Strukturtypen geschlossen werden. Diese können mit Sicherheit dann nur durch planmässige Kreuzungen mit einem als Standardtyp gewählten, womöglich strukturell homozygoten Stamm ermittelt werden. Populationsgenetisch oder evolutionistisch wichtige Aussagen beziehen sich jedoch stets auf die Strukturtypen, so besonders alle quantitativen Aussagen über das zwischen den Strukturtypen herrschende Gleichgewicht, die Aussagen über den Selektionswert der Strukturtypen und ihrer Kombinationen usw. Eine Voraussetzung für eine befriedigende Bearbeitung aller sich hier ergebender Fragen ist daher auch die Kultivierbarkeit des betreffenden Organismus. In der Literatur wird zwischen « Inversion » im Sinne des Bildes einer strukturell heterozygoten Konfiguration und « Inversion » im Sinne eines durch eine Inversion vom Standardtyp unterschiedenen Strukturtyps nicht immer scharf unterschieden. Oft ist es nur aus dem Zusammenhang zu entnehmen, welcher von beiden Begriffen gemeint ist. Hiezu kommt, dass unter « Inversion » im engeren Sinne des Wortes eigentlich nur der Vorgang verstanden werden sollte, durch den ein bestimmter Chromosomenabschnitt invertiert wird.

Es herrscht darüber allgemeine Uebereinstimmung, dass die Strukturtypen, die sich gegenüber einem Standardtyp durch mehr als eine

Inversion unterscheiden, durch mehr als einen unabhängigen Inversionsvorgang aus ihm entstanden sind, bzw. umgekehrt, d. h. dass nur Zweipunkt-Ereignisse an dem Zustandekommen des Inversionspolymorphismus beteiligt sind. Abgesehen von den cytomechanischen Schwierigkeiten der Vorstellung, dass ein Inversionskomplex durch ein Mehrpunkt-Ereignis entstanden sein sollte, spricht dafür auch die allgemeine Erfahrung, dass sich die bei höheren Graden von Polymorphismus vorhandenen Strukturtypen in phylogenetische Reihen ordnen lassen, deren Glieder durch einfache Inversionen unterschieden sind, und dass viel für die historische Realität solcher phylogenetischer Reihen ins Treffen geführt werden kann.

Das Vorkommen von Inversionen in natürlichen Populationen

Da nach den letzten Zusammenstellungen (Mainx 1950, White 1954) zahlreiche neue Angaben hinzugekommen sind, soll im folgenden eine neue Uebersicht über das Vorkommen, bzw. Fehlen von auf Inversionen beruhendem strukturellem Polymorphismus bei den verschiedenen Organismen gegeben werden. Angaben über das Fehlen von Inversionen sind nur dann aufgenommen worden, wenn die Populationen mit genügender Sorgfalt untersucht worden sind. Zunächst seien die reichen Ergebnisse an den Arten der Gattung *Drosophila* angeführt.

Inversionen vorhanden und weit verbreitet

Inversionen fehlen oder sind nur selten oder stellenweise zu finden

SUBGENUS SOPHOPHORA

Obscura-Gruppe

Untergruppe a.

pseudoobscura (Dobzhansky u. Sturtevant 1938; Dobzhansky 1939 c, 1948 a; Dobzhansky u. Epling 1944)

persimilis (Literatur wie oben!)

miranda (Dobzhansky u. Epling 1944; Dobzhansky 1948 b)

subobscura (Philip, Rendel, Spurway u. Haldane 1944; Mainx, Koske u. Smital 1953; Stumm-Zollinger 1953; Kunze-Muehl u. Sperlich 1955; Richter u. Huendler 1955)

obscura Fallén (= *obscuroides* Pom.) (Mainx, Koske u. Smital 1953)

Inversionen vorhanden und weit verbreitet	Inversionen fehlen oder sind nur selten oder stellenweise zu finden
<p><i>ambigua</i> (dtto.) <i>bifasciata</i> (dtto.; Kunze-Muehl 1955) <i>tristis</i> (Mainx, Koske u. Smital 1953)</p> <p><i>Untergruppe b.</i> <i>athabasca</i> (Novitski 1946) <i>algonquin</i> (Miller 1939) <i>azteca</i> (Dobzhansky u. Sokolov 1939; Dobzhansky 1941) <i>affinis</i> (erschlossen aus d. Störung des Austausches, Sturtevant 1940).</p>	
Saltans-Gruppe	
<p><i>prosaltans</i> (Cavalcanti 1948)</p>	
Willistoni-Gruppe	
<p><i>willistoni</i> (Dobzhansky, Burla u. Da Cunha 1950; Da Cunha, Burla u. Dobzhansky 1950; Da Cunha u. Dobzhansky 1954) <i>paulistorum</i> (Literatur wie oben!) <i>tropicalis</i> (Literatur wie oben!) <i>equinoxialis</i> (Literatur wie oben!) <i>nebulosa</i> (Pavan 1946; Da Cunha, Brncic u. Salzano 1953) <i>bocainensis</i> (Carson 1954) <i>parabocainensis</i> (dtto.) <i>bocainoides</i> (dtto.)</p>	
Melanogaster-Gruppe	
<p><i>melanogaster</i> (Dubinin, Sokolov u. Tiniakov 1936, 1937; Warters 1944; Ives 1947) <i>ananassae</i> (Kikkawa 1938; Dobzhansky u. Dreyfus 1943)</p>	<p><i>montium</i> (Freire-Maia 1947) <i>simulans</i> (Freire-Maia 1952)</p>
SUBGENUS DROSOPHILA	
Quinaria-Gruppe	
<p>(<i>palustris</i> und wahrscheinlich auch einige andere Arten) Untersuchung erschwert durch Schwierigkeit der Zucht und der Riesenchromosomenanalyse (Blumel 1949)</p>	
Virilis-Gruppe	
<p><i>americana</i> (Warters 1944; Hsu 1952) <i>texana</i> (Patterson, Stone u. Griffen 1942; Warters 1944) <i>montana</i>-Komplex (Warters 1944; Hsu 1952) <i>montana</i>-Riesenformen (Moorhead 1954) <i>laticola</i> (Hsu 1952) <i>borealis</i> (Hsu 1952) <i>flavomontana</i> (Hsu 1952) <i>littoralis</i> (Hsu 1952; Kunze-Muehl 1952)</p>	<p><i>virilis</i> (Patterson, Stone u. Griffen 1940, 1942; Warters 1944) <i>novamexicana</i> (Hsu 1952)</p>

Inversionen vorhanden und weit verbreitet	Inversionen fehlen oder sind nur selten oder stellenweise zu finden
Funebria-Gruppe	
funebria (Dubinin, Sokolov u. Tiniakov 1937; Berrie u. Sansome 1948)	subfunebria (Warters 1944)
macrospina macrospina (Warters 1944)	macrospina limpiensis (Warters 1944)
macrospina ohioensis (dtto.)	
Repleta-Gruppe	
(paranaensis, Wasserman 1954)	Bei den meisten untersuchten Arten dieser sehr artenreichen Gruppe sind die Populationen frei oder fast frei von Inversionen (Wharton 1942; Warters 1944; u. a.)
(mercatorum, dtto.)	
Robusta-Gruppe	
robusta (Carson u. Stalker 1947, 1949; Stalker u. Carson 1948, 1949).	
Annulimana-Gruppe	
annulimana (Burla 1950)	
arapuan (dtto.)	
arassari (dtto.)	
Melanica-Gruppe	
melanica melanica (Griffen 1942; Ward 1952)	
melanica paramelanica (dtto.)	
nigromelanica (dtto.)	
micromelanica (Sturtevant u. Novitski 1941)	
Guarani-Gruppe	
guarú (King 1947)	
guaramunú (Da Cunha, Brncic u. Salzano 1953; Brncic 1953)	
griseolineata (dtto.)	
Cardini-Gruppe	
polymorpha (Da Cunha 1953 a)	
cardinoides (Da Cunha, Brncic u. Salzano 1953)	
bandeirantorum (dtto.)	
Pallidipennis-Gruppe	
pallidipennis (Freire-Maia u. Engel 1949; Freire-Maia 1950)	
Immigrans-Gruppe	
immigrans (Freire-Maia u. Zanardini 1953; Brncic 1955)	

Die weitgehende Erforschung der cytologischen Verhältnisse in der Gattung *Drosophila* lassen bereits allgemeine Gesichtspunkte über die Verbreitung des Strukturpolymorphismus erkennen. Es fällt auf, dass in einigen Gruppen dieser Gattung alle Arten strukturell polymorph sind und der Polymorphismus bei einigen Arten dieser Gruppen einen hohen Grad erreicht (in der Tabelle kursiv!). Dies ist der Fall in der *obscura*-Gruppe in ihren beiden Untergruppen, ferner in der *willistoni*, der *melanica* und der *guarani*-Gruppe. Auch in einigen weiteren Gruppen zeigen alle bisher untersuchten Arten den Strukturpolymorphismus, doch nicht in einem so hohen Grad. Einige andere Gruppen umfassen Arten ohne und solche mit mässigem Polymorphismus, so die *melanogaster*-, die *virilis*- und die *funnebris*-Gruppe. Eine Sonderstellung nimmt die sehr artenreiche und weit verbreitete *repleta*-Gruppe ein, in der die meisten Arten niemals oder nur ausnahmsweise Inversionen zeigen. Schon dieses verschiedene Verhalten der natürlichen Artengruppen lässt darauf schliessen, dass die in der Struktur des Genoms und des Chromosomensatzes gelegenen Vorbedingungen für

den Einbau von verschiedenen chromosomalen Strukturtypen in die Population nicht in allen Verwandtschaftsgruppen die gleichen sein können, bzw. dass der Weg der Evolution nicht in allen Artengruppen in gleichem Mass mit dem intraspezifischen Strukturpolymorphismus verbunden sein kann. Es ist interessant, dass die interspezifischen Unterschiede im Chromosomenbau gerade in jenen Artengruppen sehr gross sind, in denen auch intraspezifisch ein hoher Grad von Polymorphismus herrscht, z.B. in der *obscura*-Gruppe (siehe u.a. Dobzhansky u. Tan 1936; Koske 1953). In jenen Artengruppen, in denen die Arten frei von Inversionen sind oder in denen nur bei einigen Arten ein mässiger intraspezifischer Polymorphismus herrscht, sind auch die interspezifischen Strukturunterschiede relativ gering, z.B. in der *repleta*-, der *virilis*- und der *melanogaster*-Gruppe. Schon diese allgemeine Regel weist auf die engen Beziehungen zwischen der strukturellen Dynamik innerhalb der Arten und dem Prozess der Evolution hin.

Eine andere Familie der Dipteren, für die bereits eine, wenn auch lückenhafte Uebersicht gegeben werden kann, sind die Chironomidae.

Inversionen vorhanden und von weiter Verbreitung

Inversionen fehlen oder sind nur sehr selten

UNTER-FAMILIE CHIRONOMINAE

TRIBUS CHIRONOMINI

Sergentia

coracina (Mainx, Kunze u. Koske 1953)
longiventris (dtto.)

Stictochironomus

histrion (Bauer 1936)
Rosenschöldi (Mainx, Kunze u. Koske 1953)

Microtendipes

pedellus (Bauer 1936)

Chironomus

Subgenus Camptochironomus

tentans (Beermann 1955; Acton unpubl.; Mainx unpubl.)
pallidivittatus (Beermann 1955)
annularius (Beermann, nach persönl. Mitteilung)

Inversionen vorhanden und von weiter Verbreitung	Inversionen fehlen oder sind nur sehr selten
<i>Subgenus Chironomus s. str.</i>	
dorsalis (Bauer 1936; Philip 1942; Mainx, Kunze u. Koske 1953)	alpestris (Mainx unpubl.)
halophilus-Gruppe (Mainx, Kunze u. Koske 1953)	anthracinus (bathophilus) (Bauer 1936)
sp. (China) (Hsu u. Liu 1948)	thummi (Bauer 1936; Mainx, Kunze u. Koske 1953)
riparius (Bauer 1936; Philip 1942)	
Endochironomus	
sp. I (Bauer 1936)	
Glyptotendipes	
polytomus (Bauer 1936)	
Cryptochironomus	
defectus (Bauer 1936)	
TRIBUS TANYTARSINI	
Lauterbornia	
sp. (Mainx, Kunze u. Koske 1953)	
UNTER-FAMILIE ORTHOCLADIINAE	
Prodiamesa	
olivacea (Bauer 1936; Mainx, Kunze u. Koske 1953)	
Eucricotopus	
	trifasciatus (Mainx, Kunze u. Koske 1953)
Rheorthocladius	
	frigidus (Mainx, unpubl.)

Die verschiedenen Gruppen der Chironomidae ergeben ein ähnliches Bild wie die Artengruppen innerhalb der Gattung *Drosophila*. Im Subgenus *Camptochironomus* haben alle Arten einen hochgradigen Polymorphismus, im Subgenus *Chironomus s. str.* gibt es dagegen Arten ohne und solche mit mässigem Polymor-

phismus, ebenso unter den Orthoclaadiinae.

Die nun folgenden recht spärlichen Angaben über sonstige Dipteren zeigen z.T. auch Beispiele von Polymorphismus und fehlendem Polymorphismus bei Vertretern der gleichen Familie. Hier liesse sich das Material durch weitere Untersuchungen sicher reich vermehren.

Inversionen vorhanden und von weiter Verbreitung

Inversionen fehlen oder sind nur selten

NEMATOCERA

Phryneidae

Phryne cincta (Mainx, unpubl.)

Bibionidae

Bibio marci (Mainx 1950)

Lycoriidae (Sciaridae)

6 verschiedene Arten (McCarthy 1945; Carson 1944)

Andere Arten (verschiedene Autoren)

Ptychopteridae

Ptychoptera sp. (Mainx 1950)

Cecidomyiidae (Itonididae)

Lestodiplosis sp. (White 1946)
Lasioptera rubi (Kraczkiewicz 1950)Mikiola fagi (Mainx, unpubl.)
Andere Arten (verschiedene Autoren)

Culicidae

Anopheles messeae (Frizzi 1951)

Anopheles maculipennis (jedoch durch Inversionen unterschiedene Rassen!) (Frizzi 1947, 1951)

Thaumaleidae

Thaumalea sp. (Mainx, unpubl.)

Simuliidae (Melusinidae)

Simulium (4 versch. Arten!) (Kunze 1953 b)

Limoniidae (Limnobiidae)

Dicranomyia trinotata (Wolf 1941)
Limnophila ferruginea (Mainx 1950)

Limoniide (unbestimmt, in grosser Zahl untersucht. Mainx, unpubl.)

BRACHYCERA

Agromyzidae

Liriomyza urophorina (Mainx 1951; Mainx, Fiala u. Kogerer 1955)

Ueber das Vorkommen von Inversionen bei anderen Gruppen des Tierreiches ist nichts sicheres bekannt. Während man früher bei Orthopteren Inversions-Polymorphismus vermutete (Darlington 1936; Coleman 1947), werden die betreffenden Bilder in der Meiose jetzt wohl mit Recht nicht mehr als echte Brücken gewertet (White 1954). Bei den genauer untersuchten Urodelen fehlen Inversionen in der natürlichen Population, während sich gewisse geographische Rassen von *Triturus cristatus* durch Inversionen von einander unterscheiden (Spurway u. Callan 1950). Bei allen anderen daraufhin untersuchten Vertebrata scheinen Inversionen innerhalb der Arten zu fehlen.

Dagegen ist der Inversions-Polymorphismus im Pflanzenreich weit verbreitet. In einer natürlichen Population von *Paris quadrifolia* konnte Geitler (1937) mindestens 21 verschiedene Inversionen feststellen. Reich an Inversionen sind auch die *Paeonia*-Arten (Stebbins 1938; Walters 1942). Weitere Angaben über Inversionen in geringerer Häufigkeit liegen für viele Arten aus den verschiedensten Familien der Phanerogamen vor.

Der Umfang des Inversions-Polymorphismus

Was die Mannigfaltigkeit der verschiedenen in der Population koexistierenden Strukturtypen betrifft, ist der Grad des Inversions-Polymorphismus bei den verschiedenen oben angeführten Arten recht verschieden hoch. Bei manchen *Drosophila*-Arten, z. B. *Dr. hydei*, und manchen anderen Dipteren, z. B. *Prodiamesa*, sind nur eine oder zwei verschiedene Inversionen regelmässig in der Population vertreten, trotz eingehender Untersuchung von Material von verschiedenen Standorten. Bei anderen ist die Zahl der Inversionen grösser. Die grösste bisher festgestellte Mannigfaltigkeit herrscht bei *Drosophila willistoni* mit über 42 verschiedenen Inversionen, etwas geringer ist sie bei *Dr. paulistorum* mit 34 Inversionen. Die Zahl der verschiedenen Strukturtypen konnte bei diesen beiden Arten nicht genau ermittelt werden, ist aber sicher noch viel grösser als die der unterscheidbaren Inversionen (Da Cunha, Burla u. Dobzhansky 1950). Die Zahl der verschiedenen Strukturtypen steht nicht immer in einer be-

stimmten Proportion zur Zahl der eingetretenen Inversionen. Treten unabhängig von einander in homologen Chromosomen mehrere kleine Inversionen ein, so können sie durch crossing-over zusammenkommen und auf diese Weise weitere neue Strukturtypen entstehen. Treten in einem Chromosom hinter einander mehrere Inversionen ein, gehen aber die Zwischenglieder einer solchen Entwicklungsreihe verloren, so kann die Zahl der Strukturtypen zum Schluss geringer sein, als die Zahl der Inversionen. Bei *Drosophila subobscura* sind bisher 29 verschiedene Inversionen festgestellt worden, die sich auf 27 Strukturtypen verteilen. Hierzu kommen noch die 5 Strukturtypen, die als Standardanordnungen für die fünf langen Chromosomen gelten, sodass im ganzen 32 Strukturtypen zu unterscheiden sind. (Kunze-Muehl u. Sperlich 1955). Für *Drosophila pseudoobscura* sind 35 verschiedene Strukturtypen angegeben, für *Dr. athabasca* 27, für *Dr. azteca* 18 und für *Dr. algonquin* 15.

Der Umfang der strukturellen Mannigfaltigkeit hängt weiters vom Heterozygotiegrad der verschiedenen Inversionen, bzw. Strukturtypen ab. Der Heterozygotiegrad einzelner Inversionen in der natürlichen Population kann sehr verschieden hoch sein. Von sehr geringen Graden an finden sich alle Werte bis zu 50% Heterozygoten. Selbst wenn die Vermehrung nur von den Inversionsheterozygoten ausginge, dürfte die Frequenz der Heterozygoten die Grenze von 50% nicht übersteigen. Fälle, in denen dies vorkommt, sollen später besprochen werden. Ein grobes Mass des strukturellen Polymorphismus ist die Angabe, wieviel heterozygote Inversionsbilder durchschnittlich pro Individuum festgestellt werden können. Auf diese Zahl hat sowohl die Anzahl der unterscheidbaren Inversionen und die Art ihrer Verteilung auf die Strukturtypen als ihr Heterozygotiegrad einen Einfluss. Bei der inversionsreichen *Drosophila willistoni* beträgt die Inversionsdichte an verschiedenen Standorten in Brasilien 0,8 bis 9,4 Inversionen pro Individuum, geprüft an den Nachkommen der in der Natur gefangenen Weibchen (Dobzhansky 1949b). Eine Larve zeigte als Höchstzahl 16 verschiedene Inversionen im heterozygoten Zustand. Bei *Drosophila subobscura* war 10 verschiedene Inversionen in einer Larve die Höchstzahl. Bei dieser Art

beträgt die Inversionsdichte der Imagines am Standort, geprüft durch Einkreuzung der gefangenen Männchen mit einem Teststamm, durchschnittlich 3,7 Inversionen pro Individuum (Kunze-Muehl u. Sperlich, unpubl.). Stumm-Zollinger (1953) fand in der Nachkommen-schaft gefangener Weibchen von verschiedenen Standorten der Schweiz und Westeuropas Werte von 2,3 bis 4,8 Inversionen pro Larve. Misst man den Grad der Polymorphismus nicht an den unterscheidbaren Inversionen, sondern an den ihnen zugrunde liegenden verschiedenen Strukturtypen, so ergeben sich für die Populationen von *Drosophila subobscura* Werte von 1,36 bis 1,80 heterozygote Strukturtypen pro Männchen (Kunze-Muehl u. Sperlich, unpubl.). Bei Arten mit geringerem Polymorphismus liegen diese Werte erheblich niedriger, z. B. 0,14 Inversionen pro Individuum bei *Drosophila tropicalis* und 0,11 Inversionen bei *Dr. equinoxialis* (Dobzhansky, Burla u. Da Cunha 1950).

Die theoretischen Grundlagen des Strukturpolymorphismus

Wenn ein durch eine Inversion neu entstandener Strukturtyp in diesem Sinn einen positiven Selektionswert besitzt, dass er im homozygoten Zustand dem homozygoten Zustand des früheren Strukturtyps und dem heterozygoten Zustand zwischen beiden unter allen Umständen adaptiv überlegen ist, dann müsste er den früheren Strukturtyp aus der Population vollständig verdrängen. Es würde sich nur während einer Uebergangszeit ein transgredierender Polymorphismus im Sinne von E. B. Ford zeigen. Ist der heterozygote Zustand den beiden homozygoten Zuständen durch eine Heterosiswirkung gleichmässig und immer überlegen, dann würde sich bei 50% Heterozygoten ein Gleichgewicht einstellen. Ist der adaptive Wert der beiden homozygoten Anordnungen relativ zur heterozygoten nicht gleich, dann würde sich das Gleichgewicht bei anderen Heterozygotenfrequenzen einstellen. Es ergeben sich die Verhältnisse eines balancierten Polymorphismus im Sinne von E. B. Ford. Die Theorie des balancierten Polymorphismus wurde von J. B. S. Haldane, R. Fisher, E. B. Ford und S. Wright ausführlich entwickelt (siehe

z. B. Dobzhansky 1951). Die Gleichgewichte zwischen den verschiedenen Strukturtypen werden bestimmten Schwankungen dann ausgesetzt sein, wenn der adaptive Wert ihrer Zustände sich unter den wechselnden ökologischen Bedingungen eines vielgestaltigen Standorts oder unter den wechselnden Bedingungen des Jahresablaufs spezifisch verschieden auswirkt. Wenn unter diesen Umständen die verschiedenen Strukturtypen in ihrer relativen Häufigkeit Selektionsvorgängen unterworfen sind, dann müssten sich diese in Abweichungen der Häufigkeitsverhältnisse der Strukturtypen von der statistischen Verteilungserwartung nach der Hardy-Weinberg-Formel äussern. Die Untersuchung der natürlichen Populationen in Bezug auf die geographische Verteilung der Strukturtypen und die mikrogeographische und die saisonbedingte Variation ihrer Gleichgewichte, sowie die Prüfung der Frequenzen der hetero- und homozygoten Zustände und ihrer Uebereinstimmung mit der statistischen Erwartung in der Population müssten über viele Fragen des Strukturpolymorphismus Auskunft geben.

Die methodischen Voraussetzungen für solche Untersuchungen sind bei den verschiedenen in Frage kommenden Organismen verschieden. Bei vielen Dipteren mit schönen Riesenchromosomen, wie bei dem Parasiten *Liriomyza*, den Limoniiden und den meisten Chironomiden, können nur die Larven der natürlichen Population untersucht werden, die Verhältnisse bei den Imagines können dagegen mangels der Kultivierbarkeit der Arten nicht unmittelbar geprüft werden. Bei den Drosophiliden ist es wieder fast unmöglich, die Larven der natürlichen Population in genügender Menge zu untersuchen. Bei den Kulturgängern unter ihnen lassen sich hingegen die aus der Natur gefangenen Männchen durch Kreuzung mit einem strukturellen Standardstamm vollständig analysieren. Ein Abbild der Verhältnisse unter den Larven lässt sich dadurch gewinnen, dass in der Natur begattete Weibchen gefangen und ihre Gelege vollständig aufgezogen und statistisch ausgewertet werden. Ausserdem lassen sich hier die Verhältnisse in künstlichen Populationen sowohl im Larven- wie im Imaginalstadium unter beliebigen Bedingungen vollständig untersuchen.

Die geographische Verbreitung verschiedener Strukturtypen in polymorphen Populationen

Wohl der einfachste bisher genauer untersuchte Fall von geographischer Verbreitung von Inversionstypen ist die Agromyzide *Liriomyza urophorina*, deren Larven in den Blütenknospen von *Lilium martagon* parasitieren (Mainx 1951; Mainx, Fiala u. Kogerer 1955). Vier von den sechs Chromosomen dieser Art zeigen je eine einfache Inversion. Jede dieser Inversionen hat in dem untersuchten Gebiet (Oesterreich und Teile Deutschlands) ein bestimmtes Verbreitungsareal, wobei diese Areale einander überschneiden, sodass in manchen Gebieten alle Inversionen vorkommen. Ausserhalb der Verbreitungsgebiete der Inversionen ist nur die Standardanordnung in allen Chromosomen vorhanden. Im Zentrum ihrer Verbreitungsgebiete erreichen drei von den vier Inversionen eine Heterozygotenfrequenz von 50%. Gegen den Rand der Verbreitungsgebiete fallen die Heterozygotenfrequenzen allmählich ab. Eine Korrelation zwischen den Inversionen besteht nicht. Man hat den Eindruck, dass jeder dieser Inversionstypen an einem Ort im Zentrum seiner jetzigen Verbreitungsgebiete erstmalig entstanden ist und sich dann durch eine Heterosiswirkung in der Population ausgebreitet hat, wobei die Verbreitung der Wirtspflanze gewisse Richtungen der Ausbreitung mitbestimmt zu haben scheint. Eine Beziehung zu groben ökologischen Faktoren der Verbreitungsgebiete scheint keine Rolle zu spielen, sodass wohl kein spezifischer sondern nur ein allgemeiner adaptiver Wert der heterozygoten Zustände der einzelnen Strukturtypen anzunehmen ist.

Sehr eingehende Untersuchungen liegen über die geographische Verbreitung der Strukturtypen der inversionsreichen Arten *Drosophila pseudoobscura* (Dobzhansky u. Epling 1944; Dobzhansky 1939b, 1948a) und *Dr. persimilis* (Spiess 1950) in der nördlichen Hälfte des amerikanischen Kontinents vor. Die 16 verschiedenen Strukturtypen des III. Chromosoms von *Dr. pseudoobscura* sind in bestimmter Weise und mit bestimmter relativer Häufigkeit über die verschiedenen Teile des Verbreitungsgebietes dieser Art verteilt. Keiner der Strukturtypen kommt im gesamten Gebiet vor, einige haben

eine weite Verbreitung und sind stellenweise sehr häufig, andere sind seltener oder treten nur in gewissen Teilen des Gebietes auf, einige sind auf ein bestimmtes engeres Areal beschränkt. Jeder Standort zeigt ein bestimmtes charakteristisches Gleichgewicht zwischen einer bestimmten Anzahl von Strukturtypen. Ähnlich ist die geographische Verteilung des Strukturpolymorphismus bei der südamerikanischen *Drosophila paulistorum* (Dobzhansky, Burla u. Da Cunha 1950). Ein etwas anderes Bild zeigt die Verbreitung der verschiedenen Strukturtypen bei den ebenfalls sehr inversionsreichen amerikanischen Arten *Drosophila prosaltans* (Cavalcanti 1948) und *Dr. azteca* (Dobzhansky 1940, 1941). In dem weiten Verbreitungsgebiet dieser Arten gibt es Standorte, an denen eine bestimmte Struktur eines Chromosoms homozygot vorliegt, andere, an denen das gleiche Chromosom in einer anderen Struktur homozygot ist, und endlich Gebiete, in denen diese beiden Strukturen in verschiedenen Frequenzen heterozygot zu finden sind. Die verschiedene Verteilung der Inversionstypen bei *Drosophila montana* und der Riesenform dieser Art ist durch die Wirkung von geographischen Barrieren verständlich (Moorhead 1954).

Besonders interessant ist die geographische Verbreitung der Inversionstypen bei der maximal polymorphen *Drosophila willistoni* im tropischen und subtropischen Amerika. Viele Typen kommen im ganzen Verbreitungsgebiet der Art in wechselnder Häufigkeit vor, andere sind mehr auf gewisse Gegenden beschränkt. An manchen Standorten sind gewisse Strukturen homozygot, an anderen wieder andere. Die Heterozygotenfrequenz für einzelne Inversionen erreicht vielfach 50%. Die jeweilige relative Häufigkeit der verschiedenen Inversionstypen ist für die einzelnen Standorte charakteristisch (Da Cunha, Burla u. Dobzhansky 1950). Bei der ebenfalls stark polymorphen europäischen *Drosophila subobscura* (Stumm-Zollinger 1953; Richter u. Huendler 1955) kommen einige von den 32 verschiedenen Strukturtypen im gesamten Verbreitungsgebiet der Art von England bis Italien und von Portugal bis zum vorderen Orient vor und sind überall relativ häufig, andere sind seltener aber auch von sehr weiter Verbreitung. Einige Strukturtypen scheinen auf gewisse Gebiete

beschränkt zu sein, z.B. das alpine Gebiet oder den vorderen Orient, andere sind nur selten gefunden worden und scheinen in gewissen engeren Arealen endemisch zu sein.

Auch bei einigen inversionsarmen Arten konnte die weite Verbreitung bestimmter Strukturtypen über das Wohngebiet der Arten bewiesen werden. Warters (1944) vermutet die Identität gewisser Inversionen von *Drosophila melanogaster* in Nordamerika mit den für Russland beschriebenen, was Ives (1947) allerdings nicht für beweisend ansieht. Eine transkontinentale Verbreitung bestimmter Strukturtypen konnte für *Drosophila ananassae* bewiesen werden (Dobzhansky u. Dreyfus 1943). Bei beiden Arten handelt es sich allerdings um domestizierte Formen, die ihre weite und rasche Verbreitung dem Menschen verdanken. Dagegen konnte Kunze-Muehl (1955) bei der nicht domestizierten *Drosophila bifasciata* die Identität von mindestens je einem Strukturtyp für jedes Chromosom in Mitteleuropa mit solchen aus Japan durch Kreuzung feststellen. Auch für einige Chironomiden liegen schon Anhaltspunkte für die weite Verbreitung bestimmter Strukturtypen vor. Bei *Chironomus dorsalis* (Mainx, Kunze u. Koske 1953) konnten in Nieder-Oesterreich die gleichen Strukturtypen gefunden werden, die früher in Nord-Deutschland und England festgestellt worden waren, hier allerdings in etwas abweichender relativer Häufigkeit. Für den sehr inversionsreichen *Chironomus tentans* konnte Beermann (1955, z.T. nach Angaben von Acton und Mainx) das gemeinsame Vorkommen einer Reihe von Strukturtypen in Oxford, Stockholm, Plön und Wien ermitteln. Nur wenige Strukturtypen fehlten an dem einen oder anderen Ort. Die Gleichgewichte zwischen den Strukturtypen sind an den verschiedenen Standorten charakteristisch verschieden. Es wäre von grossem Interesse die Verhältnisse bei *Chironomus dorsalis* und *Ch. tentans*, die über die ganze nördliche Hemisphäre verbreitet zu sein scheinen, in der neuen Welt, in Ost-Asien und in Inselepopulationen vergleichend zu untersuchen.

Die Art der geographischen Verbreitung verschiedener Strukturtypen weist bei allen bisher untersuchten Fällen darauf hin, dass es sich im allgemeinen um Zustände eines balancierten Polymorphismus handelt. Nur jene Fälle, in denen

zwei verschiedene Anordnungen an zwei bestimmten Standorten homozygot sind, in dazwischen liegenden Gebieten aber heterozygot vorkommen, könnten als transgredierend polymorph gedeutet werden. Es könnte sich hier aber auch um Wirkungen des «genetic drift» handeln. Die Art der Verbreitung der einzelnen Strukturtypen im Gesamtgebiet der einzelnen Arten lässt darauf schliessen, dass keine unmittelbaren Beziehungen zwischen dem Vorkommen bestimmter Strukturtypen selbst und den groben ökologischen Bedingungen des Klimas bestehen können. Die Heterosis, die offenbar den Heterozygotiegrad zwischen den verschiedenen Strukturtypen und damit die gesamte strukturelle Mannigfaltigkeit bestimmt, muss also gegenüber den schwankenden Bedingungen des Mikroklimas, in ökologischen Nischen oder nur in ganz allgemeiner Art als Selektionsvorteil wirksam sein. Besonders gilt dies für diejenigen Strukturtypen, die über das gesamte, klimatisch oft sehr verschiedenartige Verbreitungsgebiet der Arten hin vorkommen und überall relativ hohe Grade von Heterozygotie zeigen, wie sie bei *Drosophila subobscura*, *Dr. willistoni* und offenbar auch bei gewissen Chironomiden vorkommen. Bei Strukturtypen, die auf ein bestimmtes engeres Areal beschränkt sind, wie z. B. die nur im alpinen Gebiet beobachteten Strukturtypen von *Drosophila subobscura*, könnte man an einen spezifischen adaptiven Wert in diesem Milieu denken. Doch ist auch für diese und ähnliche Fälle die Annahme näher liegend, dass es sich um Strukturtypen handelt, die phylogenetisch jünger sind und sich noch nicht weiter in der Population ausgebreitet haben. Auf diese Frage soll später noch näher eingegangen werden.

Viel aufschlussreicher wird das Bild, wenn man nicht nur die Verbreitung der verschiedenen Strukturtypen in der Population sondern auch ihre relative Häufigkeit und das gesamte Ausmass des Polymorphismus in ihrer geographischen Gliederung betrachtet. So konnten in den Gebirgen Nord-Amerikas regelmässige Abstufungen der Gleichgewichte zwischen den verschiedenen Strukturtypen mit der Seehöhe des Standortes für *Drosophila pseudoobscura* und *Dr. persimilis* (Dobzhansky 1947d, 1948b; Spiess 1950), sowie für *Drosophila robusta* (Stalker u.

Carson 1948) nachgewiesen werden. Es bestehen allerdings auch Unterschiede zwischen verschiedenen, gleich hohen Tälern eines Gebirges (Dobzhansky 1939a). Dubinin u. Tiniakov (1946) konnten charakteristische Unterschiede im Ausmass des strukturellen Polymorphismus von *Drosophila funebris* zwischen städtischen und ländlichen Populationen nachweisen. Hier stehen diese Unterschiede sichtlich im Zusammenhang mit den unterschiedlichen ökologischen Gegebenheiten. Bei Chironomiden wechselt die relative Häufigkeit der verschiedenen Strukturtypen von Population zu Population (Hsu u. Liu 1948; Mainx, Kunze u. Koske 1953; Beermann 1955), was vielleicht mit den ökologischen Besonderheiten der Standorte zusammenhängt.

Die besten Untersuchungen über die Verteilung des strukturellen Polymorphismus im Wohngebiet einer Art liegen für *Drosophila willistoni* im tropischen und subtropischen Amerika vor (Dobzhansky 1949; Dobzhansky, Burla u. Da Cunha 1950; Townsend 1952). Im zentralbrasilianischen Waldgebiet, wo die Population dieser Art die grösste Dichte zeigt, findet man eine durchschnittliche Inversionsdichte von 9,4 Inversionen pro Individuum bei den Weibchen, 6,6 Inversionen bei den Männchen. In Florida betragen diese Zahlen nur 2,1 bei Weibchen und 1,9 bei Männchen. Hier sind nur ca. $\frac{1}{4}$ all der Inversionstypen vorhanden, die sich im zentralbrasilianischen Gebiet finden und auch die Heterozygotenfrequenz der einzelnen Inversionen ist geringer. Besonders niedrig sind die Heterozygotiewerte in den äussersten Randzonen des Verbreitungsgebietes in Kuba, Argentinien und im Osten und Norden Brasiliens. Hier werden in der Wüste mit 0,8 Inversionen für die Weibchen und 0,4 Inversionen für die Männchen die niedrigsten Grade des Polymorphismus erreicht. Dasselbe gilt für Randpopulationen von *Drosophila nebulosa* (Da Cunha, Brncic u. Salzano 1953). Die Autoren deuten diese Erscheinung mit der Annahme, dass der Grad des Polymorphismus proportioniert sei der Zahl und Mannigfaltigkeit der ökologischen Nischen, die im tropischen Regenwald- und Urwaldgebiet, dem zentralen Verbreitungsgebiet dieser Arten, adaptiv auszufüllen sind. Der geringe Grad des Polymorphismus der Randpopulationen entspricht in den meisten Fällen dem monotonen

ökologischen Charakter ihrer Wohngebiete. In umfangreichen Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass bei *Drosophila willistoni* der Grad des Polymorphismus in der Regel eine gute Korrelation zur Vielgestaltigkeit der ökologischen Nischen des Wohngebietes zeigt (Da Cunha u. Dobzhansky 1954). Townsend (1952) weist darauf hin, dass im zentralen Wohngebiet der genannten Arten auch die Frequenz der Letalfaktoren am höchsten ist, an dessen Rändern am geringsten. Das Vavilov'sche Gesetz von der grössten genischen Mannigfaltigkeit in den zentralen, am längsten und am dichtesten besiedelten Teilen des Verbreitungsgebietes einer Art äussert sich auch im strukturellen Polymorphismus. Wenn wir den Einbau neuer Strukturtypen als historischen Prozess betrachten, so ist es auch rein statistisch verständlich, dass in den am dichtesten besiedelten, zentralen Teiler des Wohngebietes einer Art die grösste Wahrscheinlichkeit für den Einbau neuer, geeigneter Strukturtypen besteht und dass die Randgebiete mit geringerer Wahrscheinlichkeit von der Ausbreitung neuer Strukturtypen erreicht werden.

Verschiedene Autoren (Dobzhansky 1948d; Dobzhansky, Burla u. Da Cunha 1950; Da Cunha, Brncic u. Salzano 1953) haben gezeigt, dass diejenigen innerhalb einer Gruppe nahe verwandter Arten, die ein weites, ökologisch differenziertes Verbreitungsgebiet und in seinem Zentrum eine grosse Populationsdichte haben, einen viel höheren Grad von strukturellem Polymorphismus aufweisen als jene, die in geringer Dichte ein enges Wohngebiet besiedeln. Diese Regel bewährt sich in der willistoni-Gruppe, wo *Drosophila willistoni* mit über 42 verschiedenen Inversionen und Polymorphismus-Graden von 0,8 bis 9,4 Inversionen pro Weibchen überlegen ist über *Dr. paulistorum* mit 34 verschiedenen Inversionen und Heterozygotie-Graden von 0,6 bis 1,8 Inversionen und diese beiden Arten wieder weit stärker polymorph sind als die auf enge Wohngebiete beschränkten und relativ seltenen Arten *Dr. tropicalis* mit 4 Strukturtypen und 0,14 Inversionen pro Individuum und *Dr. equinoxialis* mit 4 Strukturtypen und 0,11 Inversionen pro Individuum. In einer Untergruppe von drei nahe verwandten Arten scheint sich dasselbe Verhältnis zwischen der inversionsreichen *Drosophila bocainensis* und den inversionsarmen

Arten *Dr. bocainoides* und *Dr. parabocainensis* zu zeigen (Carson 1954). In anderen Gruppen bestehen ähnliche Beziehungen zwischen der stark polymorphen *Drosophila polymorpha* gegenüber der strukturell ärmeren *Dr. cardinoides* und zwischen *Drosophila guaramunú* und *Dr. griseolineata*. Unter den amerikanischen Vertretern der obscura-Gruppe stehen die weit verbreiteten und auch stärker polymorphen Arten *Drosophila pseudoobscura* und *Dr. persimilis* der selteneren und strukturell ärmeren *Dr. miranda* gegenüber. Inwieweit auch in der Alten Welt in der obscura-Gruppe ähnliche Verhältnisse herrschen, ist nicht klar, da hier die Verbreitungsgebiete der Arten nicht genügend aufgeklärt und die Inversionsdichte der Populationen mit Ausnahme von *subobscura* nicht genügend bekannt sind. Die in Europa häufigste Art *Drosophila subobscura* zeigt jedenfalls auch den stärksten Polymorphismus. Allerdings scheint auch die in Europa recht seltene *Dr. tristis* stark polymorph zu sein.

Das Gleichgewicht der Strukturtypen in der natürlichen Population

Wenn das an einem bestimmten Standort gegebene Gleichgewicht zwischen den Strukturtypen ein balanciertes System von adaptiver Bedeutung darstellt, dann wäre bei Konstanz der Umweltbedingungen keine Aenderung des Gleichgewichtes zu erwarten. Die zyklischen Veränderungen der Jahreszeiten müssten sich jedoch an regulären, adaptiven Schwankungen in diesem System äussern. Ausserdem wären auch regellose, rein statistische Schwankungen im Gleichgewicht der Strukturtypen zu erwarten, wenn es zu vorübergehenden stärkeren Aenderungen der Populationsgrösse kommt, wie solche jahreszeitlich bedingt sein können. Tatsächlich hat man wiederholt bei *Drosophila pseudoobscura* (Dobzhansky 1940, 1943, 1947 a, 1948 b) und bei *Dr. funebris* (Dubinin u. Tiniakov 1945, 1946) reguläre, zyklische Saisonschwankungen in der strukturellen Zusammensetzung der Population festgestellt. Bei *Drosophila robusta* (Carson u. Stalker 1949; Levitan 1951 c) konnten sie nur an gewissen Standorten und bei *Dr. persimilis* (Spiess 1950) nur in geringem Grad nachgewiesen werden. Bei *Drosophila willistoni* sind nur An-

deutungen von Saisonschwankungen gefunden worden (Da Cunha, Burla u. Dobzhansky 1950) und auch bei *Dr. subobscura* scheinen sie nicht deutlich zu sein (Kunze-Muehl u. Sperlich, unpubl.). Bei *Chironomus tentans* zeigt nur der Heterozygotiegrad des kleinen IV. Chromosoms saisonbedingte Schwankungen (Beermann 1955). Dobzhansky (1952) beobachtete an einem bestimmten Standort eine allmählich fortschreitende Verschiebung in der relativen Häufigkeit bestimmter Strukturtypen von *Drosophila pseudoobscura* und *Dr. persimilis* während der Jahre 1945 bis 1950, die jedoch im Jahre 1951 ins Gegenteil umschlug. Er bringt dies mit der aussergewöhnlichen Trockenheit der Jahre 1946 bis 1950 und mit dem besonders niederschlagsreichen Winter 1950-1951 in Zusammenhang.

Bei konstanten Verhältnissen entspricht in einem balancierten Polymorphismus die Verteilung der heterozygoten und der homozygoten Zustände der Strukturtypen der Formel nach Hardy-Weinberg. Selektionsvorgänge, die sich in Störungen dieser Uebereinstimmung äussern, sind als phylogenetische Prozesse beim Einbau und der Ausbreitung von neuen Strukturtypen von adaptivem Wert in der Population zu erwarten. Diese Prozesse erfolgen aber wohl so langsam, dass die durch sie bedingten Abweichungen von der Hardy-Weinberg-Formel in einer Generation innerhalb der Fehlerquellen der üblichen Untersuchungsmethoden fallen müssten. Die adaptiven Verschiebungen im Gleichgewicht zwischen den Strukturtypen, die sich bei der Ausfüllung eines an ökologischen Nischen reichen Wohngebietes ergeben müssten und vor allem die durch die Saisonschwankungen bedingten Verschiebungen könnten sich jedoch bei der Prüfung der natürlichen Population auch in einer Generation äussern. Die Möglichkeiten, Selektionsvorgänge durch die Aufdeckung von Abweichungen von der Hardy-Weinberg-Formel in einer Generation einer natürlichen Population nachzuweisen, sind allerdings in mehrfacher Beziehung eingeschränkt. Wenn sich der Selektionsvorteil einer bestimmten Gruppe in erhöhter Fertilität, in grösserer sexueller Aktivität oder einer verlängerten Lebensdauer äussert, dann würde er sich innerhalb einer Generation nicht an einer Störung des Gleichgewichtes nach Hardy-Weinberg verraten. Bei Formen, bei denen man

die natürliche Population nur im Larvenstadium untersuchen kann, würde sogar eine selektive Mortalität dann nicht bemerkt werden, wenn sie erst im Puppen- oder Imaginalstadium eintritt. Sie wäre aber bei Formen festzustellen, bei denen die Imagines der Population untersucht werden können.

In der Population von *Liriomyza urophorina* stehen bei den Larven die hetero- und homozygoten Zustände der Strukturtypen im Gleichgewicht nach Hardy-Weinberg (Mainx, Fiala u. Kogerer 1955). Dasselbe gilt für *Chironomus dorsalis* und *Chironomus riparius* (Mainx, Kunze u. Koske 1953; Philip 1942), für *Chironomus* sp. in China (Hsu u. Liu 1948), sowie für den eingehend untersuchten hochgradigen Polymorphismus von *Chironomus tentans* (Beermann 1955). Wenn hier eine höhere Lebenserwartung für bestimmte Zustände gegeben ist, so wirkt sich diese erst während der Metamorphose aus, wofür übrigens in den Untersuchungen von Beermann (l. c.) einige Anhaltspunkte vorliegen. Bei der Untersuchung der Imagines von natürlichen Populationen fanden Dobzhansky u. Epling (1944) bei *Drosophila pseudoobscura* und Levitan (1951 a) bei *Drosophila robusta* zunächst keine Abweichungen vom Gleichgewicht nach Hardy-Weinberg. Auch bei einigen Stichproben von *Drosophila subobscura* in der günstigen Jahreszeit konnten keine Abweichungen gefunden werden (unpubl.). Dagegen konnten Dobzhansky u. Levene (1948) zeigen, dass an gewissen Standorten durch die Einkreuzung der in der Natur gefangenen Männchen mit einem Teststamm deutliche Abweichungen von der Verteilung nach Hardy-Weinberg nachgewiesen werden können, im Gegensatz zur Übereinstimmung mit der statistischen Erwartung, die die unter optimalen Bedingungen aufwachsenden Nachkommen der am gleichen Ort gefangenen Weibchen zeigen. Die statistisch nicht ganz gesicherte Überschreitung der Heterozygotenfrequenz von 50% bei manchen Inversionen von *Drosophila willistoni* werden von Da Cunha, Burla u. Dobzhansky (1950) auch als Abweichung vom Hardy-Weinberg-Gleichgewicht gewertet.

Für einige Fälle konnte gezeigt werden, dass der adaptive Wert des strukturellen Polymorphismus sich in den beiden Geschlechtern verschie-

den auswirkt. Weibchen von *Drosophila willistoni* und *D. paulistorum* sind für je eine bestimmte Inversion des X-Chromosoms weit über 50% heterozygot, woraus auf eine geschlechtsbegrenzte Heterosiswirkung geschlossen wird (Da Cunha 1953 b). Levitan (1951 b) fand für die beiden Geschlechter von *Drosophila robusta* verschiedene Gleichgewichte und ein verschieden starkes Ansprechen auf die Saisonbedingungen und vermutet eine erhöhte Lebenserwartung der für bestimmte Strukturen heterozygoten Weibchen. Beermann (1955) konnte nachweisen, dass gewisse Inversionskomplexe von *Chironomus tentans* im genetischen Y-Chromosom dieser Art liegen und niemals durch crossing-over in das genetische X-Chromosom gelangen. Sie zeigen daher einen holandrischen Erbgang, können niemals homozygot werden und folgen einer modifizierten Hardy-Weinberg-Verteilung. Sie zeigen eine relativ hohe Heterozygotenfrequenz, obwohl sie nur im männlichen Geschlecht einen selektiven Wert haben können.

Endlich seien noch einige Fälle von Gleichgewichtsverschiebungen erwähnt, die einer besonderen Erklärung harren. Berrie u. Sansome (1948) berichten von einem Fall von fast 100% Heterozygotie in drei kleinen Inversionen in einem Chromosom von *Drosophila funebris* in der natürlichen Population. Eine kleine Inversion im Chromosom 5 von *Drosophila macropinna* ist heterozygot häufig, dagegen niemals homozygot beobachtet worden (Warters 1944). Während sonst zwischen den verschiedenen Strukturtypen an einem Standort keine Korrelation besteht, soll eine solche für bestimmte Strukturtypen des X-Chromosoms von *Drosophila robusta* der Fall sein (Carson u. Stalker 1949).

Der experimentelle Nachweis der Heterosiswirkung verschiedener Strukturtypen und der Dynamik des strukturellen Polymorphismus

Es ist schon den ersten Untersuchern (Philip, Rendel, Spurway u. Haldane 1944) der stark polymorphen europäischen *Drosophila subobscura* aufgefallen, dass es entgegen der statistischen Erwartung nicht gelingt durch fortgesetzte Geschwisterinzucht aus strukturell polymorphen Stämmen Linien zu züchten, die in allen Chromosomen strukturell homozygot sind. Die Au-

toren nahmen an, dass diese letal oder zu schwach vital seien. Später wurde von Zollinger ein strukturell homozygoter Stamm aus der Natur isoliert, der sich als bestens vital erwies und für alle folgenden Arbeiten mit *Drosophila subobscura* als Standardstamm gewählt wurde. In der gleichen Anordnung homozygote Stämme wurden in der Folgezeit von verschiedenen Orten des Verbreitungsgebietes der Art isoliert, doch niemals irgend eine andere in allen Chromosomen homozygote Anordnung. Mainx, Koske und Smital (1953) konnten jedoch zeigen, dass zum mindesten noch eine weitere Anordnung, die sich vom Standardstamm in mehreren Inversionen unterschied, im strukturell homozygoten Zustand in Kultur lebensfähig ist. Durch Geschwisterinzucht konnte eine Reihe von Stämmen gewonnen werden, die in der einen oder anderen gegenüber dem Standard invertierten Anordnung homozygot sind, in anderen Chromosomen aber noch für gewisse Anordnungen heterozygot (Huber, unpubl.). Für die meisten der mit Inversionen versehenen Strukturtypen von *Drosophila subobscura* konnte der Beweis geliefert werden, dass sie auch im homozygoten Zustand vitale Kombinationen geben, wenn in anderen Chromosomen strukturelle Heterozygotie herrscht (Kunze-Muehl u. Sperlich 1955). Ähnliche Erfahrungen konnte man auch mit anderen hochgradig polymorphen *Drosophila*-Arten machen. Diese cytologischen Erfahrungen stimmen mit den populationsgenetischen Ergebnissen überein, die die starke Belastung der Populationen panmiktischer Organismen mit homozygot letal oder subvital wirkenden Faktoren und die auf Heterosis-Effekte eingestellte genetische Struktur der Populationen erwiesen haben (z.B. Dobzhansky u. Spassky 1953).

Für den experimentellen Nachweis der Heterosiswirkung verschiedener Strukturen und der Herstellung des darin begründeten Gleichgewichts wurde in grossem Umfang und mit besten Erfolgen die von Teissier eingeführte Methode der Zucht in Populationskästen angewendet. Sie bietet den Vorteil eine künstliche Population von bekannter Zusammensetzung unter definierten Bedingungen einem erhöhten Selektionsdruck unterwerfen zu können und das Gleichgewicht der Strukturtypen sowohl an den Larven als auch an den Imagines untersuchen zu

können. Unter Verwendung von Ausgangsstämmen von bekannter Struktur konnte wiederholt nachgewiesen werden, dass sich in der künstlichen Population unter bestimmten Bedingungen stets ein ganz bestimmtes Gleichgewicht der Strukturtypen herstellt, wenn diese auch in stark von diesem Gleichgewicht abweichenden Proportionen zu Beginn des Versuches eingesetzt worden waren. Die Proportionen verändern sich im Verlauf mehrerer Generationen so lange, bis ein bestimmter Heterozygotiegrad zwischen den verschiedenen Strukturtypen erreicht ist, der dann bei Konstanz der Aussenbedingungen weiterhin unverändert bleibt. Dies konnte für *Drosophila pseudoobscura* (Wright u. Dobzhansky 1946; Dobzhansky 1947 c, 1949 a; Wallace 1948), für *Dr. persimilis* (Spiess 1950), für *Dr. robusta* (Levitan 1951) und für *Dr. subobscura* (Sperlich, unpubl.) nachgewiesen werden. Dobzhansky (1947 c) konnte zeigen, dass die im Populationskasten abgelegten Eier bei Aufzucht unter optimalen Bedingungen eine annähernde Uebereinstimmung mit der Verteilung nach Hardy-Weinberg zeigen, die im Populationskasten unter hohem Selektionsdruck aufgewachsenen Imagines dagegen deutliche Abweichungen von der statistischen Erwartung, d.h. dass die Wirkung der Selektion schon in einer Generation nachweisbar ist. Bei der europäischen *Drosophila subobscura* wird das adaptive Gleichgewicht zwischen den Strukturtypen auch bei extremen Unterschieden in der Zusammensetzung der Ausgangsgeneration im allgemeinen sehr rasch erreicht. Dabei ist das Tempo, in dem das Gleichgewicht zwischen je zwei oder drei verschiedenen Strukturtypen erreicht wird, für die verschiedenen Chromosomen und deren verschiedene Strukturtypen verschieden. Die Prüfung der Verteilung nach Hardy-Weinberg bei den Larven und den Imagines im Populationskasten zeigte, dass die Selektionsvorgänge vorwiegend während der Metamorphose wirksam sind (Sperlich, unpubl.). Ähnliches gilt für polymorphe künstliche Populationen von *Drosophila pseudoobscura*, in denen das Gleichgewicht zwischen drei verschiedenen Strukturtypen des III. Chromosoms nicht nur vom übrigen Karyotypus, sondern auch von Aussenbedingungen abhängig ist (Levene, Pavlovsky u. Dobzhansky 1954).

Die Abhängigkeit der Dynamik des adaptiven

Gleichgewichts der Strukturtypen von Aussenfaktoren wurde mit verschiedenen Methoden nachgewiesen. Bei *Drosophila pseudoobscura* tritt die Regulierung des Gleichgewichts bei 25°C regelmässig ein, während sie bei 16°C ausbleibt (Dobzhansky 1948 c, 1950 c), bei *D. persimilis* ist umgekehrt bei 16°C die Regulierung des Gleichgewichts am besten, während sie bei 25°C oft fehlt (Spiess 1950). Auch Fütterung mit verschiedenen natürlichen Hefen und Bakterien hat einen Einfluss auf die Herstellung des adaptiven Gleichgewichts (Da Cunha 1951), ebenso der Feuchtigkeitsgehalt des Futters (Spassky 1951). Dobzhansky u. Spassky (1954) konnten zeigen, dass bei *Drosophila pseudoobscura* die Regulierung des Gleichgewichts bei 25°C bei Fütterung mit drei verschiedenen Hefearten eintritt, bei 21°C jedoch nur mit zwei von den drei Hefearten, bei 16°C überhaupt nicht. Es besteht kein Zweifel darüber, dass die allgemeine adaptive Bedeutung des strukturellen Polymorphismus, bzw. des Gleichgewichts zwischen den verschiedenen Strukturtypen, wie es sich in den natürlichen Populationen zeigt, durch die Methode der Populationskastenversuche eindeutig bewiesen und als ein Heterosis-Phänomen nachgewiesen ist. Im einzelnen bleiben hier noch viele Fragen offen, die in das Gebiet der physiologischen Genwirkung hineinspielen. Eine Reihe von Arbeiten befasst sich mit dem unmittelbaren Nachweis der physiologischen Verschiedenheiten zwischen den Trägern verschiedener Strukturtypen. Bei *Drosophila pseudoobscura* zeigen Träger verschiedener Strukturtypen Unterschiede in der Schlüpftrate der Puppen bei verschiedenen Temperaturen und Feuchtigkeitsgraden, sowie Unterschiede in der Lebensdauer der Imagines bei hohen und tiefen Temperaturen (Heuts 1947, 1948). Auch für *Drosophila persimilis* konnten Unterschiede zwischen Trägern verschiedener Strukturtypen in verschiedenen physiologischen Leistungen nachgewiesen werden (Spiess et Coll. 1952; Spiess 1954).

Von besonderer Bedeutung ist der Nachweis, dass die Regulierung des Gleichgewichts in künstlichen Populationen nur dann regelmässig eintritt, wenn die Träger der verschiedenen Strukturtypen aus der natürlichen Population des gleichen Standorts stammen. Verwendet

man hingegen die gleichen chromosomalen Strukturtypen des III. Chromosoms von *Drosophila pseudoobscura* von geographisch weit von einander entfernten Standorten, so bleibt die Regulierung aus oder es wird ein anderes Gleichgewicht erreicht (Dobzhansky 1948c, 1949b, 1950a). Dasselbe gilt für die Strukturtypen des III. Chromosoms von *Drosophila persimilis* aus hohen und tiefen Lagen eines Gebirges (Spiess 1950). Dobzhansky und Levene (1951) fanden, dass sich bei Verwendung von Strukturtypen des III. Chromosoms von *Drosophila pseudoobscura* von stark verschiedener geographischer Herkunft erst nach einer Folge von 15 Generationen wieder eine Heterosiswirkung einstellte und zur Herstellung eines Gleichgewichts zwischen den Strukturtypen und einer hohen Vitalität der Population führte, wobei sich die Selektionsvorgänge sicher nicht nur auf die untersuchten Strukturtypen des III. Chromosoms sondern auf das ganze Genom erstreckten. Dobzhansky und Pavlovsky (1953) zeigten, dass bei derartigen Versuchen das Ergebnis überhaupt nicht vorausgesagt werden kann. Bei der Anstellung einer grossen Zahl solcher Versuche kommt es nur in einigen Populationen zur Einstellung eines neuen Gleichgewichts, in den meisten jedoch zu unregelmässigen Schwankungen in der Zusammensetzung mit der Tendenz zur Ausschaltung bestimmter Strukturtypen. Die Autoren erklären dies mit der Annahme, dass die chromosomalen Strukturtypen eines Standortes in Bezug auf ihren Gehalt an Allelen einander im Sinne der Erzielung einer optimalen Heterosiswirkung angepasst sind. Stört man solche adaptive Systeme durch die Kombination von Strukturtypen fremder Herkunft, so kann ein neues adaptives System nur durch tiefgreifende Umkombinationen in einem länger dauernden Selektionsprozess aufgebaut werden. Sie stellen die Vorgänge bei der Verwendung von Chromosomen gleicher Herkunft als « mikroevolutionäre » Vorgänge den « mesoevolutionären » Prozessen bei Verwendung von Chromosomen stark verschiedener Herkunft gegenüber.

Die experimentellen Erfahrungen mit Strukturtypen von geographisch verschiedener Herkunft wurden wiederholt als Gegenargument gegen die Annahme verwertet, dass die Heterosiswirkung auf einem Positionseffekt beruhe,

und als Beweis dafür, dass sie nur im Allelgehalt der strukturell verschiedenen Chromosomenbereiche begründet sei. Diese Schlussfolgerung erscheint wohl nur bedingt berechtigt. Wenn man an der Annahme festhält, dass jeder neue chromosomale Strukturtyp nur einmal entstanden ist, so ist die heute gegebene genische Verschiedenheit des gleichen Strukturtyps an verschiedenen Standorten sekundärer Natur. Das adaptive System der einander genisch angepassten Strukturtypen muss sich an den verschiedenen Standorten im Laufe der Zeit allmählich herausgebildet haben, zu einem Zeitpunkt jedenfalls, da die verschiedenen Strukturtypen bereits in der Population koexistierten. Für den primären Einbau eines neuen Strukturtyps und seine beginnende Ausbreitung durch die Population kann die Heterosiswirkung noch nicht auf diesen Verschiedenheiten beruht haben. Dass sich bei längerer Koexistenz von verschiedenen Strukturtypen und während der allmählichen, weiteren Ausbreitung neuer Strukturtypen besondere Anpassungen an die Gegebenheiten verschiedener Standorte durch die mutative Aenderung im Allelgehalt der heterotisch wirkenden chromosomalen Bereiche ergeben, ist verständlich. Auch experimentelle Einzelbefunde (z.B. Maynard Smith u. Maynard Smith 1954) können wohl nicht eindeutig als Gegenbeweis gegen einen Positionseffekt gewertet werden.

Im Institut des Verfassers dieses Referates wurde es versucht, das Gleichgewicht zwischen den Strukturtypen in einem polymorphen Stamm von *Drosophila subobscura* durch Röntgenstrahlen zu beeinflussen. Die Männchen und Weibchen wurden durch vier aufeinander folgende Generationen einer starken Bestrahlung ausgesetzt und nach einer weiteren Generation wurde das Gleichgewicht geprüft. Es erwies sich als in bestimmter Weise verändert. Ausserdem waren noch in geringer Häufigkeit neue, strahleninduzierte Inversionen und Translokationen vorhanden. Dass solche strahleninduzierte Dislokationen sehr bald wieder durch negative Auslese aus den Kulturen verschwinden, ist eine allgemeine Erfahrung (z.B. Fiala u. Neubert 1952). Auch aus der natürlichen Population werden sie sehr bald eliminiert, selbst dann, wenn sie in grosser Dichte eingeführt worden

sind (Wasserman 1954 b). Im oben geschilderten Versuch ergab sich jedoch, dass nach weiteren sechs Generationen ein neuer, strahleninduzierter Strukturtyp eine hohe Heterosiswirkung zeigte und die drei anderen, natürlichen Strukturtypen des Chromosoms weitgehend verdrängt hatte. Es handelt sich um einen Strukturtyp des U-Chromosoms, in dem die beiden langen, aneinander schliessenden, natürlichen Inversionen durch eine kurze, übergreifende Inversion überlagert sind. Ob dieser neue Strukturtyp auch in einer anderen genischen Umgebung und gegenüber den unbestrahlten natürlichen Strukturtypen einen gleich hohen adaptiven Wert zeigt, wird noch geprüft.

Die Ursachen der Heterosis und die Eigentümlichkeiten der sie bewirkenden Strukturtypen

Die grossen prinzipiellen Vorteile der Heterosis als adaptives System in panmiktischen Populationen sind durch mannigfache Erfahrungen erwiesen und sind wiederholt in überzeugender Weise theoretisch begründet worden (Dobzhansky 1949 b, 1950 b, 1951; Dobzhansky u. Wallace 1953). Die Darlegungen der vorangehenden Kapitel zeigten, dass auch der strukturelle Polymorphismus ein Indikator für die genische Mannigfaltigkeit der Population und für das Bestehen eines auf Heterosis beruhenden adaptiven Systems ist, das es den Arten ermöglicht, erfolgreich eine grössere Zahl von ökologischen Nischen auszufüllen und gegen zyklische und aperiodische Schwankungen ihrer Lebensbedingungen «gepuffert» zu reagieren. Zum Aufbau eines solchen Systems wären aber an sich die durch Inversionen unterschiedenen Strukturtypen keinesfalls notwendig. Auch Arten, bei denen in der Population niemals Inversionen angereichert worden sind, zeigen typische Heterosiserscheinungen. Dies konnte für *Drosophila*-Arten, die von Inversionen frei sind, z.B. *Dr. hydei* und *Dr. novamexicana*, auch experimentell gezeigt werden (Stone 1942; Stone, Alexander u. Clayton 1954). Auch inversionsfreie Chromosomen der in der Population so inversionsreichen Arten *Drosophila pseudoobscura* und *Dr. subobscura* geben Heterosis-Effekte (Brncic 1954; Maynard Smith u. Maynard Smith 1954).

Zur Erklärung der Bedeutung des strukturellen Polymorphismus im genetischen System hat man daher vor allem zwei Hypothesen entwickelt:

1. Die Inversionen schützen im heterozygoten Zustand gewisse Gen-Sequenzen vor der Trennung durch crossing-over. Sie erlauben daher den Aufbau hoch wirksamer heterotischer Systeme dadurch, dass in solchen Gen-Sequenzen Allelgruppen eingeschlossen oder entwickelt werden, die einen maximalen Heterosiseffekt ergeben. Es kommt zur Ausbildung von Genblöcken, die funktionell eine Art «Supergene» darstellen, zwischen denen die Selektion einsetzt. Tatsächlich sind die Bereiche, in denen durch die natürlichen Inversionen der Austausch praktisch unterdrückt wird, noch grösser als die Inversionsbereiche selbst, wie für *Drosophila pseudoobscura* (Dobzhansky u. Epling 1948), *Dr. robusta* (Carson 1953) und für *Dr. subobscura* (Koske u. Maynard Smith 1954) gezeigt worden ist. Ausserhalb dieser Bereiche und in den übrigen inversionsfreien Chromosomen wird der Austausch kompensativ gesteigert und so die adaptive Plastizität erhöht. Nach dieser Hypothese würden von den spontan entstehenden Inversionen nur solche in die natürliche Population eingebaut werden, die zufällig solche günstige Allelkomplexe umfassen, bzw. es würden die durch Inversionen eingeschlossenen Komplexe durch die Selektion noch weiter mutativ vervollkommen und so den jeweiligen örtlichen Bedingungen sekundär angepasst werden.

2. Die Inversionen selbst haben im heterozygoten Zustand eine Heterosiewirkung im Sinne eines Positionseffekts. Dieser Begriff soll hier im weiteren Sinn nach Art der Goldschmidt'schen Strukturmustertheorie verstanden werden. Nach dieser Auffassung würden von den spontan entstehenden Strukturtypen nur solche zu regelmässigen Bestandteilen der Population, von denen im heterozygoten Zustand eine solche Strukturmusterwirkung ausgeht. Sie könnten durch die Selektion in ihrem Allelgehalt entsprechend den adaptiven Anforderungen des Standorts sekundär umgeformt werden.

Es wäre nun zu prüfen, inwieweit die Verteilung und die cytologischen Eigentümlichkeiten des strukturellen Polymorphismus die eine oder die andere Hypothese zu stützen vermögen.

Die Tatsache, dass manche Artengruppen oder Arten der Gattung *Drosophila*, sowie manche Chironomiden und andere Dipteren in ihren natürlichen Populationen frei oder fast frei von Inversionen sind, während andere Artengruppen, Arten der gleichen Gattung oder Familie einen ausgeprägten strukturellen Polymorphismus zeigen, beweist zunächst nichts für die eine oder die andere Auffassung. Hier liegen offenbar uns noch unbekannte Verschiedenheiten im Aufbau des Genoms und seiner chromosomalen Grundlagen vor. Es ist jedenfalls vorstellbar, dass bei gewissen Arten von den Inversionen auf jeden Fall ungünstige Lagewirkungen ausgehen, sodass ihr Einbau in die Population nicht möglich ist, während bei anderen Arten in gewissen chromosomalen Bereichen Inversionen ohne ungünstigen, ja vielleicht sogar mit günstigem Positionseffekt eintreten können.

Die Tatsache, dass die in polymorphen Populationen gefundenen Inversionen fast stets paracentrische Inversionen sind, wird meist damit erklärt, dass bei pericentrischen Inversionen ein Fertilitätsverlust durch Eintritt eines crossing-over im Inversionsbereich auch im weiblichen Geschlecht nicht zu vermeiden wäre. Doch kann dieser Verlust kaum sehr bedeutend sein (White 1954). Jedenfalls sind pericentrische Inversionen in natürlichen Populationen sehr selten und als regelmässige Vorkommnisse nur für einige Fälle erwiesen. Bei *Drosophila algonquin* hat Miller (1939) einen Strukturtyp gefunden, der durch eine pericentrische und eine übergreifende paracentrische Inversion ausgezeichnet ist. Der Autor vermutet, dass durch die Ueberlagerung der paracentrischen Inversion der Eintritt von crossing-over noch weiter herabgesetzt und die Erhaltung der pericentrischen Inversion dadurch ermöglicht wird. Carson u. Stalker (1947) haben bei *Drosophila robusta* zwei verschiedene pericentrische Inversionen gefunden, von denen eine eine weite geographische Verbreitung und eine hohe Heterozygotenfrequenz zeigt und für die Levitan (1951 a, b) eine starke Heterosis im Populationskastenversuch nachgewiesen hat. Drei verschiedene pericentrische Inversionen wurden, wenn auch selten, in den Populationen von *Drosophila ananassae* gefunden (Freire-Maia 1952 b).

Besonders interessant ist die Verteilung der

in den Populationen verbreiteten Inversionen über den Chromosomensatz der betreffenden Arten. Bei *Drosophila algonquin*, *Dr. willistoni* und *paulistorum*, bei *Dr. robusta* und bei den meisten Arten der *virilis*-Gruppe sind die Inversionen ungefähr gleichmässig über alle euchromatischen Bereiche aller Chromosomen verteilt. Bei vielen Arten der *obscura*-Gruppe finden sich die Inversionen vorwiegend auf einem Chromosom lokalisiert und da meist mit einer Häufung der Bruchstellen im distalen Drittel. Dies ist der Fall bei *Drosophila pseudoobscura* und *Dr. persimilis* im III. Chromosom und bei *Drosophila athabasca* im Chromosom C, die homologe Chromosomen sind und dem Element C entsprechen (Novitski 1946). Bei *Drosophila subobscura* ist das O-Chromosom besonders reich an Inversionen mit Häufung der Bruchstellen im medianen und distalen Drittel. Dieses Chromosom dürfte wohl dem Element C homolog sein (Kunze-Muehl u. Sperlich 1955). Eine Häufung von Inversionen auf einem Chromosom findet sich auch bei *Drosophila melanica* (Ward 1952), wo 16 von den 22 Inversionen im II. Chromosom, 4 im X-Chromosom und 2 im IV. Chromosom liegen, während die Chromosomen III und V frei von Inversionen sind. Ferner bei *Drosophila montana* (Hsu 1952; Moorhead 1954) und bei *Dr. bocainensis* (Carson 1954). Besonders extrem ist diese Erscheinung aber bei *Drosophila nebulosa* (Pavan 1946) und *Dr. prosaltans* (Cavalcanti 1948) ausgeprägt, wo fast sämtliche Inversionen auf einem Chromosom versammelt sind. Eine Häufung von Inversionen auf einem Chromosomenast zeigt auch *Chironomus tentans* (Beer mann 1955). Diese merkwürdige Erscheinung ist nicht gruppenspezifisch. In der *obscura*-Gruppe können wir die Häufung der Inversionen bei *Drosophila pseudoobscura*, *persimilis*, *subobscura* und *athabasca* einer gleichmässigen Verteilung bei *Dr. algonquin* und *azteca* gegenüberstellen. In der *willistoni*-Gruppe finden wir die gleichmässige Verteilung bei *Drosophila willistoni* und *paulistorum* im Gegensatz zur Häufung bei *Dr. bocainensis* und zur extremen Konzentration auf einem Chromosom bei *Dr. nebulosa*.

Es ist unwahrscheinlich, dass die Häufung der Inversionen in gewissen Chromosomen oder

Chromosomenabschnitten auf einer besonderen Bruchhäufigkeit in diesen Bereichen beruht. Weder für die spontane noch für die strahleninduzierte Dislokationsentstehung konnte bisher ein sicherer Anhaltspunkt für eine solche Annahme gewonnen werden. Novitski (1946) hat eine ansprechende Hypothese für die Häufung der Inversionen im distalen Drittel des III. Chromosoms von *Drosophila pseudoobscura* und *Dr. athabasca* aufgestellt. Er nimmt an, dass eine bereits bestehende einfache Inversion im heterozygoten Zustand die Entstehung weiterer Inversionen dadurch begünstige, dass an der Basis der Inversionsschlinge die Bedingungen für den Bruch und die dislozierte Verheilung günstig sind. Es weist auf den Umstand hin, dass bei *Drosophila pseudoobscura* die Bruchstellen von Inversionen, die sichtlich auf der Basis einer älteren Anordnung entstanden sind, in einer bestimmten regelhaften Lagebeziehung zu den Bruchstellen der basalen Inversion gelegen sind, stets mit einer distal gerichteten Verschiebung. Bei *Drosophila subobscura* ist diese Lagebeziehung nicht gegeben, doch liesse sich zum mindesten für einen Teil der abgeleiteten Inversionen des O-Chromosoms und auch der anderen Autosomen die Hypothese Novitski's in einer modifizierten Form anwenden (Kunze-Muehl u. Sperlich 1955). Novitski will selbst seine Hypothese nicht als allgemein gültiges Erklärungsprinzip aufgefasst wissen und tatsächlich sprechen verschiedene Erfahrungen bei anderen *Drosophila*-Arten gegen sie. Patterson und Stone (1952) weisen auf die gleichmässige Verteilung der Bruchstellen in dem an übergreifenden Inversionen so reichen II. Chromosom von *Drosophila melanica* hin. In dem sehr inversionsreichen III. Chromosom von *Drosophila nebulosa* liegen die Bruchstellen auch distal gehäuft, obwohl hier alle Inversionen sehr kurz sind und selbständig, also nicht als übergreifende Inversionen auf der Basis schon vorhandener Inversionen entstanden sein können. Bei *Drosophila willistoni* zeigen die 13 Inversionen im III. Chromosom eine Häufung im distalen Abschnitt, während in den anderen, ebenso inversionsreichen Chromosomen eine solche Tendenz nicht zu beobachten ist, ebenso wenig wie bei der inversionsreichen *Drosophila paulistorum*. Die Hypothese erklärt auch nicht die Häufung iden-

tischer Bruchstellen bei *Drosophila subobscura*, ebenso wenig den Inversionsreichtum bestimmter Chromosomen im Gegensatz zur Inversionsarmut anderer bei vielen Arten. Man muss bedenken, dass eine jede Hypothese, die nur mit der Wahrscheinlichkeit der Entstehung von Inversionen operiert, wohl kaum einer Erscheinung gerecht werden kann, die sichtlich auf der Auswahl bestimmter, adaptiv günstiger Inversionen beruht. Dass solche Inversionen nun in bestimmten Chromosomen oder Chromosomenabschnitten gehäuft auftreten, lässt sich sowohl mit der Vorstellung vom Vorliegen heterotisch wirkender Allelfolgen als auch mit der Annahme heterotisch günstiger Strukturmusterwirkungen in diesen Abschnitten deuten. Die Häufung von übergreifenden Inversionskomplexen in bestimmten Abschnitten, wie sie besonders für die *obscura*-Gruppe charakteristisch ist, wäre aber wohl zur Blockierung dieser Abschnitte gegenüber dem Austausch nicht notwendig und spricht u. E. mehr für eine Strukturmusteranschauung.

Der Umfang der Inversionen, durch die die verschiedenen Strukturtypen polymorpher Arten gebildet werden, ist sichtlich nicht rein zufällig. Wenn man eine rein zufallsmässige Verteilung der Bruchstellen zugrundelegt, müssten kurze und lange Inversionen und solche von mittlerer Länge in bestimmten Proportionen vorhanden sein. Es gibt aber Arten, bei denen alle Inversionen ziemlich kurz sind, z.B. die inversionsreichen *Drosophila nebulosa* (Pavan 1946) und *Dr. willistoni* (Da Cunha, Burla u. Dobzhansky 1950), ferner *Dr. macrospina* (Warters 1944) und *Dr. prosaltans* (Cavalcanti 1948). Bei *Drosophila subobscura* sind die langen und besonders die kurzen Inversionen gegenüber der Erwartung viel zu selten, während die Inversionen von mittlerer Länge vorherrschen (Kunze-Muehl u. Sperlich 1955). Ähnliches gilt für *Drosophila pseudoobscura*, *persimilis*, *athabasca*, *azteca*, *robusta* u. a. Wallace (1953) hat diese Erscheinung einer eingehenden Untersuchung unterzogen und deutet sie im Sinne der Funktion der Inversionen als Austauschverhinderer. Zu lange Inversionen würden ihren Zweck nicht erfüllen, da es in ihrem Bereich zu häufig zum Doppelaustausch und damit zu einem Zerfall der adaptiv wertvollen Allelfolgen käme. Der Autor weist auf den Umstand hin, dass in der geogra-

phischen Verteilung der Strukturtypen bei *Drosophila pseudoobscura* jene Typen einander ausschliessen, die im heterozygoten Zustand zu lange einfache Inversionen bilden würden. Er stellt den Begriff der optimalen Länge von Inversionen auf, die bei komplexen Inversionstypen, in denen der Doppelaustausch erschwert ist, grösser sein kann als bei einfachen Inversionen, was für *Dr. pseudoobscura* auch zutrifft. Um die Frage der optimalen Länge der Inversionen auch bei anderen Arten fruchtbar behandeln zu können, müsste man mehr über Verteilung und Häufigkeit der Chiasmen wissen. Im Anschluss an diese und andere Ueberlegungen entwickelten Novitski (1946) und Wallace (1953) verschiedene hypothetische Vorstellungen über den Werdegang des Einbaus neuer Strukturtypen in die Population und über die dynamischen Beziehungen zwischen den Strukturtypen, wobei sich die Autoren vor allem auf die reichen Befunde über die geographische Verteilung und die vermutliche Phylogenie der Strukturtypen von *Drosophila pseudoobscura* stützen. Inwieweit diese Vorstellungen auf die Verhältnisse bei der europäischen *Drosophila subobscura* übertragen werden können, bei der eine zum Teil ähnliche Verteilung der Inversionen auf den Chromosomensatz und ähnliche Strukturtypen vorliegen, ist noch nicht zu entscheiden, da nicht genügend quantitative Standortuntersuchungen über das ganze, grosse Verbreitungsgebiet dieser Art durchgeführt worden sind. Doch scheinen hier doch die Verhältnisse in manchen Punkten anders zu liegen, als bei *Drosophila pseudoobscura*, vor allem durch die allgemeine Verbreitung und grosse Häufigkeit gewisser basaler Strukturtypen über das ganze bisher untersuchte Gebiet. Wenn Wallace (1953) es für unwahrscheinlich hält, dass drei Strukturtypen eines Chromosoms in einer Population koexistieren können, wenn zwei von ihnen sich in einer Doppelinversion unterscheiden, so trifft dies für *Drosophila subobscura* jedenfalls nicht zu, worauf übrigens Levitan, Carson u. Stalker (1954) schon für *Drosophila robusta* hingewiesen haben.

Was die Lage der Bruchstellen der natürlichen Inversionen betrifft, so fällt es zunächst auf, dass diese nur selten im heterochromatischen Anteil der Chromosomen liegen, im Gegensatz zu den strahleninduzierten Dislokationen. Wären

die Bruchstellen in den euchromatischen Gebieten rein zufällig verteilt, so wäre die Koinzidenz von zwei Bruchstellen — auch soweit eine solche lichtmikroskopisch zu erkennen ist — ein statistisch so seltenes Ereignis, dass es praktisch unter der Zahl der auftretenden Inversionen nicht einmal zu erwarten wäre, und dies auch dann, wenn eine Häufung von Inversionen in einem Chromosomenabschnitt vorkommt. Nun liegen aber Angaben über identische Bruchstellen von zwei oder mehr Inversionen für mehrere *Drosophila*-Arten vor. Einzelne Koinzidenzen von Bruchstellen sind für *Drosophila pseudoobscura* und *athabasca* angegeben, bei *Dr. melanica* haben drei Inversionen je eine Bruchstelle gemeinsam (Ward 1952) und dasselbe ist für drei Inversionen von *Dr. montana* (Moorhead 1954) gefunden worden. Besonders häufig scheinen jedoch identische Bruchstellen bei *Drosophila subobscura* vorzukommen, wo im O-Chromosom sogar sechs verschiedene Inversionen je eine Bruchstelle mit einander gemeinsam haben, obwohl sie von sehr verschiedener Ausdehnung sind. Kunze-Muehl u. Sperlich (1955) konnten die Identität dieser Bruchstellen z.T. durch die Auswertung bestimmter Paarungsbilder überzeugend aufweisen. Aus der Untersuchung der strahleninduzierten Dislokationen von *Drosophila pseudoobscura* und *Dr. subobscura* konnten jedoch keine Anhaltspunkte dafür gewonnen werden, dass es irgendwelche Prädispositionsstellen für den Bruch gebe. Ebenso ist es sonst nicht belegt, dass Stellen, die schon einmal von einem Bruch betroffen wurden, eine erhöhte Disposition zu neuen Brüchen zeigen würden, wenn man auch die betreffenden Strukturtypen von *Drosophila subobscura* entsprechend einer solchen Annahme in phylogenetische Reihen bringen könnte, die eine fortlaufende Kette von Wiederbrüchen zeigt. Die genannten Autoren neigen daher zur der Annahme, dass dem Bruch an diesen Stellen ein besonderer Positionseffekt zuzuschreiben ist und dass es aus diesem Grunde zum Einbau von Inversionen mit identischen Bruchstellen in die Population gekommen ist.

Zusammenfassend kann man sagen, dass wohl viele Argumente für die Bedeutung der Inversionen als Austauschverhinderer und als Mittel zum Aufbau heterotisch wirkender Genblöcke spre-

chen. Zum primären Einbau eines neuen Strukturtyps in die Population würde es stets dann kommen, wenn die neue Inversion einen Genblock umfasst, in dem zufällig eine Allelfolge vorliegt, die mit einer anderen, « reziproken » Allelfolge einen guten Heterosiseffekt ergibt. Beide Allelfolgen wären nun im heterozygoten Zustand vor der Trennung durch crossing-over geschützt und würden in dieser Form ausgelesen werden. Solange die neue Inversion in der Population noch selten ist, wäre allerdings der Schutz der « reziproken » Allelfolge vor der Zerstörung durch crossing-over noch sehr gering. Da die invertierte Sequenz aber nur mit dieser bestimmten, « reziproken » Allelfolge eine optimale Heterosis ergibt, ist es schwer vorstellbar, wie es auf diese Weise zur Verbreitung des neuen Strukturtyps in der Population kommen kann. Manche Argumente sprechen hingegen für einen günstigen Positionseffekt der strukturell heterozygoten Zustände als Ursache der Heterosis. Vielleicht wird die folgende Vorstellung den Erscheinungen am besten gerecht: Primär kommt es durch einen günstigen Positionseffekt bestimmter spontan entstandener Inversionen zur Ausbreitung neuer Strukturtypen in der Population. Sekundär bilden sich in den im heterozygoten Zustand gegen den Austausch geschützten Regionen durch Mutation und Selektion Paare von Allelfolgen aus, die einen optimalen Heterosiseffekt zeigen und je nach den jeweiligen Standortbedingungen koadaptive Systeme bilden.

Auf Grund besonderer Strukturmusterbedingungen kommt es in bestimmten Chromosomen oder Chromosomenabschnitten zur Häufung von Inversionen und zur Erscheinung der Bruchstellenkoinzidenzen auf Grund des Positionseffekts. Strukturmuster- und Allelwirkungen sind gemeinsam an dem Aufbau des strukturellen Polymorphismus als einer Grundlage der auf Heterosis beruhenden genetischen Systeme vieler Organismen beteiligt.

Die Frage der Phylogenie der Strukturtypen und des strukturellen Polymorphismus

Wo der strukturelle Polymorphismus einer Art nur in Inversionstypen besteht, die sich gegenüber einer Standardanordnung als einfache

Inversionen darstellen lassen, lässt sich über eine vermutliche Phylogenie der Strukturtypen nichts aussagen. Dies gilt z.B. für *Drosophila nebulosa* (Pavan 1946), wo alle Strukturtypen entweder durch eine einfache Inversion aus der gleichen Anordnung oder durch Kombination oder Trennung einfacher Inversionen durch zwischen ihnen erfolgte Austauschvorgänge entstanden sein müssen.

Dasselbe ist für alle 21 verschiedenen Inversionen des montana-Komplexes anzunehmen (Moorhead 1954). Wo es aber durch Häufung von Inversionsschritten in den gleichen Bereichen zur Ausbildung von Strukturtypen gekommen ist, die sich in übergreifenden oder eingeschlossenen Inversionskomplexen unterscheiden, lassen sich die verschiedenen Strukturtypen in phylogenetische Reihen ordnen. Dies ist für bestimmte Chromosomen von *Drosophila pseudoobscura* und *persimilis* (Dobzhansky u. Epling 1944), *Dr. azteca* (Dobzhansky 1941), *Dr. athabasca* (Novitski 1946), *Dr. melanica* (Ward 1952) und für den Chromosomensatz von *Dr. subobscura* (Kunze-Muehl u. Sperlich 1955) durchgeführt worden. Unter den Chironomiden sind *Chironomus dorsalis* (Mainx, Kunze u. Koske 1953) und *Chir. tentans* und *pallidivittatus* (Beermann 1955) gute Beispiele. Solche phylogenetische Reihen haben zunächst nur formalen Charakter. Sie zeigen, dass die Entwicklung der Strukturtypen nur in einer bestimmten Reihenfolge erfolgt sein kann, die Richtung, in welcher die Reihenfolge abgelaufen ist, kann zunächst nicht entschieden werden. Bei den inversionsreicheren der genannten Arten ergibt sich eine stammbaumartige Anordnung der Strukturtypen. Wiederholt, so bei *Drosophila pseudoobscura*, *Dr. subobscura*, *Dr. athabasca* und *Chironomus tentans*, ergibt sich die Notwendigkeit hypothetisch gewisse Anordnungen anzunehmen, die als Zwischenglieder im Stammbaum fehlen. Sie entsprechen offenbar Strukturtypen, die früher in der Population vorhanden waren, aber durch erfolgreichere, neue Strukturtypen verdrängt worden sind. Eine Reihe von Argumenten spricht für die Realität dieser phylogenetischen Ableitungen. So sind eine ganze Zahl von Strukturtypen sowohl des O- wie des U-Chromosoms von *Drosophila subobscura* durch je einen einfachen Inversionsschritt

von einer gemeinsamen basalen Anordnung abzuleiten. Auch bei *Drosophila pseudoobscura* lassen sich aus dem Aufbau des Stammbaums allein basale von abgeleiteten Typen unterscheiden. Damit stimmt es überein, dass die basalen, phylogenetisch älteren Strukturtypen im allgemeinen auch eine weitere Verbreitung durch die Population zeigen, während die abgeleiteten Typen oft nur auf ein engeres Areal beschränkt sind.

Im allgemeinen wird man für die über das ganze Wohngebiet einer Art oder über grosse Teile dieses Gebietes verbreiteten Strukturtypen, wie sie bei *Drosophila willistoni*, *Dr. subobscura*, *Chironomus dorsalis* und *Chir. tentans* vorkommen, ein relativ hohes Alter annehmen können.

Die Frage nach dem phylogenetischen Alter des strukturellen Polymorphismus selbst lässt sich relativ zum Tempo der Artbildung, bzw. als Frage nach dem absoluten Alter dieser Erscheinung stellen. In Artengruppen der Gattungen *Drosophila* oder *Chironomus*, in denen alle Arten einen hochgradigen Polymorphismus zeigen, ist dieser wohl schon eine Eigentümlichkeit der gemeinsamen Ahnenform gewesen. Dafür sprechen auch die schon erwähnten starken interspezifischen Unterschiede in der chromosomalen Struktur in diesen Gruppen. Wenn heute Paare nahe verwandter Arten dieser Gruppen, wie z.B. *Drosophila pseudoobscura* und *persimilis*, bzw. *Chironomus tentans* und *pallidivittatus* (Beermann 1955) nur je einen Strukturtyp für jedes Chromosom gemeinsam haben, bei vielen anderen Artenpaaren einer Artengruppe die strukturelle phylogenetische Querverbindung aber nur hypothetisch ist, so spricht dies dafür, dass das Evolutionstempo des intraspezifischen Polymorphismus viel rascher ist als das Tempo der Artbildung. Wenn in der so inversionsreichen *willistoni*-Gruppe kein Strukturtyp bei mehr als einer Art vorkommt, so zeigt dies nur, dass alle, auch die älteren, heute existierenden Strukturtypen der Arten relativ zum Tempo der übrigen artbildenden Prozesse jüngeren Ursprungs sind. Der strukturelle Polymorphismus selbst dürfte aber auch bei solchen Artengruppen älter sein als die heute bestehende Artengliederung. Bei Artengruppen der Gattung *Drosophila* oder *Chironomus* mit geringeren

Graden von Polymorphismus dürfte sich dieser relativ zum Tempo der Artbildung langsamer entwickelt haben oder aber bei gewissen Arten phylogenetisch später seinen Ursprung genommen haben. Hier finden wir auch in vielen Fällen Arten mit mässigem Polymorphismus in enger verwandtschaftlicher Nähe mit solchen, die keinen Polymorphismus zeigen. Besonders für die virilis-Gruppe der Gattung *Drosophila* konnte vielfach der gemeinsame Besitz invertierter Sequenzen bei mehreren Arten der Gruppe festgestellt werden und auf Grund des gemeinsamen Besitzes gleicher Strukturtypen konnten Stammbäume entwickelt werden, die die grosse Bedeutung der Untersuchung der intra- und der interspezifischen strukturellen Mannigfaltigkeit für die Aufklärung der phylogenetischen Zusammenhänge beweisen (Patterson, Stone u. Griffen 1940, 1942; Hsu 1952). Eine Uebersicht über alle hier vorliegenden Ergebnisse und Probleme geben Patterson und Stone (1952) und White (1954).

Ueber das absolute phylogenetische Alter des strukturellen Polymorphismus der amerikanischen Vertreter der obscura-Gruppe wurde eine Diskussion geführt, in der alle verfügbaren Anhaltspunkte über die Artengeschichte dieser Gruppe herangezogen wurden (Dobzhansky u. Epling 1944, u. a.). Es scheint, dass die Ausbreitung gewisser basaler Strukturtypen von *Dr. pseudoobscura* bereits im Miocän oder früher erfolgt sein muss.

Bei anderen Gruppen ist der Polymorphismus sichtlich jüngerer Datums. Mainx, Fiala u. Kogerer (1955) weisen darauf hin, dass *Lilium martagon*, die einzige Wirtspflanze der Agromyzide *Liriomyza urophorina*, im Diluvium aus dem Osten nach Europa gekommen ist, die Verbreitung der verschiedenen Strukturtypen von *Liriomyza* aber erst erfolgt sein kann, als die Wirtspflanze ihr derzeitiges Wohngebiet besiedelt hatte. Der Polymorphismus dieser Art ist also sichtlich jünger als das Diluvium. Er stellt ja auch, wie schon erwähnt, den primitivsten Verbreitungstypus von Inversionen dar, der bisher bekannt geworden ist. Dabei muss man bedenken, dass *Liriomyza* im Gegensatz zu den *Drosophiliden* und *Chironomiden* nur eine Generation pro Jahr erzeugt und daher ein langsames Evolutionstempo hat.

Translokationen und andere Dislokationen in natürlichen Populationen

Translokationen sind in den natürlichen Populationen von Dipteren nur ganz vereinzelt gefunden worden. Eine Translokation wurde im heterozygoten Zustand bei *Drosophila ananassae* festgestellt (Dobzhansky u. Dreyfus 1943), ein weiterer isolierter Fall wird für *Dr. melanica* berichtet (Ward 1952), bei *Dr. prosaltans* wurde von einem Standort ein Stamm isoliert, der in einer Translokation zwischen dem X- und dem 3. Chromosom homozygot ist (Cavalcanti 1948). Translokationen als regelmässige Bestandteile der Population sind für Arten der Skorpione *Tityus* und *Isometrus* angegeben (Piza, Literatur bei White 1954). Inwieweit der hier vorliegende strukturelle Polymorphismus eine adaptive Bedeutung hat, kann noch nicht beurteilt werden. Staiger (1955) fand zahlreiche Translokationen bei dem Prosobranchier *Purpura lapillus*, die hier sichtlich mit der Bildung von numerischen Chromosomenrassen im Zusammenhang stehen. Das grosse Gebiet des Polymorphismus zwischen akro- und metacentrischen Chromosomen bei vielen Arten des Tribus *Trimerotropi* unter den Orthopteren (White 1954) ist bisher vorwiegend als Problem der Evolution des Chromosomensatzes betrachtet worden. Ob den hier auftretenden Strukturtypen und ihren Kombinationen eine adaptive Bedeutung im Sinne der Heterosis zukommt, ist nicht bekannt.

Im Pflanzenreich sind Translokationen in der natürlichen Population viel weiter verbreitet. In den bekannten Fällen der *Oenothera*-Arten, von *Datura stramonium*, *Rhoeo discolor* und der *Godetia*-Arten sind sie zu stabilen Strukturelementen geworden und von besonderer Bedeutung im Prozess der Artbildung. Die auf Komplexheterozygotie von durch Translokationen gebildeten Strukturtypen aufgebauten genetischen Systeme vieler Arten sind eine Besonderheit, die im Tierreich bisher noch keine Parallele hat.

Kleine, meist nicht eindeutig als Inversionen, Duplikationen oder Deletionen zu definierende Struktur-Anomalien scheinen in den natürlichen Populationen mancher Dipteren häufig zu sein. Beermann (1955) beschreibt solche Bildungen als regelmässige Erscheinungen bei Chi-

ronomus tentans. Es ist möglich, dass ihnen, vielleicht auf Grund eines Positionseffekts, eine Heterosiswirkung zukommt und dass sie von grösserer adaptiver Bedeutung sind, als man angesichts ihres kleinen Umfangs annehmen

möchte. Auch die interspezifischen Unterschiede vieler nahe verwandter Arten beruhen ja vielfach mit auf kleinen, nicht eindeutig definierten strukturellen Abweichungen.

Literatur

- BAUER H.: (1936). Beiträge zur vergleichenden Morphologie der Speicheldrüsenchromosomen. Zool. Jb. (Phys.), 56, 239-76.
- BEERMANN W.: (1955). Cytologische Analyse eines Campochironomus-Artbastards. I. Kreuzungsergebnisse und die Evolution des Karyotypus. Chromosoma, 7, 198-259.
- BERRIE G. K. and SANSOME F. W.: (1948). Wild population studies. *Drosophila funebris* near Manchester. J. Genet., 49, 151-2.
- BLUMEL J.: (1949). Additional tests within the quinary species group of *Drosophila*. Univ. Texas Publ., 4920, 31-38.
- BRNCIC D.: (1953). Chromosomal variation in natural populations of *Drosophila guaramunú*. Z. Vererbungslehre, 85, 1-11.
- (1954). Heterosis and the integration of the genotype in geographic populations of *Drosophila pseudoobscura*. Genetics, 39, 77-88.
- (1955). Chromosomal variation in Chilean populations of *Drosophila immigrans*. J. Heredity, 46, 59-53.
- BURLA H.: (1950). Inversionen in Wildpopulationen von Arten der annulimana-Gruppe der Gattung *Drosophila*. Rev. Suisse Zool., 57, 488-95.
- CARSON H. L.: (1944). An analysis of natural chromosome variability in *Sciara impatiens* Johannsen. J. Morph., 75, 11-59.
- (1953). The effects of inversions on crossing over in *Drosophila robusta*. Genetics, 38, 168-86.
- (1954). Interfertile sibling species in the willistoni group of *Drosophila*. Evolution, 8, 148-165.
- and STALKER H. D.: (1947). Gene arrangements in natural populations of *Drosophila robusta* Sturtevant. Evolution, 1, 113-33.
- (1949). Seasonal variation in gene arrangement frequencies over a three-year period in *Drosophila robusta* Sturtevant. Evolution, 3, 322-9.
- CAVALCANTI A. G. L.: (1948). Geographic variation of chromosome structure in *Drosophila prosaltans*. Genetics, 33, 529-36.
- COLEMAN L. C.: (1947). Chromosome abnormalities in an individual of *Chorthippus longicornis* (Acrididae). Genetics, 32, 435-47.
- DA CUNHA A. B.: (1951). Modification of the adaptive values of chromosomal types in *Drosophila pseudoobscura* by nutritional variables. Evolution, 5, 395-404.
- (1953 a). A further analysis of the polymorphism of *Drosophila polymorpha*. Nature, 171, 887.
- (1953 b). Chromosomal inversions with sex-limited effects. Nature, 172, 815.
- BRNCIC D. and SALZANO F. M.: (1953). A comparative study of chromosomal polymorphism in certain South American species of *Drosophila*. Heredity, 7, 193-202.
- BURLA H. and DOBZHANSKY TH.: (1950). Adaptive chromosomal polymorphism in *Drosophila willistoni*. Evolution, 4, 212-35.
- and DOBZHANSKY TH.: (1954). A further study of chromosomal polymorphism in *Drosophila willistoni* in its relation to the environment. Evolution, 8, 119-134.
- DARLINGTON C. D.: (1936). Crossing-over and its mechanical relationships in *Chorthippus* and *Stauroderus*. J. Genet., 33, 465-500.
- DOBZHANSKY TH.: (1939 a). Experimental studies on genetics of free living populations of *Drosophila*. Biol. Rev., 14, 339-68.
- (1939 b). Microgeographic variation in *Drosophila pseudoobscura*. Proc. Nat. Ac. Sc., 25, 311-14.
- (1939 c). Mexican and Guatemalan populations of *Drosophila pseudoobscura*. Genetics, 24, 391-142.
- (1940). Studies on the genetic structure of natural populations. Yearb. Carn. Inst., 39, 244-7.
- (1941). Discovery of a predicted gene arrangement in *Drosophila azteca*. Proc. Nat. Ac. Sc., 27, 47-50.
- (1943). Genetics of natural populations. IX. Temporal changes in the composition of populations of *Drosophila pseudoobscura*. Genetics, 28, 162-86.
- (1947 a). Adaptive changes induced by natural selection in wild populations of *Drosophila*. Evolution, 1, 1-16.
- (1947 b). A directional change in the genetic constitution of a natural population of *Drosophila pseudoobscura*. Heredity, 1, 53-64.
- (1947 c). Genetics of natural populations. XIV. A response of certain gene arrangements in the third chromosome of *Drosophila pseudoobscura* to natural selection. Genetics, 22, 142-60.
- (1947 d). Genetic structure of natural populations. Yearb. Carn. Inst., 46, 155-65.
- (1948 a). Chromosomal variation in populations of *Drosophila pseudoobscura* which inhabit northern Mexico. Amer. Nat., 82, 97-106.
- (1948 b). Genetics of natural populations. XVI. Altitudinal and seasonal changes produced by natural selection in certain populations of *Drosophila pseudoobscura* and *Drosophila persimilis*. Genetics, 33, 158-76.
- (1948 c). Genetics of natural populations. XVIII. Experiments on chromosomes of *Drosophila pseudoobscura* from different geographic regions. Genetics, 33, 588-602.
- (1948 d). Genetic structure of natural populations. Yearb. Carn. Inst., 47, 193-203.
- (1949 a). Observations and experiments on natural selection in *Drosophila*. Hereditas, Suppl. Vol., Proc. VIII. int. Congr. Genetics.
- (1949 b). Genetic structure of natural populations. Yearb. Carn. Inst., 48, 201-12.
- (1950 a). Genetics of natural populations XIX. Origin of heterosis through natural selection in populations

- of *Drosophila pseudoobscura*. *Genetics*, 33, 288-302.
- (1950 b). Mendelian populations and their evolution. *Amer. Nat.*, 84, 401-18.
- (1952). Genetics of natural populations. XX. Changes induced by drought in *Drosophila pseudoobscura* and *Drosophila persimilis*. *Evolution*, 6, 234-43.
- (1951). Genetics and the origin of species. 3^d ed. New York, Columbia Univ. Press.
- BURLA H. and DA CUNHA A. B. (1950). A comparative study of chromosomal polymorphism in sibling species of the willistoni group of *Drosophila*. *Amer. Nat.*, 84, 229-46.
- and DREYFUS A. (1943). Chromosomal aberrations in Brazilian *Drosophila ananassae*. *Proc. Nat. Ac. Sc.*, 29, 301-5.
- and EPLING C.: (1944). Contributions to the genetics, taxonomy and ecology of *Drosophila pseudoobscura* and its relatives. *Publ. Carneg. Institution*, 554. (183 pp.).
- (1948). The suppression of crossing-over in inversion heterozygotes of *Drosophila pseudoobscura*. *Proc. Nat. Ac. Sc.*, 34, 137-41.
- and LEVENE H.: (1948). Genetics of natural populations. XVII. Proof of operation of natural selection in wild populations of *Drosophila pseudoobscura*. *Genetics*, 33, 537-47.
- (1951). Development of heterosis through natural selection in experimental populations of *Drosophila pseudoobscura*. *Amer. Nat.*, 85, 247-64.
- and PAVLOVSKY O.: (1953). Indeterminate outcome of certain experiments on *Drosophila* populations. *Evolution*, 7, 198-210.
- and QUEAL M. L.: (1938). Genetics of natural populations. I. Chromosome variation in populations of *Drosophila pseudoobscura* inhabiting isolated mountain ranges. *Genetics*, 23, 239-51.
- and SOKOLOV D.: (1939). Structure and variation of the chromosomes in *Drosophila azteca*. *J. Hered.*, 30, 3-19.
- and SPASSKY B.: (1953). Genetics of natural populations. XXI. Concealed variability in two sympatric species of *Drosophila*. *Genetics*, 38, 471-84.
- and SPASSKY N.: (1954). Environmental modification of heterosis in *Drosophila pseudoobscura*. *Proc. Nat. Ac. Sc.*, 40, 407-15.
- and STURTEVANT A. H.: (1938). Inversions in the chromosomes of *Drosophila pseudoobscura*. *Genetics*, 23, 28-64.
- and TAN C. C.: (1936). Studies on hybrid sterility. III. A comparison of the gene arrangement in two species, *Drosophila pseudoobscura* and *Drosophila miranda*. *Z. Vererbungslehre*, 72, 88-114.
- and WALLACE B.: (1953). The genetics of homeostasis in *Drosophila*. *Proc. Nat. Ac. Sc.*, 39, 162-71.
- DUBININ N. P., SOKOLOV N. N. and TINIakov G. G.: (1936). Occurrence and distribution of chromosome aberrations in nature. *Nature*, 137, 1035-6.
- (1937). Intraspecific chromosome variability. *Biol. Zh.*, 6, 1007-54.
- and TINIakov G. G.: (1945). Seasonal cycles and the concentration of inversions in populations of *Drosophila funebris*. *Amer. Nat.*, 79, 570-2.
- (1946 a). Natural selection and chromosomal variability in populations of *Drosophila funebris*. *J. Hered.*, 37, 39-44.
- (1946 b). Structural chromosome variability in urban and rural populations of *Drosophila funebris*. *Amer. Nat.*, 80, 393-6.
- FIALA Y. und NEUBERT J.: (1952). Die Erzeugung von Chromosomendislokationen durch Röntgenstrahlen in der Keimbahn und in Geschlechtszellen verschiedenen Alters bei *Drosophila hydei* Sturt. *Chromosoma*, 4, 577-84.
- FREIRE-MAIA N.: (1947). Sobre os cromosomas de *Drosophila montium*. *Bol. Fac. Filos. Cienc.*, S. Paulo, 86, *Biol. Ger.*, 7, 1-19.
- (1950). Variação intra-específica e evolução das espécies. *Ciencia e Cultura*, 2, 37-8.
- (1952 a). Chromosomal variation in Brazilian domestic species of *Drosophila*. *DIS*, 26, 100.
- (1952 b). Pericentric inversions in Brazilian populations of *D. ananassae*. *DIS*, 26, 100-1.
- and ENGEL H.: (1949). Variação cromosômica em *Drosophila palidipennis*. *Ciencia e Cultura*, 1, 204-7.
- ZANARDINI I. F. and FREIRE-MAIA A.: (1953). Chromosome variation in *Drosophila immigrans*. *Dusenica*, 4, 303-11.
- FRIZZI G.: (1947). Salivary gland chromosomes of *Anopheles*. *Nature*, 160, 226-7.
- (1951). Dimorfismo cromosômico in *Anopheles maculipennis messeae*. *Sci. genet.*, 4, 79-93.
- GEITLER L.: (1937). Cytogenetische Untersuchungen an natürlichen Populationen von *Paris quadrifolia*. *Z. Vererbungslehre*, 73, 182-97.
- GRIFFEN A. B.: (1942). Relationships in the melanica species group. *Univ. Texas Publ.*, 4228, 68-73.
- HEUTS M. J.: (1947). Influence of humidity on the survival of different chromosomal types in *Drosophila pseudoobscura*. *Proc. Nat. Ac. Sc.*, 33, 210-13.
- (1948). Adaptive properties of carriers of certain gene arrangements in *Drosophila pseudoobscura*. *Hereditas*, 2, 63-75.
- Hsu T. C.: (1952). Chromosomal variation and evolution in the virilis group of *Drosophila*. *Univ. Texas Publ.*, 5204, 35-72.
- and LIU T. T.: (1948). Microgeographic analysis of chromosomal variation in a Chinese species of *Chironomus* (Diptera). *Evolution*, 2, 49-57.
- IVES P. T.: (1947). Second chromosome inversions in wild populations of *Drosophila melanogaster*. *Evolution*, 1, 42-7.
- KIKKAWA H.: (1938). Studies on the genetics and cytology of *Drosophila ananassae*. *Genetica*, 20, 458-516.
- KING J. C.: (1947). A comparative analysis of the chromosomes of the guarani group of *Drosophila*. *Evolution*, 1, 48-62.
- KOSKE TH.: (1952). Artkreuzungsversuche in der obscura-Gruppe der Gattung *Drosophila*. *Z. Vererbungslehre*, 85, 373-81.
- and MAYNARD SMITH J.: (1954). Genetics and cytology of *Drosophila subobscura*. X. The fifth linkage group. *J. Genet.*, 52, 536-41.
- KRACZKIEWICZ Z.: (1950). Recherches cytologiques sur les chromosomes de *Lasiptera rubi* Heeg. (Cecydomyidae). *Zool. Polon.*, 5, 73-117.
- KUNZE-MUEHL E.: (1952). Inversions in *Drosophila littoralis*. *DIS*, 26, 107.
- KUNZE E.: (1953 a). Untersuchungen über die Paarungsaffinität bei Riesenchromosomen. *Chromosoma*, 5, 501-10.
- (1953 b). Artunterschiede im Bau der Riesenchromo-

- somen in der Gattung *Simulium* Latr. Oesterr. Zool. Z., 4, 23-32.
- KUNZE-MUEHL E.: (1955). Chromosomale Strukturtypen von *Drosophila bifasciata*. Oesterr. Zool. Z., im Druck.
- und SPERLICH D.: (1955). Inversionen und chromosomale Strukturtypen bei *Drosophila subobscura*. Z. Vererbungslehre, im Druck.
- LEVENE H., PAVLOVSKY O. and DOBZHANSKY TH.: (1954). Interaction of the adaptive values in polymorphic experimental populations of *Drosophila pseudoobscura*. Evolution, 8, 335-49.
- LEVITAN M.: (1951 a). Experiments on chromosomal variability in *Drosophila robusta*. Genetics, 36, 285-305.
- (1951 b). Selective differences between males and females in *Drosophila robusta*. Amer. Nat., 85, 385-8.
- (1951 c). Response of the chromosome variability in *Drosophila robusta* to seasonal factors in a South-west Virginia wood. Genetics, 36, 561-2.
- CARSON H. L. and STALKER H. D.: (1954). Triads of overlapping inversions in *Drosophila robusta*. Amer. Naturalist, 88, 113-14.
- MCCARTHY M. D.: (1945). Chromosome studies on eight species of *Sciara* (Diptera) with special reference to chromosome changes of evolutionary significance. Amer. Nat., 79, 104-21 and 228-45.
- MAINX F.: (1950). Die Bedeutung der Chromosomen-Aberrationen in natürlichen Populationen. Port. Acta Biol., Ser. A, Goldschmidt-Vol., 563-92.
- (1951). Die Verbreitung von Chromosomendislokationen in natürlichen Populationen von *Liriomyza urophorina* Mik. Chromosoma, 4, 521-34.
- FIALA Y. und v. KOGERER E.: (1955). Die geographische Verbreitung der chromosomalen Strukturtypen von *Liriomyza urophorina* Mik. Chromosoma, im Druck.
- KOSKE TH. und SMITAL E.: (1953). Untersuchungen über die chromosomale Struktur europäischer Vertreter der *Drosophila obscura*-Gruppe. Z. Vererbungslehre, 85, 351-72.
- KUNZE E. und KOSKE TH.: (1953). Cytologische Untersuchungen an Lunzer Chironomiden. Oesterr. Zool. Z., 4, 33-44.
- MAYNARD SMITH J. and MAYNARD SMITH S.: (1954). Genetics and cytology of *Drosophila subobscura*. VIII. Heterozygosity, viability and rate of development. J. Genet., 52, 152-64.
- MILLER D. D.: (1939). Structure and variation of the chromosomes in *Drosophila algonquin*. Genetics, 24, 699-708.
- MOORHEAD P. S.: (1954). Chromosome variation in giant forms of *Drosophila montana*. Univ. Texas Publ., 5422, 106-29.
- NOVITSKI E.: (1946). Chromosome variation in *Drosophila athabasca*. Genetics, 31, 508-24.
- PATTERSON J. T. and STONE W. S.: (1952). Evolution in the genus *Drosophila*. New York, Macmillan.
- and GRIFFEN A. B.: (1940). Evolution of the virilis group in *Drosophila*. Univ. Texas Publ., 4032, 218-50.
- — — (1942). Genetic and cytological analysis of the virilis species group. Univ. Texas Publ., 4228, 162-200.
- PAVAN C.: (1946). Chromosomal variation in *Drosophila nebulosa*. Genetics, 31, 546-57.
- PHILIP U.: (1942). An analysis of chromosomal polymorphism in two species of *Chironomus*. J. Genet., 44, 129-42.
- RENDEL J. M., SPURWAY H. and HALDANE J. B. S.: (1944). Genetics and karyology of *Drosophila subobscura*. Nature, 154, 260-2.
- RICHTER H. und HUENDLER M.: (1955). Die geographische Verbreitung der chromosomalen Strukturtypen von *Drosophila subobscura* Coll. Z. Vererbungslehre, im Druck.
- SPASSKY B.: (1951). Effect of temperature and moisture content of the nutrient medium on the viability of chromosomal types in *Drosophila pseudoobscura*. Amer. Nat., 85, 177-80.
- SPIESS E.: (1950). Experimental populations of *Drosophila persimilis* from an altitudinal transect of the Sierra Nevada. Evolution, 4, 14-33.
- (1954). Physiological properties of gene arrangement carriers in *Drosophila persimilis*. III. Cytoplasmic influence on fecundity of arrangement heterozygotes. Evolution, 8, 29-32.
- KETCHEL M. and KINNE B. P.: (1952). Physiological properties of gene arrangement carriers in *Drosophila persimilis*. I. Egg-laying capacity and longevity of adults. Evolution, 6, 208-15.
- TERRILE R. A. and BLUMENHEIM U.: (1952). Physiological properties of gene arrangement carriers in *Drosophila persimilis*. II. Wingbeat frequency and wing dimensions. Evolution, 6, 421-7.
- SPURWAY H. and CALLAN H. G.: (1950). Hybrids between some members of the Rassenkreis *Triturus cristatus*. Experientia, 6, 95-6.
- STAIGER H.: (1955). Reziproke Translokationen in natürlichen Populationen von *Purpura lapillus* (Prosobranchia). Chromosoma, 7, 181-97.
- STALKER H. D. and CARSON H. L.: (1948). An altitudinal transect of *Drosophila robusta* Sturtevant. Evolution, 2, 295-305.
- — — (1949). Seasonal variation in the morphology of *Drosophila robusta* Sturtevant. Evolution, 3, 330-43.
- STEBBINS G. L.: (1938). Cytogenetic studies in *Paeonia*. II. The cytology of the diploid species and hybrids. Genetics, 23, 83-110.
- STONE W. S.: (1942). Heterosis in *Drosophila hydei*. Univ. Texas. Publ., 4228, 16-22.
- ALEXANDER M. L. and CLAYTON F. E.: (1954). Heterosis studies with species of *Drosophila* living in small populations. Univ. Texas Publ., 5422, 272-307.
- STUMM-ZOLLINGER E.: (1953). Vergleichende Untersuchung über die Inversionshäufigkeit bei *Drosophila subobscura* in Populationen der Schweiz und Südwesteuropas. Z. Vererbungslehre, 85, 382-407.
- STURTEVANT A. H.: (1940). Genetic data on *Drosophila affinis* with a discussion of the relationships in the subgenus *Sophophora*. Genetics, 25, 337-53.
- and NOVITSKI E.: (1941). The homologies of the chromosome elements in the genus *Drosophila*. Genetics, 26, 517-41.
- TOWNSEND J. I.: (1952). Genetics of marginal populations of *Drosophila willistoni*. Evolution, 6, 428-42.
- WALLACE B.: (1948). Studies on "sex ratio" in *Drosophila pseudoobscura*. I. Selection and "sex ratio". Evolution, 2, 189-217.
- (1953). Coadaptation and the gene arrangements of *Drosophila pseudoobscura*. I.U.B.S. Sympos. on Genetics of Popul. Structure, Pavia, 1953.

- WALTERS J. L.: (1942). Distribution of structural hybrids in *Paeonia californica*. *Amer. J. Bot.*, 29, 270-5.
- WARD C. L.: (1952). Chromosome variation in *Drosophila melanica*. *Univ. Texas Publ.*, 5204, 137-57.
- WARTERS M.: (1944). Chromosomal aberrations in wild populations of *Drosophila*. *Univ. Texas Publ.*, 4445, 129-74.
- WASSERMAN M.: (1954 a). Cytological studies of the repleta group. *Univ. Texas Publ.*, 5422, 130-52.
- (1954 b). Population studies with *Drosophila mulleri*. *Univ. Texas Publ.*, 5422, 166-88.
- WHARTON L. T.: (1942). Analysis of the repleta group of *Drosophila*. *Univ. Texas Publ.*, 4228, 23-52.
- WHITE M. J. D.: (1946). The cytology of Cecidomyiidae (Diptera). I. Polyploidy and polyteny in salivary gland cells of *Lestodiplosis* spp. *J. Morph.*, 78, 201-19.
- WOLF E.: (1941). Die Chromosomen in der Spermatogenese einiger Nematoceren. *Chromosoma*, 2, 192-246.
- WRIGHT S. and DOBZHANSKY TH.: (1946). Genetics of natural populations. XII. Experimental reproduction of some of the changes caused by natural selection in certain populations of *Drosophila pseudoobscura*. *Genetics*, 31, 125-56.

Riassunto

Si dà un prospetto dei risultati più importanti di tutti i lavori recenti sul polimorfismo della struttura cromosomica delle popolazioni naturali, tenendo conto anche di studi non pubblicati. Si rappresenta in tabelle la diffusione del polimorfismo d'inversione nelle Drosofile, nelle Chironomide e negli altri ditteri e si fanno rilevare i rapporti tra i gruppi sistematici e la presenza, o l'assenza, del polimorfismo strutturale. Si discute, inoltre, la differenza nell'intensità del polimorfismo e la distribuzione geografica di alcuni tipi differenti di struttura nelle popolazioni poliforme, nonché l'equilibrio tra i tipi strutturali nella popolazione naturale. Già da queste osservazioni si possono trarre varie conclusioni sull'importanza adattativa del polimorfismo strutturale. Le numerose esperienze a base sperimentale con popolazioni artificiali confermano tale opinione e permettono di riconoscere il dinamismo basato sull'intervento dell'eterosi nella struttura delle popolazioni. Si parla dettagliatamente del problema relativo alla causa dell'eterosi in relazione alle caratteristiche dei tipi strutturali che la causano. Si sottopongono a un esame critico le attuali teorie. In ultimo si discute il problema della filogenesi dei tipi strutturali e del polimorfismo strutturale. La bibliografia comprende 136 opere.

Résumé

L'auteur passe brièvement en revue les travaux les plus récents sur le polymorphisme de la structure chromosomatique des populations naturelles, en tenant compte également, en partie, d'études non publiées. Il expose, dans des tableaux, la diffusion du polymorphisme d'inversion chez les drosophiles, les chironomes et les autres diptères, et fait remarquer les rapports entre les groupes systématiques et la présence ou absence du polymorphisme structural. Il discute, en outre, de la différence dans l'intensité du polymorphisme et la distribution géographique de certains types de structure différente chez les populations polymorphes, ainsi que de l'équilibre entre les types structuraux dans la population naturelle. De ces observations on peut tirer diverses conclusions sur l'importance d'adaptation du polymorphisme structural. Les nombreuses expériences faites sur les populations artificielles confirment cette opinion et permettent de reconnaître le dynamisme basé sur des actions d'hétéroecie de la structure des populations. L'auteur parle en détail du problème relatif aux causes d'hétéroecie en rapport avec les caractéristiques des types structuraux qui les provoquent. Il soumet à un examen critique les théories actuelles. Enfin il discute du problème de la philogénie des types structuraux et du polymorphisme structural. La bibliographie comprend 136 ouvrages.

Summary

This is a survey concerning the most important results of recent work, partly as yet unpublished, on chromosomal polymorphism in natural populations. The spread of inversions in *Drosophilidae*, *Chironomidae* and other *Diptera* is tabulated, and the relationship between the systematic groups and the appearance or lack of structural polymorphism pointed out. The varying extent of polymorphism and the geographical distribution of diverse gene orders in polymorphic populations, also the equilibrium between gene orders in natural populations, is discussed. Even from these statements various conclusions regarding the adaptive significance of structural polymorphism may be drawn. The widespread experience with artificial populations confirms this assumption. Through such experience the dynamics in the composition of populations, based on heterosis effect, become apparent. The question of the causes of heterosis in connection with the peculiarities of the gene arrangements which result from it is reviewed in detail. These theories are critically examined. Finally the question of the phylogeny of the gene order and of the structural polymorphism is discussed.

The references contain 136 titles.

Zusammenfassung

Es wird eine Uebersicht über die wichtigsten Ergebnisse aller neueren Arbeiten über den chromosomalen Strukturpolymorphismus natürlicher Populationen gegeben, wobei z. T. auch unpublizierte Untersuchungen mit berücksichtigt werden. Die Verbreitung von Inversionspolymorphismus bei den *Drosophiliden*, den *Chironomiden* und den anderen *Dipteren* wird in Tabellen dargestellt und es wird auf die Beziehungen zwischen den systematischen Gruppen und dem Vorkommen oder Fehlen von Strukturpolymorphismus hingewiesen. Ferner wird der verschiedene Umfang des Polymorphismus und die geographische Verbreitung verschiedener Strukturtypen in polymorphen Populationen besprochen, sowie das Gleichgewicht zwischen den Strukturtypen in der natürlichen Population. Aus diesen Feststellungen allein lassen sich schon verschiedene Schlüsse auf die adaptive Bedeutung des Strukturpolymorphismus ziehen. Die reichen experimentellen Erfahrungen an künstlichen Populationen bestätigen diese Annahme und lassen die auf Heterosiswirkungen beruhende Dynamik im Aufbau der Populationen erkennen. Eingehend wird die Frage nach den Ursachen der Heterosis im Zusammenhang mit den Eigentümlichkeiten der sie bewirkenden Strukturtypen besprochen. Die hier vorliegenden Theorien werden einer kritischen Prüfung unterzogen. Schließlich wird die Frage der Phylogenie der Strukturtypen und des strukturelle Polymorphismus erörtert. Das Literaturverzeichnis umfasst 136 Titel.

GENÉTIQUE DE POPULATION ET CONNAISSANCE DE L'HOMME

par

Jean Sutter

Chef de service des études qualitatives
Institut national d'études démographiques (Paris)

Introduction

La génétique de population s'est développée à partir des concepts probabilistes de la génétique mendélienne. Il est nécessaire de rappeler quelques termes techniques de cette génétique pour donner à la fois une définition de la génétique de population et un aperçu des problèmes qu'elle peut être amenée à traiter.

La notion de gène a été introduite en génétique à la suite des recherches initiales de Mendel sur la transmission héréditaire de caractères nettement déterminés. Tout se passe comme si ces caractères se transmettaient par l'intermédiaire de particules organiques, se partageant suivant des lois simples entre les cellules reproductrices. L'école de Morgan a démontré ensuite que ces particules, dénommées gènes, se trouvent localisées sur les chromosomes des noyaux cellulaires. Chaque gène occupe sur la masse du chromosome un endroit déterminé appelé locus. Les cellules sexuelles, ou gamètes, ont une constitution haploïde, c'est-à-dire, que chacun de leurs loci est occupé par un gène différent. L'ensemble des gènes du gamète mâle (spermatozoïde) constitue le génome paternel, celui du gamète femelle (ovule) le génome maternel.

Deux cellules sexuelles se fusionnant donnent naissance à un individu, ou zygote, de constitution diploïde, dont les loci sont assemblés par paire, portant l'un un gène maternel, l'autre un gène paternel. Ces loci homologues peuvent être occupés par deux gènes (allèles) semblables AA ou différents Aa. Les individus porteurs de la première combinaison sont dits homozy-

gotes, ceux de la seconde hétérozygotes. Ces structures géniques constituent les génotypes individuels, alors que leurs manifestations morphologiques constituent les phénotypes.

La différenciation sexuelle étant le fait d'un chromosome particulier, tous les gènes portés par ce chromosome sont dits liés au sexe, et tous les autres gènes portés sur les autres chromosomes sont dits autosomiques. Il sera utile au lecteur, pour la suite, de connaître quelques termes se rapportant à la nature des croisements possibles. Ainsi, la diallélie monohybride caractérise les combinaisons qui apparaissent au cours des croisements intéressant des individus porteurs de caractéristiques déterminées par deux gènes différents (diallélie) appartenant à une paire d'allèles (monohybridité). S'il y a trois sortes de gènes différents, il s'agit alors de triallélie monohybride; dans ce cas, deux seulement de ces gènes peuvent être présents simultanément dans les zygotes. Les faits se compliquent s'il existe deux paires d'allèles agissant et que les deux gènes dans chaque paire sont différents: il y a alors diallélie polyhybride. Une autre forme de croisement semble intéressante pour l'espèce humaine: la diallélie polymère. Dans ce cas, il y a un nombre plus ou moins grand de paires d'allèles agissantes, chaque gène ayant le même effet que les autres. Ils peuvent se remplacer mutuellement sans provoquer de différences notables dans les caractéristiques individuelles. Chacun des croisements précédents peut être adapté aux circonstances particulières: hérédité liée au sexe, dominance, récessivité etc..

Pour donner une première idée des problèmes étudiés par la génétique de population, prenons le cas des individus hétérozygotes Aa . Ils fournissent des gamètes de deux types A et a qui donnent naissance au cours de la fécondation à trois types de zygotes AA , Aa et aa . L'un des objets de la génétique de population sera, par exemple, d'examiner le sort de ces trois catégories d'individus au fil des générations.

A un moment donné et à une génération donnée, ces trois catégories d'individus existent au sein de la population dans une certaine proportion. Des fluctuations dans la proportion de ces groupes peuvent apparaître sous l'influence de facteurs comme le célibat, la stérilité, la mort prématurée, qui font qu'une génération se reproduit plus ou moins intégralement dans la suivante. L'objet de la génétique de population est d'établir les modèles mathématiques expliquant dans quel sens le gène évoluera d'une génération à l'autre sous l'influence des facteurs déterminants qu'on pourra mettre en évidence.

Exemple d'un modèle génétique

Sous le régime de la reproduction sexuée, une génération se renouvelle grâce à la rencontre des cellules sexuelles (gamètes) produites par les individus des deux sexes de la génération vivante. Dans l'espèce humaine, on peut admettre que cette rencontre se fait au hasard. On imagine tout le parti que la génétique théorique de population peut tirer de cette circonstance, qui rappelle le tirage au sort de boules marquées dans deux urnes différentes. La construction des modèles est favorisée encore si l'on définit artificiellement les caractéristiques de la population à l'aide d'un certain nombre d'hypothèses. La panmixie est, par exemple, une hypothèse générale qui a joué un rôle essentiel dans le développement de la génétique de population. On y postule trois faits principaux:

1. la population est fermée; elle ne peut donc être le siège de migrations (immigration et émigration);

2. les mariages s'y font au hasard; il n'y a pas de choix du conjoint, ni de mariages consanguins dus à l'intérêt;

3. la fécondité est identique pour tous les couples; il n'y a pas de fécondité différentielle,

c'est à dire, que toutes les familles ont le même nombre d'enfants, quelle que soit leur classe sociale.

A partir de cette hypothèse de travail, on a pu, peu de temps après la redécouverte des lois de Mendel, construire les premiers modèles mathématiques constituant les débuts de la génétique de population. L'un de ces premiers pas — et des plus importants — est constitué par la loi de Hardy-Weinberg. Elle peut servir d'exemple au lecteur.

Prenons le cas d'une population insulaire dont les caractéristiques géographiques favorisent la panmixie, et le cas des allèles A et a . Suivant la 2^{ème} loi de Mendel (loi de ségrégation), la population issue d'un croisement entre un individu homozygote pour A (AA) et un individu homozygote pour a (aa) comprendra des individus AA , Aa et aa dans la proportion suivante: $\frac{1}{4}$ de AA , $\frac{1}{2}$ de Aa et $\frac{1}{4}$ de aa . Dans cette population, les allèles A et a ont la même fréquence — $\frac{1}{2}$ — et chaque sexe produit par moitié A et a . Si ces individus s'unissent au hasard, une simple disposition algébrique montre vite que les individus de la génération suivante se répartiront quantitativement de la même manière: $\frac{1}{4}$ AA , $\frac{1}{2}$ Aa et $\frac{1}{4}$ aa . Il en sera de même aux générations suivantes. On peut donc avancer que la structure génétique d'une population panmictique est invariable d'une génération à l'autre. Si nous désignons par p la proportion initiale des individus AA et par q celle des individus aa , on a $p + q = 1$, soit l'ensemble de la population. Avec cette symbolique appliquée aux données précédentes, on montre facilement que la proportion des individus des trois catégories, dans la 1^{ère} génération, issue de AA et aa , est égale à p^2 , $2pq$ et q^2 respectivement. A la 2^{ème} et à la 3^{ème} génération, la fréquence des individus sera toujours semblable à elle-même: p^2 , $2pq$ et q^2 .

Nous sommes restés jusqu'ici au niveau des individus. Si nous passons à celui des gamètes porteurs de A ou de a et à celui des gènes A et a , on constate d'abord que leur fréquence se confond. Dans le type de population précédente, la formule p^2 , $2pq$, q^2 s'applique donc encore parfaitement aux gamètes et aux gènes. Ce modèle de la loi de Hardy-Weinberg jouit de propriétés autres, mais nous en bornerons là l'examen.

Ceci dit, on peut imaginer sur deux plans la signification de la loi de Hardy-Weinberg. Tout ce qui a été dit précédemment concerne les gènes autosomiques, c'est-à-dire tous les gènes à l'exclusion de ceux portés par le chromosome sexuel, ces gènes s'héritant en diallélie monohybride. On peut imaginer que le modèle doit se compliquer si l'on change de mode de transmission héréditaire. Si, par exemple, il s'agit d'hérédité liée au sexe, de dominance ou de récessivité, de diallélie dihybride, de diallélie polymère etc., on conçoit facilement que des modèles adéquats peuvent être construits en s'accordant à chacun des mécanismes précédents. On aboutit alors à des formules mathématiques parfois fort complexes qui fournissent cependant des vues très intéressantes sur ce qui se passe au niveau des populations réelles.

A partir de ces modèles, on peut donner une définition de la génétique de population. Voici celle de G. Malécot (1): « C'est l'ensemble des modèles mathématiques qui peuvent être construits pour représenter l'évolution de la structure d'une population classée suivant la distribution de ses gènes mendéliens ».

Une autre voie dans laquelle s'est développée la génétique de population est celle qui se rapporte à la critique de la notion de panmixie. Il est évident que les éléments qui sont à la base de cette hypothèse ne semblent pouvoir se réaliser qu'exceptionnellement au sein des populations humaines. Pour tout dire, on a pu jusqu'ici rassembler en quelques points les facteurs qui font qu'elle s'écarte de la réalité. Les voici:

1. Sélection ou fécondité différentielle. Pour une raison ou l'autre les individus porteurs d'un certain assortiment de gènes, sont incapables de se reproduire, ou le font dans une mesure moindre que la moyenne des couples.

2. Consanguinité. Pour une raison ou l'autre un nombre non négligeable d'unions consanguines se font dans la population.

3. Choix du conjoint. Il existe dans la population un choix du conjoint systématique qui fait que les porteurs d'un caractère donné se marient plus souvent entre eux que ne le voudrait le hasard.

4. Mutations. Un ou plusieurs gènes mutent à un moment donné, chez un ou plusieurs indi-

vidus; la nature du (ou des) gènes se trouve ainsi modifiée comme l'est aussi sa position d'équilibre dans la population.

5. Migrations. Il existe un certain taux d'immigration et d'émigration dans la population.

6. Enfin, l'effectif de la population et ses limites entrent en ligne de compte.

En effet, on conçoit que les mariages puissent se pratiquer au hasard aussi bien dans des petites populations que dans des grandes; il existe cependant une différence essentielle entre ces deux extrêmes. La distribution des génotypes devient stable au cours du temps si l'effectif de la population est suffisamment grand. Si l'effectif est réduit, cette distribution se trouve modifiée, comme nous le verrons plus loin, d'une génération à l'autre. On conçoit également que si l'effectif de la population est très réduit, la possibilité de perdre des gènes rares sous l'effet du hasard (dérive génétique) augmente singulièrement.

Comme plus haut, on peut imaginer qu'on puisse créer des modèles mathématiques où la panmixie se tempère et se corrige des facteurs de la réalité. Les formules sont, ici encore, parfois compliquées mais précieuses. On peut alors définir, dans cette optique, ce qu'est la génétique de population comme le fait Ph. L'Héritier (2): « C'est la science qui étudie la structure génétique des divers types de la population et ses variations éventuelles d'une génération à l'autre sous l'action des facteurs qui viennent d'être énumérés » (En l'occurrence ceux que nous avons enclos dans les 6 points précédents).

La lecture des ouvrages de génétique de population peut sembler aride et l'appareil mathématique, nécessaire à la recherche formelle, a souvent paru être trop éloigné des faits. Il n'en est rien. Cette science a déjà à son actif de brillants succès. Les concordances observées entre la réalité et les prévisions théoriques ont été souvent frappantes, et ceci pour des faits intéressants les espèces animales les plus diverses. Chez l'homme des vérifications très précises de la réalité des données théoriques ont été obtenues dans bien des domaines. Celui des groupes sanguins recèle des faits particulièrement démonstratifs; c'est pourquoi nous rappor-

Tableau 1 - Fréquence calculée et observée des types sanguins M et N dans différentes populations (Wiener)
(D'après Stern: Principles of Human Genetics, San Francisco, Freeman 1949)

Nombre des individus	Population	Pourcentage des types sanguins				Fréquence des allèles	
			M	MN	N	P M ^N	Q M ^N
6129	Blancs, (Etats-Unis)	Observé	29,16	49,58	21,26	0,540	0,460
		Calculé	29,16	49,68	21,16	—	—
278	Noirs, (Etats-Unis)	Obs.	28,42	49,64	21,94	0,532	0,468
		Cal.	28,35	49,89	21,86	—	—
205	Amérindiens (Etats-Unis)	Obs.	60,00	35,12	4,88	0,776	0,224
		Cal.	60,15	34,81	5,04	—	—
569	Eskimos (Groëland de l'Est)	Obs.	83,48	15,64	0,88	0,913	0,087
		Cal.	83,35	15,89	0,76	—	—
504	Aïnos	Obs.	17,86	50,20	31,94	0,430	0,570
		Cal.	18,45	49,01	32,34	—	—
730	Australiens Aborigènes	Obs.	3,00	29,6	67,4	0,178	0,882
		Cal.	3,17	29,26	67,57	—	—

tons, à titre d'exemple, un tableau dû à Wiener mettant en évidence le remarquable accord existant entre la fréquence théorique et la fréquence observée des types sanguins M et N au sein de populations différentes. C'est là un des triomphes de la loi de Hardy-Weinberg.

Tout spectaculaire qu'il puisse être ce n'est cependant pas cet aspect de la génétique de population que nous voulons examiner ici, mais bien l'incidence que ses modèles peuvent avoir sur les sciences dont l'homme est l'objet; ses schémas ont déjà offert à ceux qui s'intéressent au développement et au sort de l'espèce des vues nouvelles sur de nombreux plans: on leur doit déjà la réforme de conceptions qui semblaient solidement établies. De nouveaux panoramas se découvrent grâce à eux. Le nombre et la rigueur des mesures rendues possibles devraient bientôt fournir à l'histoire, la sociologie, l'anthropologie, l'ethnographie etc., des instruments de recherche incomparables. Nous bornerons notre exposé à quelques exemples généraux.

Notion d'isolat

Il est évident que la modalité du mariage occupe une place primordiale dans les études de génétique de population, puisque dans la

plupart d'entre elles on doit tenir compte du mode de distribution des gamètes. Il découle de ce fait des considérations importantes, d'ordre démographique et sociologique. Il a été nécessaire en effet d'analyser profondément la nuptialité et les phénomènes si divers qui la constituent, pour assurer aux chercheurs de solides bases de départ. Ainsi, c'est pour des convenances d'ordre mathématique et relevant de la commodité des calculs que les suédois Wahlund et Dahlberg (3) ont créé le terme d'isolat, qu'on définit comme la population à l'intérieur de laquelle un individu a la possibilité de trouver son conjoint.

L'existence des habitants de l'ancienne Europe, avant l'ère industrielle, illustre bien la réalité de ce concept. Un ensemble de facteurs dont la difficulté de transport et l'hostilité souvent manifeste de village à village, rendaient les perspectives de mariage limitées, autant qu'elles peuvent l'être encore aujourd'hui dans les tribus primitives ou dans les communautés géographiquement isolées. La première notion qu'on acquiert sur le mécanisme de formation de l'isolat est donc d'ordre géographique, mais le facteur déterminant peut être d'une toute autre nature. Deux religions différentes pratiquées

sur une même aire géographique créent automatiquement deux isolats; les exemples d'isolats créés par la coexistence de deux groupes raciaux sont légions. On connaît aussi, dans tous les pays, l'existence de groupes familiaux unis par les mêmes soucis professionnels: les familles d'artistes, de musiciens, de médecins sont fréquentes. On rejoint ici dans une certaine mesure le système des castes, grand créateur d'isolats.

L'intérêt de la notion d'isolat pour les autres sciences de l'homme est d'abord qu'on peut en mesurer la dimension, autrement dit, le nombre d'individus parmi lesquels on peut théoriquement choisir son conjoint. Quel que soit le degré d'approximation de cet élément métrique, dans un domaine où il serait vain de rechercher une trop grande précision, le fait de la mesure est important, puisque l'on a tendance à idéaliser trop souvent, ici, à partir de données imaginaires. Dès 1929, Dahlberg a montré que la fréquence des mariages entre cousins germains permet d'estimer la dimension de l'isolat.

L'estimation métrique repose sur le fait qu'il existe une relation étroite entre la dimension de la population d'une part, la fréquence et la répartition des divers degrés de parentés d'autre part. Lorsque le choix du conjoint se trouve limité par un faible nombre d'individus mariables, on doit s'attendre à trouver dans la population, si les mariages se font au hasard, une proportion importante d'unions entre proches parents, d'où l'idée de mesurer la dimension de l'isolat à partir du nombre des mariages entre cousins germains. Avec Léon Tabah (4) nous avons d'ailleurs montré qu'il serait plus logique d'utiliser à cet effet les mariages entre cousins issus de germains.

Quoiqu'il en soit, il est nécessaire, pour comprendre toute la portée de cette mesure, de tenir compte d'un élément démographique important: le niveau moyen de la fécondité de la population étudiée. La fréquence des mariages entre apparentés d'un degré déterminé dépend, en effet, de la dimension moyenne des familles. C'est ainsi qu'un individu appartenant à une population où les familles ont en moyenne 2 enfants a, en moyenne, 2 oncles ou tantes, (3^{ème} degré), 4 cousins germains (4^{ème} degré),

6 cousins de degré inégal (5^{ème} D) et 8 cousins issus de germains (6^{ème} D); pour 7 enfants par famille, ces chiffres passent respectivement à 12, 84, 346 et 588. Sans doute, tous ces apparentés ne peuvent-ils être considérés comme mariables, car il existe des incompatibilités de sexe et d'âge. A mesure que la dimension moyenne des familles augmente, la dispersion des âges entre apparentés augmente également et un certain nombre de mariages deviennent impossibles dans les conditions normales. Ainsi, parmi les 588 cousins issus de germains que peut, dans la dernière hypothèse, posséder un individu, la moitié doit être écartée comme étant de même sexe et, parmi l'autre moitié, un certain nombre dont l'âge est trop différent. Le calcul montre que les différences d'âge deviennent si grandes qu'elles entraînent des incompatibilités au-delà de la moyenne de 3 enfants par famille.

A partir de son calcul, Dahlberg a estimé qu'en Suède, dans la période antérieure à l'ère industrielle, la dimension moyenne des isolats a dû être de l'ordre de 400 personnes et qu'on pouvait l'estimer à 1600 dans la période actuelle. Nous n'avons malheureusement que très peu de données précises sur la dimension actuelle des isolats dans les pays d'Occident et les autres. Pour notre part, nous avons publié des données intéressant l'ensemble de deux départements français et quelques communes parmi eux. Si l'on considère, par exemple, le Loir et Cher dans son ensemble, on constate que, de 1919 à 1950, la dimension de l'isolat est passée de 1.620 à 5.400. Pour le Finistère, les chiffres correspondants sont 1.500 et 4.000. L'ensemble des 12 communes les plus endogames du Loir et Cher donne, toujours au cours de la même période, 270 et 810 individus; les dix communes les plus endogames du Finistère, 1.060 et 2.100.

Nous n'insisterons pas sur l'intérêt proprement biologique de cette notion, qui est grand, et les services qu'elle a rendus jusqu'ici aux praticiens de la génétique de population. Mais nous allons voir que son intérêt ne peut se limiter au domaine biologique ou médical. On se heurte en effet très vite à des problèmes d'ordre sociologique au cours de ces recherches.

Le grand fait actuel qui caractérise les isolats

est le mode de leur évolution chronologique qu'on a appelée, à juste titre, leur éclatement: la dimension des isolats semble en effet n'avoir pas cessé de s'accroître depuis une certaine époque qu'on a située, sans preuve, au cours du XIX^{ème} siècle. Nous avons montré que ce phénomène paraissait être, en France, d'une date plus récente puisqu'il semble bien que les guerres mondiales ont eu une importance déterminante sur lui. L'éclatement des isolats, sa rapidité comme son ampleur, peuvent être mesurés à l'aide de la disparition des mariages consanguins.

Ce phénomène qui situe et délimite bien une évolution sociale importante, puisqu'il extériorise une modification profonde de la nuptialité, n'a pas été jusqu'ici convenablement expliqué. Les mécanismes les plus fréquemment avancés à titre explicatif ne peuvent tout au moins donner entière satisfaction. La transformation des facteurs économiques au cours du siècle dernier serait la grande responsable: elle aurait agi en multipliant les moyens de transport, en provoquant d'incessantes migrations etc., mais le fait que l'éclatement soit de date plus récente montre que le problème est plus complexe. Il ne fait pas de doute que l'on met ici en évidence une transformation profonde de la société et des mœurs que seule une étude sociologique sérieuse pourrait éclairer d'une manière satisfaisante. C'est surtout la sociologie rurale qui est intéressée par cette question dans les pays d'Occident, mais la sociologie urbaine peut, elle aussi, tirer grand profit de cette notion comme il est facile de le démontrer.

Il est apparu rapidement à ceux qui étudiaient les isolats que la structure de ceux-ci variait suivant qu'il s'agissait des zones urbaines ou rurales. Les isolats urbains n'ont certainement pas la même structure sociologique que les isolats ruraux. On pensait jusqu'ici que les mariages consanguins étaient disparus dans les grandes villes modernes. Cette croyance reposait sur l'argument suivant: la décroissance générale du nombre des mariages consanguins depuis 30 ans, rapprochée du fait que leur nombre dans les grandes villes était relativement faible autrefois, a donné à penser qu'ils devaient, maintenant, y être disparus. Or, il n'en est rien. Le pourcentage des mariages consanguins au cours de la période 1861-1874, fut à Paris de 1,22, alors

que dans notre enquête (5), 65 ans plus tard, il s'est révélé être de 1,25. On peut donc estimer, en tenant compte de certaines corrections, que la diminution des mariages consanguins a été insignifiante si on la compare aux importantes régressions observées dans le même laps de temps dans les départements ruraux. Ce fait permet d'avancer que les isolats des grandes villes ont des structures solides et permanentes, quoique le mécanisme de leur formation et de leur maintien reste mal connu.

Ce qui précède montre bien que la recherche pure, d'ordre génétique, a rapidement conduit à résoudre des problèmes d'ordre sociologique. Mais ce fait qui n'apparaît à ce niveau que comme une incidente secondaire, ne doit pas faire oublier que la technique même de l'isolat peut fournir aux sciences de l'homme un instrument d'une haute valeur en délimitant les champs d'investigations qui s'offrent aux disciplines les plus diverses.

Des problèmes d'ordre religieux, anthropologique, ethnographique et culturel sont appelés à être résolus avec une rigueur qu'on aurait pu mal imaginer il y a quelques années, grâce à la précision du cadre où elles pourront être délimitées et grâce à l'élément métrique qui permettra de contrôler les recherches à tous les stades de leur avancement. Nous nous bornerons à citer ici deux résultats récents obtenus dans la ligne de cette technique pour éclairer le lecteur. S. F. Cook étudiant le métissage des amérindiens et des blancs aux Etats-Unis a montré que les conditions culturelles sont plus déterminantes dans ce phénomène que les caractéristiques physiques. Il a pu calculer que les isolats amérindiens de Californie auraient totalement disparu dans un siècle, sous cette influence. Pour d'autres tribus, où le métissage est plus lent, la date d'extinction éventuelle devrait apparaître au bout d'une période 5 fois plus longue. Les études poursuivies en France par M. Maget sur un village des Alpes constituant un isolat typique, ont montré que son éclatement était dû à la migration. Cette migration, depuis le milieu du XVIII^{ème} siècle s'est toujours faite par la même vallée, alors que théoriquement elle aurait pu emprunter au moins quatre autres voies. Cette particularité évolutive doit être rattachée à des similitudes d'ordre culturel entre isolats montagnards.

Génétique et minimum démographique

Nous avons montré ailleurs que la notion d'isolat, acquise par la génétique de population, est inséparable de la notion de population minimum, d'ordre purement démographique. Cette population minimum pose le problème du minimum démographique qu'on peut appeler encore le problème de Livi. Le démographe italien, dans son traité de démographie, a exprimé une conception biologique de la population. Il pense que la forme d'association des éléments d'une population est conditionnée par les caractères biologiques propres à chaque espèce. La masculinité¹ (sex-ratio), la durée de la croissance, la durée moyenne de la vie, celle de la période de fécondité comme celle de la gestation, le nombre des nouveaux-nés à chaque portée et leurs caractéristiques physiques, contrôlent la forme sociale du mariage, de la famille et celle du groupe. Ce fait général prend chez l'homme une forme particulière à cause des caractéristiques qui lui sont propres. Celles-ci imposent, pour l'entretien de l'espèce, des échanges de tout ordre entre un certain nombre d'individus groupés en société. Il est donc important de répondre à cette question: quel est l'effectif nécessaire et suffisant pour assurer, en groupe, l'entretien biologique de l'espèce?

On constate, en gros, en examinant les chiffres recueillis au niveau de nombreuses sociétés décadentes, que la fragmentation excessive de la population la mène à sa perte. L'abaissement numérique trop accentué provoque fatalement des déséquilibres dans la distribution des sexes (sex-ratio) et dans la répartition des groupes d'âges, comme elle compromet la proportion équitable entre capables et incapables, entre producteurs et consommateurs. L'expérience montre que les petits groupes comprenant seulement quelques centaines d'individus, avec la fécondité et la mortalité élevées propres aux populations archaïques, sont condamnés à disparaître dans le temps.

Tout en se refusant à chiffrer de façon précise le minimum de population, Livi a écrit (6): « L'étude des conditions démographiques des petits territoires isolés nous a conduit à affirmer

que la stabilisation et la continuité démographiques sont assurées seulement lorsque la population est supérieure à 500 habitants. Les groupements isolés entre 300 et 500 habitants semblent se trouver dans une position de déséquilibre d'où ils peuvent atteindre la stabilité ou la disparition rapide ». Il est intéressant de constater que ce minimum démographique correspond au chiffre énoncé par Dahlberg pour caractériser la dimension des isolats dans un pays de l'ancienne Europe: 400 individus. Cette correspondance n'est pas fortuite; elle révèle bien comment, au cours du temps, les populations anciennes avaient trouvé leur équilibre démographique et social en se compartimentant en petites masses indépendantes. Cette confrontation permet de saisir toute l'importance du nombre des hommes dans l'établissement d'une société capable d'acquiescer des caractéristiques assurant sa durée.

On peut de prime abord considérer le phénomène précédent comme purement d'ordre démographique, comme un simple fait numérique ne devant rien à la génétique de population. Il faut reconnaître cependant que sa signification acquiert plus de profondeur si on le replace dans le cadre de cette génétique. Les recherches de Sewall Wright, Haldane, Malécot ont montré, en effet, toute l'importance du nombre dans la structure génétique des populations numériquement faibles.

Dans les grandes populations où l'effectif tend, au sens mathématique, à être illimité, la proportion des différents allèles reste la même d'une génération à l'autre, suivant la loi de Hardy-Weinberg. Les populations à effectif limité tendent au contraire nécessairement vers l'état homoallélique. Les mariages entre individus hétérozygotes deviennent fatalement plus fréquents et la production des homozygotes s'en trouve fortement augmentée. Les structures génétiques individuelles deviennent homogènes dans les populations de ce type, avec toutes les conséquences que cela comporte dans le réel sur le plan de la variation.

On conçoit facilement que dans une population à effectif limité, la fréquence d'un gène ne va plus se maintenir constante mais « dériver

¹ C'est le nombre de naissances masculines pour 100 naissances féminines.

au hasard dans le champ des valeurs possibles » (L'Héritier). Il faut s'attendre alors à chaque génération à voir la fréquence de certains gènes s'accroître aux dépens de leurs allèles. Au cours de ces remaniements successifs, et dans l'hypothèse où les gènes intéressés ne sont pas sujets à mutation, il est possible que certains d'entre eux soient définitivement perdus pour la population. On explique ainsi l'absence du groupe sanguin B dans les populations amérindiennes de l'Amérique du Nord. On admet en général que les amérindiens sont arrivés par très petits groupes d'Asie en traversant le détroit de Behring. La fréquence des individus du groupe B, pour la plus grande part hétérozygotes, devant être de l'ordre de 10%, on comprend que cette caractéristique soit facilement menacée de disparition au sein d'un groupe de 100 personnes. Les hasards de la reproduction et des fluctuations géniques expliquent que dans ces conditions le groupe B soit facilement disparu sous l'effet de la dérive.

Si dans les conditions précédentes les gènes sont sujets à mutation, sans l'être à une sélection quelconque, on démontre aussi que le rôle du hasard, ou de la dérive, est important dans les populations à effectif limité. Écoutons Ph. L'Héritier: « En définitive, on voit qu'en l'absence de sélection, l'importance de la dérive est considérable, mais également que des changements relativement faibles dans les taux de mutation ou l'effectif des populations, sont susceptibles d'apporter d'énormes modifications à la répartition des fréquences géniques ». Pour finir, même dans le cas où des facteurs sélectifs interviennent, on démontre que l'effectif de la population demeure un facteur important pour caractériser la constitution génétique d'une population.

A la lumière de ces données, on comprend combien l'effectif a joué un rôle important, au cours de l'histoire de l'humanité, sur la détermination des caractères biologiques des populations.

L'incidence des institutions

Ce qui précède fait bien comprendre le lien intime et indissociable qui existe entre la valeur numérique des populations humaines et leurs

caractéristiques biologiques. Cette constatation n'est pas nouvelle en soi mais notre connaissance de ce fait capital s'est précisée dans son principe si non encore dans la pratique, grâce à la génétique de population. Tout ce qui touche au nombre touche à la qualité de la population, donc à ses caractéristiques biologiques. Ce fait aidera certainement à l'avenir, comme nous le verrons plus loin, à acquérir une notion plus juste du fait racial. Mais avant d'aborder ce point, il est nécessaire d'insister sur un nouvel aspect des populations qui peut aider à éclairer des concepts tenant au mode d'évolution des sociétés humaines.

Quand on examine les facteurs humains essentiels de la population, ceux qui sont réellement capables de déterminer l'ensemble de ses aspects, on est d'abord attiré par les prescriptions légales se rapportant aux modalités du mariage et aux structures de la parenté. C. Lévi-Strauss (7) a récemment écrit une véritable somme de ces caractéristiques; ce qui frappe avant tout, quelle que soit la population intéressée, c'est l'extrême diversité des lois ou des coutumes qui régissent ce point essentiel des structures sociales. Sur tous les continents, à l'intérieur de toutes les races, de tribu à tribu et de groupe à groupe, on peut observer des différences souvent profondes entre les lois qui régissent les unions.

Lévi-Strauss, sous l'angle de la protection contre l'inceste, a longuement exposé le bien fondé de ces structures et le mécanisme supérieur qui, sans doute, les régit toutes. Que ces structures imposées par des lois soient d'origine historique et irrationnelle ou qu'elles soient dues à un calcul du législateur, nous importe ici peu. Ce que nous voulons souligner, c'est qu'il ne faut pas être grand clerc pour constater qu'un grand nombre de ces règles s'opposent, parfois très fortement, à l'accroissement démographique. Quels que soient les motifs qui aient suscité les interdits contre certains mariages, leur incidence démographique ne pouvait être que rarement négligeable. Si l'on pense que l'humanité primitive comportait un nombre très limité d'individus, agglomérés en des groupes restreints, il faut admettre que le problème du nombre était pour eux capital. Leur existence démographique, qui ne pouvait être que précaire,

ne pouvait que violemment subir le contre-coup de leurs règles maritales si celles-ci étaient mal ajustées.

On pourrait citer de nombreux exemples précis de règles de parentés s'opposant à un accroissement démographique. Bornons-nous à des exemples très simples. La règle qui semble assez générale du mariage matrilatéral, autrement dit du mariage préférentiel avec la fille du frère de la mère opposé au mariage avec la fille de la sœur du père, doit avoir des répercussions sur la nuptialité. A priori, cette répercussion doit varier suivant la dimension de l'isolat et la dimension moyenne des familles mais elle ne peut être négligeable dans les groupes restreints. La règle qui s'oppose dans certains groupes primitifs aux mariages entre cousins du 5^{ème} degré (entre cousins germains et issus de germains simultanés), pour peu qu'on ait affaire à une population où la dimension des familles soit importante, mettons 5 enfants, va empêcher toute union entre enfants issus de deux générations différentes. Elle va donc réduire automatiquement la nuptialité et s'opposer à l'accroissement numérique.

Il ne faut pas croire, d'ailleurs, que ces circonstances soient spéciales à des structures archaïques. Nos sociétés peuvent en fournir de probants exemples. Ainsi, il est évident que l'interdiction des mariages consanguins faite par l'Eglise catholique n'a pas pour fondement un souci biologique; c'est bien là un restant de la loi mosaïque qui, apparemment, permet de maintenir l'ordre familial sous un régime patriarcal strict, où de nombreux couples sont appelés à vivre dans une promiscuité assez étroite. L'Eglise interdit à l'heure actuelle les mariages jusqu'au 6^{ème} degré inclusivement, mais, ce faisant, elle est en contradiction avec son dessein d'assurer la nuptialité la plus large. Si en effet, elle n'accordait pas les dispenses pour ces mariages, elle réduirait sensiblement la nuptialité. Bornons-nous à deux exemples mis en évidence lors de nos recherches précédentes: au cours de la période 1919-1929, le nombre des mariages prohibés s'est élevé dans l'île de Sein (1.200 h.) à 22% et dans la ville, beaucoup plus peuplée, de Crozon (9.000 h.) à 17%. Une intervention rigoureuse de l'Eglise aurait fait sensiblement baisser la nuptialité dans ces populations et

aurait agi fortement sur l'état démographique de la région.

L'homme en société ne peut être considéré comme une population naturelle, comparable aux autres populations animales, dont le développement et les croisements apparaissent en grande partie déterminés par le hasard. Le fait qu'il est conscient et qu'il édicte des règles morales, le fait qu'il a, autrement dit, une constitution sociale, retentit profondément sur son sort biologique. Le facteur humain se surajoute aux aléas biologiques et de milieu auxquels est exposée, dans son développement et son entretien, toute population.

On peut concevoir, à partir des données biométriques fournies par la génétique de population, que de nombreuses populations isolées, ont, au cours de l'histoire, dû disparaître d'elles-mêmes, simplement à cause de l'évolution de leur cadre sociologique, de leurs lois morales qui les rendaient inaptes à tout accroissement et les condamnaient à disparaître biologiquement. La disparition récente de nombreuses tribus australiennes, qui a frappé les démographes comme les ethnographes, semble devoir être repensée sous cet angle.

Les groupes amenuisés par ces mécanismes devaient, inévitablement, s'agglomérer à ceux dont les institutions propices avaient favorisé, sinon provoqué, un développement démographique satisfaisant. Les petits groupes, dans ce cas, devaient abandonner les caractéristiques de leur culture et se soumettre à celles du groupe le plus fort. Remarquons que ce phénomène avait d'ailleurs, sur le plan génétique, des conséquences heureuses puisque cette immigration, même numériquement faible, ne pouvait qu'améliorer la variabilité génétique de la population la plus nombreuse. Par ce mécanisme, on conçoit que les systèmes légaux favorisant l'essor démographique ont triomphé facilement et très rapidement des autres. Mieux leurs institutions culturelles s'adaptaient à l'homme, plus les groupes avaient de chances de favoriser l'augmentation de leur effectif et donc de s'étendre et de conquérir de l'espace.

Un exemple numérique dû à Pearson peut montrer toute l'importance de ce phénomène au niveau démographique. Imaginons à un moment donné une population composée de deux

isolats vivant côte à côte. 25% du total des familles sont contenus dans l'un d'eux où la fécondité est telle que 50% du total des enfants sont issus de lui. A la deuxième génération, leurs descendants composeront 78% du total de la population et à la troisième 98%. Ceci montre d'une manière saisissante l'importance de la fécondité différentielle que peuvent provoquer les différences dans les institutions.

Problèmes d'écologie

Nous avons jusqu'ici montré, en partant de simples considérations d'ordre génétique et démographique, qu'on ne peut concevoir valablement les sociétés sans considérer l'ensemble des facteurs proprement humains. Le nombre conditionne la structure biologique des individus et des sociétés, mais les lois qui régissent celles-ci contrôlent effectivement le nombre. La génétique de population peut nous aider fortement à comprendre par quelles voies s'établissent les liaisons entre toutes ces influences simultanées et quelle est leur part dans la formation des caractéristiques d'une population. Elle seule, alliée à la démographie, doit permettre d'interpréter convenablement un certain nombre de phénomènes fondamentaux puisqu'elle en peut saisir l'ampleur et en mesurer les conséquences.

Les institutions étant une part importante de ces phénomènes essentiels, on peut imaginer combien la psychologie individuelle et la psychologie collective peuvent, selon les différentes cultures, retentir sur les caractéristiques de la population. L'étude de ces actions simultanées et souvent réciproques couvre en réalité tout le champ de la sociologie moderne. La génétique de population doit donc être amenée dans un avenir plus ou moins proche à fournir un appui technique appréciable à la recherche sociologique. Contentons-nous à titre d'exemple d'examiner ici la partie de la sociologie où l'on s'est efforcé le plus fréquemment d'appliquer des techniques mathématiques: l'écologie.

On a donné plusieurs définitions de l'écologie, en voici une qui semble satisfaisante: « c'est l'étude de la distribution et du mouvement des individus, des groupes et des institutions au sein de l'espace physico-social, ainsi que celle

des relations mutuelles qui leur sont propres ». Il est évident que c'était dans un tel domaine qu'on avait le plus de chances de voir se manifester des théories mathématiques et les applications les plus larges de la statistique.

Depuis les premiers travaux de Mac Kenzie, la distribution des individus dans diverses aires géographiques a donné lieu à un certain nombre de recherches écologiques (8). R. Gibrat a montré que la distribution des villes de plus de 5.000 habitants sur le territoire français, calculée à partir du recensement de 1926, suivait une loi mathématique simple et qu'il en était de même pour les grandes villes d'Europe et de l'Amérique du Nord. Par la suite, aux Etats-Unis, Rashevsky, à l'aide d'une méthode différente, a montré des faits du même ordre, ainsi la répartition des communautés de plus de 3.000 habitants dans le New Hampshire d'après le recensement de 1940, peut être représentée d'une façon satisfaisante par une fonction du premier degré. D'après ses calculs la répartition de la population rurale par rapport à la population urbaine doit suivre des lois rigoureuses. On voit immédiatement combien des préoccupations de ce genre peuvent être voisines de celles exprimées dans les paragraphes précédents se rapportant à l'isolat et à ses problèmes. Il y a là des préoccupations communes à celles de la génétique démographique.

La communauté des desseins apparaît davantage encore si l'on examine les concepts que cette école a été amenée à définir à la suite, par exemple, des travaux de Burgess sur les grandes cités américaines (9). On parle d'*aire naturelle* car les zones écologiques naturelles déterminées par les sociologues ne coïncident pas en effet avec les divisions administratives. La répartition des résidences, des opinions politiques, de la criminalité même, débordent souvent les limites artificielles des aires organisées. On parle encore en Ecologie, de *dominance* pour exprimer le fait que de nombreuses influences, modelant la société et les relations sociales, irradient à partir d'un centre créateur. La notion de *gradient* qui s'incorpore à celle de ces influences est, elle, directement empruntée à la Biologie. Il est évident que dans cette voie la sociologie écologique ne peut avoir que des rapports étroits avec les sciences biologiques. Et si l'on examine

bien ses problèmes, on voit que leur solution la plus convenable dépendra sans doute à l'avenir d'une collaboration étroite avec la génétique et la démographie. On est d'ailleurs frappé à la lecture d'œuvres comme *Middletown* des Lynd, de voir combien l'établissement d'une trame biologique au départ aurait pu orienter différemment l'étude de la ville et de ses habitants, ou tout au moins l'établir sur des bases structurales plus strictes.

Anthropologie et génétique de population

Un domaine où la génétique de population a bouleversé certaines des conceptions les plus classiques et où ses acquisitions sont appelées à un grand retentissement, est celui de l'anthropologie. Nous limiterons notre examen à l'anthropologie physique, et plus spécialement à ce qui touche à la race et à la définition de la race. Le fait même que les définitions des races humaines soient si nombreuses montre bien les difficultés que les anthropologues éprouvent pour en établir une. Dans une période récente, ils n'ont pu arriver à se mettre d'accord sur une définition générale englobant l'ensemble des termes les plus équitables. Un groupe important d'entre eux, dont Kluckhohn, a fini par reconnaître que le terme n'a scientifiquement que peu d'utilité; assertion qui, à la lumière des recherches de la génétique moderne, exprime la sagesse.

En effet, comment ne pas considérer avec étonnement et scepticisme toutes les recherches et les considérations anthropologiques s'attachant à identifier, par exemple, les souches originelles de la race humaine? Il persiste là une vue prémendélienne dont des esprits clairs, comme Dahlberg, ont fait bonne mesure depuis longtemps; Dobzhansky, en quelques remarques pertinentes, a fait également justice de ce genre de considération, dont la stérilité saute aux yeux.

Quel que soit le mode de définition de la race humaine, ou les arrières pensées qui, consciemment ou non, ont pu guider les savants et les philosophes traitant de cette question, on ne peut sortir du fait qu'il est nécessaire avant toute considération, de replacer l'homme dans ses conditions de vie les plus anciennes. L'anthro-

pologue qui parle de race, parle en réalité de groupements, de sociétés, ou d'associations entre des groupes plus ou moins grands d'individus. Ceci admis, il est facile de concevoir comment la génétique de population en implantant des techniques plus rigoureuses a pu bouleverser et heurter des conceptions si souvent entachées de confusion et de sentimentalisme. Le fait est capital dans un domaine dont l'importance, avec le racisme, fut si grande, pour l'humanité, dans les dernières dizaines d'années.

Le concept de race, dans cette vue génétique, implique alors la mise en œuvre d'une série de mécanismes ou d'états qui imposeront à la société primitive des caractéristiques biologiques particulières. Le concept de race ne peut prendre forme qu'en imaginant ce qui peut arriver à un petit groupe d'hommes vivant dans l'isolement. Le problème, nous l'avons vu, est dominé par le souci démographique: le grand point est d'abord d'exister, puis de durer. Nous avons vu de quelle manière les règles morales ou religieuses pouvaient influencer la modalité de cette existence et de cette durée.

L'évolution des caractères biologiques du groupe tient d'abord à l'effectif lui-même et reste du domaine du hasard (dérive génétique); la mutation, la sélection, la migration jouent simultanément leur rôle qui, pris un à un peut être tout aussi puissant et déterminant. Il est facile d'imaginer comment la mutation, peut, en un nombre de générations relativement réduit, faire s'installer des caractères qu'à distance un anthropologue pourra qualifier de caractères raciaux.

Décidé à rester ici dans le concret, il est préférable de penser au rôle qu'a pu jouer, par exemple, un facteur sélectif comme le paludisme dans la concentration géographique des individus fortement pigmentés. On a remarqué que la délimitation de la « race » noire suivait d'assez près celle du paludisme. Le fait s'est trouvé corroboré par des études nombreuses portant sur les résistances différentes présentées par les races différentes vis-à-vis du paludisme. Les mélanodermes sont, en règle, bien plus résistants à cette parasitose que les leucodermes. Quel que soit le mécanisme qu'on ait pu invoquer pour expliquer cette résistance

différentielle, on ne peut nier qu'elle constitue un facteur sélectif important. Les populations jouissant d'une tolérance raciale innée vis-à-vis du paludisme ont une distribution géographique différente des autres.

L. C. Brumpt (10) a rassemblé sur ce point des faits intéressants: la répartition des Indiens colorés par rapport aux moins colorés, celle des noirs par rapport à celle des amérindiens dans les pays à altitude variable comme la Colombie, celle des annamites par rapport aux moïs en Indochine etc., semblent bien suivre cette règle. Il faut d'ailleurs remarquer que dans le cas des amérindiens et des noirs d'Amérique du Sud, le paludisme s'allie à la pneumonie pour déterminer les zones d'habitat des deux populations. Les noirs se cantonnent dans les régions les plus basses qui sont aussi les plus chaudes, car dans les régions montagneuses, beaucoup plus fraîches, ils sont exposés à contracter des pneumonies auxquelles ils résistent mal, leur organisme présentant une susceptibilité particulière au pneumocoque. Les amérindiens, par contre, résistent fort bien à cette maladie alors qu'ils sont très sensibles au paludisme des basses régions chaudes. Des facteurs sélectifs de cet ordre ont certainement joué un rôle important dans les distributions géniques au cours de l'histoire.

L'étude récente des structures génétiques contrôlant l'anémie falciforme est venue jeter une vive lumière sur le mécanisme des faits précédents. Dans le cas de l'anémie falciforme, les hétérozygotes ont les globules rouges en forme de faucille (hématies falciformes); les homozygotes ont aussi des hématies falciformes, mais ils souffrent en plus d'une anémie qui en fait disparaître le plus grand nombre au cours des premières années de la vie. Or, on a établi (Allison) (11) que les hétérozygotes souffrent moins fréquemment et moins sévèrement du paludisme que les individus homozygotes pour les deux allèles. Dans la population, la proportion des individus porteurs d'hématies falciformes est donc le résultat d'un équilibre entre deux facteurs: a) la sévérité du paludisme qui

tend à accroître la fréquence du gène et, b) le taux d'élimination des homozygotes, c'est-à-dire, la proportion des individus mourant d'anémie falciforme. Dans l'ensemble, les hétérozygotes sont beaucoup plus aptes que l'une et l'autre catégorie des homozygotes à survivre et à se reproduire. Allison a montré, en étudiant 25 tribus africaines, que dans celles où sévit un paludisme endémique, le pourcentage des individus porteurs du gène est toujours supérieur à 10%, alors qu'il est toujours inférieur à 10% dans les tribus où le paludisme n'existe pas, ou survient seulement par épidémies. Dans les populations les plus exposées, la proportion des hétérozygotes est de l'ordre de 40%, quand la position d'équilibre est atteinte. Dans d'autres régions d'Afrique, en Grèce, en Inde, on a observé le même phénomène.

L'exemple précédent est précieux à plus d'un titre. Sur le plan biologique pur, c'est la première fois en effet qu'on démontre clairement, chez l'homme, l'existence du phénomène d'hétérosis,¹ (luxuriance des hybrides) déjà mis souvent en évidence chez les plantes et les animaux. Mais la portée de la démonstration s'est immédiatement révélée plus profonde. Remise, en effet, sur le plan de la génétique de population, cette acquisition permet de comprendre comment un facteur sélectif peut déterminer la composition génique d'une population. Dans le cas du paludisme, on a vu précédemment les leucodermes se séparer des mélanodermes; nous voyons maintenant, par le jeu de l'hétérosis, la possibilité de voir se différencier des groupes secondaires au sein des mélanodermes. Le point est important car il permet, entre autres, d'estimer la vitesse de transformation de deux populations initialement analogues que les circonstances soumettent par exemple, à une migration qui géographiquement les écarte l'une de l'autre, et expose l'une d'entre elles au paludisme; elle permet aussi d'imaginer l'action d'une forte impaludation locale ou une extension de la parasitose sur des aires nouvelles.

Nous avons des exemples historiques de ces

¹ On entend par hétérosis, la propriété que peut avoir un hybride de posséder une ou plusieurs caractéristiques se situant hors du cadre délimité par celles de ses parents. On présume que ce fait est dû à une combinaison spéciale de gènes récessifs et dominants. Les individus qui présentent ce phénomène sont toujours plus vigoureux que l'un ou l'autre des parents.

faits dont on ignorait jusqu'ici le mécanisme. C'est ainsi qu'on sait qu'une tribu très fermée du Sud marocain constituée d'individus leucodermes, comptait près de 100.000 individus au début du XVIII^{ème} siècle. Elle en compte 10.000 à l'heure actuelle. Des médecins marocains ont attribué cette décadence numérique au fait que leur aire de campement a été impaludée progressivement au cours des deux derniers siècles.

L'exemple de l'anémie à hématies falciformes, s'il est appelé à faire réfléchir les anthropologues sur la rapidité de transformation des caractères d'une population soumise à un facteur sélectif, ne doit pas leur faire oublier que des phénomènes de cet ordre doivent être plus répandus qu'on ne le pense ordinairement. En règle générale, les organismes hétérozygotes ont plus de résistance que les homozygotes et, chez l'homme, on a émis fréquemment l'idée que le phénomène pouvait agir sur les caractéristiques d'une population. Les individus éprouvant des sensations gustatives amères à la phényl-thio-carbamide (p. t. c.) doivent être plus résistants à certains facteurs sélectifs, comme l'a théoriquement démontré R. A. Fisher.

Pour finir, l'enseignement du phénomène d'Allison ne peut être complètement apprécié que si on le replace au sein des grandes préoccupations de la génétique moderne. Remis dans le cadre des problèmes posés par les phénomènes d'association (Haldane), par l'existence du *linkage*, il doit permettre d'acquérir grâce à de nouvelles recherches toute sa signification.

Signification de la loi de Hardy-Weinberg

L'un des apports fondamentaux de la génétique de population, nous l'avons vu, est la loi de Hardy-Weinberg. Autant que les faits précédents et les possibilités qu'ils impliquent, cette loi permet de comprendre l'évolution morphologique des groupes et les différenciations qui peuvent se manifester dans le temps au sein de chacun d'eux. On doit regretter cependant que la signification de cette loi ait été, trop souvent, jusqu'ici, mal interprétée par les anthropologues qui ont voulu l'utiliser. Le motif principal de ces erreurs semble bien être la méconnaissance de l'importance d'un facteur primordial: la fréquence des gènes.

Pour comprendre le rôle de ce facteur, il suffit de se reporter aux effets de la consanguinité. Les mariages consanguins sont nocifs surtout parce-qu'ils favorisent l'apparition d'individus homozygotes pour des gènes récessifs détériorants. Contrairement aux gènes dominants, les gènes récessifs ne manifestent en effet leur action que sous la forme homozygote, ou, si l'on préfère, lorsqu'ils existent en double dose. On comprend facilement que plus le gène récessif est rare plus il a de chance de se manifester par l'intermédiaire des mariages consanguins, puisque les chances pour les parents de posséder dans leurs gamètes le même gène sur deux loci homologues augmentent fortement. C'est ce phénomène qui explique pourquoi l'on trouve toujours parmi les porteurs d'une malformation rare ou assez rare une forte proportion d'individus issus de mariages entre cousins: 17% dans l'albinisme, 23% dans l'ichthyose etc.

S. M. Jacob, le premier en 1911, a mis sur pied des modèles mathématiques expliquant l'importance de ce phénomène dans une population. Ses chiffres se sont trouvés confirmés par l'observation. Un de ses modèles donne les taux relatifs d'individus anormaux dus à des gènes récessifs, produits par les mariages entre cousins d'une part, et par la population générale d'autre part. Les chiffres sont donnés pour des fréquences de mariages entre cousins germains allant de 1 à 5%. Si l'anomalie apparaît avec une fréquence de 4 à 5% dans la population générale, les mariages non consanguins produisent plus du double d'anormaux que les consanguins. Mais si l'anomalie a une fréquence de 1%, les mariages consanguins produisent déjà plus du double d'anormaux que les autres. Les différences vont en s'accroissant rapidement; ainsi, dans l'albinisme qui apparaît une fois sur 20.000 dans la population, les mariages entre consins donnent, toujours dans la marge de 1 à 5%, de 20 à 25 fois plus d'albinos que les non consanguins. Dans le cas des anomalies très rares comme celles constituant le syndrome de Laurence-Moon-Biedl-Bardet, qu'on rencontre une fois sur un million d'individus, les unions consanguines produisent de 226 à 801 fois plus de cas que les non consanguines.

La consanguinité permet donc bien de saisir

comment la différenciation des caractères au sein de la population d'un isolat est déterminée par l'effectif et dans quelle mesure celui-ci peut contrôler la fréquence génique. Cette constatation permet de comprendre que la loi de Hardy-Weinberg s'applique surtout aux gènes fréquents mais qu'elle ne peut plus s'appliquer quand cette fréquence devient rare.

Soulignons au passage que l'étude de facteurs autres que la consanguinité conduit aux mêmes constatations. L'étude des conséquences de l'homogamie est de ce point de vue particulièrement instructive. On dit qu'il y a homogamie quand il existe des mariages préférentiels dans la population, c'est-à-dire que les individus possédant les mêmes caractéristiques se marient plus fréquemment entre eux que ne le voudrait le hasard. Le cas le mieux étudié jusqu'ici dans l'espèce humaine est celui de la taille: on a constaté dans de nombreuses populations que les personnes de taille élevée ont une nette tendance à se marier entre elles. On a signalé aussi un certain degré d'homogamie entre la couleur des cheveux et celle des yeux, entre la valeur du quotient intellectuel etc... La génétique théorique démontre, par exemple (Malécot) que, « dans les populations humaines homogènes, une homogamie appréciable pour les tailles coexiste avec une répartition des groupes sanguins vérifiant sensiblement la loi de Hardy: il doit bien en être ainsi si les différences entre les tailles moyennes correspondant aux différents groupes sanguins sont très faibles ».

Des faits précédents, il résulte que la distribution de certains gènes très répandus reste relativement insensible à l'effectif du groupe, alors que d'autres y demeurent très sensibles. L'effet de l'isolat peut être décelable sur la distribution de gènes aussi répandus que ceux des groupes sanguins les plus communs. Mais les pourcentages des sujets porteurs de tel ou tel de ces gènes sont relativement peu mobiles comme l'ont montré les intéressantes recherches de Fraser-Roberts, par exemple. Mais les différences existant entre les pourcentages respectifs des sujets porteurs des différentes combinaisons des groupes A B et du groupe O n'atteignent jamais l'ampleur de celles qu'on observe quand il s'agit de caractères plus rares.

Il apparaît, à partir de ces faits essentiels, que les isolats, ou mieux, l'isolement des groupes les plus primitifs, en admettant même qu'ils aient eu un effectif réduit pendant une longue période, n'ont jamais réussi à transformer profondément les caractères les plus répandus, qui sont aussi les plus fondamentaux de l'espèce. On conçoit alors qu'au cours de la différenciation des caractères qui ont abouti à créer des « races », on n'ait jamais observé chez l'homme de différenciations telles qu'elles aient pu créer des races différant profondément les unes des autres. C'est ainsi, que les changements n'ont jamais atteint un degré tel que les rapports sexuels soient devenus impossibles entre différents groupes humains. La différenciation sexuelle n'a jamais pu être poussée à un degré comparable à celui qu'on peut observer chez les oiseaux, par exemple. Les groupes humains n'ont jamais perdu la faculté de se reproduire entre eux. Par contre, si tous les caractères fondamentaux de la race ont pu garder, par ce mécanisme, une pérennité évidente, il n'en a pas été de même pour d'autres caractères dont l'importance pour l'espèce ou pour le développement du groupe était en somme de peu d'importance, comme la couleur de la peau, la forme des cheveux ou des caractéristiques morphologiques de second ordre.

C'est, sans doute, à cause de la richesse du génome humain, autrement dit du nombre considérable des gènes qu'il renferme qu'il a dû en être ainsi. L'on peut se représenter le patrimoine génique humain comme une masse d'eau profonde contenue dans un vase prismatique, reposant sur sa grande base, dont les couches inférieures contiennent les gènes les plus répandus. Du fond vers la surface, les couches d'eau d'égale épaisseur figurent des gènes de plus en plus rares. Sous l'influence des facteurs évoqués précédemment, la surface de la masse génique peut être troublée par des vagues de creux différents. Mais même très fort, le creux de la vague n'a jamais pu aller bien loin en profondeur et, seule, la surface a manifesté les différenciations qui ont servi à édifier le concept de race. Il faut donc retenir que la différenciation raciale chez l'homme n'a jamais atteint qu'une certaine catégorie de gènes.

La loi de Hardy-Weinberg nous aide à acqué-

rir une conception logique de l'établissement des groupes raciaux au sens où les anthropologues les entendent. Elle nous permet d'apprécier sur le plan métrique les différentes ampleurs des phénomènes qui ont déterminé les caractéristiques raciales. C'est là un progrès évident sur toutes les conceptions précédentes. Comme on sait actuellement que les caractéristiques humaines des deux ordres, somatiques et psychiques, sont dus à l'action d'un grand nombre de gènes largement distribués dans les populations, (prenons comme exemple la taille et l'intelligence), on ne doit pas s'étonner de ne pas trouver de différences analytiques absolues entre les caractéristiques essentielles des différents groupes humains.

L'analyse statistique moderne a montré l'inanité des efforts tentés autrefois pour démontrer, par exemple que la taille ou telle ou telle aptitude intellectuelle existant dans un groupe pouvait être considérée comme un caractère racial spécifique. J. B. S. Haldane dans son *Hérédité et politique* a fait justice de ce genre d'entreprise. Le fait par exemple qu'on ait toujours trouvé des chevauchements entre les courbes de distribution des tailles ou d'une aptitude parmi deux populations « racialement » différente, corrobore ce que nous disions plus haut sur l'enseignement qu'on peut tirer de la loi de Hardy-Weinberg. Les sélections les plus profondes n'ont pu arriver à différencier de véritables races, sans doute, parce que la masse essentielle du génome est inaccessible à des perturbations même très profondes. Elle est le bien commun biologique de tous les hommes où qu'ils soient et quel que soit leur degré d'évolution, même apprécié avec les instruments précaires dont nous disposons.

* * *

Certaines parties de cet exposé pourront sembler incomplètes. On pourra en particulier estimer que certains des arguments avancés

auraient profité d'être étayés par des exemples plus nombreux. Outre qu'il était impossible dans le cadre de cette étude d'évoquer tous les aspects des problèmes soulevés, nous avons estimé qu'il était plus nécessaire de montrer brièvement les liaisons existant entre les diverses disciplines scientifiques que de s'étendre sur les acquisitions antérieures.

Que les sciences biologiques soient arrivées à retentir, de cette façon, sur toutes les sciences humaines, c'est là un fait très important. Récemment, le danois M. Westergaard écrivait dans la revue « Impact » de l'UNESCO: « On comprendra, sans doute, un jour qu'une des plus grandes réalisations scientifiques de ce siècle a été la mise au point de la théorie moderne de l'hérédité biologique, dite théorie chromosomique de l'hérédité. En effet, cette théorie a révolutionné, non seulement la science biologique, mais encore la technique, la médecine et même les sciences humaines ». Au cours de sa croissance, la génétique mendélienne a provoqué des réactions périodiques d'opinions qui ne se sont pas toujours limitées au domaine de la science. Chacun se rappelle l'étonnante passion déchaînée dans le monde en 1949-50 par les concepts du russe Lysenko. Il est certain que si la génétique n'avait pas commencé à bouleverser tant de notions bien assises, elle n'aurait pu susciter de mouvements aussi profonds.

Nous assistons à notre époque à un vaste regroupement des idées reçues, sur lesquelles on a bâti depuis le milieu de XIX^{ème} siècle. Les sciences traitant de l'homme sont particulièrement atteintes par ce phénomène qui a brisé les frontières laborieusement édifiées par les générations antérieures. Il faut se réjouir de voir que la génétique mendélienne joue un rôle important dans cette évolution, qui constitue suivant l'expression de P. Teilhard de Chardin « un progrès significatif de la pensée moderne dans sa marche irrésistible vers une connaissance unifiée ».

Note - Cette étude est parue antérieurement dans le numéro de septembre 1955 de la revue « Impact » éditée par l'U.N.E.S.C.O.

Bibliographie

1. MALÉCOT, G.: La génétique de population: principes et applications, « Population », 1955, 10, 239-262.
2. L'HÉRITIER, PH.: Traité de Génétique. Paris, P.U.F., 1954, 2 vol.
3. Voir DAHLBERG dans « Mathematical Methods for population genetics », S. Karger, Basle, 1948, I vol.
4. SUTTER, J. et TABAH L.: Les notions d'isolat et de population minimum. « Population », 1951, 6, 481-498.
5. SUTTER, J. et TABAH, L.: Fréquence et répartition des mariages consanguins en France, « Population », 1948, 3, 607-630.
6. LIVI, L.: Considérations théoriques et pratiques sur le concept de « minimum de population », « Population », 1949, 4, 754-756.
7. LÉVI-STRAUSS C.: Les structures élémentaires de la parenté. Paris, P.U.F., 1952, I vol. 617 p.
8. ALVES MARTINS, C.: Uma nova concepção da ecologia humana, Lisboa, 1952.
9. CUVILLIER, A.: Manuel de sociologie, Paris, P.U.F., 1950, 2 vol.
10. BRUMPT, L. C.: « Les différences raciales de comportement à l'égard des parasitoses », « Sem. Hop. », 1952, 28, 717-720.
11. ALLISON, A. C.: Notes on sickle-cell polymorphism. « Ann. Human. Gen. », 1954, 19, 39-51.

Riassunto

La genetica della popolazione stabilisce le formule matematiche che indicano in quale senso evolve un determinato gene per effetto delle influenze multiple alle quali può essere sottoposta una popolazione mendeliana. La formula conosciuta sotto il nome di « Legge di Hardy-Weinberg » che frequentemente è stata verificata dall'osservazione, ha già reso dei segnalati servizi nella biologia umana.

Se per la genetica l'importanza di queste formule è fondamentale, non è trascurabile l'incidenza che esse possono avere sulle scienze che hanno per oggetto l'uomo. Da un lato hanno già condotto a nuove vedute su differenti piani, d'altro lato il numero e il rigore delle misure che esse rendono possibili sono in grado di fornire alla storia, alla sociologia, all'antropologia, all'etnografia, ecc., dei mezzi di ricerca incomparabili. La nozione di isolato, per esempio, inseparabile dalla nozione demografica di minimo di popolazione, permette di delimitare un gran numero di campi d'investigazione per gli specialisti delle scienze accennate.

Nel quadro delimitato dalla genetica della popolazione si può dunque apprezzare come le istituzioni abbiano potuto agire fortemente sui legami intimi e indissociabili che esistono fra i valori numerici delle popolazioni umane e le loro caratteristiche biologiche. L'estrema diversità delle leggi e dei costumi che reggono le strutture dell'apparentamento e, con esse, le strutture sociali, ebbe pure delle ripercussioni importanti sullo stato demografico e qualitativo delle popolazioni. Del pari è evi-

dente che la soluzione dei problemi ecologici, cioè lo studio della distribuzione e del movimento degli individui dei gruppi, di gruppi e delle istituzioni in seno allo spazio fisico-sociale, può aspettare molto dalla genetica della popolazione.

Se la genetica della popolazione può esercitare un'influenza in domini assai diversi, pure è l'antropologia che sembra essere chiamata a raccogliere il più grande beneficio dal suo sviluppo. Le formule fornite dalla genetica della popolazione in effetti consentono di concepire in modo differente la formazione dei gruppi umani iniziali e l'azione dei fattori della selezione naturale come: condizioni climatiche, recettività alle malattie, alle parassitosi, ecc. Da questo punto di vista, il significato della legge di Hardy-Weinberg è stata troppo spesso misconosciuta dagli antropologi. Essa dimostra, in realtà, come le differenziazioni dei caratteri in seno alla popolazione degli isolati siano determinate dall'effettivo del gruppo ed in quale misura questo può controllare la frequenza genica.

Questa constatazione permette di capire che la legge si applica soprattutto ai geni dotati di una grande frequenza e che non può più essere applicata quando questa frequenza diventa rara. Ne risulta che la distribuzione di certi geni molto diffusi resta relativamente insensibile. Partendo da questi dati, si può concepire il fatto della razza sotto un'angolazione più logica e dimostrare la vacuità di un certo numero di interpretazioni, di cui essa ha fatto troppo spesso l'oggetto.

Résumé

La génétique de population établit des modèles mathématiques indiquant dans quel sens évolue un gène déterminé, sous les influences multiples auxquelles peut être soumise une population mendélienne. Le modèle connu sous le nom de « Loi de Hardy-Weinberg », qui s'est trouvé fréquemment vérifié par l'observation, a rendu déjà de grands services en biologie humaine.

Si pour la génétique même l'importance de ces modèles est capitale, l'incidence qu'ils peuvent avoir sur les sciences dont l'homme est l'objet est loin aussi d'être négligeable. D'une part, ils ont déjà apporté des vues nouvelles sur de nombreux plans, d'autre part le nombre et la rigueur des mesures rendues possibles grâce à eux peuvent fournir à l'histoire, la sociologie, l'anthropologie, l'ethnographie etc., des instruments de recherche incomparables. La notion d'isolat, par exemple, inséparable de la notion démographique de minimum de population, permet de délimiter un grand nombre de champs d'investigation pour les spécialistes des sciences précédentes.

Dans le cadre circonscrit par la génétique de population, on peut alors apprécier combien les institutions ont pu agir fortement sur les liens intimes et indissociables qui existent entre les valeurs numériques des populations humaines et leurs caractéristiques biologiques. L'extrême diversité des lois ou des coutumes qui régissent les structures de la parenté et, avec elles, les structures sociales, a eu également des répercussions importantes sur l'état démographique et qualitatif des populations. Il est

évident également que la solution des problèmes d'écologie, c'est-à-dire, l'étude de la distribution et du mouvement des individus, des groupes et de groupes et des institutions au sein de l'espace physico-social, peut espérer beaucoup de la génétique de population.

Si la génétique de population peut exercer une influence dans des domaines aussi divers, c'est cependant l'anthropologie qui semble être appelée à recueillir le plus grand bénéfice de son développement. Les modèles fournis par la génétique de population permettent de concevoir différemment, en effet, la formation des groupes humains initiaux et l'action des facteurs de la sélection naturelle tels que: conditions climatiques, susceptibilité aux maladies, aux parasitoses etc. De ce point de vue, la signification de la loi de Hardy-Weinberg a été trop souvent méconnue par les anthropologues. Elle montre, en effet, comment les différenciations des caractères au sein de la population des isolats, soient déterminées par l'effectif et dans quelle mesure celui-ci peut contrôler la fréquence génique.

Cette constatation permet de comprendre que la loi s'applique surtout aux gènes doués d'une grande fréquence et qu'elle ne peut plus s'appliquer quand cette fréquence devient rare. Il en résulte que la distribution de certains gènes très répandus reste relativement insensible à l'effectif alors que d'autres y demeurent très sensibles. A partir de ces données, on peut concevoir le fait racial sous un angle plus logique et montrer la vanité d'un certain nombre d'interprétations dont il a fait trop souvent l'objet.

Summary

The genetics of population establish mathematical patterns which indicate the direction along which a particular gene evolves, under the many influences to which a Mendelian population can be subjected. The pattern known as the "Hardy-Weinberg Law" has frequently been verified by observation and has already been of great service to human biology.

These patterns are all-important for genetics, but their possible incidence on branches of science dealing with man is also far from negligible. For instance, they have already thrown new light at various levels, and the amount and extent of measures which they have made possible can provide history, sociology, anthropology, ethnography, etc., with unequalled instruments of research. The idea of the isolate, for example, which is inseparable from the demographic conception of population minimum, enables many fields of investigation to be defined for specialists in the above sciences.

Within the framework traced by population genetics, we can appreciate how the institutions have

able to exert a strong influence on the tight, indissoluble links which exist between the number of people of which human populations are composed and their biological characteristics. The extreme diversity of the laws or customs which control not only the degrees of relationship but also the social structures, has also had important repercussions on the demographic and qualitative nature of populations. It is obvious too that the solution of ecological problems, that is, the study of the distribution and movement of individuals, groups and institutions within a physical social area, can hope for great things from population genetics.

Population genetics can exercise an influence in spheres totally different from each other, nevertheless anthropology appears to be the science which will reap the greatest benefit from this development. Patterns provided by population genetics give us a different conception of the formation of initial human groups and the action of factors of natural selection like climatic conditions, susceptibility to disease, to parasitism, etc. From this point

of view, the significance of the Hardy-Weinberg Law is too seldom realised by anthropologists. It shows how differences in character of isolated groups within the population are determined by the size of the groups and also to what extent this can affect the genetic frequency.

This statement enables us to understand that the law applies especially to genes which are very fre-

quent and cannot be applied when they become rare. The result is that the distribution of certain widespread genes is comparatively uninfluenced by size whilst others are still very influenced by it. From this data we can begin to view racial facts from a more logical standpoint and demonstrate how ridiculous are some of the interpretations which are often given to them.

Zusammenfassung

Die Populationsgenetik gibt mathematische Modelle als Hinweis, in welcher Richtung sich ein bestimmtes Gen unter den vielfachen Einflüssen entwickelt, denen eine Mendelpopulation unterworfen sein kann. Das unter den Namen « Hardy-Weinberg'sches Gesetz » bekannte Modell, das häufig durch die Beobachtung seine Bestätigung findet, hat sich schon oft für die menschliche Biologie als sehr nützlich erwiesen.

Wenn diese Modelle für die Genetik von grosser Wichtigkeit sind, so haben sie auch für die anderen Wissenschaften, die sich mit dem Menschen beschäftigen, ihre Bedeutung. Sie haben einerseits schon auf zahlreichen Gebieten neue Gesichtspunkte vermittelt, andererseits können die Zahl und Genauigkeit der möglichen Methoden der Geschichtsforschung, der Soziologie, der Anthropologie, der Ethnologie u. a. unvergleichliche Forschungsmöglichkeiten eröffnen. Der Begriff Isolat, nicht trennbar von dem demographischen Begriff der kleinsten Bevölkerungseinheit, ermöglicht den Vertretern der genannten Disciplinen eine Abgrenzung der Forschungsgebiete.

Im Rahmen der Populationsgenetik kann man auch erkennen, welchen Einfluss die Staatsbildungen auf die untrennbaren Verbindungen ausgeübt haben, die zwischen dem Zahlenverhältnis der menschlichen Populationen und ihrer biologischen Merkmale bestehen. Die extreme Verschiedenheit der Gesetze und der Bräuche, die die Struktur der Verwandtschaftskreise und ihre soziale Stellung bestimmen, haben ebenfalls einen bedeutenden Einfluss auf den demographischen und qualitativen Zustand der Populationen.

Es ist ebenso offensichtlich, dass die Populationsgenetik viel zur Lösung der Probleme der Ökologie hinsichtlich der Verteilung und der Wanderung einzelner Individuen, Bevölkerungsgruppen und hinsichtlich der physischen und sozialen Bedingungen im Innern der Räume beitragen kann.

Wenn die Populationsgenetik so verschiedene Richtungen beeinflussen kann, so ist es vor allem die Anthropologie, die aus ihrer Entwicklung den grössten Nutzen ziehen kann. Die von der Populationsgenetik entwickelten Modelle ermöglichen somit in verschiedenster Weise das Verständnis für die Entstehung der ersten menschlichen Gruppen und der Wirkung natürlicher Auslesefaktoren wie klimatische Bedingungen, Anfälligkeit gegenüber Krankheiten und Parasiten. Von diesem Gesichtspunkt aus gesehen ist das Gesetz von Hardy-Weinberg zu oft von den Anthropologen falsch verstanden worden. Es zeigt in Wirklichkeit, wie die Merkmalsunterschiede in der Population der Isolate von dem wirklichen Genbestand bestimmt werden und wie man die Genhäufigkeit kontrollieren kann.

Diese Feststellung ist wichtig, um zu verstehen, dass sich das Gesetz nur dann anwenden lässt, wenn die Häufigkeit der Gene gross ist und nicht, wenn sie abnimmt. Daraus resultiert wiederum, dass die Verteilung bestimmter bekannter Gene relativ konstant ist, während sie sich bei anderen ändert. An Hand dieser Tatsachen lässt sich der Rassenfaktor besser verstehen und die Unhaltbarkeit mehrerer Darlegungen zeigen, die sich damit beschäftigen haben.

MEGACOLON IDIOPATICO IN MADRE E DUE FIGLI GEMELLI MZ

dei

Prof. A. Agostino Maltarello e Dott. Domenico Casa

Premessa

Nel 1887 Hirschprung pubblicò la sua memoria sul megacolon congenito: avendo osservato due soggetti di sesso maschile, deceduti poi uno a 7 mesi e l'altro a 11, che presentavano dalla nascita costipazione ostinata e notevole distensione addominale, eseguito l'esame necroscopico e repertato un grosso colon, concluse essere questa la causa della costipazione e diede al suo scritto il titolo: « Torpidezza dell'alvo dovuta a dilatazione e ipertrofia del colon ». L'ansa malata era quindi, secondo Hirschprung, l'ansa dilatata, abnormemente grande dalla nascita e motivo di tutta la sintomatologia clinica occlusiva che risale pur essa alla nascita.

Tale essendo la interpretazione patogenetica, furono intonati ad essa i tentativi terapeutici che all'inizio ed ancora recentemente ebbero il carattere di interventi demolitori attuati al fine di allontanare il tratto del grosso intestino dilatato ed ipertrofico.

Essendo però le recidive frequenti, si estese progressivamente il tratto da asportare e si arrivò a proporre ed eseguire perfino la intera colectomia. Ma il tenue che prende il posto del colon si trasforma a sua volta in colon e anzi, secondo l'osservazione di Hepp e Petit, in megacolon: quindi neppure gli interventi più estesi riuscirono ad evitare le ricadute.

Accanto a questa teoria anatomica del m. di H., per la quale l'essenza della malattia risiede nella ipertrofia e dilatazione del colon, fu

accolta favorevolmente ed ebbe a dominare il periodo che va dal 1927 al 1938 la teoria del simpaticotonismo e con essa i relativi interventi chirurgici sul simpatico, con un successo che fu pari a quello delle più o meno estese ablazioni del colon.

Intanto venivano rese note le osservazioni istologiche di Dalla Valle, primo a notare come, al di sotto dell'ansa dilatata, manchino, nella parete intestinale, le cellule gangliari dei plessi intramurali. Il reperto di Dalla Valle fu concordemente confermato da altri ricercatori. Si ammise allora che la esistenza di un colon agangliare al disotto di quello dilatato fosse un elemento costante nel quadro anatomopatologico della m. di H.

Più tardi Swenson e Hiatt studiarono la motilità del colon agangliare. Essi notarono che questi ha un solo modo di reagire alle normali onde peristaltiche che si diffondono dal colon più alto regolarmente innervato: si contrae, cioè, massivamente e bruscamente per tutto il tratto in cui sono assenti le cellule gangliari e tale contrazione permane relativamente a lungo, provocando un arresto della corrente fecale che ristagna a monte e provoca un grosso colon secondario. In tale tratto più alto la ipertrofia della muscolatura liscia indica la esistenza di un tentativo compensatorio da parte di quella stessa ansa dilatata, che ai primi ricercatori sembrò malata e l'unica malata ma che, secondo le vedute moderne, non solo è sana, ma lo è talmente da tentare di ovviare, con maggiori pre-

stazioni, alla occlusione funzionale sottostante. Poichè le feci non transitano normalmente sino al retto, questi non è in condizione di riempirsi e di modificare il suo tono posturale, onde non scatta il meccanismo fasico espulsivo che provoca, inibiti gli sfinteri, la defecazione.

Tali risultati sperimentali spiegano bene la costipazione congenita e il megacolon secondario e conducono ad una teoria patogenetica della m. di H. coerente con le modificazioni strutturali in essa repertate. La conseguenza di queste osservazioni è duplice. La prima è questa: il megacolon va considerato come un sintomo importante ma non essenziale e perfino assente in veri casi di m. di H. quando, occupando il tratto agangliare l'intero colon e tenue, non vi è spazio per il costituirsi di una dilatazione di deposito a monte. La seconda è che più che l'ansa megacolica ha importanza patologica e diagnostica un segmento intestinale ad essa sottostante che, anatomicamente agangliare, è funzionalmente spastico e semeiologicamente ristretto. Poichè questa è l'ansa veramente malata nel m. di H., è questa che deve essere studiata. Allo scopo è stata introdotta una nuova tecnica radiodiagnostica proposta da Nehauser: va usato un piccolo catetere da far risalire appena al di sopra dello sfintere, a paziente adagiato sul fianco sinistro, introducendo piccole quantità di bario a bassa pressione, sotto la guida della scopia. Modificando successivamente la posizione del paziente si riesce a mettere in evidenza, quando esiste, il segmento ristretto ed è in questo momento che l'immagine viene fissata sulla lastra.

Il segmento spastico rilevato radiologicamente non coincide però con il segmento agangliare, essendo il primo in genere più breve; può anche succedere il contrario.

Infine può accadere che, ristagnando le feci all'interno del segmento ristretto, questo non appaia più di volume ridotto ma anch'esso ingrandito come l'ansa megacolica sovrastante.

È quindi possibile avere sia un megacolon senza megacolon che un megacolon senza segmento ristretto.

La terapia è rimasta naturalmente chirurgica, ma la tecnica proposta da Swenson eseguita in due tempi e che ha lo scopo di risparmiare l'ansa dilatata togliendo quella ristretta ha dato risultati così favorevoli da far ritenere

di aver finalmente raggiunto, con la migliore conoscenza del quadro morboso, la più efficace e felice risoluzione terapeutica.

Pertanto le ricerche anatomiche di Dalla Valle, gli studi sulla funzionalità del colon agangliare di Swenson e Hiatt, la tecnica di Neuhauser e l'intervento alla Swenson hanno trasformato il quadro nosologico del m. di H. e sistemato, sembra definitivamente, le conoscenze teoriche su di esso.

Clinicamente il megacolon congenito deve essere distinto dalle due altre forme di megacolon: il megacolon secondario o sintomatico e il megacolon c. d. idiopatico o funzionale.

Il megacolon secondario o sintomatico è relativamente simile al megacolon congenito nel senso che in ambedue la dilatazione colica ha lo stesso significato e la stessa genesi. È in ogni caso conseguenza di una ostruzione sottostante e costituisce la sede di accumulo delle feci. Diversa è invece la natura della ostruzione che nel megacolon secondario è meccanica e dovuta ad un tumore o ad anomalie anorettali o a sfinteri anomali o a qualsiasi processo anatomicamente ostruttivo, mentre nel megacolon congenito essa è funzionale e dovuta ad alterazioni della peristalsi e della defecazione giustificate dall'assenza delle cellule gangliari della parete intestinale. Nel megacolon idiopatico non vi è invece questa distinzione tra ansa dilatata ed ansa che provoca la dilatazione; inoltre la sede della dilatazione è più bassa. La etiologia di questo tipo di megacolon è oscura: errori alimentari, disturbi psichici, cattiva educazione sembra possano provocarlo. Può anche essere conseguenza di un dolico colon che, per la estesa superficie assorbente, provoca, con una eccessiva disidratazione delle feci, un ostacolo al loro scorrimento espulsivo. Per questa particolare forma la definizione di megacolon idiopatico o funzionale non sembra esatta. Comunque la costipazione dovuta al megacolon c. d. idiopatico o funzionale non si manifesta quasi mai alla nascita, può essere curata farmacologicamente, non provoca vere crisi occlusive se non eccezionalmente. In queste forme è meno spiccato il grosso addome e il ritmo dell'accrescimento appare meno compromesso.

Poichè abbiamo osservato una coppia di gemelli monozigotici di sesso maschile dell'età

di otto anni, costipati dalla nascita e nei quali, per il reperto megacologico evidenziato, il m. di H. poteva venire in discussione, abbiamo ritenuta opportuna questa lunga premessa sulla malattia megacolica, così profondamente rinnovata dagli studi di questi ultimi anni.

Ringraziamo il Prof. Gedda, che ha presentato il caso in una lezione del suo corso, per avercene consentito la pubblicazione e per i consigli datici.

ANAMNESI PERSONALE DEI GEMELLI M. ANTONIO E FRANCO

I gemelli sono nati all'ottavo mese di gestazione: Antonio con presentazione podalica per la quale fu operato il rivolgimento, Franco con presentazione cefalica. Sono stati alimentati con latte materno sino al sesto mese, integrato poi da latte in polvere. Poco sappiamo dei primi atti fisiologici: la madre ha potuto allevarli per i primi otto mesi, quindi li ha affidati ad un Istituto per bambini. Durante il periodo di osservazione materna non hanno avuto disturbi particolari: fu notata però, fin dalla nascita, una costipazione saltuaria, che venne trattata con supposte alla glicerina.

A cinque anni si sono ammalati di morbillo che ha avuto un decorso normale. Non ricordano altre malattie. Sono stitici e a tal proposito la madre afferma che il disturbo può esser vinto, secondo la sua stessa esperienza, con qualche accorgimento quotidiano che permetta lo stabilirsi dell'usuale riflesso condizionato.

Nel giugno dell'anno scorso Antonio ebbe per quindici giorni di seguito e più volte nello stesso giorno una spontanea ed incontrollata emissione di feci. Lo stato generale non era modificato, non vi erano rialzi febbrili, non vomiti, non dolori addominali. Le feci erano normalmente costituite. Il di-

sturbo fu pertanto giudicato dai familiari come dovuto a causa non patologica e non destò preoccupazione.

Verso la fine dell'anno la superiora del collegio nel quale i bambini attualmente dimorano, notando che impallidivano ed erano inappetenti, suggerì alla madre la somministrazione ad entrambi di olio di fegato di merluzzo. La madre preferì consigliarsi con un sanitario il quale visitando i gemelli notò che nell'addome di Franco si metteva in evidenza una tumefazione che poteva essere diagnosticata

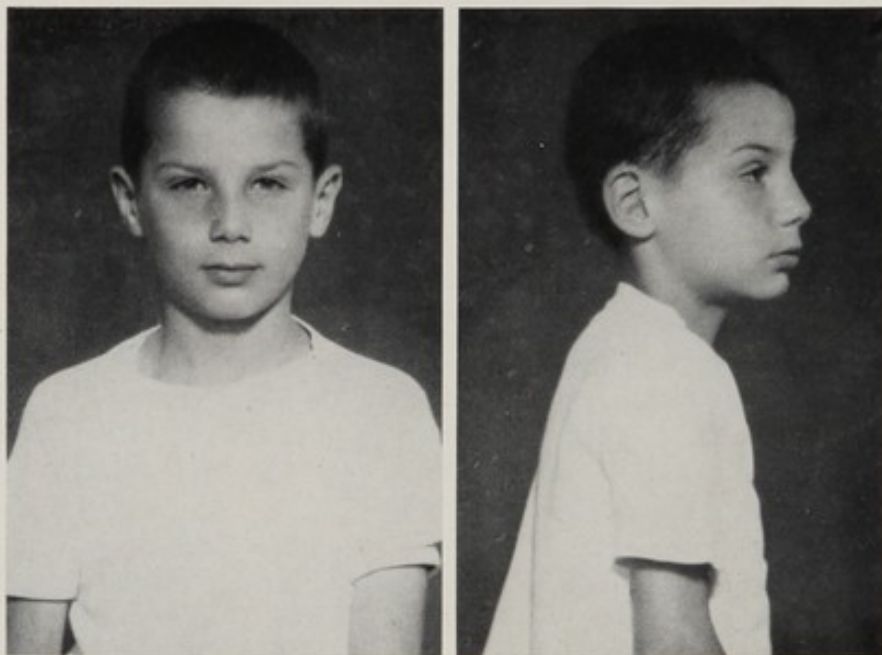


Fig. 1 - Antonio

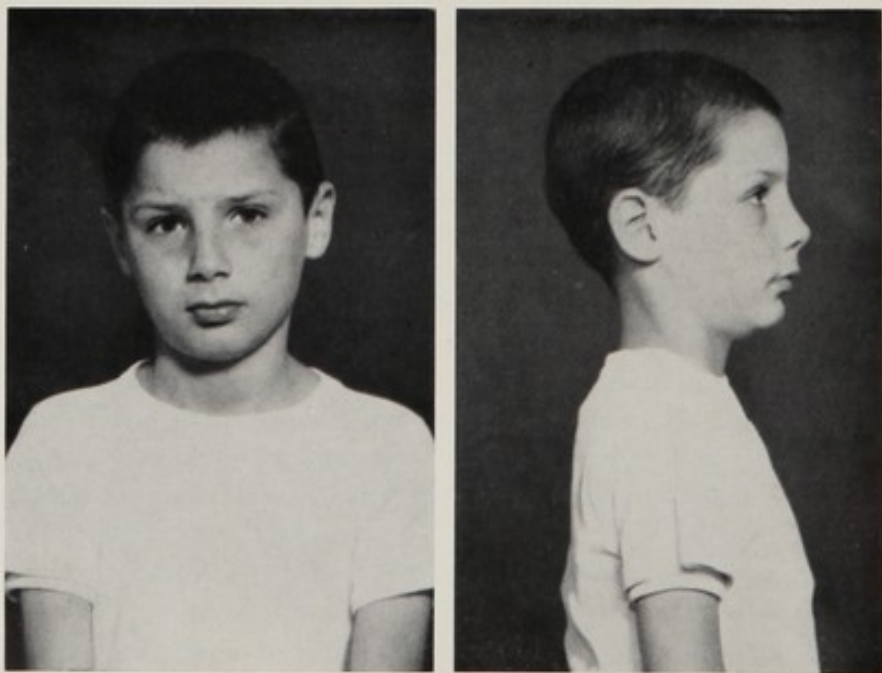


Fig. 2 - Franco

come un tumore. Il gemello venne poi visto alla clinica pediatrica dell'Università di Roma, dove il chirurgo, sospettando la presenza di un fecaloma, consigliava un clistere di soluzione fisiologica al quale, in effetti, seguiva il ritorno dell'addome in condizioni pressoché normali.

I molare destro inferiore. Al torace suono di percussione chiaro, basi mobili, respiro bronchiale diffuso. Aia cardiaca nei limiti, itto al VI spazio, cuore tendente alla centralizzazione, sdoppiamento del secondo tono sui focolai della base, pulsazioni 84, pressione 110/70, riflesso oculo-cardiaco negativo.



Fig. 3 - Radiografia del cranio di Antonio

Restava però da chiarire il meccanismo con il quale il fecaloma si era formato. Fu pertanto consigliata una radiografia del colon ed il bambino si recò, per gli opportuni accertamenti, all'Istituto di Genetica medica e Gemellologia G. Mendel, dove venne, secondo il metodo vigente presso l'Istituto stesso, visitato contemporaneamente al cogenito Antonio.

Esame obiettivo di Antonio

Primo nato. Condizioni generali discrete, cute e mucose pallide, pannicolo adiposo sufficientemente sviluppato, muscolatura tonica e trofica, annessi cutanei in ordine. Linfopatia cervicale.

Tonsille ipertrofiche, carie di primo grado al

Addome lievemente globoso specie verso i quadranti inferiori; alla palpazione non si mette in evidenza alcuna alterazione degli organi ipocondriaci, si palpa nella metà inferiore dell'addome una massa indolente, spostabile, dura, bernoccoluta, più lunga che larga, a disposizione parallela alla linea alba, lunga venti centimetri, larga dieci, simile, sotto qualche aspetto, ad un utero gestante. Diastasi dei retti.

Gruppo genitale normale. Esame neurologico negativo.

Esame oculistico: visus 10/10, fundus normale.

Esame delle urine negativo.

Emocromocitometrico e formula leucocit. Hb 104; g. r. 5.000.000; v. gl. 0,95; g. b. 16.000; N. 75%; E. —; B. —; M. 4%; L. 21%.

Gruppi sanguigni: O MN C c D E c

Reazioni sierologiche per la lue tutte negative.

Reazioni di Van den Berg diretta e indiretta negative.

Altezza: cm. 129; *Peso:* Kg. 26; *Torace:* cm. 66;.

Esame radiologico del cranio: negativo (vedi fig. 3).

Esame radiologico del torace: lieve rinforzo della trama.

Esame obbiettivo di Franco

Condizioni generali discrete, cute e mucose pallide, pannicolo adiposo sufficientemente sviluppato, muscolatura tonica e trofica, annessi cutanei in ordine.



Fig. 3a - Radiografia del cranio di Franco

Esame radiologico del colon (clisma opaco): megacolon sigmoidorettale molto accentuato e dolico colon di grado elevato con un massimo a carico del tratto discendente-sigma (v. fig. 4). Dopo evacuazione, mentre il colon ascendente, trasverso ed anche discendente acquistano dimensioni subnormali, il rettosigma persiste notevolmente dilatato con conseguente ristagno di sostanza opaca (v. fig. 5). L'esame radiologico ripetuto a distanza di tempo dopo un periodo di cura mette in evidenza un miglioramento nel senso di una maggiore tonicità dei tratti interessati con visibilità di haustra ben conformate (v. fig. 6). Tale miglioramento è in questo soggetto particolarmente spiccato. La ricerca del restringimento a carico del rettosigma eseguito con varie proiezioni ad intervallo di tempo ha dato esito incerto.

Linfopatia cervicale. Tonsille in ordine, carie di primo grado ad ambedue i primi molari inferiori.

Al torace suono di percussione chiaro, basi mobili, respiro bronchiale diffuso. Cuore nei limiti, itto al V spazio all'interno della emiclaveare, ritmo e toni normali, pulsazioni 90, pressione 110/60, riflesso oculocardiaco positivo. Addome di forma e dimensioni normali, diastasi dei retti; alla palpazione nulla di patologico agli organi ipocondriaci, nel quadrante inferiore sinistro si reperta una grossa massa compatta spostabile, indolente, bernoccoluta, dura che oltrepassa i confini della regione inguinale corrispondente. Gruppo genitale normale. Esame neurologico negativo.

Esame oculistico: visus 10/10; fundus normale. Esame delle urine negativo.

Emocromocitometrico e formula leucocit: Hb 110;



Fig. 4 - Radiografia apparato digerente di Antonio
(clisma opaco)



Fig. 6 - Radiografia apparato digerente di Antonio
a distanza di 3 mesi



Fig. 5 - Radiografia apparato digerente di Antonio
(a 48 ore dal clisma)



Fig. 7 - Radiografia apparato digerente di Franco
(clisma opaco)



Fig. 8 - Radiografia apparato digerente di Franco
(a 48 ore dal clisma)

g. r. 4.880.000; v. gl. 1,13; g. b. 5,400; N. 72%;
E. 2%; B. —; M. 2; L. 24.

Gruppi sanguigni: O MN C c D E e.

Reazioni sierologiche per la lue negative.

Reazioni di Van den Berg diretta e indiretta negative.

Altezza: cm. 128; *Peso:* Kg. 26; *Torace:* cm. 66.

Esame radiologico del cranio: (v. fig. 3a) le dimensioni della sella turcica sono ridotte in confronto a quelle del soggetto normale della stessa età ed a quelle del cogemello.

Esame radiologico del torace: rinforzo della trama meno accentuato che in Antonio.

Esame radiologico del colon (clisma opaco): notevole megacolon sigmoidorettale e dolico colon appena accennato (v. fig. 7).

Dopo l'evacuazione mentre il colon ascendente, trasverso e discendente acquistano dimensioni subnormali, il rettosigma persiste abbastanza dilatato ma in misura minore di quella del cogemello (v. fig. 8). L'esame radiologico ripetuto a distanza di tempo dopo un periodo di cura mette in evidenza un miglioramento notevole (v. fig. 9). Dopo evacuazione, il colon discendente acquista carattere pressoché normale (v. fig. 10). La ricerca del restringimento a carico del rettosigma eseguita con varie proiezioni ad intervallo di tempo ha dato risultato incerto.

Reperto familiare

La madre dei M. ha attualmente 38 anni. Non ricorda di aver avuto malattie importanti, solo è stata frequentemente colpita da tonsilliti. Ha avuto una nefrite nel dicembre 1954. Ha abitudini di vita regolari, fuma 10 sigarette al giorno. Ha mestruazioni in genere anticipate e molto abbondanti. Ha avuto questa sola gravidanza. Ha sofferto e soffre di costipazione.

L'esame radiologico dell'apparato digerente dopo clisma opaco ha permesso di rilevare un dolico-megacolon abbastanza accentuato, ma limitato alla regione rettosigmoidea (v. fig. 11). L'esame di controllo eseguito a distanza di quattro mesi non ha messo in evidenza modificazioni apprezzabili.

Alcuni mesi or sono, la madre dei gemelli è stata colpita, in condizioni di benessere, da un attacco verosimilmente epilettico. Un esame e.e.g., eseguito presso il nostro Istituto, mise in evidenza qualche anomalia del tracciato denotante uno stato di sofferenza dell'emisfero cerebrale sinistro.

L'attacco si è ripetuto, più forte, qualche settimana fa, per cui l'a. venne ricoverata in clinica neuro-

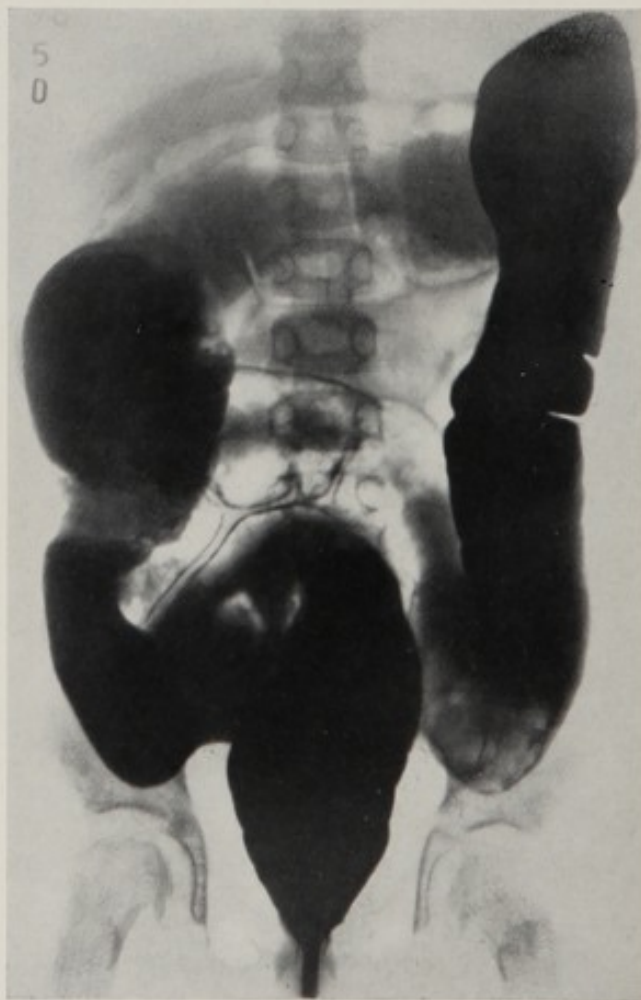


Fig. 9 - Radiografia apparato digerente di Franco
a distanza di 3 mesi



Fig. 10 - Radiografia apparato digerente di Franco a distanza di 3 mesi dopo evacuazione

psichiatrica, dove le è stato riscontrato un tumore cerebrale, per il quale verrà sottoposta ad intervento operatorio.

La nonna materna è viva, ha 76 anni. È ipertesa, ma ciò nonostante ancora attiva. Non ricorda alcuna malattia degna di nota. Ha avuto 4 gestazioni e nessun aborto. Uno dei suoi figli è deceduto per difterite laringea. Gli altri sono vivi. Uno di essi al ritorno della prigionia si è ammalato di schizofrenia. Anche la nonna materna soffre di stitichezza.

Del padre e dei parenti paterni non abbiamo potuto raccogliere notizie precise (v. fig. 12).

Discussione clinica

A quale delle tre forme di megacolon sopra ricordate appartiene il nostro caso?

L'assenza di tumori o di altre anomalie anorettali ci fa senz'altro escludere che si tratti di una forma secondaria.

La discussione quindi deve vertere soltanto sulle altre due forme. A favore del megacolon congenito o vera m. di H. abbiamo il sesso dei

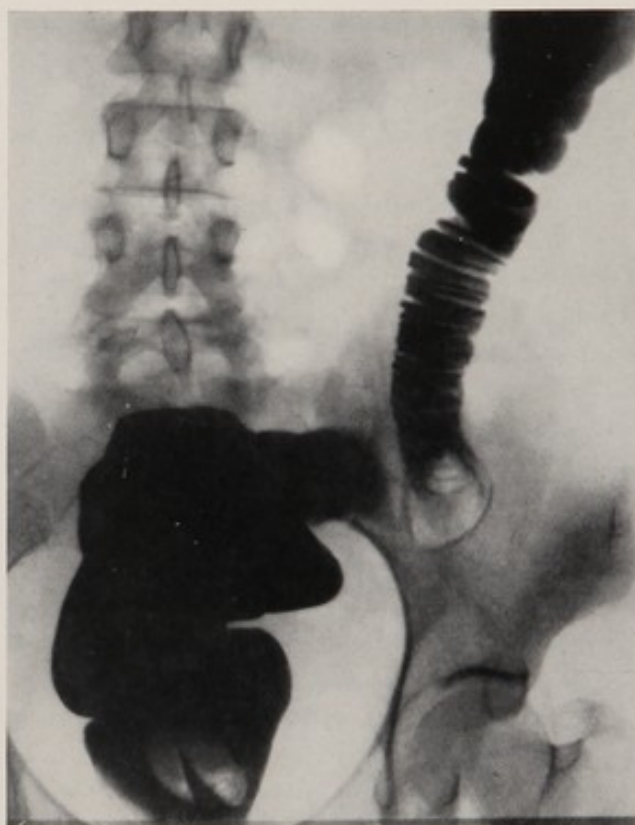


Fig. 11 - Radiografia dell'apparato digerente (clisma opaco) della madre dei gemelli M.

nostri pazienti, la presenza fin dalla nascita della costipazione, la familiarità stessa di questo disturbo, che in vario grado anche la madre e la nonna materna presentano. Mancano però altri elementi importanti, come il grosso addome e l'alterazione dello sviluppo somatico. È ben vero che una certa diastasi esistente a carico dei muscoli retti dell'addome in entrambi i gemelli

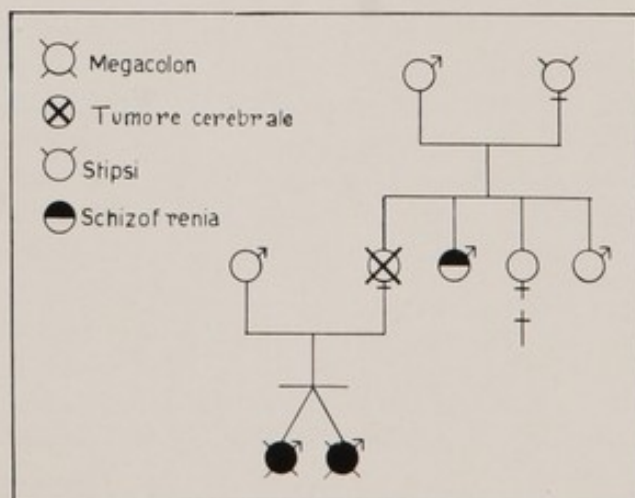


Fig. 12 - Albero genealogico dei gemelli Antonio e Franco M.

può far pensare che vi sia stato, in un periodo precedente alla nostra osservazione, un certo aumento di volume, e che lo stato di nutrizione dei gemelli, quando sono venuti a noi, non era brillante.

Allo stato attuale, peraltro, il grosso addome non esiste assolutamente, e lo sviluppo somatico è pressochè identico a quello dei soggetti normali di pari età.

L'esame radiologico ha dimostrato la dilatazione di un'ansa colica (sigmoideo-rettale) e il ristagno del bario oltre le 24 ore dall'esame. Non abbiamo però riscontrato, pur adottando la tecnica di Nehauser, il reperto, caratteristico nella m. di H., del segmento ristretto sormontato dalla dilatazione intestinale. Si è visto, invece, che la dilatazione colica arriva fino al retto, come appunto avviene nella forma idiopatica, per la quale ci fanno propendere anche la presenza concordante di un dolico-colon ed i sensibili risultati, dimostrati radiologicamente, ottenuti con opportuno trattamento medico.

Concludendo riteniamo di dover dire che, pur essendo, nel caso dei gemelli M., la costipazione insorta alla nascita, come nel megacolon congenito, l'assenza del segmento ristretto, la estensione della dilatazione colica al retto, la presenza di un dolico-colon, il giovamento tratto dalla terapia medica, lo scarso interessamento dello sviluppo, la mancanza di un grosso addome, son tutti elementi che convergono verso la diagnosi di megacolon idiopatico o funzionale, piuttosto che verso quella di m. di H.

Se non andiamo errati la nostra è pertanto la prima osservazione di megacolon idiopatico in gemelli monozigotici di sesso maschile ed è interessante perchè si ritiene concordemente che tale alterazione megacolica non insorga mai alla nascita e perchè si manifesta con una impronta di familiarità frequentemente osservata nel vero m. di H. ma poco nota o poco studiata nel megacolon funzionale.

Discussione genetica

Vi sono numerose osservazioni sulla presenza del morbo di Hirschprung in soggetti appartenenti alla medesima fratria. Hirschprung, Welt-Kankes, Machell, Bing, Scotti-Douglas, Morelli, Dalla Valle, Ask Upmark

hanno pubblicato casi di megacolon congenito occorso a due fratelli o sorelle. Le diagnosi poste da tali autori sono state sempre documentate con l'esame radiologico o chirurgico o autoptico.

Hirschner ha operato di megacolon congenito una giovane ragazza il cui padre era stato a sua volta operato per la medesima malattia.

Romani ha osservato questa anomalia in soggetti appartenenti a tre generazioni: la madre, tre figli, uno zio materno.

Buttersack ha trovato quattro casi in due generazioni.

Gaennslen ha descritto 16 casi in tre generazioni. È appunto sulle accurate osservazioni di questo autore che si è giunti a ritenere di tipo probabilmente dominante il meccanismo ereditario della malattia.

Popper, nel 1920, descrisse un caso di m. di H. concordante in una coppia di gemelli di tipo imprecisato, ma unisesso. Uno dei gemelli morì nel 4° giorno senza essere stato curato, mentre il cogenello, gravemente atrofico, visse alcuni mesi.

Fairweather e O'Sullivan (1947) segnarono la presenza di un megacolon con altre anomalie in coppia MZ.

Altri casi gemellari sono stati descritti da Grain e Ask Upmark.

Non abbiamo invece alcuna segnalazione della letteratura riguardante la genetica del megacolon idiopatico.

La presenza di una malattia concordante in gemelli monozigotici conduce immediatamente a pensare che un meccanismo ereditario sia intervenuto nel determinismo della malattia.

I gemelli da noi descritti hanno ambedue costipazione congenita alternata a periodi di stipsi, il loro addome ha rivelato la presenza in entrambi di fecalomi di notevoli dimensioni, il quadro radiologico è in ambedue positivo per una alterazione megacolica del retto sigma con un dolico-colon concordante. Sebbene le alterazioni riscontrate non abbiano la medesima entità, non vi è tuttavia alcun dubbio che la natura della malattia sia la stessa, come analogo è stato il modo di reagire alla terapia medica consigliata. Nella precedente discussione clinica non abbiamo ritenuto di dover fare delle distinzioni tra un gemello e l'altro, tanto erano corrispondenti i sintomi e la evoluzione del quadro

morboso, come si può del resto rilevare dall'esame obiettivo.

Nessun dubbio che i nostri gemelli siano monozigotici e che presentino concordemente una malattia megacolica, che abbiamo ritenuto di dover diagnosticare per un megacolon idiopatico o funzionale.

Se le osservazioni di vero m. di H. presente concordemente in gemelli monozigotici non sono molto frequenti, quelle di concordanza di un megacolon idiopatico congenito sono sicuramente eccezionali.

Se per il vero H. parlare di etiologia ereditaria è più che giustificato, avanzare la medesima ipotesi nel nostro caso può essere prematuro.

Intanto osserviamo che la medesima malattia repertata nei gemelli è presente ed è stata da noi accertata radiologicamente nella madre della nostra coppia. Purtroppo non siamo riusciti ad indurre la nonna materna, che, come abbiamo detto, soffre essa pure di costipazione cronica, a farsi esaminare radiologicamente e quindi non possiamo affermare che sia in essa presente la medesima alterazione funzionale. Tale ipotesi però ci sembra più che probabile.

Se in questo caso vi è stata trasmissione ereditaria della malattia, il meccanismo sembra essere stato quello mendeliano dominante.

In favore quindi di una ipotesi di trasmissione ereditaria non abbiamo che questi due argomenti, peraltro abbastanza solidi: concordanza del quadro morboso in gemelli monozigotici, presenza accertata nella madre dei gemelli della medesima alterazione, presenza probabile di analoga anomalia nella nonna materna. Se la nostra osservazione sarà confermata, potremo cominciare a considerare nel quadro delle malattie ad impronta ereditaria una alterazione poco conosciuta quale è quella del megacolon idiopatico, che per alcuni autori altro non è che la costipazione cronica e che quindi interesserebbe un gruppo di malati assai numeroso ed un disturbo tutt'altro che raro. Forse è più giusto dire che il megacolon idiopatico si identifica con la costipazione cronica e non che la costipazione cronica si identifica con il megacolon idiopatico. Tale alterazione rappresenta pertanto solo una

parte delle diverse forme riscontrabili di costipazione cronica. Comunque verremmo a portare almeno una parte delle stipsi ostinate nell'ambito ereditario, il che non è certamente improbabile.

Se nella nostra osservazione vi è stata una trasmissione ereditaria è probabile che si sia verificata anche una certa anteposizione d'insorgenza e forse un aggravamento di entità. Mentre i gemelli sono venuti alla nostra osservazione all'età di otto anni, il reperto materno è del tutto occasionale e raramente sarebbe stato osservato al di fuori di un Istituto specializzato per lo studio dei problemi ereditari. È difficile dire se l'età di accertamento diagnostico coincide con una maggiore reale precocità della malattia e con una maggiore gravità, ma ci sembra che se la madre dei gemelli avesse sofferto gli stessi sintomi di essi, difficilmente avrebbe considerato così poco la sua ostinata costipazione. Lo stesso dicasi della nonna materna.

Conclusione

Abbiamo osservato una coppia di gemelli monozigotici di sesso maschile dell'età di otto anni. Ambedue sono risultati affetti da una deformazione megacolica del retto-sigma. Tale alterazione accertata radiologicamente spiega la costipazione congenita di cui i gemelli hanno ostinatamente sofferto.

La estensione al retto della alterazione megacolica e l'assenza nella nostra osservazione di un segmento ristretto, di un grosso addome e di una netta compromissione dell'accrescimento ci hanno indotto a ritenere che in questo caso si dovesse fare diagnosi di megacolon idiopatico, malgrado che la costipazione risalga alla nascita.

Gli altri argomenti in favore della diagnosi di megacolon idiopatico sono esposti nella discussione clinica di questo lavoro.

Anche la madre dei gemelli è costipata e presenta ai raggi un dolicomegacolon. Anche la nonna materna è costipata. Per queste ragioni ci è sembrato legittimo invocare un meccanismo ereditario nella genesi della malattia dei gemelli.

Bibliografia

- ALTHOFF H. e DESTERN H. F.: Zur pathogenese und Therapie des Megacolon. Zentralbl. chir. 1952, 77, 2369.
- ASK UPMARK: Bruns. Beitr. 1930, 151, 73, 267.
- BARTLE H. J.: Megacolon (Hirschsprung's Disease). In PIERSON, G. M., BORTZ, E. L.: Cyclopaedia of Medicine. Philadelphia, F. A. Davis Co; vol. IV, 1945, pp. 398-405.
- BERAUD BASTIDE: Etude radiologique de la maladie de Hirschsprung in Journal de radiologie d'électrologie 1955 No. 1-2 Vol. 36.
- BODIAN, M., STEPHENS, F. D., and WARD, B. C. H.: Hirschsprung's Disease and Idiopathic Megacolon. Lancet 1: 6-11, Jan. 1, 1949.
- BODIAN, M., STEPHENS, F. D., and WARD, B. C. H.: Hirschsprung's Disease. Lancet 1: 19-22, Jan 7, 1950.
- BODIAN M., CARTER, C. O., and WARD, B. C. H.: Hirschsprung's Disease (with Radiological Observations). Lancet 1: 302-309, Feb. 10, 1951.
- BURNARD, E. D.: Hirschsprung's Disease in Infancy. Brit. M. J. 1: 151-156, Jan. 21, 1950.
- CAMERON, J. A. M.: On the Aetiology of Hirschsprung Disease. Arch. Dis. Childhood 3: 210-211, August 1928.
- DALLA VALLE, A.: Ricerche istologiche su di un caso di megacolon congenito. Pediatria 28: 740-752, Agosto, 15, 1920.
- DALLA VALLE, A.: Contributo alla conoscenza della forma familiare del megacolon congenito. Pediatria 32: 569-599, Maggio 15, 1924.
- EHRENPREIS, T.: Megacolon in the Newborn. Acta chir. scandinav. (suppl. 112) 94: 1-114, 1946.
- EHRENPREIS, T.: Rectosigmoidectomy for Hirschsprung's Disease. Acta chir. scandinav. 102: 251-259, 1951.
- ELAUT, L.: The Surgical Anatomy of the So-Called Presacral Nerve. Surg., Gynec. & Obst. 55: 581-589, November 1932.
- ETZEL, E.: Megaesophagus and Its Neuropathology: A Clinical and Anatomical-Pathological Research. Guy's Hosp. Rep. 87: 158-174, April 1937.
- FAIRWEATHER, D. S. e O'SULLIVAN, H. J. L.: Dilatazione gastrica, megacolon e idiozia in gemelli identici. Archives dis. in Child. Londra 22. 11 (1947).
- FAWCETT, B.: The Relation of the Factor of Growth to the Pathogenesis of Megacolon, Megaileum, and Megaduodenum Surgery 29: 491-495, April 1951.
- FÈVRE M., PELLERIN D., HABIB: Megacolon infantile in Archives françaises de pédiatrie, 1954 No. 3, vol. XI.
- FINNEY, I. M. T.: Congenital Idiopathic Dilatation of the Colon (Hirschsprung's Disease). Surg., Gynec & Obst. 6: 624-643, June 1908.
- GEDDA: Studio dei Gemelli, pag. 663 - 1951 - Orizzonte Medico.
- GRIMSON, K. S. VANDERGRIFT, H. N., and DRATZ, H. M.: Management and Prognosis of Megacolon (Hirschsprung's Disease). Am. J. Dis. Child. 68: 102-115, August. 1944.
- HIATT, R. B.: Pathologic Physiology of Congenital Megacolon Ann. Surg. 133: 313-320, March. 1951.
- HIATT, R. B.: The Surgical Treatment of Congenital Megacolon Ann. Surg. 133: 321-329, March. 1951.
- HIRSCHSPRUNG: Stuhlragheit Neugeborener in Folge von Dilatation und Hypertrophie des Colons. Jahrb. f. Kinderh. 27: 1-7, 1887.
- HURST, A. F.: Anal Achalasia and Megacolon (Hirschsprung's Disease; Idiopathic Dilatation of Colon). Guy's Hosp. Rep. 84: 317-350, July 1934.
- KEEFER G. P., MOKROHISKY J. F.: Congenital megacolon in Radiology Agosto 1954, No. 2, vol. 63.
- KLEIN RUSSEL, SCARBOROUGH R.: Hirschsprung's Disease in the Newborn in The American journal of surgery New York, luglio 1954, No. 1, vol. 68.
- KUNTZ, A.: The Autonomic Nervous System. Philadelphia. Lea. & Febiger, 3d ed., 1945.
- LEE, C. M. Jr., BEBB, K. C. and BROWN, J. R.: The Selective Management of Megacolon in Infants and Children Surg., Gynec. & Obst. 91: 281-295, September 1950.
- LEE, C. M. Jr. and BEBB, K. C.: The Pathogenesis and Clinical Management of Megacolon with Emphasis on the Fallacy of the Term "Idiopathic". Surgery 30: 1026-1048, December 1951.
- MITCHELL, G. A. G.: The Innervation of the Distal Colon. Edinburgh M. J. 42: 11-20, January 1935.
- PERROT, A. and DANON, L.: Obstruction intestinale de cause rare, chez un nourrisson. Ann. d'anat. path. 12: 157-165, February 1935.
- POPPER, J.: Congenital megacolon (Hirschsprung's disease) with a report of a case in twins. New York, U. J 112, 1036 (1920).
- RITTER, J. A., HAWTHORNE, H. R., and METZGER, H. N.: Congenital Megacolon: Report of Three Cases of "Obstructive" Type Treated by Resection of Dilated Segment in Contrast to Resection of Distal Narrowed Segment Pediatrics 5: 791-798, May 1950.
- ROBERTSON, H. E., and KERNOHAS, J. W.: The Myenteric Plexus in Congenital Megacolon Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 13: 123-125, Feb. 23, 1938.
- ROSIN, J. D. BARGEN, J. A., and WAUGH, J. M.: Congenital Megacolon of a Man 54 Years of Age: Report of Case. Proc. Staff. Meet., Mayo Clin. 25: 710-715, Dec. 20, 1950.
- SCHINZ H. R.: Trattato di Roentgendiagnostica, vol. VIII 3424 e segg. 1954, Abruzzini.
- STATE, D.: Surgical Treatment for Idiopathic Congenital Megacolon (Hirschsprung's Disease). Surg. Gynec & Obst. 95: 201-212, August 1952.
- STATE, D.: Physiological operation for idiopathic congenital megacolon in The journal of the american medical association Chicago Maggio 1952, N. 4, vol. 149.
- SWENSON, O. and BILL, A. H. Jr.: Resection of Rectum and Rectosigmoid with Preservation of Sphincter for Benign Spastic Lesions Producing Megacolon experimental Study. Surgery 24: 212-220, August 1948.
- SWENSON, O., NEUHAUSER, E. B. D. and PICKETT, R. K.: New Concepts of the Etiology, Diagnosis and Treatment of Congenital Megacolon (Hirschsprung's Disease). Pediatrics 4: 201-209, August 1949.
- SWENSON, O., RHEINLANDER, H. F. and DIAMOND, I.: Hirschsprung's Disease: New Concept of Etiology Operative Results in Thirty-four Patients. New England J. Med. 241: 551-556, Oct. 13, 1949.
- SWENSON, O.: New Surgical Treatment for Hirschsprung's Disease. Surgery 28: 371-383, August 1950.

- SWENSON, O.: Congenital Megacolon (Hirschsprung's Disease); Follow-up on Eighty-two Patients Treated Surgically. *Pediatrics* 8: 542-546, October 1951.
- SWENSON ORVAR: Modern treatment of Hirschsprung's disease in *The journal of the american medical association* Chicago 1954 febbraio, No. 8, vol. 154.
- TELFORD, E. and STAFFORD, J. S. B.: The Autonomic Nerve Supply of the Distal Colon. *Brit M. J.* 1: 572-574 March 31, 1934.
- TIFFIN, H. E., CHANDLER, L. R. and FABER, H. K.: Localized Absence of the Ganglion Cells of the Myenteric Plexus in Congenital Megacolon *Am. J. Dis. Child.* 59: 1071-1082 May 1940.
- TITTEL, K.: Ueber eine angeborene Missbildung des Dickdarmes. *Wiene Klin. Wchnschr* 14: 903-907, 1901.
- TOURAINE: L'hérédité en médecine pag. 615, 1955 Parigi Masson.
- WADE, R. B. and ROYLE, N. D.: The Operative Treatment of Hirschsprung's Disease. *M. J. Australia* 1: 137-141, Jan 29, 1927.
- WHITEHOUSE, F., BARGEN, J. A. and DIXON, C. F.: Congenital Megacolon: Favorable End Results of Treatment by Resection. *Gastroenterology* 1: 922-937 October 1943.
- WHITEHOUSE, F. R. and KERNOHAN, J. W.: Myenteric Plexus in Congenital Megacolon. Study of Eleven Cases. *Arch. Int. Med.* 82: 75-111, July 1948.
- YNTEMA, C. L. and HAMMOND, W. S.: The Development of the Autonomic Nervous System. *Biological Reviews of the Combridge Philosophical Society* 22: 344-359, October 1947.
- ZUELZER, W. W. and WILSON, J. L.: Functional Intestinal Obstruction on a Congenital Neurogenic Basis in Infancy *Am. J. Dis. Child* 75: 40-64, January 1948.

Résumé

Nous avons observé une couple de jumeaux monozygotiques, masculins, âgés de 8 ans. Tous les deux ont été trouvés atteints d'une déformation mégacolonique du rectum-sigma. Cette altération, radiologiquement vérifiée, explique la congénitale constipation que ces jumeaux ont souffert avec obstination.

L'extension au rectum de l'altération mégacolonique et l'absence dans notre observation d'un segment rétréci, d'un gros abdomen et d'une compromission nette de l'accroissement, nous ont forcés à croire que dans ce cas on devait poser le diagnostic de « mégacolon idiopathique », malgré la constipation remontant à la naissance.

La mère aussi de ces jumeaux est constipée et présente à la radiographie un doligomégacolon, et la grand'mère maternelle est constipée aussi. Cettes raisons nous ont convaincu qu'il est légitime d'invoquer un mécanisme héréditaire dans la genèse de la maladie de ces jumeaux.

Summary

A couple of male monozygotic twins, aging 8 years, has been observed. In both of the twins a megacolic deformity of the rectum-sigma has been found. Such a radiologically verified alteration may explain the congenital constipation that has unceasingly tormented both twins.

For the extension to the rectum of the megacolic alteration and the absence in our observation of a narrowed segment, of a big abdomen and a neatly compromised growth, we have been induced to think that in our case the diagnosis should have been that of « idiopathic megacolon », although the constipation occurred from the birth.

Since the mother of our twins is constipated and shows a dolichomégacolon under radiographic examination, and since their motherly grand-mother is constipated, we have been induced to think of an hereditary mechanism in the genesis of the disease of these twins.

Zusammenfassung

Wir beobachteten ein männliches EZ-Paar im Alter von 8 Jahren. Beide wiesen ein Megakolon des Rectum-Sigmoids auf. Die röntgenologisch festgestellte Anomalie kann die kongenitale Obstipation beider Zwillinge erklären.

Die Ausdehnung des Megakolon, das Fehlen eines verengten Segmentes und eines stark aufgetriebenen Abdomens sowie das Fehlen einer Wachstumsstörung lassen im vorliegenden Falle die Diagnose « idiopathisches Megakolon » gerechtfertigt erscheinen, obwohl die Obstipation gleich nach der Geburt auftrat.

Alle anderen Erwägungen, die für die Diagnose eines « idiopathischen Megakolons » sprechen, werden bei der Besprechung der klinischen Befunde diskutiert.

Auch die Zwillingmutter leidet an Obstipation und weist röntgenologisch ein Dolichomégacolon auf. Die Grossmutter mütterlicherseits leidet ebenfalls an Obstipation. Wir halten es daher für berechtigt, eine erbliche Ursache für die Krankheit der Zwillinge anzunehmen.

INDICE ALFABETICO
DEGLI AUTORI

- Abdala, 254, 299.
 Abe, 123, 137.
 Abramjan, 340, 349.
 Adelsberger, 160.
 Adlersberg, 338.
 Allan, 173.
 Albarran, 341, 342, 349.
 Alexander B., 394.
 Alexander J., 159.
 Alexander M. L., 442.
 Allen G., 238, 244, 313, 339.
 Allen W. E., 296.
 Allison, 465, 469.
 Alström, 309.
 Althoff, 482.
 Alves Martins, 469.
 Alzheimer, 332, 333.
 Andô, 122, 137.
 André, 341, 349.
 Andres, 170.
 Anedda, 299.
 Anma, 137.
 Annovazzi, 296.
 Anokhine, 359.
 Apert, 196, 197.
 Armstrong, 211, 212, 218.
 Arnaud, 299.
 Arrigoni, 340, 341, 349.
 Aruga, 126, 137, 172.
 Asami, 125, 126, 137.
 Aschner B. M., 330, 338, 341.
 Aschner P. W., 341, 349.
 Ash, 172, 174.
 Ask Upmark, 480, 482.
 Astier, 253, 299.
 Audier, 299.
 Aussannaire, 374.
 Avery, 296.
 Axelrod, 213, 218.
 Babajantz, 299.
 Babinski, 352.
 Bagdasar, 299.
 Bailey, 116, 123.
 Bain, 209.
 Baker, 176, 186.
 Balli, 296.
 Bamber, 220, 227.
 Bampton, 394.
 Bar, 251, 252, 296.
 Bardet, 371, 398, 466.
 Bargaen, 482, 483.
 Bartle, 482.
 Baruch, 296.
 Bassoe, 296.
 Bateson, 177.
 Bauer J., 338.
 Bauer K. H., 292, 383, 394, 430, 431.
 Bauman, 296.
 Bäumlér, 172.
 Baur, 115, 123.
 Bauwens, 259, 288, 289, 293, 296.
 Beadle, 217, 218.
 Bean, 210, 218.
 Beans, 170.
 Bearn, 209, 218.
 Beaumont, 394.
 Bebb, 482.
 Bechir, 374.
 Becker, 409.
 Beer, 340, 341, 349.
 Beermann, 430, 436, 437, 438, 439, 444, 447, 448, 449.
 Bell, 173, 382, 383, 385, 394, 399, 411.
 Beraud, 482.
 Bergmann, 399.
 Bernard J., 251, 256, 298.
 Bernard J., 394.
 Bernheim, 176, 186.
 Bernstein, 155, 158.
 Berrie, 429, 439.
 Bertolotti, 250, 252, 296, 298.
 Bessman, 212.
 Beyrinck, 116.
 Biancalana, 296.
 Bickel, 211, 218.
 Bickers, 173.
 Biedl, 371, 398, 466.
 Bielschowsky, 398.
 Biggs, 378, 379, 381.
 Bigler, 410, 411.
 Bill, 482.
 Billet, 296.
 Billiard-Duchesne, 340, 349.
 Bing, 480.
 Birch, 383, 387, 394.
 Bird, 159.
 Bizarro, 256, 296.
 Bleuler, 404.
 Bloch F., 296.
 Bloch H. H., 296.
 Blumel, 428, 449.
 Boas, 338.
 Bocchi, 255, 296.
 Bédian, 482.
 Böhm, 296.
 Bollag, 166, 168.
 Bondy, 339.
 Bonnevie, 241.
 Bonola, 296.
 Bök, 292, 300, 400, 412.
 Borek, 211, 218.
 Bortz, 338.
 Boscott, 211, 218.
 Boule, 423.
 Boveri, 170.
 Boyd, 152, 159.
 Boyden, 159.
 Braceland, 338.
 Brailsford, 296.
 Brecher, 211, 218.
 Brenk, 410.
 Briles, 157, 159.
 Brindeau, 296.
 Brinkhous, 384, 394.
 Briquel, 296.
 Brncic, 428, 429, 437, 442, 449.
 Brocher, 300.
 Broders, 341.
 Brodie, 213, 218.
 Brooks, 296.
 Brown J. R., 482.
 Brown S., 399, 411.
 Brückner, 417.
 Brues, 171.
 Brugger, 407.
 Brumpt, 465, 469.
 Bryn, 166, 168.
 Bubl, 218.
 Buchman, 300.
 Bucy, 296.
 Budar, 105.

- Budde, 292.
 Buerger, 341, 349.
 Buffé, 299.
 Bumbacescu, 300.
 Burckhardt, 340, 349.
 Burgess, 463.
 Burla, 428, 429, 433, 434, 435, 437, 438, 439, 445, 449, 450.
 Burnard, 482.
 Burnham, 159.
 Busch, 296.
 Buttersack, 480.
 Butts, 218.
 Byers, 338.

 Caen, 394.
 Caffey, 363, 364, 367, 368, 369, 370, 371, 374.
 Callan, 433, 451.
 Callender, 154, 159.
 Cameron, 482.
 Canigiani, 296.
 Cappell, 149, 159.
 Caputto, 215, 218.
 Cardini, 215, 218.
 Carmena, 188, 190.
 Carmichael, 399.
 Carol, 172.
 Carrol, 190.
 Carson, 428, 429, 432, 436, 438, 439, 443, 444, 445, 449, 451.
 Carter, 482.
 Cartwright, 210, 218.
 Caruana, 364, 367, 374.
 Casa, 472.
 Casper, 341, 349.
 Cassone, 296.
 Cavalcanti, 428, 435, 444, 445, 448, 449.
 Cave, 296.
 Cehak, 358.
 Cernès, 292, 298.
 Challiol, 296.
 Chalnot, 296.
 Chamberlain, 262, 271, 284.
 Chandler, 211, 218, 483.
 Chauvirè, 299.
 Chaves, 338.
 Chelius, 163, 168.
 Cherrill, 237, 238, 239, 245.
 Chesley, 226, 227.
 Chwalla, 340, 349.
 Clado, 340, 341, 349.
 Clark C. T., 213, 218.
 Clark L. C., 209, 218.
 Clark P. J., 236, 245.
 Clarke, 296.
 Clayton, 442.
 Clemmesen, 255, 296.
 Closs, 211, 218.

 Clouston, 365, 374.
 Cockayne, 403.
 Codounis, 209, 218.
 Cohen, 160.
 Coleman, 433, 449.
 Comby, 296.
 Cenklin, 123.
 Connor, 189.
 Conrad, 308, 309.
 Constable, 255, 299.
 Cook, 459.
 Coombs, 159.
 Cooper, 212, 213.
 Cope, 419.
 Cori, 207, 208, 209, 218.
 Correns, 101, 113, 115, 116, 170.
 Costa, 296.
 Cox, 166, 168.
 Crabtree, 340, 349.
 Cresseri, 338, 340, 341, 349.
 Creutzfeldt, 332, 333.
 Crocellà, 296.
 Crouzon, 196, 197, 296, 409.
 Cruveillier, 196.
 Cuboni, 101.
 Cummins, 178, 186, 237, 238, 241, 245.
 Curschmann, 400.
 Curtis, 190.
 Curtius, 292.
 Cushing, 298.
 Cusworth, 215, 218.
 Cuvillier, 469.

 da Costa, 172, 173, 174.
 da Cunha, 428, 429, 433, 434, 435, 437, 438, 439, 441, 445, 449, 450.
 Dahlberg, 457, 458, 460, 464, 469.
 Dalgliesh, 213, 218.
 Dalla Valle, 472, 473, 480, 482.
 D'Alonzo, 338.
 Dalton, 377.
 Damm, 210, 218.
 Dann, 211, 218.
 Danon, 482.
 Darling, 208, 218.
 Darlington, 433.
 Darwin, 101, 123, 171, 416, 417, 419, 423.
 Davenport, 163, 168, 382, 383, 385, 394.
 David, 338.
 Davidsohn, 160.
 Davies, 353.
 Dawidenkow, 399, 411.
 De Beaujeu, 296.
 De Blecourt, 186.
 Debrè, 363, 364, 365, 367, 369, 370, 371, 372, 374.
 Degenhardt, 294, 300.

 De Giovanni, 358.
 Dehlinger, 300.
 Deker Taylor, 160.
 Delfosse, 296.
 Dell'Adami, 341, 342, 344, 346, 349.
 Dellepiane, 253, 296.
 De Lucchi, 251, 257, 259, 292, 296.
 Demeler, 253, 254, 260, 291, 296.
 Dent, 215, 218.
 Derieux, 176, 186.
 De Santis, 300.
 Destern, 482.
 de Vilmorin, 114.
 de Vries, 101, 113, 116.
 De Witt Pearl, 339.
 Diamond, 482.
 Diamond-Berger, 296.
 Dick, 190.
 Diehl, 313, 314, 315, 316, 318.
 Dieker, 257, 260, 289, 297.
 Digby, 176, 186.
 Di Maio, 340, 349.
 Ditto, 124.
 Divry, 296.
 Dixon, 483.
 Dobzhansky, 425, 427, 428, 430, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 445, 447, 449, 451, 452, 464.
 Dock, 338.
 Dodd, 158.
 Dodds, 360.
 Dratz, 482.
 Drehmann, 292.
 Dreyfus, 296, 428, 436, 448, 449.
 Dubinin, 428, 429, 437, 438, 450.
 Dubreuil-Chambardel, 296.
 Duclos, 296.
 Ducroquet, 296.
 Dukes, 321, 328.
 Dumitriu, 299.
 Dundon, 296.
 Dunn L. C., 158, 159.
 Dunn H. G., 292, 300.
 Dutrey, 313, 314.
 Du Zoit, 296.

 Ebermaier, 296.
 Eder, 209, 218.
 Egger, 340, 341, 349.
 Eisenbud, 296.
 Elaut, 482.
 Ellis, 363, 364, 365, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374.
 Elowson, 296.
 Embden, 213, 218, 297.
 Enderle, 300.
 Engel, 429, 450.
 Engelmann, 292.

- Epling, 425, 427, 435, 439, 443, 447, 448, 450.
 Erskine, 251, 297.
 Esau, 297.
 Escher, 406.
 Essen-Möller, 236, 241, 245, 338.
 Etzel, 482.
 Eulemburg, 292.
 Evans, 170.
 Evered, 213, 218.
- Faber, 292, 483.
 Faggiana, 297.
 Fairweather, 480.
 Falek, 330, 338.
 Falls, 171, 173.
 Falta, 213, 218.
 Fanconi, 173, 407.
 Fawcett, 482.
 Federley, 398.
 Feil, 249, 250, 251, 260, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 297.
 Feingold, 339.
 Feller, 297, 300.
 Fèvre, 482.
 Fiala, 425, 432, 435, 439, 442, 448, 450, 451.
 Finch, 209.
 Finney, 482.
 Fischer E., 163, 168, 171, 358.
 Fischer H., 297.
 Fisher, 149, 158, 159, 236, 245, 416, 418, 419, 423, 434, 466.
 Fleischer, 401.
 Fleischhacker, 163, 168.
 Fleming, 338.
 Flynn, 215, 216, 218.
 Foggie, 297.
 Folling, 210, 211, 218, 311, 312.
 Fonio, 382.
 Fontana, 341, 349.
 Ford E. B., 419, 434.
 Ford N., 176, 186.
 Ford Walker, 176, 237, 238.
 Forsmann, 150, 173.
 Fortina, 258, 297.
 Fossati, 297.
 Fox, 209, 218.
 Fraccaro, 257, 412.
 Franceschetti, 404, 409.
 François, 376, 383, 394.
 Franksson, 340, 341, 349.
 Franquet, 297.
 Fraser, 291, 300, 360, 364, 367, 370, 371, 373, 374.
 Fraser Roberts, 172, 174, 403, 411, 467.
 Frawley, 298.
 Freire-Maia, 428, 429, 443, 450.
 Fremming, 300.
- Frets, 166, 168.
 Frey, 411.
 Frézal, 363, 374.
 Friedman, 338.
 Friedreich, 376, 397, 399, 400, 401, 403, 410.
 Frischeisen-Köhler, 358.
 Frizzi, 432, 450.
 Fuchs, 341, 349.
 Fujii, 122, 123, 124, 137.
 Fukushima, 131, 133, 134, 137.
 Furst, 297.
 Furuhashi, 158, 159.
- Gaennslen, 480.
 Galileo, 101.
 Gallagher, 371, 374.
 Galletto, 340, 350.
 Galton, 235, 238, 241.
 Gammes, 211, 218.
 Gangloff, 190.
 Garcin, 300.
 Gardner, 321, 322, 323, 325, 328.
 Garrod, 206, 218.
 Gatto, 363, 364, 370, 371, 374.
 Gaulejac, 297.
 Gavan, 160.
 Gedda, 113, 136, 176, 186, 241, 245, 249, 258, 352, 474, 482.
 Gehrmann, 338.
 Geipel, 241, 242, 245.
 Geitler, 433, 450.
 Geyer, 351, 352, 357, 358.
 Ghormley, 299.
 Gianferrari, 338, 340, 341, 349.
 Giannelli, 297.
 Gibbel, 160.
 Gibbs E. L., 306, 307, 309.
 Gibbs F. A., 306, 307, 309.
 Gibrat, 463.
 Gibson, 208, 209, 215, 218.
 Gienapp, 258, 260, 297.
 Gieseler, 423.
 Gilmore, 188, 190.
 Gilmour, 297.
 Giordano, 257.
 Giraud, 254, 297.
 Gitlin, 210.
 Giuntini, 297.
 Gladstone, 297.
 Glanzmann, 379.
 Gluecksohn-Waelsch, 159, 226, 227.
 Gmelin, 299.
 Goebbel, 117.
 Goldberg, 215, 218.
 Goldstein, 394.
 Gonda, 297.
 Gonzales Ulloa, 297.
 Gordon, 160.
 Gosset, 376.
- Gött, 352.
 Gottschick, 353.
 Graham, 384, 394.
 Grain, 480.
 Grandineau, 341, 349.
 Grasso, 297.
 Gray, 362.
 Graydon, 160.
 Grebe, 291, 292, 300.
 Green, 382, 385.
 Greenberg, 297.
 Gregory, 190.
 Greig, 297.
 Griffen, 428, 429, 448, 450, 451.
 Grismom, 482.
 Groleau, 296.
 Gruber, 300.
 Gruhle, 338.
 Grumbach, 369, 374.
 Grüneberg, 220, 226, 227.
 Grunthal, 338.
 Grünwald, 297.
 Gubler, 210, 218.
 Guerin, 251, 297.
 Guillain, 297.
 Guiroy, 297.
 Gunder, 394.
 Gurlt, 341, 349.
 Gusinde, 423.
 Guyon, 340, 349.
- Habib, 482.
 Hadley H. G., 297.
 Hadley L. A., 297.
 Hadorn, 220, 227.
 Haebel, 297.
 Haffner, 292, 300.
 Hagiwara, 135, 137.
 Hainey, 211.
 Halbertsma, 172, 174.
 Haldane, 171, 382, 383, 384, 385, 394, 427, 434, 439, 460, 466, 468.
 Hamblen, 176, 186.
 Hammer, 292, 300.
 Hammond, 483.
 Handy, 309.
 Hanfmann, 338.
 Hangarter, 257, 260, 289, 297.
 Hanhart, 173, 353, 358, 397, 398, 400, 401, 402, 403, 404, 406, 407, 409, 411, 412.
 Hansen, 400.
 Hardy, 438, 439, 440, 455, 456, 457, 460, 466, 467, 468.
 Harris, 206, 207, 218.
 Harrison, 208, 209.
 Hart, 377.
 Harvald, 303, 307, 309.
 Hasimoto, 127, 137.

- Haurowitz, 159.
 Hausrate, 376.
 Hawthorne, 482.
 Heberer, 423.
 Heidecker, 297.
 Hellner, 297.
 Hepp, 472.
 Herringham, 173.
 Herrmann, 293, 294, 300.
 Hervey, 190.
 Hess, 351.
 Hess Thaysen, 297.
 Heuts, 441, 450.
 Hiatt, 472, 473, 482.
 Hibbs, 176, 186, 190.
 Higure, 121, 128.
 Hindse-Nielsen, 291.
 Hirs, 211, 218.
 Hirschner, 480.
 Hirschsprung, 472, 473, 480, 481, 482.
 Hodges, 210, 218.
 Hoffa, 292.
 Hoffmann, 116.
 Hogben, 374.
 Holmberg, 210, 218.
 Holt, 238, 241, 244, 245.
 Holzel, 215, 218.
 Homburger, 352.
 Hoogvliet, 377, 382, 383, 385, 389, 390, 391, 393, 394.
 Horlein, 209.
 Horner, 250.
 Horwitz, 299.
 Howell, 378, 380.
 Hsu, 170, 428, 431, 437, 439, 444, 448, 450.
 Huber, 440.
 Hübscher, 399.
 Hudson, 297.
 Huendler, 435, 451.
 Huguet, 254, 297.
 Hunt, 341, 349.
 Huntington, 409.
 Hurler, 371.
 Hurst, 163, 168, 482.
 Hussey, 395.
 Hyman, 160.

 Iannaccone, 249, 258.
 Ikeno, 121, 123, 137.
 Illingworth, 208, 218.
 Iltis, 111, 112.
 Imai, 135, 137.
 Inamura, 131, 137.
 Ingalls, 291, 294, 300.
 Ingelrans, 297.
 Irger, 340, 349.
 Irwin, 159, 160.
 Ishihara, 381, 382.
 Ishiwata, 121, 137.
 Iso, 137.
 Israelki, 374.
 Israels, 394.
 Israer, 292.
 Itô, 122, 126, 132, 133, 135, 137.
 Iura, 132.
 Ives, 428, 436, 450.

 Jabinet, 298.
 Jacob H., 338.
 Jacob S. M., 466.
 Jacobsen, 173.
 Jacquet, 296.
 Jaeger, 172, 382, 388, 391, 394.
 Jakob, 332, 333.
 Jalavisto, 333, 336, 338.
 Jammet, 374.
 Jarcho, 256, 297.
 Jecklin, 410.
 Jeghers, 321, 328.
 Jervis, 209, 210, 211, 212, 218, 311, 312, 407, 412.
 Johnson, 211.
 Jolly, 304, 308, 309.
 Josephson, 292, 300.
 Jung, 351.
 Jungblut, 168.
 Junghanns, 299.
 Just, 359, 403, 412.

 Kajiura, 135.
 Kakizaki, 133.
 Kalin, 403.
 Kallius, 253, 298.
 Kallmann, 237, 245, 313, 314, 330, 338.
 Kaplan, 339.
 Karn, 245.
 Karowe, 155, 160.
 Katsch, 214, 218.
 Katz, 328.
 Katzin, 159.
 Keefer, 482.
 Keith, 300.
 Keizer, 363, 364, 374.
 Kemp, 170.
 Kernmauer, 294, 300.
 Kernohan, 482, 483.
 Khan, 173.
 Kidd, 340, 349.
 Kiese, 208, 218.
 Kihara, 137.
 Kikkawa, 428, 450.
 Kikuchi, 135.
 King, 170, 429, 450.
 Kirsch, 298.
 Kladetzky, 294, 300.
 Klein, 292, 300, 409, 411, 482.
 Klippel, 249, 250, 251, 260, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 298.
 Klotz, 298.
 Kluckhohn, 464.
 Klug, 383.
 Kobari, 126.
 Koch, 159.
 Kodama, 132, 137.
 Kogerer, 425, 432, 435, 439, 448, 451.
 Keidzumi, 123, 137.
 Koller, 170, 384, 394, 395.
 Komai, 124, 137.
 Komrower, 215, 218.
 Kon, 298.
 Kooy, 172.
 Kopits, 298.
 Koske, 427, 428, 430, 431, 436, 437, 439, 440, 443, 447, 450, 451.
 Kotake, 211, 218.
 Krackiewicz, 432, 450.
 Kranz, 351.
 Kratkova, 295, 298.
 Kraus, 358, 359.
 Kretschmer E., 339.
 Kretschmer H., 342, 349.
 Kroh, 358.
 Krusi, 395.
 Kühne, 291.
 Kuriyama, 131, 132, 137.
 Künsch, 313, 314.
 Kuntz, 482.
 Kunze-Muehl, 425, 426, 427, 428, 430, 431, 432, 433, 434, 436, 437, 438, 439, 440, 444, 445, 446, 447, 450, 451.
 Kuriyama, 11, 132, 137.
 Kürzlich, 173.
 Küster, 340, 341, 349, 350.
 Kuwada, 122, 137.

 La Cour, 170.
 Laignel-Lavastine, 298.
 Lambin, 380.
 Lamy, 363, 365, 367, 369, 370, 371, 372, 374.
 Lance, 298.
 Landivar, 298.
 Landsteiner, 150, 153, 154, 155, 159.
 Landzert, 262.
 Langelueddeke, 359.
 Lantuéjoul, 292, 298.
 Lanyar, 214, 218.
 Laroche, 298.
 Larrieu, 395.
 Larson, 311.
 Lascano, 298.
 Lasio, 341, 342, 346, 349.
 Latto, 298.

- Laurà, 298.
 Laurell, 210, 218.
 Laurence, 371, 466.
 Lavelle, 257, 298.
 Lawler, 160.
 Lawrence, 176, 186, 203.
 Leaf, 213, 214, 218.
 Leakey M. D., 423.
 Leakey L. S. B., 423.
 Lebleu, 297.
 Lebouchard, 292, 298.
 Lecoanet, 296.
 Lecomte, 296.
 Ledergerber, 340, 349.
 Lee, 482.
 Leeper, 212, 218.
 Leers, 412.
 Le Fehre, 341, 350.
 Le Grand-Lambling, 299.
 Lehmann, 163.
 Lehtovaara, 242, 245.
 Leites, 338.
 Lejeune, 192.
 Leloir, 215, 218.
 Lemmerz, 298.
 Lenk, 298.
 Lennox, 303, 304, 305, 309.
 Lenz, 168, 171, 400.
 Leonardo, 101.
 Leone, 298.
 Leoni Iparraguirre, 298.
 Lereboullet, 251, 257, 298.
 Lermoyez, 253, 299.
 Lerner, 211, 218, 339.
 Leuchtenberger, 321, 328.
 Levene, 439, 440, 441, 450.
 Levin, 256, 297.
 Levine, 153, 159, 160, 211, 218.
 Lévi-Strauss, 461, 469.
 Levitan, 438, 439, 440, 443, 451.
 Lewis, 211, 218.
 L'Héritier, 456, 461, 469.
 Lichtenstein, 406.
 Lieb, 214.
 Liege, 296.
 Lifchitz, 296.
 Lindgren, 339.
 Liu, 431, 437, 439, 450.
 Livi, 460, 469.
 Lockhart-Mummery, 321, 328.
 Long, 188, 190.
 Lossen, 383.
 Lovati, 340, 341, 349.
 Lower, 341, 349.
 Löwy, 171.
 Lucca, 298.
 Ludwig, 416, 417, 423.
 Luftman, 298.
 Lundborg, 397, 412.
 Lupo, 300.
 Lüth, 358.
 Lux, 399, 412.
 Lysenko, 468.
 Macé, 296.
 Machell, 480.
 Mackay, 341, 350.
 Mackenzie, 298.
 Madlener, 382, 383, 385, 387, 395.
 Maget, 459.
 Mahoney, 210, 218.
 Mainx, 425, 426, 427, 428, 430, 431, 432, 435, 436, 437, 438, 440, 447, 448, 451.
 Maitland, 341, 349.
 Majanc, 349.
 Malamud, 339.
 Malécot, 456, 460, 467, 469.
 Malpas, 292, 300.
 Maltarello, 472.
 Manciaux, 374.
 Marchand, 304, 309.
 Marfan, 368.
 Marples, 211, 218.
 Marquardt, 292, 300.
 Marrack, 159.
 Martin, 173, 298.
 Martischnig, 258, 260, 298.
 Masai, 218.
 Masera, 258, 297.
 Mason, 211.
 Matson, 157, 159.
 Matsui, 121, 128.
 Matsumara, 134, 137.
 Matsuo, 128, 131, 137.
 Mattiolo, 298.
 Mau, 253, 298.
 Maynard Smith J., 442, 443, 451.
 Maynard Smith S., 236, 245, 442, 443, 451.
 McArthur, 176, 186.
 McCarthy, 432, 451.
 McClung, 170.
 McGee, 160.
 McGibbon, 159.
 McGregor, 374.
 McIntosh, 363, 364, 367, 371, 374.
 McKee, 209.
 McKenzie, 463.
 McKusick, 328.
 McLendon, 384, 394.
 Medulla, 364, 372, 374.
 Meggendorfer, 339.
 Meisenbach, 298.
 Melly, 341, 349.
 Mendel, 1, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 120, 122, 123, 124, 129, 136, 137, 170, 235, 399, 421, 454, 455.
 Merio, 298.
 Merskey, 395.
 Merzbacher, 173, 174.
 Metrakos, 364, 367, 370, 371, 373, 374.
 Metz, 214.
 Metzger, 168, 482.
 Meyer A. W., 298.
 Meyer G., 101.
 Meyknecht, 102.
 Michelson, 349.
 Midlo, 178, 186, 237, 238, 241.
 Miget, 298.
 Milankovitch, 417.
 Miller, 428, 443, 451.
 Minami, 123, 137.
 Minkowski, 370, 374.
 Minot, 297.
 Minouchi, 170.
 Miranda, 298.
 Mitchell, 298, 482.
 Mitoma, 212, 218.
 Mitschrich, 314.
 Miyayama, 125, 137.
 Miyazawa, 122, 134, 137.
 Mizuno, 127, 137.
 Mizushima, 134, 137.
 Mohr, 173, 210, 218, 220, 292, 409.
 Mokrohsy, 482.
 Mollaret, 297.
 Monakow, 397.
 Moon, 371, 466.
 Moore, 211, 218.
 Morelli, 480.
 Moreschi, 159.
 Morhead, 435, 444, 446, 447, 451.
 Morgan, 101, 123, 137, 158, 170, 454.
 Morganti, 340, 341, 349.
 Mori, 211, 218.
 Morin, 300.
 Morinaga, 125, 129, 130, 131, 134, 137.
 Moroboshi, 127.
 Morquio, 370, 371.
 Morrison, 160.
 Mesberg, 298.
 Moss, 211, 218.
 Mouchet, 298.
 Mougin, 298.
 Mourant, 156, 158, 159, 160.
 Müller, 202, 339, 404, 412.
 Munoyerro, 298.
 Munro, 210, 218.
 Munsey, 209.
 Murakami, 383, 391, 392, 395.
 Naegeli, 113, 116, 170, 397.
 Nagai, 123, 137.
 Nagao, 131, 137.

- Nagasawa, 135.
 Nagel, 377, 382.
 Nakazato, 127, 137.
 Navashin, 170.
 Neill, 340, 349.
 Neimann, 364, 370, 374.
 Neimann-Sorensen, 152, 159.
 Nery, 298.
 Neuberg, 213, 214, 218.
 Neubert, 442, 450.
 Neuhauser, 300, 473, 480, 482.
 Newman, 202, 238, 245.
 Nicholson, 300.
 Nicolich G. sen., 340, 349.
 Nicolich G. jr., 340, 341, 342, 349.
 Nielsen, 254, 298.
 Nies, 395.
 Nijhoff, 186.
 Nilsonne, 298.
 Nilsson, 117.
 Nishimura, 132, 137.
 Nishiyama, 133, 137.
 Nitze, 341, 349, 350.
 Nixon, 235.
 Nja, 173.
 Noble, 298.
 Noguti, 130.
 Nohara, 121, 123, 137.
 Noica, 299.
 Nolting, 297.
 Novitsky, 428, 429, 444, 445, 447.
 Nuttall, 160.
 Nuvoli, 299.

 Odén, 299.
 Oeconomos, 300.
 Oguma, 124, 170.
 Ohira, 137.
 Oka, 123, 137.
 Okake, 395.
 Oldfield, 321, 328.
 Olmo, 207.
 Oppenheimer, 299, 300.
 Osbourn, 361.
 Osler, 380, 409.
 Ostertag, 359.
 Ostrum, 297.
 O'Sullivan, 480, 482.
 Ota, 170.
 Ottensooser, 160.
 Overton, 299.
 Owen, 152, 160.

 Pack, 341, 350.
 Page, 299.
 Paladini, 211, 215, 218.
 Panà, 341, 350.
 Paolone, 255, 299.
 Parets, 338.

 Park, 190.
 Parrot, 367, 371.
 Partsch, 299.
 Pasqualin, 160.
 Patterson, 428, 448, 451.
 Pauli, 176, 186.
 Pavan, 428, 444, 445, 447, 451.
 Pavlovsky, 395, 440, 441, 450, 451.
 Pearl, 339.
 Pelizaeus, 173, 174.
 Pellerin, 482.
 Penck, 417.
 Penrose, 236, 238, 244, 245, 292, 301.
 Perez, 254, 299.
 Perret, 297.
 Perrier, 289, 299.
 Perrot, 299, 482.
 Peter, 299.
 Petit, 472.
 Petran, 299.
 Petrignani, 296.
 Perussia, 299.
 Pfaundler, 358.
 Philip, 427, 431, 439, 451.
 Philpott, 215, 218.
 Pick, 332, 333.
 Pickett, 482.
 Piersol, 482.
 Piquet, 297.
 Pittioni, 423.
 Planansky, 313, 339.
 Platareanu, 299.
 Plenk, 323, 328.
 Pöllot, 172.
 Pommé, 299.
 Popper, 480, 482.
 Pott, 288.
 Pottenger, 339.
 Potter, 160.
 Pousson, 340, 341, 350.
 Priestley, 341, 350.
 Pritchard, 299.
 Pugh, 299.
 Punnett, 123.
 Putschar, 288.
 Pyrkosch, 338.
 Pytel, 253, 299.

 Queal, 450.
 Quick, 377, 378, 380, 381, 395.

 Race, 154, 157, 159, 160, 236, 238.
 Raffael, 160.
 Ragaglini, 292, 301.
 Rapport, 190.
 Rashevsky, 463.
 Rath, 382, 383, 387, 391, 395.
 Rautureau, 299.
 Rayleigh, 377.

 Raymond, 299.
 Rayner, 292, 300.
 Rebierre, 299.
 Rechtman, 299.
 Reed, 404, 412.
 Reif, 299.
 Reisner, 313, 314, 339.
 Rendel, 160, 427, 439, 451.
 Rentfro, 296.
 Rheinlander, 482.
 Rich, 339.
 Richards, 321, 325, 328.
 Richmond, 209.
 Richter H., 427, 435, 451.
 Richter O., 115.
 Riddell, 377, 383, 386, 387, 388, 389, 391, 393, 395.
 Riemer, 339.
 Rife, 188.
 Rimington, 214.
 Rinvik, 299.
 Risak, 298.
 Ritchey, 296.
 Ritter, 482.
 Ritvo, 259, 299.
 Ro, 122.
 Robert, 297.
 Roberts, 172.
 Robertson, 482.
 Robinow, 209, 218.
 Robinson, 211, 218.
 RoCHAT, 171.
 Rocher, 299.
 Roederer, 298, 299.
 Roger, 253, 299.
 Rokos, 295, 298.
 Roland, 297.
 Rollins, 190.
 Romani, 480.
 Rombert, 349.
 Rosanoff A. J., 173, 308, 309.
 Rosanoff I. A., 308, 309.
 Rose, 211, 218.
 Rosenfield, 153, 160.
 Rosenman, 338.
 Rosin, 482.
 Ross A., 362.
 Ross J. A., 177, 186.
 Roudil, 299.
 Roughton, 208, 218.
 Royle, 483.
 Rund, 210, 218.
 Rundles, 173.

 Sachs, 170, 398, 409.
 Saitô, 135, 137.
 Sakamura, 132.
 Salleras, 172.
 Salter, 292, 300.
 Salvini, 301.

- Salzano, 428, 429, 437, 449.
 Samwick, 160.
 Sander, 339.
 Sanger, 163, 236.
 Sansome, 429, 439, 449.
 Sansone, 340, 350.
 Sasaki, 126, 127.
 Sataloff, 174.
 Scarborough, 482.
 Schade, 292, 301.
 Schajewitsch, 253, 299.
 Schamburrow, 291.
 Schapira, 299.
 Schaumann, 113.
 Schebesta, 420, 421, 422, 423.
 Scheinberg, 210, 218.
 Schiff, 160.
 Schinz, 482.
 Schloessman, 382, 395.
 Schmidt, 172.
 Schmorl, 299.
 Schmuttermeyer, 258, 260, 298.
 Schneider, 170.
 Scholz, 173, 412.
 Schroedersecker, 358.
 Schull, 236, 245.
 Schut, 400, 412.
 Schwalbe, 300.
 Schwartz, 170, 215, 218.
 Schwarze, 258, 288, 289, 293, 299.
 Schwarzweller, 255, 256, 299.
 Schwesinger, 199.
 Schott L. D., 300.
 Schott W. W., 341, 350.
 Scotti-Douglas, 480.
 Scriba, 299.
 Secretan, 406, 412.
 Sedgwick, 172.
 Seefelder, 172.
 Selwyn, 160.
 Semple, 160.
 Senn, 412.
 Sergi, 423.
 Sertoli, 170.
 Shapiro, 160.
 Shapleigh, 159.
 Sherwin, 212, 218.
 Shields, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245.
 Shigemura, 132, 137.
 Shinohara, 133, 137.
 Shiwago, 170.
 Shore, 213, 218.
 Shoul, 259, 299.
 Shoulders, 300.
 Sibilio, 176, 186.
 Sicard, 253, 299.
 Siemens, 171, 235, 245, 395.
 Simmons, 160.
 Sinotô, 119, 120, 123, 136, 137.
 Siwon, 299.
 Sjögren, 172, 332, 399.
 Slater, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245.
 Slemenson, 299.
 Smeesters, 296.
 Smital, 427, 428, 440.
 Smith, 384, 394.
 Snyder, 338.
 Sô, 123, 137.
 Sobie, 339.
 Sobel, 209, 218.
 Sokolov, 428, 429, 450.
 Sorrel, 299.
 Sorsby, 172.
 Soulier, 395.
 Spaich, 359.
 Spallek, 107.
 Spassky, 440, 441, 450, 451.
 Sperlich, 425, 427, 433, 438, 439, 440, 444, 445, 446, 447, 451.
 Spiess, 435, 436, 438, 440, 441.
 Spurway, 427, 433, 439, 451.
 Stadler, 158, 160.
 Staffer, 115.
 Staiger, 448, 451.
 Stalker, 429, 436, 438, 439, 443, 445, 449, 451.
 Stapford, 483.
 State, 482.
 Staub, 292.
 Stechele, 299.
 Stebbins, 433, 451.
 Stefanini, 378, 395.
 Stehlin, 374.
 Stein C., 306, 309.
 Stein W. H., 211, 212, 218.
 Steinert, 409.
 Steinhaus, 341, 350.
 Steiniger, 220, 226, 227, 398.
 Stenius, 341, 350.
 Stephens, 322, 328, 482.
 Stern, 401, 403, 412, 457.
 Sternberg, 297, 300.
 Stieren, 172.
 Stilbans, 291.
 Stocks, 241, 245.
 Stomps, 116.
 Stone, 160, 428, 442, 444, 448, 451.
 Stormont, 157, 158, 159, 160.
 Strube, 338.
 Stumm-Zollinger, 427, 434, 435, 451.
 Sturge, 304.
 Sturtevant, 427, 428, 429, 450, 451.
 Suchanow, 341, 350.
 Suomalainen, 220, 292, 301.
 Sutter, 454, 469.
 Sutton, 236, 245.
 Suzuki, 137.
 Svezzy, 170.
 Swenson O., 472, 473, 482, 483.
 Swenson R. E., 190.
 Tabah, 458, 469.
 Takahara, 209, 218.
 Takahashi, 132, 137.
 Takezaki, 122, 132, 133, 137.
 Takikawa, 395.
 Tallerman, 299.
 Tan, 430, 450.
 Tanaka, 121, 123, 125, 126, 127, 136, 137.
 Tay, 398, 409.
 Taylor, 160.
 Tazima, 127, 137.
 Tegami, 126, 127, 128, 131, 132, 133, 134, 135, 137.
 Teilhard de Chardin, 468.
 Telford, 483.
 Temkine, 340, 350.
 Terao, 132.
 Terasawa, 134.
 Terrile, 451.
 Terzi, 299.
 Thadani, 171.
 Theiler, 292, 299, 301.
 Thierfelder, 212, 218.
 Thoele, 190.
 Thomson A., 123.
 Thomson J., 299.
 Tiffin, 483.
 Tillner, 168.
 Tinelli, 300.
 Tiniakov, 428, 429, 437, 438, 450.
 Tittel, 483.
 Tocantins, 378, 395.
 Tomiselli, 297.
 Tori, 301.
 Touraine, 483.
 Townsend, 437, 451.
 Toyama, 119, 120, 121, 122, 123, 126, 137.
 Traube, 298.
 Trendelenbourg, 388.
 Trial, 300.
 Tropè, 292, 298.
 Tschermak von Seysenegg, 101, 113, 114, 116.
 Turner, 299, 300.
 Turpin, 171, 192, 301.
 Tyler, 211, 212, 218.
 Uchimura, 124, 137.
 Uda, 137.
 Udenfriend, 212, 213, 218.
 Uehlinger, 313, 314.
 Ulrich, 406.
 Ulmann, 340, 342, 350.
 Ungar, 292.

- Unger, 153, 160.
 Urechia, 300.
 Usher, 172.

 Vaccarezza, 313, 314.
 Valentin, 288.
 Valenzuela, 298.
 Vallois, 423.
 Vanbokstael, 297.
 Van Cleave, 177, 186.
 Van Crevelde, 363, 364, 365, 367, 368, 369, 370, 371, 372.
 Van den Bosch, 160.
 Vandergrift, 482.
 Van der Hart, 160.
 Van der Sar, 259, 300.
 Van der Scheer, 150, 159.
 Van der Valk, 172.
 Van der Zwan, 292.
 Van Dijk, 382, 383, 389, 394, 395.
 Van Lierde, 101.
 Van Loghem, 160.
 Van Willebrandt, 379.
 Vasilescu, 300.
 Vavilov, 437.
 Vecchietti, 300.
 Verhoogen, 341, 342, 350.
 Verschuer (von), 292, 313, 314, 315, 316, 318, 333, 335, 339, 358, 382, 395.
 Villey, 251, 257, 298.
 Vilmorin, 227.
 Viola, 358.
 Virchow, 271.
 Vogel, 159, 160.
 Vogt, 163, 168.
 Voiska, 401, 402, 412.
 Von Giercke, 206.

 Waardenburg, 166, 167, 168, 170, 172, 259, 300, 383.

 Wade, 483.
 Waelsch, 211, 218.
 Waggoner, 339.
 Wahlund, 457.
 Waisman, 209, 218.
 Wakeley, 297.
 Waldeyer, 170.
 Walker, 171, 176, 185, 186.
 Wallace, 440, 442, 445, 451.
 Waller, 292, 300.
 Wallis, 398.
 Walshman, 251, 252, 300.
 Walters, 433, 452.
 Ward B. C. H., 482.
 Ward C. L., 429, 444, 446, 447, 448, 452.
 Warner, 211.
 Warshaver, 152, 159.
 Wartens, 428, 429, 436, 439, 445, 452.
 Wasserman, 429, 442, 452.
 Watanabe, 123.
 Watson, 341, 342, 350.
 Waugh, 482.
 Weber, 209, 304.
 Wechselmann, 171.
 Weidenmuller, 291, 301.
 Weinberg, 195, 196, 394, 403, 438, 439, 440, 455, 456, 457, 460, 466, 467, 468.
 Weinert, 423.
 Weintraub, 298.
 Weller, 364, 370, 374.
 Wenger, 338.
 Weninger, 168, 300.
 Werdnig, 398.
 Werlhof, 380.
 Welt-Kankes, 480.
 Westergaard, 468.
 Wexler, 147.
 Wharton, 429, 452.

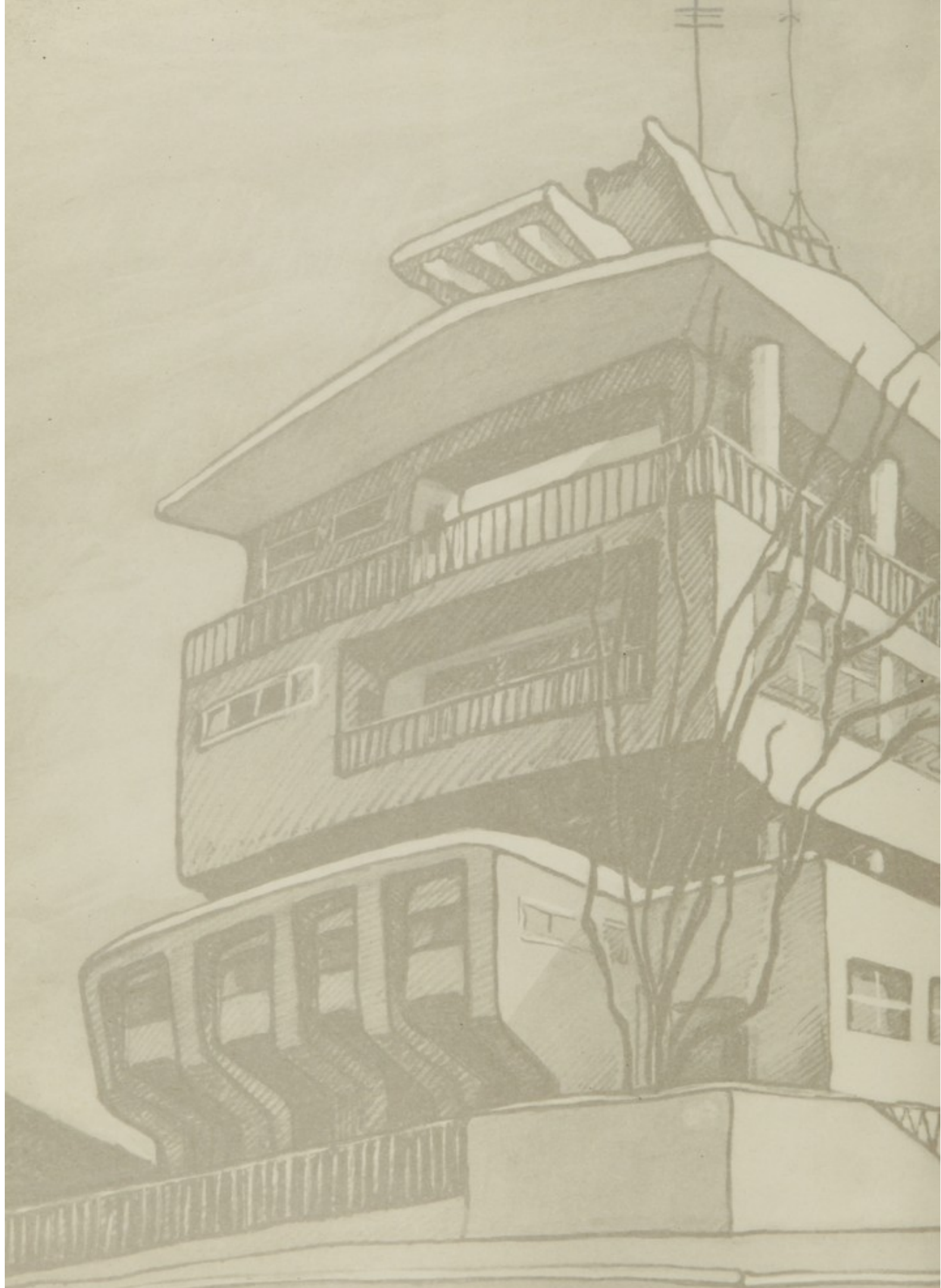
 White, 425, 427, 432, 433, 443, 448, 452.
 Whitehouse, 483.
 Whittle, 190.
 Wiener, 147, 153, 155, 159, 160, 457.
 Wilder, 177, 186.
 Wildervanck, 300, 365, 374.
 Wilkinson, 339.
 Willard, 300.
 Willett, 251, 252, 300.
 Wilson, 209, 210, 214, 483.
 Winge, 171.
 Winiwarter, 170.
 Winther, 300.
 Wintrobe, 210, 218.
 With, 300.
 Witt, 159.
 Witteenborg, 300.
 Wolf, 432, 452.
 Wolflust, 173.
 Wollemberg, 292.
 Wolf C. M., 321, 328.
 Wool L. I., 211, 218.
 Wriedt, 292, 409.
 Wright, 158, 418, 419, 420, 423, 434, 440, 452, 460.
 Wycis, 300.

 Yamanouchi, 123, 137.
 Yamasaki, 132, 137.
 Yutema, 483.

 Zachar'jan, 341, 350.
 Zanardini, 429, 450.
 Zeilengold, 300.
 Zenner, 423.
 Zolliker, 409.
 Zolotowa, 399, 411.
 Zuckerkandl, 341, 350.
 Zuelzer, 483.
 Zwiauer, 420, 421.



QUESTO VOLUME È STATO TERMINATO DI STAMPARE
NEL MESE DI FEBBRAIO MCMLVI
CON I TIPI DELLA TIPOGRAFIA POLIGLOTTA VATICANA
CITTÀ DEL VATICANO



Roma - Istituto Gregorio Mendel
Mimi Quilici Buzzacchi, dis.

