

Allgemeine Humangenetik

Von

G. Gerhard Wendt, Marburg/Lahn

Mit 45 Abbildungen (davon 5 farbige)

I. Begriff und Geschichte der Humangenetik

Humangenetik ist die Wissenschaft von der Bedeutung der Erbanlagen für den Menschen. Als Genetik des Menschen steht sie mit ihren besonderen Problemen und Methoden neben der Genetik der Tiere und der Pflanzen.

Als Teildisziplin der Medizin hat die Humangenetik in den letzten 20 Jahren ständig an Bedeutung gewonnen. Sie ordnet sich heute neben Anatomie, Physiologie und Biochemie in die Reihe der theoretischen Grundlagen der Medizin ein. Zudem ist sie für die klinischen Fächer ähnlich bedeutsam wie etwa die Pharmakologie oder die Mikrobiologie.

Das Gesamtgebiet der Humangenetik kann man folgendermaßen unterteilen:

- I. Allgemeine Humangenetik.
- II. Spezielle Humangenetik.
 - a) Vererbung normaler Eigenschaften (Erbbiologie).
 - b) Vererbung krankhafter Eigenschaften (Erbpathologie).
- III. Angewandte Humangenetik.
 - a) Eugenik.
 - b) Vaterschaftsdiagnostik.

Die umfassende Darstellung eines besonders interessanten Teilgebietes der speziellen Erbpathologie ist Aufgabe dieses Handbuchbandes.

Die allgemeine Humangenetik und einige Aspekte der angewandten Humangenetik bilden den Inhalt der folgenden Kapitel dieses einleitenden Beitrages. Dabei ist das Ziel der Darstellung die Unterrichtung des in der Genetik oder der Humangenetik nicht speziell vorgebildeten Arztes über die wesentlichen Grundtatsachen, Denkweisen und Methoden dieses Faches. Der Beitrag soll ein Fundament bilden, auf das der Interessierte detaillierte Kenntnisse der Humangenetik und ihrer Probleme aufbauen kann.

Eine kurze historische Betrachtung der Entwicklung der Humangenetik kann auf Spekulationen über den Zeitpunkt, zu dem den Menschen erstmals der Vorgang der Vererbung bewußt wurde, verzichten. Wir wollen auch Antike und das Mittelalter hier außer Betracht lassen. Vielmehr soll an einigen wesentlichen Stationen aus den letzten 200 Jahren der immer rascher werdende Aufschwung der Genetik und speziell der Humangenetik dargestellt werden.

Schon im 18. Jahrhundert, also lange vor der Entdeckung des Wesens und der Gesetzmäßigkeiten des Vererbungsvorganges, sind in der wissenschaftlichen Literatur erstaunlich exakte Beschreibungen erbkranker Familien zu finden.

PIERRE-LOUIS MOREAU DE MAUPERTUIS (1698—1759), ein durch seinen Streit mit VOLTAIRE bekannt gewordener Philosoph, Mathematiker und Geometer, beschrieb in den zuerst 1753 erschienenen „Lettres sur divers sujets“ eine Berliner Familie mit Polydaktylie. Er schätzte

Handb. d. Haut- u. Geschlechtskrankheiten, Erg.-Werk VII

1 a

die Häufigkeit dieses Leidens in der Berliner Bevölkerung auf 1:20000 und folgerte, daß ein zufälliges Zusammentreffen mehrerer Fälle dieser Mißbildung in einer Familie im höchsten Grade unwahrscheinlich sei.

Die erste Beschreibung der sog. Stachelschweinmänner (Ichthyosis hystrix gravior) aus der Familie Lambert, in der Vater und sechs Söhne erkrankt waren, gab 1755 H. BAKER. Der Stammbaum dieser Familie wurde von CHARLES DARWIN erweitert und erlangte als *das* Beispiel eines holandrischen (im Y-Chromosom lokalisierten) Genes eine gewisse Berühmtheit. PENROSE und STERN haben erst 1958 nachweisen können, daß der vielzitierte Stammbaum falsch war. Der revidierte Stammbaum zeigt eine typische autosomal-dominante Vererbung (Abb. 1).

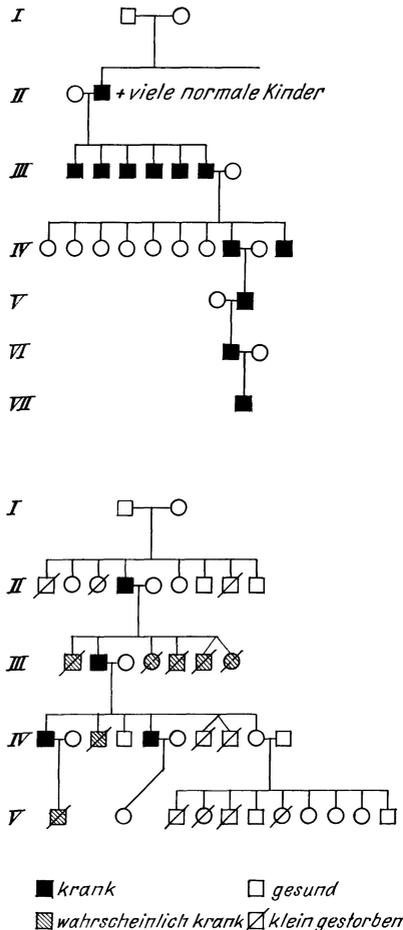


Abb. 1. Stammbaum der sog. Stachelschweinmänner (Ichthyosis hystrix gravior) in seiner ursprünglichen Form (oben) und nach der Revision durch PENROSE und STERN 1958. (Aus PENROSE 1963, verändert)

Eine Familie mit Farbenblindheit in drei Generationen hat 1778 J. SCOTT beschrieben. Wir können heute aus diesem Stammbaum einen recessiv-geschlechtsgebundenen Erbgang ablesen und auch eine homozygote Frau bezeichnen.

Durch MOTULSKY (1958) wurde die Aufmerksamkeit auf JOSEPH ADAMS (1756—1818) gelenkt. ADAMS hat in einem 1814 veröffentlichten Buch: "A treatise on the supposed hereditary properties of diseases based on clinical observations" erstaunliche, auch heute noch gültige Schlüsse gezogen. Er beschrieb — natürlich ohne Verwendung der heutigen Fachausdrücke — den Unterschied zwischen dominantem und recessivem Erbgang. Daß die Eltern von Personen mit einer recessiven Erbkrankheit häufig blutsverwandt sind, war ihm ebenso bekannt, wie die Inzucht als Ursache größerer Krankheitshäufigkeit in Isolaten. Auch über die Möglichkeit eines Umwelteinflusses auf die Manifestation erblicher Leiden und auf das Vorkommen wechselnden Manifestationsalters hat sich ADAMS geäußert. Ausgesprochen „modern“ ist schließlich seine Überlegung, daß viele Erbkrankheiten wegen der geringen Fortpflanzung der Kranken mit der Zeit völlig verschwinden müßten, wenn man nicht annimmt, daß diese Krankheiten gelegentlich bei Kindern gesunder Eltern neu auftreten.

Es ist verständlich, daß auch die Bluterkrankheit schon relativ früh in ihrem familiären Vorkommen beschrieben wurde. Eine der ersten Veröffentlichungen stammt von J. C. OTTO (1803). Umfangreiche eigene Familienbeobachtungen zu dieser Krankheit hat 1820 C. F. NASSE (1789—1851) zusammen mit einer Literaturübersicht veröffentlicht. Er gab eine noch heute völlig zutreffende Beschreibung nicht nur des klinischen Bildes, sondern auch des geschlechtsgebundenen-recessiven Erbverhaltens dieser Krankheit.

Zwei weitere frühe Stammbaummitteilungen seien noch kurz erwähnt. BONDIN veröffentlichte 1862 Familienbeobachtungen über die Taubstummheit. I. W. LYON hat 1863 Stammbäume für den erblichen Veitstanz (Chorea major) mit eindeutig autosomal-dominantem Erbgang mitgeteilt. Später wurde diese Krankheit nach der Beschreibung des amerikanischen Arztes HUNTINGTON (1872) als Huntingtonsche Chorea bezeichnet.

In der bisherigen Darstellung war von scharf beobachteten und teilweise klug interpretierten familiär vorkommenden Krankheiten die Rede. Als historischen Ursprung der Humangenetik kann man jedoch alle diese Veröffentlichungen nicht ansehen. Auch eine allgemeine Genetik hat als Wissenschaft in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts noch nicht existiert.

Am Beginn der modernen Genetik und der Humangenetik stehen zwei im Jahre 1822 geborene Männer: GREGOR MENDEL und Sir FRANCIS GALTON.

GREGOR MENDEL (1822—1884) lebte als Pater und später als Abt eines Augustinerklosters in Brünn. Seine Kreuzungsexperimente mit Pflanzen hat er im Klostergarten durchgeführt. Die entscheidenden, den Weg zum raschen Fortschritt der Genetik öffnenden Versuchsergebnisse trug MENDEL im Jahre 1865 unter dem Titel „Versuche über Pflanzen-Hybriden“ in einer Sitzung des naturforschenden Vereins zu Brünn vor.

Es sollen hier nun nicht die in allen Lehrbüchern der Genetik dargestellten Versuche MENDELs erneut beschrieben werden. Auch auf die Ableitung der zum Schulpensum gehörenden Mendelschen Gesetze kann verzichtet werden. Wir wollen jedoch fragen: Was war das Besondere an den Versuchen MENDELs? Worin lag der entscheidende Fortschritt gegenüber den zahlreichen früheren experimentellen Vererbungsstudien an Pflanzen?

MENDEL hat im Gegensatz zu seinen Vorgängern Pflanzen gekreuzt, die sich nicht in vielen, sondern möglichst nur in einem Merkmal unterschieden. Erst nachdem er das Erbverhalten der Einzelmerkmale kannte, hat er auch Pflanzen gekreuzt, die in mehreren bekannten Merkmalen verschieden waren. Auf diese Weise löste MENDEL gewissermaßen das Pflanzenindividuum in selbständig vererbte Merkmale auf.

Dann hat MENDEL sich bei der Auswertung seiner Versuche nicht auf eine Beschreibung der beobachteten Typen beschränkt. Er hat vielmehr auch die Häufigkeit der verschiedenen Typen ausgezählt. Und nur auf diese Weise konnte er die bis heute gültigen Grundgesetze der Vererbung erkennen und definieren.

Die Anerkennung seiner Arbeiten hat MENDEL nicht mehr erlebt. Erst im Jahre 1900, also 16 Jahre nach dem Tode MENDELs, haben gleichzeitig und unabhängig voneinander DE VRIES, CORRENS und TSCHERMAK die Veröffentlichungen MENDELs zitiert und die von ihm entdeckten Vererbungsgesetze durch eigene Untersuchungen bestätigt.

Der holländische Botaniker HUGO DE VRIES (1848—1935) ist für die Geschichte der Vererbungslehre nicht nur als einer der Wiederentdecker der Mendelschen Gesetze von Bedeutung. Er hat in seinem 1889 erschienenen Buch „Intracelluläre Pangenesis“ erstmals eine auch dem heutigen Wissen noch entsprechende Theorie der Vererbung entwickelt. Seine „Pangene“ entsprechen weitgehend dem späteren Gen-Begriff. Auch stammt von DE VRIES die erste klare Formulierung der Mutationstheorie (1901).

Bevor wir uns nun GALTON und damit wieder der Humangenetik zuwenden, müssen wir noch einige wichtige Leistungen der allgemeinen Genetik aufführen.

Die grundlegende Erkenntnis, daß nicht die Eigenschaften oder Merkmale selbst vererbt werden, sondern Anlagen (Gene!), aus denen in jeder Generation die Merkmale oder Eigenschaften neu entstehen, daß also der Körper gewissermaßen nur ein zeitweises Anhängsel der potentiell unsterblichen Erbsubstanz ist, wurde in ihrer ganzen Tragweite zuerst von A. WEISMANN (1834—1914) entwickelt. Sie ist als „Keimplasmatheorie“ oder als „Theorie von der Kontinuität des Keimplasmas“ in die Geschichte der Genetik eingegangen.

Der klassische Begriff des Genes, jener kleinsten Erbeinheit, an die das „mendeln“ der Erbanlagen gebunden ist, geht ebenso wie die Bezeichnungen Genotyp, Phänotyp, Gamete und Zygote auf den dänischen Genetiker W. JOHANNSEN (1857—1927) zurück. Er hat auch als erster klar den Unterschied zwischen vererbten und erworbenen Eigenschaften definiert.

W. FLEMING (1843—1915) hat als erster Chromosomen durch Färbung dargestellt (1879). Die Bezeichnung „Chromosomen“ stammt allerdings von W. WALDEYER (1888).

Schließlich müssen wir in diesem Zusammenhang noch THEODOR BOVERI (1862—1915) nennen, der 1904 eine entscheidend wichtige Brücke zwischen Genetik und Cytologie geschlagen hat. BOVERI konnte zeigen, daß das Verhalten der Chromosomen bei Befruchtung und Zellteilung den Schlüssel liefert zum Verständnis der Mendelschen Gesetze. Er hat auch erkannt, daß das Mendelsche Unabhängigkeitsgesetz nur für solche Merkmale demonstriert werden kann, die in verschiedenen Chromosomen liegen.

Will man überhaupt den Ursprung der Humangenetik mit einer bestimmten Person und mit einem bestimmten Zeitraum verbinden, so muß man Sir FRANCIS GALTON (1822—1911) und etwa die Wende vom 19. zum 20. Jahrhundert nennen.

GALTON hat umfangreiche kluge und kritische Untersuchungen zur Vererbung der geistigen Begabung durchgeführt (1865). Er muß als Begründer der Zwillingsforschung angesehen werden (1876), die später von dem Dermatologen H. W. SIEMENS (1923/24) ihre entscheidenden Impulse erhielt. Die Eugenik hat ihre Wurzeln ebenso in den Schriften GALTONS wie die moderne Papillarleistenforschung (1895). Zusammen mit seinem Schüler K. PEARSON schuf GALTON schließlich auch eine Reihe von Grundlagen für die statistische Analyse genetischer Beziehungen.

Eine wesentliche Zentralfigur in der Vererbungsforschung um die Jahrhundertwende war auch der Engländer W. BATESON (1861—1926). Von ihm stammen z. B. das Wort „Genetik“ und die Begriffe „homozygot“ und „heterozygot“. BATESON hat 1899 ohne Kenntnis der Arbeiten MENDELs die getrennte Untersuchung einzelner Merkmale und die statistische Bearbeitung der Ergebnisse gefordert. Aus humangenetischer Sicht muß auch der positive Einfluß erwähnt werden, den BATESON auf die ersten Arbeiten GARRODS genommen hat.

A. E. GARROD (1858—1936) beschrieb 1902 das Krankheitsbild der Alkaptonurie sowohl in seinen charakteristischen klinischen Symptomen als auch in seinem Erbverhalten. Er erkannte, daß es sich um einen recessiven Erbgang im Sinne MENDELs handelte. GARROD hat auch die grundsätzliche Bedeutung seiner Alkaptonuriebefunde erkannt. Er hat die Entdeckung weiterer erblicher Stoffwechselstörungen vorausgesagt und in mehreren Auflagen seines berühmten Buches „Inborn errors of metabolism“ (zuletzt 1923) seine Konzeption vertieft. Aus heutiger Sicht kann man den vorausschauenden Scharfblick GARRODS nur bewundern.

Einen durch fünf Generationen reichenden Stammbaum mit Brachydaktylie beschrieb 1905 FARABEE. Er führte damit den ersten Nachweis einer autosomal-dominanten Vererbung beim Menschen nach dem Bekanntwerden der Mendelschen Gesetze.

Eine Entdeckung von größter Tragweite gelang im Jahre 1901 K. LANDSTEINER (1868—1944), der in der Wiener klinischen Wochenschrift die ersten Blutgruppen beim Menschen (AB0) beschrieb. Die zutreffende genetische Deutung der Blutgruppenvererbung gab BERNSTEIN (1924). LANDSTEINER hat 1940 zusammen mit A. S. WIENER auch den Rh-Faktor entdeckt.

Der Mathematiker G. H. HARDY und der Arzt W. WEINBERG erkannten 1908 unabhängig voneinander, daß die genetische Struktur einer Bevölkerung ohne störende äußere Einflüsse (Mutation, Selektion) bei freier Partnerwahl von Generation zu Generation gleich bleibt. Sie haben die statistischen Gesetzmäßigkeiten für die Häufigkeit eines Genes in einer Population formuliert, die als Hardy-Weinbergsches Gesetz (s. Abschnitt VI) in der Humangenetik eine wesentliche Rolle spielen.

Die Gültigkeit der Mendelschen Gesetze für Rassenkreuzungen beim Menschen hat EUGEN FISCHER 1913 durch seine Untersuchungen an den sog. Rehobother Bastards (Buren-Hottentotten-Mischlinge) nachgewiesen.

Das Ende unserer historischen Übersicht führt uns noch einmal zur allgemeinen Genetik zurück, deren Aufschwung in den ersten Jahrzehnten unseres Jahrhunderts wenigstens in aller Kürze beleuchtet werden soll.

Voraussetzung für den ungewöhnlich raschen Fortschritt der Genetik war zunächst die Wiederentdeckung der Mendelschen Gesetze und der Nachweis ihrer allgemeinen Gültigkeit sowie die von BOVERI geschlagene Brücke zwischen Genetik und Cytologie.

Eine weitere wesentliche Voraussetzung schuf THOMAS HUNT MORGAN (1866 bis 1945), der erste Nobelpreisträger unter den Genetikern, als er die Taufliege oder Essigfliege *Drosophila* als Objekt der experimentellen Genetik entdeckte.

Warum ist *Drosophila* ein so ideales Objekt für genetische Experimente? Zunächst einmal ist die Zucht dieser kleinen Fliege denkbar einfach und billig. Sodann beträgt die Generationsdauer nur 14 Tage, und die Nachkommenzahl eines Paares ist mit 75—100 Tieren sehr hoch. Man kann also in relativ kurzer Zeit viele Generationen mit statistisch analysierbaren Populationsgrößen übersehen. Die von MORGAN benutzte Art, *Drosophila melanogaster*, hat nur vier, dazu morphologisch gut unterscheidbare Chromosomenpaare — auch das X- und Y-Chromosom lassen sich leicht erkennen. Schließlich gehört *Drosophila* zu jenen Zweiflüglern, bei denen in den Speicheldrüsen und in anderen somatischen Zellen der Larven die 1933 durch HETZ, BAUER und PAINTER wiederentdeckten sog. Riesenchromosomen vorkommen. Diese Riesenchromosomen (s. Kap. II, 4.) entsprechen den normalen Chromosomen. Sie sind nur vielfach größer, sodaß ihre Struktureigentümlichkeiten mikroskopisch erkennbar sind und mit den an den Tieren erkennbaren Erbmerkmalen in Beziehung gesetzt werden können.

An dieser *Drosophila* gelangen MORGAN und seinen Mitarbeitern (C. B. BRIDGES, A. H. STURTEVANT, H. J. MULLER) viele wesentliche Entdeckungen. Hier sei der Nachweis und die Begründung der geschlechtsgebundenen Vererbung durch MORGAN selbst und der Beweis dafür, daß bestimmte Erbanlagen an bestimmten Stellen bestimmter Chromosomen liegen (BRIDGES 1916), genannt. Untersuchungen über die Koppelung und das Crossing over sind weitere wesentliche Leistungen der Schule MORGANS. Diese Leistungen münden in die Aufstellung von Karten für die Gen-Lokalisation in den Chromosomen.

H. J. MULLER, der aus der Schule MORGANS hervorging, und als zweiter Genetiker den Nobelpreis erhielt, entdeckte 1927, daß durch Röntgenbestrahlung die spontane Mutationsrate bei *Drosophila* um 100—200% gesteigert werden kann. MULLER wurde damit zum Begründer der Strahlengenetik, eines äußerst fruchtbaren Zweiges der Vererbungsforschung. Wenn man bedenkt, daß praktisch alle genetischen Experimente das Vorhandensein von Mutationen voraussetzen, daß aber spontane Mutationen relativ selten sind, dann wird die Bedeutung der Mullerschen Entdeckung klar. Sie enthebt den Genetiker weitgehend der Sorge um genügendes Ausgangsmaterial für seine Experimente.

Damit sei die geschichtliche Betrachtung abgeschlossen. Eine Reihe weiterer Ereignisse aus der jüngeren Geschichte der Humangenetik hätten hier ihren Platz finden können. Sie werden jedoch deshalb den späteren Kapiteln dieses Beitrages vorbehalten, weil sie dort zugleich der Ableitung und Verdeutlichung des heutigen Standes unserer Kenntnisse dienen können.

II. Morphologische Grundlagen

1. Die Zelle und ihre Bestandteile

Alle lebenden Organismen sind aus homologen Bausteinen zusammengesetzt, den Zellen.

Es ist eine Frage der Definition, ob man auch heute noch die Zelle als den letzten lebendigen Teilkörper ansehen will, als den letzten Teilkörper also, der mit den das Leben definierenden Eigenschaften ausgestattet ist. Dabei muß man sich darüber klar sein, daß die

wichtigste und die ursprüngliche der das Leben definierenden Eigenschaften die Fähigkeit zur Reduplikation ist. Diese Fähigkeit ist die Voraussetzung für die Übermittlung der genetischen Information. Weitergabe der gleichbleibenden genetischen Information von Generation zu Generation ermöglicht das „Sich-gleichen“ der Individuen über Jahrtausende hinweg. Die Tatsache, daß auftretende Änderungen der genetischen Information (Mutationen) ebenfalls redupliziert werden, ist die wesentliche Voraussetzung der Evolution.

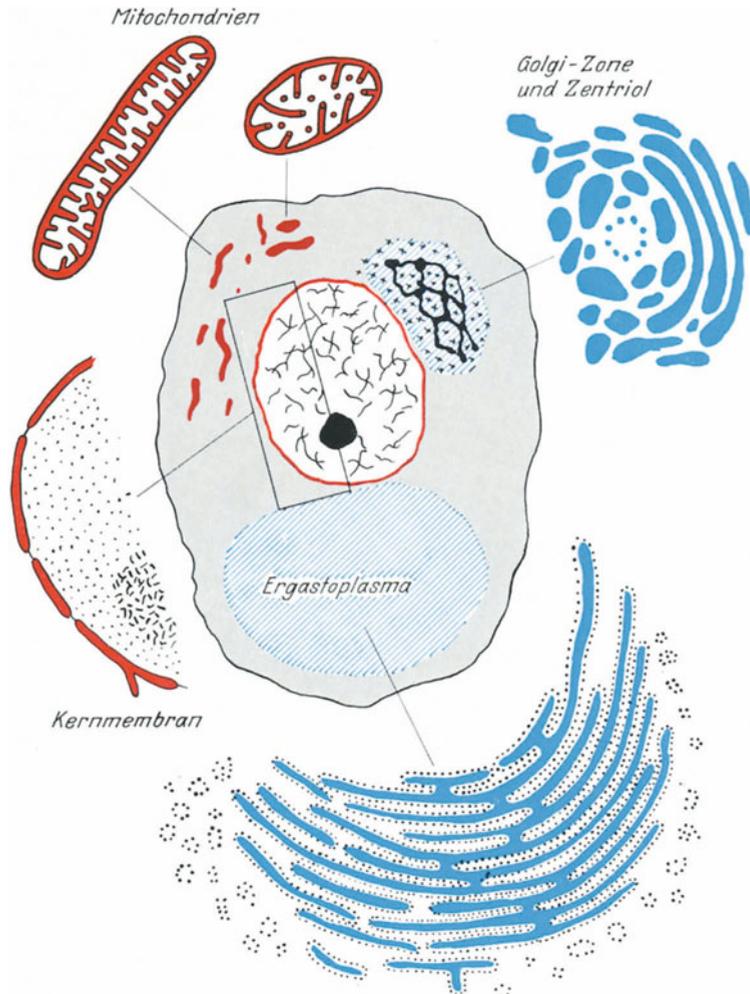


Abb. 2. Schema der Zelle (unter Verwendung unveröffentlichter elektronenmikroskopischer Bilder von W. VOGELI und in Anlehnung an WOHLFARTH-BOTTERMANN 1963)

Wenn wir die Zelle als kleinste lebendige Einheit ansehen wollen, dann müssen wir bestimmte Sonderfälle (z. B. bei den Grünalgen und bei den Infusorien) außer Betracht lassen. Auch müssen wir uns über die Stellung der in der modernen Genetik so wichtigen Viren und Bakterien Klarheit verschaffen: Bakterien sind eindeutig Zellen, nur ist deren Kern nicht in der uns vertrauten Form innerhalb der Zelle abgegrenzt. Viren weisen nur einige der das Leben definierenden Eigenschaften auf, wir können sie als Bausteine des Lebendigen bezeichnen. Die Viren sind ein sehr wichtiges Objekt der Genetik geworden, weil sie — bei wechselnden anderen Bestandteilen — im wesentlichen aus Nucleinsäuren, also aus derjenigen Substanz bestehen, die Träger der genetischen Information ist.

Bei der Beschreibung der Zelle stützen wir uns auf Abb. 2.

Eine Zelle besteht aus Protoplasma (= Cytoplasma), der Grundstruktur der lebendigen Substanz, und wird von der Zellmembran oder von einem im molekularen Bereich besonders gefügten Außenbezirk umschlossen. In der Zelle findet man neben Vacuolen und paraplastischen Einschlüssen als wesentliche Bestandteile den Golgi-Apparat, die Mitochondrien, die Centrosomen, die Ribosomen und schließlich den Zellkern. Die teilweise noch problematische Rolle des Golgi-Apparates und der Mitochondrien soll hier nicht ausführlich erörtert werden. Es sei nur erwähnt, daß der Golgi-Apparat etwas mit der Auswahl, der Anreicherung und der Weiterverwertung von Stoffen zu tun hat, die in das Protoplasma gelangen, und daß an den Mitochondrien Fermente des Zellstoffwechsels lokalisiert sind.

Von den Centrosomen wird bei der Zellteilung die Rede sein. *Ribosomen* sind kleine, aus Protein und Ribonucleinsäuren bestehende Partikel, die bei Mikroorganismen, Pflanzen und Tieren (einschl. Säugern) nachgewiesen wurden. In den Zellen findet man sie meist im Bereich des endoplasmatischen Reticulums. Sie können in Gruppen zu Polysomen oder Ergosomen zusammengefaßt sein. Diese Ribosomen sind der Ort der Proteinsynthese in der Zelle (vgl. Kap. III, 3.).

Der Zellkern ist vom Protoplasma durch die Kernmembran abgegrenzt. Er enthält in einer Grundsubstanz das oder die Kernkörperchen (Nucleolus) und die Chromosomen. Die Nucleoli stellen sich elektronenmikroskopisch als eine Gruppe feiner Granula ohne Membran dar. Sie sind nicht konstant, sondern werden nach jeder Zellteilung an den Chromosomen neu gebildet. Die Nucleolen bestehen aus basischen diaminosäuren Proteinen und aus Ribosenucleotiden. Vielleicht sind sie — über den als Kernsekretion bezeichneten Vorgang — in die Steuerung oder Beeinflussung der Eiweißsynthese im Protoplasma eingeschaltet.

Die uns besonders interessierenden Chromosomen sind fädige Gebilde von spiraligem Bau. In diesen Chromosomen sind die Gene linear angeordnet.

2. Chromosomen und Gene

Der Mensch hat 46 Chromosomen. Diese 46 Chromosomen lassen sich morphologisch und funktionell aufgliedern in 22 *Autosomen-Paare* und in 2 *Geschlechtschromosomen* (zwei X-Chromosomen bei der Frau, ein X- und ein Y-Chromosom beim Mann). Die beiden Paarlinge eines Autosomen-Paares werden als *homologe Chromosomen* bezeichnet. Homologe Chromosomen sind morphologisch identisch, sie tragen in gleicher Reihenfolge gleiche Genorte. Da an gleichen Genorten aber nicht immer die gleichen Gene liegen müssen, sondern durchaus verschiedene Gene liegen können, sind homologe Chromosomen funktionell, also in ihrem Genbestand, nicht identisch. Zwei verschiedene Gene am gleichen Genort in homologen Chromosomen nennt man *allele Gene* oder einfach *Allele*. Sind mehrere Allele eines Genortes bekannt, so spricht man von *multipler Allelie*.

Eines dieser beiden Allele könnte dann z.B. eine Monilethrix bewirken, während das andere die normale Haarbildung mitbedingt. An diesem Beispiel wird deutlich, daß jedes der zahlreichen Gene, die an der Ausbildung eines normalen Merkmals (hier der Haarbildung) beteiligt sind, nur dann erkannt oder besser erschlossen werden kann, wenn (durch eine Mutation) ein einfach vererbtes Allel auftritt, das eine sichtbare oder feststellbare Abweichung an dem normalen Merkmal hervorbringt.

Sind die beiden Gene eines bestimmten Genortes in homologen Chromosomen gleich, so sagt man, das Individuum sei für das an diesem Genort liegende Gen *homozygot*. Sind die Gene verschieden, so spricht man von *Heterozygotie*.

Die Gesamtheit der normalen und pathologischen Gene eines Individuums nennt man Genotyp (Erbbild), die Gesamtheit der durch einen Test, durch Betrachtung, Untersuchung usw. feststellbaren normalen und pathologischen Fähig-

keiten, Merkmale, Eigenschaften usw. nennt man *Phänotyp* (Erscheinungsbild). Der Phänotyp eines Individuums entsteht aus dem Zusammenwirken seines Genotyps mit der *Umwelt* (Peristase). Als Umweltwirkung werden alle diejenigen Einwirkungen auf das Individuum zusammengefaßt, die nicht in seinem Genotyp begründet sind.

Bei der Untersuchung von Zellkernen wird man in den meisten Fällen zwar ein diffuses Chromatingerüst, jedoch keine Chromosomen nachweisen können. Dies beruht auf der Tatsache, daß Chromosomen im allgemeinen nur während der Zellteilung, die unter Verkürzung und Verdickung der Chromosomen abläuft, sichtbar werden. Auch während der Zellteilung ist — wie wir noch sehen werden — die exakte Darstellung der Chromosomen nur unter Anwendung besonderer Methoden möglich. Außerhalb der Zellteilung sind die Chromosomen zwar nicht darzustellen, es gibt aber überzeugende Beweise dafür, daß sie auch in dieser Phase ihre Individualität behalten. So treten also die Chromosomen am Beginn einer Kernteilung in der gleichen Zahl, in gleicher Struktur und mit demselben Genbestand hervor, mit dem sie am Ende der vorhergehenden Kernteilung ihre Darstellbarkeit verloren haben.

3. Die Zellteilungen

Man kann drei Arten der Zellteilung unterscheiden: die *Amitose*, die *Mitose* und die *Meiose*.

a) Die *Amitose* ist für unsere Betrachtung ohne Bedeutung. Es handelt sich um die Durchschnürung eines Zellkernes, der gegenüber dem Ruhezustand keine inneren Veränderungen zeigt. Insbesondere kommt es nicht zu dem für die Mitose charakteristischen Hervortreten der Chromosomen und einer Teilungsspindel. Die relativ seltene Amitose führt oft zur Entstehung mehrkerniger Zellen und zeigt Beziehungen zum sog. rhythmischen Kernwachstum, das besonders in der Leber beobachtet wurde.

b) Die *Mitose* ist derjenige Mechanismus, durch den eine gesetzmäßige Verteilung der Erbanlagen von Zelle zu Zelle und von Individuum zu Individuum bewirkt wird. Die durch eine Mitose aus einer Mutterzelle entstehenden zwei Tochterzellen sind untereinander und mit der Mutterzelle in ihrem Genbestand gleich.

Das Bild einer Mitose kann in seinen Einzelheiten manche Unterschiede zeigen. Der Vorgang läuft jedoch in seinen Grundzügen bei allen pflanzlichen und tierischen Zellen gleichartig ab.

Die folgende Beschreibung der einzelnen Phasen sollte mit der schematischen Darstellung in Abb. 3 verglichen werden.

Den Kern einer nicht in Teilung befindlichen Zelle nennt man *Ruhekern*. In diesem Ruhekern läßt sich ein feines, unregelmäßig gebautes Gerüstwerk färberisch darstellen, das Chromatingerüst.

Dieses Chromatingerüst verwandelt sich während der *Prophase* in feine geknäulte Fäden, die unter Verkürzung dicker werden und so als Chromosomen hervortreten. Diese Chromosomen sind schon jeweils durch einen feinen Längsspalt in zwei Chromatiden getrennt. Die Centrosomen rücken auseinander.

In der *Prometaphase* bildet sich zwischen den Centrosomen die Zentralspindel (= Teilungsspindel) aus. Die Kernmembran verschwindet, die Chromosomen treten an die Zentralspindel heran und wandern zur sog. Äquatorialebene.

Das Bild der *Metaphase* ist dadurch gekennzeichnet, daß die Centrosomen gegenüberliegende Pole der Zelle erreicht haben. Zwischen diesen Polen liegen in der Äquatorialebene die Chromosomen. Dabei ist jede der zwei Tochterchromatiden eines Chromosoms durch eine Spindelfaser mit je einem Centrosom verbunden.

In der *Anaphase* rückt nun jedes Chromatidenpaar entlang seinem Teilungsspalt auseinander. Die beiden Chromatiden-Paarlinge eines (Mutter-)Chromosoms wandern unter Verkürzung der Spindelfasern sodann als nunmehr selbständige (Tochter-)Chromosomen auf je eines der an den beiden Polen liegenden Centrosomen zu. Die Durchschnürung der Zelle zwischen den Polen beginnt.

In der *Telophase* ist der Vorgang der Chromosomenteilung abgeschlossen. Die (Tochter-) Chromosomen haben die Pole erreicht, und sie verwandeln sich dort unter Auftreten neuer Kernmembranen in das Chromatingerüst zurück. Zwischen den beiden neuen Kernen kommt es zu einer vollständigen Durchschnürung des Protoplasmas, durch die auch die Zellteilung beendet wird.

Als *Interphase* schließlich bezeichnet man das schon eingangs erwähnte Ruhekerntadium. In der Interphase, dem Stadium des Zellwachstums, besteht „Ruhe“ hinsichtlich der Kernteilung, nicht aber natürlich hinsichtlich der Funktion der Zelle.

c) Die **Meiose oder Reduktionsteilung** stellt eine spezielle Form der Zellteilung dar, durch die im Verlauf der Bildung der Gameten (Eizellen und Samenzellen) die Chromosomenzahl vom diploiden Satz (46 beim Menschen) auf den haploiden Satz (23) reduziert wird. Auf diese Weise erklärt sich, daß nach der Befruchtung, bei der sich die haploide Eizelle mit der haploiden Samenzelle vereinigt, die so entstandene Zygote den normalen diploiden Satz (46 Chromosomen beim Menschen) enthält. Der grundlegend wichtige Vorgang bei der Meiose besteht darin, daß zunächst die homologen Chromosomen sich der Länge nach aneinanderlegen. Diese Phase nennt man *Chromosomen-Konjugation*. Sie ist deshalb von großer Bedeutung, weil es in ihr zum Stückaustausch zwischen den Chromosomen kommt (vgl. Abb. 4b).

Nach dieser Konjugation der Chromosomen wandert nun je eines von zwei homologen Chromosomen an den einen Zellpol, das andere an den anderen Pol. Da auch von den Geschlechtschromosomen ($X + X$ oder $X + Y$) je eines an einen Pol wandert, sind nach dieser Wanderung an jedem Pol 23 Chromosomen, also der haploide Satz, versammelt. Durch anschließende Zelldurchschnürung entstehen dann zwei haploide Zellen.

Der morphologische Ablauf der Meiose ist komplizierter als die obige, das Grundsätzliche betonende Darstellung erkennen läßt. Dies sei im folgenden wenigstens angedeutet.

Bei Beginn der Meiose werden die 46 Chromosomen als sehr langgestreckte, dünne Fäden sichtbar, auf denen oft einzelne Knötchen, die Chromomeren, erkennbar sind. Unter allmählicher Verdickung und Verkürzung geschieht dann die Chromosomenkonjugation. Wir

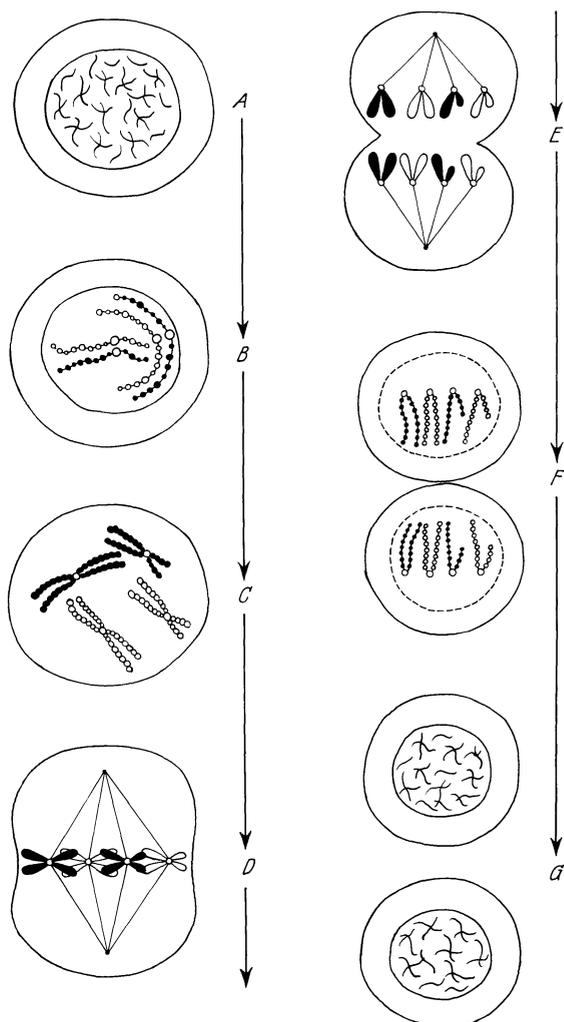


Abb. 3. Schematische Darstellung der Mitose (vgl. auch den Text).
A u. G Interphase; B u. C Prophase; D Metaphase; E Anaphase;
F Telophase

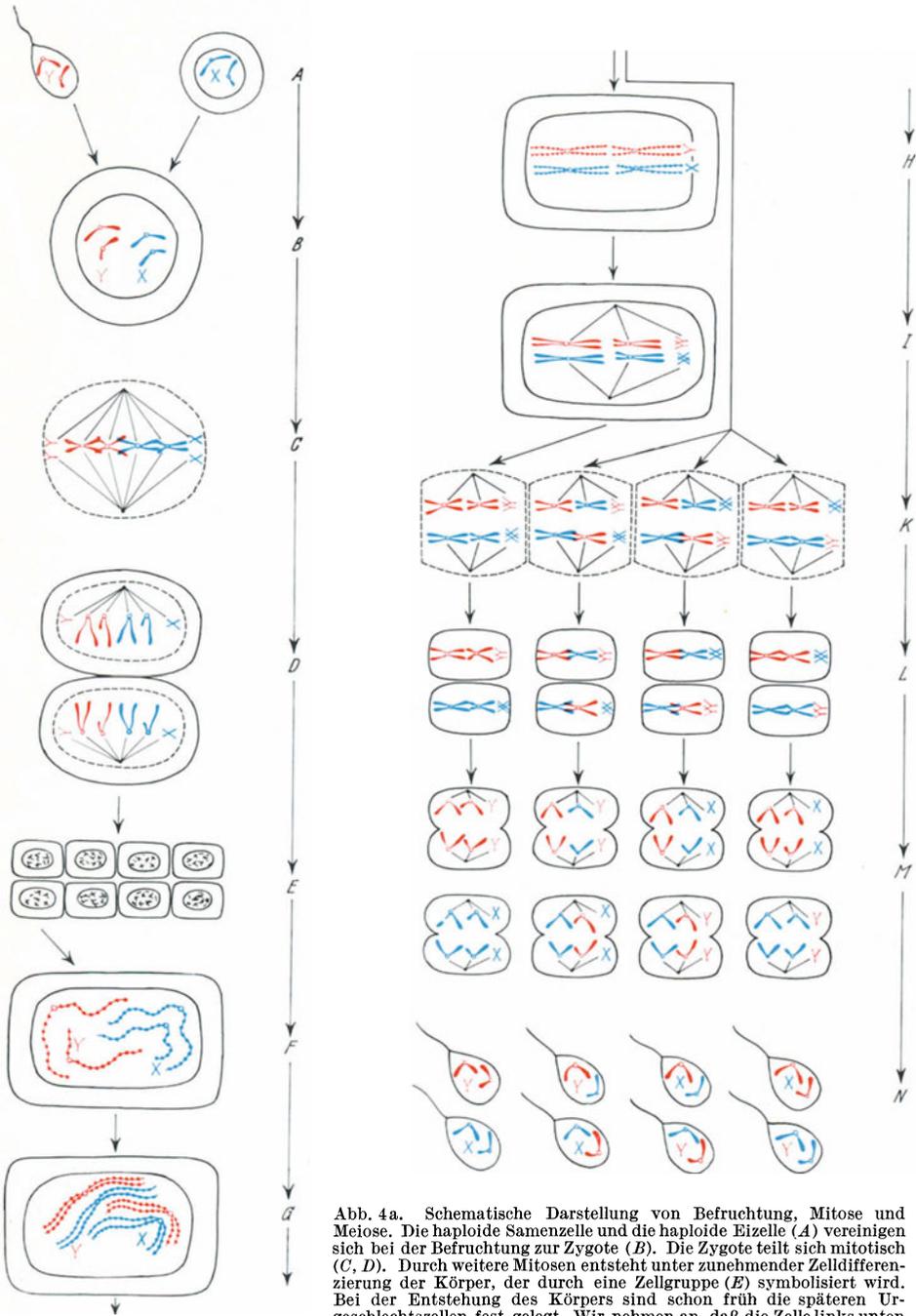


Abb. 4a. Schematische Darstellung von Befruchtung, Mitose und Meiose. Die haploide Samenzelle und die haploide Eizelle (A) vereinigen sich bei der Befruchtung zur Zygote (B). Die Zygote teilt sich mitotisch (C, D). Durch weitere Mitosen entsteht unter zunehmender Zelldifferenzierung der Körper, der durch eine Zellgruppe (E) symbolisiert wird. Bei der Entstehung des Körpers sind schon früh die späteren Urgeschlechtszellen fest gelegt. Wir nehmen an, daß die Zelle links unten in E eine solche Urgeschlechtszelle sei. Sie gelangt in den Hoden, wo unter weiteren Mitosen aus ihr die Spermio gonien entstehen. Im Verlauf der von den Spermio gonien ausgehenden Spermiogenese kommt dann zur Meiose (F bis L): Die Chromosomen werden als lange Fäden sichtbar (F), die Aufspaltung (bis auf den Zentromerbereich) zu Chromatiden wird deutlich (G) und es tritt die Chromosomenkonjugation ein (G, H, I). Bei der Konjugation ordnen sich die zwei Paare homologer Autosomen und die Geschlechtschromosomen dem Zufall folgend in der Äquatorialebene an. Die in unserem Beispiel möglichen Anordnungen der ursprünglich väterlichen (rot) und ursprünglich mütterlichen (blau) Chromosomen sind bei K nebeneinander dargestellt. Sie führen zu acht verschiedenen Keimzellen (L), die durch mitotische Trennung der Chromatiden vermehrt (M) und in der Spermiohistogenese zu Spermien umgewandelt werden (N)

wo unter weiteren Mitosen aus ihr die Spermio gonien entstehen. Im Verlauf der von den Spermio gonien ausgehenden Spermiogenese kommt dann zur Meiose (F bis L): Die Chromosomen werden als lange Fäden sichtbar (F), die Aufspaltung (bis auf den Zentromerbereich) zu Chromatiden wird deutlich (G) und es tritt die Chromosomenkonjugation ein (G, H, I). Bei der Konjugation ordnen sich die zwei Paare homologer Autosomen und die Geschlechtschromosomen dem Zufall folgend in der Äquatorialebene an. Die in unserem Beispiel möglichen Anordnungen der ursprünglich väterlichen (rot) und ursprünglich mütterlichen (blau) Chromosomen sind bei K nebeneinander dargestellt. Sie führen zu acht verschiedenen Keimzellen (L), die durch mitotische Trennung der Chromatiden vermehrt (M) und in der Spermiohistogenese zu Spermien umgewandelt werden (N)

finden also 22 Autosomen-Paare und die beiden Geschlechtschromosomen, die sich in der Äquatorialebene anordnen. Unter weiterer Verkürzung und Verdickung kommt es dabei zu einer Längsaufspaltung jedes Chromosoms in zwei Chromatiden. Diese Aufspaltung ist aber nicht vollständig. Von ihr ist das Centromer oder Kinetochor, ein knötchenförmiges Bewegungszentrum, zunächst ausgenommen. In seinem Bereich bleiben also die Chromatiden verbunden. In dieser Phase löst sich auch die enge Paarung der homologen Chromosomen. Es liegen dann in der Mitte eines Spindelapparates 22 Paare homologer Chromosomen und ebenfalls paarweise die beiden Geschlechtschromosomen. Jedes dieser 46 Chromosomen ist dabei bis auf den Bereich des Kinetochors schon deutlich in zwei Chromatiden aufgespalten. Je ein Paarling (und auch eines der Geschlechtschromosomen) wandert dann an einen Zellpol. Durch die anschließende Zelldurchschnürung wird die sog. erste Reifeteilung beendet. Sie schafft also zwei haploide Zellen mit (bis auf den Bereich des Kinetochors) allerdings schon aufgespaltenen Chromosomen. Durch eine anschließende zweite Reifeteilung werden dann nach Verdoppelung auch des Centromerbereiches die beiden Chromatiden voneinander getrennt. Diese zweite Reifeteilung ist also einer Mitose vergleichbar, die allerdings an einem haploiden Satz abläuft.

Für das Verständnis genetischer Vorgänge und Gesetzmäßigkeiten ist eine genaue Vorstellung des Prinzips der Mitose und der Meiose sowie des grundsätzlichen Unterschiedes zwischen beiden Kernteilungen entscheidend wichtig. Deshalb sei das Wesentliche hier noch einmal betont.

Bei der Mitose wird jedes der 46 Chromosomen in zwei untereinander und mit dem Mutter-Chromosom genetisch identische Tochter-Chromosomen aufgespalten. Je eines dieser identischen (Tochter)-Chromosomen wandert an einen Pol. Es entstehen zwei genetisch identische diploide Zellen.

Bei der Meiose dagegen wandert von jedem der 22 Paare homologer Autosomen (und von den zwei Geschlechtschromosomen) ein Paarling an einen, der andere an den anderen Pol, so daß zwei genetisch verschiedene haploide Zellen entstehen. (Vgl. hierzu auch die schematische Darstellung in der Abb. 4a).

Im Zusammenhang mit der Meiose verdient ein weiterer Punkt die besondere Aufmerksamkeit des genetisch nicht vorgebildeten Lesers: Von jedem der 22 Autosomen-Paare und von den beiden Geschlechtschromosomen in einer menschlichen Zelle stammt der eine Paarling von der Mutter, der andere vom Vater (vgl. Abb. 4a). In der Meiose rückt nun je ein Paarling der homologen Autosomen und je einer der beiden Geschlechtschromosomen an einen

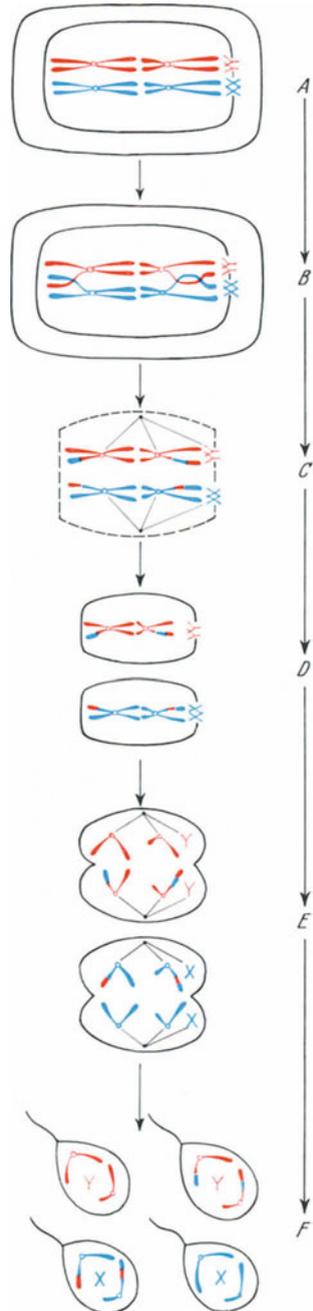


Abb. 4b. Stückerzeugung während der Meiose. Wir gehen bei A aus von dem Stadium der Chromosomenkonjugation (I in Abb. 4a). Ein einfacher (linkes Chromosom in B) und ein doppelter (rechtes Chromosom in B) Stückerzeugung zwischen den homologen Chromosomen führt nach dem Auseinanderrücken (C, D) und nach der mitotischen Trennung der Chromatiden (E) auch zu Spermien, deren Chromosomen teils mütterlichen (blau) und teils väterlichen (rot) Ursprungs sind. Es ist leicht einzusehen, daß es (in B) viele andere Möglichkeiten des Crossing over gibt, die zu vielen weiteren verschiedenen Spermien führen

Pol. Dabei hängt es für jedes Paar vom Zufall ab, ob das ursprünglich mütterliche oder das ursprünglich väterliche Chromosom an einen der Pole gelangt. Homologe Chromosomen sind aber funktionell, also in ihrem Genbestand, wegen der Heterozygotie für zahlreiche Gene nicht gleich. Die zufällige Verteilung der ursprünglich mütterlichen und ursprünglich väterlichen Chromosomen auf die haploiden Geschlechtszellen erklärt somit, daß ein Mensch sehr viele in ihrem Genbestand verschiedene Geschlechtszellen bilden kann.

Auf Grund der vorstehenden Überlegungen sind bei den 23 Chromosomenpaaren eines Menschen 2^{23} , also 8388608 verschiedene Gameten möglich. Eine von diesen rund 8,4 Mill. verschiedener Keimzellen würde nur ursprünglich väterliche, eine andere nur ursprünglich mütterliche Chromosomen aufweisen. Es sei hier nur vermerkt, daß tatsächlich die Anzahl der möglichen genetisch verschiedenen Geschlechtszellen eines Menschen weit höher liegt als bei 8,4 Mill. Berücksichtigt man z. B. zusätzlich diejenigen Verschiedenheiten, die durch eine minimale Häufigkeit des Stückerstausches zwischen Chromosomen entstehen müssen (vgl. Abb. 4b), dann gelangt man schon zu Größenordnungen, die als Zahlen nicht mehr ausgeschrieben werden können.

4. Bau der Chromosomen und Riesenchromosomen

Die Chromosomen lassen sich im allgemeinen nur während der Kernteilung (Mitose oder Meiose) darstellen. Sie treten vor Beginn der Teilung auf und verschwinden nach Abschluß der Teilung. Wir müssen uns das Chromosom als einen langen Faden (Chromonema) vorstellen, auf dem Verdickungen wechselnder Größe, die Chromomeren, aufgereiht sind. Das Sichtbarwerden der Chromosomen vor Beginn der Zellteilung beruht auf einer mit Spiralisierung einhergehenden starken Verkürzung und Verdickung des Fadens, das Unsichtbarwerden auf dem entgegengesetzten Vorgang. Die Chromomeren als Träger des genetischen

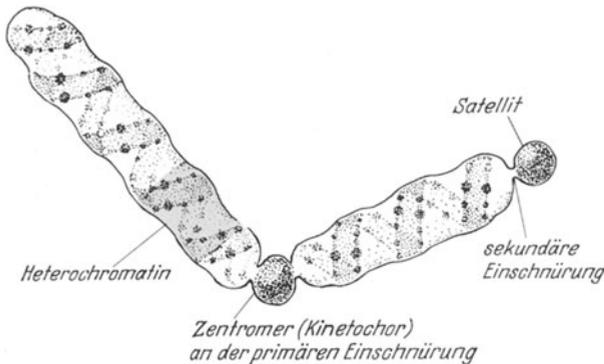


Abb. 5. Schema eines Chromosoms (in Anlehnung an HEITZ 1935)

Materials sind mit den üblichen Kernfarbstoffen stark färbbar. Sie liegen im Ruhekern weit auseinander und ergeben so färberisch das diffuse Chromatingerüst, während sie nach der spiralgigen Verkürzung und Verdickung enggepackt liegen und so färberisch das uns geläufige Bild z. B. eines Mitose-Chromosoms ergeben. Die „kondensierten“ Chromosomen lassen sich als dicke Fäden, Stäbe oder als wurstförmige Gebilde beschreiben (Abb. 5). Sie unterscheiden sich einmal in der Länge voneinander. Ein anderes wichtiges Unterscheidungsmerkmal ist die sog. primäre Einschnürung, durch die das Chromosom in zwei meist ungleiche Schenkel unterteilt wird. Im Bereich dieser primären Einschnürung findet man ein kleines Knötchen, das Centromer oder Kinetochor. Dieses ist das Bewegungszentrum des Chromosoms. Von ihm geht z. B. die Anaphasenbewegung in der Mitose aus, in seinem Bereich treten auch die Chromosomen mit der Spindel in Kontakt. Die primäre Einschnürung kann so nahe einem Ende des Chromosoms liegen, daß dieses scheinbar einschenkelig ist. Entsprechend der Lage der primären Einschnürung (und damit des Centromers) unterscheidet man Chromosomen mit medianem, submedianem und akrozentrischem (fast terminalem) Centromer.

Nicht selten behalten kleine Abschnitte einzelner Chromosomen im Ruhekern ihre kompakte Struktur und ihre starke Färbbarkeit. Dieses Verhalten wird als Heteropyknose bezeichnet. Nach HEITZ nennt man die Substanz derjenigen Chromosomenabschnitte, die in der Interphase heteropyknotisch bleiben, Heterochromatin, die übrige Chromosomen-substanz aber Euchromatin. Vorkommen und Verteilung des Heterochromatins im Chromosomensatz sind bei den verschiedenen Organismen verschieden. Liegt es — durch eine sekundäre Einschnürung begrenzt — an einem Ende eines Chromosoms, so spricht man vom Trabanten oder Satelliten. Die im Ruhekern sichtbaren heteropyknotischen Chromosomenabschnitte nennt man auch Chromozentren. Es sei nur erwähnt, daß sie einen wichtigen morphologischen Beweis für die Kontinuität der Chromosomen in der Interphase liefern.

Längenunterschiede, die primäre Einschnürung, eu- und heterochromatische Abschnitte sind morphologische Details, die beim Menschen und bei anderen Organismen vielfach und überzeugend lichtmikroskopisch nachgewiesen wurden.

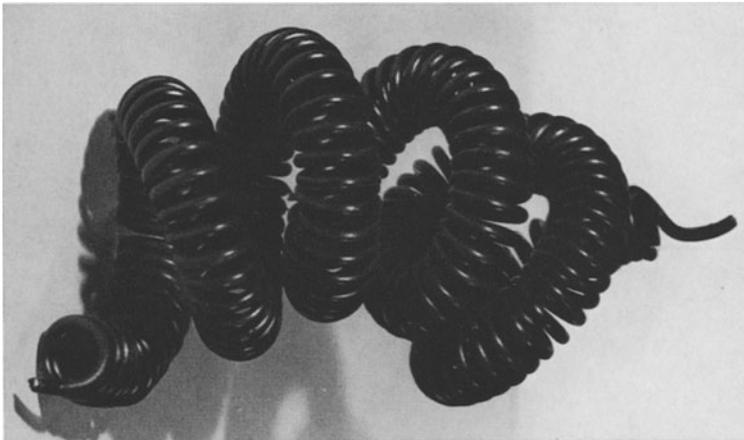


Abb. 6. Modell zum Verständnis der Einstrangtheorie des Chromosomenbaues. Man erkennt die Spiralen erster und zweiter Ordnung und kann sich leicht die Spiralisierung dritter Ordnung vorstellen

Fragt man aber nach der feineren „inneren“ Struktur der Chromosomen, so erlauben unsere heutigen Kenntnisse noch kein klares und eindeutiges Bild. Die Unsicherheit auf diesem Gebiet wird besonders eindrucksvoll demonstriert durch die Tatsache, daß man für den Chromosomen-Feinbau neben der sehr plausiblen Mehrstranghypothese (vgl. STEFFENSEN 1959) bis heute auch die Einstranghypothese (z. B. NEBEL 1960) diskutieren muß.

Die Mehrstrangtheorie nimmt an, daß die Chromosomen aus Fibrillen aufgebaut sind, deren Durchmesser etwa 40 Å beträgt. Diese legen sich in mehreren Stufen z. B. über Fäden von 100 Å und 200 Å zu Halbchromatiden und Chromatiden zusammen, und zwei Chromatiden schließlich ergeben das Chromosom. Die elektronenmikroskopisch gemessenen feinsten Fibrillen liegen mit ihrem Kaliber in der Größenordnung eines einzelnen Nucleoproteid-Fadenmoleküls.

Nach der Einstrangtheorie handelt es sich um *eine* Fibrille, die im Sinne der Abb. 6 Spiralisierungen erster, zweiter und dritter Ordnung aufweist.

Unsere Kenntnisse über den Chromosomen-Feinbau wurden ebenso wie viele grundlegende Ergebnisse der älteren experimentellen Genetik größtenteils an den sog. Riesenchromosomen gewonnen. Es ist deshalb nützlich, diese Gebilde hier etwas näher zu betrachten.

Riesenchromosomen kommen bei Fliegen und Mücken (Dipteren) vor. In den somatischen Zellen dieser Insekten bleiben homologe Chromosomen auch im Ruhekern, also im entspiralisierten Zustand, gepaart. Diese Eigentümlichkeit schafft die Voraussetzung dafür, daß in den häufig anzutreffenden polyploiden Kernen (Kerne mit einem Vielfachen des normalen Chromosomensatzes) dicke Chromosomenkabel entstehen. Solche polytänen (vielsträngigen)

Riesenchromosomen können normale Mitosechromosomen des gleichen Tieres um mehr als das 100fache in der Länge und in der Dicke übertreffen. Die charakteristische Quergliederung der Riesenchromosomen (Abb. 7) beruht auf der exakten Paarung der zahlreichen Einzelstränge, deren homologe Chromomeren so genau nebeneinander liegen, daß der Eindruck von Querscheiben verschiedener Dicke entsteht, die durch Zwischenscheiben voneinander getrennt sind. Sehr wahrscheinlich enthalten nur die $0,05\text{--}1,0\ \mu$ dicken Querscheiben das genetische Material. Ihr Muster ist in homologen Chromosomen bei allen Tieren einer Art gleich. Geht man von dem alten Gen-Begriff der experimentellen Genetik aus, dann entspricht etwa ein Gen einer Querscheibe. Im Sinne des heutigen Gen-Begriffes (vgl. Kap. III) kann man nach BEERMANN die Querscheiben als informatorische Einheiten ansehen, die sich teilweise aus



Abb. 7. Riesenchromosomen. Dargestellt sind die Autosomen (2, 3 und 4) aus den larvalen Speicheldrüsen der Mücke *Phryne cincta*. Quetschpräparat Alkohol-Eisessig, Orcein-Essigsäure-Milchsäure. Vergr. $1100\times$. Aufnahme von B. E. WOLF, Inst. f. Genetik d. Freien Universität Berlin

mehreren, durch Rekombination trennbaren genetischen Untereinheiten mit gemeinsamem oder verwandtem Informationsgehalt zusammensetzen. Solche Untereinheiten könnten etwa einzelnen DNS-Molekülen entsprechen. Kleinere Rekombinationseinheiten wurden bisher nicht gefunden, müssen aber generell angenommen werden. Andererseits können auch mehrere Querscheiben zu operativen Einheiten zusammengeschlossen sein.

Die Fibrillenstruktur der Riesenchromosomen ist lichtmikroskopisch deutlich und auch im elektronenoptischen Bereich bis zu einem Kaliber von ca. $50\ \text{\AA}$ nachgewiesen. Diese Befunde schließen aber die Einstranghypothese (s. oben) deshalb nicht aus, weil im Elektronenmikroskop nur außerordentlich kurze Chromosomenabschnitte dargestellt werden können.

Die Bedeutung der Riesenchromosomen für den Fortschritt der klassisch experimentellen Genetik der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts ist schon in Kap. I erläutert worden.

5. Der normale Chromosomensatz des Menschen

Über 30 Jahre hindurch besagte die kaum kritisierte allgemeine Lehrmeinung, der Mensch habe 48 Chromosomen. Es bahnte sich deshalb eine echte wissenschaftliche Sensation an, als im Jahre 1956 TJO u. LEVAN, zwei hervorragende Cytologen, auf Grund überzeugender Befunde 46 als die Normzahl bezeichneten. Die Sensation war perfekt, als diese Befunde noch im gleichen Jahre von FORD und HAMERTON an anderem Material und mit anderen Methoden bestätigt wurden. Heute liegen aus aller Welt weitere Befunde vor, und niemand bezweifelt mehr, daß die Normzahl menschlicher Chromosomen 46 (und nicht 48) beträgt.

Fragt man, wie es möglich war, daß 30 Jahre hindurch sich eine falsche Meinung halten konnte und daß jetzt nach der Veröffentlichung von TJIO und LEVAN allgemein nur noch 46 Chromosomen festgestellt werden, so findet man die Antwort in dem Fortschritt der Untersuchungstechnik. Die Aufzählung der wichtigsten Stationen dieses Fortschrittes führt uns zu einer Vorstellung von den heutigen Methoden zur Darstellung menschlicher Chromosomen.

Nach der ersten Abbildung durch FLEMMING, die wir schon im einleitenden Kapitel erwähnt haben, befaßten sich eine Reihe weiterer Autoren (Einzelheiten bei WENDT u. WOLF) mit den menschlichen Chromosomen. Einen ersten wesentlichen Fortschritt in der Methode und den Befunden brachten die Arbeiten von PAINTER, der den XY-Mechanismus und die Meiose für den Menschen nachwies. PAINTER untersuchte frisch exstirpierte Hoden, deren Gewebe er vor der Fixierung fein zerteilte. Seit den Arbeiten PAINTERS wird auch 48 als Normzahl menschlicher Chromosomen allgemein anerkannt. Die entscheidende Voraussetzung für die moderne Untersuchungstechnik schuf TAGE KEMP 1929/30, indem er Zellen aus der Gewebekultur zur Darstellung menschlicher Mitosen benutzte. Die Vorteile der Gewebekultur für cytologische Untersuchungen sind offensichtlich. Unter geeigneten Bedingungen wächst das Gewebe *in vitro* in einer einfachen Zellschicht und ist so leichter zu fixieren und zu färben. Die Notwendigkeit des Schneidens mit dem Mikrotom entfällt, so daß Verluste an Chromosomenmaterial nicht auftreten. Schließlich ist die Mitoseaktivität *in vitro* höher und experimentell kontrollierbar.

Setzt man den Zellen aus der Gewebekultur vor der Fixierung ein hypotones Medium zu, so kommt es zu einer besseren Ausbreitung der Chromosomen (z. B. HSU u. POMERAT 1953). Auch diese Abwandlung der Technik stellt einen wesentlichen methodischen Fortschritt dar, weil sie die Differenzierung vor allem der kleinen Chromosomen erleichtert.

Der letzte Markstein auf dem Weg zu den erfolgreichen modernen Untersuchungsmethoden wurde von TJIO und LEVAN selbst gesetzt. Die Autoren ließen noch vor dem hypotonen Schock Colchicin auf die Kulturen einwirken. Colchicin und manche seiner Derivate sind als „Mitosegifte“ bekannt. Sie bewirken eine Verkürzung und Verdickung der Chromosomen und verzögern die Teilung des Kinetochors. Besonders aber blockiert Colchicin durch eine Zerstörung der Spindel die Mitose in der Metaphase. So kommt es zu einer vorteilhaften Ansammlung von Metaphaseplatten im Zellmaterial.

Neben den Gonaden, aus denen auch meiotische Metaphasen analysiert werden können, und verschiedenen anderen menschlichen Geweben wird heute vielfach Knochenmark und Blut als Untersuchungsmaterial gewählt.

Die jüngste Entwicklung der Untersuchungstechnik wird durch eine besonders einfache Blutkulturmethode (NOWELL 1960, MOORHEAD u. a. 1960) und durch die Mikrolutkulturtechnik (EDWARDS 1962, FRÖLAND 1962, ARAKAKI u. SPARKES 1963) gekennzeichnet, für die man weit weniger als 1 ml Blut benötigt. Einzelheiten der Technik müssen in den Originalarbeiten nachgelesen werden.

Hier sei nur noch auf die Schlußphase der Untersuchung und auf die Dokumentation der Befunde eingegangen: Nachdem durch leichtes Quetschen oder durch Lufttrocknung eine optimale Ausbreitung der Chromosomen in den Zellen bewirkt ist, werden unter dem Mikroskop diejenigen Zellen mit vollständigem Chromosomensatz herausgesucht, in denen die Chromosomen unbeschädigt erscheinen und nebeneinander liegen. Aus einer starken Vergrößerung des Mikrophotogramms solcher Zellen werden dann die Chromosomen ausgeschnitten und geordnet. Zumeist liefern diese Chromosomen ein vierarmiges Bild (Abb. 8). Dieses Bild beruht auf der Teilung des Chromosoms in zwei Chromatiden, von der der Bereich des Kinetochors noch ausgenommen ist.

Für die Ordnung der Chromosomen und für die Nomenklatur ist eine Vereinbarung international akzeptiert, die von einigen Experten 1960 in Denver getroffen wurde (Tabelle 1). Ursprünglich waren in der Denver-Systematik auch Angaben über eine Unterscheidung der Chromosomen auf Grund unterschiedlicher Lage von Satelliten enthalten (z. B. in der Gruppe 13—15). Diese wurden aus der Tabelle 1 weggelassen, weil Satelliten sich inzwischen speziell bei akrozentrischen Chromosomen als ein unsicheres Charakteristikum erwiesen haben. Die Ergebnisse der Londoner Expertenkonferenz „The normal human karyotyp“ vom August 1963 wurden in der Tabelle ebenfalls berücksichtigt.

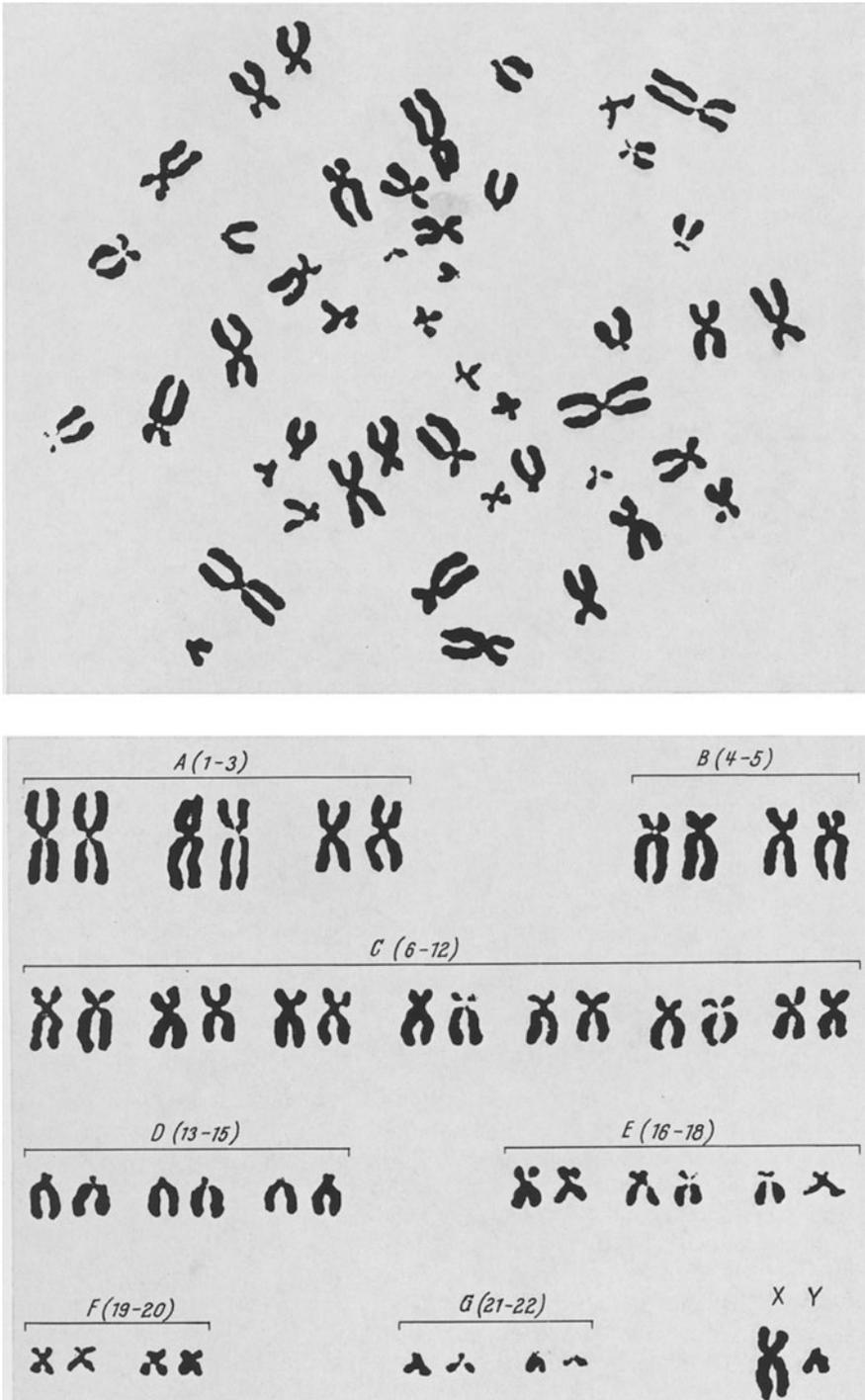


Abb. 8. Normaler männlicher Chromosomensatz. Leukocytenmikrokultur nach ARAKAKI u. SPARKES. Präparat und Aufnahme von Frau Dr. TH. LÜERS, Inst. f. Genetik d. Freien Universität Berlin

Tabelle 1. Die Einteilung der menschlichen Chromosomen nach der Denver-Vereinbarung

Chromosomen- gruppe	Charakteristika	Anzahl pro Gruppe	
		♂	♀
1— 3 (A)	Große Chromosomen mit annähernd medianem Kinetochor. Nach Größe und Lage des Kinetochors unterscheidbar. Häufig wird eine sekundäre Einschnürung proximal am langen Arm des Chromosoms Nr. 1 gefunden	6	6
4— 5 (B)	Große Chromosomen mit submedianem Kinetochor. Schwer zu unterscheiden	4	4
6—12 (C) + X	Mittelgroße Chromosomen. Die Unterscheidung innerhalb dieser großen Gruppe ist besonders schwierig. Nr. 6, 7, 8 und 11 sind mehr metazentrisch, Nr. 9, 10 und 12 submetazentrisch. Das X-Chromosom gehört zur erstgenannten Untergruppe, es ist in normalen weiblichen Zellen daran zu erkennen, daß es markiertes Thymidin später inkorporiert als die anderen Chromosomen der Gruppe. Wenigstens ein Paar der Gruppe zeigt eine sekundäre Einschnürung im proximalen Abschnitt des langen Armes	15	16
13—15 (D)	Mittelgroße Chromosomen mit fast terminalem Kinetochor (akrozentrische Chromosomen). Bei allen wurden Satelliten gefunden	6	6
16—18 (E)	Ziemlich kurze Chromosomen mit annähernd medianem (bei Nr. 16) oder submedianem Kinetochor. Häufig wird eine sekundäre Einschnürung im proximalen Teil des langen Armes von Nr. 16 gefunden	6	6
19—20 (F)	Kurze Chromosomen mit annähernd medianem Kinetochor. Schwer unterscheidbar	4	4
21—22 (G) + Y	Sehr kurze akrozentrische Chromosomen. Bei beiden wurden Satelliten gefunden. Das Y-Chromosom ist morphologisch dieser Gruppe ähnlich, meist jedoch etwas länger. Die zentrale Einschnürung ist beim Y-Chromosom oft unscharf, der lange Arm zeigt häufig eine sekundäre Einschnürung. Die zwei Chromatiden weichen im Bereich des langen Armes des Y-Chromosoms weniger auseinander als bei anderen Chromosomen	5	4

Die Einordnung der Chromosomen einer menschlichen Metaphasenplatte in eine der vorstehenden Gruppen gelingt verhältnismäßig leicht. Auch dem Experten ist es aber häufig unmöglich, innerhalb der Gruppen genau zu numerieren. Tatsächlich ist die Darstellung und Beurteilung menschlicher Karyotypen auch heute durchaus noch keine routinemäßig durchführbare Laboratoriumsmethode. Dies sei besonders betont, weil einige viel referierte Ergebnisse der Chromosomenpathologie leicht zu einer gegenteiligen Meinung führen können.

6. Pathologische Befunde am menschlichen Chromosomensatz

Die 1956 erfolgte Korrektur der Normzahl menschlicher Chromosomen haben wir bereits als wesentlichen Fortschritt gekennzeichnet. Vor allem in praktisch-klinischer Hinsicht sind aber die chromosomenpathologischen Befunde der folgenden Jahre noch bedeutsamer: Man fand z. B. Veränderungen in der Zahl einzelner Chromosomen und Veränderungen in der Chromosomenstruktur (Stückverluste, Translokationen) und konnte mehrfach derartige Veränderungen des

Idiogramms¹ als Ursache bestimmter vieldiskutierter Syndrome (Downsches Syndrom, Klinefelter-Syndrom, Turner-Syndrom) nachweisen.

Im Rahmen dieser allgemeinen Humangenetik kann die folgende kurze Darstellung der wichtigsten Ergebnisse nicht von den Krankheiten oder Syndromen ausgehen, sondern muß den Chromosomenbefund in den Vordergrund rücken. Eine ausführliche Darstellung unter klinischem Aspekt bringt der Beitrag von H. NIERMANN auf den S. 130—204 dieses Bandes.

a) Anomalien der Autosomen

LEJEUNE, GAUTIER und TURPIN haben 1959 bei neun Patienten mit Down'schem Syndrom (Mongolismus) 47 statt 46 Chromosomen als Normzahl gefunden. Mit dieser Veröffentlichung wurde erstmals eine chromosomale Anomalie als Ursache einer menschlichen Krankheit nachgewiesen. Das zusätzliche Chromosom gehört in die Gruppe 21—22, sehr wahrscheinlich handelt es sich um eine Trisomie 21.

Eine solche Trisomie kommt durch einen Fehler bei den Reifungsteilungen zustande, wie er in der experimentellen Genetik als Nondisjunktion schon lange bekannt ist: Zwei homologe Chromosomen werden regelwidrig nicht getrennt, sondern wandern gemeinsam an einen Zellpol. So entstehen reife, sonst haploide Geschlechtszellen, in denen das betroffene Chromosom entweder völlig fehlt oder zweifach vorhanden ist.

Schon lange weiß man, daß das Down'sche Syndrom besonders eng zum steigenden Alter der Mutter korreliert ist: Bei einer durchschnittlichen Häufigkeit von 1:600 Lebendgeborenen steigt die Häufigkeitskurve bei Müttern unter 30 Jahren langsam von 1:2500 auf etwa 1:2000. Nach dem 30. Lebensjahr der Mütter wird der Anstieg wesentlich steiler. Er erreicht in der Altersklasse 35—39 etwa 1:300 und endet für die ältesten Mütter mit dem Wert 1:35. Wegen dieser engen Beziehung zum mütterlichen Alter kann man sicher sein, daß die Nondisjunktion bei dieser Krankheit im mütterlichen Organismus, also im Verlauf der Eizellenreifung, geschieht.

Die Nondisjunktion führt also dazu, daß diese Mütter drei Sorten von Eizellen produzieren:

Normale Eizellen mit 22 Autosomen und 1 X-Chromosom
 Eizellen mit 23 Autosomen und 1 X-Chromosom
 und Eizellen mit 21 Autosomen und 1 X-Chromosom.

Nach Befruchtung durch ein normales Spermium entstehen dann folgende Zygoten:

$22 + 22 = 44$ Autosomen und $X + X$ oder $X + Y = 46$ Chromosomen
 $22 + 23 = 45$ Autosomen und $X + X$ oder $X + Y = 47$ Chromosomen
 $22 + 21 = 43$ Autosomen und $X + X$ oder $X + Y = 45$ Chromosomen.

Im ersten Falle handelt es sich um eine normale Zygote, der zweite Fall liegt beim Down'schen Syndrom vor (Trisomie). Der dritte Fall ist nicht beobachtet. Offensichtlich sind Zygoten, in denen ein Autosom fehlt, nicht entwicklungsfähig.

Es sei hier angemerkt, daß das Down'sche Syndrom zwar ganz überwiegend, aber nicht ausschließlich auf einer autosomalen Trisomie beruht. Es wurden außerdem Translokationen und Mosaikzustände gefunden.

Autosomale Trisomie ist nicht nur für die Gruppe 21—22, sondern für mehrere andere Chromosomen bzw. Chromosomengruppen vielfach beschrieben. Vereinzelt zeichnet sich auch schon (auf Grund mehrfacher Beobachtungen) für bestimmte autosomale Trisomien ein charakteristisches, meist zu sehr frühem Tod führendes Syndrom schwerer Mißbildungen ab.

Weitere autosomale Anomalien beruhen auf einer Veränderung der Chromosomenstruktur. Solche Veränderungen werden als Chromosomen-Aberrationen zusammengefaßt und sind — wie das Nondisjunktion — in der Genetik lange

¹ Der Chromosomensatz wird im allgemeinen als Karyotyp oder als Idiogramm bezeichnet, doch ist die Bedeutung beider Worte nicht voll identisch. Unter Karyotyp versteht man mehr den Chromosomensatz einer einzelnen Zelle, während man als Idiogramm mehr die schematische Darstellung eines Chromosomensatzes bezeichnet, die auf der Messung und Beobachtung an vielen Zellen beruht.

bekannt. Die Aberrationen beruhen auf Chromosomenbrüchen, wie sie z. B. durch Röntgenstrahlen auch experimentell erzeugt werden können. Wir unterscheiden¹:

Deletion: Verlust eines Chromosomenabschnittes.

Duplikation: Verdoppelung eines Chromosomenabschnittes.

Translokation: Austausch von Chromosomenabschnitten (Stückeaustausch) zwischen zwei (nicht homologen) Chromosomen. Auch Anhängen eines Chromosoms an ein anderes. Wenn bei der Meiose die beiden an einer Translokation beteiligten Chromosomen in *eine* haploide Zelle gelangen, wenn diese Zelle also die unveränderte Gesamtmenge an genetischem Material enthält, spricht man von einer "balanced translocation".

Inversion: Ein herausgebrochener Chromosomenabschnitt wird umgekehrt an seinen ursprünglichen Platz eingefügt.

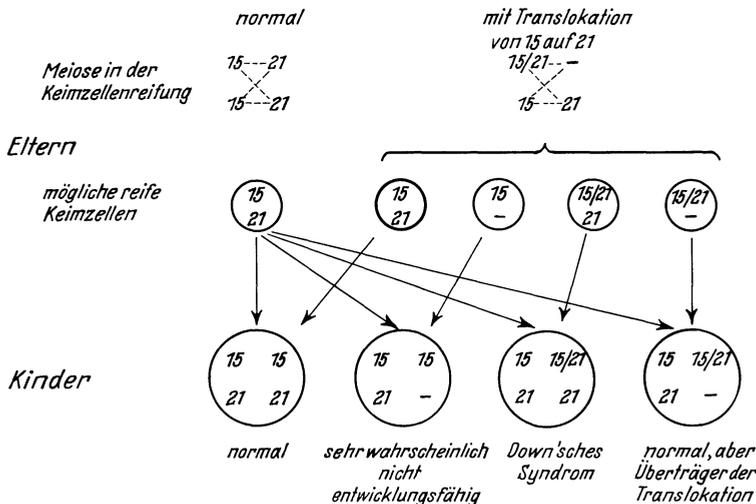


Abb. 9. Erbliche Translokation 15/21 und Down'sches Syndrom. Es sind nur die Chromosomen 15 und 21 (als Ziffern) dargestellt. Bei einem Elternteil findet während der Reifungsteilungen eine Translokation statt. Diese bewirkt, daß vier verschiedene Sorten von reifen Keimzellen gebildet werden können. Die letzte Zeile der Abbildung zeigt rechts die Vererbung der Translokation

Daß Duplikation und besonders Deletion eine genetische Wirkung haben müssen, ist offensichtlich. Bei einer Translokation oder bei einer Inversion könnte man genetische Unwirksamkeit zumindest dann vermuten, wenn die Gesamtmenge des genetischen Materials dabei erhalten bleibt. Tatsächlich können aber Translokation oder Inversion auch ohne Materialverlust erhebliche genetische Auswirkungen haben. Dies kann man sich in Kürze erklären mit der Feststellung, daß für die Wirkung eines Gens auch seine Position im Genverband von Bedeutung ist.

Von den oben kurz beschriebenen Chromosomen-Aberrationen kommen beim Menschen Translokationen relativ häufig vor.

Wir haben schon festgestellt, daß Translokationen vereinzelt auch als Ursache des Mongolismus anzusehen sind. Dabei handelt es sich überwiegend um die Translokation eines dritten Chromosoms 21 auf das Chromosom 15. Solche Patienten haben also der Zahl nach 46 Chromosomen, darunter aber das Chromosom 15/21. Diese Fälle von Down'schem Syndrom haben zumeist relativ junge Mütter. Während bei den (meist älteren) Müttern von Kranken mit einer Trisomie 21 (und Down'schem Syndrom) die Gefahr weiterer kranker Kinder praktisch nicht merklich größer ist als in der Durchschnittsbevölkerung, haben Elternpaare mit einem mongoloiden Kind, das 46 Chromosomen — darunter aber 15/21

¹ Die folgenden Angaben stimmen nicht voll mit den genaueren Definitionen der experimentellen Genetik überein, haben sich aber für die Humancytologie in dieser Fassung eingebürgert.

— zeigt, eine erheblich höhere Chance, weitere kranke Kinder zu bekommen. Dies sei in Abb. 9 erklärt. Die schematische Darstellung wurde stark vereinfacht auf Grund der beobachteten Fälle (z. B. CARTER u. a. 1960) gezeichnet.

Autosomale Translokationen wurden außer beim Downschen Syndrom auch bei einer Reihe von angeborenen Mißbildungen beobachtet.

b) Anomalien der Geschlechtschromosomen

Nondisjunktion, wie sie im vorigen Abschnitt für die Autosomen beschrieben wurde, kommt besonders häufig bei den Geschlechtschromosomen vor. Liegt der Meiosefehler im weiblichen Geschlecht, dann entstehen neben normalen Eizellen mit X solche mit XX oder mit O (= kein X-Chromosom). Im männlichen Geschlecht dagegen führt Nondisjunktion zu Spermien mit XY oder mit O anstelle der normalen Spermien, die X oder Y aufweisen. Die aus einer Befruchtung der nach Nondisjunktion entstehenden Gameten durch die normalen Gameten des anderen Geschlechtes entstehenden Zygoten sind leicht abzuleiten (Tabelle 2).

Tabelle 2. Die Folge einer Nondisjunktion der Geschlechtschromosomen

	Gameten		Zygoten	
	männlich	weiblich		
Normale Keimzellenreifung	X Y	X X	XX XY	normale Frau normaler Mann
Nondisjunktion in der Spermiogenese	XY O	X X	XXY XO	(KLINEFELTER) TURNER
Nondisjunktion in der Oogenese	X Y X Y	XX XX O O	XXX XXY XO OY	Triple-X KLINEFELTER (TURNER) Nicht beobachtet

Zwei schon lange diskutierte bekannte Krankheitsbilder, das Klinefelter-Syndrom und das Turner-Syndrom, finden in typischen Fällen durch Nondisjunktion der Geschlechtschromosomen ihre Erklärung.

Die Triple-X-Frauen zeigen kein charakteristisches Syndrom. Sie erscheinen vielmehr weitgehend normal und sind fruchtbar. Die XXX-Frauen bilden Eizellen mit X und mit XX, könnten also theoretisch Kinder mit XXY (KLINEFELTER) oder XXX haben. Solche Kinder mit abnormer Chromosomenkonstitution wurden jedoch bisher nicht beobachtet.

Die Frage, ob beim Klinefelter oder beim Turner Nondisjunktion in der Spermiogenese oder in der Oogenese stattgefunden hat, läßt sich durch die gleichzeitige Familienuntersuchung auf ein relativ häufiges, geschlechtsgebunden (= X-chromosomal) recessives Merkmal prüfen. Hier bieten sich die verschiedenen Störungen des Farbensehens (Farbenblindheit) an. Nach den bisher gewonnenen Ergebnissen kann man annehmen, daß Turner-Patienten (XO) mit Farbenblindheit zumeist ihre Sehstörung von der Mutter geerbt haben. Die anormale Gamete (O) muß dann also vom Vater kommen. Dagegen scheinen auf Grund entsprechender Untersuchungen beim Klinefelter die zwei X-Chromosomen meistens von der Mutter zu kommen.

Es wurden eine Reihe weiterer Anomalien der Geschlechtschromosomen beobachtet, die nicht durch eine einfache Nondisjunktion in der Gametenreifung erklärt werden können, so XXXX, XXXY, XXXXY oder XYYY. Patienten mit mehreren X-Chromosomen und mindestens einem Y-Chromosom sind klinisch oft dem Klinefelter-Syndrom ähnlich.

Auch Deletionen wurden an den Geschlechtschromosomen, am X- wie am Y-Chromosom festgestellt: Eine Deletion an einem der X-Chromosomen einer Frau hatte ein dem Turner-Syndrom ähnliches Krankheitsbild bewirkt.

Einige Fälle von strukturell abnormen X-Chromosomen schließlich wurden als sog. Isochromosomen aufgeklärt. Isochromosomen entstehen dadurch, daß zwei noch im Bereich des Centromers verbundene Chromosomen sich im Centromerbereich nicht der Länge nach, sondern quer trennen (Centromermitteilung). Es entstehen also zwei Chromosomen, die je einen Schenkel des ursprünglichen Chromosoms zweifach aufweisen.

c) Mosaikbildungen und Polyploidie

Von chromosomalem Mosaik oder Chromosomenmosaik spricht man dann, wenn in einem Individuum verschiedene Karyotypen vorkommen.

Solche Mosaikbildungen wurden hinsichtlich der Autosomen relativ selten beobachtet. Hauptsächlich handelt es sich dabei um Patienten mit meist leichtem klinischem Bild im Sinne des Downschen Syndroms, die nur in einem Teil der untersuchten Gewebe die Trisomie 21 aufweisen.

Häufiger wird Mosaikbildung hinsichtlich der Geschlechtschromosomen beschrieben:

$$\begin{array}{l} XO/XX \text{ (TURNER)} \\ XO/XY \\ XO/XXX \\ XO/XXY \\ XXY/XX \text{ (KLINEFELTER)} \\ XXY/XXXXY \end{array}$$

Die Zufügungen in Klammern zeigen, daß Mosaikbildungen auch bei den nach TURNER und nach KLINEFELTER benannten Syndromen vorkommen.

Die Erwähnung der chromosomalen Mosaiken beim Menschen gibt Veranlassung, noch einmal darauf hinzuweisen, daß die Untersuchung menschlicher Chromosomen keine einfache Sache ist. Zu den schon besprochenen technischen Schwierigkeiten bei der Darstellung und bei der Interpretation eines Karyotypes tritt noch die Notwendigkeit, möglichst viele verschiedene Gewebe oder Gewebestellen zu untersuchen. Eine chromosomale Diagnose aus nur einem Gewebe kann heute nicht mehr als voll beweisend akzeptiert werden. Insbesondere reicht der Nachweis normaler Karyotypen in nur einem Gewebe nicht mehr aus, um zu beweisen, daß die betreffende Person insgesamt ein normales Idiogramm besitzt.

Unter *Polyplloidie* versteht man die Vervielfachung des normalen Chromosomensatzes, also statt des normalen diploiden $2n$ -Satzes eine $3n$ - oder $4n$ -Konstitution oder eine höhere Ploidiestufe. Beim Menschen wurde Polyplloidie (Triploidie als Mosaik) postnatal erst in einem Fall beobachtet (vgl. Kap. XII, 4., c).

7. Das Geschlechtschromatin

BARR u. BERTRAM haben 1949 bei Untersuchungen am Nervensystem der Katze in den motorischen Zellen einen Geschlechtsunterschied gefunden: Bei weiblichen Tieren entdeckten sie an der Innenseite der Kernmembran eines hohen Prozentsatzes der Zellen ein im Durchmesser etwa 1μ großes und mit Kernfarbstoffen stark färbbares Körperchen. Dieses Körperchen fanden sie bei männlichen Tieren niemals.

Derartige Bildungen an der Innenwand der Zellkerne wurden in den folgenden Jahren auch in anderen Geweben, bei anderen Tieren und auch beim Menschen gefunden. Sie werden Geschlechtschromatin oder — nach einem der Entdecker — Barrsche Körperchen genannt (Abb. 10). Der Prozentsatz von Zellkernen mit solchen Bildungen ist im weiblichen Geschlecht unterschiedlich. Im männlichen Geschlecht fehlen diese Barrschen Körperchen regelmäßig.

Ein entsprechender Geschlechtsunterschied wurde auch an den segmentkernigen neutrophilen Leukocyten gefunden. Hier findet sich ein gestielter Kernanhang, der als Drumstick bezeichnet wird. Es handelt sich um ein etwa $2,0\ \mu$ langes und etwa $4,5\ \mu$ breites, tropfenförmiges Körperchen, das mit seiner spitzen

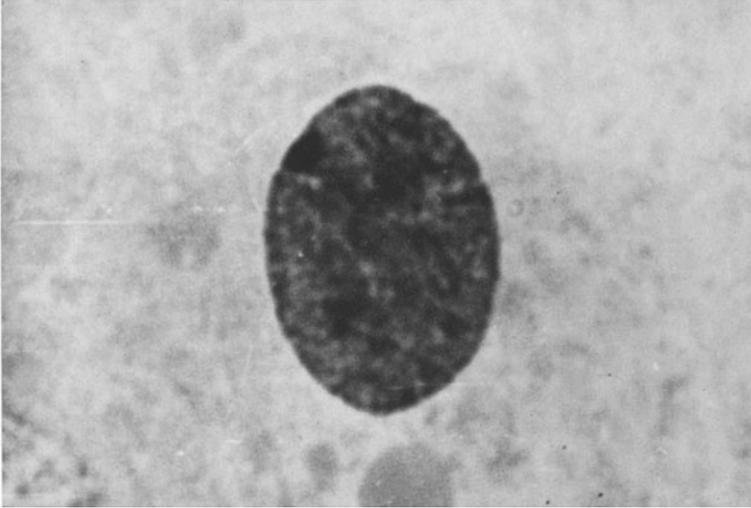


Abb. 10. Zelle aus einem Abstrich der Wangenschleimhaut mit Barrschen Körperchen an der Kernmembran

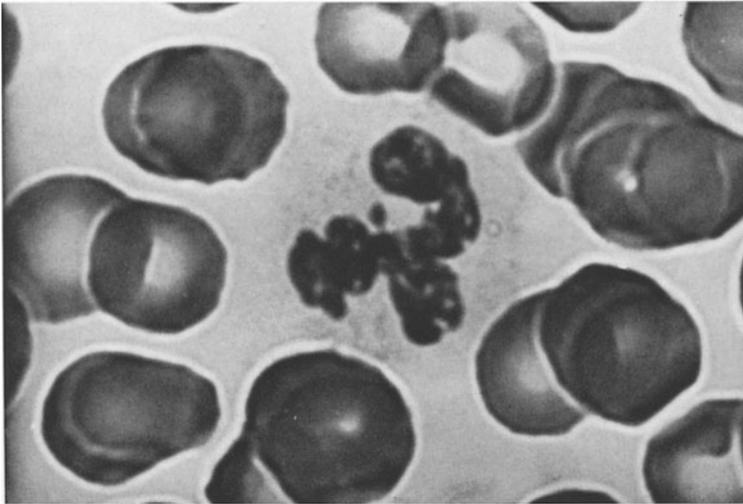


Abb. 11. Segmentkerniger neutrophiler Leukocyt mit Drumstick

Seite durch einen dünnen Chromatinfaden mit einem größeren Kernsegment verbunden ist (Abb. 11). Derartige Drumsticks werden bei weiblichen Personen in einem bestimmten geringen Prozentsatz gefunden, sie kommen bei männlichen Personen nicht vor. Die typischen Drumsticks können mit einer Reihe von ähnlichen Bildungen verwechselt werden.

Mit der Entdeckung der Barrschen Körperchen und der Drumsticks hatte man die Möglichkeit, auf sehr einfache Weise aus verschiedenen Geweben des Körpers

und aus dem Blut eine Geschlechtsdiagnose zu stellen. Die einfachste und völlig harmlose Methode der Untersuchung auf Barrsche Körperchen besteht in der Anfertigung eines Abstriches der Wangenschleimhaut.

Es wird heute nicht mehr bezweifelt, daß das Vorkommen der Barrschen Körperchen (und der Drumsticks) mit dem X-Chromosom zusammenhängt. Nach der von MARY F. LYON aufgestellten Hypothese handelt es sich bei den Barrschen Körperchen um eines der zwei X-Chromosomen, das in den somatischen Zellen inaktiviert ist. Die Lyon-Hypothese wurde durch verschiedene Befunde gestützt, insbesondere dadurch, daß bei Personen mit drei X-Chromosomen in manchen Zellen zwei Barrsche Körperchen gefunden wurden.

Die große Bedeutung der Geschlechtschromatinuntersuchung für die Beurteilung von Personen mit nicht eindeutig determiniertem Geschlecht ist offensichtlich. Auch ist die Anwendung dieser einfachen Methode eine kaum entbehrliche Vorarbeit für die komplizierte und zeitraubende Chromosomenanalyse. Wir hatten oben erwähnt, daß das X-Chromosom von den größeren Chromosomen der Gruppe 6—12 nicht leicht unterschieden werden kann. Wenn man vorab auf Grund der Geschlechtschromatinuntersuchung weiß, daß keine zwei X-Chromosomen vorhanden sind (Geschlechtschromatin negativ) oder daß z. B. drei X-Chromosomen vorkommen (einzelne Zellen mit zwei Barrschen Körperchen), dann wird dadurch die chromosomale Analyse erleichtert. Klinefelter-Patienten, die meist äußerlich ein männliches Bild bieten, zeigen Geschlechtschromatin und Drumsticks. Die äußerlich oft weiblich erscheinenden Turner-Patienten sind geschlechtschromatin-negativ.

8. Geschlechtsbestimmung und Intersexualität beim Menschen

Die Analyse menschlicher Chromosomen, speziell der Geschlechtschromosomen, und die Untersuchung des Geschlechtschromatins lassen den genetischen Mechanismus der Geschlechtsbestimmung beim Menschen in neuem Licht erscheinen.

Bisher konnte man vermuten, daß entsprechend den genau analysierten Verhältnissen bei *Drosophila* zwei X-Chromosomen ein weibliches Individuum determinieren, während ein X-Chromosom das männliche Geschlecht bedingt. Das Y-Chromosom ist bei *Drosophila* für die Geschlechtsbestimmung offenbar von geringer Bedeutung. Auf Grund der neuen Befunde ist jetzt für den Menschen deutlich die entscheidende Rolle, die das Y-Chromosom für die Entwicklung des männlichen Geschlechtes spielt. Wenn in den Zellen der frühembryonalen, noch undifferenzierten Gonade ein Y-Chromosom vorhanden ist, dann entwickelt sich der Markbereich zum Hoden, und die Rinde bildet sich zurück. Enthält die primitive Gonade kein Y-Chromosom, jedoch wenigstens zwei X-Chromosomen, dann entwickelt sich die Rinde in ein Ovarium. Ob außer dem Y-Chromosom in der primitiven Gonade ein oder mehr X-Chromosomen vorhanden sind, ist ohne große Bedeutung. Enthält die Gonade nur ein X-Chromosom (XO), dann ist die Differenzierung der primitiven Gonade wenig ausgeprägt. Ob die Gonade zwei oder mehr X-Chromosomen enthält, hat ebenfalls für die Differenzierung zum Ovar keine große Bedeutung. Nach Abschluß der Gonadendifferenzierung übernehmen offensichtlich im wesentlichen die Hormone die weitere sexuelle Differenzierung des heranwachsenden Körpers.

Intersexualität beim Menschen kann sehr verschiedene Ursachen haben. Einmal gibt es Krankheitsbilder, bei denen die Geschlechtsentwicklung im engeren Sinne genetisch, also durch ein (mutiertes) Gen, gestört ist. Dies gilt z. B. für das adrenogenitale Syndrom oder für die testiculäre Feminisierung. Hier wird die geschlechtliche Differenzierung im Gegensatz zur Ausprägung der Gonaden sekundär verändert.

In der zweiten Gruppe von Intersexualität müssen wir das Klinefelter-Syndrom und das Turner-Syndrom nennen. Diese beruhen also auf Anomalien in der Zahl der Geschlechtschromosomen.

In einer dritten Gruppe können wir Formen der Intersexualität zusammenfassen, die hormonell bedingt sind, entweder durch unvernünftige Hormongaben an die Mutter in der Schwangerschaft oder durch ungewöhnliche hormonale Verhältnisse nach der Geburt, wie sie etwa ein Tumor im Drüsengewebe bewirken kann.

Es ist offensichtlich, daß die Untersuchung auf das Geschlechtschromatin und die Chromosomenanalyse in der klinischen Diagnostik der Intersexualität heute nicht mehr entbehrt werden kann.

III. Biochemische Grundlagen

Im vorigen Abschnitt haben wir die Morphologie der Chromosomen besprochen. Von den Orten, an denen die genetische Information lokalisiert ist, also von den Genen, konnten wir nur sagen, daß sie offensichtlich linear in den Chromosomen angeordnet sind. Die Gene sind zudem aber auch insofern formal definiert, als sich ihre Existenz aus dem genetischen Kreuzungsexperiment und aus der kombinierten Untersuchung von Phänotyp und Chromosomenbild — etwa bei *Drosophila* — erschließen ließ.

In den letzten 3 Jahrzehnten wurden nun in einer ganz ungewöhnlich stürmischen und erfolgreichen Entwicklung durch das Zusammenwirken von Genetik und Biochemie vor allem an Pilzen, an Bakterien und an Viren, Tatsachen erarbeitet, die uns recht bestimmte Aussagen gestatten über die Natur der Gene, über die chemische Beschaffenheit dessen, was wir „genetische Information“ nennen. Es wurden auch konkrete Vorstellungen gewonnen über die chemischen Mechanismen bei der Selbstverdoppelung der Gene und über die stofflichen Wege, auf denen diese Gene ihre Wirkung ausüben. Dabei haben besonders zur Frage der Wirkungsweise der Gene auch Befunde am Menschen einen wesentlichen Beitrag geliefert.

Eindrucksvolle Marksteine dieser Entwicklung sind die Verleihung der Nobelpreise 1958 an BEADLE, TATUM und LEDERBERG, 1959 an KORNBERG und OCHOA und 1962 an WATSON, CRICK und WILKINS.

Die Entwicklung auf diesem Gebiet ist keineswegs abgeschlossen. Es werden laufend neue, oft verwirrende und schwer erklärbare Befunde veröffentlicht. Hypothesen werden aufgestellt, ausgebaut und nicht selten wieder verworfen.

Bei dieser Situation ist es für den nicht unmittelbar an den Untersuchungen Beteiligten sehr schwierig, den jeweils aktuellen Stand der gesicherten Befunde, der plausiblen Theorien und der Problematik zu erkennen. Und auch wenn dieses gelingt, dann kann doch in der Zeitspanne, die notwendig zwischen der Niederschrift des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung vergeht, ein guter Teil der Darstellung bereits überholt sein.

An der Gültigkeit der vielfach an Mikroorganismen gewonnenen Ergebnisse für den Menschen kann nicht gezweifelt werden: Genau wie die Gesetze der formalen Genetik, so sind auch Aufbau und Funktion des genetischen Materials vom Virus bis zum Menschen gleich.

1. Aufbau, Reduplikation und Mutation des genetischen Materials

Chemisch besteht das genetische Material aus *Desoxyribonucleinsäure* (DNS), einer makromolekularen Verbindung aus linear miteinander verknüpften Nucleotiden. Jedes Nucleotid ist aus je einem Molekül Desoxyribose (D), Phosphorsäure (P) und Base zusammengesetzt. Es kommen in der DNS nur vier verschie-

dene Basen vor: Adenin (A), Guanin (G), Cytosin (C) und Thymin (T). Die DNS ist also aus folgenden vier Desoxyribonucleotiden aufgebaut:

- ADP = Desoxyadenosinphosphat
- DGP = Desoxyguanosinphosphat
- CDP = Desoxycytidinphosphat
- TDP = Thyminphosphat

Diese vier Nucleotide sind nun in der DNS zu einer Sekundärstruktur verknüpft, die von WATSON und CRICK (1953) auf Grund röntgenspektrographischer Daten in einem Modell dargestellt wurde. Dieses Watson-Crick-Modell ist heute weitgehend akzeptiert, da es gut den bisher vorliegenden experimentellen Daten und denjenigen Forderungen entspricht, die an die Struktur des genetischen Materials gestellt werden müssen.

In Einzelfällen ist nicht DNS, sondern Ribonucleinsäure (RNS) Träger der genetischen Information, z.B. beim Tabakmosaikvirus. Es muß auch erwähnt werden, daß außer Adenin, Thymin, Guanin und Cytosin bei einigen Lebewesen auch andere Basen in kleineren Mengen vorkommen.

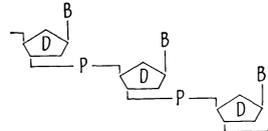


Abb. 12. Schema der Nucleotidkette im DNS-Strang. D Desoxyribose, B Base (Adenin, Guanin, Cytosin oder Thymin), P Phosphorsäure

Abb. 12 zeigt zunächst, wie die aus einer Base, aus Desoxyribose und aus Phosphorsäure aufgebauten Nucleotide zu Ketten oder Strängen verknüpft sind. Zwei derartige Nucleotidketten liegen nun im DNS-Molekül so nebeneinander, daß die Basen (A, T, G oder C) der beiden Stränge sich zwischen ihnen gegenüberliegen und dort durch Wasserstoffbrücken miteinander verbunden sind.

Dabei kann diese Verbindung der Basen über die Wasserstoffbrücken nicht beliebig erfolgen. Es sind vielmehr immer Thymin mit Adenin und Cytosin mit Guanin gepaart. Wenn aber nur A mit T und C mit G verbunden werden können, dann muß die Reihenfolge der Nucleotide in den beiden

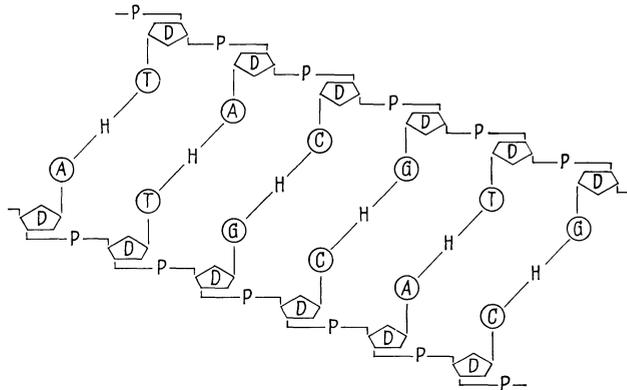


Abb. 13. Die Verknüpfung zweier Nucleotidketten über Wasserstoffbrücken zum Doppelstrang. Es können nur Adenin mit Thymin und Guanin mit Cytosin gepaart werden.

Strängen miteinander korrespondieren. Mit anderen Worten: Ist die Nucleotidsequenz der einen Kette gegeben, dann wird damit die Sequenz der Nucleotide in der anderen Kette bestimmt. Dies demonstriert Abb. 13. Bei dieser Sekundärstruktur können die Unterschiede zwischen verschiedenen DNS also nur in der unterschiedlichen Aufeinanderfolge der vier Basen bzw. der Basenpaare begründet sein. In der spezifischen Folge der vier Basen im DNS-Molekül ist also die spezifische genetische Information niedergelegt. Daß auf diese Weise praktisch unendlich viele verschiedene Informationen gespeichert werden können, ist leicht zu errechnen, wenn man bedenkt, daß die Anzahl der Nucleotide in einem DNS-Molekül weit über eine Million betragen kann.

An einer aus Abb. 13 hergeleiteten schematischen Darstellung sei nun demonstriert, wie die identische Reduplikation der Nucleotidstränge vor sich geht. Abb. 14 zeigt, daß nach Lösung der Wasserstoffbrücken wegen der unabdingbaren

Paarung von A und T sowie G und C ein Strang sich immer nur derart aus freien Nucleotiden zu einem Doppelstrang regenerieren kann, daß der neue Doppelstrang dem ursprünglichen in der Sequenz der Nucleotide entspricht.

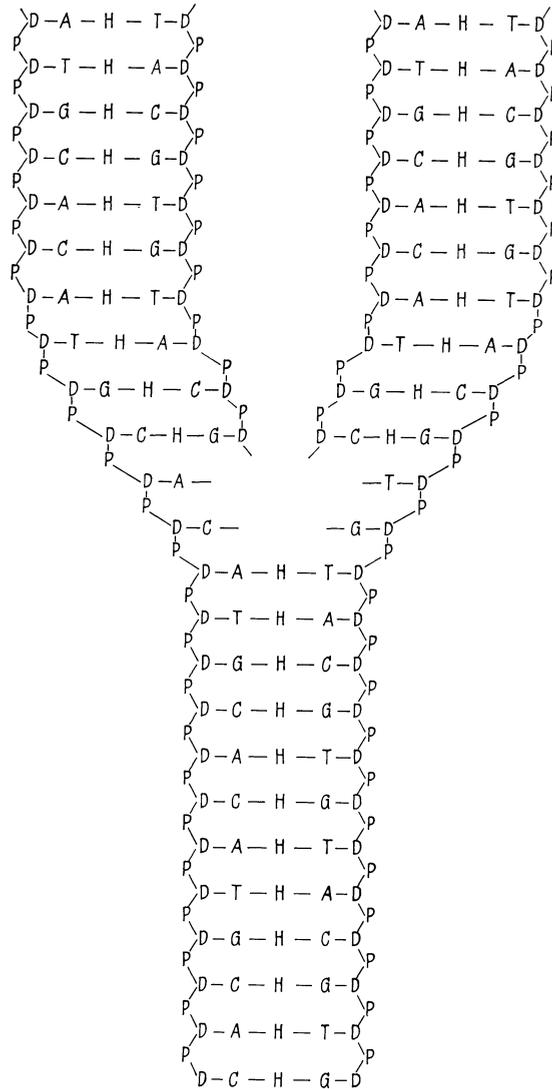


Abb. 14. Schematische Darstellung der identischen Reduplikation. Die neuen Doppelstränge entsprechen dem ursprünglichen Strang in der Sequenz der Basenpaare

Um ein zutreffendes Bild der Sekundärstruktur des DNS-Moleküls zu gewinnen, muß man sich jetzt nur noch vorstellen, daß die beiden Nucleotidstränge eine Doppelspirale bilden. Wenn wir also bisher das Bild einer Leiter entwickelt haben, deren Holme Stränge von P und D bilden und deren Sprossen aus den Basenpaaren A—T und G—C bzw. T—A und C—G bestehen, dann müssen wir uns jetzt vorstellen, daß diese Leiter um eine Längsachse gewunden ist (Abb. 15).

Bei der Reduplikation kommt es zunächst zu einer Entflechtung der Doppelspirale. Diesen Vorgang stellen WATSON und CRICK sich entsprechend der Abb. 16

vor. Die vier Nucleotide müssen bei der Regenerierung des Einzelstranges zu einer neuen Doppelspirale als energiereiche Triphosphate vorliegen. Ihre Zusammen-

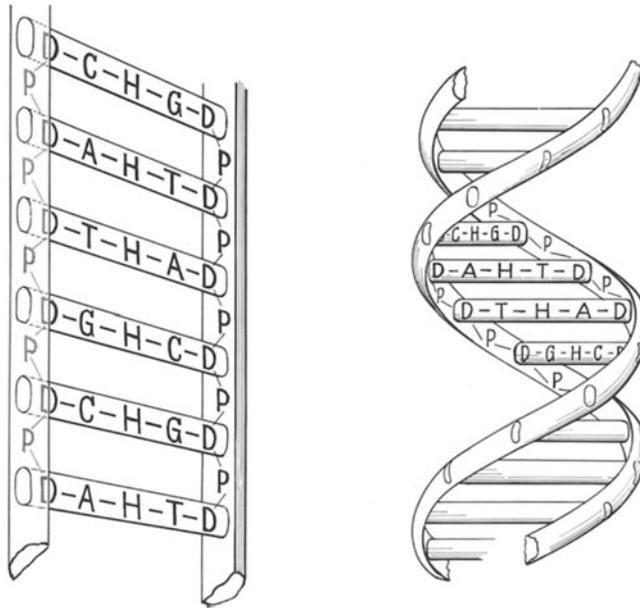


Abb. 15. Ableitung der Doppelhelixstruktur des Watson-Crick-Modelles aus dem in Abb. 13 und 14 gebrauchten Bild des Doppelstranges

fügung zu einer neuen Doppelhelix erfolgt mit Hilfe eines Enzyms, der DNS-Polymerase (KORNBERG u. a. 1956).

Wir haben die Struktur der DNS, die Unterbringung der genetischen Information in dieser Struktur und den Mechanismus kennengelernt, mit dem diese DNS unverändert von Generation zu Generation weitergegeben werden kann. Was läßt sich nun über die Mutabilität des genetischen Materials sagen?

Unter Mutationen versteht die Genetik allgemein die Änderung von Erbanlagen. Von den verschiedenen Mutationsarten müssen hier diejenigen, die auf einer „makroskopischen“ Änderung der Chromosomenstruktur oder auf einer Änderung der Chromosomenzahl beruhen, außer Betracht bleiben. Die sog. Gen-Mutationen oder Punktmutationen aber lassen sich am DNS-Modell erklären: Die Sequenz der Basenpaare bestimmt die genetische Spezifität. Änderung dieser Sequenz bedeutet Mutation. Dabei kann z. B. ein Nucleotidpaar durch ein anderes ersetzt sein, es kann ein Paar fehlen oder zusätzlich eingefügt werden. Die Veränderung kann sich auch auf mehrere benachbarte Nucleotidpaare erstrecken.

Wir kommen sowohl bei Besprechung der Mutationen als auch bei der Darstellung der Wirkungsweise des genetischen Materials auf diese Frage zurück.



Abb. 16. Entflechtung der DNS-Doppelhelix bei der Reduplikation nach WATSON u. CRICK

2. Der heutige Gen-Begriff

Hier müssen wir zunächst den Begriff des „Genes“ etwas näher betrachten. Wir stellen uns doch bisher allgemein unter einem Gen, einer Erbanlage, eine kleinste, unteilbare Einheit vor, die normalerweise unverändert von Generation zu Generation übertragen wird und die eine bestimmte Wirkung (z. B. Merkmalsausprägung oder Enzymdefekt) hervorruft. Diesen klassischen Genbegriff in seiner strengen, formal definierten Form kann man im Lichte unserer Kenntnisse über die DNS-Struktur nur schwer interpretieren.

Einerseits gibt es gute Gründe dafür, daß man ein Gen klassischer Definition einem unterschiedlich langen Abschnitt der DNS-Doppelspirale mit spezifischer Nucleotidsequenz gleichsetzen muß. Wir werden noch auf Argumente für diese Auffassung zurückkommen.

Andererseits muß man zur Kenntnis nehmen, daß ein Gen klassischer Definition als unabhängige und unteilbare Einheit zumindest bei Bakterien und Viren nicht existiert. Wenn man — wie im vorigen Absatz — bei dem Begriff „Gen“ an einen bestimmten Abschnitt der DNS-Doppelspirale denkt, dann taucht sofort die Frage auf, wo denn auf dem sehr langen DNS-Molekül ein „Gen“ endet und wo das nächste beginnt. Tatsächlich muß man sich die Verhältnisse — zumindest bei Bakterien und Viren — heute so vorstellen, daß unterschiedlich lange, sich gegenseitig beeinflussende Abschnitte der Doppelspirale die Wirkung eines „Genes“ haben können. Solche Erbinheiten werden als *Subgene* bzw. als „Recons“, „Mutons“ oder „Cistrons“ bezeichnet.

Ein „*Recon*“ hat eine Mindestlänge von nur zwei Nucleotidpaaren. Es ist die kleinste Einheit, die durch Rekombination im Kreuzungsexperiment ausgetauscht werden kann.

Ein „*Muton*“, etwa 3—5 Nucleotidpaare lang, ist der kleinste Abschnitt der DNS-Doppelspirale, dessen Änderung eine Mutation auslöst.

Unter einem „*Cistron*“ versteht man einen wesentlich größeren, mehrere der kleinen genetischen Einheiten zusammenfassenden, aber funktionell einheitlichen und genau abgrenzbaren Abschnitt der DNS-Helix.

Mehr nach der Art ihrer Funktion richtet sich eine Einteilung genetischer Einheiten in *Struktur-Gene*, *Regulator-Gene* und *Operator-Gene*.

Wir werden noch sehen, daß „Gene“ ihre Wirkung über die Synthese von Eiweißen und Enzymen entfalten. Von den genetisch wirksamen Funktionseinheiten im Bereich eines Cistrons oder auch innerhalb eines kleineren Unterbereiches wirkt aber nur ein Teil unmittelbar prägend auf die Eiweiß- und Enzymsynthese, indem er Einzelheiten ihrer Struktur festlegt. Solche genetisch wirksamen Funktionseinheiten, die als Ganzes auch mutieren können, nennt man *Struktur-Gene*. Diesen Struktur-Genen benachbart liegen andere Wirkungseinheiten, deren Aufgabe es ist, Ausmaß und Geschwindigkeit der Proteinsynthese zu regulieren. Sie werden *Regulator-Gene* genannt. Ebenfalls in unmittelbarer Nachbarschaft der Struktur-Gene, denen sie zugeordnet sind, liegen die sog. *Operator-Gene*. Diese übertragen die von den Regulator-Genen ausgehenden Wirkungen auf die Struktur-Gene. Dabei kann ein solches Operator-Gen auch auf eine Gruppe von Struktur-Genen gleichzeitig wirken und so z. B. die Synthese einer Enzymkette auslösen. Operator-Gene werden mit den ihnen zugehörigen Struktur-Genen zu einem *Operon* zusammengefaßt.

Manche Enzyme können von der Bakterienzelle nur dann gebildet werden, wenn ihr Substrat oder ein diesem chemisch nahestehender Stoff im Kulturmilieu vorhanden ist. So wird z. B. die β -Galaktosidase nur in Anwesenheit von Lactose gebildet, ihre Bildung wird von Lactose induziert. Stoffe, die wie die Lactose in unserem Beispiel wirken, werden „*Induktor*“ genannt.

Entgegengesetzt zur Induktion wirkt die *Repression*. Man versteht darunter einen Mechanismus, bei dem das Produkt einer enzymatischen Synthese einschränkend („reprimierend“) auf den Aufbau des die Synthese auslösenden Enzyms wirkt. So wirkt z. B. Tryptophan als Repressor für die Tryptophansynthese. Induktion und Repression bilden also zusammen einen Regelmechanis-

mus. Sie müssen allerdings nicht immer bei einem Enzym zusammen vorkommen. Die Wirkung von Induktoren und besonders von Repressoren ist in den Einzelheiten sehr kompliziert und auch durchaus noch nicht vollständig geklärt.

Der regulierende Induktor-Repressoreffekt wirkt nicht nur auf einzelne Enzyme, sondern auch auf die Synthese ganzer Enzymketten. Angriffspunkt dieses Effektes ist möglicherweise das genetische Material selbst.

Unsere Beschreibung des Feinbaues eines Gen-Ortes und der genetischen Kontrollmechanismen im Bereich der DNS-Doppelspirale stützt sich bisher auf Untersuchungen an Bakterien und Bakteriophagen, speziell auch auf Enzymversuche an Bakterienmutanten. Entsprechende Ergebnisse wurden aber auch bei Hefen, beim Mais und bei Wirbeltieren bis hinauf zum Menschen nachgewiesen. Die für die Humangenetik besonders wichtigen entsprechenden Befunde bei menschlichen Erbkrankheiten können hier im Rahmen einer allgemeinen Human-genetik nicht ausführlich dargestellt werden. Es sei nur erwähnt, daß auch beim Menschen selbst der Feinbau eines Gen-Ortes — z.B. der Rh-Locus — studiert werden kann und daß die dabei gewonnenen Ergebnisse denen der Mikroben-genetik entsprechen (Diskussion bei VOGEL 1961).

Als Beispiele für die Wirkung von repressorähnlichen Mechanismen nennen wir die Hämophilie A, die Pentosurie, die Galaktosämie und den Pseudocholin-esterasemangel (weiterführende Literatur bei KÜHNAU 1963 und bei L. J. WOOLF 1962).

Als Beispiele für multiple genetische Kontrollsysteme seien die Haptoglobin-synthese (PARKER und BEARN 1963, NANCE und SMITHIES 1963 und BAYANI-SIVSON u. a. 1962) und die β -Thalassämie (NEEL 1964, MOTULSKY 1962) genannt.

Für die Synthese der Peptidketten, aus denen die verschiedenen Hämoglobinarten aufgebaut sind, ließ sich ein Steuerungsmechanismus nachweisen, der dem für die Enzymsynthese in Colibakterien sehr ähnlich ist (Tabelle 3). Ein wesentlicher Unterschied besteht nur insofern, als die Regulator-Gene (beim

Tabelle 3. Genetische Kontrolle der Hämoglobinsynthese. (Nach NEEL 1961 und MOTULSKY 1962, aus KÜHNAU 1963)

	Regulator („tap“-)Gen	Operon		
		Operator-Gen	Struktur-Gene	
			Hb β -Gen	Hb δ -Gen
Normal	Kontrolle der Synthese der β -Kette	Aktivierung der Hb β - und Hb δ -Strukturgene, sekundäre Hemmung der γ -Kettensynthese	Produktion der β -Kette (Hb A)	Produktion der δ -Kette (Hb A ₂) benachbart
Mutiert	Ausfall der β -Kettenproduktion; Stimulierung der δ -Kettenbildung	Ausfall der β - und δ -Gen-Aktivierung; daher persistierende Überproduktion der γ -Ketten	Produktion veränderter β -Ketten	Produktion veränderter δ -Ketten
Manifestierung der Mutation	β -Thalassämie mit Anämie (kein Hb A, wenig Hb F, viel Hb A ₂)	„Hb F-trait“ ohne Anämie (viel Hb F, kein Hb A und A ₂)	Hb S, C, E (Sichelzellen-, Hb C- und Hb E-Krankheit)	Hb B ₂

Hb = Hämoglobin, Hb A enthält zwei α - und zwei β -Ketten; Hb F enthält zwei α - und zwei γ -Ketten; Hb A₂ enthält zwei α - und zwei δ -Ketten; Hb S, C und E enthalten zwei α - und zwei veränderte β -Ketten; Hb B₂ enthält zwei α - und zwei veränderte δ -Ketten.

Säuger Tap-Gene genannt) während der Hb-Synthese nur einzelne Teile des zugeordneten, beim Menschen sehr komplex strukturierten Operator-Genes kontrollieren.

3. Die Realisierung der genetischen Information

Als Phänogenese bezeichnen wir den wohl immer stofflichen Weg von einer spezifischen genetischen Information bis zu der Ausbildung eines phänotypischen, also an dem betreffenden Individuum erkennbaren Merkmals.

Der erste Abschnitt dieser Phänogenese muß sich in der Zelle abspielen. Er besteht in der Wegstrecke von einer bestimmten Nucleotidsequenz in einem (im Chromosom und damit im Kern gelegenen) DNS-Molekül bis zur Bereitstellung eines qualitativ und quantitativ

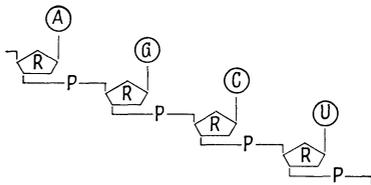


Abb. 17. Die Nucleotidkette der Ribose-nucleinsäure. A Adenin, G Guanin, C Cytosin, U Uracil

Information entsprechenden Proteins im Protoplasma der Zelle. Von diesem Wegabschnitt der Phänogenese sollen die folgenden Absätze unter Vernachlässigung vieler Einzelheiten und Besonderheiten eine allgemeine Vorstellung vermitteln.

Vorab müssen wir zu diesem Zweck den Aufbau der Ribosenucleinsäuren (RNS) kennenlernen. Abb. 17 zeigt, daß die Nucleotidkette der RNS der DNS-Kette sehr ähnlich ist.

Wir finden statt der Desoxy-ribose (D) eine Ribose (R) und unter den ebenfalls vier verschiedenen Basen Uracil (U) an Stelle von Thymin. RNS ist also aus folgenden Nucleotiden zusammengesetzt:

ARP = Adenosinphosphat
GRP = Guanosinphosphat
CRP = Cytidinphosphat
URP = Uridinphosphat.

Meist liegt die RNS als Einzelstrang vor. Sie enthält in manchen Fällen auch noch andere Basen. Die Sekundärstruktur ist unregelmäßig. Basenpaarungen in RNS-Molekülen können manchmal in Form einer Doppelspiralenstruktur vorkommen. Oft sind auch Einzelstränge unregelmäßig und mehrfach haarnadelartig gewunden, und es kommt dort, wo verschiedene Abschnitte *eines* Stranges parallel liegen, zur Paarung.

Bei einigen Phagen und bei niederen pflanzlichen Viren besteht das genetische Material aus RNS. Diese RNS kann man als Urform der genetisch wirksamen Nucleinsäuren ansehen. Sie vereinigt in sich die auf höherer Entwicklungsstufe von DNS und RNS getrennt wahrgenommenen Funktionen und hat dementsprechend eine besondere Struktur.

Die entsprechend ihrer Aufgabe *Messenger-RNS* genannte Nucleinsäure wird entlang der DNS gebildet. Dabei werden wahrscheinlich die Nucleotide des neu entstehenden RNS-Stranges durch Basenpaarung mit dem DNS-Strang in ihrer Sequenz festgelegt. So ist also die Messenger-RNS in ihrer Nucleotidstruktur komplementär zu dem DNS-Strang, an dem sie synthetisiert wurde. Man muß sich vorstellen, daß die Messenger-RNS jeweils nur einzelne Nucleotidsequenzen (etwa den Bereich eines Strukturgenes) aus dem gesamten DNS-Strang „abgreift“.

Diese Messenger-RNS trennt sich nun von ihrer DNS-Matrize, verläßt den Zellkern und lagert sich im Zellplasma den Ribosomen an. Auf diese Weise überträgt die „Boten“-RNS die genetische Information von der DNS im Zellkern an den Ort der Proteinsynthese im Plasma. An der Oberfläche der Ribosomen bewirkt die Messenger-RNS als Matrize nun ihrerseits die Proteinsynthese. Bei dieser Proteinsynthese lagern sich allerdings die Aminosäuren nicht direkt

an die Matrize. Sie werden entsprechend der mehr und mehr experimentell bestätigten Adaptorhypothese vielmehr durch Vermittlung der *Transfer-RNS* in die richtige Position an die Messenger-RNS-Matrize gebracht.

Die Transfer-RNS, auch „s“ (soluble)-RNS oder acceptor-RNS genannt, unterscheidet sich von den anderen RNS-Arten hauptsächlich durch ihre geringere Kettenlänge (60—80 Nucleotide) und durch ihren Gehalt an einer Reihe von Basen, die sonst in RNS nicht vorkommen. In der Transfer-RNS kann man eine Aminosäure-Erkennungsregion und eine Matrizen-Erkennungsregion unterscheiden. Jeder Aminosäure sind ein oder mehrere spezifische Transfer-RNS zugeordnet, so daß nur bestimmte Transfer-RNS bestimmte Amino-

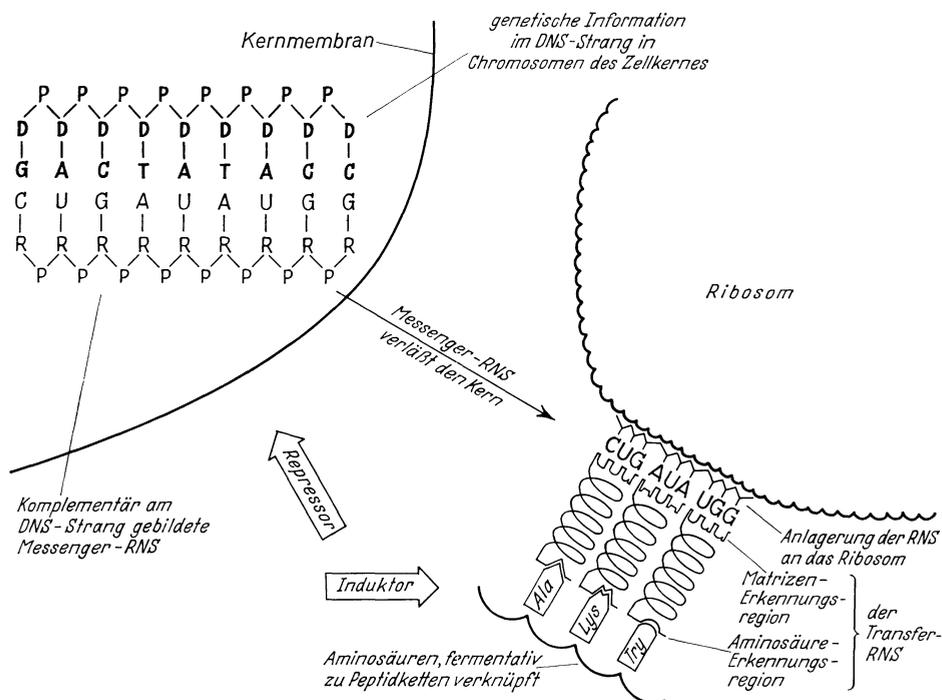


Abb. 18. Schematische Darstellung des Weges von der genetischen Information im DNS-Strang des Zellkerns bis zur Proteinsynthese im Plasma

säuren mittels ihrer Aminosäuren-Erkennungsregion an sich binden kann. Vermittels der Matrizen-Erkennungsregion heftet sich die Transfer-RNS an die Messenger-RNS-Matrize im Bereich der Ribosomenoberfläche an. Die eben beschriebenen Vorgänge werden ebenso wie die Verknüpfung der in ihrer Sequenz festgelegten Aminosäuren zum Peptidverband der Proteinketten enzymatisch bewirkt.

Nach neuesten Ergebnissen (HARRIS u. SABATH 1964) ist es fraglich, ob bei Pflanzen und bei höheren Tieren überhaupt Messenger-RNS eine Rolle spielt. Diese kritische Einstellung beruht auf Untersuchungen, nach denen die Eiweißsynthese auch in Zellen weiterläuft, deren Kern entfernt wurde.

Der Weg von der genetischen Information bis zur Proteinsynthese ist damit biochemisch beschrieben. Die Vorgänge werden grob-schematisch in Abb. 18 zusammengefaßt.

Es bleibt uns noch die Frage, in welcher Weise die Eiweißstruktur in der DNS verschlüsselt ist, also die Frage nach dem genetischen Code. Untersuchungen der letzten Jahre an zellfreien Bakterienextrakten (NIRENBERG u. OCHOA) an partiell intakten Phagen (CRICK u. a.) und am Tabakmosaikvirus (WITTMANN u. a.) führten zu gleichsinnigen Ergebnissen, die sich folgendermaßen kurz zusammenfassen lassen:

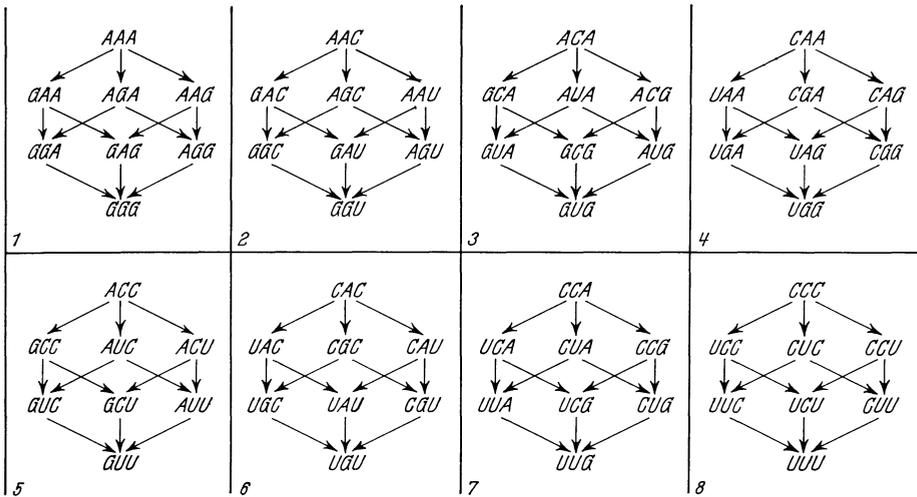


Abb. 19. Die 64 möglichen Triplet-Codons und ihre mutationserzeugenden Übergänge bei HNO₂-Behandlung der RNS des Tabakmosaikvirus. (Nach GIERER, aus KÜHNAU 1963)

Die genetische Information für den Einbau einer bestimmten Aminosäure in eine wachsende Peptidkette besteht aus einer bestimmten Dreierfolge (*Triplet*) von Basen im Messenger-RNS-Molekül. Da in der Messenger-RNS vier verschiedene Basen (A, G, C, U)

Tabelle 4. Zusammenstellung bisher (Ende 1963) nachgewiesener Triplets und shared doublets des genetischen Codes. (Nach OCHOA 1964)

Aminosäure	Triplets	„Shared doublets“
Alanin	CUG, CAG, CCG	C · G
Arginin	GUC, GAA, GCC	G · C
Asparagin	UAA, CUA, CAA	C · A
Asparaginsäure	GUA, GCA	G · A
Cystein	GUU	
Glutaminsäure .	AUG, AAG	A · G
Glutamin	UAC, AAC	· A C
Glykokoll	GUG, GAG, GCG	G · G
Histidin	AUC, ACC	A · C
Isoleucin	UUA, AAU, CAU	· A U
Leucin	UUC, CCU, UGU, UAU	U · U
Lysin	AUA, AAA	A · A
Methionin	AGU	
Phenylalanin . .	UUU, UCU	U · U ?
Prolin	CUC, CAC, CCC	C · C
Serin	CUU, ACG, UCC	
Threonin	UCA, ACA, CCA	· C A
Tryptophan . . .	UGG	
Tyrosin	AUU, ACU	A · U
Valin	UUG	

vorkommen, sind $4^3 = 64$ verschiedene Triplets möglich (Abb. 19). Da die Variabilität der Proteine auf der wechselnden Beteiligung und Sequenz von 20 Aminosäuren beruht, könnten theoretisch 20 Triplets zum Aufbau aller Proteine ausreichen.

Nicht alle Triplets dienen aber der Determinierung von Aminosäuren. Das Triplet GGG z. B. ist „stumm“. Man glaubt, daß solche „stummen“ Triplets Anfang, Ende oder eine Unterbrechung der Peptidkette markieren.

Ein Triplet, das eine Aminosäure determiniert, nennt man auch Codon oder Code-Wort. Für manche Aminosäuren ließen sich zwei

oder drei determinierende Codons nachweisen. Man spricht deshalb von einer Degeneration des genetischen Codes. Tabelle 4 gibt den Stand unserer Kenntnisse Ende 1963 wieder. Dabei ist die Reihenfolge der drei Nucleotide in den einzelnen Triplets nicht immer sicher bekannt.

Die drei Nucleotide in einem Triplet sind nicht gleichwertig. Offenbar kann eines von ihnen ohne Veränderung der Codewirkung des Triplets ausgetauscht

sein, was der Degeneration des Codes entspricht. Die beiden anderen für die Wirkung entscheidenden Nucleotide werden „shared doublet“ genannt.

Der gegenwärtige Stand unserer Kenntnisse macht es wahrscheinlich, daß der beschriebene Triplett-Code in der gesamten belebten Natur gültig ist.

Die Bedeutung dieser neuen Erkenntnisse über den genetischen Code für unsere Vorstellungen von der Entstehung menschlicher Erbkrankheiten sei abschließend noch am Beispiel der Hämoglobinvarianten demonstriert.

Bei fast der Hälfte der bislang bekannten pathologischen Hämoglobine ließ sich nachweisen, daß der genetische Defekt auf dem Austausch einer von 141 bzw. 146 Aminosäuren in der α - bzw. β -Peptidkette beruht. Die so analysierten pathologischen Hb-Arten unterscheiden sich also von dem normalen HbA dadurch, daß eine Aminosäure in einer bestimmten Position gegen eine andere vertauscht ist. Ein derartiger Austausch einer Aminosäure gegen eine andere wird genetisch bewirkt durch den Austausch einer der beiden prägenden Basen (= des shared doublet) in dem zugehörigen Triplett.

Wenn man bedenkt, daß das shared doublet A·A durch den Austausch einer Base nur in bestimmter und nicht in beliebiger Weise verändert werden kann, dann muß man auch fordern, daß eine bestimmte Aminosäure im normalen Hb nur durch bestimmte andere Aminosäuren und nicht durch beliebige Aminosäuren ersetzt werden kann.

In Tabelle 5 sind die bisher analysierten Aminosäuren-Mutationen des Hämoglobins zusammengestellt.

In der letzten Spalte ist jeweils für die normale und für die durch Mutation veränderte Aminosäure das zugehörige Triplett aufgeführt. Es ist offensichtlich, daß die oben aufgestellte Forderung durch die Befunde voll erfüllt wird: Dem Aminosäureaustausch im Hb-Molekül entspricht in jedem Falle in der Messenger-RNS die Auswechslung einer Base des shared doublets gegen eine andere.

Wenn wir uns erinnern, daß die Nucleotidsequenz der Messenger-RNS im Zellkern durch Basenpaarung mit dem DNS-Strang festgelegt wurde, dann können wir unsere frühere Aussage für diesen Fall noch etwas präziser fassen.

Eine Punktmutation bedeutet den Austausch einer der vier Basen (oder eines Basenpaares) der DNS-Spirale gegen eine andere. Bei der genetisch gesteuerten Proteinsynthese bewirkt dieser Basenaustausch in der DNS den Austausch einer Aminosäure gegen eine andere im Protein.

Die pathologischen Hb-Varianten stellen einen besonders weitgehend analysierten Sonderfall der Mutation dar. Viele andere Mutationsmechanismen sind möglich.

Wir haben (in Kap. II) das genetische Material einmal mit dem Lichtmikroskop und mit dem Elektronenmikroskop betrachtet. Dabei konnten wir die Morphologie der Chromosomen, ihre Reduplikation und ihr Verhalten bei der Zellteilung kennenlernen.

Tabelle 5. Durch Mutation bedingte Veränderungen in der Aminosäure-Zusammensetzung pathologischer Hämoglobine und die Veränderungen der zugehörigen Basentriplets

Die erste Aminosäure und das erste Basentriplett jeder Zeile geben die normale Zusammensetzung für Hb A an. (Nach KÜHNAU 1963, geändert.)

Bezeichnung des Hämoglobins	Ort der Mutation		Mutationsschritt	
	Peptidkette	Position der Aminosäure	Aminosäuregarnitur	Basentriplett
J	α	16	Lys—Asp	AUA—GUA
G _{Honolulu}	α	30	Glu—Glu _N	AAG—AGG
Shimonoseki	α	54	Glu _N —Arg	AAC—GAC
Norfolk	α	57	Gly—Asp	GUG—GUA
M _{Boston}	α	58	His—Tyr	AUC—AUU
G _{Philadelphia} (Azakuoli)	α	68	Asp _N —Lys	CUA—AUA
O _{Indonesia}	α	116	Glu—Lys	AUG—AUA
S	β	6	Glu—Val	AUG—UUG
C	β	6	Glu—Lys	AUG—AUA
G _{San José}	β	7	Glu—Gly	AUG—GUG
E	β	26	Glu—Lys	AUG—AUA
Zürich	β	63	His—Arg	AUC—GUC
M _{Saskatoon}	β	63	His—Tyr	AUC—AUU
M _{Milwaukee}	β	67	Val—Glu	UUG—AUG
D _{B Punjab}	β	121	Glu—Glu _N	AAG—AGG
(D, D _{Cyprus})				(AAG—AAC)
O _{Arabia}	β	121	Glu—Lys	AUG—AUA

Zum anderen haben wir das genetische Material mit chemischen Methoden auf der molekularen Ebene betrachtet und dabei die DNS-Struktur, ihre Reduplikation und den genetischen Code gefunden.

Wenn man die Ergebnisse dieser beiden Untersuchungsmethoden miteinander vergleicht, dann fallen manche Parallelen auf. Es muß hier aber betont werden, daß ein genereller Brückenschlag zwischen dem molekularen Vorgang und dem sichtbaren Chromosom heute noch nicht möglich ist. Hier klafft eine breite Lücke, zu deren Ausfüllung uns erst einige wenige Bausteine zur Verfügung stehen. Ein besonders interessantes und beachtenswertes Modell für die Zusammenfügung der DNA-Moleküle zu Chromosomen hat kürzlich TAYLOR (1963) entworfen.

IV. Gesetze der Vererbung

1. Grundlegende Erklärungen und Definitionen

Wir haben schon erwähnt, daß der Phänotyp vom Genotyp und von der Umwelt gemeinsam geprägt wird. Diese Aussage gilt sowohl für einen Menschen insgesamt als auch für ein einzelnes Merkmal. Die Gesamterscheinung eines Menschen im Gesunden wie im Kranken hängt von der Gesamtheit seiner Erbanlagen und von der Gesamtheit der Umweltwirkungen ab, denen er ausgesetzt war und ist. Ebenso hängt etwa die Haarfarbe oder eine bestimmte Erbkrankheit von einem oder mehreren Genen einerseits und von den Umwelteinflüssen andererseits ab.

Ein wichtiges Grundproblem der Humangenetik ist die Frage, was oder wieviel an der Verschiedenheit zwischen den Menschen erbbedingt und was oder wieviel umweltbedingt ist. Auch dieses Problem stellt sich für jedes einzelne Merkmal und für jede Krankheit. Zur Behandlung des Erbe-Umweltproblems ist die Zwillingmethode besonders geeignet.

Der Anteil, den Erbanlagen einerseits und die Umwelt andererseits an der Ausprägung eines bestimmten normalen oder pathologischen Merkmals haben, ist sehr verschieden. Betrachten wir zunächst die Extreme.

Es gibt Merkmale, die ausschließlich von den Erbanlagen abhängen. Jeder Träger der Erbanlage bekommt das betreffende Merkmal. Die Umwelt hat keinen Einfluß. Als Beispiele für eine solche ausschließlich erbliche Determinierung nennen wir die Blutgruppen und die Brachydaktylie oder die Hämophilie.

Andererseits gibt es Merkmale, bei denen offensichtlich die Erbanlagen keine Rolle spielen. Eine Verletzung durch einen Unfall oder eine Verbrennung kann jeden Menschen unabhängig von seinen Erbanlagen treffen. Exakt muß man sagen: Ein Merkmal ist dann vollständig umweltbedingt, wenn es bei Menschen mit allen denkbaren Genotypen gleich häufig vorkommt.

Die ganz überwiegende Mehrzahl aller normalen und pathologischen Merkmale liegt nun hinsichtlich der Beteiligung von Erbanlagen und Umwelt zwischen den beiden Extremen. Die Haarfarbe und der Diabetes, die Körpergröße und die Tuberkulose, der Geruchssinn und die Schizophrenie seien als Beispiele für diese Gruppe herausgegriffen.

Diese kurze Betrachtung über die unterschiedliche Beteiligung von Erbgut und Umwelt an der Ausprägung einzelner Merkmale macht auch deutlich, daß mit dem Wort „Vererbung“ (vererbt, erblich) sehr verschiedene Sachverhalte gemeint sind: Spricht man z.B. von der Vererbung der Blutgruppen, so ist eine leicht erkennbare Weitergabe eines bestimmten, unveränderlichen und von der

Umweltwirkung unabhängigen Merkmals¹ gemeint. Spricht man dagegen etwa von der Vererbung des Diabetes, so meint man eigentlich nicht mehr, als daß auch Erbanlagen bei der Entstehung der Krankheit eine Rolle spielen. Die Rolle der Erbanlagen läßt sich aber in diesem Falle nicht exakt definieren, und die Umwelt — vor allem die Ernährung — spielt für die Merkmalsausprägung offenbar eine große Rolle.

Die unterschiedliche Bedeutung, die von Fall zu Fall Worte wie „Vererbung“ und „Erbkrankheit“ haben können, läßt sich nun nicht nur generell im Hinblick auf den wechselnden Anteil von Erbgut und Umwelt erklären. Sie ist etwas exakter faßbar, wenn man z.B. die Frage stellt, ob *ein* Gen oder mehrere Gene zusammen das Merkmal bedingen.

Hängt ein Merkmal von nur einem Gen (genau: von einem Paar homologer Gene) ab, dann spricht man von Monomerie (Monogenie) und nennt das Merkmal monomer bedingt. Hängt ein Merkmal aber von mehreren verschiedenen Genen ab, dann spricht man von Polygenie (Polymerie).

Merkmale, die durch nur ein Gen bedingt sind, zeigen im allgemeinen einen einfachen, leicht erkennbaren Erbgang. Der Erbgang selbst hängt davon ab, ob das Gen in einem Autosom oder in einem Geschlechtschromosom lokalisiert ist und davon, ob es sich gegenüber seinem normalen Allel dominant oder recessiv verhält.

Bei Merkmalen, die durch mehrere verschiedene Gene bedingt sind, ist ein einfacher Erbgang etwa im Sinne der Mendelschen Gesetze nicht zu erkennen, obwohl natürlich jedes einzelne der beteiligten Gene einem bestimmten Erbgang folgen muß. Die humangenetische Beurteilung polygener Merkmale wirft besondere Probleme auf, von denen noch die Rede sein wird. Die normalen menschlichen Merkmale sind im allgemeinen polygen bedingt. Als wichtige Ausnahme nennen wir die Erbeigenschaften des Blutes. Pathologische Merkmale, also Erbkrankheiten, hängen dagegen häufiger von einem einzigen Gen ab, sind also monomer vererbt.

An dieser Stelle müssen auch zwei wichtige Begriffe, Penetranz und Expressivität, noch erklärt werden.

Penetranz ist der (meist in Prozentzahlen formulierte) Ausdruck für die Häufigkeit, mit der ein bestimmtes Gen bei den Trägern dieses Genes seine Wirkung entfaltet (= sich manifestiert). Wir können von 100%iger Penetranz dann sprechen, wenn bei ausnahmslos jedem Genträger das Merkmal auftritt. Zeigen etwa 9 von 10 Trägern eines dominanten Genes das Merkmal, so beträgt die Penetranz des betreffenden Genes 90%. Gelegentlich wird an Stelle von Penetranz auch das Wort „Manifestationswahrscheinlichkeit“ gebraucht. Die Ursachen einer nicht vollständigen Penetranz sind von Fall zu Fall verschieden und im allgemeinen nur schwer zu erkennen. Sie müssen aber im Gennilieu (s. unten) und in der Umweltwirkung gesucht werden, sind also nicht eine Besonderheit des betreffenden Genes.

Expressivität wird der Wirkungsgrad oder die Art der Merkmalsausprägung eines bestimmten Genes genannt. Macht z.B. ein pathologisches Gen immer die gleichen Krankheitserscheinungen, so spricht man von gleichartiger Expressivität. Sind die Erscheinungen des gleichen Genes aber z.B. innerhalb einer Familie mit mehreren Erbkranken von Fall zu Fall verschieden, so spricht man von wechselnder Expressivität. Auch die Expressivität ist eine Funktion des Gennilieus und der Umwelt.

¹ Genau genommen wird natürlich nicht das Merkmal, sondern die Anlage für das Merkmal das bestimmte Gen, weitergegeben.

Penetranz und Expressivität können insofern ineinander übergehen, als sehr geringe Expressivität zur Annahme fehlender Penetranz führen kann.

Ideal für die Erkennung des Erbganges sind monomere Merkmale mit vollständiger Penetranz und gleichartiger Expressivität des Genes. Vor allem eine wesentlich unter 100% liegende Penetranz erschwert die Erbgangsanalyse sehr. Zeigt z. B. bei dominantem Erbgang ein gewisser Prozentsatz der Genträger das Merkmal nicht, so spricht man von unregelmäßig dominantem Erbgang.

Ob es allerdings Sinn hat, einen dominanten Erbgang mit geringer Penetranz zu konstatieren, erscheint fraglich. Wir kommen im Kapitel über die Prüfung von Erbgangshypothesen auf dieses Problem zurück, möchten aber schon hier mit LENZ betonen, daß durch den Penetranzbegriff genetische Probleme nicht gelöst, sondern gestellt werden: Die Feststellung, daß ein dominantes Gen eine Penetranz von 50 oder 60% habe, bedeutet nur, daß die Wirkung dieses Genes von weiteren, noch unbekanntem genetischen und umweltbedingten Faktoren abhängt. Die Erforschung dieser Faktoren wird damit als Aufgabe gestellt.

Eine der möglichen Ursachen für die eben besprochenen Unterschiede bei der Auswirkung des gleichen Genes in verschiedenen Personen ist das sog. Genmilieu. In bezug auf ein bestimmtes Gen einer bestimmten Person, kann man die anderen Gene dieser Person als Genmilieu zusammenfassen. Die unterschiedliche Fähigkeit verschiedener Menschen, den gleichen erblichen Defekt zu kompensieren, hängt weitgehend z. B. vom Genmilieu ab.

2. Autosomal-dominante Vererbung

Für die folgende Erklärung des Erbganges müssen wir zunächst eine bestimmte schematische Betrachtungsweise festlegen.

Wir fassen von den 22 Autosomen-Paaren in den somatischen Zellen des Menschen nur jeweils ein Paar ins Auge. In diesem einen Paar homologer Chromosomen wiederum wollen wir nur einen bestimmten Gen-Ort betrachten. An diesem Gen-Ort können dann gleiche oder verschiedene (allele) Gene lokalisiert sein. Wir nehmen zunächst an, daß an diesem Gen-Ort außer dem normalen Gen *a* auch ein pathologisch wirkendes Gen *A* (als Folge einer Mutation) vorkommt, das die *A*-Krankheit bewirkt. Drei verschiedene Typen der genetischen Konstitution sind somit möglich: *AA*, *Aa*, *aa*. In Erinnerung an den Grundunterricht in der Genetik stellen wir hier sofort die Frage, ob die drei Erbtypen phänotypisch unterschieden werden können, ob also vielleicht die homozygoten *AA*-Personen „sehr krank“, die heterozygoten *Aa*-Personen „etwas krank“ und nur die homozygoten *aa*-Personen gesund sind. Wäre dies der Fall, dann würden wir von intermediärer Vererbung sprechen. Wären aber *Aa*- und *AA*-Personen phänotypisch nicht zu unterscheiden, dann würden wir sagen, daß ein dominantes Verhalten von *A* gegenüber *a* vorliegt. *a* wäre dann gegenüber *A* recessiv.

Hier müssen wir nun eine sehr wichtige Feststellung treffen: Unsere oben gestellte Frage, ob *AA*-Personen schwerer krank seien als *Aa*-Personen, läßt sich für die autosomal-dominanten Erbkrankheiten des Menschen fast nie sicher beantworten. Alle Kranken sind Heterozygote (*Aa*). Homozygote (*AA*) werden kaum beobachtet, sind auch — außer in Ehen zwischen zwei Kranken (*Aa* × *Aa*) — auf Grund der Gen-Frequenz (vgl. Kap. VI) praktisch nicht zu erwarten. Allgemeine Überlegungen und die Beobachtungen bei einigen Erbkrankheiten lassen vermuten, daß tatsächlich die *AA*-Personen schwerer krank sind als die Heterozygoten. Vielleicht handelt es sich bei der *AA*-Konstitution in manchen Fällen sogar um einen Letalfaktor (vgl. Kap. XI, 3). Man müßte also eigentlich von intermediärer Vererbung sprechen. Dies geschieht jedoch hinsichtlich der menschlichen Erbkrankheiten nicht. Man spricht vielmehr von Dominanz dann, wenn die Heterozygoten von den Homozygot-Gesunden verschieden sind.

NACHTSHEIM u. a. haben 1937 folgende Definition gegeben: „Als recessiv sollen alle diejenigen Mutanten gelten, bei denen die Heterozygoten nur schwer oder gar nicht von der Normalform unterscheidbar sind (AA gleich Aa). Als dominant sollen alle diejenigen Mutanten gelten, bei denen die Heterozygoten deutlich von der Normalform abweichen (Aa verschieden von aa). Die Abtrennung intermediärer Gene erscheint unzweckmäßig, da recessiv und dominant im reinsten Sinne nur selten auftretende Grenzfälle sind.“

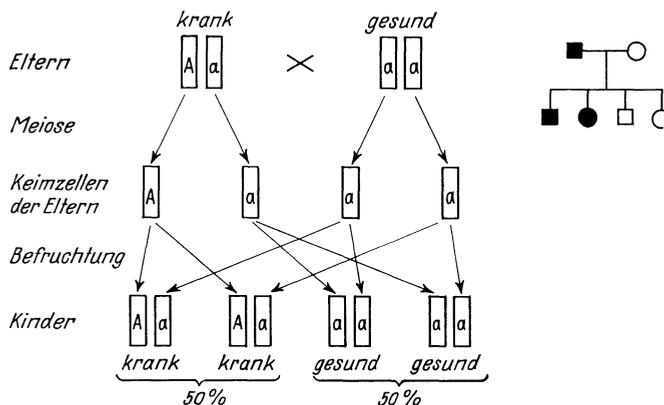


Abb. 20. Schema der autosomal-dominanten Vererbung einer Erbkrankheit

Geht man von der Betrachtung des einzelnen Allelen-Paares aus, wie wir es am Anfang dieses Kapitels dargestellt haben, dann ergibt sich der typische Fall einer autosomal-dominanten Vererbung aus dem Schema in Abb. 20. Dieses

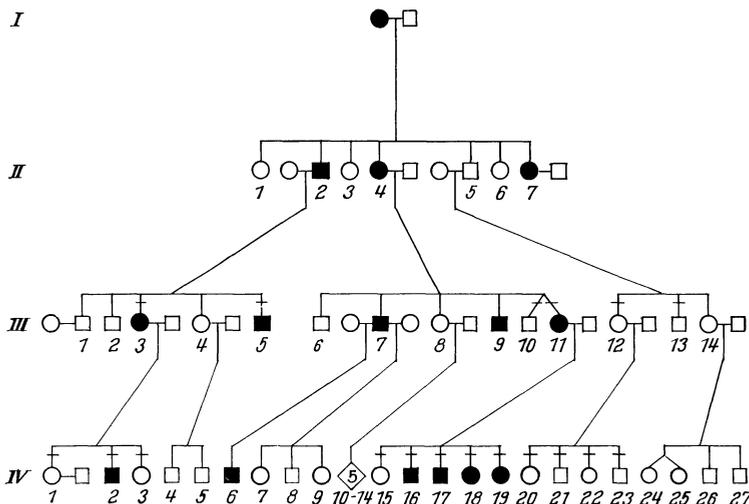


Abb. 21. Schematischer Musterstammbaum für die autosomal-dominante Vererbung einer Erbkrankheit. Allgemeine Erklärung: Kreise = weiblich, Quadrate = männlich. Horizontale Verbindung zwischen zwei Symbolen = Ehe. Von dieser horizontalen Verbindung führt gegebenenfalls eine Linie zu den Kindern der betreffenden Ehe. Diese Kinder sind durch die horizontale Linie über den Symbolen zur Geschwisterschaft zusammengefaßt. — III, 7 hat zweimal geheiratet. III, 10 + 11: Zweieiige Zwillinge, IV, 24 + 25: Eineiige Zwillinge. Das Geschlecht von IV, 10—14 ist unbekannt. Für die Kranken ist das Symbol schwarz ausgefüllt. Der horizontale Strich über dem Symbol durch die Verbindung zur Geschwisterlinie bedeutet, daß die betreffende Person ärztlich (oder vom Autor persönlich) untersucht ist

Schema gibt gewissermaßen den Schlüssel zum Verständnis des Stammbaumes in Abb. 21. Alle in dem Stammbaum schwarz gezeichneten Personen müssen wir uns als Aa, alle weiß gezeichneten als aa vorstellen.

Aus der Zusammenschau der Abb. 20 und 21 lassen sich die charakteristischen Gesetzmäßigkeiten einer autosomal-dominanten Vererbung ableiten.

a) Bei mindestens einem Elternteil eines Kranken wird die Krankheit ebenfalls gefunden.

Dies trifft im Stammbaum der Abb. 21 zu. Ausnahmen von dieser Regel wären z. B. zu erklären durch die schon besprochene unvollständige Dominanz oder durch das Auftreten von Mutationen.

b) Unter den Kindern eines Elternpaares, von dem ein Elternteil erkrankt ist, verhalten sich Gesunde zu Kranken etwa wie 1:1. (Jedes Kind solcher Eltern hat statistisch eine Erkrankungschance von 50%.)

Faßt man diejenigen Geschwisterschaften, in denen die Krankheit vorkommt (II, 1—7; III, 1—5 und 6—11; IV, 1—3, 6 und 15—19) oder vorkommen kann (IV, 7—9) zusammen, so findet man 16 Gesunde und 14 Kranke. Schon ohne Berechnung läßt sich sagen, daß dieses Verhalten statistisch nicht sicher vom 1:1-Verhältnis abweicht. Abweichungen von dieser Regel sind denkbar z. B. bei unregelmäßiger Dominanz.

c) Die nicht von der Krankheit befallenen Kinder eines Kranken haben — sofern sie gesunde Personen heiraten — nur gesunde Nachkommen.

Diese Tatsache spielt in der ärztlichen Beratung natürlich eine wichtige Rolle. Sie wird in unserem Stammbaum durch II, 5 mit seinen Kindern und Enkeln demonstriert.

d) Die Krankheit kommt in den beiden Geschlechtern mit gleicher Häufigkeit vor. Sie wird von Vater und Mutter in gleicher Weise sowohl auf Söhne als auf Töchter übertragen.

In unserem Stammbaum findet man unter den Kranken acht Männer und sieben Frauen, was gut dem 1:1-Verhältnis entspricht. Auch die Übertragung des Gens vom Vater und von der Mutter auf jeweils Söhne und Töchter kommt vor.

Die vorstehend formulierten Gesetzmäßigkeiten der autosomal-dominanten Vererbung lassen sich in unserem schematischen Musterstammbaum ausnahmslos und in fast idealer Weise erkennen. Von den Gründen, die in der Praxis oft diese Gesetzmäßigkeit zumindest teilweise nicht deutlich werden lassen, haben wir die unvollständige oder unregelmäßige Dominanz und das Auftreten von

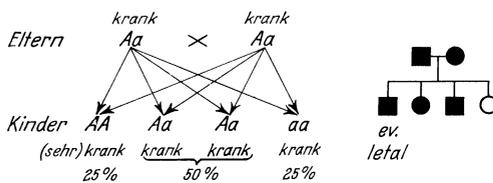


Abb. 22. Schema der autosomal-dominanten Vererbung.
Beide Eltern sind krank

Mutationen bereits genannt. Hier seien noch einige weitere Erschwernisse aufgeführt.

Einmal darf man nie sicher sein, daß der standesamtliche Vater auch der biologische Vater ist. Diese Fehlerquelle muß insbesondere dann ausgeschlossen werden, wenn man die Möglichkeit einer Mutation diskutieren will. Besondere Vorsicht erfordert auch die Beurteilung von Krankheiten mit stark variierendem

Erkrankungsalter. Hier muß immer gefragt werden, ob klinisch gesunde Personen nicht doch Genträger sind, die erst später erkranken werden. Schließlich kann auch eine stark wechselnde Expressivität zu Täuschungen führen, insbesondere dann, wenn man sich bei der Stammbaumaufstellung nicht nur auf eigene Untersuchungen, sondern auch auf Angaben von Familienangehörigen verläßt. Es kann dann nämlich geschehen, daß Personen mit nur leichten Krankheitserscheinungen als gesund beschrieben werden.

Bisher haben wir von den in der Bevölkerung relativ seltenen autosomal-dominanten Erbkrankheiten gesprochen, bei denen die beobachteten Kranken Heterozygote sind und bei denen man Homozygot-Kranke vielfach nicht kennt. Homozygot-Kranke sind theoretisch zu erwarten aus der Ehe zwischen zwei Heterozygoten. Das entsprechend der Abb. 20 vereinfachte Schema in Abb. 22 zeigt ein solche Ehe. Die Chancen für die drei möglichen Genotypen sind leicht zu erkennen: Je 25% homozygot-krank und homozygot-gesund, 50% heterozygot-krank.

Für einige autosomal-dominante Erbkrankheiten wurden Stammbäume beobachtet, in denen aus der Ehe zwischen zwei Heterozygoten auch ein homozygoten Kind hervorgegangen ist. Als Beispiele seien hier drei dermatologische Leiden genannt, die in folgenden Beiträgen dieses Bandes näher besprochen werden: Teleangiectasia haemorrhagica Osler (Beitrag SCHNYDER), Ehlers-Danlos-Syndrom (Beitrag WISE), Epithelioma adenoides cysticum (Beitrag KORN-HEYDT).

Theoretisch sind außer den besprochenen Elternkombinationen $Aa \times aa$ und $Aa \times Aa$ weitere Kreuzungstypen möglich, die hier mit ihren Konsequenzen kurz zusammengestellt werden sollen:

Eltern	Kinder
$AA \times Aa$	50% AA und 50% Aa
$AA \times aa$	100% Aa
$AA \times AA$	100% AA

Im Hinblick auf die extreme Seltenheit der Homozygoten und auf ihren zumeist äußerst schweren Krankheitszustand spielen diese Kreuzungstypen bei menschlichen Erbkrankheiten praktisch keine Rolle.

Stammbaumbeispiele für autosomal-dominant vererbte Krankheiten bringen die folgenden Beiträge unter anderem auf den S. 314, 316, 370, 381, 393, 445, 450, 474 u. 479.

Fassen wir nicht Erbkrankheiten, sondern z. B. die normalen Erbfaktoren des menschlichen Blutes ins Auge, so kommen natürlich alle Kreuzungstypen vor.

Eine im Mendelschen Sinne dominante Vererbung zeigt z. B. die Blutgruppe B gegenüber der Blutgruppe 0. Entsprechend ist dann natürlich 0 recessiv gegenüber B. Für die Heterozygoten (B0) kann phänotypisch, also bei der Blutgruppenbestimmung, ebenso nur B festgestellt werden wie für die Homozygoten (BB). Es ergeben sich folgende Kreuzungsmöglichkeiten (Tabelle 6).

Tabelle 6. Autosomal-dominante Vererbung der Blutgruppe B über die Gruppe 0

Eltern		Kinder	
Phänotyp	Genotyp	Phänotyp	Genotyp
B × B	BB × BB	100% B	100% BB
	BB × B0	100% B	50% BB, 50% B0
	B0 × B0	75% B, 25% 0	25% BB, 50% B0, 25% 00
B × 0	BB × 00	100% B	100% B0
	B0 × 00	50% B, 50% 0	50% B0, 50% 00
0 × 0	00 × 00	100% 0	100% 00

Diese Zusammenstellung erklärt auch, daß aus einer Ehe zwischen Eltern der Blutgruppe B Kinder mit der Gruppe 0 hervorgehen können.

Als Beispiel für die im Mendelschen Sinne intermediäre Vererbung nennen wir das MN-System mit den Typen MM, MN und NN. Hier entspricht der mit Testseren feststellbare Phänotyp dem Genotyp. Tabelle 7 zeigt die Kreuzungsmöglichkeiten.

Tabelle 7. Intermediäre Vererbung der Blutgruppe MN

Eltern	Kinder
MM × MM	100% MM
MM × MN	50% MM, 50% MN
MM × NN	100% MN
MN × MN	25% MM, 50% MN, 25% NN
NN × NN	100% NN

3. Autosomal-recessive Vererbung

Auch hier verwenden wir die schematische Betrachtungsweise, die wir im vorigen Abschnitt eingeführt haben. Wir wollen jetzt aber das „normale“ Allel an dem betrachteten Gen-Ort mit B bezeichnen und annehmen, daß neben B

ein recessives Gen mit abnormer Wirkung vorkommt, das wir *b* nennen. In Abb. 23 ist die typische Elternkreuzung dargestellt: Beide Eltern sind klinisch gesund, aber genetisch heterozygot. Für Kinder aus ihrer Ehe ist die Chance 25%, homozygot für *b* und damit krank zu werden. Die Hälfte der Kinder ist heterozygot gesund wie die Eltern, ein Viertel der Kinder ist homozygot gesund.

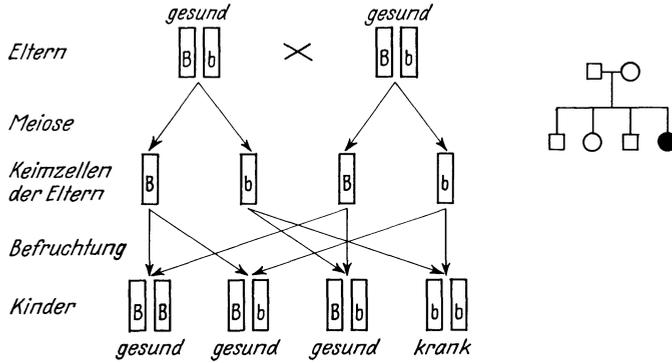


Abb. 23. Schema der autosomal-rezessiven Vererbung. Beide Eltern sind heterozygot

In Abb. 24, die — wie die folgenden Abbildungen — gegenüber Abb. 23 vereinfacht ist, sind wiederum beide Eltern klinisch gesund. Diesmal ist aber nur ein Elternteil heterozygot für das Gen *b*. Es ist leicht einzusehen, daß alle Kinder klinisch gesund sind, daß aber jedes Kind eine Chance von 50% hat, Überträger des Merkmals zu werden.

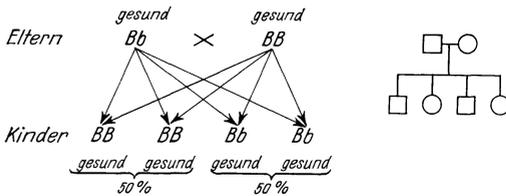


Abb. 24. Schema der autosomal-rezessiven Vererbung. Beide Eltern gesund, aber einer heterozygot

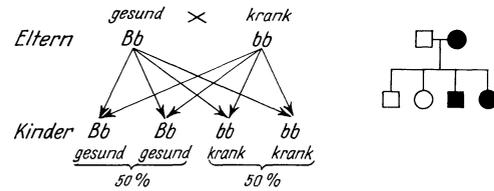


Abb. 25. Schema der autosomal-rezessiven Vererbung. Ein Elternteil heterozygot-gesund, der andere homozygot-krank

Derartige Ehen sind sehr selten. Klärung der Frage, ob Dominanz oder Recessivität vorliegt, ist in solchen Fällen manchmal durch weitere Ausdehnung der Familienuntersuchung möglich. Günstig ist die Situation bei solchen rezessiven Erbweisen, bei denen auch die Heterozygoten leichte Veränderungen zeigen, bei denen also ein Heterozygotentest möglich ist. Dies gilt für manche erbliche Stoffwechselleiden.

Abb. 26 schließlich zeigt den Fall einer Ehe, in der ein Partner homozygot gesund, der andere homozygot krank ist. Aus einer solchen Ehe können nur klinisch gesunde Kinder hervorgehen. Alle diese Kinder sind aber heterozygot, d.h. sie können das Gen *b* an ihre Nachkommen weitergeben.

Abb. 25 zeigt das Kreuzungsbeispiel, bei dem ein Elternteil klinisch gesund, aber heterozygot, der andere homozygot krank ist. 50% der Kinder sind krank, 50% gesund, aber Überträger.

Vergleicht man den autosomal-rezessiven Stammbaum in Abb. 25 mit dem Stammbaum in Abb. 21, der eine autosomal-dominante Vererbung zeigt, dann ist offenbar von der klinischen Beobachtung her kein Unterschied vorhanden. Die Ehe zwischen einem für ein autosomal-rezessives Gen homozygoten und einem heterozygoten Elternteil kann also einen dominanten Erbgang des Leidens vortäuschen. Man spricht in diesem Fall von Pseudodominanz.

Daß aus der Ehe zwischen zwei Homozygot-Gesunden ($BB \times BB$) nur homozygot-gesunde Kinder hervorgehen können, bedarf nach den vorstehenden Erklärungen ebensowenig einer graphischen Darstellung wie die Tatsache, daß zwei homozygot-krankeltern ($bb \times bb$) nur homozygot-krankeltern haben werden.

Ein autosomal-recessives Erbleiden kann also nur dann auftreten, wenn das zugrunde liegende Gen beim Vater und bei der Mutter vorhanden war, wenn also beide Eltern (meist klinisch gesunde) Überträger sind. Statistische Betrachtungen und allgemeine Überlegungen machen es sehr wahrscheinlich, daß die meisten Menschen heterozygot für ein oder mehrere rezessive Gene sind, die homozygot einen Krankheitszustand bedingen. Dennoch ist die Wahrscheinlichkeit für ein zufälliges Zusammentreffen des gleichen autosomal-recessiven

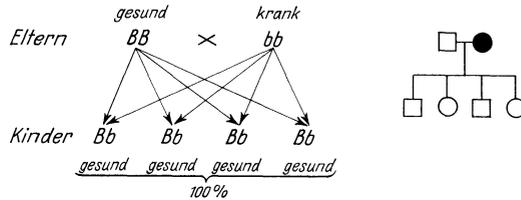


Abb. 26. Schema der autosomal-recessiven Vererbung. Ein Elternteil homozygot-gesund, der andere homozygot-krank

Genes in einer Ehe nur gering. Diese Wahrscheinlichkeit steigt aber ganz erheblich an, wenn es sich um eine Ehe zwischen Blutsverwandten handelt, weil diese von ihren gemeinsamen Vorfahren die gleichen rezessiven Gene geerbt haben können.

Tatsächlich kann man sehr oft in den Stammbäumen von Probanden mit autosomal-recessivem Erbleiden Blutsverwandtschaft der Eltern finden. Einen „typischen“ Stammbaum für eine autosomal-recessive Erbkrankheit zeigt Abb. 27. Als Beispiele könnte man Albinismus oder Xeroderma pigmentosum einsetzen.

Der Proband (IV, 4) ist also bb . Seine Eltern (III, 3 und III, 4) müssen Heterozygote (Bb) sein. Die Mutter der Mutter (II, 2) und die Mutter des Vaters (II, 4) sind Geschwister. Es ist sehr wahrscheinlich, daß diese beiden Personen das b von einem ihrer Eltern (I, 1 oder I, 2) geerbt haben. Unter dieser Annahme müßten also auch II, 2, II, 4 und I, 1 oder I, 2 genotypisch Bb sein.

Der autosomal-recessive Erbgang kann oft nur schwer bewiesen und ebenso schwer ausgeschlossen werden. Auf die Frage nach den Kriterien dieses Erbganges läßt sich antworten: Wir sprechen von autosomal-recessivem Erbgang, wenn die Heterozygoten nicht oder nur mit besonderen Untersuchungsmethoden (Heterozygoten-Test bei Stoffwechseldefekten) von den Homozygot-Gesunden unterschieden werden können. In den Stammbäumen mit einem diesem Erbgang folgenden Leiden findet man im Durchschnitt 25% der Kinder eines klinisch gesunden Elternpaares krank. Für den Nachweis dieses 3:1-Verhältnisses bei der Zusammenfassung mehrerer Geschwisterschaften müssen besondere statistische Verfahren angewandt werden, von denen noch die Rede sein wird (vgl. Kap. VIII). Häufig findet man Blutsverwandtschaft der Eltern.

Stammbaumbeispiele für autosomal-recessive Vererbung bringen die folgenden Beiträge auf den S. 249, 322, 456 u. 492.

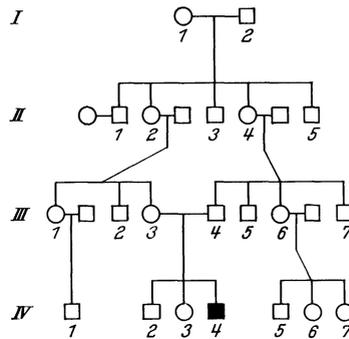


Abb. 27. Schematischer Stammbaum für die autosomal-recessive Vererbung. Der Stammbaum zeigt eine Blutsverwandten-Ehe: Die Mütter von III, 3 und von III, 4 sind Schwestern

4. Geschlechtsgebundene Erbgänge

Bei der vorangegangenen Besprechung autosomaler Erbgänge spielte das Geschlecht keine Rolle. In diesem Kapitel können wir jetzt die 22 Autosomen-

Paare außer Betracht lassen und uns für unsere schematischen Darstellungen auf das X- und das Y-Chromosom beschränken. Im Anschluß an Kap. II, 8 gehen wir vom normalen Chromosomenmechanismus der Geschlechtsbestimmung aus (Abb. 28).

Dieser Mechanismus der Geschlechtsbestimmung sollte eigentlich dazu führen, daß Jungen und Mädchen im Verhältnis 1:1 geboren werden. Tatsächlich werden aber auf 100 Mädchen 106—107 Jungen geboren. Die Gründe für diese an sehr großem Material gesicherte Beobachtung können wir hier nicht diskutieren. Sie liegen offensichtlich nicht in einer höheren Absterberate weiblicher Feten, denn die Beobachtungen sprechen dafür, daß unter den Zygoten das Verhältnis noch stärker zugunsten des männlichen Geschlechts verschoben ist. Auch die viel diskutierte Tatsache, daß nach den letzten großen Kriegen in den hochzivilisierten Ländern das Geschlechtsverhältnis der Geborenen deutlicher zugunsten der Jungen verschoben war, kann hier nur erwähnt werden.

Der Ausdruck „geschlechtsgebundene Vererbung“ ist insofern irreführend, als diese „Bindung“

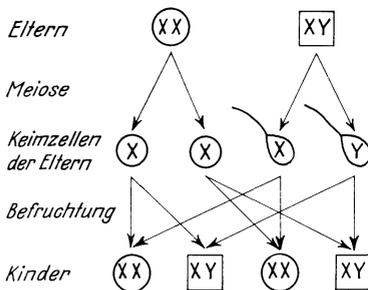


Abb. 28. Der Chromosomenmechanismus der Geschlechtsvererbung

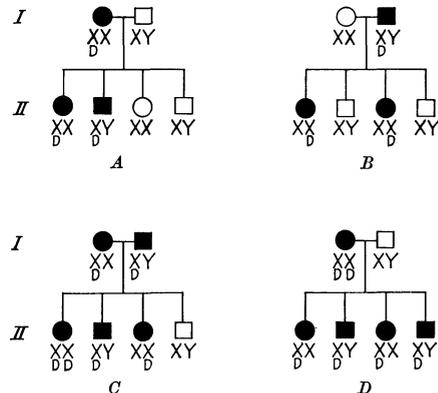


Abb. 29. Schema der dominant-X-chromosomalen Vererbung. Erklärung im Text

an das Geschlecht betroffener Personen nur indirekt oder sekundär ist. Wir meinen tatsächlich Gene, die im X-Chromosom lokalisiert sind. Das X-Chromosom aber kommt in beiden Geschlechtern vor. Richtiger ist es also, von *X-chromosomaler Vererbung* zu sprechen.

Betrachten wir nun zunächst den Fall einer dominanten X-chromosomalen (dominant-geschlechtsgebundenen) Vererbung. Abb. 29 zeigt schematisch die verschiedenen Möglichkeiten, deren Kombination zu größeren Stammbäumen leicht vorzustellen ist.

Aus der Ehe einer heterozygoten Mutter mit einem gesunden Mann (Abb. 29, A) sind 50% der Söhne und 50% der Töchter krank. Die Mutter vererbt also das Gen an je die Hälfte ihrer Söhne und Töchter. Offensichtlich kann dieses Erbverhalten (Abb. 29, A) von einer autosomal-dominanten Vererbung nicht unterschieden werden. Diese Unterscheidung erlauben aber diejenigen Familien, in denen das Gen vom Vater kommt. Abb. 29, B zeigt die Ehe zwischen einer homozygot gesunden Frau und einem hemizygoten Mann. Der kranke Vater wird nämlich sein X-Gen an alle seine Töchter und an keinen seiner Söhne übertragen.

Damit haben wir die entscheidenden Kriterien erkannt. Übertragung vom Vater auf alle Töchter, jedoch niemals auf einen Sohn. Übertragung von der Mutter auf je die Hälfte der Söhne und Töchter.

Die in Abb. 29 unter C und D dargestellten Möglichkeiten wurden gelegentlich beobachtet, müssen aber hier nicht näher besprochen werden.

Interessant bei diesem Erbgang ist die Tatsache, daß nicht nur Homozygot-Kranke, Heterozygot-Kranke und Gesunde vorkommen, sondern daß wir insgesamt fünf verschiedene Genotypen beobachten und untersuchen können.

Homozygot-krankte Frauen	$\begin{pmatrix} XX \\ DD \end{pmatrix}$
Heterozygot-krankte Frauen	$\begin{pmatrix} XX \\ D \end{pmatrix}$
Hemizygot-krankte Männer	$\begin{pmatrix} XY \\ D \end{pmatrix}$
Hemizygot-gesunde Männer	(XY)
Homozygot-gesunde Frauen	(XX)

Es stellt sich dann die Frage, ob z. B. der Genotyp $\begin{pmatrix} XX \\ D \end{pmatrix}$ und $\begin{pmatrix} XY \\ D \end{pmatrix}$ Unterschiede im klinischen Bild zeigt.

Ein praktisch und theoretisch wichtigstes Beispiel des dominanten X-chromosomalen Erbganges ist der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel der Erythrocyten, bei dem die Zwischenstellung der Heterozygoten zwischen den Hemizygoten und den Gesunden nachgewiesen wurde. Weitere Beispiele für diesen Erbgang sind die Vitamin D-resistente Rachitis mit Hypophosphatämie, eine bestimmte Form von Zahnschmelzhypoplasie und die Keratosis follicularis spinulosa (SIEMENS).

Im Beitrag „Erbliche Verhornungsstörungen der Haut“ sind zwei Stammbäume der dominant-X-chromosomal vererbten Keratosis follicularis spinulosa decalvans abgebildet.

Wir kommen nun zum *recessiv-X-chromosomal* Erbgang. Pathologisch wirkende Gene mit diesem Erbgang sind wesentlich häufiger als X-chromosomal dominante. Zudem ist das Erbverhalten im Stammbaum sehr charakteristisch und gewissermaßen auf den ersten Blick zu erkennen. Als Beispiele für diesen Erbgang nennen wir die Hämophilie A und B, die Störungen des Farbensehens (Rot-Grünblindheit), die Frühform der Beckengürtelform der progressiven Muskeldystrophie und den nephrogenen Diabetes insipidus.

Ein recessives Gen in einem X-Chromosom wird bei der Frau nicht zur Wirkung kommen, weil diese in ihrem zweiten X-Chromosom ein normales Allel hat. Beim Manne dagegen wirkt es sich aus. Wir wollen ein Gen E im X-Chromosom betrachten und annehmen, daß am gleichen Genort ein pathologisch wirkendes recessives Allel e vorkommt. Abb. 30 zeigt die möglichen Elternkombinationen (mit Ausnahme der leicht zu beurteilenden Kreuzung $\begin{pmatrix} XX \\ e \end{pmatrix} \times \begin{pmatrix} XY \\ e \end{pmatrix}$).

Aus der Ehe zwischen einer klinisch gesunden, aber heterozygoten Frau und einem gesunden Mann (Abb. 30, A) sind alle Töchter klinisch gesund, die Hälfte von ihnen ist aber heterozygot. Diese Heterozygoten übertragen die Krankheit, sie werden Konduktorinnen genannt. Von den Söhnen aus dieser Ehe sind 50% krank, 50% gesund. (Es sei daran erinnert, daß „50% der Söhne krank“ oder „die Hälfte der Töchter Konduktorinnen“ immer gleichbedeutend ist mit der Wahrscheinlichkeit von 50% für jeden Sohn bzw. für jede Tochter, das X-Chromosom zu erben).

Homozygot-recessive Frauen kommen bei den meisten recessiv-X-chromosomal Leiden nur sehr selten vor. Deshalb hat auch das Beispiel der Ehe einer solchen Frau mit einem gesunden Mann (Abb. 30, B) nur geringe praktische Bedeutung. Aus einer derartigen Verbindung müßten alle Söhne krank und alle Töchter Konduktorinnen sein.

Aus der Ehe zwischen einer homozygot-gesunden Frau und einem kranken Mann (Abb. 30, C) sind alle Kinder klinisch gesund, alle Töchter aber, die ja ein X vom Vater bekommen, sind Konduktorinnen.

Unser letztes Beispiel betrifft eine klinisch gesunde, aber heterozygote Mutter (Konduktorin) und einen kranken Vater (Abb. 30, D). Eine solche Ehe ist ebenfalls ein recht seltenes Ereignis. Hier finden wir die Töchter zu 50% homozygot-krank und zu 50% Konduktorinnen, die Söhne zu 50% krank und zu 50% gesund.

Einen „typischen“ Stammbaum für die recessiv-X-chromosomale Vererbung zeigt Abb. 31. Wir formulieren im Hinblick auf die Abb. 30 und 31 folgende

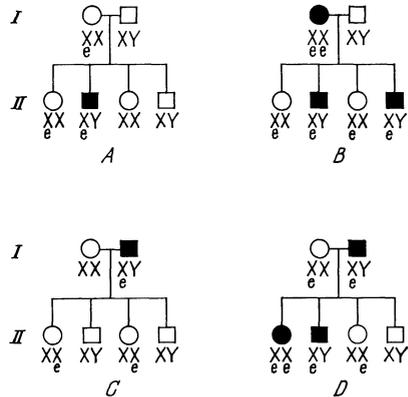


Abb. 30. Schema der recessiv-X-chromosomal Vererbung. Erklärung im Text

Charakteristika für eine recessiv-X-chromosomale Vererbung: Krank sind im allgemeinen nur Männer. (Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten homozygot-kranker Frauen ist gering. Sie steigt mit der Häufigkeit des Leidens.) Unter den Schwestern kranker Männer sind 50% Konduktorinnen. Die Söhne kranker Männer sind immer gesund, die Töchter kranker Männer immer Konduktorinnen.

Stammbäume mit recessiv-X-chromosomaler Vererbung findet man unter anderem auf den S. 281, 299 u. 461 in den folgenden Beiträgen dieses Bandes.

Von der geschlechtsgebundenen (X-chromosomalen) Vererbung, die durch Dominanz oder Recessivität und durch das Erbverhalten des X-Chromosoms voll erklärt werden kann,

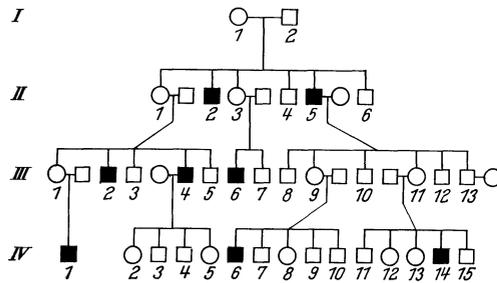


Abb. 31. Typischer Stammbaum für eine recessiv-X-chromosomale Vererbung

müssen wir eine geschlechtsbegrenzte (sex-limited) oder vom Geschlecht beeinflusste Vererbung unterscheiden. Besser spräche man von geschlechtsbegrenzter oder geschlechtsbeeinflusster Manifestation: Es handelt sich um Gene, die unabhängig vom Geschlecht vererbt werden, deren Auswirkung jedoch bei männlichen und weiblichen Genträgern sehr verschieden sein kann. Bei Geschlechtsbegrenzung kann die Manifestation in einem Geschlecht völlig ausbleiben. Gut analysierte Beispiele liegen für den Menschen bisher nicht vor.

5. Unvollständig-geschlechtsgebundene und holandrische Vererbung

In fast allen älteren klinischen und humangenetischen Lehrbüchern wird die unvollständig-geschlechtsgebundene und die holandrische Vererbung beim Menschen als eine mehr oder weniger feststehende Tatsache beschrieben und mit Beispielen belegt. Demgegenüber ist heute festzustellen, daß beide Erbgänge jedenfalls für den Menschen bisher nicht erwiesen sind. Wir können uns deshalb kurz fassen.

Befunde aus der experimentellen Genetik führten zu der Annahme, daß ein Stück des X-Chromosoms zu einem Stück des Y-Chromosoms homolog wäre und daß zwischen diesen homologen Abschnitten ein Stückaustausch möglich sei entsprechend dem Austausch zwischen zwei homologen Autosomen. Gene auf dem nicht homologen Abschnitt des X-Chromosoms sollten „vollständig geschlechtsgebunden“ sein. Gene auf dem homologen Abschnitt des X- und des Y-Chromosoms sollten „unvollständig geschlechtsgebunden“ sein, weil auf Grund des Stückaustausches keine regelmäßige, an das X- oder Y-Chromosom gebundene Vererbung, sondern nur eine gewisse statistische Beziehung festzustellen ist. Gene auf dem nicht homologen Abschnitt des Y-Chromosoms schließlich könnten immer nur vom Vater auf den Sohn vererbt werden. Sie wurden holandrische Gene genannt.

Sowohl eine genetisch-statistische Neubearbeitung des Problems (z. B. MORTON 1957) als auch die cytologische Beobachtung, daß beim Menschen eine Paarung von X und Y und damit ein Faktorenaustausch nicht stattfindet, zwingen zum Verlassen der bisherigen Auffassung.

Auch die Frage, ob es menschliche Erbkrankheiten mit holandrischem Erbgang gibt, wird heute allgemein verneint. Alle zum Beweis herangezogenen Stammbäume sind nicht genügend verbürgt und können zudem vielfach auch anders interpretiert werden. In Abb. 1 hatten wir ein Beispiel für die Korrektur eines vielzitierten Stammbaumes mit holandrischer Vererbung gegeben.

6. Vergleich dominanter und recessiver Gene

Unter den für den Menschen bekannten Genen sind autosomal-dominante wesentlich häufiger als autosomal-recessive (vgl. NACHTSHEIM 1954). Beim Tier, z. B. bei *Drosophila* und Maus, liegen die Verhältnisse umgekehrt. Es werden

verschiedene Ursachen dieser „Sonderstellung“ des Menschen diskutiert. Wir wollen hier nur auf einen sehr wahrscheinlich besonders bedeutsamen Faktor hinweisen: Die Diagnostik ist beim Menschen wesentlich feiner als beim Tier: So könnten viele geringfügige Defekte entdeckt werden, die auf Heterozygotie beruhen, die beim Tier aber nur im homozygoten Status auffallen und somit als recessiv angesehen werden.

Bei den geschlechtsgebundenen Genen kennen wir dagegen wesentlich mehr recessive als dominante.

Interessanter als die Unterschiede in der Zahl dominanter und recessiver Gene erscheinen Unterschiede in der Funktion: Im allgemeinen haben dominante pathologische Gene eine mehr morphologische, strukturgebundene Wirkung. Recessive pathologische Gene dagegen haben im allgemeinen eine Stoffwechselwirkung. Tatsächlich werden praktisch alle bekannten erblichen Fermentmangelzustände recessiv vererbt. Es gibt dagegen kein überzeugendes Beispiel für einen dominant-vererbten Fermentmangelzustand beim Menschen (was natürlich nicht ausschließt, daß auch bei den dominanten Erbleiden die ersten Schritte des Weges von der genetischen Information zum Merkmal sich als Fermentwirkungen darstellen).

Man kann deshalb vermuten, daß dominante Erbkrankheiten im allgemeinen auf der Anwesenheit eines pathologischen Genproduktes beruhen, während recessive Erbleiden im allgemeinen durch das Fehlen eines normalen Genproduktes bedingt sind.

V. Die wichtigsten normalen Erbfaktoren des Blutes

Der hier folgende Abschnitt soll eine kurze Darstellung der wichtigeren normalen Erbfaktoren der Erythrocyten, also der Blutgruppen, und des menschlichen Bluteserums, also der Serumgruppen, geben. Zweck einer solchen Darstellung ist einmal eine grobe zusammenfassende Orientierung über dieses Gebiet. Zum anderen dienen diese Erbfaktoren als Beispiele für die monomere Vererbung normaler menschlicher Merkmale. Insofern ergänzt dieses Kapitel also die vorhergehenden Abschnitte. Schließlich werden uns die Erbfaktoren des Blutes in dem folgenden Kapitel dieses Beitrages noch mehrfach begegnen. Darauf soll dieser Abschnitt vorbereiten.

Eine solche Zweckbestimmung dieses Abschnittes macht es möglich, hier nur die wichtigen Tatsachen zu bringen und auf die Beschreibung seltener Antikörper oder seltener Serumgruppen zu verzichten. Auch auf die Bestimmungstechnik kann nicht eingegangen werden.

1. Die Blutgruppen

a) Das AB0-System

Die Entdeckung dieser Blutgruppen durch LANDSTEINER wurde bereits in Abschnitt I dieses Beitrages erwähnt.

Durch die Bestimmung mit verschiedenen Testseren lassen sich die Phänotypen A_1 , A_2 , B, A_1B , A_2B und 0 unterscheiden. Über die bei diesen Phänotypen möglichen Genotypen orientiert Tabelle 8.

Zum Verständnis des Erbganges der AB0-Blutgruppen müssen wir den Begriff der multiplen Allelie etwas näher betrachten. Wir hatten in den vorhergehenden Kapiteln immer nur zwei Allele für einen Genort angenommen. So wählten wir die Symbole a und A bei der Besprechung der autosomal-dominanten Vererbung. Jeder einzelne Mensch kann für einen Genort natürlich nur zwei verschiedene Allele (in den homologen Chromosomen) haben. Es ist aber leicht vorzustellen, daß in der Bevölkerung für einen Genort mehrere verschiedene Mutationen des normalen Gens vorkommen, die zu mehreren (multiplen) Allelen führen. Sind mehr als zwei verschiedene Allele eines Genortes bekannt, so spricht man also von multipler Allelie.

Für den AB0-Gen-Ort können wir vier verschiedene Allele unterscheiden, die wir als I^{A_1} , I^{A_2} , I^B und I^O (I = Isoagglutinin) oder kürzer als A_1 , A_2 , B und O bezeichnen wollen. Durch den Kursivdruck sollen hier und im folgenden die Allele (im Gegensatz zu den Phänotypen) bezeichnet werden. Die Vererbung der AB0-Gruppen ist auf Grund des bisher Gesagten leicht zu verstehen. Jeder Mensch hat zwei dieser Allele, je eins von seiner Mutter und je eins von seinem Vater. Wie diese Allele sich zu den phänotypischen Blutgruppen zusammenordnen, zeigt Tabelle 8.

Tabelle 8. *Phänotyp und Genotyp der AB0-Blutgruppen*

Der Kursivdruck bezeichnet die Gene (Allele) im Gegensatz zu den Phänotypen.

Phänotyp	Genotypen
A_1	A_1A_1 ; A_1A_2 ; A_1O
A_2	A_2A_2 ; A_2O
B	BB ; BO
A_1B	A_1B
A_2B	A_2B
O	OO

Aus Tabelle 8 läßt sich auch unschwer ableiten, daß A (A_1 wie A_2) und B sich dominant gegenüber O verhalten und daß A_1 dominant über A_2 ist. A (A_1 wie A_2) und B verhalten sich intermediär oder besser codominant (weil beide nebeneinander nachweisbar sind).

b) Das MNSs-System

Wir betrachten zunächst MN und Ss getrennt. Durch Anti-Seren vom Kaninchen kann man die Eigenschaften M und N direkt bestimmen. Hier entspricht also der Phänotyp dem Genotyp (Tabelle 9). M und N verhalten sich codominant.

Das Ss-System ist in Tabelle 10 zusammengestellt. Die Bestimmung kann mit menschlichem Anti-S und dem selteneren Anti-s

Tabelle 9. *Phänotypen und Genotypen des MN-Systems*

Phänotyp	Genotyp
M	MM
MN	MN
N	NN

Tabelle 10. *Phänotypen und Genotypen im Ss-System*

Phänotyp	Genotyp
SS	SS
Ss	Ss
ss	ss

Tabelle 11. *Phänotypen und Genotypen im MN Ss-System*

Phänotyp	Genotypen
MSS	MS/MS
MSs	MS/Ms
Mss	Ms/Ms
$MNSS$	MS/NS
$MNSs$	MS/Ns oder Ms/NS
$MNss$	Ms/Ns
NSS	NS/NS
NSs	NS/Ns
Nss	Ns/Ns

durchgeführt werden. MN und Ss sind nicht unabhängig voneinander. Über den Zusammenhang zwischen beiden Systemen gibt es verschiedene Hypothesen: Einmal hat man getrennte, aber sehr eng auf einem Chromosom benachbarte Gene für beide Systeme angenommen. Wahrscheinlicher ist die sog. Vier-Gen-Theorie (MS , Ms , NS , Ns), die der Darstellung in Tabelle 11 zugrunde gelegt wurde. Für praktisch-genetische Zwecke leisten beide Theorien das gleiche.

c) Das Rh-System

WIENER und LANDSTEINER haben 1940 Kaninchen und Meerschweinchen mit Blutkörperchen des Rhesus-Affen immunisiert. Sie erhielten dabei einen Antikörper, der außer mit den Blutkörperchen des Rhesus-Affen auch mit den Erythrocyten von ca. 85% der Weißen reagierte. So ließen sich Rh-positive und Rh-negative Personen unterscheiden.

1941 stellte dann LEVINE mit seinen Mitarbeitern fest, daß der Rhesus-Faktor Ursache der Erythroblastosis fetalis ist.

Dabei liegt folgender Mechanismus zugrunde: Die Eigenschaft Rh^+ verhält sich dominant gegenüber der Eigenschaft rh^- . Wird eine rh^- -negative Mutter von einem Rh^+ -positiven Mann (Genotyp Rh^+/Rh^+ oder Rh^+/rh^-) schwanger, so kann das Kind Rh^+ -positiv sein. Die rh^- -negative Mutter kann nun gegen die Rh^+ -positiven Blutkörperchen des Feten zirkulierende

Antikörper bilden. Diese wiederum können diaplacentar während der Schwangerschaft oder während der Geburt auf das Kind übergehen. So kommt es zur Hämolyse und dadurch zum Tod oder zur Schädigung des Kindes.

In den folgenden Jahren wurde nun durch verschiedene Arbeitsgruppen geklärt, daß das Rh-System außer dem Erbfaktor Rh⁺, der jetzt D oder Rh₀ genannt wird, auch weitere Faktoren enthält. Die wichtigsten dieser Teilfaktoren sind in Tabelle 12 zusammengestellt.

Für den Nicht-Fachmann wird das Verständnis der Rh-Untergruppen heute erschwert durch die Tatsache, daß zwei verschiedene Nomenklaturen nebeneinander gebraucht werden. Die Frage, weshalb in einem derart wichtigen Gebiet nicht längst eine internationale Einigung erfolgt ist, muß man mit dem Hinweis darauf beantworten, daß die beiden Nomenklaturen durch sehr unterschiedliche genetische Auffassungen über das Rh-System bedingt sind und daß es bis heute nicht möglich gewesen ist, eine dieser Auffassungen zu beweisen oder zu widerlegen.

FISHER und RACE glauben, daß drei verschiedene, aber auf einem Chromosom sehr eng beieinanderliegende Genorte das Rh-System bedingen, während WIENER die Auffassung vertritt, es gäbe nur einen Genort für das Rh-System, an dem im Sinne einer multiplen Allelle viele verschiedene Allele vorkommen.

Für jede praktische Anwendung leisten die beiden entgegengesetzten Theorien über das Rh-System das gleiche, weil das sehr enge Beieinanderliegen der drei von FISHER und RACE angenommenen Gene (ihre sehr enge Koppelung) eine Trennung dieser Gene durch ein „crossing over“ zu einem sehr seltenen Ereignis machen muß und weil andererseits nach der Ein-Genort-Theorie von WIENER durch Mutationen ebenfalls Veränderungen eintreten können.

Entsprechend ihrer Theorie bezeichnen FISHER und RACE den Rh-Komplex eines Chromosoms mit drei Symbolen, während dieser Komplex von WIENER durch ein Symbol charakterisiert wird. In Tabelle 13 sind die acht verschiedenen Rh-Komplexe zusammengestellt. Dabei ist die ältere und die neuere Bezeichnung nach WIENER nebeneinander angegeben.

Von den Rh-Komplexen der Tabelle 13 hat jeder Mensch zwei in den homologen Chromosomen. Die Vielfalt der möglichen Rh-Genotypen ergibt sich aus der Tatsache, daß jedes Symbol der Tabelle 13 mit jedem anderen Symbol dieser Tabelle zusammen vorkommen kann. Bestimmen kann man im Rh-System den Genotyp im allgemeinen nicht. Man kann vielmehr mit den verfügbaren Testseren nur die Anwesenheit oder das Fehlen der Eigenschaften C(rh'), c(hr'), D(R₀), E(rh'') oder e(hr'') feststellen. Ein Anti-d zur direkten Bestimmung von d steht noch nicht zur Verfügung. Tabelle 14 gibt ein Beispiel für eine derartige Bestimmung. Mit den entsprechenden Testseren wurde die Anwesenheit der fünf Eigenschaften festgestellt. Es ergibt sich als Phänotyp: CcD·Ee. Ich kann aber diesem Phänotyp nicht ansehen, in welcher Weise die fünf Eigenschaften auf die beiden Rh-Komplexe in den homologen Chromosomen verteilt sind. Die verschiedenen Möglichkeiten sind in den zwei letzten Spalten der Tabelle 14 nach beiden Nomenklaturen dargestellt.

Tabelle 12. Die wichtigsten Teilfaktoren des Rh-Systems

FISHER u. RACE			WIENER		
C	D	E	rh'	Rh ₀	rh''
c	(d)	e	hr'	(Hr ₀)	hr''

Tabelle 13. Die acht verschiedenen Rh-Komplexe

FISHER-RACE	WIENER	
cde	r	r
Cde	R'	r'
cDe	R ₀	R ⁰
cdE	R''	r''
CDe	R ₁	R ¹
cDE	R ₂	R ²
CdE	R _Y	r ^Y
CDE	R _Z	R ^Z

Tabelle 14. Beispiel für die Beziehungen zwischen Testergebnis, Phänotyp und Genotyp

Anti C Anti rh'	Anti c Anti hr'	Anti D Anti Rh	Anti E Anti rh''	Anti e Anti hr''	Phänotyp	Mögliche Genotypen	
						FISHER-RACE	WIENER 1944
+	+	+	+	+	CcD·Ee	CDe/cDE	R ¹ R ²
						cDe/CDE	R ⁰ R ^Z
						CDe/cdE	R ¹ r''
						cDE/Cde	R ² r'
						CDE/cde	R ^Z r
						CdE/cDe	r ^Y R ⁰

Wir haben am Anfang dieses Kapitels den grundlegenden Mechanismus bei der Entstehung einer Erythroblastosis fetalis kennengelernt. Heute weiß man, daß dieser Mechanismus nicht nur durch Rh⁺ und rh⁻ (D und d), sondern auch durch andere Teilfaktoren des Systems ausgelöst werden kann. Das Rh-System kann auch Ursache hämolytischer Zwischenfälle bei der Bluttransfusion werden.

Von den seltenen Teilfaktoren des Rh-Systems seien hier nur C^w und D^u genannt. Am C^w-Beispiel sei gezeigt, wie von den zwei verschiedenen genetischen Theorien neue Faktoren „eingebaut“ werden: WIENER nimmt ein weiteres Allel des einen Genortes an, das er — je nach der Kombination, in der das C^w vorkommt — als r^w oder R^{1w} bezeichnet. FISHER und RACE dagegen nehmen ein weiteres Allel ihres C-locus an, das sie C^w nennen.

Die Entwicklung im Rh-System ist nicht abgeschlossen. Dieses System gewinnt im Lichte des modernen Gen-Begriffes zunehmend auch an theoretischer Bedeutung (vgl. VOGEL 1961).

d) Einige weitere Blutgruppensysteme

Hier sei zunächst das *P-System* genannt. Mit tierischen Antikörpern wird Fehlen oder Vorhandensein des Faktors (P⁺ oder P⁻) bestimmt. Die Vererbung ergibt sich aus Tabelle 15.

Zwei ursprünglich getrennt entdeckte Antikörper, die nach den Personen, bei denen sie zuerst gefunden wurden, *Anti-Kell* und *Anti-Cellano* genannt wurden, ließen sich später zu einem System vereinigen, als man entdeckte, daß *Anti-Cellano* zu *Anti-Kell* antithetisch wirkt. Die mit *Anti-Kell* bestimmbare Eigenschaft wurde *K*, die mit *Anti-Cellano* bestimmbare *k* genannt. Die Genetik des Systems ergibt sich aus Tabelle 16.

Tabelle 15. *Das P-System*

Phänotyp	Genotypen
P ⁺	PP
P ⁻	Pp pp

Besonderes Interesse verdient die 1962 entdeckte *Blutgruppe Xg*. Sie wird im Gegensatz zu allen anderen Blutgruppen und zu den im folgenden Kapitel beschriebenen

erblichen Serumfaktoren X-chromosomal vererbt. Der bei einem Engländer nach zahlreichen Transfusionen gefundene Antikörper wird *Anti-Xg^a* genannt. Mit ihm lassen sich die Phänotypen Xg(a⁺) und Xg(a⁻) bestimmen. Über die Beziehungen zwischen Phänotyp und Genotyp unterrichtet Tabelle 17. Die X-chromosomale Vererbung wird durch Familienuntersuchungen erwiesen. Tabelle 18 zeigt, daß der Erwartung für ein X-chromosomales Gen entsprechend

Tabelle 16. *Das Kell-Cellano-System*

Testergebnis mit		Phänotyp	Genotyp
Anti-Kell	Anti-Cellano		
+	-	KK	KK
+	+	Kk	Kk
-	+	kk	kk

Tabelle 17. *Die x-chromosomale Blutgruppe Xg*

Phänotypen		Genotypen	
♂	♀	♂	♀
Xg(a ⁺)	Xg(a ⁺)	Xg ^a Y	Xg ^a Xg ^a
Xg(a ⁻)	Xg(a ⁻)	XgY	Xg ^a Xg

Tabelle 18. *Familienuntersuchungen über die x-chromosomale Blutgruppe Xg.*
(Nach MANN u. a. 1962, aus PROKOP 1963, gekürzt)

Elternpaarung			Kinder				
Vater	Mutter	n	n	männlich		weiblich	
				Xg(a ⁺)	Xg(a ⁻)	Xg(a ⁺)	Xg(a ⁻)
Xg(a ⁺)	Xg(a ⁺)	30	64	30	12	29	0
Xg(a ⁺)	Xg(a ⁻)	3	7	0	3	4	0
Xg(a ⁻)	Xg(a ⁺)	16	30	9	4	10	7
Xg(a ⁻)	Hg(a ⁻)	1	3	0	2	0	1

aus der Paarung Vater $Xg(a+)$ \times Mutter $Xg(a+)$ keine $Xg(a-)$ -Töchter hervorgehen. Aus der Paarung Vater $Xg(a+)$ \times Mutter $Xg(a-)$ können keine $Xg(a+)$ -Söhne hervorgehen.

Ohne Zweifel wird diese X-chromosomale Blutgruppe eine große praktische und theoretische Bedeutung gewinnen.

2. Die Serumgruppen

In den letzten Jahren wurden unsere Kenntnisse über die Eiweißfraktionen im menschlichen Blutserum vor allem durch die Anwendung elektrophoretischer und immunologischer Methoden ganz wesentlich vermehrt.

Die zumeist von klinischer Seite durchgeführten Untersuchungen zielten vorwiegend auf pathologische Veränderungen ab. Es stellte sich jedoch bald heraus, daß manche Serum-eiweißkörper auch beim Vergleich normaler gesunder Personen etwa im elektrophoretischen Verhalten reproduzierbare Verschiedenheiten erkennen lassen. Zum Teil erwiesen sich die so entdeckten Verschiedenheiten als erblich. Die nähere Analyse dieser erblichen Polymorphismen zeigte, daß es sich offensichtlich um normale menschliche Merkmale mit einfachem (monomerem) Erbgang, mit vollständiger Penetranz und gleichartiger Expressivität handelt.

Derartig einfach vererbte normale Merkmale des Menschen sind selten. Sie finden deshalb unter verschiedenen Gesichtspunkten das besondere Interesse der Humangenetik. Nachfolgend sollen die Haptoglobintypen, das Gc-System und das Gm-System etwas näher betrachtet werden, weil die Bestimmung dieser erblichen Polymorphismen schon weit verbreitet ist. Auf die Besprechung seltener Phänotypen muß allerdings auch hier verzichtet werden. Anschließend werden einige weitere erbliche Eiweißkörper des normalen Serums wenigstens kurz erwähnt.

a) Die Haptoglobintypen

SMITHIES hatte 1955 beobachtet, daß mittels der von ihm eingeführten Stärkegel-Elektrophorese normale menschliche Seren sich in drei Typen einteilen lassen. Für diesen Polymorphismus verantwortlich war das schon 1939 entdeckte Haptoglobin, dessen Inhomogenität zuerst 1955 beschrieben worden war. Die Haptoglobine gehören zu den α_2 -Glykoproteiden. Sie erhielten ihren Namen auf Grund ihrer Fähigkeit, sich mit dem Hämoglobin zu einem peroxidase-aktiven Komplex zu verbinden.

SMITHIES entdeckte die drei Typen, die in einer normalen Elektrophorese einheitlich als α_2 -Globuline wandern, mit seiner neuen Methode, nachdem er dem Serum vor dem Auftragen Hämoglobin zugesetzt hatte. Der mit Benzidin-Essigsäure selektiv anfärbbare Hämoglobin-Haptoglobinkomplex besteht beim Typ 1—1 aus einer recht einheitlichen, besonders rasch zur Anode wandernden Komponente. Die Typen 2—1 und 2—2 sind dagegen durch je mehrere Banden charakterisiert. Der Typ 2—2 wandert am langsamsten.

Abb. 32 zeigt schematisch die drei Hp-Typen in der Stärkegel-Elektrophorese.

Die physiologische Bedeutung des Haptoglobins beruht sehr wahrscheinlich auf der Verhinderung des Auftretens von freiem Hämoglobin im Plasma. Auch schützt es wahrscheinlich den Körper vor Verlusten an hämoglobingebundenem Eisen.

Die Vererbung beruht auf zwei autosomalen Allelen, Hp^1 und Hp^2 . Die Beziehungen zwischen Phänotyp und Genotyp zeigt Tabelle 19. Die Vererbung ist codominant.

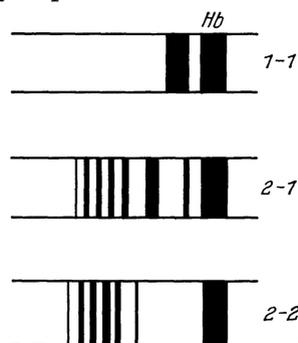


Abb. 32. Schematische Darstellung des Musters der drei Haptoglobintypen in der Stärkegel-Elektrophorese

Tabelle 19.
Die Haptoglobintypen

Phänotyp	Genotyp
Hp(1—1)	Hp^1/Hp^1
Hp(2—1)	Hp^2/Hp^1
Hp(2—2)	Hp^2/Hp^2

b) Das Gc-System

HIRSCHFELD entdeckte 1959 bei immunoelektrophoretischen Untersuchungen an menschlichen Blutseren einen Polymorphismus im Bereich des α -Globulins, der die Einteilung der Seren in drei verschiedene Gruppen ermöglichte. Die für diese Gruppeneinteilung spezifische Komponente („group specific component“) nannte er Gc. Der Typ Gc(1-1) wandert relativ schnell, der Typ Gc(2-2) relativ langsam. Beide bilden flachbogige Präcipitate. Gc(2-1) bildet dagegen ein langgestrecktes Präcipitat, das die Bereiche der beiden anderen Typen überspannt, und aus den für Gc(1-1) und Gc(2-2) charakteristischen Präcipitaten zusammengesetzt erscheint (Abb. 33).

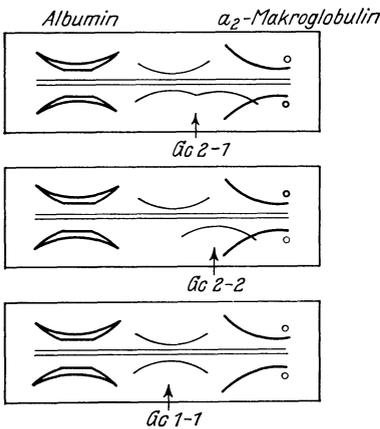


Abb. 33. Schematische Darstellung der drei Gc-Typen. Oberhalb des Grabens ist jeweils ein bekanntes Serum vom Typ 1-1 als Kontrolle gewandert

Tatsächlich kann man nach Mischung von Gc(1-1)- und Gc(2-2)-Seren im Verhältnis 1:1 ein Präcipitat erhalten, das von dem eines natürlichen Gc(2-1)-Systems nicht zu unterscheiden ist.

Die Genetik des Gc-Systems wird ebenfalls durch zwei autosomale Allele mit codominantem Erbgang erklärt (Tabelle 20).

Tabelle 20. Das Gc-System

Phänotyp	Genotyp
Gc(1-1)	Gc^1/Gc^1
Gc(2-1)	Gc^2/Gc^1
Gc(2-2)	Gc^2/Gc^2

c) Die Gammaglobulin-Gruppen (Gm-System)

Seit durch GRUBB 1956 der Faktor Gm(a) beschrieben und durch GRUBB und LAURELL 1956 als ein einfach dominant vererbtes, normales menschliches Merkmal charakterisiert wurde, haben sich unsere Kenntnisse über die erblichen Polymorphismen in den γ -Globulinen überraschend schnell vermehrt und erweitert.

Tabelle 21. Die bis Ende 1962 beschriebenen Gm-Faktoren

Gm(a)	GRUBB (1956)
Gm(b)	HERBOE (1959 a, c)
Gm(x)	HERBOE und LUNDEVALL (1959)
Gm-like	STEINBERG, GILES und STAUFFER (1960)
Gm(r)	BRANDTZAEG, FUDENBERG und MOHR (1961)
Gm(D)	THOMAS und KAMPF (1961)
InV(a)	ROPARTZ, LENOIR und RIVAT (1961)
InV(b)	STEINBERG, WILSON und LANSET (1962)
Gm(e)	ROPARTZ, RIVAT und ROUSSEAU (1962)
InV(l)	ROPARTZ, RIVAT und ROUSSEAU (1962)

In Tabelle 21 stellen wir die bisher beschriebenen Einzelfaktoren zusammen.

Grundlage dieser stürmischen Entwicklung war die Feststellung, daß Rh-positive Erythrocyten der Blutgruppe 0, die mit einem passenden inkompletten Anti D-Serum beladen sind, durch das Serum bestimmter Patienten mit primär-

chronischer Polyarthrit agglutiniert werden und daß eine solche Agglutination durch Zugabe menschlicher Normalseren in einem bestimmten Prozentsatz verhindert werden kann.

Alle genannten γ -Globulingruppen folgen einem einfach autosomal-dominanten Erbgang. Dabei sind die Faktoren Gm(a), Gm(b), Gm(x), Gm(r) und Gm(e) wahrscheinlich an einem anderen Genort lokalisiert als InV(a), InV(b) und InV(l). Für den Faktor Gm-like muß möglicherweise noch ein weiterer Genort angenommen werden, über Gm(D) ist diesbezüglich nichts bekannt.

Eine genetische Gesamthypothese für diesen erblichen Polymorphismus in den γ -Globulinen konnte überzeugend bislang nicht formuliert werden. Dies beruht einmal darauf, daß die Formulierung derartiger Hypothesen mit der Neuentdeckung weiterer Faktoren bisher nicht Schritt halten konnte, zum anderen konnten wegen der erheblichen Schwierigkeiten beim Auffinden geeigneter Testsysteme noch in keinem Laboratorium alle Faktoren gleichzeitig am gleichen Material bestimmt werden.

Für die praktische Anwendung kommt also bisher ausschließlich die isolierte Berücksichtigung der autosomal-dominant vererbten Einzelfaktoren in Betracht. Die weitaus größten Erfahrungen liegen für Gm(a) vor. Die autosomal-dominante Vererbung läßt sich kurz durch die Tatsache belegen, daß ein Kind niemals Gm(a+) sein kann, wenn dieser Faktor nicht auch bei einem seiner Eltern nachzuweisen ist.

d) Einige weitere erbliche Eiweißkörper im normalen menschlichen Serum

Die *Transferrine* wurden von SMITHIES entdeckt. Es handelt sich um eisenbildende Globuline, deren erblicher Polymorphismus in der Stärkegel-Elektrophorese nachgewiesen werden kann. Bisher wurden mindestens zehn verschiedene Typen beschrieben und als monomer vererbt nachgewiesen. Die Weißen gehören fast ausschließlich zum Typ Tf C.

Der *Ag-Faktor* (ALLISON u. BLUMBERG 1961) ist ein β -Lipoprotein. Es wird immunologisch nachgewiesen. Ag(a+) verhält sich offenbar autosomal-dominant.

Unabhängig vom Ag-Faktor ist das 1963 von BERG beschriebene *Lp-System*, das ebenfalls in den Bereich der β -Lipoproteine gehört. Der bisher immunologisch nachweisbare Faktor Lp(a+) verhält sich ebenfalls autosomal-dominant.

Erwähnt seien noch die *Pseudocholinesterase-Typen*. Hier handelt es sich um mehrere erbliche Varianten eines Enzyms.

VI. Wahrscheinlichkeitslehre und Statistik. Das Hardy-Weinbergsche Gesetz

Ein gewisses Maß an Kenntnissen aus dem Bereich der Statistik und der Wahrscheinlichkeitsrechnung ist bei der Bearbeitung vieler Probleme der Human-genetik unerläßliche Voraussetzung. In diesem Abschnitt sollen einige Begriffe und Methoden allgemein erläutert und einige beispielhafte Berechnungen durchgeführt werden. Weitere statistische Methoden werden in den folgenden Kapiteln dort besprochen, wo es der Fortgang unserer Darstellung erfordert.

Eine grundlegende Unterrichtung über die Wahrscheinlichkeitsrechnung und die Statistik ist hier nicht möglich. Auf die im Literaturverzeichnis genannten einschlägigen Werke und auf das Lehrbuch der Allgemeinen Humangenetik von F. VOGEL sei verwiesen. Eine besonders leicht verständliche Erklärung der wichtigsten Methoden findet man auch in den „Grundlagen der menschlichen Erblehre“ von CURT STERN.

1. Wahrscheinlichkeitsrechnung

Wir beginnen mit der Frage nach der *Wahrscheinlichkeit*, mit der ein bestimmtes Ereignis eintritt oder ausbleibt. Werfe ich eine Münze, so haben Bild und Zahl die gleiche Aussicht, oben zu liegen. Die Wahrscheinlichkeit für Bild und Zahl beträgt je $1/2$.

Findet bei einem Aa-Individuum die Meiose statt, so entstehen Keimzellen mit A und mit a in gleicher Menge. Also beträgt die Wahrscheinlichkeit, daß die zur Befruchtung gelangende Keimzelle A oder a enthält, ebenfalls je $1/2$.

Wenn wir uns nun vorstellen, daß zwei Aa-Eltern je zu $1/2$ A-Keimzellen und a-Keimzellen bilden, und nach der Wahrscheinlichkeit für das Zusammenreffen der jeweiligen Keimzellentypen in einem Kind fragen, dann führt uns dieses Beispiel einen Schritt weiter: Mit welcher Wahrscheinlichkeit treten zwei voneinander unabhängige Ereignisse gemeinsam auf? Wir antworten generell: Diese Wahrscheinlichkeit ist gleich dem Produkt aus den beiden Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten der zwei voneinander unabhängigen Ereignisse.

A^1 und a^1 sollen vom Vater, A^2 und a^2 von der Mutter stammen. Die Wahrscheinlichkeit ist für A^1 und a^1 sowie für A^2 und a^2 je $1/2$. Unter der (im allgemeinen zutreffenden) Annahme, daß die beiden Gametensorten die gleiche Chance haben, zur Zygotenbildung zu gelangen, können wir sagen: Die Wahrscheinlichkeit für ein A^1A^2 -Kind beträgt $1/2 \times 1/2 = 1/4$. Ebenso kommen Kinder vom Typ A^1a^2 , a^1A^2 oder a^1a^2 je mit der Wahrscheinlichkeit von $1/4$ vor. Wenn A^1a^2 und a^1A^2 genetisch gleich sind (wie in unserem Beispiel der autosomal-dominanten Vererbung), dann ergibt sich das bekannte Aufspaltungsverhältnis 1:2:1.

Wir haben eben die Frage nach der Wahrscheinlichkeit für das gemeinsame Auftreten voneinander unabhängiger Ereignisse beantwortet: Sie ergibt sich durch die Multiplikation der Einzelwahrscheinlichkeiten.

Zwei (oder mehr) Ereignisse oder Erwartungen können sich auch gegenseitig ausschließen. In diesem Falle ergibt sich die Wahrscheinlichkeit dafür, daß entweder die eine oder die andere Erwartung zutrifft, aus der Summe der Einzelwahrscheinlichkeiten: Bilden wir z. B. für die Körpergröße drei Klassen (groß, mittel, klein), und nehmen wir an, daß in einer Population mittelgroße Menschen zu 40% und kleine zu 20% vorkommen, dann beträgt die Wahrscheinlichkeit dafür, daß ein Glied dieser Population entweder klein oder mittelgroß ist, $4/10 + 2/10 = 6/10$.

Wir betrachten einige einfache Beispiele für die Berechnung von Wahrscheinlichkeiten.

a) Ein Elternteil leidet an einer autosomal-dominanten Krankheit, der andere ist gesund (Aa \times aa). Für jedes Kind ist die Wahrscheinlichkeit $1/2$, ebenfalls krank zu werden. Das ist uns schon bekannt. Es sei aber betont, daß für z. B. das dritte Kind dieser Ehe die Krankheitswahrscheinlichkeit $1/2$ ist, gleichgültig ob die beiden ersten Kinder krank oder gesund sind.

b) Beide Eltern phänotypisch gesund, aber heterozygote Träger für ein autosomal-recessives Gen (Bb \times Bb). Den Genotyp der Eltern können wir — sofern nicht ein Heterozygotentest möglich ist — entweder aus den Familien oder aus dem Vorhandensein eines homozygot-kranken Kindes erschließen. Stammen z. B. beide Eltern aus einer Ehe vom Typ bb \times BB oder bb \times Bb, so müssen sie heterozygot sein. Für jedes Kind ist dann die Wahrscheinlichkeit, homozygot bb zu sein, $1/2 \times 1/2 = 1/4$. Auch dieses gilt für jedes Kind unabhängig vom Typ früher geborener Kinder. Fragt man allerdings nach der Wahrscheinlichkeit dafür, daß aus einer Zwei-Kinder-Ehe vom Typ Bb \times Bb beide Kinder krank sind, so entspricht diese dem Produkt der Wahrscheinlichkeiten für jedes Kind, also $1/4 \times 1/4 = 1/16$.

Nehmen wir an, daß die Familie keinen Hinweis auf den Genotyp der Eltern gibt und auch noch kein krankes Kind geboren wurde, dann könnten zwei gesunde, nicht blutsverwandte Eltern nach der Wahrscheinlichkeit dafür fragen, daß eines ihrer Kinder eine autosomal-recessive Erbkrankheit (bb) bekommt. Diese Frage können wir beantworten, wenn wir die Häufigkeit der Heterozygoten (Bb) in der Bevölkerung kennen. Beträgt sie, wie z. B. beim Albinismus 1:70, so muß unsere Antwort lauten: $1/70 \times 1/70 \times 1/4 = 1/19600$.

c) Ein Elternteil ist ein gesundes Geschwister eines Homozygot-Kranken (bb), der andere Elternteil ist nicht blutsverwandt und gesund. Wir fragen nach der Wahrscheinlichkeit für ein krankes Kind: Die Wahrscheinlichkeit, daß gesunde Geschwister eines Kranken vom Genotyp bb heterozygot, also Bb und nicht homozygot-gesund (BB) sind, beträgt $2/3$. Handelt es sich wiederum um Albinismus, dann muß ich mit $1/70$, der Wahrscheinlichkeit für den Partner, Bb zu sein, multiplizieren. Dazu kommt noch die Wahrscheinlichkeit von $1/4$, mit der das Kind von beiden Eltern b erhält: $2/3 \times 1/70 \times 1/4 = 1/420$.

Soweit die Beispiele. Sie lassen erkennen, daß Wahrscheinlichkeitsrechnungen in der humangenetischen Beratung auch eine große praktische Bedeutung erlangen können.

2. Die Binomialverteilung

In den früheren Abschnitten, besonders in Kapitel IV, haben wir eine Reihe von Gesetzmäßigkeiten kennengelernt, an denen bestimmte Erbgänge erkennbar sind: So das 1:1-Verhältnis zwischen Aa- und aa-Kindern aus einer Aa × Aa-Ehe oder das 3:1-Verhältnis zwischen gesunden (BB oder Bb) und kranken (bb) Kindern aus einer Bb × Bb-Ehe. Es ist klar, daß diese typischen Spaltungsverhältnisse nur dann deutlich werden können, wenn es sich um ein großes Material handelt, wenn z.B. viele Familien mit gleichem Erbgang zusammengefaßt werden. Im Einzelfalle kann die Erkennung des vorliegenden Erbganges jedoch unmöglich werden: Aus einer Aa × aa-Ehe konnten drei, vier oder fünf gesunde Kinder (aa) hervorgehen. Ebenso mag es der Zufall fügen, daß die vier Kinder einer solchen Ehe krank (Aa) sind.

Im folgenden soll eine Methode erklärt werden, mit der man errechnen kann, wie häufig oder mit welcher Wahrscheinlichkeit Einzelfamilien von der „typischen“ Aufspaltung abweichen.

Wir gehen aus vom Werfen einer Münze. Die Wahrscheinlichkeit für Bild oder Zahl ist je 1/2. Werfen wir zwei Münzen, so erhalten wir nach Ableitung des Binoms:

$$\left(\frac{1}{2} + \frac{1}{2}\right)^2 = \left(\frac{1}{2}\right)^2 + 2 \cdot \frac{1}{2} \cdot \frac{1}{2} + \left(\frac{1}{2}\right)^2 = \frac{1}{4} + \frac{1}{2} + \frac{1}{4}$$

$$(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2 = 2 \text{ Bilder } \frac{1}{1} \text{ Bild } \frac{2}{1} \text{ Zahl } 2 \text{ Zahlen.}$$

Die Wahrscheinlichkeit für 2 Bilder ist also 1/4, ebenso die Wahrscheinlichkeit für 2 Zahlen, während die Wahrscheinlichkeit für 1 Bild und 1 Zahl 1/2 beträgt.

In Tabelle 22 ist das Münzenbeispiel jetzt auf Familien übertragen, in denen die Eltern zum Kreuzungstyp Aa × aa gehören. Die Kinder sollten zu 1/2 Aa und zu 1/2 aa sein. Aus der Zwei-Kinder-Zeile ergibt sich aber, daß nur in der Hälfte der Aa × aa-Ehen von jedem Typ ein Kind zu erwarten ist. 1/4 solcher Zwei-Kinder-Ehen hat zwei kranke, 1/4 zwei gesunde Kinder zu erwarten.

Tabelle 22. *Ableitung der Binomialverteilung für das 1:1-Verhältnis bei autosomal-dominantem Erbgang*

Ehen, in denen ein Partner an einer autosomal-dominanten Erbkrankheit leidet (Typ Aa × aa)

Kinderzahl pro Ehe	Erwartungswerte für das Vorkommen der Typen Aa ($= p = \frac{1}{2}$) und aa ($= q = \frac{1}{2}$) unter den Kindern
n	$(p + q)^n$
2	$(p + q)^2$ $= p^2 + 2pq + q^2$ $= \frac{1}{4} Aa + \frac{2}{4} Aa/aa + \frac{1}{4} aa$
3	$(p + q)^3$ $= \frac{1}{8} p^3 + \frac{3}{8} p^2q + \frac{3}{8} pq^2 + \frac{1}{8} q^3$ $= \frac{1}{8} (Aa)^3 + \frac{3}{8} (Aa)^2 \times (aa) + \frac{3}{8} (Aa) \times (Aa)^2 + \frac{1}{8} (aa)^3$
4	$(p + q)^4$ $= \frac{1}{16} p^4 + \frac{4}{16} p^3q + \frac{6}{16} p^2q^2 + \frac{4}{16} pq^3 + \frac{1}{16} q^4$ $= \frac{1}{16} (Aa)^4 + \frac{4}{16} (Aa)^3 \times (aa) + \frac{6}{16} (Aa)^2 \times (aa)^2 + \frac{4}{16} (Aa) \times (aa)^3 + \frac{1}{16} (aa)^4$

Die Tabelle 22 dürfte nach dieser Erläuterung auch in der Ableitung für drei und vier Kinder verständlich sein. Wir fragen: Wie oft sind bei vier Kindern einer Aa × aa-Ehe nur

krankte Kinder zu erwarten? Die Antwort gibt der erste Ausdruck in der letzten Zeile der Tabelle 22: $1/16(Aa)^4$. Also wird in einer von 16 Ehen dieses Typs mit vier kranken Kindern zu rechnen sein. Die letzte Zeile der Tabelle 22 zeigt auch, daß nur in 6 von 16 Vier-Kinder-Ehen des Typs $Aa \times aa$ die typische Verteilung von zwei kranken und zwei gesunden Kindern zu erwarten ist. Die Bedeutung solcher Feststellungen für die Beurteilung einzelner menschlicher Stammbäume liegt auf der Hand. Wir kommen darauf zurück.

In Tabelle 23 wird nun die Verteilung für die 3:1-Aufspaltung bei autosomal-recessivem Erbgang gegeben. Im Anschluß an Tabelle 22 ist eine Erklärung der Tabelle nicht mehr notwendig. Wir können leicht ablesen, daß nur in einer von 64 Drei-Kinder-Ehen des Typs $Bb \times Bb$ drei kranke Kinder (bb) zu erwarten sind oder daß für die typische 3:1-Verteilung in Vier-Kinder-Ehen nur eine Erwartung von $\frac{108}{256}$ also von etwa 43% besteht.

Die Ableitungen in den Tabellen 22 und 23 lassen sich natürlich auch für mehr als vier Kinder durchführen¹. Sie werden dann aber für die praktische Anwendung unhandlich. Tatsächlich haben wir die beiden Tabellen in erster Linie deshalb gebracht, weil sie das Verständnis für das *allgemeine Binomen* erleichtern, das wir nun kennenlernen wollen.

Tabelle 23. *Ableitung der Binomialverteilung für das 3:1-Verhältnis bei autosomal-recessivem Erbgang*

Ehen zwischen zwei für ein autosomal-recessives Gen heterozygoten Partnern (Typ $Bb \times Bb$)

Kinderzahl pro Ehe	Erwartungswerte für das Vorkommen gesunder ($BB + Bb = G = \frac{3}{4} = p$) und kranker ($bb = K = \frac{1}{4} = q$) Kinder
n	$(p + q)^n$
2	$(p + q)^2$ $= p^2 + 2pq + q^2$ $= \frac{9}{16} G^2 + \frac{6}{16} GK + \frac{6}{16} K^2$
3	$(p + q)^3$ $= \frac{27}{64} p^3 + \frac{27}{64} p^2q + \frac{9}{64} pq^2 + \frac{1}{64} q^3$ $= \frac{27}{64} G^3 + \frac{27}{64} G^2K + \frac{9}{64} GK^2 + \frac{1}{64} K^3$
4	$(p + q)^4$ $= \frac{81}{256} p^4 + \frac{108}{256} p^3q + \frac{34}{256} p^2q^2 + \frac{12}{256} pq^3 + \frac{1}{256} q^4$ $= \frac{81}{256} G^4 + \frac{108}{256} G^3K + \frac{54}{256} G^2K^2 + \frac{12}{256} GK^3 + \frac{1}{256} K^4$

Dieses allgemeine Binomen gibt die Wahrscheinlichkeit für eine Familie mit n-Kindern an, von denen x-Kinder zu einem und (n-x) Kinder zum anderen Aufspaltungstyp gehören. Betrachten wir zunächst den Fall der 1:1-Aufspaltung, dann gilt für eine Familie mit x Aa-Kindern und (n-x) aa-Kindern die Formel:

$$\frac{n!}{x!(n-x)!} \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^n \quad (1)$$

In dieser Formel ist n = Gesamtzahl der Kinder pro Familie, x = Anzahl der Aa-Kinder und (n-x) = Anzahl der aa-Kinder. n! (lies: n Fakultät, im Englischen n-factorial, n) ist das Produkt der ersten n natürlichen Zahlen, also $n! = 1 \cdot 2 \cdot 3 \cdot \dots \cdot (n-1) \cdot n$, oder als Beispiel $5! = 1 \cdot 2 \cdot 3 \cdot 4 \cdot 5 = 120$.

¹ Es kann hier nur angemerkt werden, daß grundsätzlich auch die Erwartung für Aufspaltungen in mehr als zwei Typen abgeleitet werden kann. Beispiel: $(p + q + r)^n$.

Wir rechnen nun mit dieser Formel und fragen: Wie oft kommen in Vier-Kinderfamilien vom Elterntyp $Aa \times aa$ drei kranke und ein gesundes Kind vor. n ist bei dieser Frage = 4, $x = 3$. Es ergibt sich aus (1):

$$\frac{4!}{3!(4-3)!} \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^4 = \frac{1 \cdot 2 \cdot 3 \cdot 4}{1 \cdot 2 \cdot 3 \cdot 1} \cdot \frac{1}{16} = \frac{24}{96} = \frac{4}{16} = \frac{1}{4}$$

$\frac{4}{16}$ oder $\frac{1}{4}$ der genannten Familien werden also drei Aa und ein aa -Kind erwarten.

Für ein zweites Rechenbeispiel wollen wir uns eine Familie vorstellen, in der ein Elternteil und zwei von acht Kindern krank sind. Wir diskutieren die Möglichkeit eines autosomal-dominanten Erbganges der Krankheit und fragen, wie hoch unter dieser Erbgangshypothese die Erwartung für einen solchen Stammbaum ist. $n = 8$, $x = 2$. Aus (1) ergibt sich dann:

$$\frac{8!}{2!(8-2)!} \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^8 = \frac{1 \cdot 2 \cdot 3 \cdot 4 \cdot 5 \cdot 6 \cdot 7 \cdot 8}{1 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 3 \cdot 4 \cdot 5 \cdot 6} \cdot \frac{1}{256} = \frac{40\,320}{368\,640} = \frac{28}{256} = \frac{7}{64}$$

In 7 von 61 $Aa \times aa$ -Ehen mit 8 Kindern, also in etwa 11%, sind bei autosomal-dominantem Erbgang 2 kranke und 6 gesunde Kinder zu erwarten. Es sei hier nur erwähnt, daß in solchen Acht-Kinderehen die Erwartung für 8 gesunde (aa) oder 8 kranke (Aa) Kinder je $\frac{1}{256}$ beträgt. Der Leser kann dies leicht entsprechend (1) nachrechnen.

Wenden wir jetzt das allgemeine Binomen auf die 3:1-Aufspaltung an, die den autosomal-rezessiven Erbgang charakterisiert, so hat unsere Formel folgendes Aussehen:

$$\frac{n!}{x!(n-x)!} \cdot \left(\frac{3}{4}\right)^x \cdot \left(\frac{1}{4}\right)^{n-x} \quad (2)$$

n ist wieder die Kinderzahl pro Familie, x ist die Zahl der gesunden Kinder (in Tabelle 23: $BB + Bb = G$).

Wir rechnen auch hier zwei Beispiele:

Wie oft müssen wir in Drei-Kinderehen vom Typ $Bb \times Bb$ drei kranke Kinder ($bb = K$) erwarten. Tabelle 23 zeigt, daß diese Erwartung $\frac{1}{64}$ beträgt. Nach (2) rechnen wir:

$$\frac{3!}{0!(3-0)!} \cdot \left(\frac{3}{4}\right)^0 \cdot \left(\frac{1}{4}\right)^3 = \frac{1}{64}$$

Als zweites Beispiel wählen wir eine Familie, in der von sieben Kindern fünf krank sind. Beide Eltern sind gesund, und wir diskutieren einen autosomal-rezessiven Erbgang. Dann müßten beide Eltern heterozygot ($Bb \times Bb$) sein, und die kranken Kinder müßten zum Genotyp $bb = K$ gehören. Wir wissen, daß nach dem typischen Aufspaltungsverhältnis von 3:1 ein Viertel der Kinder krank sein sollte und fragen, wie oft eine $Bb \times Bb$ -Ehe mit fünf kranken und zwei gesunden Kindern zu erwarten ist. Entsprechend (2) rechnen wir ($x = 2$, $n = 7$):

$$\frac{7!}{2!(7-2)!} \cdot \left(\frac{3}{4}\right)^2 \cdot \left(\frac{1}{4}\right)^{7-2} = \frac{5\,040}{240} \cdot \frac{9}{16} \cdot \frac{1}{1\,024} = \frac{189}{16\,384}$$

In 189 von 16 384 Ehen mit sieben Kindern wären also bei dem angenommenen Erbgang fünf kranke und zwei gesunde Kinder zu erwarten. Das sind nur gut 1%. Es ist offensichtlich, daß wir in diesem Falle einen anderen Erbgang diskutieren müssen.

3. Das Hardy-Weinbergsche Gesetz

Dieses Gesetz wurde 1908 unabhängig voneinander durch den Mathematiker HARDY und durch den auch sonst für statistische Fragen in der Humangenetik nicht unbedeutenden Arzt W. WEINBERG gefunden. Es hat für humangenetische und speziell für populationsgenetische Probleme grundlegende Bedeutung.

Wir haben in den bisherigen Kapiteln uns mehrfach mit der Frage beschäftigt, nach welchen Gesetzmäßigkeiten bestimmte Kinder-Genotypen aus Ehen eines bestimmten Eltern-Genotyps zu erwarten sind. Das Hardy-Weinbergsche Gesetz ermöglicht uns die Übertragung dieser Frage auf ganze Populationen. Wir können nur fragen: Welche Gene, Genotypen und damit Phänotypen kommen in einer Generation vor, wenn wir die entsprechenden Gene der vorigen Generation kennen. Und wir können diese Frage quantitativ beantworten.

Es interessieren uns nun primär nicht mehr die Genotypen einzelner Elternpaare. Uns interessiert vielmehr die Frage, mit welcher Häufigkeit von der Eltern-Generation die zur Frage stehenden Gene produziert werden. Für die weitere Betrachtung wählen wir als Beispiel das Gc-System. Dieses ist deshalb besonders gut geeignet, weil der immunoelektrophoretisch bestimmbare Phänotyp dem Genotyp entspricht und weil es nur zwei Allele am Gen-Ort gibt¹.

Wir gehen aus von einer hypothetischen Eltern-Generation, in der 50% aller Personen zum Phänotyp Gc(1-1) und 50% zum Phänotyp (Gc2-2) gehören. Beide Phänotypen mögen in beiden Geschlechtern gleich häufig sein und sich frei vermischen. Es gibt dann folgende Kreuzungsmöglichkeiten:

<i>Vater</i>	<i>Mutter</i>
Gc(1-1) × Gc(1-1)	Gc(1-1) × Gc(1-1)
Gc(1-1) × Gc(2-2)	Gc(1-1) × Gc(2-2)
Gc(2-2) × Gc(1-1)	Gc(2-2) × Gc(1-1)
Gc(2-2) × Gc(2-2)	Gc(2-2) × Gc(2-2)

Da es in diesem Falle bei der Kreuzung zwischen den autosomal vererbten Phänotypen gleichgültig ist, ob Vater oder Mutter zum Typ Gc(1-1) gehören, können wir die bei unserer Annahme möglichen Kreuzungstypen der Eltern-Generation auch schreiben:

0,25: Gc(1-1) × Gc(1-1)
0,50: Gc(1-1) × Gc(2-2)
0,25: Gc(2-2) × Gc(2-2)

Es ist klar, daß aus dem ersten Kreuzungstyp nur Gc(1-1)-Kinder, aus dem zweiten nur Gc(2-1)-Kinder und aus dem dritten nur Gc(2-2)-Kinder hervorgehen können. Ebenso ist klar, daß die Häufigkeit dieser Kindertypen der Häufigkeit der Eltern-Kreuzungstypen entsprechen muß. Wir erhalten also:

<i>Eltern-Generation</i>	<i>Kinder</i>
0,25: Gc(1-1) × Gc(1-1)	0,25: Gc(1-1)
0,50: Gc(1-1) × Gc(2-2)	0,50: Gc(2-1)
0,25: Gc(2-2) × Gc(2-2)	0,25: Gc(2-2)

Aus einer Eltern-Generation, in der 50% zum Typ Gc(1-1) und 50% zum Typ Gc(2-2) gehören, ist also eine Kinder-Generation entstanden, in der 25% Gc(1-1), 50% Gc(2-1) und 25% Gc(2-2) sind.

Dabei haben wir in unserer bisherigen Darstellung einige Voraussetzungen als gegeben angenommen, die entscheidend für den Ausgang unseres hypothetischen Kreuzungsversuches waren.

1. Die untersuchte Bevölkerung muß möglichst groß sein, damit die Zufallsabweichung für die theoretisch erwartete Häufigkeit der Kreuzungstypen und der Genkombinationen nicht ins Gewicht fällt.

2. Es muß freie, d. h. zufällige Vermischung der vorkommenden Genotypen vorliegen. Man spricht von ungerichteter Paarung, von Panmixie oder von „random mating“. Die Eheschließung muß also unabhängig vom Genotyp der Partner sein.

¹ Die Existenz extrem seltener Genotypen wie Gc^x, Gc^y, Gc^{chippewa} oder Gc^{aborigine}, kann in diesem Zusammenhang außer Betracht gelassen werden.

Diese Annahme erscheint uns für z.B. die normalen Erbmerkmale des Blutes a priori als gegeben. Würden wir aber z.B. die Körpergröße oder die Intelligenz betrachten, dann ist offensichtlich, daß Kluge und Dumme oder große und kleine Menschen einander seltener heiraten als Menschen, die sich in diesen Merkmalen entsprechen.

3. Durch Mutationen darf nicht eines der betrachteten Gene häufiger verändert werden als das andere.

4. Besonders wichtig ist die Voraussetzung, daß kein Genotyp einen Selektionsvorteil vor dem anderen haben darf.

Wären z.B. Menschen vom Typ Gc(1-1) irgendwie in ihrer Vitalität gegenüber den anderen Genotypen benachteiligt, und hätten sie auf Grund dieser Benachteiligung z.B. eine geringere Fruchtbarkeit, dann würde der Selektionsnachteil gegen den Typ Gc(1-1) die Häufigkeit des Genes Gc¹ von Generation zu Generation verringern.

Tabelle 24. Die Häufigkeit der möglichen Ehetypen

♂ \ ♀	0,25 Gc(1-1)	0,50 Gc(2-1)	0,25 Gc(2-2)
0,25 Gc(1-1)	1 0,0625 (1-1) + (1-1)	2 0,125 (1-1) + (2-1)	3 0,0625 (1-1) + (2-2)
0,50 Gc(2-1)	4 0,125 (2-1) + (1-1)	5 0,25 (2-1) + (2-1)	6 0,125 (2-1) + (2-2)
0,25 Gc(2-2)	7 0,0625 (2-2) + (1-1)	8 0,125 (2-2) + (2-1)	9 0,0625 (2-2) + (2-2)

Tabelle 25. Häufigkeit der verschiedenen Genotypen bei Eltern und Kindern

Elternkreuzungen	Gc ¹ /Gc ¹	Gc ¹ /Gc ²	Gc ² /Gc ²
0,0625 Gc ¹ /Gc ¹ × Gc ¹ /Gc ¹	0,0625	—	—
0,25 Gc ¹ /Gc ¹ × Gc ¹ /Gc ²	$\frac{1}{2} \times 0,25$ = 0,125	$\frac{1}{2} \times 0,25$ = 0,125	—
0,125 Gc ¹ /Gc ¹ × Gc ² /Gc ²	—	0,125	—
0,25 Gc ¹ /Gc ² × Gc ¹ /Gc ²	$\frac{1}{4} \times 0,25$ = 0,0625	$\frac{1}{2} \times 0,25$ = 0,125	$\frac{1}{4} \times 0,25$ = 0,0625
0,25 Gc ¹ /Gc ² × Gc ² /Gc ²	—	$\frac{1}{2} \times 0,25$ = 0,125	$\frac{1}{2} \times 0,25$ = 0,125
0,0625 Gc ² /Gc ² × Gc ² /Gc ²	—	—	0,0625
Gesamt	0,25 Gc ¹ /Gc ¹	0,50 Gc ¹ /Gc ²	0,25 Gc ² /Gc ²

Alle diese Voraussetzungen sind notwendig, damit in unserem Beispiel aus der Elterngeneration mit 50% Gc(1-1) und 50% Gc(2-2) eine Kindergeneration mit 25% Gc(1-1), 50% Gc(2-1) und 25% Gc(2-2) entsteht.

Wir lassen diese Voraussetzungen auch für die folgenden Erörterungen gelten und fragen: Was geschieht, wenn ich diese Kindergeneration nun zu einer weiteren (Enkel-)Generation kreuze. Tabelle 24 zeigt zunächst die Häufigkeit, mit der die möglichen Ehetypen zu erwarten sind. Wir fassen ohne Rücksicht auf das Geschlecht die gleichartigen Kreuzungen zusammen und erhalten so die erste Spalte der Tabelle 25. Diese Tabelle zeigt zugleich die Häufigkeit der aus den

einzelnen Kreuzungstypen und (in der letzten Zeile) der insgesamt auftretenden Kindertypen. Dabei setzen wir an Stelle der Phänotypen die Genotypen ein.

Wir finden also nach der zweiten Generation ungerichteter Paarung wiederum das Verhältnis $1/4 Gc(1-1)$, $1/2 Gc(2-1)$ und $1/4 Gc(2-2)$. Wenn die oben genannten Voraussetzungen gültig bleiben, dann ändert sich dieses Verhältnis auch in allen folgenden Generationen nicht.

Hier stellt sich die Frage, ob diese Aufspaltung vielleicht darauf beruht, daß wir primär von einer Population mit 50% $Gc(1-1)$ und 50% $Gc(2-2)$ ausgegangen sind. Bei der Beantwortung muß zunächst darauf hingewiesen werden, daß entscheidend nicht die Phänotypen der Elterngeneration, sondern die Häufigkeit der von der Elterngeneration produzierten Gene ist. Diese Gen-Frequenz beträgt aber in den bisher durchgeführten Beispielen für Gc^1 und für Gc^2 immer je 0,5:

Phänotypen			Gene	
1-1	2-1	2-2	Gc^1	Gc^2
50%		50%	0,5	0,5
25%	50%	25%	0,5	0,5

Die Gen-Frequenz von je 0,5 für Gc^1 und Gc^2 erlaubt beliebig viele verschiedene Phänotypen — sofern nur die beiden Homozygoten in ihrer Häufigkeit übereinstimmen:

Phänotypen			Gene	
1-1	2-1	2-2	Gc^1	Gc^2
	100%		0,5	0,5
10%	80%	10%	0,5	0,5

Die Aufspaltung in 25% $Gc(1-1)$, 50% $Gc(2-1)$ und 25% $Gc(2-2)$ beruht also nicht auf den von uns primär angenommenen Phänotypen der Elterngeneration. Wir können aber schon vermuten, daß entscheidend für die Aufspaltung die Gen-Frequenz ist und daß — ohne Rücksicht auf die vorkommenden Phänotypen — immer dann die typische 1:2:1-Aufspaltung eintritt, wenn die beiden Allele je die Häufigkeit 0,5 aufweisen. Bevor wir nun mit der Annahme anderer Gen-Frequenzen die Probe aufs Exempel machen, sei für den Sonderfall, daß nur zwei Allele vorhanden und daß beide gleich häufig sind, das Hardy-Weinbergsche Gesetz in einer allgemeinen Form dargestellt:

Die Frequenz der Gene Gc^1 und Gc^2 in der Elterngeneration sei p und q ($p + q = 1$). Unter den genannten Voraussetzungen (ungerichtete Paarung, usw.) ergibt sich die relative Häufigkeit der möglichen Genotypen in der Kindergeneration nach der Formel:

$$(p + q)^2 = p^2 + 2 pq + q^2.$$

Setzen wir in diese Formel die von uns bisher verwendeten Werte ein, nämlich $p = \text{Frequenz } Gc^1 = 0,5$ und $q = \text{Frequenz } Gc^2 = 0,5$, dann ergibt sich für die Kindergeneration:

$$\begin{aligned} & p^2 (Gc^1/Gc^1) & 2pq (Gc^2/Gc^1) & + q^2 (Gc^2/Gc^2) \\ = & 0,5^2 (Gc^1/Gc^1) + 2 \times 0,5 \times 0,5 (Gc^2/Gc^1) & + 0,5^2 (Gc^2/Gc^2) \\ = & 0,25 (Gc^1/Gc^1) + 0,50 (Gc^2/Gc^1) & + 0,25 (Gc^2/Gc^2) \end{aligned}$$

Es ist leicht zu erkennen, daß die Gen-Frequenz für Gc^1 und Gc^2 in der Kindergeneration wiederum je 0,5 beträgt.

Wir nehmen nun an, die Frequenz von Gc^1 ($= p$) sei 0,1 und die von Gc^2 ($= q$) betrage 0,9. In der Elterngeneration sind also 10% Gc^1 -Gene und 90%

Gc^2 -Gene vorhanden. Diese Frequenzen können verschiedenen Genotypen-Verteilungen entsprechen. Für die Zusammensetzung der Kindergeneration ist aber allein die Gen-Frequenz in der Elterngeneration entscheidend. Wir rechnen:

$$\begin{array}{r} p^2 + 2pq + q^2 \\ 0,1^2 + 2 \times 0,1 \times 0,9 + 0,9^2 \\ 0,01 + 0,18 + 0,81 \end{array}$$

Demnach erwarten wir 1% Gc^1/Gc^1 , 18% Gc^2/Gc^1 und 81% Gc^2/Gc^2 .

Aus dieser Genotypenhäufigkeit lassen sich relativ einfach die Gen-Frequenz in der Kindergeneration ableiten, wenn man bedenkt, daß die Homozygoten das betreffende Gen zweimal, die Heterozygoten jedes der beiden Gene einmal haben:

$$\begin{array}{r} 0,01 (Gc^1/Gc^1) + 0,18 (Gc^2/Gc^1) + 0,81 (Gc^2/Gc^2) \\ Gc^1 = \quad 2 \quad + \quad 18 \quad = 20 \\ Gc^2 = \quad \quad \quad 18 \quad + 162 \quad = 180 \end{array}$$

Gekürzt ergibt sich: $Gc^1 = p = 0,1$ und $Gc^2 = q = 0,9$.

Die Genfrequenzen in der Kindergeneration entsprechen also auch hier den Genfrequenzen der Elterngeneration. Sie bleiben auch in weiteren Generationen gleich, sofern unsere Voraussetzungen weiterhin gültig sind.

In der Humangenetik und speziell in der Populationsgenetik wird häufig die Frage diskutiert, ob eine Bevölkerung sich im „genetischen Gleichgewicht“ befindet.

Man muß bei dieser Frage beachten, daß sie sinnvoll immer nur für einen einzelnen Genort beantwortet werden kann. Bezüglich eines bestimmten Allelenpaares befindet sich eine Bevölkerung im „genetischen Gleichgewicht“, solange die Genfrequenz unverändert p und q beträgt und solange die drei Genotypen im Verhältnis $p^2 + 2pq + q^2$ vorkommen.

Das Hardy-Weinbergsche Gesetz läßt sich auch für geschlechtsgebundene Erbgänge ableiten (z. B. LI 1955). In diesem Falle tritt das Gleichgewicht jedoch nicht schon in der ersten Generation auf, sondern es pendelt sich allmählich ein.

Ein Beispiel für die Gültigkeit des Hardy-Weinbergschen Gesetzes auch bei mehr als zwei Allelen wird im folgenden Abschnitt gegeben.

4. Anwendung des Hardy-Weinbergschen Gesetzes

Als Beispiel wählen wir zunächst die gruppenspezifische Komponente (Gc-Faktor).

Eigene Untersuchungen an 769 nicht blutsverwandten Deutschen zeigten für die drei in der Immunelektrophorese unterscheidbaren Phänotypen folgende Häufigkeit:

$$\begin{array}{r} Gc(1-1) : 408 = 53,06\% \\ Gc(2-1) : 310 = 40,31\% \\ Gc(2-2) : 51 = 6,63\% \\ \hline 769 \quad 100,00\% \end{array}$$

Die Frage nach der Frequenz der beteiligten Gene Gc^1 und Gc^2 ist in diesem Falle besonders leicht zu beantworten, weil der Phänotyp dem Genotyp entspricht.

Die 408 Personen vom Phänotyp $Gc(1-1)$ haben das Gen Gc^1 je zweimal, die 310 Personen vom Phänotyp $Gc(2-1)$ haben je einmal das Gen Gc^1 und einmal das Gen Gc^2 . Die 51 Personen vom Phänotyp $Gc(2-2)$ schließlich weisen das Gen Gc^2 je zweimal auf. Wir können also die Gene einfach zusammenzählen. Man spricht deshalb auch von der Genzählmethode. Würden wir die absoluten Zahlen benutzen ($Gc^1 = 408 + 310$), so müßten

wir nachträglich auf 100 oder auf 1 umrechnen. Wir zählen deshalb zweckmäßig die Prozentzahlen zusammen. Es ergibt sich:

Gc^1	Gc^2
53,06	40,31
+ 53,06	+ 6,63
+ 40,31	+ 6,63
146,43	53,57

Da wir die Prozentzahlen für den (aus zwei Genen bestehenden) Phänotyp jeweils zweimal in die Addition genommen haben, ergänzen sich unsere Summen zu 200. Wir dividieren also durch 2 und erhalten so die Genfrequenz mit

$$p = 73,2 \text{ oder } 0,732 \text{ } Gc^1 \text{ und}$$

$$q = 26,8 \text{ oder } 0,268 \text{ } Gc^2$$

Unsere Ableitung ist in dieser Form leicht verständlich, aber durchaus nicht elegant. Die üblichen Formeln für die Gen-Frequenzen lauten:

$$p = \frac{Gc^1 + \frac{1}{2} Gc^1/Gc^2}{Gc^1 + Gc^1/Gc^2 + Gc^2} = \frac{408 + 155}{408 + 310 + 51} = \frac{563}{769} = 0,732$$

$$q = \frac{Gc^2 + \frac{1}{2} Gc^1/Gc^2}{Gc^1 + Gc^1/Gc^2 + Gc^2} = \frac{51 + 155}{769} = 0,268$$

Nachdem wir die Genfrequenzen für p und q kennen, prüfen wir nun unser Material mit dem Hardy-Weinbergschen Gesetz.

$$p = 0,732, \quad q = 0,268$$

$$p^2 = 53,58, \quad 2pq = 39,24, \quad q^2 = 7,18.$$

Diese Frequenzen können wir direkt mit der gefundenen prozentualen Häufigkeit der Phänotypen vergleichen. Wollen wir mit den absoluten Häufigkeiten vergleichen, so müssen wir die Werte mit der Zahl unserer Fälle, also mit 769 multiplizieren. Es ergibt sich dann:

	<i>gefunden</i>	<i>erwartet</i>
$Gc(1-1)$	408	412
$Gc(2-1)$	310	302
$Gc(2-2)$	51	55

Die auf Grund der Genfrequenzen nach dem Hardy-Weinbergschen Gesetz erwarteten Werte stimmen mit den gefundenen Werten nicht ganz überein. Es stellt sich die Frage, ob die Differenz zwischen dem beobachteten und dem erwarteten Wert zufällig ist, d. h. ob in der untersuchten Bevölkerung ein Hardy-Weinberg-Gleichgewicht vorliegt oder nicht. Wir wollen diese Frage mit dem χ^2 -Test beantworten.

Der χ^2 -Text (PEARSON) ist eine häufig angewandte, wirksame und einfache Methode um den Grad der Zuverlässigkeit beobachteter Verhältniszahlen zu bestimmen. So kann ich z. B. die Frage prüfen, ob eine (in mehreren Klassen) beobachtete Häufigkeitsverteilung mit einer bestimmten Gesamtheit so übereinstimmt, daß sie als Stichprobe aus dieser Gesamtheit (etwa einer binomischen Verteilung) angesehen werden kann. Man geht folgendermaßen vor:

1. In jeder Klasse stelle ich die Differenz zwischen der Anzahl erwarteter und der Anzahl beobachteter Individuen fest.

2. Den bei 1. erhaltenen Wert jeder Klasse quadriere ich und teile das Quadrat durch die Anzahl erwarteter Individuen.

3. Die bei 2. in den einzelnen Klassen erhaltenen Werte werden addiert, ihre Summe wird als χ^2 bezeichnet.

Der Wert für χ^2 ist 0, wenn zwischen Beobachtung und Erwartung kein Unterschied besteht. Mit steigender Abweichung wird χ^2 zunehmend positiv.

Die Wahrscheinlichkeit P für das Auftreten einer gleich großen oder größeren Abweichung als der festgestellten kann aus Tabellen oder Fluchtlinientafeln abgelesen werden. Dabei spielt die Zahl der Freiheitsgrade eine Rolle. Sie liegt bei Vergleichen zwischen Beobachtung und Erwartung in mehreren Klassen, wie sie hier angestellt werden, allgemein um 1 unter der Anzahl der Klassen.

Nach diesen allgemeinen Bemerkungen kehren wir zu unserem Beispiel zurück.

Gc(1-1)	Gc(2-1)	Gc(2-2)
412	310	55
- 408	- 302	- 51
<hr style="width: 100%;"/>	<hr style="width: 100%;"/>	<hr style="width: 100%;"/>
4	8	4
$4^2 = 16$	$8^2 = 64$	$4^2 = 16$
$\frac{16}{412} = 0,0388$	$\frac{64}{302} = 0,2119$	$\frac{16}{55} = 0,2909$
	0,0388	
	+ 0,2119	
	+ 0,2909	
	<hr style="width: 100%;"/>	
	$0,5416 = \chi^2$	

Der Wert für P ergibt sich aus der Fluchtlinientafel in Abb. 34. Er liegt (bei zwei Freiheitsgraden) zwischen 0,7 und 0,8. Dieses Ergebnis befindet sich weit innerhalb des Bereiches der möglichen Zufallsabweichungen. Eine echte Abweichung von der zu prüfenden Hypothese nimmt man im allgemeinen an, wenn $P \leq 0,01$ (signifikante Abweichung). Von schwacher Signifikanz spricht man, wenn $P \leq 0,05$.

Das Hardy-Weinbergsche Gesetz läßt sich auch anwenden, wenn man die Häufigkeit der heterozygoten Genträger für ein autosomal-recessives Leiden errechnen will. Wir wählen als Beispiel die Phenylketonurie.

Bei dieser Krankheit handelt es sich um einen Stoffwechseldefekt, der auf dem Fehlen des Enzyms Phenylalanin-oxydase beruht, durch das normalerweise Phenylalanin in Tyrosin überführt wird. Die Folge dieses Defektes ist ein zunehmender Rückstand der geistigen Entwicklung. Er beginnt etwa im 5. Monat und wird erst nach der Pubertät meist im Zustand einer schweren Idiotie stationär. Durch eine phenylalaninarme Diät (BICKEL) kann die Stoffwechselstörung kompensiert und die Hirnschädigung verhütet oder ihr Fortschreiten verhindert werden.

Die Häufigkeit dieser Krankheit ist in verschiedenen Populationen unterschiedlich, sie steht auch noch nicht genau fest. Wir nehmen an, daß sie 1:10000 beträgt und wählen damit für die folgenden Berechnungen die obere Grenze der bisher gefundenen Werte. Fragen wir nach der Häufigkeit der Heterozygoten in der Bevölkerung, so ergibt sich:

Die Häufigkeit der Homozygot-Kranken beträgt $0,0001 = q^2$. q ist dann 0,01 und p beträgt 0,99 (weil $p + q = 1$). Die Häufigkeit der Heterozygoten errechnet sich demnach mit

$$2pq = 2 \times 0,99 \times 0,01 = 0,0198 \quad \text{oder ca. } \frac{2}{100}$$

Wenn also einer von 10000 Menschen an Phenylketonurie leidet, dann ist einer von 50 Menschen heterozygoter Träger des ursächlichen Genes.

Abschließend soll noch kurz gezeigt werden, daß das Hardy-Weinbergsche Gesetz auch dann die Beziehungen zwischen Genfrequenzen und Genotypen charakterisiert, wenn es sich um mehr als zwei Allele handelt. Wir wählen als Beispiel die AB0-Blutgruppe (ohne Berücksichtigung der Untergruppe A₁ und A₂) BERNSTEIN hat zuerst die noch heute gültige Drei-Allelentheorie aufgestellt.

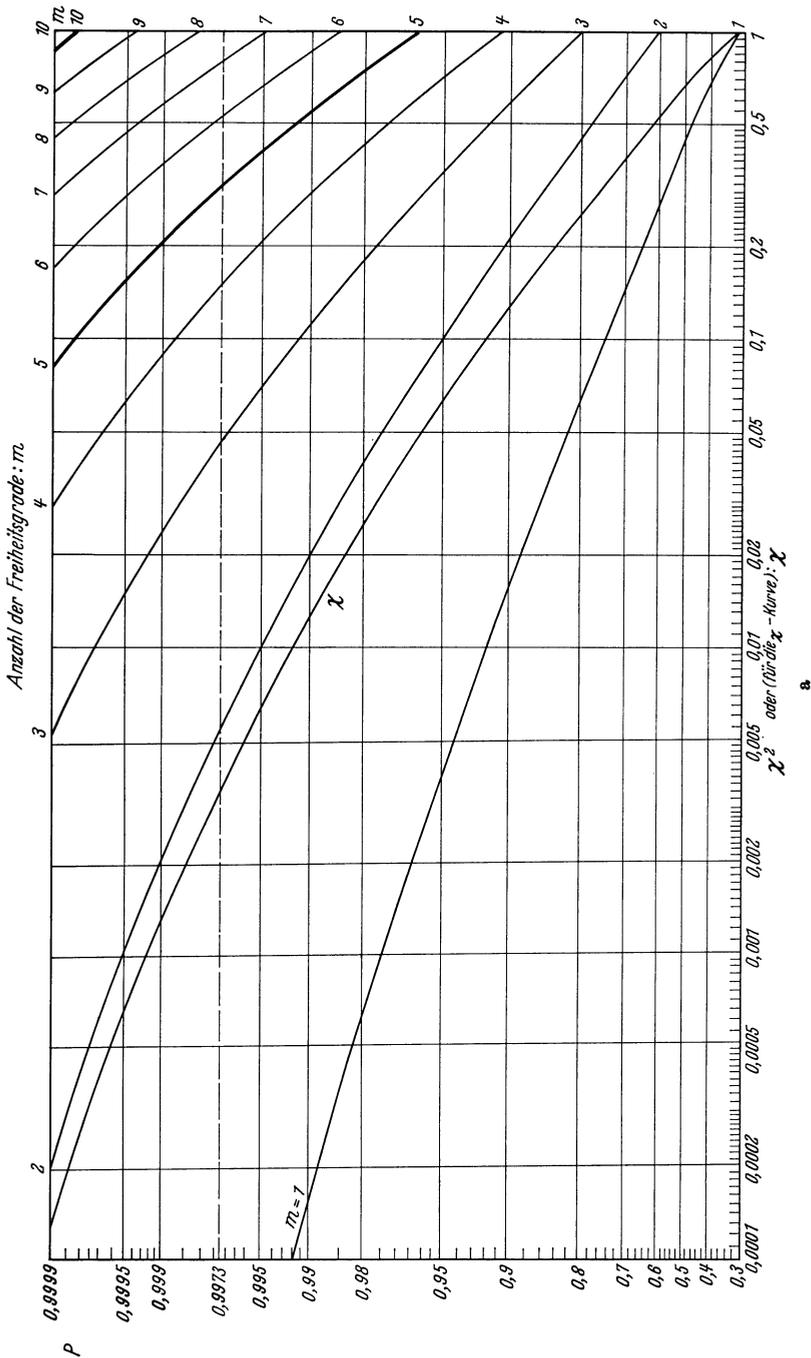


Abb. 34a—c. Fluchtlinientafeln (nach PATAU 1942) zum Auffinden des P-Wertes in Abhängigkeit vom χ²-Wert und der Zahl der Freiheitsgrade

Wenn die Frequenz der Gene A, B und O als p, q und r bezeichnet wird, dann ergibt nach dem Hardy-Weinbergschen Gesetz:

$$(p + q + r)^2 = p^2(AA) + 2pq(AB) + 2pr(AO) + q^2(BB) + 2qr(BO) + r^2(OO).$$

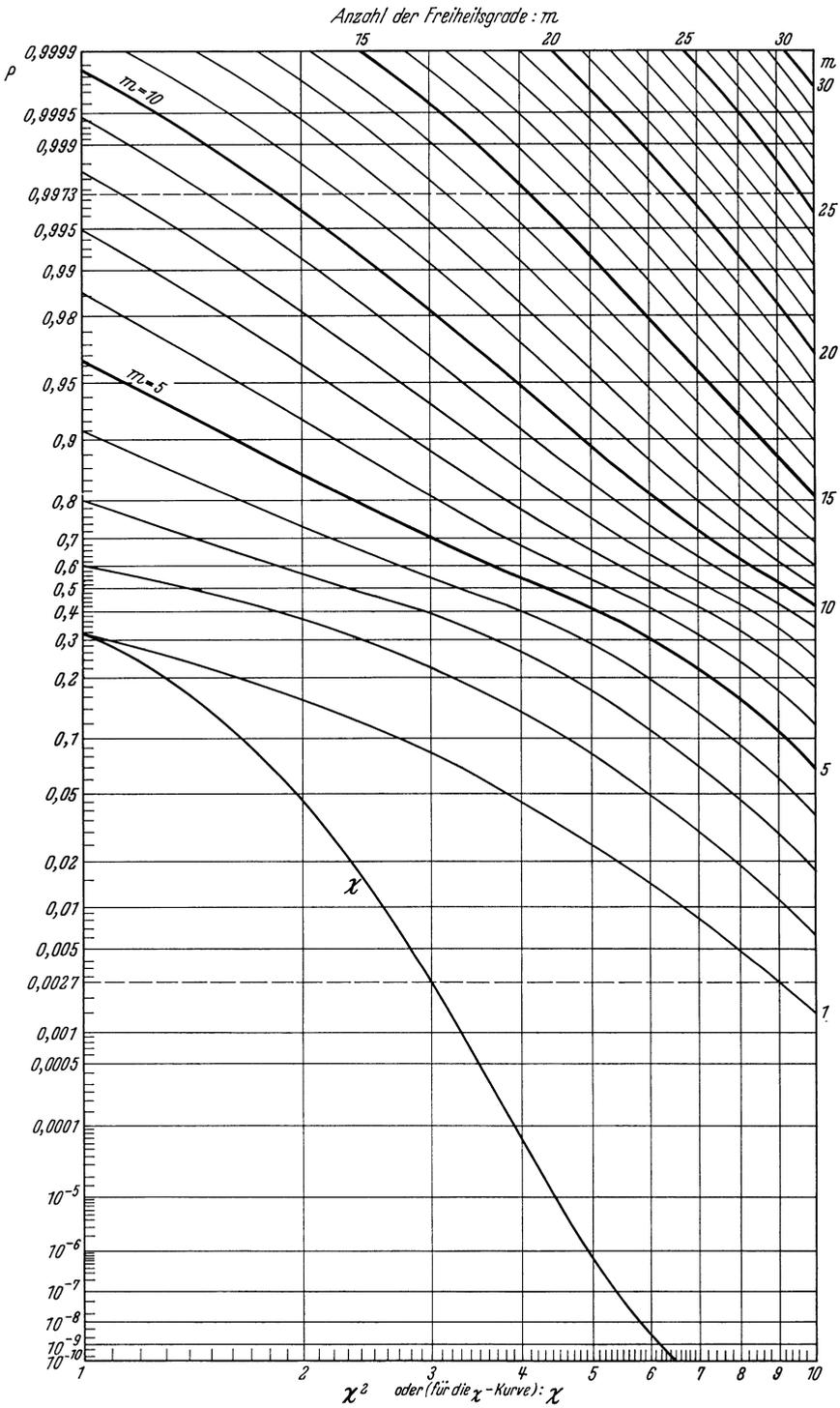


Abb. 34 b

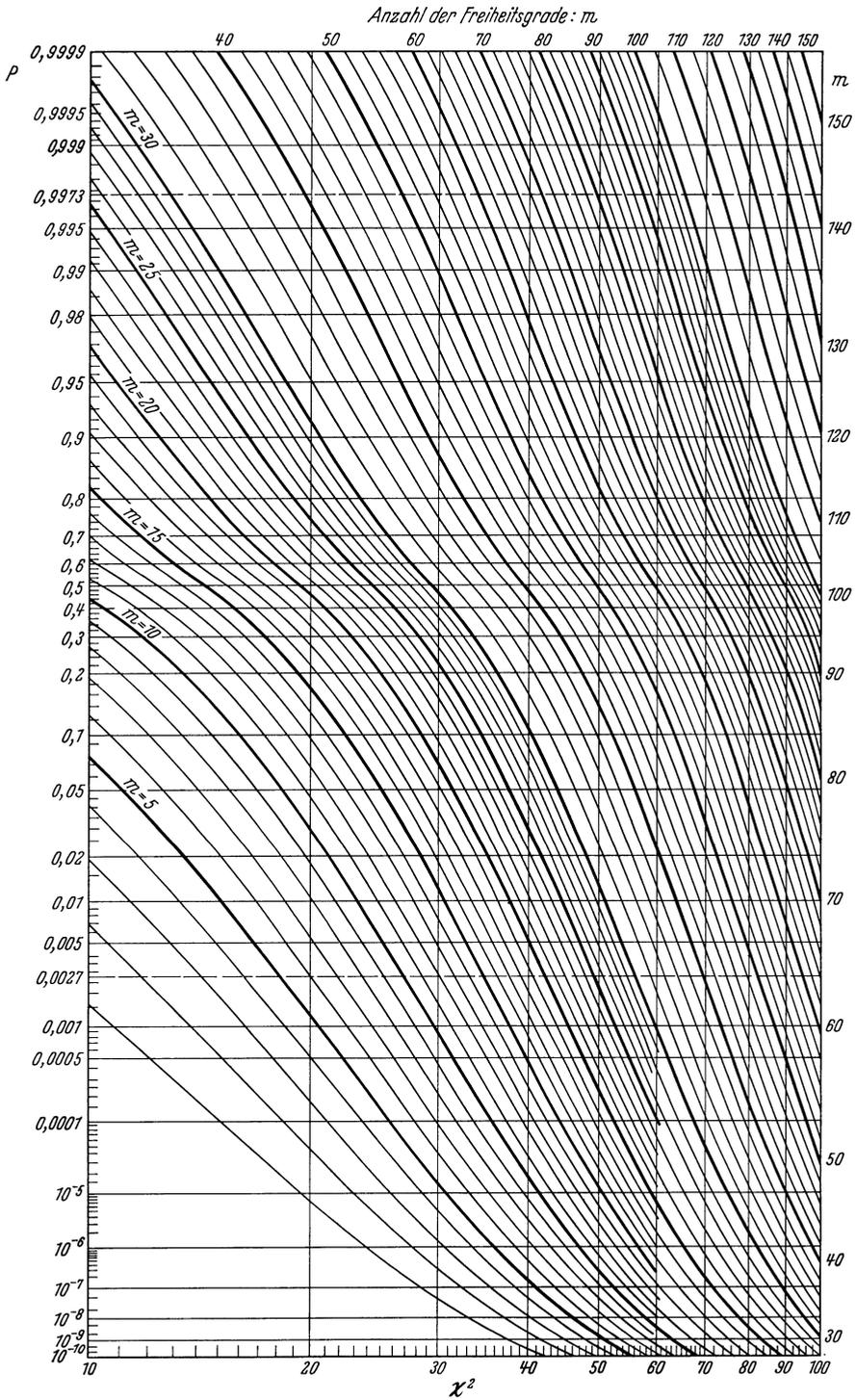


Abb. 34 c

A und B verhalten sich kombinant und jeweils dominant gegenüber 0. Es gelten dann die folgenden Beziehungen:

Phänotyp	Genotyp	Frequenz
A	AA + A0	$p^2 + 2pr$
B	BB + B0	$q^2 + 2qr$
0	00	r^2
AB	A B	$2pq$

Daraus ergibt sich:

$$A + 0 = p^2 + 2pr + r^2 = (p + r)^2$$

$$B + 0 = q^2 + 2qr + r^2 = (q + r)^2$$

Die Summe der Genfrequenzen, $p + q + r$, muß 1 sein. Man kann also statt $p + r$ auch $1 - q$ und statt $q + p$ auch $1 - r$ setzen.

Die Genfrequenzen lassen sich demnach aus der prozentualen Häufigkeit der beobachteten Phänotypen errechnen:

$$\text{Es ist: } p = 1 - \sqrt{B + 0} \quad q = 1 - \sqrt{A + 0} \quad \text{und} \quad r = \sqrt{0}.$$

Prüft man mit diesen Formeln einzelne Populationen, so ergibt sich immer wieder eine ausgezeichnete Übereinstimmung mit der Forderung, daß $p + q + r = 1$ sein muß. Diese Übereinstimmung bedeutet, daß die 3-Allelenhypothese richtig ist.

Wir müssen hier noch einmal bei der Frage der Berechnung von Genfrequenzen verweilen. Oben hatten wir gesehen, daß man die Genfrequenz durch einfaches Auszählen ermitteln kann — sofern der bestimmbare Phänotyp den Genotyp erkennen läßt. Das ist beim AB0-System nicht möglich, weil man nicht weiß, wie viele A(B)-Personen den Genotyp AA(BB) oder A0(B0) haben.

Die oben abgeleiteten Formeln für p , q und r errechnen nun die Genfrequenzen für eine bestimmte Population unter der im Grunde erst zu beweisenden Voraussetzung des Hardy-Weinbergschen Gesetzes.

Will ich zu einer genaueren Schätzung der tatsächlichen Genfrequenzen in einer bestimmten Population kommen, so empfiehlt sich die folgende, auf BERNSTEIN zurückgehende Methode:

$$p = p' \left(1 + \frac{D}{2}\right) \quad q = q' \left(1 + \frac{D}{2}\right) \quad r = \left(r' + \frac{D}{2}\right) \times \left(1 + \frac{D}{2}\right)$$

Es bedeuten:

- p, q und r = genauer geschätzte Frequenzen
- p', q' und r' = auf Grund des Hardy-Weinbergschen Gesetzes errechnete Frequenzen
- $D = 1 - (p' + q' + r')$ = Abweichungswert der Summe der auf Grund des Hardy-Weinbergschen Gesetzes errechneten Frequenzen von 1.

Diese Methode zur Abschätzung der Genfrequenzen ist einfach und sehr genau. Sie leistet praktisch dasselbe wie komplizierte Verfahren, etwa die Maximum-Likelihood-Methode (HELMBOLD u. PROKOP 1958).

VII. Kompliziertere genetische Verhältnisse

1. Polygenie

In unseren bisherigen Betrachtungen haben wir uns mit solchen erblichen Eigenschaften befaßt, die von *einem* (dominanten oder recessiven, autosomalen oder X-chromosomalen) Gen abhängen. Es handelte sich also um *Monomerie* (Monogenie). Weitaus die meisten erblich bedingten Merkmale des Menschen,

insbesondere fast alle normalen Eigenschaften, hängen jedoch von mehreren oder vielen Genen ab. Wir sprechen dann von *Polygenie* oder *Polymerie* oder auch von multifaktorieller Vererbung.

Monomerie ist im allgemeinen kenntlich am Auftreten von zwei oder drei alternativen Phänotypen oder an einer bimodalen (oder mehrgipfeligen) Verteilung der meßbaren Merkmale. Sie beruht auf einer klaren 1:1-Beziehung zwischen Gen und Merkmal. Beim Vorliegen von Polygenie müssen wir dagegen im allgemeinen mit einer kontinuierlichen Variabilität rechnen. Dies können wir leicht und ohne mathematische Ableitung verstehen. Wir wählen als grob-schematisches Beispiel die Vererbung der Intelligenz und nehmen an, der Intelligenzquotient (I. Q.) hänge von nur vier Genpaaren (Aa, Bb, Cc, Dd) ab. Dann könnten folgende Beziehungen zwischen Genotyp und Phänotyp gelten:

	<i>Genotyp</i>		<i>Phänotyp</i>	<i>Häufigkeit</i>	
	AA BB CC DD	= 8+	0-	: Extrem hoher I. Q.	1
z. B.	Aa BB CC DD	= 7+	1-	: sehr hoher I. Q.	8
z. B.	AA BB Cc Dd	= 6+	2-	: hoher I. Q.	28
z. B.	aa BB Cc DD	= 5+	3-	: mäßig hoher I. Q.	56
z. B.	{ AA BB cc dd } oder { Aa Bb Cc Dd }	= 4+	4+	: mittlerer I. Q.	70
z. B.	aa Bb cc DD	= 3+	5-	: mäßig niedriger I. Q.	56
z. B.	aa Bb Cc dd	= 2+	6-	: niedriger I. Q.	28
z. B.	Aa bb cc dd	= 1+	7-	: sehr niedriger I. Q.	8
	aa bb cc dd	= 0+	8-	: extrem niedriger I. Q.	1

Es ist offensichtlich, daß unser Beispiel die vereinfachende Annahme macht, es sei für die Ausprägung der Phänotypen gleichgültig, welches der vier beteiligten Gene jeweils in dem einen (A) oder anderen (a) Allel vorliegt. Auch setzen wir voraus, daß keines der Gene sich dominant gegenüber einem oder mehreren anderen verhält und daß alle denkbaren Genotypkombinationen gleichartig mit der Umwelt reagieren.

Die Häufigkeit der neun verschiedenen Typen errechnet sich nach der Binomialverteilung $(a + b)^n$. Es wären in diesem Falle a und b gleich + und -. n ist gleich 8 (Anzahl der beteiligten Allele). Man kann die Häufigkeit der Typen auch aus dem Pascalschen Dreieck direkt ablesen.

Unser Beispiel sollte zeigen, wie bei einer polygenen Vererbung (Eltern z. B. AA BB CC DD \times aa bb cc dd oder Aa Bb Cc Dd \times Aa Bb Cc Dd) eine eingipfelige Häufigkeitsverteilung der Typen zustande kommt. Wir haben das Beispiel aber bewußt grob-schematisch genannt.

Heben wir alle vorstehend gemachten Einschränkungen und Voraussetzungen auf, dann erhalten wir ein Bild, das der Kompliziertheit einer multifaktoriellen Vererbung schon eher entspricht.

Es könnte z. B. teilweise Dominanz und Recessivität vorliegen. Der Anteil der vier Genpaare an der Festlegung der Intelligenz könnte verschieden sein. Eines der Gene könnte vielleicht X-chromosomal vererbt werden. Verschiedene Genotypen könnten unterschiedlich von der Umwelt beeinflussbar sein (Aa Bb Cc Dd „bildungsfähiger“ als AA BB cc dd).

Wir können hier nicht die Theorien der polygenen Vererbung ausführlich darstellen. Die vorstehenden Überlegungen zeigen schon, daß selbst bei nur drei oder vier beteiligten Genpaaren eine Analyse von Phänotyp aus unmöglich sein muß. Die Wirkung einzelner beteiligter Mutationen ist im allgemeinen nicht mehr zu erkennen.

Wenn bei Polygenie eine Erbgangsanalyse unmöglich ist, woher weiß ich dann überhaupt, daß ein polygenes Merkmal erblich bedingt ist? Wie kann ich es von Merkmalen abtrennen, die überwiegend umweltbedingt sind? Die besten Informationen zu dieser Frage liefert die Zwillingsmethode (Kap. IX). Weitere Argumente kommen aus der Ähnlichkeit zwischen Blutsverwandten und aus der relativen Umweltstabilität.

Im allgemeinen ist also Polygenie durch eine kontinuierliche eingipfelige Verteilung des Merkmals gekennzeichnet. Monomerie sollte man im allgemeinen nur dann diskutieren, wenn entweder alternative Phänotypen auftreten oder wenn das Merkmal meßbar ist und eine mehrgipfelige Verteilung zeigt. Diese Feststellungen dürfen aber keinesfalls als Regeln ohne Ausnahme angesehen werden. Bei HARRIS und SMITH (1948) und auch bei VOGEL ist dieses Problem näher behandelt.

Eine wesentliche Rolle spielt in diesem Zusammenhang die Meßmethode oder die Klassenbildung. Durch eine nicht angemessene Einteilung wird häufig eine alternative bimodale Verteilung vorgetäuscht. Gelegentlich kann auch durch die Art der Klassenbildung eine eingipfelige Verteilung vorgetäuscht werden.

In der Praxis der genetischen Analyse wird man nur selten irrtümlich Polygenie annehmen, obwohl Monomerie vorliegt. Der entgegengesetzte Fehler aber wird recht häufig gemacht.

Man zwingt die vorliegenden Daten in eine z.B. bimodale Verteilung, hilft sich mit unvollständiger Penetranz und wechselnder Expressivität und postuliert so einen monomeren Erbgang für manche Merkmale und Krankheiten, für die Polygenie viel plausibler ist.

Wir wollen deshalb abschließend eine praktisch wichtige Möglichkeit solcher Fehlbeurteilungen wenigstens allgemein besprechen: *die polygene Vererbung mit einem Schwellenwerteffekt*. Den meisten menschlichen Krankheiten, an denen Erbanlagen einen deutlichen Anteil haben, dürfte dieses Vererbungsmodell zugrunde liegen.

Wir gehen von unserem schematischen Beispiel (S. 66) für die polygene Vererbung der Intelligenz aus, nehmen aber nun an, daß die Gene Aa Bb Cc und Dd gemeinsam eine bestimmte Krankheit bedingen.

Alle Genotypen von 8+, 0- bis 3+, 5- einschließlich mögen phänotypisch Gesundheit bedeuten. Die Genotypen 2+, 6-; 1+, 7- und 0-, 8- dagegen bedingen die Krankheit.

Auch wenn wir alle oben angedeuteten Komplizierungen der polygenen Vererbung in unser Beispiel aufnehmen, können wir uns immer eine bestimmte „Schwelle“ (eine bestimmte Häufigkeit oder Kombination von Minus-Genen) vorstellen, von der an der Phänotyp „krank“ auftritt. Je nachdem, wo die Schwelle liegt, und je nachdem, ob die Eltern gesund oder krank sind, wird sich immer die Versuchung ergeben, den einen oder den anderen monomeren Erbgang zu diskutieren.

Es kommt auch vor, daß die Schwelle eine gewisse „Breite“ hat. In unserem Beispiel könnte dies etwa bedeuten, daß die Genotypen 3+, 5- und 2+, 6- nur unter bestimmten äußeren Bedingungen zum Phänotypus „krank“ führen, während die Genotypen darüber immer „gesund“ und die darunter immer „krank“ bedingen.

In manchen Fällen und besonders bei nur kleinem Familienmaterial ist die Entscheidung zwischen Monomerie und Polygenie mit Schwelleneffekt nicht sicher zu treffen.

Als Beispiel für multifaktorielle Vererbung mit Schwelleneffekt (breiter Schwelle) sei hier die Psoriasis genannt (vgl. VOGEL 1961).

2. Pleiotropie

Unter *Pleiotropie* oder *Polyphänie* verstehen wir die gleichzeitige Wirkung eines Genes auf mehrere verschiedene Merkmale. Typische Beispiele liefern die pathologischen „Syndrome“, so das Marfan-Syndrom, die Galaktosämie oder das adrenogenitale Syndrom. Auch bezüglich der statistisch sicheren Beziehungen zwischen Blutgruppen und Krankheiten wird von einer pleiotropen Wirkung der Blutgruppengene gesprochen.

Der Begriff Pleiotropie oder Polyphänie ist insofern umstritten, als man die Frage stellen kann, ob nicht ein Gen, eine Mutation, in jedem Falle nur *eine* bestimmte Grundveränderung bewirkt. Die sehr verschiedenartigen Symptome des Marfan-Syndroms z.B. werden dann als sekundäre Folgen dieser noch unbekanntten Grundveränderung angesehen. Offensichtlich ist es eine Frage der Definition, ob man von echter oder unechter Pleiotropie sprechen oder den Begriff überhaupt ablehnen will. Die Einstellung des einzelnen könnte davon abhängen, wo in der Phänogenese (auf dem stofflichen Weg zwischen Gen und Merkmal) er die Grenze zwischen der eigentlichen Genwirkung und sekundären Folgen ziehen will.

Für die Praxis haben sich die Begriffe Pleiotropie oder Polyphänie zur Kennzeichnung der vielseitigen Wirkung eines Gens eingebürgert.

Beispiele für pleiotrope Genwirkung werden auf den S. 370, 391, 513, 565, 574, 600, 609, 724, 833, 888, 889, 908, 910, 914 der folgenden Beiträge dieses Bandes besprochen.

3. Heterogenie

Im deutschsprachigen klinischen und humangenetischen Schrifttum wird der Begriff Heterogenie in den letzten Jahren zunehmend verwendet. Die Autoren verstehen darunter gewissermaßen das Gegenteil von Polyphänie (Pleiotropie).

Es handelt sich also bei Heterogenie darum, daß zwei oder mehr verschiedene nicht allele Gene das gleiche Merkmal, die gleiche Krankheit bedingen können.

Der Begriff Heterogenie wird z. B. angewandt auf die früher als eine einheitliche monomer vererbte Krankheit angesehenen Hämophilien und auf die Taubstummheit, auf die Frühform der progressiven Muskeldystrophie oder die Elliptocytose. In der Dermatologie ist der Begriff Heterogenie offenbar besonders beliebt. Man spricht auch von „den Heterogenien“ und nennt als Beispiele unter anderem die Epidermolysis bullosa, die Palmar-Plantar-keratosen, die Erythrodermia ichthyosiforme congenitale und die kongenitalen Poikilodermien sowie Porphyrrien und Xanthomatosen.

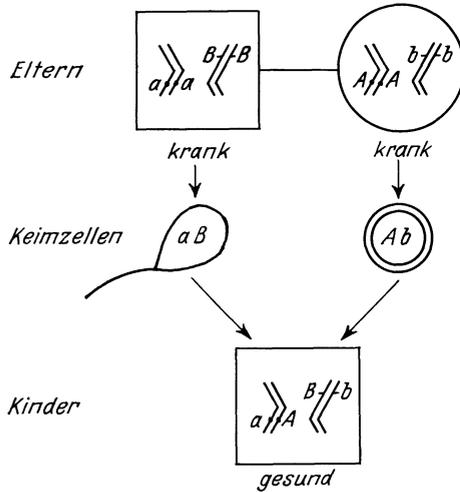


Abb. 35. Heterogenie für eine autosomal-rezessive Krankheit. Die Krankheit wird sowohl durch das Gen *a* als auch durch *b* in homozygoter Form ausgelöst

Der Nachweis der Heterogenie kann etwa dadurch geführt werden, daß man für die gleiche Krankheit in verschiedenen Familien verschiedene Erbgänge feststellt (z. B. autosomal-rezessive und X-chromosomal-rezessive Frühform der progressiven Muskeldystrophie oder dominante und rezessive Form der Epidermolysis bullosa). Liegt in allen Fällen einer Krankheit ein autosomal-rezessiver Erbgang vor, dann ist Heterogenie durch die Beobachtung zu erweisen, daß aus einer Ehe zwischen zwei homozygot Kranken ein gesundes Kind hervorgeht. Dies erläutert Abb. 35. Als Beispiel sei die Taubstummheit, insbesondere die von MÜHLMANN veröffentlichte Familie genannt.

Eine elegante Möglichkeit zum Nachweis der Heterogenie bieten Koppelungsuntersuchungen (s. Kap. X). Kann man nämlich zeigen, daß ein Krankheits-Gen in zwei verschiedenen Sippen an zwei verschiedene (nicht gekoppelte) Marker-Gene gekoppelt ist, dann hat man Heterogenie nachgewiesen. (Beispiel: Elliptocytose, MORTON 1956).

In der Dermatologie werden neuerdings auch histologische Kriterien zum Nachweis einer Heterogenie herangezogen (SCHNYDER 1963, 1964).

Gegen die derzeit gebräuchliche Anwendung des Begriffes „Heterogenie“ bestehen jedoch erhebliche Bedenken, die hier wegen der relativ häufigen Verwendung dieses Wortes in der Dermatologie etwas näher besprochen werden sollen.

Wenn man von Heterogenie in den Fällen sprechen will, in denen die *gleiche Erbkrankheit* von verschiedenen Genen verursacht wird, dann gibt es bisher fast keine Heterogenie! Die Frühformen der progressiven Muskeldystrophie zeigen auch klinisch Unterschiede, und die verschiedenen Formen der Epidermolysis bullosa sind klinisch ebenso unterscheidbar wie die Palmar-Plantarkeratosen. Es handelt sich also nicht um *eine* Krankheit, die von verschiedenen Genen hervorgerufen wird, sondern es handelt sich um verschiedene Krankheiten. Der Leser kann leicht feststellen, daß dieser Einwand für praktisch alle genannten Erbkrankheiten gilt.

Man könnte nun die Definition der Heterogenie so erweitern, daß man nicht von klinisch gleichen, sondern auch von ähnlichen oder sehr ähnlichen Krankheiten spricht. So definiert LENZ: „Gleichartige oder wenigstens nicht sicher unterscheidbare Erb leiden, die durch verschiedene nicht allele Gene bedingt sind, werden heterogen genannt.“ Will man mit einer solchen Erweiterung des Begriffes arbeiten, dann sollte man in den Fällen, in denen nur ein ähnliches klinisches Bild von verschiedenen Genen verursacht wird, vielleicht von Pseudoheterogenie sprechen. Einen Nutzen sehe ich in einem solchen Vorgehen freilich kaum. Am besten wäre es, das Wort „Heterogenie“ nur für solche Fälle zu verwenden, in denen das gleiche klinische Bild von verschiedenen nicht allelen Genen hervorgerufen wird. Man wird dann mit dem Fortschritt unserer Untersuchungsmethoden sehr wahrscheinlich immer mehr „Heterogenien“ als tatsächlich verschiedene Krankheiten erkennen.

Es sei noch angemerkt, daß auch eine strenge Definition der Heterogenien letztlich nicht logisch ist: Nehmen wir den besonders günstigen extremen Fall, nämlich zwei Patienten mit dem gleichen Krankheitsbild, den gleichen klinischen Symptomen und den gleichen Laborbefunden. Könnten wir nachweisen, daß bei einem der Kranken die Krankheit auf einem Gen A und beim anderen auf einem nicht allelen Gen B beruht, so dürften wir im Grunde nicht behaupten, es handle sich um die gleiche Krankheit. Wir würden die Verschiedenheit auch beweisen können, wenn wir entsprechend genaue Kenntnis der Phänogenese hätten.

Stillschweigende Voraussetzung für die Erörterungen dieses Abschnittes war, daß die beteiligten Gene eine vollständige Penetranz und eine gleichartige Expressivität zeigen und daß nicht Phänokopien das Bild verwirren.

Die Begriffe Expressivität und Penetranz sind bereits in Kap. IV erklärt und kritisch beleuchtet worden. Hier sei nur noch einmal betont, daß wahrscheinlich gar nicht selten ein einfacher Erbgang mit unvollständiger Penetranz dort angenommen wird, wo in Wirklichkeit Pleiotropie mit Schwelleneffekt vorliegt.

Unter *Phänokopie* verstehen wir die Verursachung eines Krankheitsbildes, das allgemein als erblich bedingt bekannt ist, durch äußere, also nicht erbliche Einflüsse (vgl. Kap. XI, 2).

VIII. Aufstellung und Beurteilung von Stammbäumen

1. Wesentliche Gesichtspunkte bei der Aufstellung und Sammlung von Stammbäumen

Will man etwas über die Frage der Vererbung einer Krankheit herausbringen, so bieten sich grundsätzlich zwei Wege: Untersuchungen an Familien und Untersuchungen an Zwillingen. Hier soll zunächst nur von Familienuntersuchung die Rede sein. Grundlage für die diesbezügliche Beurteilung einer Familie ist die Aufstellung eines Stammbaumes. Auf den ersten Blick erscheint die Erstellung eines Stammbaumes oder einer Familientafel (Sippentafel) sehr einfach. Tatsächlich sind aber Stammbäume, die für eine genetische Analyse brauchbar sind, vor allem in der klinischen Literatur durchaus nicht gerade häufig. Im folgenden sollen deshalb einige bei der Aufstellung von Stammbäumen besonders wesentliche Gesichtspunkte besprochen und zur Beachtung empfohlen werden. Vorab seien noch einige Begriffe definiert, die teilweise irreführend verwendet werden.

Als *Probanden* bezeichnen wir diejenige Person mit einem bestimmten Merkmal, von der eine Familienuntersuchung ausgeht.

Es ist — wie im folgenden noch deutlich werden wird — wichtig, den Probanden zu kennzeichnen. Eine wesentliche Frage ist auch, ob die Erfassung des ersten Probanden in

einer Familie auf die Erfassung weiterer Probanden Einfluß hatte. Ein solcher Einfluß ist in positiver und in negativer Hinsicht denkbar.

Die erfolgreiche Behandlung des ersten kranken Kindes einer Familie bringt weitere Kinder in die gleiche Klinik. Haben dagegen Eltern mit dem ersten erbkranken Kind die Erfahrung gemacht, daß in der Klinik zwar viel untersucht wird, daß eine wirksame Behandlung jedoch nicht möglich ist, so werden sie u. U. ein weiteres Kind mit der gleichen Krankheit nicht mehr in die Klinik geben.

Die Begriffe „angeboren“, „familiär“ und „erblich“ sollten sauber voneinander getrennt werden.

„Angeboren“ heißt nur, daß die Krankheit zur Zeit der Geburt erkennbar ist, sie kann sowohl erblich als auch nicht erblich bedingt sein. Tritt eine Krankheit „familiär“, also bei mehr als einem Mitglied einer Familie auf, so beweist diese Feststellung allein noch nicht, daß Erbanlagen (allein oder anteilig) Ursache der Krankheit sind. Familiäres Vorkommen kann vielmehr auch durch eine auf mehrere Glieder der Familie gleichartig einwirkende Noxe bedingt sein.

Umgekehrt ist die Beobachtung von „Solitärfällen“ oder „sporadischen Fällen“ durchaus kein Beweis gegen eine (vollständig oder teilweise) erbliche Bedingtheit solcher Krankheitsfälle.

Es ist durchaus denkbar, daß z. B. für eine seltene autosomal-recessiv vererbte Krankheit bei den heutigen kleinen Kinderzahlen auch in einer genau untersuchten größeren Bevölkerung nur Solitärfälle gefunden werden. Daraus ergibt sich, daß eine „erbliche“ Krankheit durchaus nicht immer „familiär“ zur Beobachtung kommen muß.

Zunächst einmal muß nachdrücklich betont werden, daß Sammelkasuistiken aus der Literatur (auch zusammen mit einem eigenen Fall) für eine genetische Analyse höchst ungeeignet sind.

Die veröffentlichten Fälle stellen praktisch immer eine Interessantheitsauslese dar. Bei Krankheiten, für die (auch) erbliche Ursachen diskutiert werden, wird niemand einen typischen Einzelfall publizieren. Wohl aber kommt es dann zu einer Veröffentlichung, wenn mehrere Krankheitsfälle in einer Familie beobachtet werden. Ohne Zweifel sind deshalb familiäre Fälle in der Literatur weit häufiger als in der Bevölkerung.

Es ist auch ohne Erkenntniswert, wenn man feststellt, daß X% der Literaturfälle familiär und Y% Solitärfälle seien. Spekulationen, die aus solchem Material unter Annahme einer wechselnden Expressivität und unvollständiger Penetranz dann noch einen einfachen Erbgang herauspressen wollen, indem z. B. unregelmäßige autosomale Dominanz mit vielleicht 50% Penetranz angenommen wird, sind wertlos.

Literaturfälle sind nicht nur deswegen für eine genetische Analyse ungeeignet, weil sie eine Interessantheitsauslese darstellen. Oft läßt sich auch nicht feststellen, wie diese Fälle erfaßt sind, es ist nicht angegeben, ob alle Geschwisterschaften vollständig sind oder wer von den Kranken und Gesunden im Stammbaum ärztlich untersucht wurde.

Ideal wäre es, alle Fälle einer Krankheit aus einem bestimmten Bezirk und aus bestimmten Geburtsjahrgängen zu erfassen. Dieses Ziel ist bei Leiden, die immer in ärztliche Behandlung führen, und die entweder angeboren sind oder ein frühes Erkrankungsalter haben, durchaus zu erreichen, wenn eine spezielle Untersuchung unter Zusammenarbeit von Kliniken und Praktikern organisiert wird. Möglich, aber natürlich schon mit einem Auslesefehler behaftet ist die Untersuchung aller Fälle, die in einem bestimmten Zeitraum in eine oder mehrere Kliniken kamen.

Für die auf die eine oder andere Weise gewonnenen Probanden werden nun die Stammbäume aufgestellt. Dabei ist zu bedenken: Geschwisterschaften in den Stammbäumen sollten vollständig sein, also z. B. auch die klein Verstorbenen oder Ausgewanderten enthalten. Gegebenenfalls muß vermerkt werden, daß man nicht sicher weiß, ob alle Geschwister bekannt sind. Eigene Erfahrungen zeigen, daß die Stammbaumaufstellung durch die Befragung eines Probanden und seiner leicht erreichbaren Verwandten oft zu lückenhaften oder sonstwie falschen Resultaten führt. Aber auch das entgegengesetzte Vorgehen, nämlich die Aufstellung des Stammbaumes durch Anfragen bei Melde- und Standesämtern,

garantiert nicht immer die Vollständigkeit. Am besten werden beide Verfahren miteinander kombiniert. Hat man so den Stammbaum erstellt, dann sollte man — insbesondere bei Krankheiten, deren Diagnose u. U. nicht leicht ist — die Untersuchung aller lebenden Personen aus diesem Stammbaum durch *einen* erfahrenen Facharzt anstreben. Die sichere ärztliche Feststellung, daß eine bestimmte Person gesund ist, hat für die Untersuchung des Erbganges die gleiche Bedeutung wie die Feststellung der Krankheit.

Können einzelne Personen aus dem Stammbaum wegen großer räumlicher Entfernung nicht von dem die Erfassung leitenden Arzt untersucht werden, dann sollte man eine fachärztliche Untersuchung — auch der angeblich Gesunden — an deren Wohnort anstreben. Nur im Notfall sollte man sich auf die Familienanamnese verlassen. Auch eine höchst sorgfältig erhobene Familienanamnese ist sehr unzuverlässig, besonders dann, wenn sie nicht auf nächste Verwandte beschränkt ist.

Die Unzuverlässigkeit beruht durchaus nicht nur darauf, daß die Befragten irrtümlich falsche oder lückenhafte Angaben machen. Man muß vielmehr gerade in Deutschland bei Erbkrankheiten auch damit rechnen, daß man bewußt belogen wird. Wir haben dieses Relikt aus einer Zeit, in der es in Deutschland als eine Schande galt, erbkrank zu sein, gar nicht selten feststellen können.

Natürlich muß — für Gesunde und für Kranke — im Stammbaum gekennzeichnet sein, ob die Information auf einer ärztlichen Untersuchung beruht oder nicht (vgl. Abb. 21).

Bei bereits verstorbenen Familienangehörigen sollte man sich ebenfalls nur im Notfall mit anamnestischen Erhebungen zufriedengeben. Günstig ist es, wenn man Krankenblätter ausleihen oder den Hausarzt befragen kann. Die Angaben auf dem Totenschein sind dagegen oft recht zweifelhaft.

In der klinisch-genetischen Literatur wird oft allzu sorglos von Solitärfällen gesprochen. Man sollte von Solitärfällen, von isolierten Erkrankungen oder von sporadischen Fällen nur dann sprechen, wenn vollständige ärztliche Informationen über mindestens die näheren Verwandten vorliegen. Die so oft zu findende allgemeine Angabe, daß weitere Fälle in der Familie nicht vorkämen, ist wertlos. Ein Solitärfall ist dann interessant, wenn man z. B. mindestens sagen kann: alle Geschwister (1 ♀, 1 ♂) der Kranken, seine zwei Kinder (2 ♀) und seine Eltern sind auf Grund ärztlicher Untersuchung gesund.

Wichtiger als ein Riesenstammbaum, auf dessen Erstellung besondere Mühe verwendet werden müßte, ist für die Erbanalyse im allgemeinen die Mitteilung mehrerer möglichst auslesefrei gewonnener Fälle, deren nähere Verwandtschaft (wenigstens Kinder, Geschwister und Eltern) vollständig ärztlich untersucht ist.

Nicht selten entsteht die Situation, daß in einem größeren Material einzelne Familien nicht in das Gesamtbild passen. Kann man Fehler bei der Erfassung oder Untersuchung ausschließen, so müssen unvollständige Penetranz, Heterogenie, Phänokopie, Illegitimität oder Mutation diskutiert werden.

Es ist schwer, für das Aufstellen von Stammbäumen und besonders für deren Auswertung allgemeingültige Regeln aufzustellen. Tatsächlich liegen die Verhältnisse und Bedingungen für jede Krankheit anders. Deshalb sei abschließend noch einmal empfohlen, durch *einen* erfahrenen Facharzt ein möglichst großes Material persönlich untersuchen und auswerten zu lassen. Dieser Spezialist für eine Krankheit wird dann auch in der Lage sein, Auslesefehler bei der Erfassung, Manifestationsschwankungen und andere wichtige Probleme „seiner“ Krankheit zu beurteilen.

Wer für einen einzelnen Krankheitsfall einen wissenschaftlich verwertbaren Stammbaum aufstellen will, möge bedenken: Ärztliche, möglichst persönliche Untersuchung der Gesunden und der Kranken. Vollständige Erfassung der Geschwisterschaften. Angaben über die Art der Erfassung der Probanden und evtl.

weiterer Kranken im Stammbaum. Bezeichnung der ärztlich untersuchten (gesunden und kranken) Personen. Daß die Legende zum Stammbaum für die Gesunden und Kranken Angaben über Geburtstag und -ort, über Heirat und Tod, über Wohnort und gegebenenfalls Erkrankungsalter enthalten sollte, ist selbstverständlich. Sofern im Einzelfall die offene Mitteilung dieser Daten auch in der Fachpresse untunlich erscheint, sollte angegeben werden, wo (Archiv, Krankenblatt) die Unterlagen für eine spätere zusammenfassende Auswertung erreichbar sind.

2. Prüfung des Erbganges, Beurteilung von Aufspaltungsziffern

Hat man ein Material von mehreren genau untersuchten Stammbäumen mit alternativer Merkmalsverteilung, und liegt ein regelmäßiger autosomal-dominanter oder X-chromosomal-recessiver Erbgang vor, so läßt sich dieses meist auf den ersten Blick auch dann erkennen, wenn das Material nicht auslesefrei gewonnen wurde. Derart ideale Bedingungen aber sind nur extrem selten zu erwarten. Meist läßt sich der Erbgang nicht ohne weiteres erkennen, sondern muß durch besondere Analysen bewiesen oder wahrscheinlich gemacht werden. Die Wege zu einer solchen Erbgangsanalyse soll dieser Abschnitt aufzeigen.

Dabei lassen sich keinesfalls allgemeingültige Anweisungen geben, denn tatsächlich liegen die Verhältnisse für jede Krankheit anders. Wir beschränken uns also auf die Darstellung der hauptsächlichsten Probleme. Die Kenntnis der nachfolgend aufgezeigten Schwierigkeiten und Fehlerquellen wird es dem Leser erleichtern, die speziellen Probleme bei der Erbgangsanalyse „seiner“ Krankheit zu erkennen und zu lösen.

Besonders einfach ist die Prüfung der Erbgangshypothese dann, wenn jedem möglichen Genotyp ein besonderer Phänotyp entspricht. Dies ist z. B. bei einigen normalen Erbmerkmalen des menschlichen Blutes der Fall (MN, Hp, Gc).

Man errechnet auf Grund der Genfrequenzen die Erwartungswerte für die Genotypen der Kinder und vergleicht diese mit den tatsächlich gefundenen Werten. Ein systematischer Fehler von der Materialerfassung her ist bei solchen normalen Merkmalen kaum zu erwarten, sofern man nicht nach bestimmten Eltern-Kindkombinationen ausliest und nicht eine Auslese gegen bestimmte Kinder-Genotypen (wie bei der ABO- oder Rh-Unverträglichkeit) besteht. Dieses Vorgehen hat für die Untersuchung von Erbkrankheiten selten eine praktische Bedeutung, weil zumeist nicht alle möglichen Genotypen auch phänotypisch sicher unterscheidbar sind. Die Methode ist in den meisten Lehrbüchern der Humangenetik (z. B. F. VOGEL) demonstriert und in zahlreichen Familienuntersuchungen über die Vererbung der erblichen Serumgruppen (vgl. die Literatur zu Abschnitt V) praktisch durchgeführt.

Ebenfalls ohne große Bedeutung für erbpathologische Fragestellungen sind häufig vorkommende autosomal-dominante Merkmale, bei denen phänotypisch die Homozygoten (AA) nicht von den Heterozygoten (Aa) unterschieden werden können.

Als Beispiele seien hier Gm(a) und Le genannt. Eine Familienuntersuchung etwa für Gm(a) könnte die Annahme, daß Gm(a+) dominant gegenüber Gm(a-) ist, nur daran prüfen, daß aus dem Kreuzungstyp Gm(a-) × Gm(a-) keine Kinder vom Typ Gm(a+) hervorgehen dürfen. Tatsächlich enthält ein solches Familienmaterial natürlich weitere Informationen. Nimmt man z. B. Elternpaare vom Typ Gm(a+) × Gm(a+) mit mindestens einem (recessiven) Kind vom Typ Gm(a-), so müssen beide Eltern heterozygot sein. Aus den Genfrequenzen läßt sich dann der Erwartungswert für die Genotypen der Kinder errechnen und mit den gefundenen Werten vergleichen. Auch die anderen Eltern-Kreuzungstypen liefern auf ähnliche Weise Informationen. Die Methode der Wahl für solche Analysen stammt von C. A. B. SMITH (1956). Sie ist bei WENDT u. a. (1963) für Gm(a) und im Lehrbuch von F. VOGEL für Le durchgeführt.

Die autosomal-dominant vererbten Krankheiten sind zumeist so selten, daß Homozygot-Kranke praktisch nicht zu erwarten sind. Alle Kranken sind heterozygot (Aa). Wichtiges Kriterium ist hier das 1:1-Verhältnis zwischen Gesunden und Kranken. Die Prüfung dieser Aufspaltungsziffer kann nun nicht an beliebig

gesammeltem Material durchgeführt werden. Werden z. B. Ehepaare, von denen einer krank ist, von einem kranken Kind aus erfaßt, und prüft man dann unter den Kindern dieser Ehepaare das Aufspaltungsverhältnis, dann wird man fälschlich zuviel Kranke erhalten. Es liegt eine Auslese nach Ehepaaren mit mindestens einem kranken Kind vor. Diejenigen Ehepaare (von denen einer krank ist), die zufällig keine kranken Kinder haben, entgehen der Erfassung. Entsprechendes gilt auch dann, wenn man Geschwisterschaften von einem erfaßten Kranken aus untersucht.

Die einfachste Korrektur ist es, wenn man nicht den kranken Probanden, sondern nur dessen Geschwister betrachtet und unter diesen das Verhältnis zwischen Gesunden und Kranken prüft (Weinbergsche Geschwistermethode).

Erfaßt man Geschwisterschaften nur von einem kranken Elternteil aus, so ist eine Korrektur unnötig. Ebenso natürlich, wenn man räumlich und zeitlich alle Fälle aus einer Population erfaßt.

Die statistische Prüfung der Aufspaltungsziffern kann man für seltene autosomal-dominante Merkmale als einen Grenzfall der Methode von C. A. B. SMITH betrachten, bei dem die Homozygoten AA (p^2) extrem selten werden und deshalb vernachlässigt werden können.

Bei autosomal-dominantem Erbgang und auch bei X-chromosomal recessiver Vererbung (1:1-Verhältnis unter den Söhnen heterozygoter Frauen) ist der Auslesefehler relativ gut zu übersehen und leicht zu beheben. Meist verfügt man bei diesem Erbgang auch über größere Stammbäume, bei deren Analyse systematische Erfassungsfehler oft vernachlässigt werden können.

Ungleich größer sind Schwierigkeiten und Fehlerquellen bei autosomal-recessiver Vererbung: Hier kann das erwartete Aufspaltungsverhältnis von 3 (BB + Bb) zu 1 (bb) nur dann herauskommen, wenn man alle Familien erfaßt, in denen beide Eltern heterozygot (Bb) sind. Tatsächlich kann ich aber solche Elternpaare erst am Auftreten eines kranken Kindes erkennen!

Die in den letzten Jahren wachsende Möglichkeit, Heterozygotie — etwa bei erblichen Stoffwechsellanomalien — durch einen besonderen Test zu erkennen, trägt deswegen kaum zur Lösung des Problems bei, weil man kaum eine größere Population vollständig einem solchen Test unterwerfen kann.

Es fehlen also — selbst bei vollständiger Erfassung aller bb-Personen — in einer bestimmten Bevölkerung alle diejenigen heterozygoten Eltern, die nur gesunde Kinder haben. Natürlich bietet sich die Korrekturmöglichkeit durch die Geschwistermethode von WEINBERG. Man läßt die kranken bb-Probanden außer Betracht und prüft unter den Geschwistern der Kranken das 1:1-Verhältnis. Dabei muß man von jedem weiteren kranken Geschwister aus das Aufspaltungsverhältnis unter dessen Geschwistern (mit Ausnahme des Probanden) in die Zählung eingehen lassen. Praktisch ist die Korrektur nach der Geschwistermethode jedoch deshalb bei autosomal-recessiver Vererbung kaum anzuwenden, weil bei den heutigen kleinen Kinderzahlen nach Weglassen der Probanden kaum noch Kranke im Material verbleiben. Der Verlust an Information ist zu groß.

Methoden, die auch Ehen mit nur einem kranken Kind berücksichtigen, hängen in ihrer Anwendbarkeit von der Materialerfassung ab. Kann man alle bb-Personen in einer bestimmten Bevölkerung und aus einem bestimmten Zeitraum erfassen, dann spricht man von *Familienauslese*. Dies ist z. B. für Krankheiten, die regelmäßig in ärztliche Behandlung führen, bei Zusammenarbeit von Kliniken und Praktikern durchaus erreichbar.

Eine relativ einfache Methode zur Prüfung der Aufspaltungsziffern in einem solchen Material wurde zuerst von BERNSTEIN (1929) angegeben und später von F. LENZ und HOGGEN verbessert. Sie beruht auf folgender Überlegung: Nach dem Hardy-Weinbergschen Gesetz

kann ich errechnen, wie häufig in $Bb \times Bb$ -Ehen mit ein, zwei, drei usw. Kindern ein, zwei usw. kranke bb -Kinder zu erwarten sind. Habe ich alle kranken bb -Kinder einer Population erfaßt, dann kann ich durch Umkehrung dieser Rechnung auch herausbringen, wie viele $Bb \times Bb$ -Elternpaare mit ein, zwei, drei usw. gesunden Kindern erwartet werden müssen.

Tabelle 26 zeigt den durchschnittlichen Erwartungswert für homozygote (bb)-Kinder bei Familienauslese, also in Familien mit mindestens einem homozygoten Kind. Für die Formel und ihre Ableitung, sowie für tabellierte Erwartungswerte muß hier auf die Originalarbeiten (BERNSTEIN, F. LENZ, HOGBEN) oder auf KOLLER (1940), KAELIN (1955) und F. VOGEL (1961) verwiesen werden.

Sehr häufig kommt es nicht zu einer vollständigen Sammlung aller Homozygot-Recessiven in einer bestimmten Bevölkerung, sondern es wird nur ein Teil der bb -Personen erfaßt. Das könnten im typischen Fall alle diejenigen Kranken sein,

Tabelle 26. Durchschnittliche Anzahl homozygoter Kinder in Familien mit zwei heterozygoten Eltern und mindestens einem homozygoten Kind. (Nach W. LENZ)

Kinderzahl je Familie	Durchschnittliche Zahl homozygoter Kinder je Familie
2	1,14
3	1,30
4	1,46
5	1,64
6	1,83
7	2,02
8	2,22
9	2,43
10	2,65

die in einem bestimmten Zeitraum eine Klinik aufgesucht haben. Man spricht in diesem Falle von *Probanden-Auslese*. Bei diesem Auslesetyp ist zusätzlich zu bedenken, daß Geschwisterschaften mit mehr als einem Kranken eine entsprechend größere Chance haben, in das Material zu gelangen. Wir bekommen also zusätzlich eine Auslese nach Familien mit mehreren kranken Kindern.

Nach F. LENZ (1929) kann man bei Probanden-Auslese vergleichbare Zahlen erhalten, wenn man eine Geschwisterreihe mit n -Probanden n -mal zählt und die gewonnene Zahl durch die Anzahl aller betroffenen Geschwister dividiert.

Erwähnen müssen wir noch, daß die Korrekturmethode namentlich nur dann zuverlässig sind, wenn die Wahrscheinlichkeit für die Erfassung

einer bestimmten Person unabhängig davon ist, ob bereits ein oder mehrere Geschwister erfaßt sind. Wir haben oben gesehen, daß dies nicht immer der Fall sein wird.

Die Methoden zur „Entzerrung“ von Aufspaltungsziffern können hier nicht im einzelnen dargestellt werden. Es sei insbesondere auf KAELIN (1958) verwiesen, bei dem nicht nur die Methoden ausführlich diskutiert, sondern auch in Tabellen für den praktischen Gebrauch zur Verfügung gestellt werden. Genannt werden müssen weiter BAILEY (1951/52), FINNEY (1947/49), HALDANE (1932), KOLLER (1940), LEJEUNE (1958) und LUDWIG u. BOOST (1940).

Führen die Prüfverfahren nicht zu einer befriedigenden Übereinstimmung zwischen Beobachtung und Erwartung, dann muß die geprüfte Erbgangshypothese verworfen werden.

Es bleibt dann neben der Annahme einer geringen Penetranz eines Genes, einer Heterogenie, einer multifaktoriellen Vererbung oder einer Mutation einmal zu erwägen, ob nicht ein Teil der Fälle Phänokopien sein könnten. Solche Phänokopien treten zumeist sporadisch auf (vgl. aber Kap. XI, 2). Demnach müßten in einem Material, das Phänokopien enthält, Geschwisterschaften mit nur einem Kranken gegenüber der Erwartung auf Grund der Binomialverteilung vermehrt sein (vgl. HALDANE 1947/49).

Zum anderen könnte die familiäre Häufung einer Krankheit auf familiär wirksamen Noxen beruhen. In diesem Fall kann man mit Methoden, die auf der Theorie der „runs“ beruhen, prüfen, ob die Reihenfolge der Kranken in den Geschwisterschaften zufällig (= erblich) ist, oder ob die Kranken in Gruppen auftreten (Methode bei VOGEL 1957).

Bei manchen häufig vorkommenden und in der Klinik wichtigen Krankheiten spielen zwar Erbanlagen für das Auftreten der Krankheit eine Rolle. Man kann aber a priori nicht annehmen, daß diese Krankheiten einem einfachen Erbgang folgen und deshalb auch nicht die besprochenen typischen Analysen anwenden. Eine der Ursachen für die sich so ergebenden Schwierigkeiten ist die Polygenie (vgl. Kap. VII).

Es kann auch sein, daß zwar ein einfacher Erbgang zugrunde liegt, daß aber die Manifestation der Erbanlage wesentlich von Umweltfaktoren abhängt.

Die Krankheit kann so häufig sein (Carcinom, Gallensteine, Ulcus), daß auch rein zufällig in manchen Familien Merkmalsträger gehäuft vorkommen.

In solchen und ähnlichen Fällen kann man mit der Zwillingsmethode (s. Kap. IX) den relativen Anteil von Erbanlage und Umwelt und die Manifestationsbedingungen prüfen.

Für praktisch-klinische Zwecke hat bei derartigen Krankheiten die sog. *empirische Erbprognose* Bedeutung: Man stellt z. B. für Geschwister oder Kinder einer größeren Zahl von Probanden mit einer bestimmten Krankheit die prozentuale Häufigkeit der gleichen Krankheit fest. Die so gefundenen Werte benutzt man dann bei der Prognosestellung für künftig zur Beurteilung kommende Fälle. Es läßt sich dann sagen, wie groß etwa die Erkrankungschance für die Kinder eines Kranken ist.

Die Methode ist offensichtlich auch geeignet, genetische Zusammenhänge zwischen klinisch unterschiedlichen Krankheitsbildern nachzuweisen. Dies wurde z. B. für die Schizophrenien von SCHULZ (1934) und LUXENBURGER (1939) durchgeführt.

Die empirische Erbprognose bietet schon von der Materialgewinnung her wesentliche Fehlerquellen. Zum Beispiel müssen Auslesefehler, wie sie oben besprochen wurden, auch hier vermieden werden. Dann zielt ja aber die wesentliche Frage gar nicht auf absolute Belastungsziffern für z. B. die Kinder eines Kranken ab, sondern auf die relative Krankheitsgefährdung: Ich will wissen, um wie vieles größer die Erkrankungs Wahrscheinlichkeit für die Kinder eines Kranken ist als für die Kinder irgendeines Gesunden. Man muß also nicht nur die Kinder von Kranken, sondern auch die Kinder von Gesunden untersuchen. Und diese gesunden Personen müssen nach Alter, Geschlecht, Sozialschicht, landwirtschaftlicher Herkunft usw. dem Krankenmaterial möglichst vollständig entsprechen.

Die Frage der empirischen Erbprognose kann hier nicht ausführlich behandelt werden. Eine gründliche Diskussion findet sich im Lehrbuch von F. VOGEL. Die wesentlichen statistischen Methoden für die hier auftretenden Probleme sind von WEINBERG (1908), STRÖMGREN (1935), NYHOLM und HELWEG-LARSEN (1954) und besonders umfassend von KOLLER (1940) besprochen worden.

Hier sei nur noch auf die Schwierigkeit hingewiesen, die — auch bei Krankheiten mit einfachem Erbgang — dann auftritt, wenn das Leiden nicht schon bei Geburt erkennbar ist, sich also erst später manifestiert, und wenn das Manifestationsalter auf einen größeren Lebensabschnitt verteilt ist. WENDT, LANDZETTEL und UNTERREINER (1959) haben bei 762 Fällen der autosomal-dominant vererbten Huntingtonschen Chorea ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 44 Jahren gefunden. Setzt man für diese Krankheit das Gefährdungsalter zwischen 30 und 60 Jahren an, so liegen immer noch 18% der Kranken außerhalb dieses Bereiches. Vor dem 21. Lebensjahr bricht die Krankheit bei 3% und nach dem 70. Lebensjahr noch bei 1,2% der Patienten aus. Wollte man also empirisch Belastungsziffern gewinnen oder die Aufspaltungsziffern prüfen, so müßten in den Geschwisterschaften alle Kinder 70 Jahre alt sein! Beispiele für weitere Fehlerquellen und unvermutete Auslesefaktoren finden sich bei BATSCHLET (1960, 1963) und bei WENDT u. Mitarb. (1959, 1960, 1961).

IX. Die Zwillingsmethode

Die Untersuchung von Zwillingen als Methode der Erbforschung beim Menschen geht auf GALTON (1876) zurück und erhielt — wie schon im einleitenden Kapitel gesagt wurde — ihre entscheidenden Impulse durch den Dermatologen H. W. SIEMENS (1923/24). Die Schwierigkeiten der Eizungsdiagnose hat er durch die sog. polysymptomatische Ähnlichkeitsdiagnose überwunden. Er hat die vergleichende Einbeziehung auch zweieiiger Paare vorgeschlagen, und er hat schließlich gezeigt, daß man über die Schulen relativ einfach auch größere Zwillingsserien erfassen kann.

Alles was nach dem Vortrag und der Monographie von SIEMENS auf dem Gebiet der Zwillingsforschung geleistet wurde, betrifft die Ausweitung seiner Gedankengänge und den

Ausbau seiner Methoden. Der zündende neue Gedanke, der sich als fruchtbar für Jahrzehnte humangenetischer Forschung erwies, stammt von ihm. Für den Ausbau der Zwillingsmethode und die Sammlung eines sehr großen Materials müssen die Autoren DAHLBERG (1926), LUXENBURGER (1928), NEWMAN, FREEMAN und HOLZINGER (1937) und ganz besonders v. VERSCHUER (seit 1925 bis heute) genannt werden.

Bekanntlich muß man eineiige (monozygote) und zweieiige (dizygote) Zwillinge (EZ und ZZ) unterscheiden. Eineiige Zwillinge sind erbgleich, zweieiige Zwillinge sind ebenso erbverschieden wie normale Geschwister.

Am Anfang eines neuen menschlichen Lebens steht die Zygote. Aus dieser entwickelt sich durch mitotische Teilungen das neue Individuum, und zwar zumeist aus einer Zygote ein Mensch.

Eineiige Zwillinge kommen nun höchstwahrscheinlich dadurch zustande, daß auf einem sehr frühen Stadium dieser Entwicklung sich die Embryonalanlage, aus der eigentlich ein Mensch entstehen sollte, in zwei Anlagen teilt, von denen jede noch einen ganzen Menschen zu bilden vermag.

Da die Einzelzellen der Embryonalanlage durch Mitosen aus der Zygote entstehen und da das Prinzip der Mitose die Erbgleichheit der Tochterzellen ist, sind also alle Zellen der Anlage mit dem gleichen genetischen Material ausgestattet. Teilt sich nun die einheitliche Zellmasse in zwei Teile, so sind auch die beiden Teile erbgleich. Eineiige Zwillinge haben also die gleichen Erbanlagen, sie sind genetisch eigentlich zweimal der gleiche Mensch.

Gegen die Auffassung, eineiige Zwillinge hätten stets das gleiche genetische Material, sind theoretisch Einwände möglich: Es könnte z. B. eine Mutation auf einem sehr frühen Stadium einen Paarling treffen und ihn dadurch gegenüber dem anderen Paarling in allen oder in vielen seiner Zellen verändern. Der gleiche Effekt ist auch auf Grund eines Fehlers bei der Mitose, etwa durch eine Translokation oder durch eine Veränderung der Chromosomenzahl, denkbar. Derartige Möglichkeiten sind aber sicher extrem selten. Sie können die generelle Gültigkeit der Aussage, daß eineiige Zwillinge erbgleich sind, nicht erschüttern.

Zweieiige Zwillinge entstehen aus der Vereinigung zweier verschiedener Eizellen mit zwei verschiedenen Samenzellen. Die zwei so entstandenen Zygoten entwickeln sich dann nebeneinander. Zweieiige Zwillinge sind also genetisch genauso ähnlich und unähnlich wie sonst Geschwister auch.

Die früher erörterte Möglichkeit, zweieiige Zwillinge seien dizygote ovocytäre Zwillinge und ständen deshalb in ihrer Erbähnlichkeit zwischen eineiigen Zwillingen und Geschwistern, wird heute nicht mehr diskutiert.

Die Häufigkeit von Zwillingsgeburten zeigt deutliche regionale Unterschiede, deren Ursachen noch nicht geklärt sind. Im Durchschnitt sind in Mitteleuropa etwa 1,1—1,2% aller Geburten Zwillingsgeburten. Die Säuglingssterblichkeit ist bei den oft früh und unreif geborenen Zwillingen relativ groß. Deshalb findet man z. B. im Schulalter etwas unter 1% Zwillingspaare.

Etwa 30% aller Zwillingspaare sind eineiige und damit natürlich immer gleichgeschlechtlich. Unter den zweieiigen Zwillingen ist rund die Hälfte gleichgeschlechtlich, die Hälfte verschiedengeschlechtlich (Pärchenzwillinge = PZ).

1. Die Unterscheidung von eineiigen und zweieiigen Zwillingen

Pärchenzwillinge sind selbstverständlich immer zweieiig. Für gleichgeschlechtliche Zwillinge muß eine Eizungsdiagnose gestellt werden: *Die Eihäute und die Placenta* haben für die Eizungsdiagnose praktisch keine Bedeutung.

Amnion und Placenta erlauben kaum eine Aussage. Vom Chorion läßt sich sagen: Monochorische Zwillinge sind eineiig. Dieser Satz ist aber nicht umkehrbar, denn es gibt auch eineiige Zwillinge, die in getrennten Chorien herangewachsen sind. Wer geburtshilflich gearbeitet hat, weiß zudem, daß es oft schwer oder gar unmöglich ist, festzustellen, ob Chorion und Amnion einfach oder zweifach ausgebildet sind.

Die *polysymptomatische Ähnlichkeitsdiagnose* ist zur Feststellung der Eiigkeit heute die Methode. Sie beruht darauf, daß für eine Vielzahl von polygen bedingten Einzelmerkmalen durch persönliche vergleichende Untersuchung der Zwillinge jeweils die Ähnlichkeit oder die Unähnlichkeit festgestellt wird.

In Tabelle 27 sind einige der für die Eiigkeitsdiagnose wichtige Merkmale zusammengestellt.

Tabelle 27. Die wichtigsten polygenen Merkmale für die polysymptomatische Ähnlichkeitsdiagnose

Hirnschädel . . .	Maße und Indices, Scheitelform, Hinterhaupt
Gesicht	Maße und Indices, Stirn, Gesichtsumriß und -profil
Nase	Größe, Profil, Flügel, Nasenboden
Mund	Form der Haut- und Schleimhautlippen, Mundspalte. Zähne, Gaumen, Gaumenleisten
Kinn	Profil und Umriß, Kinn-Lippenfurche, Kinngrübchen
Ohren	Gesamtform, Leiste, Furche, Wulst, Lappchen. Höcker, Zwischenhöckereinschnitt, Rückseite
Augenregion . . .	Weichteile, besonders Lider (Deckfalte). Irisstruktur
Behaarung	Kopfhaar: Ansatzlinien, Wirbelbildung, Wellung. Stirn- und Nackenhaarströme. Augenbrauen. Wimpern. Körperbehaarung
Papillarleisten . .	Fingerbeeren, Handfläche, Zehen, Fußsohle
Pigmentierung . .	Iris, Kopfhaar, Brauen, Haut
Gesamtkörper . . .	Maße und Indices. Konstitution, Fettverteilung. Form der Hände, Finger, Fingernägel, Füße, Zehen

Die Aufstellung erstrebt keine Vollständigkeit und betrifft auch nicht alle Einzelheiten. Praktisch wird man also möglichst viele verschiedene Merkmale auf ihre Übereinstimmung prüfen. Für die meisten dieser polygen bedingten Merkmale ist in der Literatur zu diesem Kapitel angegeben, welcher Grad von Verschiedenheit bei eineiigen Zwillingen vorkommt und von welchem Ausmaß der Verschiedenheit an ein Hinweis auf Zweieiigkeit gegeben ist.

Wenn in mehreren dieser polygenen Merkmale das durchschnittliche Maß an Ähnlichkeit zwischen eineiigen Zwillingen unterschritten wird, dann kann man auf Zweieiigkeit schließen.

Da häufig jugendliche Zwillinge untersucht werden, sei noch darauf hingewiesen, daß eineiige Zwillinge bei der Geburt und in der Pubertät relativ am unähnlichsten sind. Wenn man also bei einem Zwillingenpaar, das sich gerade im Pubertätsspur von Wachstum und Entwicklung befindet, keine eindeutige Diagnose stellen kann, so empfiehlt sich die Wiederholung der Untersuchung nach 6 oder 12 Monaten.

Dem kritischen Betrachter der polysymptomatischen Ähnlichkeitsdiagnose kann nicht entgehen, daß wir uns dabei mit den Schlußfolgerungen im Kreise bewegen: Wir nehmen ein bestimmtes Maß an Ähnlichkeit in einem polygen bedingten Merkmal — etwa der Form des Ohrläppchens — als Kriterium der Eineiigkeit. Dasjenige Maß an Ähnlichkeit aber, das noch mit der Diagnose der Eineiigkeit vereinbar ist, haben wir irgendwann vorher durch eine Zwillingenuntersuchung ermittelt.

Dieser Kreis der Folgerungen müßte in der Tat notwendig zu Fehlschlüssen führen, wenn wir uns auf ein derartiges Merkmal oder auf nur wenige Merkmale beschränken würden. Je mehr verschiedene Merkmale wir aber heranziehen, um so geringer wird die Fehlermöglichkeit. Bei einem erfahrenen Untersucher, der alle Möglichkeiten der polysymptomatischen Ähnlichkeitsdiagnose ausschöpft, ist eine Fehldiagnose der Eiigkeit praktisch ausgeschlossen.

Neben der eben besprochenen Ähnlichkeitsdiagnose mit polygenen Merkmalen sind für die Feststellung der Eiigkeit diejenigen normalen menschlichen Merkmale von besonderer Bedeutung, die monomer vererbt werden und eine vollständige Penetranz zeigen.

Es handelt sich dabei um die *Blutgruppen*, die *Blutfaktoren*, die *Ausscheideeigenschaft* und um die *erblichen Serumfaktoren*. Nach dem Stand der wissenschaft-

lichen Kenntnis und der technischen Möglichkeiten von heute kommen für derartige Untersuchungen in Frage: ABO, auch A₁ und A₂; MNSs; CeD.Ee, auch C^w und evtl. D^u; Kk; und evtl. P; Fy; Jk; Lu und Le; dann Secretor, Hp, Gm und Gc.

Der Wert dieser monomeren Merkmale liegt in erster Linie in der Feststellung, daß ein auch nur in einem dieser Faktoren verschiedenes Zwillingenpaar nicht eineiig sein kann — auch dann nicht, wenn sonst die größte Ähnlichkeit besteht.

Durch die Untersuchung aller heute bekannten einfach vererbten normalen Merkmale können etwa 98% aller zweieiigen Zwillinge an der Diskordanz in wenigstens einem dieser Erbfaktoren erkannt werden. In der Praxis kann man aber meist nur einen Teil dieser Merkmale untersuchen — wodurch der Prozentsatz der auf diese Weise erkennbaren zweieiigen Zwillinge erheblich niedriger liegt.

Aber auch dort, wo eine vollständige Untersuchung aller monomeren Merkmale möglich ist, sollte man sich nicht auf diese allein verlassen. Insbesondere sollte man niemals die Diagnose der Eineiigkeit nur auf die Konkordanz in den Erbmerkmalen des Blutes gründen. Die Ergänzung durch sorgfältige Untersuchung der polygenen Merkmale ist hier unerlässlich.

Auf Grund der eigenen Erfahrungen möchte ich empfehlen, die Untersuchung immer mit der polysymptomatischen Ähnlichkeitsdiagnose zu beginnen. Bei dieser Gelegenheit sollte man dann Blut entnehmen und das eigene Urteil durch die Laborbefunde kontrollieren lassen.

Statistische Methoden für die Unterscheidung von EZ und ZZ sind unter anderem von STOCKS (1930/31), von ESSEN-MÖLLER (1938), BREITINGER (1952) und von SMITH u. PENROSE (1955) angegeben worden. Man kann mit solchen Methoden z. B. die Wahrscheinlichkeit für die Eineiigkeit von in bestimmten Erbfaktoren des Blutes konkordanten Zwillingen errechnen. Auf die Anwendung dieser Methode kann jedoch in den meisten Fällen verzichtet werden. Für die seltenen Ausnahmen (z. B. sehr junge Zwillinge oder Zwillinge, die aus äußeren Gründen nicht vergleichend untersucht werden können) sei das Verfahren nach SMITH und PENROSE empfohlen.

2. Die Erfassung von Zwillingen

Bei der Anwendung der Zwillingenmethode in der humangenetischen Forschung spielt die Art der Materialerfassung eine entscheidende Rolle. Wichtigster Gesichtspunkt ist dabei, daß der Erfassungsmodus keinerlei Beziehung zu dem untersuchten Merkmal haben darf.

Will man z. B. die Vererbung sportlicher Begabung an Zwillingen untersuchen, so sollte man die Zwillinge jedenfalls nicht nach sportlicher Betätigung, also nicht etwa über Sportvereine, erfassen.

Zur Kenntnis des Klinikers kommen zumeist einzelne Zwillingenpaare, die über einen erkrankten Paarling erfaßt werden. Handelt es sich dabei um Pärchenzwillinge, so können diese meist kein besonderes Interesse erwecken. Gleichgeschlechtliche zweieiige Zwillinge sind zumindest für die sog. Sammelkasuistik von Bedeutung. Eineiige Zwillinge jedoch sind auch als Einzelpaare von großer wissenschaftlicher Bedeutung. Sie sollten in jedem Falle genau untersucht werden. Da die Eiigkeit gleichgeschlechtlicher Zwillinge nicht a priori feststeht, gilt als praktische Regel für die Klinik, daß jedes gleichgeschlechtliche Zwillingenpaar speziell untersucht werden sollte.

Gelegentlich werden einzelne Zwillingenpaare, die im Sinne der sog. Zwillingenkasuistik beschrieben wurden, in ihrer Bedeutung und in ihrem Aussagewert überschätzt.

Die Tatsache, daß beide Paarlinge eines einzelnen eineiigen Zwillingenpaares die gleiche Krankheit zeigen, muß natürlich keineswegs beweisen, daß diese Krankheit erblich bedingt ist. Umgekehrt erlaubt Diskordanz eines eineiigen Zwillingenpaares in einer Krankheit durchaus noch nicht den Schluß, daß es sich um ein nicht erbliches Leiden handelt.

Trotz solcher Einschränkungen sind aber die Einzelbeobachtungen sehr wichtig. Ihre Hauptbedeutung wird neuerdings vor allem in einer genauen Diskordanzanalyse gesehen.

Einzelne in der Klinik beobachtete oder in der Literatur beschriebene Zwillingspaare mit einer bestimmten Diagnose werden häufig zu einer *Sammelkasuistik* zusammengefaßt. Diese hat jedoch deshalb nur einen sehr begrenzten Aussagewert, weil das Material ja nach Zwillingen mit der zu untersuchenden Krankheit ausgelesen ist. Zudem werden bezüglich einer bestimmten Diagnose konkordante Zwillingspaare häufiger publiziert als diskordante.

Etwas günstiger liegen die Verhältnisse schon bei einer sog. *begrenzt repräsentativen Zwillingsserie*.

Man sucht für die interessierende Diagnose lückenlos alle Krankheitsfälle der Klinik oder mehrerer Kliniken heraus, stellt dann durch weitere Nachforschung — etwa durch Anfragen bei den Geburtsstandesämtern — fest, wer von den Patienten eine Zwillingsgeburt war, und bemüht sich dann um die Untersuchung des anderen Paarlings. Eine vollständig auslesefreie Serie erhält man mit dieser recht mühsamen Methode jedoch nicht. Fragen etwa nach der Penetranz oder nach der Manifestationswahrscheinlichkeit sollte man an eine solche Serie nicht stellen.

Eine auslesefreie Serie erhält man allgemein dann, wenn die Kriterien, nach denen die Zwillingspaare erfaßt werden, keinerlei direkte oder indirekte Beziehung zu der untersuchten Krankheit haben können. Die Methode der Wahl ist die Erfassung der Zwillinge über die Schulen. Man läßt z. B. über die Schulleiter in bestimmten Altersstufen nach Zwillingen fragen. So kann man praktisch alle Zwillingspaare eines bestimmten Alters und eines bestimmten Wohngebietes zunächst auf dem Papier erfassen.

Dieses Beispiel — Erfassung über die Schulen — eignet sich besonders zur Demonstration der Tatsache, daß man das Prädikat „auslesefrei“ einer Zwillingsserie oft nicht absolut, sondern nur im Hinblick auf bestimmte Fragestellungen zuteilen kann.

Will man etwa den Anteil von Erbe und Umwelt an der Variabilität anthropologischer Maße oder physiologischer Daten feststellen, dann kann eine solche, über die Schulen erfaßte Serie als auslesefrei gelten — sofern nicht etwa die Bereitwilligkeit der Zwillinge zur Beteiligung an der Untersuchung mit den Maßen oder Daten in Beziehung steht.

Wollte man aber z. B. Mißbildungen, Schwachsinn oder andere Leiden untersuchen, die ihre Träger am Schulbesuch ganz oder nur zeitweise hindern, dann wäre die Schulserie für solche Fragen schon nicht mehr auslesefrei.

Von der Sammelkasuistik über die begrenzt repräsentative Serie zur auslesefreien Serie steigt der Aussagewert einer Zwillingsserie. In der gleichen Reihenfolge wachsen aber leider auch die technischen Schwierigkeiten der Erfassung. So müssen die meisten Zwillingsuntersuchungen sich mit einem Kompromiß zwischen dem Idealen und dem Möglichen begnügen. Das ist aber kein wesentlicher Nachteil, solange man sich der Grenzen seiner Methode bewußt ist.

3. Die Aussagemöglichkeiten der Zwillingsmethode

Im folgenden sollen die Aussagemöglichkeiten der Zwillingsmethode hauptsächlich im Hinblick auf ihre Anwendung bei Erbkrankheiten besprochen werden. Dabei wird zugunsten des Beitrages von H. NIERMANN auf praktische Beispiele verzichtet. Stimmen Zwillinge in einem Merkmal überein, so nennt man sie bezüglich dieses Merkmals *konkordant*. Im entgegengesetzten Fall spricht man von *Diskordanz*.

Konkordanz und Diskordanz bzw. die Grenzen dieser Begriffe müssen für viele Merkmale erst definiert werden. Es ist offensichtlich, daß man der Festlegung solcher Grenzen besondere Aufmerksamkeit zuwenden muß. So fragt es sich z. B., ob man Zwillinge, von denen einer eine Katatonie, der andere eine Hebephrenie aufweist, als konkordant bezeichnen will oder nicht. Bei meßbaren Merkmalen, wie z. B. der Körpergröße oder einem quantitativen Fingerleistenwert, kann man die Grenzen der Konkordanz nicht zu eng fassen. In diesem Falle könnte schon der Meßfehler Diskordanz vortäuschen. Faßt man die Grenzen dagegen

zu weit, so wird man kaum noch Diskordanz finden. Die Folgen von zu weit oder zu eng gefaßten Grenzen der Konkordanz und Diskordanz gelten sinngemäß auch für Krankheiten. Ich nenne als Beispiel die verschiedenen Verhornungsstörungen der Palma und Planta, verschiedene Stufen des Schwachsinn oder Unterschiede in den Blutzuckerwerten. Immer hängt das Maß für Konkordanz davon ab, was der Untersucher a priori als Krankheitseinheit ansehen will. Daraus ergibt sich die Forderung, daß die diagnostischen Kriterien der Konkordanz genau mitgeteilt werden sollten. In Zweifelsfällen empfiehlt es sich, mit verschiedenen Grenzen zu arbeiten und die Ergebnisse vergleichend mitzuteilen.

Natürlich kann man — das sei hier gleich erwähnt — die Zwillingsmethode auch zur Abgrenzung erblicher Krankheitseinheiten heranziehen.

Bei der folgenden Darstellung der wichtigsten Aussagemöglichkeiten der Zwillingsmethode werden wir auch die möglichen Einwände und wichtige Fehlerquellen berücksichtigen.

Häufig ist das folgende Vorgehen:

Man vergleicht eine Gruppe eineiiger Zwillinge mit einer Gruppe zweieiiger Zwillinge in der Häufigkeit der Konkordanz für eine bestimmte Krankheit. Aus dem Verhältnis kann erschlossen werden, ob und in welchem Ausmaß Erbanlagen bei der Entstehung der Krankheit eine Rolle spielen. Ist Konkordanz bei EZ wesentlich häufiger als bei ZZ, so weist dies auf die Erblichkeit des Merkmals hin.

Die Frage, ob die Konkordanz bei eineiigen Zwillingen signifikant von der bei zweieiigen Zwillingen abweicht, sollte statistisch bearbeitet werden. Es empfiehlt sich das einfache Verfahren der χ^2 -Berechnung aus einer Vierfeldertafel oder bei kleinem Material die genauere Methode von FISHER (1954).

Gegen eine solche Schlußfolgerung aus dem Vergleich der Konkordanzhäufigkeit bei eineiigen und zweieiigen Zwillingen und gegen die Voraussetzungen eines solchen Vergleiches sind nun Bedenken angemeldet worden, von denen die wichtigsten hier erörtert werden müssen.

Einige Einwände leiten sich aus der Embryologie der Zwillinge her. Man sagt, die intrauterine Umwelt sei bei eineiigen Zwillingen verschiedener als bei zweieiigen Zwillingen und führt zum Beweis dafür die größere Verschiedenheit von eineiigen Zwillingen bei der Geburt an. Vernachlässigt man diesen Faktor, so wird gesagt, dann werde bei eineiigen Zwillingen zuviel und bei zweieiigen Zwillingen zuwenig der Verschiedenheit auf die Wirkung der Erbanlagen bezogen.

Ein anderer Einwand geht davon aus, daß die intrauterine Umwelt bei eineiigen Zwillingen zumindest zeitweise ähnlicher sei als bei zweieiigen Zwillingen. Man denkt dabei an die früheste Zeit bis zur Teilung der Embryonalanlage. In dieser Zeit sind die Zygote und der daraus sich entwickelnde Zellkomplex sicherlich genau den gleichen Einwirkungen ausgesetzt. Eine Frühschädigung vor der Teilung der Embryonalanlage kann deshalb zu einer Konkordanz bei eineiigen Zwillingen — etwa in einer Mißbildung — führen, die nichts mit den Erbanlagen zu tun hat.

Ein weiterer Einwand beruht auf der Beobachtung, daß die pränatale Sterblichkeit bei eineiigen Zwillingen höher ist und daß Totgeburten bei eineiigen Zwillingen häufiger sind als bei zweieiigen Zwillingen. Man schließt aus dieser Beobachtung, daß die allgemeine Lebentüchtigkeit, die Regulationsfähigkeit und die Widerstandskraft bei eineiigen Zwillingen geringer sein müssen als bei zweieiigen Zwillingen. Trifft das zu, dann könnte höhere Konkordanz bei eineiigen Zwillingen — vor allem in pathologischen Merkmalen — auf deren gemeinsame ungünstige Gesamtkonstitution bezogen werden.

Ohne Zweifel sind derartige Einwände gegen die Zwillingsmethode theoretisch möglich. Man muß auch für jede Fragestellung, die man mit der Zwillingsmethode angeht, neu prüfen, ob einer der Einwände das Ergebnis beeinflussen kann. Praktisch haben aber diese Einwände für die ganz überwiegende Mehrzahl aller möglichen Fragestellungen keine Bedeutung.

Der häufigste Einwand geht von der Frage aus, ob die Umwelt für ein eineiiges Zwillingenpaar und für ein zweieiiges Zwillingenpaar tatsächlich in gleichem Ausmaß ähnlich ist. Diese Frage muß man mit „nein“ beantworten. Die Verschiedenheit der Umwelt ist für zweieiige Zwillinge auf alle Fälle größer — obwohl die Paare je ein gemeinsames Elternhaus, gemeinsame Ernährung, gemeinsamen Schulbesuch usw. haben. Wir könnten hier also zu dem Schluß kommen, daß die umweltbedingte Diskordanz bei zweieiigen Zwillingen größer ist als bei eineiigen Zwillingen.

Zweierlei muß zu diesem Einwand jedoch gesagt werden: Einmal ist das Ausmaß der Ähnlichkeit der Umwelten für eineiige und für zweieiige Zwillingspaare im Durchschnitt nur wenig verschieden.

Wenn zum anderen die Paarlinge eines eineiigen Zwillingspaars auf Grund ihrer Ähnlichkeit sich ähnliche Umwelten wählen und wenn die Paarlinge eines zweieiigen Zwillingspaars auf Grund ihrer Verschiedenheit unterschiedliche Neigungen, Freizeitbeschäftigungen oder Lebensweisen entwickeln, dann ist dies schon eine Folge ihrer genetischen Verschiedenheit. Wenn also die Umwelt eines eineiigen Zwillingspaars ähnlicher ist als die eines zweieiigen Paars, dann ist diese Differenz schon genetisch bedingt.

Auch die alleinige Untersuchung einer Serie eineiiger Zwillinge bietet wesentliche Aussagemöglichkeiten.

Aus dem Verhältnis von konkordanten zu diskordanten eineiigen Zwillingen läßt sich die Manifestationswahrscheinlichkeit der Erbanlage abschätzen. Je höher dabei die Konkordanzrate ist, desto größer ist die Manifestationswahrscheinlichkeit.

Auch für diese Anwendungsmöglichkeit der Zwillingsmethode wurden statistische Methoden angegeben. So von LUXENBURGER (1940) und von SCHINZ (1945). Die Frage, ob für die Abschätzung der Manifestationswahrscheinlichkeit statistische Methoden erforderlich sind, wird unterschiedlich beantwortet. VOGEL (1961) hat darauf hingewiesen, daß durch notwendige Korrekturfaktoren erhebliche und nicht kontrollierbare Zufallsschwankungen in die Zahlen hineinkommen.

Wichtig ist im Grunde die Prüfung des Unterschiedes zwischen eineiigen und zweieiigen Zwillingen und die Erkenntnis, daß die Manifestationswahrscheinlichkeit eines Merkmals nicht der Konkordanzziffer, sondern ihrer Quadratwurzel entspricht, daß Merkmale also in höherem Grade erblich sind, als man bei Betrachtung des Verhältnisses von konkordanten zu diskordanten eineiigen Zwillingen zunächst vermuten möchte (VOGEL).

Eine weitere Aussagemöglichkeit der Zwillingsmethode geht von einer genauen *Analyse der diskordanten eineiigen Zwillinge* aus. Auf diese Weise lassen sich Einblicke in die Manifestationsbedingungen der Gene gewinnen. Besonders interessante Einblicke — etwa in die Ursachen feiner Expressivitätsschwankungen — kann diese Diskordanzanalyse bei monomer vererbten Krankheiten mit vollständiger Penetranz des Genes liefern.

Die *Untersuchung getrennt aufgewachsener eineiiger Zwillinge* sei hier als Methode der Zwillingsforschung nur erwähnt. Sie spielt für eropathologische Untersuchungen wegen der Seltenheit derartiger Zwillinge praktisch keine Rolle.

Ebenfalls nur erwähnen will ich die von LUXENBURGER (1935) zuerst systematisch durchgeführte *gemeinsame Untersuchung von Zwillingen und ihren Familien*.

Sehr oft ist ein Teil der eineiigen Zwillinge einer Serie für ein bestimmtes Krankheitsbild konkordant, ein Teil diskordant. Die Frage, ob es sich dabei um Manifestationsschwankungen eines Genes oder um zwei verschiedene Krankheitseinheiten handelt, kann geklärt werden durch die Feststellung der Häufigkeit, mit der dieses Krankheitsbild bei nahen Verwandten konkordanter und diskordanter eineiiger Zwillinge vorkommt.

Abschließend sei noch auf eine Methode der Forschung an Zwillingen hingewiesen, die in der Zukunft sicher an Bedeutung gewinnen wird.

Man kann eine Serie von gesunden eineiigen Zwillingen zur Prüfung der Wirksamkeit äußerer Einflüsse heranziehen, indem man einen Zwilling einem bestimmten Einfluß aussetzt, den anderen als Kontrolle ansieht. Eine idealere Übereinstimmung zwischen Versuchsperson und Kontrollperson ist nicht denkbar. In den durch das „nil nocere“ gesetzten Grenzen eignet sich diese Methode hervorragend auch zur Prüfung therapeutischer oder prophylaktischer ärztlicher Maßnahmen.

Die Zwillingsmethode ist von ganz besonderem Wert bei der humangenetischen Untersuchung polygen bedingter Merkmale oder Krankheiten. Während bei Monomerie die Zwillingsmethode kaum mehr Informationen geben kann als die Familienforschung, sind bei Polygenie die Ergebnisse der Zwillingsforschung oft die entscheidende Grundlage unserer Kenntnis über das Erbverhalten.

Schon oben war betont worden, daß für die meisten Fragen einwandfreie Informationen eine weitgehend auslesefrei gewonnene Zwillingsserie (Erfassung z.B. über die Schulen) liefert. Die Erfassung und Untersuchung einer solchen Serie von genügender Größe ist auch ein organisatorisches, technisches und finanzielles Problem.

Bei der Durchführung einer solchen Untersuchung sollte nicht nur ein Humangenetiker oder Anthropologe für die Diagnose der Eizigkeit und vielleicht für die Untersuchung normaler Merkmale herangezogen werden. Es sollten auch möglichst viele verschiedene Fachrichtungen durch jeweils einen Mitarbeiter in der Gruppe der Untersucher vertreten sein. Nur so kann die nicht selbstverständliche Bereitschaft der Zwillinge (und evtl. ihrer Eltern) zur Mitarbeit und der erhebliche Aufwand einer solchen Untersuchung zu entsprechenden wissenschaftlichen Ergebnissen führen.

X. Koppelung (Linkage)

Für eine leicht verständliche Erklärung des Begriffes Koppelung gehen wir von zwei beliebigen nicht allelen autosomalen Genen aus, die wir $G(g)$ und $T(t)$ nennen wollen. Wir fragen nun nach den Möglichkeiten für die Chromosomen-

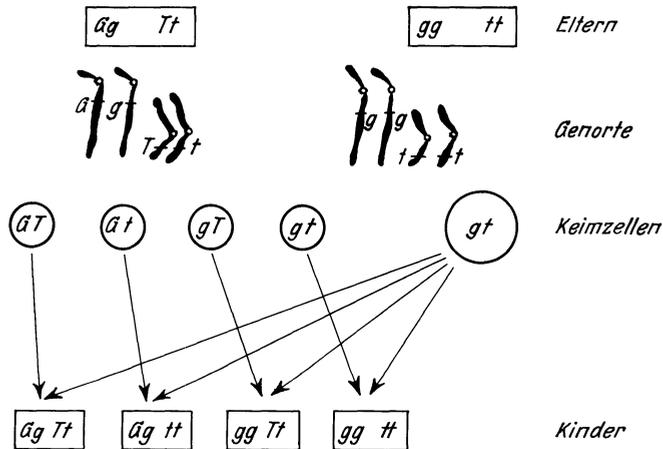


Abb. 36. Unabhängige Vererbung der auf verschiedenen, nicht homologen Chromosomen lokalisierten Gene G und T

lokalisierung dieser beiden Gene in den diploiden Zellen eines Menschen. Es gibt drei Möglichkeiten:

- Die Gene G und T liegen auf verschiedenen, nicht homologen Chromosomen (Abb. 36).
- Die Gene G und T liegen in mehr oder weniger großem Abstand auf demselben Chromosom (Abb. 37).
- Die Gene G und T liegen auf zwei homologen Chromosomen (Abb. 38).

Betrachten wir zunächst die Folgen der in a) angenommenen Lokalisation, dann wird deutlich, daß zwei Gene auf verschiedenen, nicht homologen Chromosomen unabhängig voneinander vererbt werden müssen. Sie gelangen also bei der Reduktionsteilung (vgl. Abb. 4 a) dem Zufall entsprechend, d. h. ebenso häufig zusammen wie getrennt, in eine haploide Gamete.

Bei der unter b) angenommenen Lokalisation der Gene G und T auf demselben Chromosom müssen diese beiden Gene immer gemeinsam vererbt werden.

Sind dagegen G und T — wie unter c) angenommen — auf zwei homologen Chromosomen lokalisiert, dann können sie deshalb niemals zusammen vererbt werden, weil homologe Chromosomen bei der Meiose getrennt werden und in verschiedene Gameten gelangen.

Es sei noch einmal betont: Unabhängig voneinander werden G und T nur dann vererbt, wenn sie auf zwei verschiedenen, nicht homologen Chromosomen

liegen (Möglichkeit a). Werden zwei Gene *nicht* unabhängig voneinander vererbt, so spricht man von Koppelung (Linkage). Für das weitere Verständnis ist nun die Feststellung sehr wichtig, daß diese Koppelung sich auf zwei verschiedene Arten äußern kann.

Man spricht von „coupling“, wenn die Gene auf demselben Chromosom liegen (Möglichkeit b). G und T werden dann „häufiger als bei Unabhängigkeit“ gemeinsam vererbt.

Von „repulsion“ spricht man dagegen dann, wenn G und T auf homologen Chromosomen liegen (Möglichkeit c) und die Gene „seltener als bei Unabhängigkeit“ gemeinsam vererbt werden.

Ein Teil der Schwierigkeit für das Verständnis der Koppelung beruht offensichtlich auf der sprachlichen Ähnlichkeit zwischen dem angelsächsischen „coupling“ und der eingebürgerten deutschen Übersetzung des übergeordneten Begriffes „Linkage“ mit Koppelung. Man muß also immer bedenken, daß das deutsche Wort Koppelung sowohl das „coupling“ als auch die „repulsion“ umfaßt.

Aus didaktischen Gründen wurde in der bisherigen Darstellung von einer höchst bedeutsamen Komplikation der Verhältnisse nicht gesprochen. Es handelt sich um den zwischen homologen Chromosomen stattfindenden Austausch einzelner Chromosomenabschnitte, das sog. „Crossing over“.

In Kap. II hatten wir bei Besprechung der Meiose schon die Paarung homologer Chromosomen, die sog. Chromosomenkonjugation, kennengelernt. Der Stückaustausch zwischen homologen Chromosomen während der Meiose ist der Genetik schon lange als ein recht allgemeiner und durchaus nicht seltener Vorgang bekannt. Er kommt auch beim Menschen vor. Abb. 39 gibt eine schematische Darstellung und zeigt, daß auch gleichzeitiges mehrfaches Crossing-over beobachtet wurde.

Es ist offensichtlich, daß bei einem solchen Stückaustausch zwei Gene um so häufiger voneinander getrennt oder miteinander auf einem Chromosom vereinigt werden, je weiter sie auf dem betreffenden Chromosom voneinander entfernt liegen. Dies wird besonders deutlich, wenn wir die Extremfälle betrachten.

Liegen zwei Gene auf demselben Chromosom oder auf homologen Chromosomen direkt nebeneinander, sind sie also auf benachbarten Genorten lokalisiert,

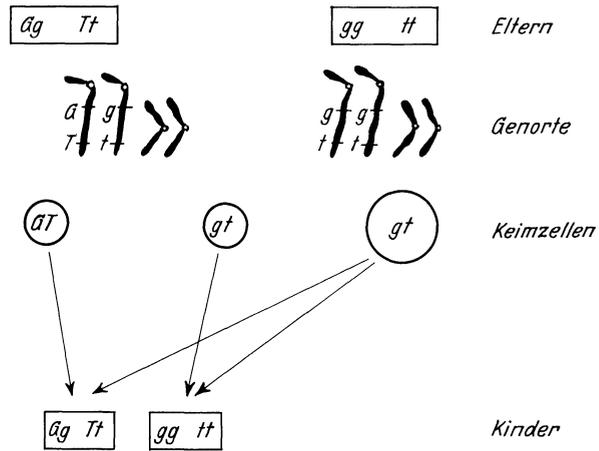


Abb. 37. Koppelung (in der Phase des coupling) der auf demselben Chromosom lokalisierten Gene G und T

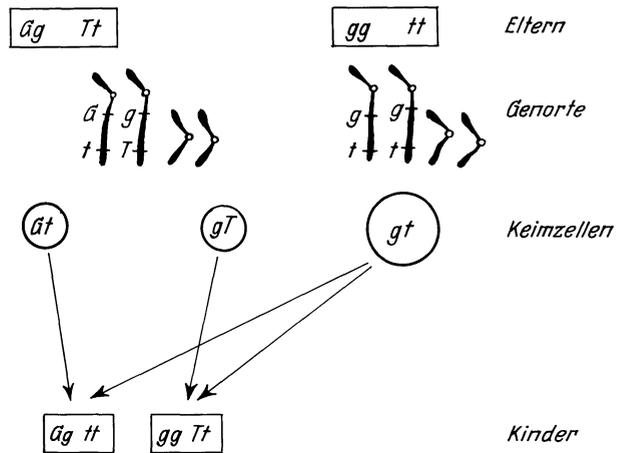


Abb. 38. Koppelung (in der Phase der repulsion) der auf homologen Chromosomen gelegenen Gene G und T

so können sie nur durch ein solches Crossing-over voneinander getrennt oder miteinander vereinigt werden, das die lineare Anordnung der Gene eben zwischen diesen Genorten unterbricht. Trennung oder Vereinigung zweier direkt benachbarter Gene wird also extrem selten sein und praktisch kaum beobachtet werden können.

Liegen nun aber die beiden Gene je an einem Ende desselben Chromosoms, so wird jedes einfache Crossing-over in diesem Chromosom die Gene trennen, liegen die Gene je an einem Ende zweier homologer Chromosomen, so wird jedes einfache Crossing-over die Gene auf einem Chromosom vereinigen.

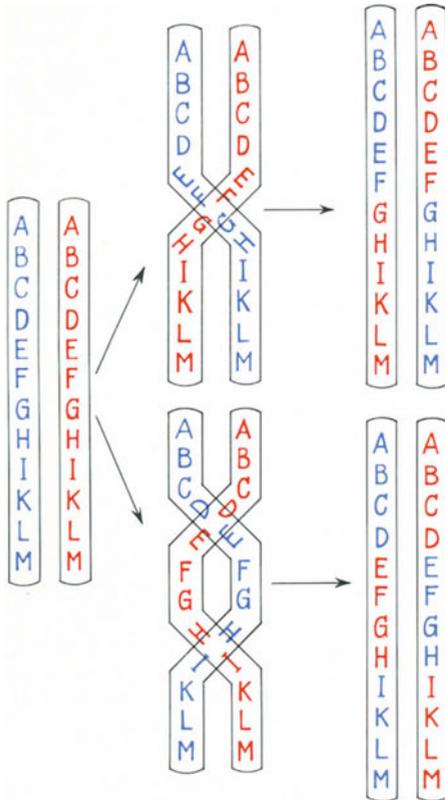


Abb. 39. Schematische Darstellung des Stückaustausches (Crossing over) zwischen homologen Chromosomen im Verlauf der Meiose

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, daß man bei *Drosophila* und teilweise auch bei der Maus in umfangreichen Kreuzungsexperimenten aus der Häufigkeit, mit der einzelne Gene getrennt bzw. vereinigt werden, auf den relativen Abstand geschlossen hat, in dem diese Gene auf dem Chromosom zueinander liegen. So war es möglich, Genkarten für die einzelnen Chromosomen anzulegen.

Was bedeutet nun aber die Komplikation durch das — auch beim Menschen relativ häufige — Crossing-over für die Koppelungsuntersuchung? Offensichtlich wird die Koppelung sowohl in der Phase des coupling als auch in der Phase der repulsion vom Crossing-over durchbrochen. Und zwar wird diese Durchbrechung der Koppelung um so häufiger sein, je weiter die Gene auseinanderliegen. Je weiter die Gene auseinanderliegen, um so mehr wird also der Eindruck einer unabhängigen Vererbung entstehen, und coupling oder repulsion werden nicht mehr nachweisbar sein. Umgekehrt wird man bei zwei auf eng benachbarten Genorten lokalisierten Genen Koppelung praktisch immer nachweisen können.

Sofern allerdings ein Austausch zwischen den beiden eng benachbarten Genen überhaupt noch nicht beobachtet wurde, kann man enge Koppelung zweier Gene nicht von *einem* Gen mit zweifacher Wirkung (im Sinne einer Pleiotropie) unterscheiden.

Wichtig ist aus dem bisher Gesagten hier die Folgerung, daß die Untersuchung auf Koppelung (coupling und repulsion) also nicht die Entscheidung zwischen zwei Alternativen verlangt, sondern daß es sich um ein quantitatives Problem handelt.

Wie kann ich nun eine Genkoppelung feststellen?

Der erste Gedanke, man müßte eine größere Personenzahl auf das gemeinsame Vorkommen zweier Gene untersuchen, erweist sich rasch als falsch.

Koppelung liegt ebenso oft in der Phase des coupling wie in der Phase der Repulsion vor. Deshalb treffen in der Bevölkerung auch die Beispiele der Abb. 37 und 38 mit gleicher Häufigkeit zu. Die in beiden Kreuzungsbeispielen zusammen vorkommenden Kinder-Genotypen sind aber von den bei Unabhängigkeit möglichen Typen (Abb. 36) nicht verschieden.

Tatsächlich ist es ein wesentliches Kriterium, daß Koppelung nur in Geschwisterschaften und nicht in der Gesamtbevölkerung zur Auslese führt: Zwei gekoppelte Gene werden bei den Kindern ihres Trägers häufiger gemeinsam auftreten als zwei voneinander unabhängige Gene.

Eine Koppelung liegt ganz offensichtlich für alle diejenigen Gene vor, die im X-Chromosom lokalisiert sind, also z. B. für alle geschlechtsgebundenen Krankheiten. Eine tabellarische Zusammenstellung von 58 Merkmalspaaren, die als gekoppelt im X-Chromosom beschrieben wurden, findet sich bei MCKUSICK (1962). Die Entdeckung der geschlechtsgebundenen Blutgruppe Xg wird die Untersuchung dieser Koppelungsgruppe erleichtern und uns dem Ziel der Aufstellung einer Genkarte auch für ein menschliches Chromosom näher bringen.

Weit schwieriger ist der Nachweis autosomaler Koppelung.

Im Gegensatz zu *Drosophila* wird die Situation beim Menschen erschwert z. B. durch die größere Chromosomenzahl, durch die Unmöglichkeit des Kreuzungsexperimentes über mehrere Generationen hin und durch die geringen Kinderzahlen, die eine statistische Analyse der auftretenden Kinder-Genotypen sehr erschweren.

In einzelnen Fällen läßt sich auch autosomale Genkoppelung aus großen Stammbäumen direkt ablesen. Ein Beispiel gibt die Abb. 40.

Meist stehen aber für Koppelungsuntersuchungen nur Kleinfamilien zur Verfügung, etwa ein Elternpaar mit seinen Kindern.

Wesentlich für die Untersuchung auf Koppelung ist die sog. Rekombinationswahrscheinlichkeit. Sie gibt an, wie häufig bei den Kindern Genotypen auftreten, die von denen der beiden Eltern verschieden sind. Die Rekombinationswahrscheinlichkeit beträgt bei Unabhängigkeit der untersuchten Gene 50% oder 0,5 (vgl. dazu Abb. 36).

Für Koppelungsuntersuchungen sind nur Familien mit mindestens zwei Kindern geeignet, Ein-Kind-Familien lassen keine Aussage zu. Es werden also in jeder Familie für sich die Genotypen der Kinder im Hinblick auf die Elterngenotypen ausgewertet. Dabei liefert jede Familie eine kleine Einzelinformation, die unabhängig von der „Koppelungsphase“ (coupling oder repulsion) ist. Diese Informationen werden dann zu einem quantitativen Gesamtergebnis zusammengefaßt.

Die teilweise recht aufwendigen und komplizierten statistischen Methoden können hier nicht im einzelnen beschrieben werden. Wir müssen uns mit einer kurzen Charakterisierung und dem Hinweis auf die angeführte Literatur begnügen.

Koppelung wurde zuerst von BATESON u. a. (1906) an der Wicke nachgewiesen. Seither gibt es über Koppelung bei Pflanzen und bei Tieren, besonders bei *Drosophila*, eine sehr umfangreiche Literatur.

Koppelungsuntersuchungen für den Menschen erschienen erst möglich, als BERNSTEIN (1931) eine Methode veröffentlichte, mit der auch aus kleinen Familien ein Resultat zu erwarten war.

Eine zweite Methode für kleines Familienmaterial stammt von WIENER (1932). Sie erwies sich jedoch gegenüber der Methode BERNSTEINs als weniger wirksam. HOGBEN (1934) und HALDANE (1946) verbesserten diese Methode.

Gegenwärtig finden folgende Verfahren Anwendung: Die von FISHER entwickelte und von FINNEY (1940—142) erweiterte und verbesserte Methode der sog. u-scores. Sie ist bei FINNEY ausführlich tabelliert und daher relativ leicht anzuwenden und eignet sich besonders gut für ein größeres Material kleiner Familien.

Ebenfalls weitgehend tabelliert ist das auf der Sequenzanalyse beruhende Verfahren von MORTON (MORTON 1955—1957, STEINBERG und MORTON 1956). Dieses Verfahren kann auch bei kleinem Familienmaterial verwendet werden. Es hat sich uns nach eigenen Erfahrungen mit einem Material von Kleinfamilien besonders in der von C. A. B. SMITH (1959) vorgeschlagenen Vereinfachung bewährt.

Weitere Methoden findet man bei C. A. B. SMITH (1956/57, 1959), HALDANE u. SMITH (1947) und bei PENROSE (1935, 1946, 1950).

Vergleicht man bei verschiedenen Autoren die tabellarische Zusammenstellung gesicherter autosomaler Koppelung, so findet man deutliche Differenzen. Diese

Differenzen spiegeln die Unsicherheit und die starke subjektive Komponente in der Bewertung gefundener Beziehungen. Man muß feststellen, daß wir uns mit Koppelungsuntersuchungen beim Menschen noch in den ersten Anfängen befinden und daß in den bisherigen Untersuchungen das Ergebnis nur selten die große Mühe gerechtfertigt hat. Dennoch ist die Fortsetzung dieser Bemühungen notwendig, da Koppelungsuntersuchungen beim Menschen einen vielfachen theoretischen wie praktischen Wert haben.

Ein Ziel der Koppelungsuntersuchungen ist die Aufstellung von Genkarten auch für den Menschen.

Dann kann man bei einem genetisch unzureichend definierten, vielleicht seltenen Merkmal durch den Nachweis der Koppelung mit einem bekannten Erbmerkmal zur Erbgangsanalyse beitragen.

Koppelungsuntersuchungen unter Einbeziehung von polygenen Merkmalen, insbesondere normalen somatischen Eigenschaften, werden mit dem Ziel durchgeführt, den komplexen Erbgang — vielleicht über die Herausarbeitung eines Hauptgenes — zu erhellen. Dieses Vorgehen ist problematisch.

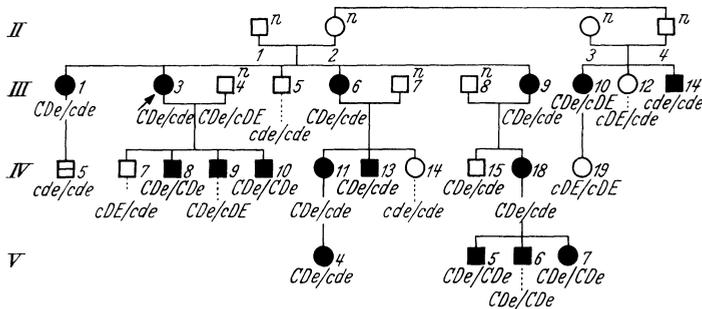


Abb. 40. Autosomale Genkoppelung zwischen dem Rh-Genort (CDE) und einem Genort für Elliptocytose. III, 14 ist offenbar das Ergebnis eines Crossing over. (Nach LAWLER und SANDLER 1954, aus VOGEL 1961)

Ohne Wert sind Koppelungsuntersuchungen mit zwei genetisch nicht eindeutig definierten Merkmalen.

Koppelungsuntersuchungen bieten die Möglichkeit, Heterogenie auch bei gleichem Erbgang der ursächlichen Gene nachzuweisen. Ein solcher Nachweis der Heterogenität gelang für die Elliptocytose: Ein Teil der untersuchten Sippen zeigt eine deutliche Koppelung an den Rh-locus (Abb. 40), während andere Sippen diese Koppelung nicht zeigen.

Schließlich kann der Nachweis der Koppelung zwischen einer Erbkrankheit und einem normalen Merkmal auch Bedeutung für die Erbprognose gewinnen. Würden wir z.B., daß die autosomal-dominante Huntingtonsche Chorea mit dem ABO-locus gekoppelt ist, dann könnten wir lange vor Ausbruch der schweren Krankheit (durchschnittliches Erkrankungsalter etwa 44 Jahre!) mit einer von der Enge der Koppelung abhängigen Zuverlässigkeit die Genträger unter den Kindern eines Choreaerkrankten durch einfache ABO-Bestimmung erkennen. Für die genetische Beratung solcher Familien wäre das von größtem Wert.

XI. Phänogenetik

1. Phänogenetik

Die Phänogenetik beschäftigt sich mit dem Zusammenhang zwischen „Gen“ und „Phän“, zwischen Erbanlage und Merkmal.

Denken wir uns eine Zygote, in die von einem Elternteil das autosomal-dominante Gen für die Huntingtonsche Chorea gelangt ist. Sehen wir von sonstigen Unterschieden ab, dann unterscheidet sich diese Zygote von einer Zygote ohne Huntington-Gen darin, daß an einer bestimmten Stelle in einem bestimmten Chromosom ein DNS-Molekül in bestimmter Weise verändert ist. Vielleicht ist nur ein Basenpaar durch ein anderes ersetzt. Aus dieser Zygote entwickelt sich nun ein Mensch, der — sagen wir — bis zu seinem 45. Lebensjahr völlig gesund erscheint. Erst in diesem Alter beginnen bei ihm allmählich die choreatischen Hyperkinesen und andere für die Krankheit charakteristische Veränderungen. Wir kennen auch

bisher keinerlei typische Befunde, etwa im Stoffwechsel, im EEG, in den Körperflüssigkeiten oder sonstwo bei solchen Genträgern. Dennoch muß zwischen dem veränderten DNS-Molekül in der Zygote und den mit dem 45. Lebensjahr auftretenden Krankheitszeichen ein kausaler Zusammenhang bestehen. Der Weg von dem mutierten Gen (DNS-Molekül) in der Zygote bis zur Krankheit im 45. Lebensjahr ist in unserem Beispiel die *Phänogenese*. Sie wird von der Phänogenetik untersucht. Bei angeborenen Erbkrankheiten läuft die Phänogenese schon während der Embryonalentwicklung ab.

In Kap. III, 3. dieses Beitrages hatten wir schon die Phänogenese erwähnt und ihren allerersten Abschnitt, nämlich den Weg von der Basensequenz in der DNS der Chromosomen bis zur Proteinsynthese in der Zelle, kennengelernt. Aus der experimentellen Genetik wie aus der Humangenetik gibt es viele gute Argumente für die Annahme, daß auch die weitere Phänogenese zumindest ganz überwiegend stofflicher Natur ist. Man muß sich — ausgehend von sog. primären Genprodukten, also etwa Proteinen in den Zellen — ein hoch kompliziertes, in der Zeit und im Körper wohlgeordnetes Netzwerk stofflicher Wirkungsketten vorstellen. Unter diesem Bild ist auch die pleiotrope Genwirkung (vgl. Kap. VII, 2.) und eine wechselnde Expressivität leicht vorzustellen. Ebenso gewinnt man für die Heterogenie unter dem Bild eines äußerst komplizierten und ineinander verschlungenen Netzes voneinander abhängiger oder sich wechselnd beeinflussender stofflicher Wirkungen ein neues Verständnis.

Die zahlreichen, dem oben skizzierten Bild zugrunde liegenden Einzelbefunde an Mikroorganismen, an Tier und Mensch können in diesem Beitrag nicht referiert werden. Für ein weiterführendes Studium sei auf die ausführliche Darstellung im Abschnitt „Phänogenetik“ des Lehrbuches von F. VOGEL und auf die Literaturangaben zu diesem Kapitel verwiesen.

Wir beschränken uns darauf, kurz einige in diesem Zusammenhang besonders interessante Forschungsgebiete zu skizzieren.

Die erblichen Varianten und Polymorphismen in den Eiweißkörpern des Serums, wie die Agammaglobulinämie, die Haptoglobine und der Gc-Faktor, sind offensichtlich der primären Genwirkung schon sehr nahe.

Bei den erblichen Hämoglobinvarianten ist die Analyse relativ am weitesten getrieben. Hier läßt sich (vgl. Tabelle 5) der Austausch einer Base im Dreiercode der DNS als Ursache für den Austausch einer Aminosäure in einem spezifischen Protein erkennen.

Viele Gene wirken auf dem Weg über Enzyme, die den intermediären Stoffwechsel kontrollieren. Die experimentelle Begründung dieses Forschungsgebietes geht auf die Nobelpreisträger BEADLE und TATUM (1941) zurück. Wir nennen als Beispiele den Mangel an Glucose-6-Phosphatdehydrogenase in den Erythrocyten, die wegen der Parallelbefunde bei *Escherichia coli* besonders interessante Galaktosämie und die Phenylketonurie.

2. Phänokopie

Der Begriff Phänokopie geht auf GOLDSCHMIDT (1935) zurück. Man versteht darunter in der Erbpathologie die durch äußere Einflüsse bedingte Ausbildung eines Krankheitsbildes, das dem Bild einer Erbkrankheit vollständig oder doch sehr weitgehend entspricht. Phänokopien im Sinne einer vollständigen oder auch nur praktisch vollständigen Kopie einer Erbkrankheit sind für den Menschen bis heute nicht bewiesen. Wenn also gelegentlich das charakteristische Bild einer Erbkrankheit ohne Nachweisbarkeit des sonst typischen Erbganges beobachtet wird, gehört die Annahme einer Phänokopie sicher zu den unwahrscheinlicheren Erklärungen.

Manche Defekte, die als (Teil-)Symptome einer Erbkrankheit, etwa eines erblichen Syndroms, auftreten, kommen auch exogen vor. Hier könnte man bei sehr großzügiger Auslegung des Begriffes von Phänokopien sprechen.

Die experimentelle Phänokopieforschung z. B. an *Drosophila*, Huhn oder Maus, hat das ursprüngliche Ziel, den Wirkungsmechanismus von Erbanlagen, also die Phänogenese, zu

erhellen, nicht erreicht. Diese Forschungen hatten aber sehr wesentliche Ergebnisse zur Frage der Entstehung von Mißbildungen. Insbesondere brachten sie Aufklärung über die engen zeitlichen Grenzen während der Embryonalentwicklung, in denen eine Noxe einen bestimmten Defekt bewirken kann.

3. Letalfaktoren

Wenn eine Mutation die Weiterentwicklung der Zygote oder der Embryonalentwicklung verhindert oder wenn sie jedenfalls vor Erreichung des Fortpflanzungsalters zum Tode führt, dann spricht man von einem Letalfaktor. Vom Letalfaktor zur normalen Entwicklung gibt es quantitative (von der Prozentzahl der Überlebenden abhängige) Übergänge, die als Subletalfaktor oder Semiletalfaktor oder Subvitalfaktor bezeichnet werden. Im Tierexperiment nennt man einzelne Träger eines Letalfaktors, die sich ausnahmsweise dennoch fortpflanzen, „Durchbrenner“.

Letalfaktoren können — wie andere Gene auch — autosomal-dominant oder recessiv oder X-chromosomal vererbt werden. Recessive X-chromosomale Letalfaktoren werden für mindestens einen Teil der männlichen Übersterblichkeit verantwortlich gemacht.

Als Beispiel eines dominanten Subletalfaktors wird die Epiloia (Pringle-Bournevillescher Symptomenkomplex) genannt.

Recessive Letalfaktoren oder Subletalfaktoren sind häufiger. Wir nennen hier die Ichthyosis congenita und das Xeroderma pigmentosum.

Manche Anomalien meist harmloser Art werden scheinbar wie eine seltene autosomal-dominante Krankheit vererbt. Stellt sich dann heraus, daß die Homozygoten ein schweres letales oder subletales Krankheitsbild aufweisen, so kann man bezüglich dieses schweren Krankheitsbildes auch von recessiver Vererbung sprechen. Als Beispiel nennen wir die Beobachtung von SNYDER u. DOAN (1944) bei der multiplen Teleangiectasie (Teleangiectasia hereditaria haemorrhagica Osler) und den Stammbaum von MOHR und WRIEDT (1919), in dem aus einer Verwandtenehe zwischen zwei Personen mit einer harmlosen Brachydaktylie ein Kind mit schwersten Skelettmißbildungen hervorging, das nach einem Jahr starb.

Die letztgenannten Beispiele demonstrieren auch die Relativität der Begriffe Dominanz und Recessivität.

Es sei hier noch angemerkt, daß Letalfaktoren, die schon auf die Zygote oder auf ein sehr frühes Embryonalstadium wirken, beim Menschen der Beobachtung entgehen müssen. Wenn nämlich z.B. die Zygote kurz nach der Befruchtung abstirbt, wird dies von der betroffenen Frau nicht bemerkt werden können. Im Tierversuch, besonders bei *Drosophila*, werden solche Letalfaktoren dagegen auf Grund der verringerten Nachkommenzahl erkennbar.

Eine umfassende Darstellung zum Thema Letalfaktoren gibt HADORN (1955). Auf dieses Buch sei — besonders für die tierexperimentellen Grundlagen — verwiesen.

4. Mißbildungen

Die Begriffe Mißbildung oder angeborene Mißbildung spielen seit einigen Jahren in der öffentlichen Diskussion eine große Rolle. Man muß nur an die gesicherten Folgen der Thalidomideinwirkung und an die befürchteten Auswirkungen der Atombombenversuche erinnern.

Dabei werden — auch in der ärztlichen Fachliteratur — nicht selten unklare oder falsche Angaben hinsichtlich der erblichen und der nichterblichen Ursachen solcher Mißbildungen gemacht.

Der Begriff Mißbildung ist nicht exakt definiert. Wer also von Mißbildungen spricht, sollte zunächst erklären, welche Defekte, Anomalien, Krankheiten usw. er unter diesem Begriff zusammenfaßt. Meistens werden wohl im wesentlichen angeborene somatische Abweichungen von der Norm gemeint sein. Manche Autoren rechnen aber z.B. auch die angeborenen Stoffwechselstörungen dazu.

Die Gesamtheit der Mißbildung (gleichgültig, wie eng oder weit man die Grenzen steckt) läßt sich hinsichtlich ihrer Ursachen in drei Gruppen einteilen:

a) Ein geringer Teil aller Mißbildungen hat ausschließlich oder fast ausschließlich erbliche Ursachen.

Hier handelt es sich um Erbkrankheiten mit monomerem Erbgang und hoher Penetranz. Als Beispiele können manche Extremitätenmißbildungen wie Syndaktylie oder Polydaktylie genannt werden. Umweltwirkungen spielen keine oder nur eine höchst geringfügige Rolle.

b) Weitaus die meisten Mißbildungen beruhen auf einem Zusammenwirken von Umweltwirkung und Erbanlage.

Dabei wissen wir über den Anteil von Erbe und Umwelt sowie über die Bedingungen und Mechanismen des Zusammenwirkens im Einzelfall noch sehr wenig. Befunde aus der experimentellen Phänokopieforschung zeigen nachdrücklich, daß auch beim Vorliegen deutlicher exogener Faktoren für deren Auswirkungen der Genotyp von Bedeutung ist. FUHRMANN (1962) hat für die angeborenen Angiokardiopathien vorbildlich genetische und peristatische Faktoren analysiert und Vorstellungen über das Zusammenwirken dieser Faktoren bei der Entstehung der Mißbildung entwickelt, die auch über dieses spezielle Beispiel hinaus als Modell gelten können.

c) Ein ebenfalls nur sehr kleiner Anteil aller Mißbildungen ist auf ausschließlich exogene Faktoren zu beziehen.

Hierzu wären z.B. Mißbildungen des Embryo durch Röntgenbestrahlung der Mutter während der Schwangerschaft, die Röteln-Embryopathie und die Thalidomidschäden zu rechnen. Strenggenommen dürften als Ursachen in dieser Gruppe nur solche Umweltfaktoren gelten, die sich bei jedem denkbaren Genotyp gleichartig auswirken. Ließe sich z.B. nachweisen, daß nur ein Teil der von der Noxe betroffenen Embryonen mit den typischen Folgen reagiert, so wäre diese Voraussetzung schon fraglich.

XII. Mutationen

Im allgemeinen werden die Erbanlagen, also die Gene, in den Chromosomen unverändert von Generation zu Generation weitergegeben. Die Erbanlagen sind jedoch nicht völlig unveränderlich. Sie werden vielmehr durch eine Reihe verschiedener Vorgänge, die man als Mutationen zusammenfaßt, gelegentlich verändert und dann in dieser veränderten Beschaffenheit durch die folgenden Generationen weitergegeben.

Solche Mutationen kommen seit Beginn des Lebens auf dieser Erde vor. Sie sind ein entscheidender Faktor in der Evolution der Organismen: Durch Mutationen wurden und werden bei allen Lebewesen ständig erbliche Verschiedenheiten „angeboten“. Aus diesem Angebot wählt (selektioniert!) die natürliche Auslese günstige Faktoren aus und vermehrt sie in den folgenden Generationen. Ungünstige Faktoren dagegen werden ausgemerzt.

Schon hier sei betont: Mutationen sind zumeist nicht an sich günstig oder ungünstig. Vielmehr entscheidet über den Wert oder Unwert, den eine bestimmte Mutation für ein bestimmtes Lebewesen hat, die Bedeutung des mutierten Genes im Gesamtgenbestand des betroffenen Individuums und besonders die Bedeutung der Mutation für die Anpassung des Individuums an seine jeweilige Umwelt.

Oft hört man die Formulierung, durch eine Mutation werde ein vorher normales Gen verändert. Das mag im Einzelfall zutreffend sein. Man muß aber bedenken, daß der Begriff „normal“ für unsere Gene nur relativ ist: Der heutige „normale“ Genbestand des Menschen ist das Ergebnis sehr vieler Mutationen (im Laufe der Evolution) und auch zahlreicher wiederholter Mutationen am gleichen Genort. Im Zusammenwirken von Mutationen und Selektion sind die menschlichen Gene sehr fein aufeinander und die „normale“ Umwelt abgestimmt.

Eine Einteilung der Mutationen nach der Art der Veränderung des genetischen Materials ergibt folgendes Bild:

a) *Gen-Mutation (Punktmutation)*. Hier handelt es sich um eine Veränderung der DNS-Matrize am Genort, etwa um den Austausch eines Basenpaares. Die „klassische“ Definition dieser Genmutation besagt auch, daß diese Veränderung cytologisch nicht nachweisbar ist.

b) *Chromosomen-Mutation (-Aberration)*. Hier liegt eine Änderung der Reihenfolge der Gene im Chromosom oder ein Austausch, ein Verlust oder ein Gewinn von Chromosomenteilen vor.

c) *Änderung in der Zahl einzelner Chromosomen*. Hierher gehören die *Mono-somie*, bei der eines von zwei homologen Chromosomen fehlt, die *Polysomie*, bei der ein oder mehr zusätzliche Chromosomen vorhanden sind, die *Nullisomie*, bei der zwei homologe Chromosomen fehlen.

d) *Genom-Mutation*. Hier liegt ein dreifacher (Triploidie) oder ein vielfacher (Polyploidie) Chromosomensatz vor.

Die vier vorstehend aufgeführten Arten der Mutation sind auch beim Menschen beobachtet. Die ganz überwiegende Zahl der bekannten menschlichen Mutationen gehört aber in die Gruppe der Gen- oder Punktmutationen. Von diesen soll deshalb auch zunächst und hauptsächlich die Rede sein.

1. Gen-Mutationen beim Menschen

Wir wollen uns vorab von der Vorstellung frei machen, daß jede aufgetretene Mutation auch erkennbar sein muß.

Tritt eine Gen-Mutation im Ovarium einer Mutter oder im Hoden eines Vaters auf, dann hat diese für die Mutter oder für den Vater ja keine Bedeutung. Vielmehr kann diese Mutation nur dann sich auswirken, wenn mit einer die Mutation tragenden Gamete eine Zygote, also die Ausgangszelle eines neuen Individuums, gebildet wird. Kommt es überhaupt zur Bildung einer solchen Zygote, dann hängt die Erkennbarkeit vom Erbgang ab.

Verhält sich das mutierte Gen autosomal-recessiv, und bleibt es im heterozygoten Zustand ohne Auswirkung (ist es z. B. nicht durch einen Heterozygotentest nachweisbar), dann wird es so lange (über so viele Generationen) unerkannt weitergegeben, bis es irgendwann zufällig in einer Zygote mit dem gleichen autosomal-recessiven Gen zusammentrifft. — Bei X-chromosomal-recessivem Erbgang der Mutation kann diese dann in der ersten Generation nach ihrer Entstehung (bei einem Sohn) erkennbar werden, wenn das mutationstragende X-Chromosom von der Mutter stammt. — Bei autosomal-dominantem Erbgang sind vom Erbgang her die Voraussetzungen für die Nachweisbarkeit der Mutation gegeben. Dennoch muß die Mutation durchaus nicht erkennbar sein. Es gibt folgende Möglichkeiten.

a) Die Mutation ist in ihren Auswirkungen so geringfügig, daß sie weder vor noch nach der Geburt feststellbar wird: Wir haben Grund zu der Annahme, daß ein wesentlicher Teil aller Mutationen derart unmerkliche Veränderungen bewirkt. Wir wissen aber nichts über das Verhältnis dieser unmerklichen zu den sichtbaren oder feststellbaren Mutationen. Angemerkt sei, daß unmerklich nicht mit wirkungslos gleichgesetzt werden kann. Es ist durchaus denkbar, daß eine beim Betroffenen nicht feststellbare Mutation doch einen Selektionsnachteil bedeutet.

b) Die Mutation ist bei der Geburt oder irgendwann danach irgendwie erkennbar. Hierher gehören die meisten Erbkrankheiten.

c) Die Mutation wirkt letal. Wir hatten schon in Kap. XI, 3. erklärt, daß manche Letalfaktoren beim Menschen unbemerkt bleiben müssen.

Betrachten wir als Beispiel die autosomal-dominante Vererbung, und nehmen wir an, eine Krankheit mit diesem Erbgang sei bei einem Kinde festgestellt, dessen Eltern beide gesund sind. Die Diagnose einer Mutation in den Keimzellen eines Elternteils darf ich auch jetzt erst nach der Ausräumung bestimmter Vorbehalte stellen: Einmal muß ich sicher sein, daß das Gen für die bei dem Kinde beobachtete Erbkrankheit immer eine vollständige Penetranz hat. Dann muß ich die Möglichkeit einer Phänokopie ausschließen. Weiter muß ich wissen, daß nicht auch Gene mit anderem, vielleicht recessivem Erbgang die gleiche Krankheit (im Sinne einer Heterogenie) bewirken können. Und schließlich bleibt noch zu prüfen, ob die standesamtlichen Eltern auch die biologischen Eltern des Kindes sind.

Liegt bei einem Kinde das typische Bild einer autosomal-recessiv vererbten Krankheit vor, so wird die Diagnose einer Mutation auch dann nicht zu sichern sein, wenn ich über mehrere Generationen zurück nur gesunde Vorfahren finde. Es könnte durchaus sein, daß das Gen in den Familien beider Eltern über mehr Generationen heterozygot weitergegeben wurde, als ich übersehen kann.

Bei X-chromosomalem Erbgang liegen die Verhältnisse etwas günstiger.

Wir halten also fest: Ein großer Teil der auftretenden Mutationen kann beim Menschen nicht festgestellt werden, weil er ohne erkennbare Auswirkungen bleibt.

Die Diagnose einer Mutation ist im Einzelfall oft sehr unsicher und vielfach unmöglich.

Oben hatten wir die Mutationen nach der Art der zugrundeliegenden Veränderung eingeteilt. Wenn wir jetzt nach den Ursachen für das Auftreten von Mutationen fragen, dann gehen wir dabei zweckmäßig aus von der Einteilung in *spontane Mutationen*, also Mutationen aus natürlicher, unvermeidbarer Ursache und *induzierte*, also künstlich erzeugte Mutationen.

Die Ursache der spontanen Mutationen ist weitgehend unklar. Ein geringer Teil läßt sich auf die natürliche unvermeidbare Strahlung etwa aus dem Gestein, aus der Luft und aus den normal im Körper vorkommenden strahlenden Elementen zurückführen. Im übrigen wird auf zufällige Ereignisse bei der thermodynamischen Bewegung der Moleküle am Genort hingewiesen. Tatsächlich wissen wir also noch sehr wenig über die Ursachen spontaner Mutationen.

Mehr läßt sich schon über die Ursachen induzierter Mutationen sagen. Hier kennen wir die Wirksamkeit ionisierender Strahlen und bestimmter Chemikalien — vor allem aus experimentellen Arbeiten an *Drosophila* und an Mikroorganismen.

Die Strahlen-genetik, ein äußerst fruchtbarer Zweig der Vererbungslehre, entstand 1927 mit der Entdeckung der mutagenen Wirkung von Röntgenstrahlen durch H. J. MULLER. Bald ergab sich, daß nicht nur bei dem Versuchstier MULLERS, der *Drosophila*, sondern auch bei allen darauf untersuchten Lebewesen durch Bestrahlung Mutationen induziert werden können. Auch zeigte sich, daß neben den Röntgenstrahlen eine Reihe anderer Strahlenarten mutagen waren. Auf die physikalischen Einzelheiten kann hier nicht eingegangen werden. Wir können uns mit der großzügigen Feststellung begnügen, daß die mutagenen Strahlen als ionisierende Strahlen zusammengefaßt werden können. Als Ausnahme von dieser Regel sei das ultraviolette Licht genannt, das — allerdings nur bei Mikroorganismen, nicht bei Tier oder Mensch — ebenfalls Mutationen induzieren kann.

Daß auch Chemikalien als Ursache induzierter Mutationen in Frage kommen, wurde erstmals 1943 nachgewiesen, als OEHLKERS in Freiburg an *Oenothera* die mutagene Wirkung des Urethans nachwies und CHARLOTTE AUERBACH in Edinburgh bei *Drosophila* die entsprechende Wirksamkeit von Senfgas demonstrierte. Aus diesen zwei Arbeiten hat sich inzwischen die Chemogenetik zu einem eigenen Zweig der Erblehre entwickelt. An Pflanzen und an Wirbellosen, neuerdings auch an Mikroorganismen, wurden die Untersuchungen durchgeführt. Chemogenetische Erfahrungen an Säugern liegen nicht vor. Die weitaus meisten Ergebnisse stammen aus Fütterungsversuchen an *Drosophila*.

Die Wirkungsweise ionisierender Strahlen und chemischer Mutagene bei der Mutationsauslösung ist noch weitgehend ungeklärt.

Eine diskutabile Vorstellung über die biologische Strahlenwirkung vermittelt das Schema in Abb. 41.

Bei den bisher bekannten chemischen Mutagenen läßt sich ein einheitliches Prinzip für die Mutationsauslösung nicht erkennen. Ein Teil der Mutagene wirkt über eine Änderung der DNS-Struktur. Dies zeigen Befunde über den Austausch von z. B. Thymin gegen 5-Bromuracil oder über die Einführung von sog. Basenanalogen in Bakteriophagen.

Eine Liste chemischer Mutagene enthält Abb. 42. Die Stoffe sind dort nach abnehmender Wirksamkeit geordnet.

Versucht man eine Zusammenfassung der bisher als mutagen erkannten Stoffe in Gruppen, so lassen sich alkylierende Agenzien (Radiomimetika, Dialkylsulfate), basische Farbstoffe, Peroxyde und Antimetaboliten unterscheiden. Ein Teil der wirksamen Stoffe läßt sich in keine dieser Gruppen einordnen.

Die mutagene Wirkung bestimmter Chemikalien ist nicht nur für *Drosophila*, sondern auch für andere Objekte der experimentellen Genetik genau so gesichert wie die entsprechende Wirkung bestimmter Strahlenarten.

Ein Beispiel (nach LÜERS und RÖHRBORN 1961) mag dem quantitativen Vergleich zwischen der mutagenen Wirkung von Strahlen und Chemikalien dienen: Man hält *Drosophila*

für 6 Std auf einer Fritte, die mit einer 0,0023%igen wäßrigen Lösung des zu untersuchenden Stoffes getränkt ist. Nimmt man einen der hochwirksamen Stoffe, etwa TEM, Lost, Leukeran oder Sarkolysin, so steigert diese Behandlung die Häufigkeit recessiv-geschlechtsgebundener Letalmutationen (diese sind besonders einfach zu erfassen) von spontan 0,1% auf etwa 17%. Durch Röntgenbestrahlung läßt sich ein Anstieg dieser Mutationen auf 17% erst bei einer Dosis von 5000—6000 r erzielen. Dieses Beispiel zeigt die relative Gefährlichkeit chemischer Mutagene.

An den Objekten der experimentellen Genetik ist die mutagene Wirkung ionisierender Strahlen und bestimmter Chemikalien vielfach nachgewiesen. Beim Menschen gibt es für die Wirkung chemischer Mutagene praktisch keine Befunde.

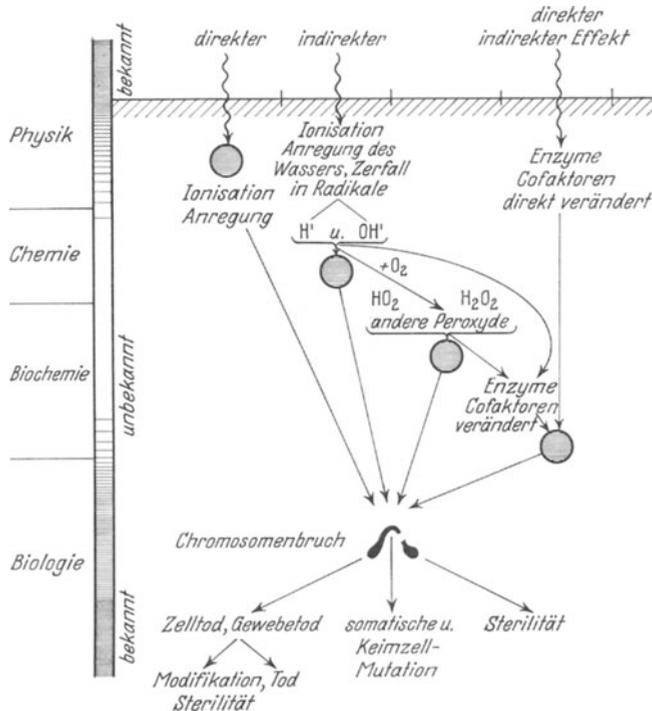


Abb. 41. Die Reaktionskette der biologischen Strahlenwirkung. Die ionisierende Strahlung dringt in das biologische Material hinein und tritt mit Molekülen und Atomen in Wechselwirkung (physikalische Sphäre). Durch diesen Effekt kann das Erfolgsorgan (in diesem Falle die Chromosomen) direkt verändert werden. Meist aber entstehen Zwischenprodukte, vornehmlich des bestrahlten dissoziierten Wassers (chemische Sphäre), wie H^\bullet - und OH^\bullet -Radikale, die Enzyme oder auch das Erfolgsorgan verändern können. Ebenso bilden sich wirksame weitere Verbindungen dieser Radikale, wie H_2O_2 , HO_2 und andere Peroxyde, die Enzyme oder das Erfolgsorgan angreifen (biochemische Sphäre). Die Veränderung der Chromosomen, sei sie direkt oder indirekt (evtl. durch Zwischenschaltung geschädigter Enzyme) geschehen, hat verschiedene biologische Wirkungen zur Folge (biologische Sphäre). Bekannt sind nur Bruchstücke der Reaktionskette. (Aus FRITZ-NIGGLI 1959)

Bezüglich der Strahlenwirkung hat man seit langem und in vielen Untersuchungen die Nachkommenschaft von Röntgenärzten oder Röntgentechnikern überprüft und mit den Nachkommen nicht exponierter Personen verglichen. Alle diese Untersuchungen waren entweder negativ oder brachten kein gesichertes Resultat.

NEEL und SCHULL (1956) haben eine Untersuchung an den Kindern solcher japanischer Frauen veröffentlicht, die 1945 den Atombombenabwürfen ausgesetzt waren und nachher schwanger wurden. Obwohl die sorgfältige Untersuchung sich auf 80000 Geburten erstreckte, konnte sie keinen Beweis für das Auftreten induzierter Mutationen in den Keimzellen der exponierten Mutter erbringen.

Nur eine Untersuchungsmethode gibt es heute, die zwar keinen schlüssigen Beweis liefert, die aber doch das Auftreten strahleninduzierter Mutationen beim

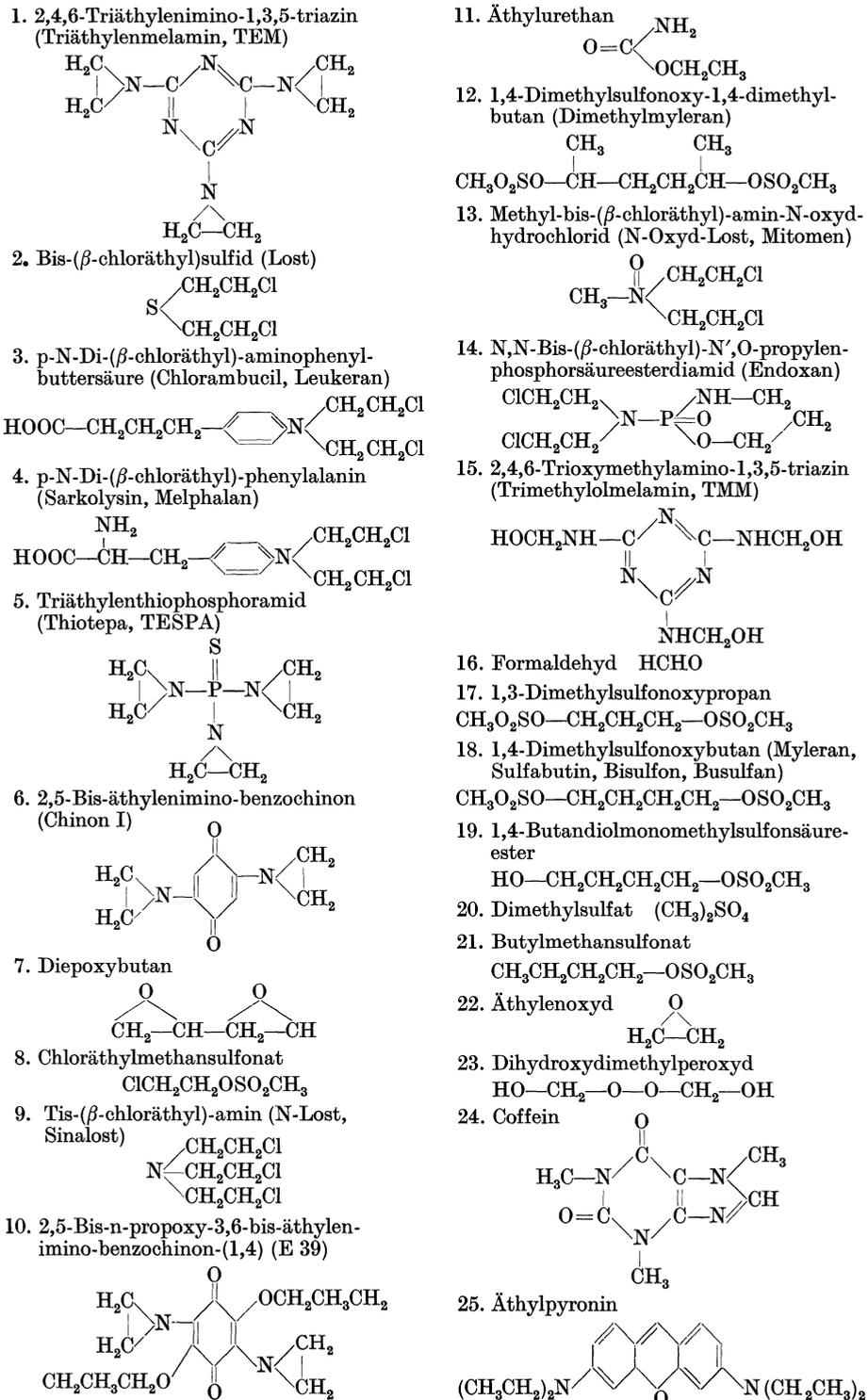


Abb. 42. Chemische Mutagene. Die Reihenfolge entspricht etwa dem Abfall der mutagenen Wirkung.
(Nach LÜERS und RÖHRBORN, aus WENDT 1961/62)

Menschen wenigstens sehr wahrscheinlich macht. Diese Methode wurde von TURPIN, LEJEUNE und RETHORE (1956) in Paris zuerst angegeben und am Krankengut der Pariser Kliniken demonstriert.

Die Autoren haben das Geschlechtsverhältnis unter den Kindern von Personen untersucht, die vor der Zeugung der Kinder eine wesentliche therapeutische Röntgenbestrahlung der Beckenregion erhielten. Sie fanden bei diesen Kindern statistisch signifikante Verschiebungen des Geschlechtsverhältnisses in der Richtung, in der die Verschiebung zu erwarten ist, wenn in den Keimzellen des bestrahlten Elternteils geschlechtsgebundene Letalfaktoren aufgetreten sind.

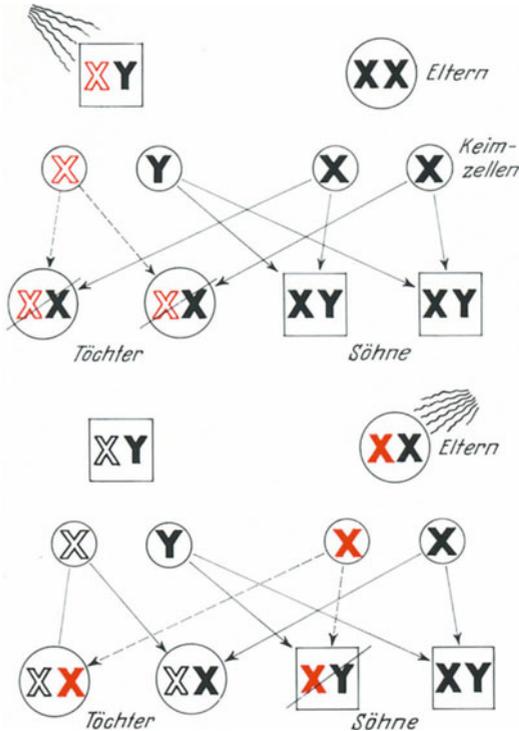


Abb. 43. Die Verschiebung des Geschlechtsverhältnisses durch X-chromosomale Letalfaktoren. Treten nach Bestrahlung des Vaters (oben) X-chromosomal-dominante Letalfaktoren auf, so werden zu wenig Töchter geboren. Treten nach Bestrahlung der Mutter (unten) X-chromosomal-rezessive Letalfaktoren auf, so werden zu wenig Söhne geboren

Anhand der Abb. 43 sei die Grundlage dieser Methode kurz erklärt.

Das eine X-Chromosom des Vaters (XY) wird nur an Töchter vererbt. Treten daher im väterlichen X-Chromosom durch die Röntgenbestrahlung dominante Letalfaktoren auf, so gehen die damit gebildeten Zygoten zugrunde und die Zahl der Mädchengeburten ist relativ zu niedrig. (Rezessive Letalfaktoren im väterlichen Chromosom wären unwirksam, weil sie in der Zygote mit einem normalen X-Chromosom von der Mutter zusammentreffen.)

Jedes der zwei X-Chromosomen der Mutter (XX) wird zu gleichen Teilen auf die Söhne und Töchter vererbt. Treten daher in einem mütterlichen X-Chromosom durch die Röntgenbestrahlung rezessive Letalfaktoren auf, so gehen die damit gebildeten männlichen Zygoten zugrunde, während die weiblichen Zygoten (mit einem normalen X-Chromosom vom Vater) nicht beeinflusst werden. Die Zahl der Knabengeburten ist also relativ niedrig. (Dominante Letalfaktoren in einem mütterlichen X-Chromosom wären nicht feststellbar, weil sie männliche und weibliche Zygoten mit gleicher Wahrscheinlichkeit beeinträchtigen.)

SCHULL und NEEL (1958) haben kurz darauf eine entsprechende Untersuchung an den Überlebenden der Atombombenabwürfe in Japan durchgeführt. Sie fanden bei den Kindern der exponierten Personen ebenfalls eine entsprechende Verschiebung der Geschlechtsverhältnisse. SCHULL und NEEL diskutieren auch ausführlich die Fehlermöglichkeiten.

Durch derartige Untersuchungen kann die mutagene Wirkung ionisierender Strahlen auch für den Menschen direkt als praktisch bewiesen gelten.

Ernsthaft bezweifeln kann man auch unabhängig von direkten Beweisen die mutagene Wirkung von bestimmten Strahlen und Chemikalien auf den Menschen deshalb nicht, weil es gewichtige Gründe für die grundsätzliche Übertragbarkeit der vorliegenden tierexperimentellen Befunde gibt: So ist der chemische Grundaufbau der Erbsubstanz bei allen Lebewesen vom Virus bis zum Menschen gleich. Das Vorhandensein von Chromosomen, ihr grundsätz-

licher Aufbau und ihr charakteristisches Verhalten bei den Zellteilungen lassen sich vom Einzeller bis zum Menschen durchgehend nachweisen. Schließlich wird die Mutabilität übereinstimmend überall dort im Bereich des Lebendigen beobachtet, wo man einen experimentellen Zugang findet.

2. Die Häufigkeit von Mutationen

Über die Häufigkeit der Spontanmutationen können wir für die Vergangenheit, für den Ablauf der Evolution, nichts sagen, schon weil wir über die Ursachen spontaner Mutationen nur unzureichend informiert sind.

Für die Gegenwart läßt sich die Spontanmutationsrate (genauer: die Rate der spontan entstandenen sichtbaren oder feststellbaren Mutationen) an geeigneten Objekten feststellen. Sie beträgt bei *Drosophila* $0,2-4,5 \times 10^{-5}$ oder ca. 1:100 000 und bei der Maus $5-11 \times 10^{-5}$ oder ca. 6,5:100 000 pro Gen/Generation.

Bei der Maus sind die Ergebnisse — obwohl in den Atomforschungszentren in Harwell und Oak Ridge mehr als 500 000 Mäuse nur zu dieser Frage gezüchtet wurden — noch höchst unsicher, weil das Zahlenmaterial noch zu klein ist.

Bei *Drosophila* ist die angegebene Größenordnung durchaus verläßlich.

In Tabelle 28 sind Zahlenangaben über die Mutationsrate menschlicher Erb-leiden zusammengestellt. Auf derartige Tabellen wird verwiesen, wenn man die Frage nach der Häufigkeit spontaner Mutationen beim Menschen stellt.

Noch vor einigen Jahren enthielten solche Tabellen auch eine Reihe von Angaben über die Mutationsrate autosomal-recessiver Erb-leiden. Diese sind heute als völlig unsicher verworfen. Auch bezüglich der autosomal-dominanten und der geschlechtsgebunden-recessiven Leiden hat eine kritischere Betrachtung den anfänglichen Optimismus verdrängt. Dennoch herrscht heute die Meinung vor, daß Zahlenwerte, wie sie in Tabelle 28 zusammengestellt sind, die spontane Mutationsrate menschlicher Gene zumindest größenordnungsmäßig wiedergeben.

Die Methoden zur Schätzung der Mutationsrate menschlicher Gene können wir hier nur kurz und in ihren wesentlichen Zügen darstellen. Auf die Diskussion der Fehlerquellen und der Schwierigkeiten müssen wir verzichten. Wir verweisen auf die ausführliche Besprechung bei F. VOGEL (1961) und auf die kritische Darstellung des Gesamtproblem es bei WENDT (1961/62).

Man unterscheidet bei der Schätzung von Mutationsraten (μ) eine direkte und eine indirekte Methode. Die Formel für die direkte Methode ist übersichtlich und ohne weiteres verständlich. Sie lautet:

$$\mu = \frac{\text{Zahl der Merkmalsträger mit gesunden Eltern}}{2 \times \text{Zahl der Gesamtbevölkerungen}}$$

Allerdings läßt diese direkte Methode sich nur bei autosomal-dominanten Erb-leiden mit vollständiger Penetranz anwenden.

Die indirekte Methode, zuerst von DANFORTH (1921) angegeben, geht in ihrer heutigen Anwendung aber auf HALDANE (1935) zurück. Sie beruht auf der Annahme bestimmter Voraussetzungen. Die wichtigsten dieser Voraussetzungen sind folgende.

a) Es besteht eine Proportionalität zwischen dem Anteil der Neumutationen an der Gesamtzahl der Fälle einer bestimmten Erbkrankheit einerseits und der an der Fortpflanzungseinschränkung meßbaren Schwere der Erbkrankheit andererseits.

b) Die Häufigkeit eines Erbleidens bleibt unter „normalen“ Bedingungen in der Zeit gleich.

Die Formel für die indirekte Methode muß — je nach Erbgang — abgewandelt werden.

Autosomal-dominant	$\mu = 1/2 (1-f) x$
Autosomal-recessiv	$\mu = (1-f) x$
Geschlechtsgebunden-dominant	$\mu = 2/3 (1-f) x$
Geschlechtsgebunden-recessiv	$\mu = 1/2 (1-f) x_1$

Tabelle 28. Schätzungen von Mutationsraten menschlicher Gene. (Nach VOGEL 1961)

Merkmal	Untersuchte Bevölkerung	Mutationsrate	Zahl der Mutanten je 1 Mill. Gameten	Autoren
<i>a) Dominante Mutationen</i>				
Chondrodysplasie	Dänemark	$1 \cdot 10^{-5}$	10	MORCH 1940 korrigiert durch SLATIS 1955
Aniridie	Nordirland	$1,3 \cdot 10^{-5}$	13	STEVENSON 1956
Dystrophia myotonica	Dänemark	$0,29 \cdot (-5) \cdot 10^{-6}$	2,9(-5)	MÖLLENBACH 1947, korrigiert durch PENROSE 1956; SHAW (unpubl.)
	Michigan (USA)	$0,26 \cdot 10^{-6}$	2,6	
	Nordirland	$8 \cdot 10^{-6}$	8	LYNAS 1957
	Schweiz	$1,6 \cdot 10^{-5}$	16	KLEIN 1958
	England	$6-7 \cdot 10^{-6}$	6-7	VOGEL 1957
	Michigan (USA)			
	Schweiz			
	Deutschland			
Neurofibromatose	Michigan (USA)	$1 \cdot 10^{-4}$	100	CROWE, NEEL u. SCHULL 1956
Polyposis intestini	Michigan (USA)	$1-3 \cdot 10^{-5}$	10-30	REED u. NEEL 1955
Marran-Syndrom	Nordirland	$4,2-5,8 \cdot 10^{-6}$	4,2-58	LYNAS 1958
Cystennieren	Dänemark	$6,5-12 \cdot 10^{-5}$	65-120	DALGAARD 1957
Acrocephalosyndaktylie	England	$3 \cdot 10^{-6}$	3	BLANK 1960
<i>b) X-chromosomal recessive Mutationen</i>				
Hämophilie	Dänemark	$3,2 \cdot 10^{-5}$	32	ANDREASSEN 1943; HALDANE 1947
	Schweiz	$2,2 \cdot 10^{-5}$	22	VOGEL 1955
	Utah (USA)	$9,5 \cdot 10^{-5}$	95	STEPHENS u. TYLER 1951
Dystrophia musculorum progressiva, frühe Beckengürtelform	Nordirland	$6,0 \cdot 10^{-5}$	60	STEVENSON 1958
	England	$4,3 \cdot 10^{-5}$	43	WALTON 1955
	Süddeutschland	$4,8 \cdot 10^{-5}$	48	BECKER u. LENZ 1955/56
	Wisconsin (USA)	$9,2 \cdot 10^{-5}$	92	MORTON u. CHUNG 1959

In diesen Formeln bedeuten:

$$f = \text{relative Fertilität der Merkmalsträger (im Vergleich zur Gesamtbevölkerung)}$$

$$x = \frac{\text{Zahl der Merkmalsträger}}{\text{Gesamtbevölkerung}}$$

$$x_1 = \frac{\text{Zahl der männlichen Merkmalsträger}}{\text{männliche Gesamtbevölkerung}}$$

Ob wir die mit solchen Methoden in den letzten Jahren gewonnenen Ergebnisse (vgl. Tabelle 28) als *spontane* Mutationsrate menschlicher Gene bezeichnen dürfen, ist zweifelhaft.

Diese Mutationen (wenn man von recessiven absieht) müssen doch während der letzten Jahrzehnte in den Keimzellen von Eltern entstanden sein. Wir werden im folgenden sehen, daß die Hauptursachen zivilisatorischer Erbschäden Röntgenstrahlen und wahrscheinlich chemische Mutagene sind. Diese aber waren doch vor 10, 20 oder auch 40 Jahren zumindest teilweise ebenfalls schon wirksam. Wenn aber ein Teil der heute festgestellten Neumutationen auf künstliche Mutagene zurückgeht, dann dürfen wir nicht von einer Spontanrate sprechen und sie im Grunde auch nicht zum Vergleichspunkt für eine künstlich erhöhte Rate nehmen.

Wir kommen jetzt zu quantitativen Angaben über induzierte Mutationen. Dabei erscheint es zweckmäßig, zunächst die Fragestellung zu präzisieren.

Die erste Frage, ob nämlich durch ionisierende Strahlen und chemische Mutagene beim Menschen überhaupt Mutationen ausgelöst werden, hatten wir — zumindest für die Strahlen — oben schon positiv beantwortet. Es ergibt sich dann eine zweite Frage:

„Wieviele Mutationen und welche Art von Mutationen werden durchschnittlich erzeugt, wenn eine bestimmte Strahlendosis oder eine bestimmte Konzentration eines Stoffes die Erbanlagen in den Keimzellen erreicht?“ Diese Frage können wir überhaupt nicht, auch nicht für *Drosophila*, beantworten. Wir müssen also weiter fragen:

„Wieviele Mutationen werden nach einer bestimmten Exposition der Gonaden an künftige Generationen weitergegeben?“ Auch diese Frage läßt sich in der gestellten Form weder für das Versuchstier noch für den Menschen beantworten. Wir müssen sie weiter einschränken. Die Frage könnte dann lauten:

„Wieviele Mutationen und welche Art von Mutationen lassen sich nach einer bestimmten Exposition der Eltern gonaden bei künftigen Generationen feststellen?“ Auf diese Frage läßt sich für die Objekte der experimentellen Genetik mit teilweise sehr exakten Angaben antworten. Für den Menschen wissen wir praktisch nichts.

Wenn wir nach der Zahl der feststellbaren Mutationen fragen, die durch eine bestimmte mutagene Einwirkung erzielt wird, dann finden wir die Antwort meist in Form der sog. Verdoppelungsdosis. Man versteht unter Verdoppelungsdosis diejenige Dosis, durch die eine Verdoppelung der Spontanrate erzielt wird.

Bei *Drosophila* läßt sich die Verdoppelungsdosis für Strahlenwirkungen genau bestimmen (Tabelle 29). Allerdings läßt sich keine generelle Verdoppelungsdosis

Tabelle 29. Verdoppelungsdosen für dominante und recessive geschlechtsgebundene Letalfaktoren, Chromosomen (Stück-)Verlust bei *D. melanogaster*

Bestrahlt wurde mit 180 keV, 6 mA, 1 mm Cu im Plexiglasphantom in 12,5 mm Plexiglastiefe. Focus-Phantomfrontabstand 24 mm. Gemessen wurde an Objektstelle mit der Victoreen-r-Ionisationskammer. Dosisleistung: 84—90 r/min. (Aus FRITZ-NIGGLI 1960)

Mutationstyp	Bestrahltes Keimzellenstadium	Bestrahlungsdosis	Verdoppelungsdosis
Dominante Letalfaktoren	Spermatogonien	500—2000 r	250—625 r
	Spermatiden (Spermatocyten)	500—2000 r	18—50 r
	Reife Spermien	500—2000 r	70—210 r
Recessive geschlechtsgebundene Letalfaktoren	Spermatogonien	1000 r	250 r
	Spermatogonien	2000 r	710 r
	Spermatocyten (Spermatiden)	1000 r	14 r
	Reife Spermien	2000 r	27 r
	Reife Spermien	1000 r	90 r
	Reife Spermien	2000 r	59 r
Chromosomen (Stück-)Verlust	Spermatogonien	1000 r	200—400 r
	Spermatocyten (Spermatiden)	1000 r	15—17 r
	Reife Spermien	1000 r	200 r

angeben. Vielmehr kann man nur sagen: Wenn ich z. B. Spermatocyten mit 1000 r bestrahle und in den folgenden Generationen auf recessiv-geschlechtsgebundene Letalfaktoren untersuche, dann beträgt die Verdoppelungsdosis 14 r. Auch die Angaben über die Bestrahlungstechnik sind für die Aussage von Bedeutung.

Für die Maus wird die Verdoppelungsdosis mit 50 r angegeben. Dieser Wert ist aber schon wegen der geringen Anzahl tatsächlich beobachteter Mutationen noch äußerst unsicher.

Auch für den Menschen werden Verdoppelungsdosen genannt. Dies geschieht, obwohl die Spontanrate, von deren Verdoppelung nun gesprochen wird, nur höchst ungenau angegeben werden kann.

Berücksichtigt man nur die Schätzungen anerkannter Genetiker, so liegen die Angaben für die Verdoppelungsdosis beim Menschen zwischen 3 r und 150 r. Solche Schätzungen kommen gewiß dem Bedürfnis nach einer Zahlenangabe entgegen. Sie sind aber völlig wertlos. Es sind reine Spekulationen, die ein Wissen vortäuschen, das wir noch nicht haben. Tatsächlich könnte die Verdoppelungsdosis für den Menschen auch in einer ganz anderen Größenordnung liegen.

Warum sind nun quantitative Angaben über die induzierten Mutationen beim Menschen so sehr schwierig? Wir können zu dieser Frage hier nur einige wichtige Gesichtspunkte herausheben.

a) Man kann zwar genau messen, welche Strahlendosis einen Menschen trifft, es ist aber nur schwer zu ermitteln, wieviel von dieser Dosis an die entscheidende Stelle, an die Gonaden, gelangt. Das muß natürlich auch für chemische Mutagene gelten, bei denen man aus der dem Menschen zugeführten Dosis kaum auf die Konzentration in den Gonaden wird schließen können.

b) Die Strahlen-genetik hat vor allem an *Drosophila* gezeigt, daß zwischen Dosis und Effekt der Röntgenstrahlen eine lineare Beziehung besteht (TIMOFÉEFF-RESSOVSKY u. ZIMMER 1947). Hinsichtlich der Anzahl der ausgelösten Mutationen ist es demnach gleich, ob eine bestimmte Dosis in einer Bestrahlung gegeben oder über längere Zeit verteilt wird. Nun liegen aber die Dosen, mit denen etwa bei *Drosophila* bestrahlt wird, ganz wesentlich über den für den Menschen denkbaren Dosen. Für den Menschen ist also die Frage von entscheidender Bedeutung, ob die lineare Beziehung auch für kleine Dosen gilt.

Man hat daher in den letzten Jahren verschiedene Objekte mit kleinen Dosen bestrahlt. Die Ergebnisse sind bisher widerspruchsvoll. Es könnte sein, daß die kleinen, für den Menschen in Betracht kommenden Dosen relativ weniger Mutationen auslösen. Ebensogut aber können es relativ mehr sein. Wir können also diese bedeutsame Frage bis heute nicht beantworten.

c) Eine weitere, nicht befriedigend beantwortete Frage betrifft die unterschiedliche Strahlensensibilität von *Drosophila* und Säuger: Ein Vergleich von *Drosophila* und Maus ist schwierig, weil man — wie wir gesehen haben — bei *Drosophila* Gruppen bestimmter Mutationsraten, z. B. die geschlechtsgebunden-recessiven, testet, während bei der Maus mit den Mutationsraten einzelner Genorte gearbeitet wird.

In diesem Zusammenhang werden häufig die Untersuchungen von ALEXANDER (1954) zitiert, der *Drosophila*-experimente ebenfalls auf die Mutationrate einzelner Genorte abstellte. Wenn man seine Ergebnisse mit den Ergebnissen bei der Maus vergleicht, dann könnte man sagen, daß die Maus fast 15mal strahlenempfindlicher ist als *Drosophila*. Eine solche Aussage ist aber durchaus nicht gesichert. Man sollte bedenken: Die Befunde an der Maus sind unsicher, das Zahlenmaterial ist noch zu klein. Auch steht keineswegs fest, ob die wenigen getesteten Gene für den gesamten Genbestand repräsentativ sind.

Die Frage, ob Säugetiere und damit der Mensch strahlenempfindlicher sind als *Drosophila*, ist tatsächlich noch nicht beantwortet. Vielleicht ist diese Frage bei dem großen systematischen Abstand überhaupt sinnlos.

d) Wir müssen an dieser Stelle auf die chemischen Mutagene zurückkommen. Hier war noch vor wenigen Jahren die Situation so, daß die Frage nach der mutagenen Wirkung eines Stoffes im Test an *Drosophila* oder an Pflanzen entschieden wurde. Stoffe, die sich dabei als harmlos erwiesen haben, lassen wir auch für den Menschen zu. Was sich als mutagen erwies, gilt auch als bedenklich für den Menschen.

Heute sind unsere Testmöglichkeiten für Chemikalien durch die Untersuchungen an Mikroorganismen, z. B. an Schimmelpilzen und Bakteriophagen, erheblich erweitert worden.

Diese neueren Untersuchungen brachten nun aber ein sehr überraschendes Resultat: Derselbe Stoff kann bei einem Versuchsobjekt mutagen sein, beim anderen nicht.

So wirken z. B. Wasserstoffperoxyd und einige organische Peroxyde zwar bei Mikroorganismen mutagen, nicht aber bei *Drosophila*. Auch bestimmte Antimetaboliten (z. B. Azaserin, 2,6-Diaminopurin, 8-Azaguanin, 5-Bromuracil) wirken deutlich mutagen bei Mikroorganismen, teilweise auch bei Blütenpflanzen, aber nicht bei *Drosophila*. Schließlich zeigen die neuen Untersuchungen, daß derselbe Stoff nicht nur über den erheblichen systematischen

Abstand zwischen Mikroorganismen, Pflanzen und Insekten unterschiedlich oder entgegengesetzt wirken kann, sondern daß auch bei nahe verwandten Arten Differenzen zu beobachten sind. Diese Befunde sind beunruhigend. Wir müssen doch jetzt damit rechnen, daß alle bisherigen Ergebnisse über die Mutagenität chemischer Stoffe nicht unbedingt auf den Menschen übertragen werden können. Stoffe, die wir bisher meiden, könnten völlig harmlos sein und andere Stoffe, die wir im Vertrauen auf die etwa an *Drosophila* erwiesene Harmlosigkeit uns täglich einverleiben, könnten für den Menschen mutagen sein.

e) Wir sprechen immer von der Mutationsrate menschlicher Gene und betrachten dabei Mann und Frau gemeinsam. Theoretisch können wir mit Recht annehmen, daß bei gleicher Exposition am Genort die gleiche Mutation in beiden Geschlechtern gleich häufig auftritt.

Wie sieht es aber praktisch aus?

Lassen wir das Problem der Gonadendosisbestimmung beiseite. Dann bleibt zu fragen, ob die gleiche Gonadendosis bei Mann und Frau für künftige Generationen die gleichen Folgen hat. Zur Beurteilung dieser Fragen wollen wir das Schema in Abb. 44 heranziehen.

Bei der Frau liegt die Vermehrungsphase der Oogonien in der Zeit des embryonalen Lebens. Das Ovar des weiblichen Neugeborenen enthält schon alle Oogonien nebeneinander. Sie wachsen im postembryonalen Leben nur noch heran und werden auch durch die Reifeteilung nicht mehr vermehrt. Eine Mutation, die nach der Geburt entsteht, kann also nur dann weitergegeben werden, wenn von den ca. 400000 Eizellen in beiden Ovarien gerade die mutierte befruchtet wird.

Bedenkt man, daß im Leben einer Frau mit etwa 400 Follikelsprüngen nur ca. 1^o/₁₀₀ aller Eizellen überhaupt zum reifen Ei heranwachsen, dann kann man eine Vorstellung von der Wahrscheinlichkeit für die Weitergabe einer bestimmten Mutation gewinnen.

Trifft die Mutation allerdings während der Embryonalentwicklung eine Oogonie, die sich noch vielleicht mehrfach teilt, so könnte sie in mehreren Eizellen des reifen Ovars vorhanden sein.

Anders ist die Situation beim Manne: Hier reicht die Vermehrung der Spermiogonien bis zur Pubertät. Es können also nicht nur Mutationen während der Embryonalzeit, sondern auch solche in der Jugend durch Zellteilungen vermehrt werden.

Ferner muß man bedenken, daß beim Manne während der gesamten geschlechtsreifen Zeit ständig Spermien neu produziert werden: Die Spermiogonien an der Wand der Samenkanälchen teilen sich bivalent. Eine bleibt hier bis zur nächsten Teilung liegen, die andere rückt unter weiteren Teilungen zur Lichtung vor. Dabei werden aus einer Spermiogonie 16 Spermien, von denen 50% eine eventuelle Mutation aus der Spermiogonie aufweisen. Und im Rhythmus der Spermiogenese wird sich dieser Vorgang ständig wiederholen.

Die Aussichten einer bestimmten in einer Gonade entstandenen Mutation, an künftige Generationen weitergegeben zu werden, hängen also durchaus nicht nur vom Lebensalter oder von der Zahl künftiger Kinder der betroffenen Person ab. Es ist vielmehr auch von Bedeutung, in welchem Geschlecht und in welchem Zelltyp die Mutation stattfand.

Wir müssen demnach bezweifeln, daß die gleiche Gonadendosis bei Mann und Frau zu gleichen Konsequenzen für die Nachkommenschaft führt.

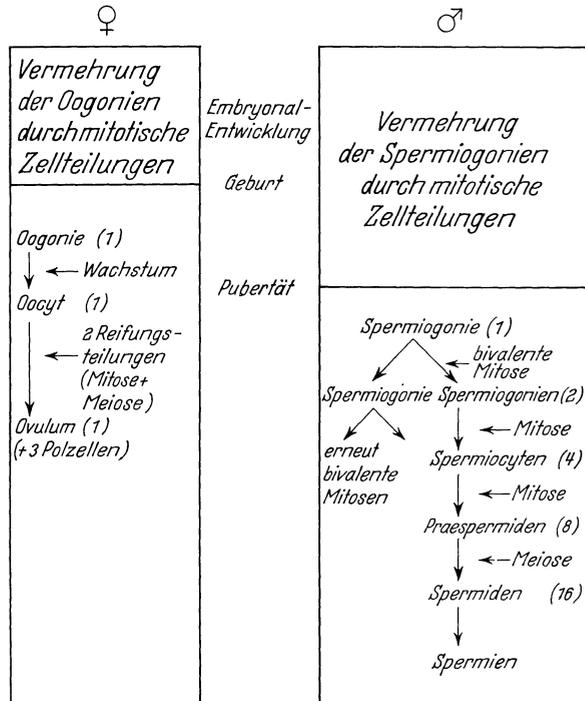


Abb. 44. Schematischer Vergleich der Keimzellenentwicklung bei Mann und Frau

In diesem Zusammenhang sind statistische Untersuchungen über den Einfluß des väterlichen oder mütterlichen Alters auf das Auftreten der feststellbaren Neumutationen von besonderem Interesse. Wir können auf diese sehr interessanten Untersuchungen, die auch für den Mechanismus der Mutationsentstehung von Bedeutung sind, hier nicht näher eingehen. Die Befunde ergeben bis heute auch noch kein einheitliches Bild. Auf VOGEL (1956, 1958, 1960, 1961), LENZ (1959, 1961) und PENROSE (1955, 1957) sei für das weitere Eindringen in diese Frage und auch für das Problem der Mechanismen der Mutationsentstehung beim Menschen verwiesen.

Damit wollen wir die Betrachtung der Schwierigkeiten für quantitative Angaben über induzierte Mutationen beim Menschen abschließen.

Wer die vorliegenden Befunde und Berechnungen kritisch prüft, der muß zu der Feststellung kommen, daß wir über die quantitativen Beziehungen zwischen einer bestimmten Strahlenexposition oder einer bestimmten Belastung mit chemischen Mutagenen einerseits und den Mutationen, die in künftigen Generationen auftreten werden andererseits, noch weitgehend auf Vermutungen und Befürchtungen angewiesen sind.

An dieser Stelle schließen wir zweckmäßig eine Erörterung der auch öffentlich viel diskutierten Gefahren an, die aus der wahrscheinlich steigenden Belastung der heutigen Menschheit mit physikalischen und chemischen Mutagenen erwachsen können

3. Gefahren für die Erbgesundheit künftiger Generationen

Von den hier zu diskutierenden Gefahren für die *Erbgesundheit* künftiger Generationen werden andere Auswirkungen physikalischer und chemischer Mutagene nicht immer genügend deutlich abgetrennt. Das Schema in Abb. 45 mag diesbezüglich von Nutzen sein.

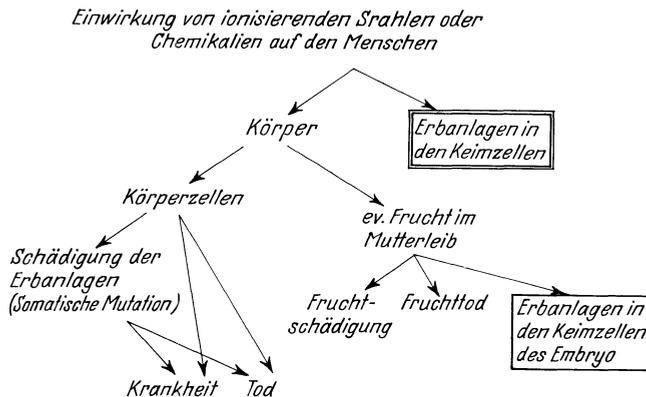


Abb. 45. Schematische Darstellung der Wirkung mutagener Strahlen und Chemikalien auf den Menschen

Wir sprechen hier also nur über die Folgen von Mutationen in den menschlichen Keimzellen oder in deren Vorstufen.

Wir sprechen nicht von den Wirkungen auf den gesamten Körper, nicht vom Strahlensyndrom oder Strahlentod, nicht von der Krebsentstehung etwa durch „somatische“ Mutationen und auch nicht von den Mißbildungen des im Mutterleib geschädigten Embryo. Vielmehr befassen wir uns ausschließlich mit denjenigen Einwirkungen, denen die Gene in den Chromosomen der Keimzellen ausgesetzt sind.

Eine solche Abgrenzung unseres Themas führt zu einigen praktisch bedeutsamen Konsequenzen, die wir uns vorab klarmachen müssen:

a) Eine derartige Erbschädigung kann nur zustande kommen, wenn das schädigende Agens die Erbanlagen in den Keimzellen erreicht.

b) Die in den Erbanlagen gesetzte Veränderung oder Schädigung kann nur dann sich auswirken, wenn mit der geschädigten Keimzelle eine Zygote als Ausgangszelle eines neuen menschlichen Lebens gebildet wird.

c) Von praktischer Bedeutung können also nur die Einwirkungen auf solche Menschen sein, die noch Kinder haben werden. Für ältere Menschen ist eine derartige Schädigung völlig belanglos.

Wenn wir uns nun von den möglichen Erbschäden und deren Folgen für künftige Generationen eine Vorstellung bilden wollen, dann müssen wir dazu von irgendeiner Schätzung über die heutige Erhöhung der Mutationsrate ausgehen.

Nehmen wir zu diesem Zweck an, die Mutationsrate menschlicher Gene sei unter der derzeitigen zivilisatorischen Belastung gegenüber der „normalen“ Spontanrate um die Hälfte erhöht, dann liegt eine solche Schätzung eher unter als über dem tatsächlichen Wert.

Die Frage nach den Folgen einer Erhöhung der Mutationsrate um 50% beantwortet anschaulich ein Vergleich der Tabellen 30 und 31.

In Tabelle 30 wird an einem schematischen Bevölkerungsmodell, das von CURT STERN (1955) für die Demonstration des Gleichgewichtes zwischen Mutation und Selektion angegeben wurde, gewissermaßen der normale Zustand vor der Erhöhung der Mutationsrate demonstriert: In einer Bevölkerung von einer Million Menschen tritt mit der Häufigkeit von 1:100000 die Mutation des normalen Genes *a* zum pathologischen dominanten Gen *A* auf. Das Gen *A* hat eine vollständige Penetranz. Jeder Träger des Genes *A* leidet daher an der *A*-Krankheit. Es wird weiter angenommen, daß bei den *A*-Kranken auf Grund der Schwere der Krankheit die Fruchtbarkeit durchschnittlich auf die Hälfte der Fruchtbarkeit der Normalbevölkerung reduziert ist. Aus Tabelle 30 ist nun leicht zu ersehen, daß bei gleichbleibender Mutationsrate und bei gleichbleibendem Selektionsnachteil der Kranken in wenigen Generationen ein Gleichgewicht zwischen Mutation und Selektion eintritt: Auf 1 Mill. Menschen kommen pro Generation 40 *A*-Kranke.

In Tabelle 31 ist die Mutationsrate um 1/2 auf 1,5:100000 erhöht. Die Folge ist ein Ansteigen der Krankheitsziffern auf 60 *A*-Kranke pro Generation.

Eine zutreffende Vorstellung von der Gefährlichkeit der heutigen Situation gewinnen wir jedoch erst dann, wenn wir zusätzlich berücksichtigen, daß moderne Therapie und Sozialfürsorge auch die natürliche Auslese wesentlich einschränken (WENDT 1957). Einschränkung der Auslese bedeutet Verbesserung der Fortpflanzungschancen der Kranken. Viele Erbkrankte können heute geheilt oder weitgehend von den Erscheinungen ihrer Krankheit befreit werden. Die Annahme, daß die durchschnittliche Fortpflanzungsrate der *A*-Kranken heute von 0,5 auf 0,9 gestiegen sei, ist also durchaus plausibel. Tabelle 32 zeigt, wie unter einer solchen zusätzlichen Annahme nun die Zahl der *A*-Kranken auf schließlich 300 Kranke je Generation ansteigt.

Unser Beispiel betrifft eine autosomal-dominant vererbte Krankheit. Bei diesem Erbgang liegen die Verhältnisse besonders übersichtlich. Auch für X-chromosomale Erbgänge läßt sich ein solches Modell relativ leicht aufstellen. In beiden Fällen kommt es verhältnismäßig rasch zur Ausbildung eines genetischen Gleichgewichtes.

Komplizierter liegen die Verhältnisse bei autosomal-recessivem Erbgang. In diesem Falle kann die Selektion ja nur gegen homozygote Gene wirken. Die Mehrzahl aller Gene (nach dem Hardy-Weinbergschen Gesetz $2pq$ gegenüber q^2) ist in der Bevölkerung aber heterozygot vorhanden. So wird es verständlich, daß bei Mutationen mit autosomal-recessivem Erbgang ein Gleichgewicht zwischen Mutation und Selektion sich erst nach außerordentlich langer Zeit herstellt (HALDANE 1939). Man kann annehmen, daß schon die Auflösung der Isolate in den letzten 50 oder 100 Jahren und der damit verbundene Rückgang von Ehen zwischen Blutsverwandten die Selektion gegen autosomal-recessive Gene wesentlich eingeschränkt hat.

Auch wenn wir die Verhältnisse bezüglich der autosomal-recessiven Gene nicht recht übersehen können, so müssen wir doch insgesamt ernsthaft befürchten, daß die Folgen der derzeitigen Belastung mit Mutagenen und der verminderten Selektion Gesundheit und Leistungsfähigkeit künftiger Generationen beeinträchtigen werden. Neuere Bestrahlungsexperimente von SPALDING u. Mitarb. (z. B. 1963, 1964) an der Maus demonstrieren besonders eindringlich die Folgen einer erhöhten Mutationsrate.

Die Meinungen über dieses Problem und über die notwendigen Konsequenzen gehen auseinander.

Nach der persönlichen Auffassung des Verfassers wäre es verantwortungslos, wenn man vor den zumindest hoch wahrscheinlichen Gefahren die Augen verschließen wollte. Deshalb sei dieser Abschnitt auch mit einer Aufzählung von

Tabelle 30. Die Wirkung von Mutation und Selektion. (Nach STERN 1955)

Generation	Normale Allele a	Neumutierte Allele A	Übriggebliebene Allele A aus früheren Generationen	Gesamtzahl der A-Allele
0	2 Mill.	—	—	—
1	2 Mill. ¹	20	—	20
2	2 Mill.	20	10	30
3	2 Mill.	20	10 + 5	35
4	2 Mill.	20	10 + 5 + 2,5	37,5
5	2 Mill.	20	10 + 5 + 2,5 + 1,25	38,75
6	2 Mill.	b	$b \cdot q + b \cdot q^2 + b \cdot q^3 + b \cdot q^4 + b \cdot q^5$	39,375

$$= \frac{b}{1-q} = \frac{20}{1-0,5} = 40$$

Bevölkerungsgröße: 1 Mill.

Mutationsrate: 1:100000.

Fortpflanzungsrate der Träger des Genes A = q = 0,5

¹ Genau: 2 Mill. a-Allele minus Zahl der A-Allele in jeder Generation.

Tabelle 31. Die Wirkung von Mutation und Selektion bei erhöhter Mutationsrate (Nach WENDT 1961/62)

Generation	Normale Allele a	Neumutierte Allele A	Übriggebliebene Allele A aus früheren Generationen	Gesamtzahl der A-Allele
0	2 Mill.	—	—	—
1	2 Mill.	30	—	30
2	2 Mill.	30	15	45
3	2 Mill.	30	15 + 7,5	52,5
4	2 Mill.	30	15 + 7,5 + 3,75	56,25
5	2 Mill.	30	15 + 7,5 + 3,75 + 1,875	58,125

$$= \frac{b}{1-q} = \frac{30}{1-0,5} = 60$$

Bevölkerungsgröße: 1 Mill.

Mutationsrate: 1,5:100000

Fortpflanzungsrate der Träger des Genes A = q = 0,5

Tabelle 32. Die Wirkung von Mutation und Selektion bei erhöhter Mutationsrate und verminderter Selektion. (Nach WENDT 1961/62)

Generation	Normale Allele a	Neumutierte Allele A	Übriggebliebene Allele A aus früheren Generationen	Gesamtzahl der A-Allele
0	2 Mill.	—	—	—
1	2 Mill.	30	—	30
2	2 Mill.	30	27	57
3	2 Mill.	30	27 + 24,3	81,3
4	2 Mill.	30	27 + 24,3 + 21,87	103,17
5	2 Mill.	30	27 + 24,3 + 21,87 + 19,683	122,853

$$= \frac{b}{1-q} = \frac{30}{1-1,9} = 300$$

Bevölkerungsgröße: 1 Mill.

Mutationsrate: 1,5:100000.

Fortpflanzungsrate der Träger des Genes A = q = 0,9.

Maßnahmen abgeschlossen, die der Verfasser für notwendig und wirksam hält. Wirksam sicher nicht im Sinne einer Verbesserung der Erbgesundheit künftiger Generationen, sondern im Sinne einer Verhinderung oder wenigstens Verzögerung einer weiteren Verschlechterung der Erbanlagen.

a) Das Hauptgewicht unserer Anstrengungen sollte bei der Vermeidung künstlicher Mutationen liegen. Folgende Gesichtspunkte erscheinen dabei besonders wichtig.

Bei der medizinischen Anwendung von Röntgenstrahlen und radioaktiven Isotopen muß strenger als bisher jede Strahlenbelastung der Keimzellen noch fortpflanzungsfähiger Menschen, die nicht im Interesse der Gesundheit unumgänglich ist, vermieden werden.

In die Strahlenschutzverordnung muß als wesentlicher Punkt die Bestimmung eingebaut werden, daß an allen Arbeitsplätzen, an denen die Strahlenbelastung über dem Bevölkerungsdurchschnitt liegt, nach Möglichkeit nur Menschen beschäftigt werden, die voraussichtlich keine Kinder mehr haben werden.

Bei der Bewertung von Schutzeinrichtungen an Strahlenquellen sollte es keine „erlaubte Dosis“ mehr geben.

Ein „Strahlenpaß“, der schon mehrfach gefordert wurde, sollte gesetzlich für alle Menschen bis zum Ende der Fortpflanzungsperiode vorgeschrieben sein.

Die Frühehe und besonders die Möglichkeit, in jungen Jahren Kinder zu haben, sollte durch geeignete steuerliche und sonstige Maßnahmen gefördert werden, denn jüngere Menschen haben weniger Mutationen in den Keimzellen als ältere.

Die Versuche mit Atom- und Wasserstoffbomben sollten nicht wieder aufgenommen werden.

Untersuchungen über die Mutagenität chemischer Stoffe sollten trotz der hohen Kosten und des großen Aufwandes an Säugern durchgeführt werden. So könnten die Grundlagen für eine Vermeidung chemischer Mutagene verbessert werden.

b) Unser Bemühen darf aber nicht bei der Verminderung der Zahl künstlich induzierter Mutationen stehen bleiben. Wir müssen auch den zweiten wirksamen Faktor, die Wiederherstellung der natürlichen Selektion, im Auge haben. Dabei handelt es sich zunächst um eine ärztliche Aufgabe. Der Arzt sollte jeden Patienten, den er von den Erscheinungen einer Erbkrankheit befreit oder dem er das Leben wenigstens erleichtert, darüber belehren, daß durch seine Heilung oder Besserung die krankhafte Erbanlage nicht verbessert wird. Er sollte dem Patienten erklären, wie groß in seinem speziellen Fall die Gefahr kranker Kinder und Enkel ist, und er sollte dem Patienten auch empfehlen, auf Kinder zu verzichten, wenn die Gefahr ernstlich kranker Nachkommen nicht sehr gering ist.

Erforderlich ist es jedoch auch, daß der Staat durch die gesetzliche Regelung der freiwilligen Sterilisierung aus genetischer Indikation dem Erbkranken die Befolgung des ärztlichen Rates zum Verzicht auf Nachkommenschaft erleichtert.

4. Andere Arten von Mutationen

a) Chromosomen-Mutationen (-Aberrationen)

In Kap. II, 6. dieses Beitrages hatten wir die verschiedenen Chromosomen-Mutationen oder Chromosomen-Aberrationen bereits benannt und beschrieben. Deletion, Defizienz, Duplikation und Translokation gehen auf Chromosomenbrüche zurück. Aus der experimentellen Genetik weiß man, daß diese Brüche und ihre Folgen — genau wie die Gen-Mutationen — sowohl durch ionisierende Strahlen als auch durch chemische Mutagene verursacht werden können und daß Dosisabhängigkeit besteht.

So lag schon seit längerem die Vermutung nahe, daß auch in menschlichen Keimzellen spontan und induziert solche Chromosomen-Mutationen vorkommen. Aus den tierexperimentellen Befunden ließ sich weiter ableiten, daß Chromosomenbrüche hauptsächlich in reifen Keimzellen, und zwar wahrscheinlich häufiger in den Spermien als in den Eizellen, auftreten. Man kann annehmen, daß ein großer Teil solcher Chromosomen-Mutationen eine letale Wirkung hat. Mit den methodischen Fortschritten bei der Untersuchung menschlicher Chromosomen wurden aber auch Fälle von Chromosomen-Aberrationen beim Menschen entdeckt.

Als Beispiel haben wir (in Kap. II, 6.) die Translokation eines dritten Chromosoms 21 auf das Chromosom 15 und die Vererbung dieser Mutation besprochen. Es werden laufend weitere Chromosomen-Mutationen beim Menschen gefunden. Die Besprechung der Chromosomenbefunde und der klinischen Symptome führt in diesem Rahmen zu weit. Es sei auf NACHTSHEIM (1959, 1960, 1962) und LÜERS (1961) verwiesen. Die jüngste Zusammenstellung von Krankheitsbildern, bei denen Chromosomenuntersuchungen durchgeführt wurden, bringen KOSENOW und PFEIFFER (1962).

b) Änderung in der Anzahl einzelner Chromosomen

Diese Gruppe von Mutationen, also Polysomie, Monosomie oder Nullisomie, wird in der Literatur vielfach mit den im vorhergehenden Abschnitt besprochenen Veränderungen zusammengestellt und unter der Bezeichnung Chromosomen-Aberrationen zusammengefaßt. Vom vergleichend-genetischen Standpunkt aus wäre eine Trennung der beiden Mutationsarten allerdings vorzuziehen.

Über die Ursachen der Änderung in der Anzahl einzelner Chromosomen sind fundierte Aussagen heute noch nicht möglich. Der Mechanismus solcher Mutationen, die Nondisjunktion, ist geklärt. Wir haben ihn in Kap. II, 6. besprochen und auch Beispiele für den Menschen genannt. Bezüglich weiterer Einzelheiten muß auch hier auf die rasch anwachsende Literatur verwiesen werden.

c) Genom-Mutationen

Von Polyploidie spricht man, wenn der haploide Chromosomensatz (n) in den somatischen Zellen nicht — wie normal — zweifach ($2n$), sondern mehrfach vorhanden ist.

Polyploidie spielt in der Pflanzengenetik eine große Rolle. Viele unserer Kulturpflanzen sind Polyploide. Bei niederen Tieren kommt Polyploidie ebenfalls vor. Beim Säuger wurde sie nicht beobachtet — wenn man von pränatal abgestorbenen triploiden Mäuseembryonen absieht.

Böök u. Mitarb. haben in mehreren Veröffentlichungen (1960—1962) übereinen heute schon einige Jahre alten retardierten Knaben mit kongenitalem Hirnschaden, Mikrogathie, Lipomatose im Bereich der Extremitäten und Syndaktylie berichtet, bei dem ein $3n/2n$ -Mosaikzustand der Chromosomen vorliegt. Zellkulturen aus dem Knochenmark und aus Leukocyten des peripheren Blutes zeigten einen diploiden Chromosomensatz, wiederholte Kulturen aus der Haut und aus der Fascia lata dagegen einen hohen Prozentsatz triploider Zellen mit den Geschlechtschromosomen XXY. Dies scheint bisher die einzige Beobachtung einer lebensfähigen Polyploidie beim Säuger und beim Menschen zu sein.

An Abortmaterial wurde auch beim Menschen Triploidie gefunden, so von DELHANTY u. a. (1961), von PENROSE u. DELHANTY (1961) und von CARR (1963). Nach CARR, der in einem Fall auch Tetraploidie fand, sind chromosomale Abnormitäten (nicht nur Polyploidie) eine wesentliche Ursache des frühen Absterbens menschlicher Embryonen.

XIII. Populationsgenetik

Die meisten der in den bisherigen Kapiteln dieses Beitrages behandelten Probleme beschäftigen sich mit genetischen Fragen, die einzelne Individuen oder einzelne Familien betreffen. Man könnte von Familiengenetik sprechen. Demgegenüber stellt die Populationsgenetik eine Anwendung der an einzelnen Familien erkannten Gesetzmäßigkeiten und der genetischen Grundtatsachen auf ganze Populationen dar. Die Populationsgenetik sucht eine Antwort auf die Fragen nach der genetischen Zusammensetzung der Bevölkerung, nach den Ursachen und Bedingungen und nach den Gesetzmäßigkeiten, unter denen sich der Genbestand einer Bevölkerung verändert. Natürlich bemüht sie sich auch um Voraussagen über die weitere Entwicklung der Bevölkerung.

Die Populationsgenetik beantwortet derartige Fragen mit Hilfe von statistischen Modellen. Eine wesentliche Grundlage der Populationsgenetik ist das Hardy-Weinbergsche Gesetz (vgl. Kap. VI).

Auf eine Darstellung der formalen mathematischen Beziehungen, die den populationsgenetischen Modellen zugrunde liegen, muß in diesem Rahmen ver-

zichtet werden. Die im Literaturverzeichnis genannten Arbeiten weisen den Weg zu einem näheren Studium.

Eine typische populationsgenetische Betrachtung haben wir im Kapitel über die Mutationen (XII, 3.) angestellt, als wir die Folgen einer teilweisen Selektion gegen die Träger einer autosomal-dominanten Krankheit und die Folgen eines Anstiegs der Mutationsrate für diese Krankheit besprachen. In grundsätzlich ähnlicher Weise lassen sich auch z.B. die Folgen einer vollständigen oder teilweisen Selektion gegen Krankheiten mit anderen Erbgängen darstellen.

Von germinaler Selektion spricht man, wenn die Auslesewirkung nicht auf die Zygote oder ein späteres Stadium, sondern auf die Gameten wirkt. Für den Menschen gibt es nur ein sicheres Beispiel. Die Tatsache, daß statistisch sicher mehr männliche als weibliche Früchte entstehen (und auch mehr Jungen geboren werden), wird auf eine germinale Selektion zugunsten der Y-tragenden Spermien zurückgeführt.

Schwieriger, komplizierter und schwer übersehbar werden die populationsgenetischen Modelle dann, wenn die Selektion zwar zugunsten der Heterozygoten, zugleich aber gegen die Homozygoten wirkt (Heterosis) oder wenn die Selektion nicht einen bestimmten Genotyp, sondern bestimmte Eltern-Kind-Kombinationen betrifft.

Das bekannteste Beispiel für den erstgenannten Fall ist die Sichelzell-Anämie, bei der die homozygoten „Sichler“ an einer schweren hämolytischen Anämie leiden, die Heterozygoten aber deshalb einen Selektionsvorteil aufweisen, weil sie weniger empfindlich gegenüber dem Plasmodium falciparum, dem Erreger der Malaria tropica, sind. Dieser Umstand erklärt die Verbreitung der Krankheit im tropischen bzw. subtropischen Gebiet. Beispiele für den zweiten Fall liefert die Mutter-Kind-Unverträglichkeit z.B. im Rh- oder AB0-System.

In den letzten Jahren mehren sich Beweise für eine statistische Beziehung zwischen den Blutgruppen und bestimmten Krankheiten. Man kann nach den vorliegenden Befunden nicht mehr bezweifeln, daß die Gene für das AB0-System eine pleiotrope Wirkung haben: Sie determinieren nicht nur die Blutgruppe ihrer Träger, sondern führen auch dazu, daß bei den Trägern bestimmter Blutgruppengene bestimmte Krankheiten häufiger bzw. seltener auftreten als in der Durchschnittsbevölkerung. Den Zugang zu den Befunden im einzelnen und zu den Methoden (z.B. WOOLF 1955) muß auch hier das Literaturverzeichnis eröffnen.

Ein hochinteressantes populationsgenetisches Problem ist auch die Ursache der sehr unterschiedlichen Verteilung der Blutgruppengene auf der Erde (MOURANT u. a. 1958). Man glaubt heute mit guten Gründen, daß diese Unterschiede auf Selektionsvorteile oder Selektionsnachteile zurückgehen, die Angehörige bestimmter Blutgruppen unter bestimmten Umweltbedingungen in früheren Jahrhunderten hatten.

In einer sehr interessanten und plausiblen Arbeitshypothese haben F. VOGEL u. Mitarb. (1960) die Bedeutung der großen Volksseuchen früherer Zeiten (Lues, Pocken, Pest) für zumindest einen Teil der Unterschiede in der AB0-Genhäufigkeit in der Welt diskutiert.

XIV. Genetische Beratung

Grundlage einer genetischen Beratung ist in erster Linie die Erbprognose, also etwa eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit für erbkrankte Kinder aus einer bestimmten geplanten Ehe oder über die Wahrscheinlichkeit für weitere kranke Kinder in Familien, die bereits ein erbkrankes Kind haben. Eine solche

Erbprognose ist relativ einfach bei Krankheiten mit monomerem Erbgang und vollständiger Penetranz. Aus den Kap. IV und VIII sind entsprechende Angaben zu entnehmen. Etwas schwieriger wird die Prognose bei unvollständiger Penetranz des betreffenden Genes.

Bei einer autosomal-dominant vererbten Krankheit beträgt in einer Ehe mit einem kranken Elternteil für jedes Kind die Erkrankungschance 50%. Gesunde Kinder können das Gen nicht besitzen und also auch nicht an ihre Nachkommen vererben. Weiß man aber, daß die Penetranz des betreffenden Genes z.B. nur 80% beträgt, so ist die Erkrankungschance $0,5 \times 0,8$, also 0,4 oder 40%. Für die klinisch gesunden Kinder besteht in diesem Falle eine Chance von $0,5 \times 0,2 = 0,1$ oder 10%, Genträger zu sein. Es ist leicht einzusehen, daß die Chance bei den Kindern des fraglichen Genträgers für den Besitz des Genes $0,5 \times 0,1 = 0,05$ oder 5% und für die Manifestation der Krankheit $0,05 \times 0,8 = 0,04$ oder 4% beträgt.

Durch Anwendung der in Kap. VI, 1. besprochenen Wahrscheinlichkeitsrechnung lassen sich derartige Prognosen auch für andere Erbgänge und andere Penetranzwerte ableiten.

Bei polygen vererbten Krankheiten ist eine Vorhersage über die Krankheitsgefährdung aus der in Kap. VIII besprochenen empirischen Erbprognose zu gewinnen.

Besondere prognostische Probleme stellen Ehen zwischen Blutsverwandten. Allgemein läßt sich sagen, daß in Ehen zwischen Blutsverwandten das Risiko für kranke Kinder gegenüber der Durchschnittsbevölkerung erhöht ist. Das Risiko steigt mit der Enge der Blutsverwandtschaft. Bei Vetternehen ist es etwa verdoppelt. Im übrigen kann die genetische Prognose bei Blutsverwandtschaft nur für den Einzelfall — unter Berücksichtigung einer genauen Familienanamnese — gestellt werden. Recessive Erbleiden in der näheren Verwandtschaft bedeuten für Verwandtenehen ein besonderes Risiko, das sich in manchen Fällen auch mittels der Wahrscheinlichkeitsrechnung zahlenmäßig ausdrücken läßt.

Bei der Erarbeitung der Erbprognose sollten Praktiker oder Kliniker in Fällen, die nicht einen monomeren Erbgang mit vollständiger Penetranz betreffen, den Humangenetiker zu Rate ziehen. Dies empfiehlt sich auch im Hinblick auf die rasch wachsende humangenetische Literatur, von der ein großer Teil nicht oder nur mit Verspätung zur Kenntnis des Klinikers gelangt.

Mit der Erarbeitung einer Erbprognose, die dem jeweiligen Stand unseres Wissens entspricht, ist aber das Problem der genetischen Beratung durchaus noch nicht gelöst.

Wir hatten in Kap. XII, 3. gesagt, der Arzt solle dem erbkranken Patienten gegebenenfalls zum Verzicht auf Nachkommenschaft raten.

Schon über die Frage, ob ein solcher Rat erlaubt ist, gibt es sehr unterschiedliche Meinungen.

Wir hatten in Kap. XII, 3. weiter gefordert, der Staat solle durch eine gesetzliche Regelung der freiwilligen Sterilisierung aus genetischer Indikation die Befolgung des ärztlichen Rates zum Verzicht auf Nachkommenschaft erleichtern. Hier stellt sich das sehr umstrittene Problem der Sterilisierung aus genetischer Indikation.

Zweifellos werden gegen ein Sterilisierungsgesetz beachtliche und gewichtige Argumente vorgebracht. In voller Anerkennung dieser Argumente halte ich jedoch dennoch eine gesetzliche Regelung der freiwilligen Sterilisierung aus genetischer Indikation für dringend notwendig.

Ich muß mich hier darauf beschränken, meine persönliche Meinung zum Ausdruck zu bringen. Eine Diskussion des vielschichtigen Problems würde den Rahmen dieses Beitrages sprengen. Auf die Literaturangaben wird diesbezüglich verwiesen.

Eine Schwangerschaftsunterbrechung aus genetischer Indikation ist nicht zu verantworten. Diese Auffassung ist recht allgemein und bedarf meines Erachtens keiner besonderen Begründung.

Die genetische Beratung eines Ehepaares oder eines jungen Menschen, der eine Ehe eingehen will, stellt den Arzt vor eine höchst verantwortungsvolle Auf-

gabe. Diese Verantwortung will nicht nur dann berücksichtigt werden, wenn der Arzt einen bestimmten Rat erteilt. Sie ist auch schon dann vorhanden, wenn der Arzt nur eine Erkrankungs-wahrscheinlichkeit mitteilt.

Oft befindet sich der Arzt in der Wahl zwischen zwei Übeln: Entweder er stellt sich dem Wunsch seines Patienten nach Kindern oder nach einem bestimmten Partner entgegen und bringt so den Patienten in vielleicht schwere Konflikte oder er riskiert, daß der Patient eines Tages mit einem kranken Kind zu ihm kommt und ihm vorwirft, er habe nicht auf die Gefahr kranker Kinder hingewiesen. Diese Gegenüberstellung macht auch deutlich, daß die genetische Beratung nicht schematisch erfolgen kann, sondern daß die gleiche genetische Situation in verschiedenen Familien durchaus verschiedene ärztliche Aussagen und Ratschläge bedingen kann. In diesem Sinne ist die genetische Beratung ein echter ärztlicher Rat, der seine Form und seine Färbung immer nur aus dem persönlichen Verhältnis zwischen dem Patienten und seinem Arzt erhalten kann.

Literatur

Da dieser einleitende Beitrag in erster Linie eine einprägsame Information über die Grundlagen der Humangenetik liefern und nicht Ausgangspunkt spezieller Studien zur allgemeinen Humangenetik sein soll, wurde auf Literaturzitate im Text weitgehend verzichtet. Das nachstehende, nach Kapiteln gegliederte Literaturverzeichnis enthält jedoch neben Übersichtsreferaten die wesentlichen grundlegenden und weiterführenden Arbeiten und weist so dem Interessenten den Weg zu einem tieferen Eindringen in die Materie.

Lehrbücher und Handbücher der Humangenetik

BAUR, E., E. FISCHER u. F. LENZ: Menschliche Erblehre und Rassenhygiene, 4. Aufl., Bd. I. München: J. F. Lehmann 1936. — BECKER, P. E.: Humangenetik. Ein kurzes Handbuch in fünf Bänden, Bd. II, III, I u. IV. Stuttgart: Georg Thieme 1964. — BOYD, W. C.: Genetics and the races of man. Boston: Little, Brown & Co. 1950.

CLARKE, C. A.: Genetics for the clinician, 2nd. edit. Oxford: Blackwell Sci. Publ. 1964. — COCKAYNE, E. A.: Inherited abnormalities of the skin and its appendages. London: Oxford University Press 1933. — CREW, F. A. E.: Genetics in relation to clinical medicine. Edinburgh: Oliver & Boyd 1947.

DOBZHANSKY, TH.: Die Entwicklung zum Menschen. Evolution, Abstammung und Vererbung. — Ein Abriß. Hamburg u. Berlin: Paul Parey 1958. — DUNN, L. C.: Heredity and evolution in human populations. Cambridge (Massachusetts): Harvard University Press 1959.

FRITZ-NIGGLI, H.: Vererbung bei Mensch und Tier. Eine Einführung in die Genetik. Stuttgart: Georg Thieme 1961.

GATES, R.: Human genetics, 2 vols. New York: Macmillan & Co. 1946. — GEDDA, L.: Studio dei Gemelli. Rom: Orizzonte Medico 1951. — GOTTRON, H.: Hautkrankheiten unter dem Gesichtspunkt der Vererblichkeit. In: Wer ist erbggesund und wer ist erbkrank, herausgeg. von W. KLEIN. Jena: Gustav Fischer 1935.

HARRIS, H.: Human biochemical genetics. Cambridge: Cambridge University Press 1959. — HILL, J. B., and H. D. HILL: Genetics and human heredity. New York-Toronto-London: McGraw-Hill Book Co. 1955.

JUST, G.: Handbuch der Erbbiologie des Menschen, 5 Bände. Berlin: Springer 1940.

KEMP, T.: Genetics and disease. Edinburgh: Oliver & Boyd 1951.

LAMY, M.: Précis de génétique médicale. Paris: Doin & Cie. 1952. — LENZ, W.: Medizinische Genetik. Eine Einführung in ihre Grundlagen und Probleme. Stuttgart: Georg Thieme 1961.

NEEL, J. V., and W. J. SCHULL: Human heredity. Chicago: Chicago University Press 1954.

PENROSE, L. S.: Outline of human genetics. New York: John Wiley & Sons 1959.

ROBERTS, J. A. F.: An introduction to medical genetics, 2nd. ed. London: Oxford University Press 1964.

SIEMENS, H. W.: Grundzüge der Vererbungslehre, Rassenhygiene und Bevölkerungspolitik. München: J. F. Lehmann 1952. — SORSBY, A.: Clinical genetics. London: Butterworth & Co. 1953. — SPERN, C.: Principles of human genetics. San Francisco (Calif.): W. H. Freeman & Co. 1960. Deutsche Übersetzung: Grundlagen der menschlichen Erblehre. Göttingen-Berlin-Frankfurt: Musterschmidt 1955.

TOURAINÉ, A.: L'hérédité en Médecine. Paris: Masson & Cie. 1955.

VERSCHUER, O. v.: Genetik des Menschen. München u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1959. — VOGEL, F.: Lehrbuch der allgemeinen Humangenetik. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1961.

WAGNER, R. P., and H. K. MITCHELL: Genetics and metabolism, 2nd. edit. New York-London-Sydney: John Wiley & Sons, Inc. 1964.

Humangenetische Zeitschriften

Acta Geneticae medicae et Gemelliologicae. Rom.

Acta genetica et statistica medica. Basel.

The American Journal of human genetics. Baltimore.

Annals of eugenics. Cambridge.

Anthropologischer Anzeiger. Stuttgart.

Archiv der Julius Klaus-Stiftung für Vererbungsforschung, Sozialanthropologie und Rassenhygiene. Zürich

Cytogenetics. Basel.

Homo. Stuttgart.

Human biology. Baltimore.

Humangenetik. Berlin-Heidelberg-New York.

Journal de Génétique humaine. Genève.

Progress in medical genetics. New York-London.

Zeitschrift für menschliche Vererbungs- und Konstitutionslehre. Berlin-Göttingen-Heidelberg.

Zeitschrift für Morphologie und Anthropologie. Stuttgart.

Referate

Human genetics. Excerpta medica XXII. Amsterdam.

Spezielle Literatur zu den einzelnen Kapiteln

I. Begriff und Geschichte der Humangenetik

BAKER, H.: A supplement to the account of a distempered skin. Phil. Trans. **49**, 21 (1755). — BARTHELMESS, A.: Vererbungswissenschaft. Freiburg u. München: K. Alber 1952. — BATESON, A.: Hybridization and cross-breeding as a method of scientific-investigation. J. roy. hort. Soc. **24**, 59—66 (1899). — BERNSTEIN, F.: Ergebnisse einer biostatistischen zusammenfassenden Betrachtung über die erblichen Blutstrukturen des Menschen. Klin. Wschr. **3**, 1495 (1924). — BOUDIN, M.: De la nécessité des croisements, et du danger des unions consanguines, dans l'espece humaine et parmi les animaux. Rec. mem. med. chir. pharm. mil. **7**, 193 (1862). — BOVERI, TH.: Ergebnisse über die Konstitution der chromatischen Substanz des Zellkerns. Jena: Gustav Fischer 1904. — BRIDGES, C. B.: Non-disjunction as proof on the chromosome theory of heredity. Genetics **1**, 1—52, 107—163 (1916).

CORRENS, C.: GREGOR MENDEL'S Regel über das Verhalten der Rassenbastarde. Ber. dtsh. Bot. Ges. **18**, 158—168 (1900).

FARABEE, W. C.: Inheritance of digital malformations in man. Papers of Peabody Museum, Harvard University **3**, 65—78 (1905). — FISCHER, E.: Die Rehobother Bastards und das Bastardierungsproblem beim Menschen. Jena: Gustav Fischer 1913.

GALTON, F.: Hereditary talent and character. Macmillan's Magazine **12**, 157 (1865). — The history of twins as a criterium of the relative powers of nature and nurture. J. Anthropol. Inst. 1876. — Natural inheritance. London: MacMillan & Co. 1889. — Finger print directories. London: MacMillan & Co. 1895. — GARROD, A. E.: The incidence of alkaptonuria: A study in chemical individuality. Lancet **1902 II**, 1616—1620.

HARDY, G. H.: Mendelian proportions in a mixed population. Science **28**, 49 (1908). — HUNTINGTON, G.: On Chorea. Med. and Surg. Reporter **26**, 317—321 (1872).

LANDSTEINER, K.: Über Agglutinationserscheinungen normaler menschlicher Blute. Wien. klin. Wschr. **14**, 1132 (1901). — LANDSTEINER, K., and A. S. WIENER: An agglutinin factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **43**, 223 (1940). — LYON, I. W.: Chronic hereditary chorea. Amer. med. Times **7**, 289—290 (1863).

MAUPERTUIS, P. M. DE: Oeuvres de Maupertuis, nouvelle edit. LYON: Bruyset 1768. — MENDEL, G.: Versuche über Pflanzen-Hybriden. Verh. Naturf. Ver. Brünn **4**, 3—47 (1865). — MORGAN, TH. H.: Sex-limited inheritance in Drosophila. Science **32** (1910). — Die stofflichen Grundlagen der Vererbung (übersetzt von H. NACHTSHEIM). Berlin: Gebrüder Borntraeger 1921. — MOTULSKY, A. G.: Joseph Adams (1756—1818). The forgotten founder of medical genetics. X. Intern. Congr. Genet. Montreal 1958. — Joseph Adams (1756—1818). Arch. intern. Med. **104**, 490—496 (1959). — MULLER, H. J.: Artificial transmutation of the gene. Science **66**, 84 (1927).

- NACHTSHEIM, H.: Ein halbes Jahrhundert Genetik. Veröffentl. der Freien Universität Berlin 1951. — Die Entwicklung der Genetik in Deutschland von der Jahrhundertwende bis zum Atomzeitalter. In: Studium Berolinense, S. 857—867. Berlin: W. d. Gruyter 1960. — NASSE, C. F.: Von einer erblichen Neigung zu tödlichen Blutungen. Horns Archiv 385 (1820).
- OTTO, J. C.: An account of an haemorrhagic disposition existing in certain families. Med. Repository (N.Y.) 6, 1 (1803).
- PENROSE, L. S.: Outline of human genetics. London: Heinemann 1963. — PENROSE, L. S., and C. STERN: Reconsiderations of the Lambert pedigree (Ichthyosis hystrix gravior). Ann. hum. Genet. 22, 258 (1958).
- SCOTT, J.: An account of a remarkable imperfection of sight. Phil. Trans. 68, 611 (1778).
- SIEMENS, H. W.: Die Zwillingspathologie. Ihre Bedeutung, ihre Methodik, ihre bisherigen Ergebnisse. Berlin: Springer 1924. — STUBBE, H.: Beitrag 1 „Kurze Geschichte der Genetik bis zur Wiederentdeckung der Vererbungsregeln Gregor Mendels“. In: Genetik — Grundlagen, Ergebnisse und Probleme in Einzeldarstellungen. Jena: Gustav Fischer 1963.
- TSCHERMAK, E.: Über künstliche Kreuzung bei Pisum sativum. Ber. dtsh. bot. Ges. 18, 232—239 (1900).
- VRIES, H. DE: Intracelluläre Pangenese. Jena: Gustav Fischer 1889. — Das Spaltungsgesetz der Bastarde. Ber. dtsh. bot. Ges. 18, 83—90 (1900). — Die Mutationstheorie. Leipzig: Veit & Co. I, 1901; II 1903.
- WEINBERG, W.: Über den Nachweis der Vererbung beim Menschen. Jahresh. Ver. vaterl. Naturk. Württ. 64, 369 (1908). — WEISMANN, A.: Die Continuität des Keimplasmas als Grundlage einer Theorie der Vererbung. Jena: Gustav Fischer 1885.

II. Morphologische Grundlagen

A proposed standard system of nomenclature of human mitotic chromosomes. Lancet 1960 I, 1063.

The London Conference on "The normal human karyotyp", August 28—30, 1963. Amer. J. hum. Genet. 16, 156—158 (1964).

ARAKAKI, D. T., and R. S. SPARKES: Microtechnique for culturing leukocytes from whole blood. Cytogenetics 2, 57—60 (1963). — ASHLEY, D. J. B.: Human Intersex. Edinburgh: E. & S. Livingstone Ltd. 1962.

BARR, M. L.: Sex chromatin and phenotype in man. Science 130, 679—685 (1959). — BARR, M. L., and E. G. BERTRAM: A morphological distinction between neurones of the male and female, and the behaviour of the nucleolar satellite during accelerated nucleoprotein synthesis. Nature (Lond.) 163, 676 (1949). — BARR, M. L., L. F. BERTRAM, and H. A. LINDSAY: The morphology of the nerve cell's nucleus, according to sex. Anat. Rec. 107, 283 (1950). — BARR, M. L., and D. H. CARR: Sex chromatin, sex chromosomes and sex anomalies. Canad. med. Ass. J. 83, 979 (1960). — BAUER, H.: Chromosomenstruktur und -funktion. Ergebnisse der Untersuchungen an Riesenchromosomen. Jb. der Max-Planck-Gesellschaft 1957, 23—39. — BAUER, H., u. W. BEERMANN: Die Polytänie der Riesenchromosomen. Chromosoma (Berl.) 4, 630—648 (1952). — BEERMANN, W.: Riesenchromosomen. In: Protoplasmatologia, Bd. VI D. Wien: Springer 1962. — Ein Balbianiring als Locus einer Speicheldrüsen-Mutation. Chromosoma (Berl.) 12, 1—25 (1961). — BEERMANN, W., and G. F. BAHR: The submicroscopic structure of the Balbiani-Ring. Exp. Cell Res. 6, 195—201 (1954). — BÖÖK, J. A., M. FRACCARO, and J. LINDSTEN: Cytogenetical observations in mongolism. Acta paediat. (Uppsala) 48, 453 (1959). — BOTTURA, C., and I. FERRARI: A simplified method for the study of chromosomes in man. Nature (Lond.) 186, 904—905 (1960). — BRIDGES, C. B.: Non-disjunction as proof of the chromosome theory of heredity. Genetics 1, 107 (1916). — Recombination and crossing over. Amer. Naturalist 66, 571 (1932). — BRIDGES, C. B., and K. S. BREHME: The mutants of Drosophila melanogaster. Carnegie Inst. Wash. Publ. No 552 (1944).

CALLAN, H. G.: The nature of lampbrush chromosomes. Int. Rev. Cytol. 15, 1—34 (1963). — CARR, D. H.: The chromosome abnormality in mongolism. Canad. med. Ass. J. 87, 490 (1962). — CASPERSSON, T.: Cell growth and cell function. New York: W. W. Norton Co. 1950. — CHU, E. H. Y.: The chromosome complement of human somatic cells. Amer. J. hum. Genet. 12, 97—103 (1960). — CHU, E. H. Y., and N. H. GILES: Human chromosome complements in normal somatic cells in culture. Amer. J. hum. Genet. 11, 63—79 (1959). — COOPER, H. L.: Recent advances in human chromosomes studies bearing on sex determination. J. nat. med. Ass. (N.Y.) 54, 415—423 (1962).

DARLINGTON, C. D.: Recent advances in cytology, 2nd ed. London: Churchill 1937. — The facts of life. London 1953. — DARLINGTON, C. D., u. L. F. LACOUR: Methoden der Chromosomenuntersuchung. Stuttgart: Franckh 1963. — DARLINGTON, C. D., and K. MATHER: The elements of genetics. London: Allen and Unwin 1949. — DAWSON, G. W. P., and H. C. K. WHITEHOUSE: The use of the term "gene". J. Genet. 50, 396 (1952). — DEMARS,

- R.: Sex chromatin patterns and the Lyon hypothesis. *Science* **141**, 649—650 (1963). — DEMEREC, M.: What is a gene? Twenty years later. *Amer. Naturalist* **89**, 5 (1955).
- EDWARDS, J. H.: Chromosome analysis from capillary blood. *Cytogenetics* **1**, 90—96 (1962).
- FORD, C. E.: Methodology of chromosomal analysis in man. National Cancer Institute Monograph No. 7, Symposium: Analytic Cell Culture, Detroit 1961. — Human cytogenetics. *A. Ge. Me. Ge.* **11**, 253—259 (1962). — FORD, C. E., and J. L. HAMERTON: A colchicine, hypotonic citrate, squash sequence for mammalian chromosomes. *Stain Technol.* **31**, 247—251 (1956). — The chromosomes of man. *Acta genet.* (Basel) **6**, 264—266 (1956). — The chromosomes of man. *Nature* (Lond.) **178**, 1020—1023 (1956). — FORD, C. E., P. A. JACOBS, and L. G. LAJTHA: Human somatic chromosomes. *Nature* (Lond.) **181**, 1565—1568 (1958). — FORD, C. E., K. W. JONES, P. E. POLANI, J. C. DEALMEIDA, and J. H. BRIGGS: A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's Syndrome). *Lancet* **1959 I**, 711. — FRÖLAND, A.: A micromethod for chromosome analysis on peripheral blood-cultures. *Lancet* **1962 II**, 1281—1282.
- GEITLER, L.: Chromosomenbau. *Protoplasma-Monographie*, Bd. 14. Berlin: Borntraeger 1938. — GOLDSCHMIDT, R.: Theoretical genetics. Berkely: California University Press 1955.
- HAMERTON, J. L.: Sex chromatin and human chromosomes. In: *Int. Rev. Cytol.* **12**, 1 (1961) (edit. by G. H. BOURNE and J. F. DANIELLI). — HARNDEN, D. G.: A human skin culture technique used for cytological examinations. *Brit. J. exp. Path.* **41**, 31—37 (1960). — HAYFLICK, L., and P. S. MOORHEAD: The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp. Cell Res.* **25**, 585—621 (1961). — HEITZ, E.: Heterochromatin, Chromozentren, Chromomeren. *Ber. dtsh. bot. Ges.* **47**, 274 (1929). — HIENZ, H. A.: Die Zellkernmorphologische Geschlechtererkennung in Theorie und Praxis. Heidelberg: Hüthig 1959. — HSU, T. C.: Mammalian chromosomes in vitro I: The karyotype of man. *J. Hered.* **43**, 167—172 (1952). — HSU, T. C., and C. M. POMERAT: Mammalian chromosomes in vitro II: A method for spreading the chromosomes of cells in tissue culture. *J. Hered.* **44**, 23—29 (1953). — HUGHES, A.: Some effects of abnormal tonicity on dividing cells in chick tissue cultures. *Quart. J. micr. Sci.* **93**, 207 (1952).
- JACOBS, P. A., and J. A. STRONG: A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature* (Lond.) **183**, 302 (1959).
- KEMP, Z.: Le nombre des chromosomes dans la cellule somatique de l'homme. *C. R. Soc. Biol.* (Paris) **99**, 1601 (1928). — Über das Verhalten der Chromosomen in den somatischen Zellen des Menschen. *Z. mikr.-anat. Forsch.* **16**, 1—20 (1929). — Über die somatischen Mitosen bei Menschen und warmblütigen Tieren unter normalen und pathologischen Verhältnissen. *Z. Zellforsch.* **11**, 429—444 (1930). — KINLOUGH, M. A., H. N. ROBSON, and D. L. HAYMAN: A simplified method for the study of chromosomes in man. *Nature* (Lond.) **189**, 420 (1961). — KINLOUGH, M. A., and H. N. ROBSON: Chromosome preparations obtained directly from peripheral blood. *Nature* (Lond.) **192**, 684 (1961). — KLINGMÜLLER, W.: Molekulargenetik. *Naturwiss. Rundsch.* **H. 9/10**, 363—372 (1962). — KODANY, M.: Three chromosome numbers in white and Japanese. *Science* **127**, 1339—1340 (1958).
- LEJEUNE, J., M. GAUTIER, et R. TURPIN: Les chromosomes humaines en culture de tissus. *C. R. Acad. Sci.* (Paris) **248**, 602 (1959). — Études des chromosomes somatique de neuf enfants mongoliens. *C. R. Acad. Sci.* (Paris) **248**, 1792 (1959). — LENNOX, B.: Indirect assessment of number of X-chromosomes in man, using nuclear sexing and colour vision. *Brit. med. Bull.* **17**, 196—199 (1961). — LEVAN, A.: The effect of colchicine on root mitosis in *Allium*. *Hereditas* (Lund) **24**, 470—486 (1938). — LEVAN, A., and T. C. HSU: The human idiogram. *Hereditas* **45**, 665—672 (1959). — LIMA-DE-FARIA, A.: The role of kinetochore in chromosome organisation. *Hereditas* (Lund) **42**, 85 (1956). — LYON, M. F.: Gene action in the X-Chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). *Nature* (Lond.) **190**, 372—373 (1961). — Sex chromatin and gene action in the mammalian X-chromosome. *Amer. J. hum. Genet.* **14**, 135—148 (1962).
- MILLER, O. J.: Sex determination, the sex chromosomes and the sexchromatin in pattern. *Fertil. and Steril.* **13**, 93 (1962). — Sex determination, sex differentiation and sex chromosome aberration in man. *Acta cytol.* (Philad.) **7**, 148 (1963). — MITTWOCH, U.: Sex differences in cells. *Sci. Amer.* **209**, 54—62 (1963). — MOORE, K. L.: The genetics of sex determination and sex differentiation in man. *Manitoba Med. Rev.* **42**, 497—514 (1962). — Sex chromatin, chromosomal errors, and human development. *Acta cytol.* (Philad.) **7**, 146—147 (1963). — MOORHEAD, P. S., P. C. NOWELL, W. J. MELLMAN, D. M. BATTIPS, and D. A. HUNGERFORD: chromosome preparation of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp. Cell Res.* **20**, 613—616 (1960). — MORGAN, T. H.: Chromosomes and heredity: *Amer. Naturalist* **44**, 449 (1910). — MORGAN, T. H., C. B. BRIDGES, A. H. STURTEVANT, and H. J. MULLER: The mechanism of mendelian heredity. New York: H. Holt & Co. 1915. — MULLER, H. J.: On the dimensions of chromosomes and genes in dipteran salivary glands. *Amer. Naturalist* **69**, 405—411 (1935). — On the relation between chromosome changes and gene mutation. *Mutation, Brookhaven Symp. Biol.* **8**, 126—146 (1956).

NEBEL, B. R.: On the structure of mammalian chromosomes during spermatogenesis and after radiation with special reference to corses. Proc. IV. Int. Conf. Electron. Microscopy, Berlin 1958, S. 227—230. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1960. — NOVAK, J., G. NOVAK, and R. O. ORES: The nature and clinical significance of the sex chromatin. J. int. Coll. Surg. **37**, 271—276 (1962). — NOWELL, P. C.: Phytohemagglutinin: An initiator of mitosis in cultures of normal human leukocytes. Cancer Res. **20**, 462—466 (1960).

OHNO, S.: The origin of the sex chromatin body. Acta cytol. (Philad.) **7**, 147 (1963). — OHNO, S., and S. MAKINO: The single-X nature of sex chromatin in man. Lancet **1961 I**, 78—79. — OVERZIER, C.: Über die Bedeutung und Beweiskraft der Kerngeschlechtsdiagnostik. Klin. Wschr. **39**, 557—563 (1961). — Die Intersexualität. Stuttgart: Georg Thieme 1961.

PAINTER, T. S.: Studies in mammalian spermatogenesis. II. The spermatogenesis of man. J. exp. Zool. **37**, 291—321 (1923). — The sex chromosomes of man. Amer. Naturalist **58**, 506—524 (1924). — A technique for the study of mammalian chromosomes. Anat. Rec. **27**, 77—86 (1924). — PAINTER, T. S., and H. J. MULLER: Parallel cytology and genetics of induces translocations and deletions in *Drosophila*. J. Hered. **20**, 287 (1929). — PALADE, G. E., and P. SIEKEVITZ: Liver microsomes. J. biophys. biochem. Cytol. **2**, 171 (1956). — PATAU, K.: Chromosome identification and the Denver report. Lancet **1961 I**, 933—934.

RIS, H.: Chromosomal structure. In: The chemical basis of heredity. Baltimore: McElroy & Glass 1957. — Die Feinstruktur des Kernes während der Spermiogenese. In: Chemie der Genetik. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959. — RIS, H., and A. E. MIRSKEY: The state of chromosomes in the interphase nucleus. J. gen. Physiol. **32**, 489 (1949). — ROTHFELS, K. H., and L. SIMINOWITZ: An air-drying technique for flattening chromosomes in mammalian cells grown in vitro. Stain Technol. **33**, 73—77 (1958).

SKOOG, W. A., and W. S. BECK: Studies on the fibrinogen, dextran, and phytohaemagglutinin methods of isolating leukocytes. Blood **11**, 436—454 (1956). — STEFFENSEN, D.: Brookhaven Symp. in Biology **12**, 103 (1959). — STERN, C.: Cytologisch-genetische Untersuchungen als Beweise für die Morgansche Theorie des Faktorenaustauschs. Biol. Zbl. **51**, 547—587 (1931). — The determination of sex. Triangle (Engl.) **4**, 131 (1960). — STEWART, J. S. S.: The X-chromosome of man. Lancet **1962 II**, 1269—1271.

TJIO, J. H., and A. LEVAN: The chromosome number of man. Hereditas (Lund) **42**, 1—6 (1956). — TJIO, J. H., and T. T. PUCK: Genetics of somatic mammalian cells. II. Chromosomal constitution of cells in tissue culture. J. exp. Med. **108**, 259—268 (1958). — The somatic chromosomes of man. Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) **44**, 1229 (1958).

VANDENBERG, S. G., V. A. MCKUSICK, and A. B. MCKUSICK: Twin data in support of the Lyon hypothesis. Nature (Lond.) **194**, 505—506 (1962).

WENDT, G. G., u. B. E. WOLF: Die Chromosomenzahl beim Menschen. Dtsch. med. Wschr. **82**, 1832—1836 (1957). — WINTWATER, H. v.: Etudes sur la Spermatogenèse humaine. (I. Cellule de Sertoli. II. Hétérochromosome et mitoses de l'épithélium séminal). Arch. Biol. (Liège) **27**, 91—178 (1912). — WOHLFARTH-BOTTERMANN, K. E.: Grundelemente der Zellstruktur. Verh. Ges. dtsh. Naturf., 102. Verslg München 9.—13. 9. 1962. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1963.

III. Biochemische Grundlagen

ALLISON, A. C.: Metabolic polymorphisms in mammals and their bearing on problems of biochemical genetics. Amer. Naturalist **93**, 5—16 (1959). — ANDERSON, E. P., H. M. KALCKAR, and K. J. ISSELBACHER: Defect in uptake of galactose-1-phosphate into liver nucleotides in congenital galactosemia. Science **125**, 113—114 (1957). — APOSHIAN, H. U., and A. KORNBERG: The DNA polymerase formed after bacteriophage infection of *E. coli*. — A new enzyme. Fed. Proc. **20** (I), 316 (1961). — Enzymatic synthesis of deoxyribonucleic acid. J. biol. Chem. **237**, 519—525 (1962). — ASTRACHAN, L., and T. N. FISHER: Resemblance of bacterial RNA and DNA. Fed. Proc. **20** (I), 359 (1961). — AVERY, O. T., and C. M. MAC-CARTY: Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. J. exp. Med. **79**, 137 (1944).

BALTIMORE, D., and R. M. FRANKLIN: Preliminary data on a virus-specific enzyme system responsible for the synthesis of viral RNA. Biochem. biophys. Res. Commun. **9**, 388 (1962). — BEADLE, G. W., and W. L. TATUM: Genetic control of biochemical reactions in neurospora. Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) **27**, 499 (1941). — BENOIT, J., P. LEROY, R. VENDRELY, et C. VENDRELY: Modifications induites chez des canards Pékin par le DNA de canard Khaki Campbell injecté après la naissance. Presse méd. **65**, 1623 (1957). — BENZER, S., and E. FREESE: Induction of specific mutations with 5-bromouracil. Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) **44**, 112—119 (1958). — BENZER, S., V. N. INGRAM, and H. LEHMANN: Three varieties of human haemoglobin D. Nature (Lond.) **182**, 852—854 (1958). — BESSMAN, M., J. R. LEHMANN, E. S. SIMMS, and A. KORNBERG: Enzymatic synthesis of desoxyribonucleic acid. J. biol. Chem. **233**, 171 (1958). — BISHOP, J., J. LEAHY, and R. S. SCHWET: Formation of the peptide chain of hemoglobin. Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) **46**, 1030—1038 (1960). — BOLLUM, F. J.: DNA synthesis by enzymes from mammalian tissues. Fed. Proc.

17, 193 (1958). — BRACHET, J.: La localisation des acides pentosenucléiques dans les tissus animaux et les oeufs d'amphibiens en voie de développement. *Arch. Biol. (Liège)* **53**, 207 (1942). — *Biochemical Cytology*. New York 1957. — BRENNER, S.: On the impossibility of all overlapping triplet codes in information transfer from nucleic acid to proteins. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **43**, 687—694 (1957). — BRENNER, S., L. BARNETT, F. H. C. CRICK, and A. ORGEL: The theory of mutagenesis. *J. molec. Biol.* **3**, 121 (1961). — BRESCH, C.: *Klassische und molekulare Genetik*. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1964. — BURMA, D. P., H. KRÖGER, S. OCHOA, R. C. WARNER, and J. D. WEILL: Further studies on deoxyribonucleic acid-dependant enzymatic synthesis of ribonucleic acid. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **47**, 749 (1961).

CASPERSSON, T. O.: *Cell growth and cell function*. New York 1950. — CHARGAFF, E., and J. N. DAVIDSON: *The Nucleic Acids*, Bd. 1—3. New York: Academic Press 1955—1960. — *Chemie der Genetik*, 9. Coll. Ges. Physiol. Chem. 1958 (Mosbach (Baden). Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959. — COLLOQU. internat. Acides Ribonucl. et Polyphosph. Strasbourg 1961. Paris: C.N.R.S. 1962. — CRICK, F. H. C.: On protein synthesis. In: *The biological replication of macromolecules*. Symp. Soc. exp. Biol. **12**, 138—163 (1958). — CRICK, F. H. C., L. BARNETT, S. BRENNER, and R. J. WATTS-TOBIN: General nature of the genetic code for proteins. *Nature (Lond.)* **192**, 1227—1232 (1961). — CRICK, F. H. C., J. S. GRIFFITH, and L. E. ORGEL: Codes without commas. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **43**, 416—421 (1957).

DAVIDSON, J. N.: *The biochemistry of the nucleic acids*. London: Methuen & Co. 1953. — DAVIDSON, J. N., and W. E. COHN (Edit.): *Progress in Nucleic Acid Research*, I. New York u. London: Academic Press 1963. — DINTZIS, H. M.: Assembly of the peptide chains of hemoglobin. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **47**, 247—261 (1961). — DOI, R. H., and S. SPIEGELMAN: Homology test between the nucleic acid of an RNA virus and the DNA in the host cell. *Science* **138**, 1270—1272 (1962).

EISENBERG jr., F., K. J. ISSELBACHER, and H. M. KALCKAR: Studies on metabolism of carbon-14-labeled galactose in a galactosemic individual. *Science* **125**, 116—117 (1957).

FINCHAM, J. R. S.: Genes and enzymes in micro-organismus. *Brit. med. Bull.* **18**, 14—18 (1962). — FREESE, E.: The difference between spontaneous and baseanalogue induced mutations of Phage T4. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **45**, 622 (1959). — FRESKO, J. R., B. M. ALBERTS, and P. DOTY: Some molecular details of the secondary structure of ribonucleic acid. *Nature (Lond.)* **188**, 98—101 (1960). — FURTH, J. J., J. HURWITZ, and M. GOLDMANN: The role of DNA in the incorporation of ribonucleotides into RNA. *Fed. Proc.* **20**, 363 (1961).

GAMOW, G., A. RICH, and M. YCAS: The problem of information transfer from nucleic acids to proteins. *Advanc. biol. med. Phys.* **4**, 23—68 (1956). — GERMAN, J. L.: Asynchronous DNA reproduction in human chromosomes. In: *Mammalian chromosomes newsletter* (T. C. HSU, ed.), No 5, 9—10. Houston (Texas): University Texas 1961. — DNA synthesis in human chromosomes. *Trans. N.Y. Acad. Sci., Ser. II*, **24**, 395—407 (1962). — GERMAN, J. L., and A. G. BEARN: Asynchronous thymidine uptake by human chromosomes. *J. clin. Invest.* **40**, 1041—1042 (1961). — GIACOMONI, D., and S. SPIEGELMAN: Origin and biologic individuality of the genetic dictionary. *Science* **138**, 1328—1331 (1962). — GIERER, A.: Chemical basis of mutation. *Proc. V. Int. Congr. Biochem. Moscow 1961, Symp. III*, **23**, 189—197 (1961). — GIERER, A., and G. SCHRAMM: Infectivity of ribonucleic acid from tobacco mosaic virus. *Nature (Lond.)* **177**, 702—703 (1956).

HALL, B. D., and S. SPIEGELMAN: Sequence complementarity of T₂-DNA and T₂-specific RNA. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **47**, 137—146 (1961). — HECHT, L. D., P. C. ZAMECNIK, M. L. STEPHENSON, and J. F. SCOTT: Nucleoside triphosphates as precursors of ribonucleic acid and groups in a mammalian system. *J. biol. Chem.* **233**, 954 (1958). — HERSHEY, A. D., and E. BURGI: Genetic significance of the transfer of nucleic acid from parental to offspring phage. *Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol.* **21**, 91 (1956). — HERSHEY, A. D., and M. CHASE: Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage. *J. gen. Physiol.* **36**, 39 (1952). — HSU, T. C.: Differential rate in RNA synthesis between euchromatin and heterochromatin. *Exp. Cell Res.* **27**, 332—334 (1962). — HUGH-JONES, K., A. L. NEWCOMB, and D. Y. Y. HSIA: The genetic mechanism of galactosaemia. *Arch. Dis. Childh.* **35**, 521—527 (1960). — HUNT, J. A.: Identity of the α -chains of adult and foetal human haemoglobins. *Nature (Lond.)* **183**, 1373 (1959). — HUNT, J. A., and V. N. INGRAM: Allelomorphism and the chemical differences of the human haemoglobins A, S and C. *Nature (Lond.)* **181**, 1062—1063 (1958). — HURWITZ, J., A. BRESLER, and R. DIRINGER: The enzymatic incorporation of ribonucleotides into polyribonucleotides and the effect of DNA. *Biochem. biophys. Res. Commun.* **3**, 15 (1960).

INGRAM, V. N.: Gene mutations in human haemoglobin: The chemical difference between normal and sickle cell haemoglobin. *Nature (Lond.)* **180**, 325 (1957). — Mutations and the control of protein structure. In: *Molecular genetics and human disease*. Edited by GARDNER 1961. — *The haemoglobins in genetics and evolution*. New York and London: Columbia University Press 1963.

JACOB, F., and J. MONOD: Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *J. molec. Biol.* **3**, 318 (1961). — JORDAN, D. O.: The chemistry of nucleic acids. London: Butterworth & Co. 1960.

KALCKAR, H. M.: Biochemical mutations in man and microorganisms. *Science* **125**, 105—108 (1957). — Hereditary defects in galactose metabolism in man and microorganisms. *Fed. Proc.* **19**, 984—990 (1960). — KAUEWITZ, F.: Methoden, Denkweisen und Ergebnisse der Erbforschung an Bakterien. *Verh. Schweiz. Naturforsch. Ges., Lausanne 1959.* — Die Formung des modernen Genbegriffs durch Ergebnisse der Erbforschung an Bakterien. *Behring-Werke-Mitt., H. 38* (1960). — Bakteriengenetik, Methoden und Ergebnisse. *Naturwissenschaften* **48**, 276 (1961). — KOCH, G.: Nucleinsäuren als Basis genetischer Kontinuität. *Klin. Wschr.* **40**, 329—332 (1962). — KOCH, G., and A. D. HERSHEY: Synthesis of phage-precursor protein in bacteria infected with T 2. *J. molec. Biol.* **1**, 260 (1959). — KORNBERG, A.: Die biologische Synthese von Desoxyribonucleinsäure. *Angew. Chem.* **72**, 231 (1959). — KÜHN, A.: Versuche zur Entwicklung eines Modells der Genwirkungen. *Naturwissenschaften* **43**, 25 (1956). — KÜHNAU, J.: Grundlagen der biochemischen Genetik. *Internist (Berl.)* **4**, 337—354 (1963).

LEDERBERG, J.: A view of genetics. *Science* **131**, 269—276 (1960). — LEHMAN, J. R., S. B. ZIMMERMANN, J. ADLER, M. J. BESSMAN, E. S. SIMMS, and A. KORNBERG: Chemical composition of enzymatically synthesized deoxyribonucleic acid. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **44**, 1191 (1958).

MCCULLY, D. S., and G. L. CANTONI: Non-random base sequenz of S-RNA, and an hypothesis for S-RNA biosynthesis. *J. molec. Biol.* **5**, 80—89 (1962). — MCELROY, W. D., and B. GLASS (Edit.): Chemical basis of heredity. Baltimore: Johns Hopkins Press 1957. — MESELSON, M., and F. W. STAHL: The replication of DNA in *Escherichia coli*. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **44**, 671 (1958). — MONOD, J.: Biosynthese eines Enzyms. *Angew. Chem.* **71**, 685—691 (1959). — MOTULSKY, A. G.: Controller genes in synthesis of human haemoglobin. *Nature (Lond.)* **194**, 607—609 (1962).

NEEL, J. V.: The haemoglobin genes: a remarkable example of the clustering of related genetic functions on a single mammalian chromosome. *Blood* **18**, 769—777 (1961). — NIRENBERG, M. W., and J. H. MATTHAEI: The dependence of cell-free protein synthesis in *E. coli* upon naturally occurring or synthetic polyribonucleotides. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **47**, 1588 (1961). — NIRENBERG, M. W., J. H. MATTHAEI, and O. W. JONES: An intermediate in the biosynthesis of polyphenylalanine directed by synthetic template RNA. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **48**, 104 (1962). — NIRENBERG, M. W., J. H. MATTHAEI, O. W. JONES, R. G. MARTIN, and S. H. BARONDES: Approximation of genetic code via cell-free protein synthesis directed by template RNA. *Fed. Proc.* **22**, 55—61 (1963).

OCHOA, S.: Die enzymatische Synthese von Ribonucleinsäure. *Angew. Chem.* **72**, 225 (1960). — Synthetic polynucleotides and the genetic code. *Fed. Proc.* **22**, 62—74 (1963). — OCHOA, S., D. P. BURMA, H. KRÖGER, and J. D. WEILL: Deoxyribonucleic aciddependent incorporation of nucleotides from nucleoside triphosphates into ribonucleic acid. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **47**, 670 (1961).

PAULING, L., H. A. ITANO, S. J. SINGER, and I. C. WELLS: Sickle cell anemia, a molecular disease. *Science* **110**, 543—548 (1949).

RISEBROUGH, R. W., A. TISSIERES, and J. D. WATSON: Messenger-RNA attachment to active ribosomes. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **48**, 430—436 (1962).

SCHUSTER, H., u. G. SCHRAMM: Bestimmung der biologisch wirksamen Einheit der Ribosenucleinsäure des Tabakmosaikvirus auf chemischem Wege. *Z. Naturforsch.* **13b**, 697 (1958). — SRLIN, J. L.: The intracellular transfer of genetic information. *Int. Rev. Cytol.* **15**, 35—96 (1963). — SPENZER, J., W. FUTTER, M. H. F. WILKINS, and G. J. BROWN: Determination of the helical configuration of ribonucleic acid molecules by X-ray diffraction study of chrySTALLINE amino-acid-transfer ribonucleic acid. *Nature (Lond.)* **194**, 1014—1020 (1962). — SYMONDS, N.: Genetics of bacteriophage. *Brit. med. Bull.* **18**, 52—55 (1962).

TAYLOR, H. J. (Edit.): *Molecular Genetics*. I. New York and London: Academic Press 1963. — TAYLOR, J. H.: Autoradiography with tritium-labeled substances. *Advanc. biol. med. Phys.* **7**, 107—130 (1960). — Nucleic acid synthesis in relation to the cell division cycle. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **90** (2), 409—421 (1960). — Chromosome reproduction. *Int. Rev. Cytol.* **13**, 39—74 (1962). — TISSIERES, A., J. D. WATSON, D. SCHLESSINGER, and B. R. HOLLINGWORTH: Ribonucleoprotein particles from *Escherichia coli*. *J. molec. Biol.* **1**, 221—233 (1959). — TSUGITA, A., and H. FRAENKEL-CONRAT: The composition of proteins of chemically evoked mutants of TMV RNA. *J. molec. Biol.* **4**, 73—82 (1962).

VIELMETTER, W., u. C. M. WIEDER: Mutagene und inaktivierende Wirkung salpetriger Säure auf freie Partikel oder Phagen T 2. *Z. Naturforsch.* **14b**, 312 (1959). — VOGEL, F.: *Moderne Anschauungen über Aufbau und Wirkung der Gene*. *Dtsch. med. Wschr.* **84**, 1825—1833 (1959). — Der moderne Genbegriff in der Humangenetik. *Naturwissenschaften* **48**, 289—298 (1961). — VOGEL, H. J.: Aspects of repression in the regulation of enzyme

synthesis pathway — wide control and enzyme-specific response. Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol. **26**, 163—172 (1961).

WACKER, A., H. DELLWIG u. E. LODEMANN: Strahlenchemische Veränderung der Nucleinsäuren. *Angew. Chem.* **73**, 64 (1961). — WAHBA, A. J., R. S. GARDNER, C. BASILIO, R. S. MILLER, J. F. SPEYER, and P. LENGYD: Synthetic polynucleotides and the amino acid code. VIII und IX Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) **49**, 116—122, 880—885 (1963). — WAKE, R. G., and R. L. BALDWIN: Physical studies on the replication of DNA in vitro. *J. molec. Biol.* **5**, 201—216 (1962). — WATSON, J. D., and F. H. C. CRICK: The structure of DNA. Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol. **18**, 123 (1953). — Molecular structure of nucleic acids. *Nature (Lond.)* **171**, 737 (1953). — Genetic implications of the structure of deoxyribonucleic acid. *Nature (Lond.)* **171**, 964 (1953). — WEISSMANN, C., L. SIMON, and S. OCHOA: Induction by an RNA phase of an enzyme catalyzing incorporation of ribonucleotides into ribonucleic acid. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **49**, 407 (1963). — WHITFIELD, J. F.: Lysogeny. *Brit. Bull.* **18**, 56—63 (1962). — WITTMANN, H. G.: Ansätze zur Entschlüsselung des genetischen Codes. *Naturwissenschaften* **48**, 729—734 (1961). — Übertragung der genetischen Information. *Verh. der Ges. dtsh. Naturforscher u. Ärzte.* 102. Verslg, München 1962, S. 123—135. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1963.

YCAS, M.: The coding hypothesis. *Int. Rev. Cytol.* **13**, 1—37 (1962). — YCAS, M., and W. S. VINCENT: A ribonucleic acid fraction from Yeast related in composition to desoxyribonucleic acid. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **46**, 804—811 (1960).

ZUBAY, G.: The isolation and fractionation of soluble ribonucleic acid. *J. molec. Biol.* **4**, 347—356 (1962).

Für ein weiteres Eindringen in den Stoff dieses Kapitels sei auf die *Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.)* besonders hingewiesen.

IV. Gesetze der Vererbung

ALLISON, A. C., and B. S. BLUMBERG: Dominance and recessivity in medical genetics. *Amer. J. Med.* **25**, 933—941 (1958).

BAILEY, N. T. J.: A classification of methods of ascertainment and analysis in estimating the frequencies of recessives in man. *Ann. Eugen. (Lond.)* **16**, 223—225 (1951). — BECKER, P. E.: Dystrophia musculorum progressiva. Stuttgart: Georg Thieme 1953. — BRAUER, A.: Über eine besondere Form des hereditären Keratoms. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **114**, 211—236 (1913).

CASTLE, W. E.: A mendelian view of sex-heredity. *Science* **29**, 395—400 (1909). — The Y-chromosome type of sex-linked inheritance in man. *Science* **55**, 703 (1922).

DORN, H.: Xeroderma pigmentosum. *Acta Genet. med. (Roma)* **8**, 395—408 (1959).

FARABEE, W. C.: Inheritance of digital malformations in man. *Pap. Peabody Mus. Amer. Arch. Ethnol. Harvard-Univ.* **3**, 69 (1905). — FRANCESHETTI, A., and D. KLEIN: Two families with parents of different types of red-green-blindness. *Acta genet. (Basel)* **7**, 255 (1957).

GROSS, R. T., R. E. HURWITZ, and P. A. MARKS: An hereditary enzymatic defect in erythrocyte metabolism: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J. clin. Invest.* **37**, 1176—1184 (1958). — GRÜNEBERG, H.: The genetics of the mouse. Den Haag: Martinus Nijhoff 1952.

HALDANE, J. B. S.: A method for investigating recessive character in man. *J. Genet.* **25**, 251—255 (1932). — A search for incomplete sex linkage in man. *Ann. Eugen. (Lond.)* **7**, 28—57 (1936). — The estimation of the frequency of recessive characters in man. *Ann. Eugen. (Lond.)* **8**, 255—262 (1937). — The spread of harmful autosomal recessive genes in human populations. *Ann. Eugen. (Lond.)* **9**, 232—237 (1939). — HARRIS, H.: A sex-limiting modifying gene in diaphysial acralis (multiple exostoses). *Ann. Eugen. (Lond.)* **14**, 165—170 (1947—1949). — HAVERKAMP BEGEMANN, N., and A. VAN LOOKEREN CAMPAGNE: Homozygous form of Pelger-Huet's nuclear anomaly in man. *Acta haemat. (Basel)* **7**, 295—303 (1952). — HEDGEKATTI, R. M.: Congenital malformations of hands and feet in man. *J. Hered.* **30**, 191—196 (1939).

KLEIN, D., et A. FRANCESHETTI: Le dépistage des conducteurs de gènes pathologiques. *Rev. méd. Suisse rom.* **79**, 369—399 (1959).

LENZ, W.: Genetisch bedingte Störungen der embryonalen Geschlechtsdifferenzierung. *Dtsch. med. Wschr.* **85**, 268—274 (1960). — LEVIT, S. G.: The problem of dominance in man. *J. Genet.* **33**, 411—434 (1936). — LIEBENAM, L.: Beitrag zum familiären Vorkommen von Spalthänden und Spaltfüßen. *Z. menschl. Vererb. u. Konstit.-Lehre* **22**, 138—151 (1938).

MØRCH, E. T.: Chondrodystrophic dwarfs in Denmark. *Op. ex. domo biol. hered. hum. Univ. Hafniensis. København:* E. Munksgaard 1941. — MORTON, N. E.: Further scoring types in sequential tests, with a critical review of autosomal and partial sex linkage in man. *Amer. J. hum. Genet.* **9**, 55—75 (1957).

NACHTSHEIM, H.: Vergleichende Erbpathologie der Blutkrankheiten — am Beispiel der Pelger-Anomalie betrachtet. Arch. Klaus-Stift. Vererb.-Forsch. **25**, 566—585 (1950). — Die Mutationsrate menschlicher Gene. Naturwissenschaften **41**, 385—392 (1954). — NACHTSHEIM, H., R. SCHICK u. O. v. VERSCHUER: Die Bezeichnung der Gene. Vorschläge für eine internationale genetische Nomenklatur. Z. induct. Abstamm.- u. Vererb.-L. **73**, 55—62 (1937).

OWENS, N., R. C. HALEY, and H. W. KLOEFFER: Hereditary blepharophimosis, ptosis and epicanthus inversus. J. int. Coll. Surg. **33**, 558—574 (1960).

SCHULZE, CHR.: Erbbedingte Strukturabnormalien menschlicher Zähne. München u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1956. — SIEMENS, H. W.: Über einen, in der menschlichen Pathologie noch nicht beobachteten Vererbungsmodus: Dominant geschlechtsgebundene Vererbung. Arch. Rassenbiol. **17**, 47—61 (1925). — STERN, C.: The problem of complete Y-linkage in man. Amer. J. hum. Genet. **9**, 147—165 (1957).

TÜNTE, W.: Die Frage der holandrischen Gene beim Menschen. Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.-Lehre **35**, 170—204 (1959).

USHER, C. H.: On a few hereditary eye affections. Trans. ophthal. Soc. U. K. **55**, 164—245 (1935).

WINTERS, R. W., J. B. GRAHAM, T. F. WILLIAMS, V. M. McFALLS, and CH. H. BURNETT: A genetic study of familial hypophosphatemia and vitamin D-resistant rickets. Trans. Ass. Amer. Physns **70**, 234—242 (1957). — Genetic study of familial hypophosphatemia and vitamin D-resistant rickets with a review of the literature. Medicine (Baltimore) **37**, 97—142 (1958).

V. Die wichtigsten normalen Erbfaktoren des Blutes

ALLISON, A. C.: Genetic control of human haptoglobin synthesis. Nature (Lond.) **183**, 1312—1314 (1959).

BAITSCH, H.: Bestimmungstechnik der Haptoglobin-Serumgruppen. Ärztl. Lab. **8**, 146—155 (1962). — BAITSCHE, H., u. K. G. LIEBRICH: Die Haptoglobintypen. Blut VII, **1**, 27—37; **2**, 69—96 (1961). — Die Haptoglobintypen. Methodik ihrer Bestimmung. Blut VII, **1**, 27—37 (1961). — BAITSCHE, H., F. SCHWARZFISCHER u. G. ZIEGELMAYER: Mutter-Kind-Untersuchungen zum forensischen Beweiswert der Haptoglobin-Serumgruppen. Münch. med. Wschr. **103**, 1573 (1961). — BEARN, A. G., and E. C. FRANKLIN: Some genetical implications of physical studies of human haptoglobins. Science **128**, 596—597 (1958). — BERG, K.: A new serum type system in man — the Lp system. Acta path. microbiol. scand. **59**, 369—382 (1963). — BERG, K., and J. MOHR: Genetics of the Lp system. Acta genet. (Basel) **13**, 349—360 (1963). — BERG, K., u. G. G. WENDT: Das Lp-System: Herstellung des Anti-Serums, Testmethode, Ergebnisse. Z. Humangenetik **1**, 24—30 (1964). — BERNSTEIN, F.: Zusammenfassende Betrachtungen über erbliche Blutstrukturen des Menschen. Z. induct. Abstamm.- u. Vererb.-L. **37**, 237 (1925). — Fortgesetzte Untersuchungen aus der Theorie der Blutgruppen. Z. induct. Abstamm.- u. Vererb.-L. **56**, 233—237 (1930). — Biochemie und Klinik der menschlichen Bluteiweiße. Symposion der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften 9./10. Dezember 1960 Bern. Basel u. Stuttgart: Benno Schwabe & Co. 1961. — BLUMBERG, B. S.: Iso-antibodies in humans against inherited serum low density beta-lipoproteins, the Ag system. Ann. N.Y. Acad. Sci. **103**, 1052—1057 (1963). — BLUMBERG, B. S., S. DRAY, and J. C. ROBINSON: Antigen polymorphism of a lowdensity beta-lipoprotein. Allotopy in human serum. Nature (Lond.) **194**, 656—658 (1962). — BRANDTZAEG, B., H. FUDENBERG, and J. MOHR: The Gm(r) serum group. Acta genet. (Basel) **11**, 170—177 (1961). — BRANDTZAEG, B., and J. MOHR: On the genetics of the Gm-serum system. Acta genet. (Basel) **11**, 111—125 (1961).

CLEVE, H., and A. G. BEARN: Studies on the "Group Specific Component" of human serum. Gene frequencies in several populations. Amer. J. hum. Genet. **13**, 372—378 (1961). — The group specific component of serum; genetic and chemical considerations. Progr. med. Genet. **2**, 64—82 (1962). — CONNELL, G. E., G. H. DIXON, and O. SMITHIES: Subdivision of the three common haptoglobin types on "hidden" differences. Nature (Lond.) **193**, 505—506 (1962). — COOMBS, R. R. A., A. E. MOURANT, and R. R. RACE: A new test for the detection of weak and "incomplete" Rh-agglutinins. Brit. J. exp. Path. **26**, 255 (1945).

DAHR, P.: Die Technik der Blutgruppen- und Blutfaktorenbestimmung, 4. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme 1952. — DAHR, P., K. H. SCHÄFER u. A. STADTMÜLLER: Die Zusammenarbeit des Geburtshelfers, des Kinderarztes und des Serologen bei der Prophylaxe und Therapie der Neugeborenen-Erythroblastose. Stuttgart: Georg Thieme 1953. — DEICHER, H., G. G. WENDT u. H. OEPEN: Beitrag zur Kenntnis der Serumfaktoren Gm(b), Gm(x) und Gm(r). Vox Sang. (Basel) **8**, 328—340 (1963). — DEICHER, H., G. G. WENDT, U. THEILE u. G. KIRCHBERG: Familienuntersuchungen über die Gammaglobulingruppen Gm(a), Gm(b), Gm(x) und Gm(r). Acta genet. (Basel) **13**, 124—131 (1963). — DUNGERN, E. v., u. L. HIRSZFELD: Über Vererbung gruppenspezifischer Strukturen des Blutes. Z. Immun.-Forsch. **6**,

284—292 (1910). — Über gruppenspezifische Strukturen des Blutes III. Z. Immun.-Forsch. 8, 526—562 (1911).

FISCHER, K.: Morbus Haemolyticus Neonatorum im ABO-System. Stuttgart: Georg Thieme 1961.

GALATIUS-JENSEN, F.: Electrophoretic pattern of hereditary human serum proteins. Acta genet. (Basel) 6, 516 (1956/57). — The haptoglobins, a genetical study. København: Dansk Videnskabs 1960. — GOEDDE, H. W., K. ALTLAND u. K. BROSS: Genetik und Biochemie der Pseudocholinesterasen. Dtsch. med. Wschr. 88, 2510—2522 (1963). — GORMAN, J. G., J. DI RE, A. M. TREACY, and A. CAHAN: The application of Xg^a antiserum to the question of red cell mosaicism in female heterozygotes. J. Lab. clin. Med. 61, 642—649 (1963). — GRUBB, R.: Agglutination of erythrocytes coated with "incomplete" anti-Rh by certain rheumatoid arthritic sera and some other sera. The existence of human serum groups. Acta path. microbiol. scand. 39, 195—197 (1956). — Hereditary gamma globulin groups in man. Ciba Foundation Symposium on Biochemistry of Human Genetics 1959, p. 264—273. — GRUBB, R., and A. B. LAURELL: Hereditary serological human serum groups. Acta path. microbiol. scand. 39, 390—398 (1956).

HARBOE, M.: A new haemagglutinating substance in the Gm-system, anti-Gm. Nature (Lond.) 183, 1468 (1959). — Quantitative studies on the haemagglutination inhibition reaction for determination of the Gm types. Acta path. microbiol. scand. 47, 199—208 (1959). — A new haemagglutinating substance in the Gm-system, anti Gm(b). Acta path. microbiol. scand. 47, 191—198 (1959). — HARBOE, M., and J. LUNDEVAL: A new type in the Gm system. Acta path. microbiol. scand. 45, 357—370 (1959). — HARRIS, H., and M. WHITTAKER: Differential inhibition of human serum cholinesterase with fluoride: Recognition of two new phenotypes. Nature (Lond.) 191, 494 (1961). — HARRIS, H., M. WHITTAKER, H. LEHMANN, and E. SILK: The pseudocholinesterase variants, esterase levels and dibucaine numbers in families selected through suxamethonium sensitive individuals. Acta genet. (Basel) 10, 1 (1960). — HELMBOLD, W., and F. VOGEL: Correlations between ABO blood groups and epidemic disease and their anthropological significance. Proc. 8th Congr. Int. Soc. Blood Transf. 1960, 279—280 (1962). — HIRSCHFELD, J.: Immunoelectrophoresis — procedure and application to the study of group-specific variations in sera. Science Tools 7, 18—25 (1960). — The use of immunoelectrophoresis in the analysis of normal sera and in studies of the inheritance of certain serum proteins. Science Tools 8, 17 (1962). — The Gc-System. Progr. Allergy 6, 155—186 (1962). — HIRSCHFELD, J., B. JONSSON, and M. RASMUSON: Inheritance of a new group specific system demonstrated in normal human sera by means of an immunoelectrophoretic technique. Nature (Lond.) 185, 931—932 (1960).

KALOW, W.: Cholinesterase types. Ciba Foundation Symposium on Biochemistry of Human Genetics 1959. — KRAH, E.: Zur Frage der Gewinnung zahlreicher und hochwertiger M/N-Testseren vom Kaninchen. Z. Immun.-Forsch. 105, 337 (1945). — KRAH, E., u. F. HARTER: Über Erfahrungen bei der Gewinnung tierischer P-Antiseren. Z. Immun.-Forsch. 108, 370 (1951). — KRÜPE, M.: Die praktische Brauchbarkeit der spezifischen pflanzlichen Hämagglutinine: Anti-„0“ (H), Anti-A und Anti-B in der Blutgruppendiagnostik. Z. Hyg. Infekt.-Kr. 136, 200 (1953).

LANDSTEINER, K.: Über Agglutinationserscheinungen normaler menschlicher Blute. Wien. klin. Wschr. 14, 1132—1134 (1901). — LANDSTEINER, K., and P. LEVINE: Further observations on individual differences of human blood. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 24, 941—942 (1927). — A new agglutinable factor differentiating individual human bloods. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 24, 600—602 (1927). — On individual differences in human blood. J. exp. Med. 47, 757—775 (1928). — LANDSTEINER, K., and A. S. WIENER: An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 43, 223 (1940). — Studies on an agglutigen (Rh) in the human blood reacting with anti-rhesus sera and with human isoantibodies. J. exp. Med. 74, 309—320 (1941). — LEHMANN, H., and E. RYAN: The familial incidence of low pseudocholinesterase level. Lancet 1956 I, 124. — LEVINE, P.: The pathogenesis of fetal erythroblastosis. N.Y. St. J. Med. 42, 1928—1934 (1942). — LEVINE, P., M. BACKER, M. WIGOD, and R. PONDER: A new human hereditary blood property (Cellano) present in 99,8% of all bloods. Science 109, 464—466 (1949).

MANN, J. D., A. CAHAN, A. G. GELB, N. FISHER, J. HAMPER, P. TIPPETT, R. SANGER, and R. R. RACE: A sex-linked blood group. Lancet 1962 I, 8—10. — MARTIUS, G.: Die Pathogenese des Morbus Haemolyticus Neonatorum. Stuttgart: Georg Thieme 1956. — MOHR, J., and K. BERG: Genetics of the Lp serum types: Association and linkage relations. Acta genet. (Basel) 13, 343—348 (1963). — MOURANT, A. E.: The distribution of the human blood groups. Oxford: Blackwell Sci. Publ. 1954. — A new rhesus antibody. Nature (Lond.) 155, 542 (1945).

PONSOLD, A.: Die Capillarmethode in der Blutgruppenbestimmung. Münch. med. Wschr. 11, 305 (1941).

RACE, R. R., u. R. SANGER: Die Blutgruppen des Menschen. III. Aufl. (Deutsche Übersetzung von O. PROKOP). Stuttgart: Georg Thieme 1958. — RACE, R. R., R. SANGER, D. S. LAWLER, and D. BERTINSHAW: The inheritance of the MNSs blood groups: a second series of families. *Heredity* **3**, 205—213 (1949). — RACE, R. R., R. SANGER, P. LEVINE, R. T. MCGEE, J. J. VAN LOGHEM, M. VAN DER HART, and C. CAMERON: A position effect of the Rh blood group genes. *Nature* (Lond.) **174**, 460 (1954). — RACE, R. R., G. L. TAYLOR, D. F. CAPPELL, and M. N. MCFARLANE: Recognition of a further common Rh genotype in man. *Nature* (Lond.) **153**, 52 (1944). — RASCH, L.: Lehrbuch der Blutgruppenkunde. Berlin: W. de Gruyter & Co. 1954. — REINSKOU, T., and J. MOHR: Inheritance of the Gc-types: 95 Norwegian families with 343 children. *Acta genet.* (Basel) **12**, 51—55 (1962). — RITTER, H.: Formalgenetik und Populationsgenetik der Gammaglobulinserumgruppen. *Ärztl. Forsch.* **17**, 417—431 (1963). — ROPARTZ, C.: Les groupes sériques Gm. Etat actuel de la question. *Rev. franç. Étud. clin. biol.* **5**, 933—945 (1960). — ROPARTZ, C., J. LENOIR, and L. RIVAT: A new inheritable property of human sera: The InV factor. *Nature* (Lond.) **189**, 586 (1961). — ROPARTZ, C., L. RIVAT, et P. Y. ROUSSEAU: Deux nouveaux facteurs dans les systèmes héréditaires de Gamma-Globuline: Le Gm(e) et l'InV(l). *Schriftliche Mitt.* 1962.

SANGER, R., and R. R. RACE: The MNSs blood group system. *Amer. J. hum. Genet.* **3**, 332—343 (1951). — SCHULTZE, H. E., H. HAUPT, K. HEIDE, and N. HEIMBURGER: Über die Chemie des Haptoglobin-Ploymorphismus. *Clin. chim. Acta* **8**, 207—214 (1963). — SCHULTZE, H. E., u. K. HEIDE: Der neuste Stand der Plasmaproteinforschung. In: BAUER, Medizinische Grundlagenforschung, Bd. III. Stuttgart 1960. — SCHWARZFISCHER, F., u. G. ZIEGELMAYER: Untersuchungen an Familien und Mutter-Kind-Paaren zum forensischen Beweiswert des Systems Gc. *Med. Klin.* **58**, 845—847 (1963). — SHAPIRO, M.: Observations on the Kell-Cellano (K-k) blood group system with examples of anti-K and anti-k. *S.Afr. med. J.* **26**, 951—955 (1952). — SMITHIES, O., G. E. CONNELL, and G. H. DIXON: Inheritance of haptoglobin subtypes. *Amer. J. hum. Genet.* **14**, 14—21 (1962). — SPEISER, P.: Über den immunbiologischen Schutzmechanismus gegen Rh-bedingten Morbus haemolyticus neonatorum mit besonderer Berücksichtigung der sog. Ausnahmefälle des ABO-Antagonismus. *Klin. Med.* (Wien), Beiheft zum 14. Jahrgang (1959). — Serologie der fetalen Erythroblastosen. *Wien. klin. Wschr.* **72**, 181—192 (1960). — STEINBERG, A. G.: Progress in the study of genetically determined human gamma globulin types. (The Gm and InV groups.) *Progr. med. Genet.* **2**, 1—33 (1962). — STEINBERG, A. G., B. D. GILES, and R. STAUFFER: A Gm-like factor present in negroes and rare or absent in whites: Its relation to Gm^a and Gm^x. *Amer. J. hum. Genet.* **12**, 44 (1960). — STEINBERG, A. G., J. A. WILSON, and S. LANSET: A new human gamma globulin factor determined by an allele at the InV locus. *Vox Sang.* (Basel) **7**, 151 (1962).

THOMAS, K., u. G. KAMPF: Die vererbaren Gm-Serumeiweißgruppen — ein neuer Faktor, Gm (Dresden), in diesem System. *Dtsch. Gesundh.-Wes.* **16**, 1185 (1961).

VOGEL, F.: Der moderne Genbegriff in der Humangenetik. *Naturwissenschaften* **48**, 289—298 (1961). — VOGEL, F., H. J. PETTENKOFER u. W. HELMBOLD: Über Populationsgenetik der ABO-Blutgruppen. 2. Mitt. *Acta genet.* (Basel) **10**, 267—294 (1960).

WENDT, G. G.: Serumeiweiß und Vaterschaft. *Dtsch. med. Wschr.* **88**, 916—925 (1963). — WENDT, G. G., H. DEICHER, I. v. KOPPENFELS u. D. PULS: Der Gammaglobulinfaktor Gm(a) und seine Anwendung im Vaterschaftsgutachten. *Z. Morph. u. Anthrop.* **54**, 216—229 (1963). — WENDT, G. G., H. DEICHER u. D. PULS: Die Häufigkeit der Phänotypen des Gammaglobulin-systems Gm(abxr) und ihre Beziehung zu anderen Erbfaktoren des Blutes. *Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.-Lehre* **37**, 1—9 (1963). — WENDT, G. G., u. U. THEILE: Untersuchungen über den Gc-Faktor. *Dtsch. med. Wschr.* **88**, 696—701 (1963). — WIENER, A. S.: The Rh factor and racial origins. *Science* **96**, 407—408 (1942). — Blood groups and transfusion, 3. Aufl. Springfield (Ill.) 1945. — Rh-Hr-Syllabus. Die Typen und ihre Anwendung. Stuttgart: Georg Thieme 1955. — WIENER, A. S., and K. LANDSTEINER: Heredity of variants of the Rh type. *Proc. Soc. exp. biol. Med.* (N.Y.) **53**, 167—170 (1943). — WIENER, A. S., u. I. B. WEXLER: Erythroblastosis foetalis und Blutaustausch. Stuttgart: Georg Thieme 1950. — Die Vererbung der Blutgruppen. Stuttgart: Georg Thieme 1960. — WUHRMANN, F., u. CH. WUNDERLY: Die Bluteiweißkörper des Menschen. Basel u. Stuttgart: Benno Schwabe & Co. 1957.

VI. Wahrscheinlichkeitslehre und Statistik. Das Hardy-Weinbergsche Gesetz

BERNSTEIN, F.: Ergebnisse einer biostatistischen zusammenfassenden Betrachtung über die erblichen Blutstrukturen des Menschen. *Klin. Wschr.* **3**, 1495—1497 (1924). — Zusammenfassende Betrachtungen über die erblichen Blutstrukturen des Menschen. *Z. induct. Abstamm.- u. Vererb.-L.* **37**, 237—270 (1925). — Variations- und Erblichkeitsstatistik. In: Handbuch der Vererbungswissenschaften. I C, 99 S. Berlin: Gebrüder Bornträger 1929. — Fortgesetzte Untersuchungen aus der Theorie der Blutgruppen. *Z. induct. Abstamm.- u. Vererb.-L.* **56**, 233—237 (1930).

DAHLBERG, G.: Statistical methods for medical and biological students, 232 S. London: Allen & Unwin 1940.

FELLER, W.: An introduction to probability theory and its applications. New York: John Wiley & Sons Inc. 1950. — FISHER, R. A.: The effect of methods of Ascertainment upon the Estimation of Frequencies. *Ann. Eugen. (Lond.)* **6**, 13—25 (1934). — Statistische Methoden für die Wissenschaft, 12. Aufl. Edinburgh: Oliver & Boyd 1956.

HARDY, G. H.: Mendelian proportions in a mixed population. *Science* **28**, 49—50 (1908). — HELMBOLD, W., u. O. PROKOP: Die Bestimmung der ABO-Genfrequenzen mittels der Maximum-likelihood-Methode und anderer Verfahren anhand forensischer Blutgruppenbestimmungen in Berlin. *Blut* **4**, 190—201 (1958). — HIRTH, G. E.: Quantitative Genetik. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1963.

KEMPTHORNE, O.: An introduction to genetic statistics. New York: John Wiley & Sons Inc. 1957. — KOLLER, S.: Allgemeine statistische Methoden in speziellem Blick auf die menschliche Erblehre. In: *Handbuch der Erbbiologie des Menschen*, Bd. 2, S. 112—212. Berlin: Springer 1940.

LEROY, H. L.: Statistische Methoden in der Populationsgenetik. Basel u. Stuttgart: Birkhäuser 1960. — LI, C. C.: Population Genetics. Chicago: University Chicago Press 1955.

MALECOT, G.: *Les Mathématiques de l'Hérédité*. Paris: Masson & Cie. 1948. — MATHER, K.: Statistical Analysis in Biology, 2. Aufl., 267 S. New York: Interscience 1947. — MAYNARD-SMITH, S., L. S. PENROSE, and C. A. B. SMITH: Mathematical tables for research workers in human genetics. London: J. & A. Churchill Ltd. 1961. — MOURANT, A. E., A. C. KOPEČ, and K. DOMANIEWSKA-SOBCZAK: The ABO blood groups. Oxford: Blackwell Sci. Publ. 1958.

PÄTAU, K.: Eine neue χ^2 -Tafel. *Z. induct. Abstamm.- u. Vererb.-L.* **80**, 558—564 (1942).

RACE, R. R., G. L. TAYLOR, K. E. BOORMANN, and B. E. DODD: Recognition of Rh genotypes in man. *Nature (Lond.)* **152**, 563—564 (1943). — ROBERTS, D. F., and G. A. HARRISON: Natural selection in human populations. London-Oxford-New York-Paris: Pergamon Press 1959.

SNEDECOR, G. W.: Statistical Methods, 485 S. Ames (Iowa): Iowa State College Press 1946. — STEVENS, W. L.: Estimation of blood group gene frequencies. *Ann. Eugen. (Lond.)* **8**, 362—375 (1938). — Statistical analysis of the ABO blood groups. *Hum. Biol.* **22**, 191—217 (1950). — ABO system in mixed populations. *Hum. Biol.* **24**, 12—24 (1952).

VOGEL, F.: The mutation rate of the Rh-Loci — a critical review. *Amer. J. hum. Genet.* **6**, 279—283 (1954).

WEBER, E.: Grundriß der biologischen Statistik für Naturwissenschaftler, Landwirte und Mediziner, 3. Aufl. Jena: Gustav Fischer 1957. — WEINBERG, W.: Über den Nachweis der Vererbung beim Menschen. *Jh. Ver. vaterl. Naturk. Württemb.* **64**, 368—382 (1908). — Über Vererbungsgesetze beim Menschen. *Z. induct. Abstamm.- u. Vererb.-L.* **56**, 223 (1909). — Methoden und Fehlerquellen der Untersuchung auf Mendelsche Zahlen beim Menschen. *Arch. Rassenbiol.* **9**, 165—174 (1912).

VII. Kompliziertere genetische Verhältnisse

BECKER, P. E.: *Dystrophia musculorum progressiva*. Stuttgart: Georg Thieme 1953. — BERICH, J.: Das adrenogenetiale Syndrom im Kindesalter. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk., N.F.* **9**, 510—585 (1958).

EDWARDS, J. H.: The simulation of mendelism. *Acta genet. (Basel)* **10**, 63—70 (1960).

GRÜNEBERG, H.: An analysis of the "pleiotropic" effects of a new lethal mutation in the rat (*Mus norvegicus*). *Proc. roy. Soc. B* **125**, 123—144 (1938). — Quasi-continuous variations in the mouse. *Symp. Genet.* **3**, 215—227 (1952).

HARRIS, H., and C. A. B. SMITH: The sib-sib age of onset correlation among individuals suffering from a hereditary syndrome produced by more than one gene. *Ann. Eugen. (Lond.)* **14**, 309—318 (1948). — HOEDE, K.: Umwelt und Erblichkeit bei der Entstehung der Schuppenflechte. *Würzb. Abh. Med.* **27**, 211—254 (1931).

LAST, U., u. F. VOGEL: Bemerkungen zum Marfan-Syndrom. *Dtsch. med. Wschr.* **82**, 746—747 (1957). — LEHMANN, W.: Ein Beitrag zur Frage der Heterogenie der recessiven Taubstummheit. *Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.-L.* **29**, 825 (1950). — LUTMAN, F. C., and J. V. NEEL: Inheritance of arachnodactyly, ectopia lentis and other congenital anomalies (Marfan's syndrome) in the E. family. *Arch. Ophthal* **41**, 276 (1949).

MATHER, K.: The genetical theory of continuous variation. *Hereditas (Lund), Suppl.-Vol.*, 376—401 (1949). — MÜHLMANN, W. E.: Ein ungewöhnlicher Stammbaum über Taubstummheit. *Arch. Rassenbiol.* **22**, 181—183 (1930).

PENROSE, L. S.: Measurement of pleiotropic effects in phenylketonuria. *Ann. Eugen. (Lond.)* **16**, 134—141 (1951/52). — The genetical background of common diseases. *Acta genet. (Basel)* **4**, 257—265 (1953).

ROBERTS, J. A. F.: Multifactorial inheritance in relation to normal and abnormal human traits. *Brit. med. Bull.* **17**, 241—246 (1961). — ROMANUS, T.: Psoriasis from a prognostic and hereditary point of view. *Acta dermat.-venereol. (Stockh.)* **26**, Suppl. (1954).

STEINBERG, A. G., S. U. BECKER, T. B. FITZPATRICK, and R. R. KIERLAND: A genetic and statistical study of psoriasis. *Amer. J. hum. Genet.* **3**, 267 (1951).

TANNER, J. M.: The genetics of human morphological characters. *Advanc. Sci.* No 13, 51, 192—194 (1956). — TREVOR-ROPER, P. D.: Marriage of two complete albinos with normally pigmented offspring. *Brit. J. Ophthal.* **36**, 107 (1952).

VOGEL, F.: *Lehrbuch der allgemeinen Humangenetik*. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1961. — *Die genetische Grundlage der atopischen Erkrankungen, insbesondere der atopischen Dermatitis*. Kongreßband des 5. Europ. Allergiekongr., Basel 1962.

VIII. Aufstellung und Beurteilung von Stammbäumen

BAILEY, N. T. J.: The estimation of the frequencies of recessives with incomplete multiple selection. *Ann. Eugen. (Lond.)* **16**, 215—222 (1951/52). — A classification of methods of ascertainment and analysis in estimating the frequencies of recessives in man. *Ann. Eugen. (Lond.)* **16**, 223—225 (1951/52). — BECKER, P. E.: Dystrophia musculorum progressiva. Stuttgart: Georg Thieme 1953. — BERNSTEIN, F.: Variations- und Erbliehkeitsstatistik. In: *Handbuch der Vererbungswissenschaft*, herausgeg. von E. BAUR u. M. HARTMANN, Bd. I. Berlin 1929. — Über die Ermittlung und Prüfung von Genhypothesen aus Vererbungsbeobachtungen am Menschen und über die Unzulässigkeit der Weinbergischen Geschwistermethode als Korrektur der Auslesewirkung. *Arch. Rassenbiol.* **22**, 241—244 (1929).

FINNEY, D. J.: The truncated binominal distribution. *Ann. Eugen. (Lond.)* **14**, 319—328 (1947/49).

GEPPERT, H., u. S. KOLLER: *Erbmathematik. Theorie und Vererbung in Bevölkerung und Sippe*. Leipzig 1938.

HALDANE, J. B. S.: A method for investigating recessive characters in man. *J. Genet.* **25**, 251—255 (1932). — The estimation of the frequency of recessive characters in man. *Ann. Eugen. (Lond.)* **8**, 255—262 (1937). — A test for homogeneity of records of familial abnormalities. *Ann. Eugen. (Lond.)* **14**, 339—341 (1947/1949). — HOGBEN, L.: *Nature and Nurture*. London: Allen & Unwin 1935.

KÄELIN, A.: Statistische Prüf- und Schätzverfahren für die relative Häufigkeit von Merkmalsträgern in Geschwisterreihen bei einem der Auslese unterworfenen Merkmal mit Anwendung auf das Retinagliom. *Arch. Klaus-Stift. Vererb.-Forsch.* **30**, 263—485 (1955). — Estimation statistique de la fréquence des tarés en génétique humaine. *J. Génét. hum.* **7**, 67—91, 121—142, 243—295 (1958). — KLUNKER, W.: Zur Frage der Solitärfälle. *Arch. Klaus-Stift. Vererb.-Forsch.* **34**, 265—270 (1959). — KLUNKER, W., u. U. W. SCHNYDER: Zur Häufigkeit sporadischer Fälle bei Erbkrankheiten. *Schweiz. med. Wschr.* **91**, 1254 (1961). — KOLLER, S.: Allgemeine statistische Methoden in speziellem Blick auf die menschliche Erblehre. In: *Handbuch der Erbbiologie des Menschen*, Bd. 2, S. 112—212. Berlin: Springer 1940. — *Methodik der menschlichen Erbforschung. II. Die Erbstatistik in der Familie*. In: *Handbuch der Erbbiologie des Menschen*, Bd. 2, S. 261—284. Berlin: Springer 1940.

LEJEUNE, J.: Sur une solution "a priori" de la méthode "a posteriori" de Haldane. *Bio-metrics* **14**, 513—520 (1958). — LENZ, F.: *Methoden der menschlichen Erbliehkeitsforschung*. In: *Handbuch der hygienischen Untersuchungsmethoden*, herausgeg. von GOTSCHLICH, Bd. III, S. 689—739. Jena 1929. — *Die Methoden der menschlichen Erbforschung*. In: BAUR-FISCHER-LENZ, *Menschliche Erblehre*, 4. Aufl. München 1936. — *Methoden der menschlichen Erbliehkeitsforschung*. In: E. GOTSCHLICH, *Handbuch der hygienischen Untersuchungsmethoden*. Jena: Gustav Fischer 1929. — LEVIT, S. G.: The problem of dominance in man. *J. Genet.* **33**, 411 (1936). — LUDWIG, W., u. CH. BOOST: Vergleichende Wertung der Methoden zur Analyse rezessiver Erbgänge beim Menschen. *Z. menschl. Vererb.-u. Konstit.-Lehre* **24**, 577—619 (1940). — LUXENBURGER, H.: Zur Methodik der eugenischen Erbprognose in der Psychiatrie. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **117**, 543—552 (1928). — Untersuchungen an schizophrenen Zwillingen und ihren Geschwistern zur Prüfung der Realität von Manifestationsschwankungen. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **154**, 351—394 (1935). — *Die Schizophrenie und ihr Erbkreis*. In: *Handbuch der Erbbiologie des Menschen*, Bd. V, S. 2. 1939.

MORTON, N. E.: Segregation analysis in human genetics. *Science* **127**, 79—80 (1958). — Genetic tests under incomplete ascertainment. *Amer. J. hum. Genet.* **11**, 1—16 (1959). — MORTON, N. E., and C. S. CHUNG: Formal genetics in muscular dystrophy. *Amer. J. hum. Genet.* **11**, 360—379 (1959).

NYHOLM, N., and H. F. HELWEG-LARSEN: On the computation of morbid risk. *Acta genet. (Basel)* **5**, 35—38 (1954).

SCHULZ, BR.: Zum Problem der Erbprognosenbestimmung. — Die Erkrankungsansichten der Neffen und Nichten von Schizophrenen. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **102**, 1—37 (1926). — Versuch einer genealogisch-statistischen Überprüfung eines Schizophreniematerials auf biologische Einheitlichkeit. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **151**, 145—170 (1934). — Methodik der medizinischen Erbforschung. Leipzig 1936. — SMITH, C. A. B.: A test for segregation ratios in family data. *Ann. hum. Genet.* **20**, 257 (1956). — Counting methods in genetical statistics. *Ann. hum. Genet.* **21**, 254—276 (1956/57). — A note on the effects of methods of ascertainment on segregation ratios. *Ann. hum. Genet.* **23**, 311—323 (1959). — STRÖMGREN, E.: Zum Ersatz des Weinbergschen „abgekürzten Verfahrens“. Zugleich ein Beitrag zur Frage von der Erblichkeit des Erkrankungsalters bei der Schizophrenie. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **153**, 784—797 (1935).

VOGEL, F.: Methoden zur Prüfung der Reihenfolge von Merkmalsträgern und Gesunden in Geschwisterschaften. *Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.-Lehre* **34**, 194—204 (1957).

WEINBERG, W.: Über Vererbungsgesetze beim Menschen. I. und II. *Z. Abstammungsl.* **1**, 377—392, 440—460 (1908/09); **2**, 276—330 (1909). — Zur Vererbungsmathematik. *Z. Abstammungsl.*, Suppl. **2** (1928). — Methoden und Fehlerquellen der Untersuchung auf Mendelsche Zahlen beim Menschen. *Arch. Rassenbiol.* **9**, 165—174 (1912). — WENDT, G. G., H. DEICHER, I. V. KOPPENFELS u. D. PULS: Der Gammaglobulinfaktor Gm(a) und seine Anwendung im Vaterschaftsgutachten. *Z. Morph. u. Anthrop.* **54**, 216—229 (1963). — WENDT, G. G., H. J. LANDZETTEL u. I. UNTERREINER: Das Erkrankungsalter bei der Huntington'schen Chorea. *Acta genet.* (Basel) **9**, 18—32 (1959).

IX. Die Zwillingsmethode

BAUER, K. H.: Homoiotransplantation von Epidermis bei eineiigen Zwillingen. *Bruns' Beitr. klin. Chir.* **141**, 443—447 (1927). — BRETINGER, E.: Zur Methodik der Zwillingsdiagnose. *Homo* (Stuttg.) **3**, 4, 5—21 (1952/53).

CLARK, P. J.: The heritability of certain anthropometric characters as ascertained from measurements of twins. *Amer. J. hum. Genet.* **8**, 49—54 (1956).

DAHLBERG, G.: Twin births and twins from a hereditary point of view. Stockholm: Tidens Tryckeri 1926. — Methodik zur Unterscheidung von Erblichkeits- und Milieuvvariationen mit Hilfe von Zwillingen. *Hereditas* (Lund) **28**, 409—428 (1942). — DENCKER, S. J.: A follow-up study of 128 closed head injuries in twins using co-twins as controls. *Acta psychiat. scand.*, Suppl. **123**, 33, 1—125 (1958). — DIEHL, K., u. O. V. VERSCHUER: Zwillings tuberkulose. Jena: Gustav Fischer 1933. — Erbeinfluß bei der Tuberkulose. Jena: Gustav Fischer 1936.

ESSEN-MÖLLER, E.: Zur Theorie der Ähnlichkeitsdiagnose von Zwillingen. *Arch. Rassenbiol.* **32**, 1—10 (1938).

FISHER, R. A.: Statistical methods for research workers. Edinburgh: Oliver & Boyd 1954. — FRANCESCHETTI, A., F. BAMATTER et D. KLEIN: Valeur des tests cliniques et sérologiques en vue de l'identification de deux jumeaux univitellins dont l'un a été échangé par erreur. *Bull. schweiz. Akad. med. Wiss.* **4**, 433—444 (1948).

GALTON, F.: The history of twins as a criterium of the relative powers of nature and nurture. *J. Anthropol. Inst.* 1876. — GEDDA, L.: Studio dei Gemelli. *Orizzonte Medico* 1951. — GESELL, A., and H. THOMPSON: Learning and growth in identical infant twins: An experimental study by the method of co-twin control. *Genet. Psychol. Monogr.* **6**, 5—124 (1929). — GOTTSCHICK, J.: Die Zwillingsmethode und ihre Anwendbarkeit in der menschlichen Erb- und Rassenforschung. *Arch. Rassenbiol.* **31**, 185—210 (1937). — Die beiden Hauptfragen der Zwillingsbiologie. *Arch. Rassenbiol.* **31**, 377—394 (1937).

HUG, E.: Methodologische Bedenken zur Zwillingsforschung. *Acta genet.* (Basel) **3**, 6—29 (1952).

JUEL-NIELSEN, M., A. NIELSEN, and M. HAUGE: On the diagnosis of zygosity in twins and the value of blood groups. *Acta genet.* (Basel) **8**, 256—273 (1958).

KALLMANN, F. J.: Twin data in the analysis of mechanisms of inheritance. *Amer. J. hum. Genet.* **6**, 157—174 (1954). — KALLMANN, F. J., and L. F. JARVIK: Twin data on genetic variations in resistance to tuberculosis. In: *Genetica della tubercolosi e dei tumori. Atti Simpos. Internaz. Torino 1957. Analecta Genetica* 6. Roma: Istituto Gregorio Mendel 1958.

LENZ, F.: Zur genetischen Deutung von Zwillingsbefunden. *Z. Abstammungsl.* **62**, 153 (1932). — Inwieweit kann man aus Zwillingsbefunden auf Erbbedingtheit oder Umwelteinfluß schließen? *Dtsch. med. Wschr.* **1935 I**, 873. — Zur Geschichte der Zwillingsmethode. *Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.-Lehre* **29**, 820—824 (1950). — LENZ, F., u. O. V. VERSCHUER: Zur Bestimmung des Anteils von Erbanlage und Umwelt an der Variabilität. *Arch. Rassenbiol.* **20**, 425 (1928). — LEROY, H. L.: Methodisches zur Bestimmung der Erblichkeit von Merkmalen bei Zwillingsuntersuchungen. *Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.-Lehre* **34**, 145—170 (1957). — LOTZE, R.: Zwillinge. Einführung in die Zwillingsforschung. Verlag Hohenlohische Buchhandlung. Oehringen: Ferdinand Rau 1937. — LUXENBURGER, H.: Vorläufiger Bericht

über psychiatrische Serienuntersuchungen an Zwillingen. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **116**, 297 (1928). — Psychiatrisch-neurologische Zwillingspathologie. *Zbl. ges. Neurol. Psychiat.* **56**, 145 (1930). — Untersuchungen an schizophrenen Zwillingen und ihren Geschwistern zur Prüfung der Realität von Manifestationsschwankungen. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **154**, 351—394 (1935). — Zwillingforschung als Methode der Erbforschung beim Menschen. In: *Handbuch der Erbbiologie des Menschen*, Bd. II, S. 213—248. 1940.

NEWMAN, H.: Differences between conjoined twins. *J. Hered.* **22**, 201—215 (1931). — NEWMAN, H. H., F. N. FREEMAN, and K. J. HOLZINGER: Twins: A study of heredity and environment. Chicago 1937.

POLL, H.: Über Zwillingforschung als Hilfsmittel menschlicher Erbkunde. *Z. Ethnol.* **46**, 87—108 (1914). — PRICE, B.: Primary biases in twin studies. A review of prenatal and natal differences-producing factors in monozygotie pairs. *Amer. J. hum. Genet.* **2**, 293—352 (1950).

QUELPRUD, T.: Untersuchungen der Ohrmuschel von Zwillingen. *Z. indukt. Abstamm.- u. Vererb.-L.* **62**, 160—165 (1932).

SCHIFF, F., u. O. v. VERSCHUER: Serologische Untersuchungen an Zwillingen. II. Mitt. *Z. Morph. u. Anthrop.* **32**, 244—249 (1933). — SCHINZ, H. R.: Konkordanz, Diskordanz und Penetranz bei eineigen Zwillingen (Versuch einer elementaren Darstellung). *Arch. Klaus.-Stift. Vererb.-Forsch.* **20**, 13—25 (1945). — SCHULZ, B.: Methodik der Medizinischen Erbforschung. Leipzig 1936. — Über Auslesemöglichkeiten beim Sammeln von Zwillingserien. *Allg. Z. Psychiat.* **112**, 138 (1939). — SCHULZ, B., u. H. W. SIEMENS: Zwillingspathologie. Berlin 1924. — SIEMENS, H. W.: Die Zwillingspathologie. Ihre Bedeutung, ihre Methodik, ihre bisherigen Ergebnisse. Berlin: Springer 1924. — Die Leistungsfähigkeit der zwillingspathologischen Arbeitsmethode. *Z. indukt. Abstamm.- u. Vererb.-L.* **33**, 348 (1924). — Zur Ätiologie des Turmschädels, nebst Mitteilung einer dermatologischen Methode zur Diagnose der Eineiigkeit bei Zwillingen. *Virchows Arch. path. Anat.* **253**, 746—765 (1924). — Studien über die Leistungsfähigkeit meiner dermatologischen Methode zur Diagnose der Eineiigkeit. *Virchows Arch. path. Anat.* **263**, 666—702 (1927). — Zur Geschichte der Zwillingsmethode. *Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.-Lehre* **31**, 171—173 (1952). — SMITH, S. M., and L. S. PENROSE: Monozygotie and dizygotie twin diagnosis. *Ann. hum. Genet.* **19**, 273—289 (1955). — STERN, C.: Principles of human genetics, 2nd. ed. San Francisco and London: W. H. Freeman & Co. 1960. — STOCKS, P.: A biometric investigation of twins and their brothers and sisters. *Ann. Eugen. (Lond.)* **4**, 49—108 (1930/31). — VERSCHUER, O. v.: Der gegenwärtige Stand der Zwillingforschung. *Arch. Soz. Hyg.* **1**, 2 (1925). — Grundlegende Fragen der vererbungsbiologischen Zwillingforschung. *Münch. med. Wschr.* **73**, 1562—1565 (1926). — Der Anteil von Erbanlagen und Umwelt an den Ursachen der Verschiedenheiten zwischen eineigen Zwillingen. (Methoden der zwillingsanthropologischen Forschung.) *S.-B. anthrop. Ges. Wien* **57**, 36—38 (1926/27). — Die vererbungsbiologische Zwillingforschung. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.* **31**, 35—120 (1927). — Die vererbungsbiologische Zwillingforschung. Grundlegende Fragen und ihre praktische Auswirkung. *Med. Welt* **1**, **42**, 1554—1555 (1927). — Wirksame Faktoren im Leben des Menschen. Wiesbaden: F. Steiner 1954. — Genetik des Menschen. München u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1959. — VOGEL, F.: Bemerkungen zu der Arbeit von H. L. LE ROY: Methodisches zur Bestimmung der Erblichkeit von Merkmalen bei Zwillinguntersuchungen. *Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.-Lehre* **34**, 323—335 (1957). — Lehrbuch der allgemeinen Humangenetik. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1961. — VOGEL, F., u. H. E. REISER: Zwillinguntersuchungen über die Erblichkeit einiger Zahnmaße. *Anthrop. Anz.* **24**, 231—241 (1960). — VOGEL, F., u. G. G. WENDT: Zwillinguntersuchungen über die Erblichkeit einiger anthropologischer Maße und Konstitutionsindices. *Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.-Lehre* **33**, 425—446 (1956).

WEINBERG, W.: Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Mehrlingsgeburten beim Menschen. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **88**, 346—430 (1901). — Der Einfluß von Alter und Geburtenzahl der Mutter auf die Häufigkeit der ein- und zweieigen Zwillinggeburten. *Z. Geburtsh. Gynäk.* **65**, 318—324 (1909). — Differenzmethode und Geburtenfolge bei Zwillingen (nebst einem Anhang über den mittleren Fehler der Geburtenfolgenummer). *Genetica* **16**, 382—388 (1934). — WENDT, G. G.: Zwillinguntersuchung über Zwischenlinien und weiße Linien im Abdruck der menschlichen Fingerbeere. *Acta genet. (Basel)* **6**, 143—155 (1956). — Zwillinguntersuchung über die Erblichkeit der Handfurchung. *Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.-Lehre* **34**, 587—592 (1958). — Allgemeine Zwillingdiagnostik. *Arch. klin. exp. Derm.* **219**, 366—377 (1964). — WENINGER, M.: Zur Frage der oocytären Zwillinge beim Menschen. Bericht über die 7. Tagg der Dtsch. Ges. für Anthropologie in Tübingen, 12. bis 14. 4. 1961, S. 62—69. Göttingen: Musterschmidt 1963.

X. Koppelung (Linkage)

ADAM, A., C. SHEBA, R. R. RACE, R. SANGER, P. TIPPETT, J. HAMPER, and J. GAVIN: Linkage relations of the X-borne genes responsible for glucose-6-phosphate dehydrogenase and for the Xg blood-groups. *Lancet* **1962 II**, 1188—1189. — ADAM, A., C. SHEBA, R. SANGER,

- R. R. RACE, P. TIPPETT, J. HAMPER, J. GAVIN, and D. J. FINNEY: Data for X-mapping calculations, Israeli families tested for Xg, g-6-pd and for colour vision. *Ann. hum. Genet.* **26**, 187—194 (1963).
- BATESON, W., and R. C. PUNNETT: Comb characters. Report to Evolution Committee of the Royal Society **2**, 11—16 (1906). — BELL, J., and J. B. S. HALDANE: The linkage between the genes for colourblindness and haemophilia in man. *Proc. roy. Soc. B* **123**, 119 (1937). — BERNSTEIN, F.: Zur Grundlage der Chromosomentheorie beim Menschen. *Z. induct. Abstamm.- u. Vererb.-L.* **57**, 113—138 (1931). — BURKS, B. S.: Autosomal linkage in man. *Proc. Genet. Congr. Edinburgh*, p. 82. 1941.
- CHALMERS, J. N. M., and S. D. LAWLER: Data on linkage in man: Elliptocytosis and blood groups. 1. Families 1 and 2. *Ann. Eugen. (Lond.)* **17**, 267—271 (1953).
- FINNEY, D. J.: The detection of linkage. *Ann. Eugen. (Lond.)* **10**, 171—214 (1940). — The detection of linkage. 4. Lack of parental records and the use of empirical estimates of information. *J. Hered.* **33**, 157—160 (1941). — The detection of linkage. 2. Further mating types; scoring for Boyd's data. *Ann. Eugen. (Lond.)* **11**, 10—30 (1941/42). — The detection of linkage. 3. Incomplete parental testing. *Ann. Eugen. (Lond.)* **11**, 115—135 (1941/42). — The detection of linkage. 5. Supplementary tables. *Ann. Eugen. (Lond.)* **11**, 224—232 (1941/42). — The detection of linkage. 6. The loss of information from incompleteness of parental records. *Ann. Eugen. (Lond.)* **11**, 233—244 (1941/42). — FISHER, R. A.: Statistical methods for research workers, 7th. ed. Edinburgh: Oliver & Boyd 1938.
- GATES, R. R.: Genetic linkage in man. Den Haag 1954. — GOODALL, H. B., D. W. HENDRY, S. D. LAWLER, and S. A. STEPHENS: Data on linkage in man: Elliptocytosis and blood groups. 2. Family 3. *Ann. Eugen. (Lond.)* **17**, 272—278 (1953). — Data on linkage in man: Elliptocytosis and blood groups. 3. Family 4. *Ann. Eugen. (Lond.)* **18**, 325—327 (1954). — GREEN, M. C., and M. M. DICKIE: Linkage map of the mouse. *J. Hered.* **50**, 3—5 (1959).
- HALDANE, J. B. S.: Methods for the detection of autosomal linkage in man. *Ann. Eugen. (Lond.)* **6**, 26—65 (1934). — The cumulants of the distribution of Fishers " u_{11} " and " u_{31} ". *Ann. Eugen. (Lond.)* **13**, 122—133 (1946/47). — HALDANE, J. B. S., and C. A. B. SMITH: A new estimate of linkage between the genes for colour blindness haemophilia in man. *Ann. Eugen. (Lond.)* **14**, 10—31 (1947). — HÖSLI, P., A. HÄSSIG, and A. FRANCESCETTI: Detection of linkage between the genes for the blood group system MNSs and the gene for ptosis congenitalis hereditaria simplex. *Acta genet. (Basel)* **7**, 70 (1957). — HOGGEN, L.: The detection of linkage in human families. *Proc. roy. Soc. B* **114**, 340—352 (1934). — HOWELLS, W. W., and A. B. SLOWEY: "Linkage studies" in morphological traits. *Amer. J. hum. Genet.* **8**, 154—161 (1956).
- KLOEFFER, H. W.: An investigation of 171 possible linkage relationship in man. *Ann. Eugen. (Lond.)* **13**, 35—71 (1946).
- LAWLER, S. D., and J. H. RENWICK: Blood groups and genetic linkage. *Brit. med. Bull.* **15**, 145—149 (1959). — LAWLER, S. D., J. H. RENWICK, M. HAUGE, J. MOSBECH, and L. S. WILDERVANCK: Further families showing linkage between the ABO and nail-patella loci, with no evidence of heterogeneity. *Ann. hum. Genet.* **21**, 410—419 (1956/57). — Linkage tests involving the P blood group locus and further data on the ABO: Nail-Patella linkage. *Ann. hum. Genet.* **22**, 342—355 (1958). — LAWLER, S. D., and M. SANDLER: Data on linkage in man: Elliptocytosis and blood groups. 4. Families 5, 6 and 7. *Ann. Eugen. (Lond.)* **18**, 328—334 (1954). — LEES, D. H., S. D. LAWLER, J. H. RENWICK, and J. M. THODAY: Anonychia with ectrodactyly: Clinical and linkage data. *Ann. hum. Genet.* **22**, 69 (1957).
- MATHER, K.: The measurement of linkage in heredity. Methuens monographs on biological subjects. London 1951. — MCKUSICK, V. A.: A catalog of X-linked traits in man. *J. Génét. hum.* **11**, 51—64 (1962). — MOHR, J.: A search for linkage between the Lutheran and the Lewis blood groups. *Acta path. microbiol. scand.* **28**, 207—210 (1951). — A study of linkage in man. *Op. ex domo biol. Hered. Human Univ. Hafn.* **33**. Copenhagen: Munksgaard 1954. — MORTON, N. E.: Sequential tests for the detection of linkage. *Amer. J. hum. Genet.* **7**, 277—318 (1955). — The detection and estimation of linkage between the genes for elliptocytosis and the Rh blood type. *Amer. J. hum. Genet.* **8**, 80—96 (1956). — Further scoring types in sequential tests, with a critical review of autosomal and partial sex linkage in man. *Amer. J. hum. Genet.* **9**, 55—75 (1957).
- PENROSE, L. S.: The general purpose sib-pair linkage test. *Ann. Eugen.* **18**, 120—124 (1953/54). — PHILIP, U., J. N. WALTON, and C. A. B. SMITH: Colour blindness and the Duchennetype muscular dystrophy. *Ann. hum. Genet.* **21**, 155—158 (1956/57).
- RENWICK, J. H., and S. D. LAWLER: Genetical linkage between the ABO and nail-patella loci. *Ann. hum. Genet.* **19**, 312—331 (1955).
- SMITH, C. B. A.: A test for heterogeneity of proportions. *Ann. Eugen. (Lond.)* **16**, 16—25 (1951). — The detection of linkage in human genetics. *J. roy. Stat. Soc. B* **15**, 153—192 (1953). — Some comments on the statistical methods used in linkage investigations. *Amer.*

J. hum. Genet. **11**, 289—305 (1959). — Methodology in human genetics. Amer. J. hum. Genet. **13**, 128—136 (1961). — STEINBERG, A. G., and N. E. MORTON: Sequential test for linkage between cystic fibrosis of the pancreas and the MNS locus. Amer. J. hum. Genet. **8**, 177—189 (1956).

TAILLARD, W.: Le linkage autosomique chez l'homme. Acta genet. (Basel) **2**, 193—219 (1951).

VOGEL, F.: Vergleichende Betrachtungen über die Mutationsrate der geschlechtsgebundenen-rezessiven Hämophilieformen in Dänemark und der Schweiz. Blut **1**, 91 (1955). — VOGEL, F., u. W. HELMBOLD: Koppelungsdaten für zwei wahrscheinlich einfach mendelnde EEG-Merkmale d. Menschen. Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.-Lehre **35**, 28—37 (1959).

XI. Phänogenetik

ALLISON, A. C.: Notes on sickle-cell polymorphism. Ann. hum. Genet. **19**, 39—57 (1954). — The genetical and clinical significance of the haptoglobins. Proc. roy. Soc. Med. **51**, 641—645 (1958).

BASIC, M., u. D. WEBER: Über intrauterine Fruchtschädigung durch Röntgenstrahlen. Strahlentherapie **99**, 628 (1956). — BEADLE, G. W., and E. L. TATUM: Genetic control of biochemical reactions in Neurospora. Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) **27**, 499—506 (1941). "Classic papers in genetics". J. A. PETERS ed. Englewood Cliffs: Prentice Hall Inc. 1959. — BEDICHEK, S., and J. B. S. HALDANE: A search for autosomal recessive lethals in man. Ann. Eugen. (Lond.) **8**, 245—254 (1937/38). — BENNHOLD, H.: Kongenitale Defektdysproteinämien. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **62**, 657—667 (1956). — BENZER, S., V. N. INGRAM, and H. LEHMANN: Three varieties of human haemoglobin D. Nature (Lond.) **182**, 852—854 (1958). — BICKEL, H.: Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. Lancet **1953 II**, 812. — Metabolisch-genetischer Schwachsinn. Klin. Physiol. **1**, 87—118 (1960). — BORBERG, A.: Clinical and genetic investigations into tuberous sclerosis and Recklinghausen's neurofibromatosis. Op. ex dom. biol. hered. hum., vol. 23. Kopenhagen: Munksgaard 1951. — BRACHET, J.: The biochemistry of development. London: Pergamon Press 1960. — BRUTON, O. C.: Agammaglobulinemia. Pediatrics **9**, 722—728 (1952). — BÜCHNER, F.: Von den Ursachen der Mißbildungen und Mißbildungskrankheiten. Münch. med. Wschr. **97**, 1673—1677 (1955). — Bedeutung peristatischer Faktoren für Mißbildungen. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **64** (1958). — BUTENANDT, A.: Biochemie der Gene und Genwirkungen. Naturwissenschaften **40**, 91—100 (1953).

Ciba Foundation Symposium: Biochemistry of human genetics. London: J. & A. Churchill Ltd. 1959. — CONNELL, G. E., and O. SMITHIES: Human haptoglobins: Estimation and purification. Biochem. J. **72**, 115—121 (1959).

DEGENHARDT, K. H.: Mißbildungskorrelationen durch Sauerstoffmangel im Tierexperiment. Naturwissenschaften **22**, 525—526 (1956). — DORN, H.: Xeroderma pigmentosum. Acta Genet. med. (Roma) **8**, 395—408 (1959).

EATON, O. N.: A summary of lethal characters in animals and man. J. Hered. **28**, 320—326 (1937).

FLAMM, H.: Die pränatalen Infektionen des Menschen unter besonderer Berücksichtigung von Pathogenese und Immunologie. Stuttgart: Georg Thieme 1959. — FRASER, F. C.: Causes of congenital malformations in human beings. J. chron. Dis. **10**, 97—110 (1959). — FUHRMANN, W.: Genetische und peristatische Ursachen angeborener Angiokardiopathien. In: Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde, Bd. 18, S. 48—115. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1962.

GALATIUS-JENSEN, F.: On the genetics of the haptoglobins. Acta genet. (Basel) **8**, 232—247 (1958). — GARROD, A. E.: Inborn errors of metabolism. London 1923. — GAUL, L. E.: Heredity of multiple benign cystic epithelioma. Arch. Derm. Syph. (Chic.) **68**, 517 (1953). — GITZELMANN, R., u. B. HADORN: Zur biochemischen Genetik der Galaktosämie. Helv. paediat. Acta **16**, 1—16 (1961). — GOLDSCHMIDT, R.: Gen und Außeneigenschaft (Untersuchungen an Drosophila) I und II. Z. induct. Abstamm.- u. Vererb.-L. **10**, 74—98 (1935). — GROSS, R., u. E. MAMMEN: Über Pseudohämophilie, Angiohämophilie, v. Willebrand-Jürgensche Krankheit und verwandte Diathesen. Klin. Wschr. **36**, 112 (1958). — GRÜNEBERG, H.: The genetics of the mouse. Den Haag: Martinus Nijhoff 1952. — GRÜTTNER, R., u. W. LENZ: Genetisch bedingte Störungen des Kohlehydratstoffwechsels. Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.-Lehre **36**, 265—287 (1962). — GUNTHER, M., and L. S. PENROSE: The genetics of epiloia. J. Genet. **31**, 413—430 (1935).

HADORN, E.: Letalfaktoren in ihrer Bedeutung für Erbpathologie und Genphysiologie der Entwicklung. Stuttgart: Georg Thieme 1955. — HALDANE, J. B. S.: The biochemistry of genetics. London 1954. — HARRIS, H.: Human biochemical genetics. Cambridge: Cambridge University Press 1959. — HOROWITZ, N. H.: Biochemical genetics of neurospora. Advanc. Genet. **3**, 33—71 (1950). — HSIA, D. Y. Y.: Inborn errors of metabolism. Chicago: Year

Book Publ. Inc. 1959. — HUNT, J. A., and M. INGRAM: Human hemoglobin E, the chemical effect of gene mutation. *Nature (Lond.)* **184**, 870—872 (1959).

INGRAM, V. M.: Gene mutations in human haemoglobin: the chemical difference between normal and sickle cell haemoglobin. *Nature (Lond.)* **180**, 325—328 (1957). — The hemoglobins in genetics and evolution. New York and London: Columbia University Press 1963.

KALOW, W.: Familial incidence of low pseudocholinesterase level. *Lancet* **1956 II**, 576—577. — KNEDEL, M.: Die Doppel-Albuminämie, eine neue erbliche Proteinanomalie. *Blut* **3**, 129—134 (1957). — KNOX, W. E.: Sir Archibald Garrod's "inborn errors of metabolism". 1. Cystinuria, 2. Alkaptonuria, 3. Albinism, 4. Pentosuria. *Amer. J. hum. Genet.* **10**, 3—32; 95—124, 249—267, 385—397 (1958). — KUBAHASHI, K.: Enzyme formation in galactose-negative mutants of *Escherichia coli*. *Science* **125**, 114—116 (1957). — KÜHN, A.: Vorlesungen über Entwicklungsphysiologie. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.

LENZ, F.: Die Übersterblichkeit der Knaben im Lichte der Erblichkeitslehre. *Arch. Hyg.* **93**, 126—150 (1923). — LENZ, W.: Familiäres Vorkommen von Mißbildungen. *Fortschr. Med.* **80**, 505—510 (1962). — LENZ, W., u. K. KNAPP: Die Thalidomid-Embryopathie. *Dtsch. med. Wschr.* **87**, 1232—1242 (1962).

MOHR, O. L., and C. WRIEDT: A new type of hereditary brachyphalangy in man. *Carnegie Inst. Wash. Publ. No 295*, 1—64 (1919). — MOTULSKY, A. G.: Drug reactions, enzymes, and biochemical genetics. *J. Amer. med. Ass.* **165**, 835—838 (1957).

NACHTSHEIM, H.: Derzeitiger Stand der Mißbildungsforschung. *Gesundheitsdienst* **25**, 447—467 (1963). — NEEL, J. V.: A study of major congenital defects in Japanese infants. *Amer. J. hum. Genet.* **10**, 398—445 (1958).

PAULING, L., H. A. ITANO, S. J. SINGER, and I. C. WELLS: Sickle cell anemia, a molecular disease. *Science* **110**, 543 (1949). — PENROSE, L. S.: Measurement of pleiotropic effects in phenylketonuria. *Ann. Eugen. (Lond.)* **16**, 134—141 (1951/52).

SMITHES, O.: Zone electrophoresis in starch gels: Group variations in the serum proteins of normal human adults. *Biochem. J.* **61**, 629—641 (1955). — SMITHES, O., and N. F. WALKER: Genetic control of some serum proteins in normal humans. *Nature (Lond.)* **176**, 1265—1266 (1955). — SNYDER, L. F., and C. A. DOAN: Is the homozygous form of multiple teleangiectasia lethal? *J. Lab. clin. Med.* **29**, 1211—1216 (1944). — STRAUSS, B. S.: An outline of chemical genetics. Philadelphia and London: W. B. Saunders Co. 1960. — SUSKIND, S. R.: Gene function and enzyme formation. In: *The chemical basis of heredity*, p. 123—133 (Eds. McELROY and GLASS). Baltimore: Johns Hopkins Press 1957.

TÖNDURY, G.: Entwicklungsstörungen durch chemische Faktoren und Viren. *Naturwissenschaften* **42**, 312 (1955).

VOGEL, F.: Der Beitrag der Forschungen am Hämoglobin des Menschen zur Lösung einiger Grundlagenprobleme der Genetik. *Blut* **8**, 449—463 (1962).

WAGNER, R. P., and H. K. MITCHELL: Genetics and metabolism. New York and London 1955. — WALLER, H. D., u. G. W. LÖHR: Biochemie der hereditären Enzymerythropathien. 7. Freiburger Symposium über Hämolyse und hämolytische Erkrankungen, 22. bis 24. 10. 1959. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1961, S. 182—196. — WENDT, G. G., H. J. LANDZETTEL u. I. UNTERREINER: Das Erkrankungsalter bei der Huntington'schen Chorea. *Acta genet. (Basel)* **9**, 18—32 (1959).

XII. Mutationen

ALEXANDER, M. L.: Mutation rates at specific loci in the mature and immature germ cells *Drosophila melanogaster*. *Genetics* **39**, 409—428 (1954). — AUERBACH, C.: Problems in chemical mutagenesis. *Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol.* **16**, 199—213 (1951). — AUERBACH, C., J. M. ROBSON: Chemical production of mutations. *Nature (Lond.)* **157**, 302 (1946).

BARTHELMESS, A.: Gefährliche Dosis. *Herder-Bücherei Bd. 16*. 1959. — BEATTY, R. A.: Parthenogenesis and polyploidy in mammalian development. London: Cambridge University Press 1957. — BECKER, P. E.: Häufigkeit und Bedeutung von Mutationen beim Menschen. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **64**, 255—261 (1958). — BISHOP, A., C. E. BLANK, and H. HUNTER: Heritable variation in the length of the Y chromosome. *Lancet* **1962 I**, 18—20. — BÖÖK, J. A.: Clinical cytogenetics. In: *De Genetica Medica*, ed L. GEDDA. Rome **3**, 21—47 (1961). — BÖÖK, J. A., J. G. MASTERSON, and B. SANTESSON: Malformation syndrome associated with triploidy — further chromosome studies of the patient and his family. *Acta genet. (Basel)* **12**, 193—201 (1962). — BÖÖK, J. A., and B. SANTESSON: Malformation syndrome in man associated with triploidy (69 Chromosomes). *Lancet* **1960 I**, 858—859. — Further studies in clinical cytogenetics. *Acta Univ. lund., Ser. II*, **56**, 19—20 (1960). — Nuclear sex in triploid XXY human cells. *Lancet* **1961 II**, 318. — BRAESTRUP, C. B.: Past and present radiation exposure to radiologists from the point of view of life expectancy. *Amer. J. Roentgenol.* **78**, 988—992 (1957). — BRIDGES, C. B.: Non-disjunction as proof on the chromosome theory of heredity. *Genetics* **1**, 1—52, 107—163 (1916). — Genetical and cytological proof of

non-disjunction of the fourth chromosome of drosophila melanogaster. Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) **7**, 186—192 (1921).

CARR, D. H.: Chromosome studies in abortuses and stillborn infants. Lancet **1963 I**, 603—606.

DANFORTH, G. H.: The frequency of mutation and the incidence of hereditary traits in man. Eugenics, genetics and family. Sci. Papers 2nd. Int. Congr. Eugen. New York **1**, 120—128 (1921). — DELHANTY, J. D. A., J. R. ELLIS, and P. T. ROWLEY: Triploid cells in a human embryo. Lancet **1961 I**, 1286.

EHRENBERG, L., G. v. EHRENSTEIN, and A. HEDGRAN: Gonad temperature and spontaneous mutation-rate in man. Nature (Lond.) **180**, 1433—1434 (1957). — EVANS, H.-J.: Chromosome aberration induced by ionizing radiations. Int. Rev. Cytol. **13**, 221—322 (1962).

FORD, C. E.: Human cytogenetics: Its present place and future possibilities. Amer. J. hum. Genet. **12**, 104—117 (1960). — FRITZ-NIGGLI, H.: Strahlenbiologie. Stuttgart: Georg-Thieme 1959. — Die Schwierigkeiten bei der Bestimmung der strahleninduzierten Mutationsrate. In: Die Mutationsrate bei Versuchstieren und beim Menschen. Schriftenreihe „Strahlenschutz“, Bd. 17. München: Gersbach & Sohn 1960.

GESENIUS, H.: Zur Frage der Notwendigkeit einer gesetzlichen Regelung der freiwilligen Sterilisierung aus sozialer Indikation. Geburtsh. u. Frauenheilk. **22**, 421—432 (1962). — GRÜNEBERG, H.: The genetics of the mouse. Bibliogr. genet. Gravenh. **15** (1952).

HALDANE, J. B. S.: The rate of spontaneous mutations of the human gene. J. Genet. **31**, 317—326 (1935). — The spread of harmful autosomal recessive genes in human populations. Ann. Eugen. (Lond.) **9**, 232—237 (1939). — The mutation rate of the gene for haemophilia, and its segregation ratios in males and females. Ann. Eugen. (Lond.) **13**, 262—271 (1947). — The rate of mutation of human genes. Proc. VIII. Intern. Congr. Genet. Stockholm 1948, S. 267—273. — Mutation in sex-linked recessive type of muscular dystrophy. A possible sex difference. Ann. hum. Genet. **20**, 344—347 (1956). — HALDANE, J. B. S., and U. PHILIP: The daughters and sisters of haemophilics. J. Genet. **38**, 193—200 (1939). — HOLTHUSEN, H., H. K. LEETZ u. W. LEPPIN: Die genetische Belastung der Bevölkerung einer Großstadt (Hamburg) durch medizinische Strahlenanwendung. Schriftenreihe „Strahlenschutz“, Bd. 21. München: Gersbach & Sohn 1961.

KALLMANN, F. J., and E. V. GLANVILLE: Review of psychiatric progress 1962. Heredity and eugenics. Amer. J. Psychiat. **119**, 601—604 (1963). — KOSENOW, W., u. R. A. PFEIFFER: Chromosomen-Aberrationen und ihre Bedeutung für die Klinik. Dtsch. med. Wschr. **87**, 1413—1419 (1962).

LEJEUNE, J.: Durch ionisierende Strahlen hervorgerufene Mutationen beim Menschen. In: Internat. Genetikertag. 1959, Schriftenreihe „Strahlenschutz“. München: Gersbach & Sohn 1960. — LENZ, W.: Der Einfluß des Alters der Eltern und der Geburtsnummer auf angeborene pathologische Zustände beim Kind. Acta genet. (Basel) **9**, 169—201, 249—293 (1959). — Die Ätiologie des Mongolismus. Dtsch. med. Wschr. **86**, 1097—1104 (1961). — Superfemales. Dtsch. med. Wschr. **86**, 1267—1268 (1961). — LOEFFLER, L.: Röntgenschädigungen der männlichen Keimzelle und Nachkommenschaft. Ergebnisse einer Umfrage bei Röntgenärzten und -technikern. Strahlentherapie **34**, 735—766 (1929). — LÜERS, H.: Die Frage der Übertragbarkeit strahlengenetischer Versuchsergebnisse auf den Menschen. Med. Klin. **52**, 1488—1490 (1957). — LÜERS, H., u. G. RÖHRBORN: Genetische Schäden durch Chemotherapeutica. In: Wissen und Praxis, H. 22. Berlin: Lüttke 1961. — LÜERS, TH.: Zur Problematik der Chromosomen-Pathologie beim Menschen. Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.-Lehre **36**, 130—156 (1961).

MACHT, S. H., and P. S. LAWRENCE: National survey of congenital malformations resulting from exposure to roentgen radiation. Amer. J. Roentgenol. **73**, 442—446 (1955). — MORTON, N. E.: The mutational load due to detrimental genes in man. Amer. J. hum. Genet. **12**, 348—364 (1960). — MULLER, H.: Radiation and heredity. Amer. J. publ. Hlth **54**, 42—50 (1964). — MULLER, H. J.: Our load of mutations. Amer. J. hum. Genet. **2**, 111—176 (1950). — Radiation damage to the genetic material. In: S. A. BAITSELL (Ed.): Science in Progress, Ser. VII, p. 93—177. New Haven: Yale University Press 1951.

NACHTSHEIM, H.: Für und wider die Sterilisierung aus eugenischer Indikation. Stuttgart: Georg Thieme 1952. — Chromosomenaberrationen beim Säugling und ihre Bedeutung für die Entstehung von Mißbildungen. Naturwissenschaften **46**, 637—645 (1959). — Chromosomenaberrationen beim Menschen und ihre Bedeutung für die Entstehung von Mißbildungen. Naturwissenschaften **47**, 361—371 (1960) (2. Bericht). — Chromosomenaberrationen beim Menschen und ihre Bedeutung für die Entstehung von Mißbildungen. Naturwissenschaften **49**, 265—276 (1962) (3. Bericht). — Das Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses aus dem Jahre 1933 in heutiger Sicht. Ärztl. Mitt. (Köln) **47/59**, 1640—1644 (1962). — Die Biologie und die Gesellschaft. Berlin: Duncker & Humboldt 1963. — NEEL, J. V.: Some problems in the estimation of spontaneous mutation rates in animals and man. Effects of radiation on human heredity. Wld Hlth Org. **139**—150 (1957). — A study of major congenital

defects in Japanese infants. Amer. J. hum. Genet. **10**, 398—445 (1958). — NEEL, J. V., and W. J. SCHULL: The effect of exposure to the atomic bombs on pregnancy termination in Hiroshima and Nagasaki. Washington D. C. nat. Acad. Sci. nat. Res. Council Publ. No 461 (1956).

OEHLKERS, F.: Die Auslösung von Chromosomenmutationen in der Meiosis durch die Einwirkung von Chemikalien. Z. indukt. Abstamm.- u. Vererb.-L. **81**, 313—341 (1943).

PENROSE, L. S.: Parental age and mutation. Lancet **1955 II**, 312—313. — Parental age in achondroplasia and mongolism. Amer. J. hum. Genet. **9**, 167—169 (1957). — Chromosomes and natural selection. Acta genet. med. et gemellol. **11**, 303—307 (1962). — PENROSE, L. S., and J. D. A. DELHANTY: Triploid cell cultures from a macerated foetus. Lancet **1961 I**, 1261—1262. — PHILIPP, E.: Schwangerschaftsunterbrechung aus eugenischer Indikation? Med. Klin. **53**, 2063—2064 (1958).

Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Gen. Ass. Suppl. No 17 (A/3838). New York 1958. — RÖHRBORN, G.: Chemische Konstitution und mutagene Wirkung. Klassifizierungsversuch chemischer Mutagene. Experientia (Basel) **16**, 523 (1960). — ROHDEN, F. v.: Entwicklung der legalen Schwangerschaftsunterbrechung im Bundesgebiet der Nachkriegszeit. Ärztl. Mitt. (Köln) **47/59**, 1139—1150 (1962). — Schwangerschaftsunterbrechungen in anderen Kulturländern. Ärztl. Mitt. (Köln) **60**, 831—838, 893—904 (1963). — RUSSELL, W. L., and L. B. RUSSELL: Radiation-induced genetic damage in mice. Proc. 2nd. U.N. Intern. Conf. on peaceful uses of atomic energy **22**, 360—365 (1958).

SCHULL, W. J., and J. V. NEEL: Radiation and the sex ratio in man. Science **128**, 343—348 (1958). — SELENTAG, W.: Die Strahlenbelastung des Patienten in der Röntgendiagnostik, ihre Höhe, Variabilität und Bedeutung. Dtsch. med. Wschr. **86**, 2513—2523 (1961). — Die Strahlengefährdung des Menschen. Bericht des medizinischen Forschungsrates in Großbritannien. Dtsch. Übersetzung: Deutsch. Rotes Kreuz. Interparlamentar. Arbeitsgemeinschaft 1956. — STROBEL, D., u. F. VOGEL: Ein statistischer Gesichtspunkt für das Planen von Untersuchungen über Änderungen der Mutationsrate beim Menschen. Acta genet. (Basel) **8**, 274—286 (1958).

TIMOFEEFF-RESSOVSKY, H. W., u. K. G. ZIMMER: Das Trefferprinzip in der Biologie. In: Biophysik, Bd. 1. Leipzig: S. Hirzel 1947.

VOGEL, F.: The mutation of the Rh-loci, — a critical review. Amer. J. hum. Genet. **6**, 279—283 (1954). — Über Genetik und Mutationsrate des Retinoblastoms (Glioma retinae). Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.-Lehre **32**, 308—336 (1954). — Über eine Modifikation der Dahlbergischen Methode zur Schätzung menschlicher Mutationsraten. Acta genet. (Basel) **5**, 63—71 (1954). — Vergleichende Betrachtungen über die Mutationsrate der geschlechtsgebundenen-recessiven Hämophilieformen in der Schweiz und in Dänemark. Blut **1**, 91—109 (1955). — Über die Prüfung von Modellvorstellungen zur spontanen Mutabilität an menschlichem Material. Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.-Lehre **33**, 470—491 (1956). — Gedanken über den Mechanismus einiger spontaner Mutationen beim Menschen. Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.-Lehre **34**, 389—399 (1958). — Grundsätzliche Erwägungen zu Untersuchungen über den Anstieg der Mutationsrate beim Menschen. In: Intern. Genetikertag 1959. Schriftenreihe „Strahlenschutz“. München: Gersbach & Sohn 1960. — Mutations in man. London Conf. of Scientific Aspects of Mental Deficiencies 1960. — Eine vorläufige Abschätzung der Anzahl menschlicher Gene. Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.-Lehre **37**, 291—299 (1964).

WENDT, G. G.: Die Wirkung ionisierender Strahlen auf die Erbanlagen der Menschen. Dtsch. med. Wschr. **81**, 1397—1400 (1956). — Die Verantwortung der Ärzteschaft bei der Anwendung von Röntgenstrahlen und anderen ionisierenden Strahlen. Dtsch. med. Wschr. **82**, 392—393 (1957). — Der Fortschritt der ärztlichen Kunst als Gefahr für die biologische Zukunft der Menschheit. Dtsch. med. Wschr. **82**, 1676—1681 (1957). — Ionisierende Strahlen als Gefahr für die Erbanlagen des Menschen. Epoche Atom und Automation, Bd. IV, S. 115 bis 121. Frankfurt: Wilhelm Limpert 1958. — Praktische Erfahrung bei der Sammlung aller Fälle von Huntingtonscher Chorea aus dem Bundesgebiet. In: Intern. Genetikertagung (1959). Schriftenreihe „Strahlenschutz“. München: Gersbach & Sohn 1960. — Das Problem zivilisatorischen Erbschäden beim Menschen. S.-B. der Ges. zur Beförderung der gesamten Naturwissenschaften zu Marburg **83/84**, 141—166 (1961/62). — WESTERGAARD, M.: Chemical mutagenesis in relation to the concept of the gene. Experientia (Basel) **13**, 224—234 (1957). — World Health Organization: Effect of radiation on human heredity. Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser. 166 (1959).

XIII. Populationsgenetik

AIRD, I.: The ABO blood groups and disease. Discuss. ABO blood groups and dis. Proc. roy. Soc. Med. **48**, 139—140 (1955). — ALLISON, A. C.: The distribution of sickle cell trait in East Africa and elsewhere and its apparent relationship to the incidence of subtertian malaria. Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg. **48**, 312—318 (1954). — Notes in sickle-cell poly-

morphism. *Ann. hum. Genet.* **19**, 39—57 (1954). — The sickle and hemoglobin C-genes in some African populations. *Ann. hum. Genet.* **21**, 67 (1956). — Menschliche Hämoglobintypen — ihre physiologische und pathologische Bedeutung. *Klin. Wschr.* **36**, 397—404 (1958). — Genetic factors in resistance to Malaria. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **91**, 710 (1961).

BOYD, W. C.: *Genetics and the races of man*. Boston 1950.

COX, R. P., and C. M. MACLEOD: Relation of genetic abnormalities of man to susceptibility to infectious diseases. In: *Methodology in human genetics*, ed. by W. BURDETTE. San Francisco: Holden Day Publ. 1962.

DAHLBERG, G.: *Genetics of human populations*. *Advanc. Genet.* **2**, 69—98 (1948).

FALCONER, D. S.: *Introduction to quantitative genetics*. Edinburgh and London: Oliver & Boyd 1960. — FELLER, W.: *Probability theory and its applications*. New York and London 1950. — FISHER, R. A.: *The genetical theory of natural selection*. Oxford: Clarendon Press 1930; unveränderter Neudruck 1958.

GOWEN, J. W.: Experimental analysis of genetic determinants in resistance to infectious disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **91**, 689—709 (1961).

HALDANE, J. B. S.: The rate of spontaneous mutation of the human gene. *J. Genet.* **31**, 317—326 (1935). — The spread of harmful autosomal recessive genes in human populations. *Ann. Eugen. (Lond.)* **9**, 232—237 (1939). — The equilibrium between mutation and random extinction. *Ann. Eugen. (Lond.)* **9**, 400—405 (1939). — Selection against heterozygotes in man. *Ann. Eugen. (Lond.)* **11**, 333 (1942). — The rate of mutations of human genes. *Proc. VIII. Int. Congr. Genet. Hereditas (Lund), Suppl.* **35**, 267 (1949). — HALDANE, J. B. S., and P. MOSHINSKY: Inbreeding in Mendelian populations with special reference to human cousin marriages. *Ann. Eugen. (Lond.)* **9**, 321—339 (1939). — HARDY, G. H.: Mendelian proportions in a mixed population. *Science* **28**, 49—50 (1908). — HELMBOLD, W.: Über den Zusammenhang zwischen ABO-Blutgruppen und Krankheiten. *Betrachtungen zur Ursache der ABO-Frequenzverschiebung bei Patienten mit Carcinoma ventriculi, Carcinoma genitalis und Ulcus pepticum*. *Blut* **5**, 7—22 (1959). — Die Krebsanfälligkeit von Menschen verschiedener ABO-Blutgruppen. *7th Europ. Congr. Haemat. London (Abstr.)*, Nr. 332, 1959. — Über den Zusammenhang zwischen ABO-Blutgruppen und bestimmten Erkrankungen. *Bundesgesundheitsblatt* **5**, 65—70 (1960). — Sammelstatistik zur Prüfung auf Korrelationen zwischen dem weiblichen Genitalcarcinom und dem ABO- und Rhesus-System. *Acta genet. (Basel)* **11**, 29—51 (1961). — HELMBOLD, W., E. KRAH u. H. BLITZ: Über den Zusammenhang zwischen ABO-Blutgruppen und weiblichem Genitalcarcinom. *Auswertung der in Heidelberg erhobenen Befunde*. *Acta genet. (Basel)* **8**, 207—218 (1958). — HELMBOLD, W., and F. VOGEL: Correlations between ABO blood groups and epidermic diseases and their anthropological significance. *Proc. 8th Congr. int. Soc. Blood Transf., Tokyo 1960*, 279—280 (1962).

KEMPTHORNE, O.: *An introduction to genetic statistics*. New York: John Wiley & Sons Inc. 1957. — KIRK, R. L.: Blood group interaction and the world distribution of the ABO gene p^2 and the Rh gene r (cde). *Amer. J. hum. Genet.* **13**, 224—232 (1961). — KIRK, R. L., J. W. SHIELD, N. S. STENHOUSE, L. M. BRYCE, and R. JACOBOWICZ: A further study of ABO blood groups and differential fertility among women in two Australian maternity hospitals. *Brit. J. prev. soc. Med.* **9**, 104—111 (1955).

LEHMANN, H.: Distribution of the sickle cell gene. A new light on the origin of the East African. *Eugen. Rev.* **46**, 101 (1954). — LENZ, F.: Die Bedeutung der statistisch ermittelten Belastung mit Blutsverwandtschaft der Eltern. *Münch. med. Wschr.* **66**, 1340—1342 (1919). — LE ROY, H. L.: *Statistische Methoden in der Populationsgenetik*. Basel u. Stuttgart: Birkhäuser 1960. — LI, C. C.: *Population genetics*. Chicago: University Chicago Press 1955.

MATSUNAGA, E.: Intrauterine selection by the ABO incompatibility of mother and foetus. *Amer. J. hum. Genet.* **7**, 66—71 (1955). — Selektion durch Unverträglichkeit im ABO-Blutgruppensystem zwischen Mutter und Fetus. *Blut* **2**, 188—198 (1956). — Selection in ABO polymorphism in Japanese populations. *J. med. Educ.* **34**, 405—413 (1959). — MATSUNAGA, E., and Y. HIRAZUMI: Prezygotische Selektion in ABO Blutgruppen. *Science* **135**, 432—434 (1962). — MOTULSKY, A. G.: Metabolic polymorphisms and the role of infectious disease in human evolution. *Hum. Biol.* **32**, 28—63 (1960). — Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, haemolytic disease of the newborn, and Malaria. *Lancet* **1961 I**, 1168—1169. — Controller genes in synthesis of human haemoglobin. *Nature (Lond.)* **194**, 607—609 (1962). — MOTULSKY, A. G., and J. M. CAMPBELL-KRAUT: Population genetics of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency of the red cell. *Proc. Conf. Genetic Polymorphisms and Geographic Variations in Disease*, ed. by B. S. BLUMBERG, p. 159—180. New York: Grune & Stratton 1961. — MOURANT, A. E.: *The distribution of the human blood groups*. Oxford: Blackwell Sci. Publ. 1954. — Anthropology and natural selection of blood groups. *Acta genet. (Basel)* **6**, 509—515 (1956/57). — MOURANT, A. E., A. C. KOPEC, and K. DOMANIEWSKA-SOBCZAK: *The ABO blood groups*. Oxford: Blackwell Sci. Publ. 1958.

NEEL, J. V.: The genetics of human haemoglobin differences: Problem and perspectives. *Ann. hum. Genet.* **21**, 1—30 (1956). — The study of natural selection in primitive and civilized human populations. *Hum. Biol.* **30**, 43—72 (1958).

PÁTAU, K.: Die mathematische Analyse der Evolutionsvorgänge. *Z. Abstammungsl.* **76**, 220—228 (1938). — Das Wrightsche Modell der Evolution. *Naturwissenschaften* **27**, 196—202 (1944). — PETTENKOFER, H. J.: Über die Ursache der heutigen Häufigkeitsverteilung der Blutgruppen AB0 auf der Welt. *Materia Medica Nordmark XIV*, 491—502 (1962). — PETTENKOFER, H. J., u. R. BICKERICH: Über Antigen-Gemeinschaften zwischen den menschlichen Blutgruppen AB0 und den Erregern gemeingefährlicher Krankheiten. *Zbl. Bakt.*, **I**, **179**, 433 (1960). — PETTENKOFER, H. J., W. MAASSEN, u. R. BICKERICH: Antigengemeinschaften zwischen menschlichen Blutgruppen und Enterobakterien. *Z. Immun.-Forsch.* **119**, 415 (1960). — PETTENKOFER, H. J., B. STÖSS, W. HELMBOLD, and F. VOGEL: Alleged causes of the present-day world distribution of the human AB0 blood groups. *Nature (Lond.)* **193**, 444—446 (1962).

REED, T. E.: Tests of models representing selection on mother-child data on AB0 blood groups. *Amer. J. hum. Genet.* **8**, 257—268 (1956). — REED, T. E., and J. H. AHRONHEIM: An association between AB0 blood groups and fertility in a normal American population. *Nature (Lond.)* **184**, 611—612 (1959). — REED, T. E., and E. L. KELLY: The completed reproductive performances of 161 couples selected before marriage and classified by AB0 blood group. *Ann. hum. Genet.* **22**, 165—181 (1958). — ROBERTS, J. A. F.: Associations between blood groups and disease. *Acta genet. (Basel)* **6**, 549—560 (1956/57). — AB0 blood groups and duodenal ulcer. *Brit. med. J.* **1957 I**, 758—759. — Blood-groups and susceptibility to disease. *Brit. J. prev. soc. Med.* **11**, 107—125 (1957). — Somer further observations on associations between blood groups and disease. *Proc. X. Int. Congr. Genetics* **1**, 120—125 (1958). — Some associations between blood groups and disease. *Brit. med. Bull.* **2**, 129—133 (1959). — Associations between blood groups and disease. *7th Europ. Congr. Haemat. London (Abstr.)*, No 331, 1959. — The strength of the evidence and data for non-gastroenterological diseases. *Gastroenterologia (Basel)* **92**, 92—95 (1959). — ROBERTS, J. A. F., and G. A. HARRISON: Natural selection in human populations. *London-Oxford-New York-Paris: Pergamon Press* 1959. — RUCKNAGEL, D. L., and J. V. NEEL: The hemoglobinoopathies. In: *Progress in Medical Genetics*, ed. by A. G. STEINBERG. *New York: Grune & Stratton* 1961.

SCHULL, W. J.: *Genetic selection in man.* *Ann. Arbor: University Michigan Press* 1963.

VOGEL, F.: The mutation rate of the Rh-loci — a critical review. *Amer. J. hum. Genet.* **6**, 279—283 (1954). — Die erblichen Blutkrankheiten und ihre anthropologische Bedeutung. *Ber. 6. Tagg dtsh. Ges. Anthrop.* **1958**, 214—234, 8. — Zur Theorie der natürlichen Auslese im AB0-Blutgruppensystem. *Proc. 2nd. Internat. Congr. Human Genetics, Rome, September 6—12, 1961.* Publ. by "Istituto G. MENDEL", Rome, vol. II, p. 803—811. 1963. — VOGEL, F., u. W. HELMBOLD: Blutgruppen und normale Blutmerkmale. In: *Kurzes Handbuch der Humangenetik* (Ed. P. E. BECKER). *Stuttgart: Georg Thieme (im Druck)*. — VOGEL, F., H. J. PETTENKOFER u. W. HELMBOLD: Über die Populationsgenetik der AB0-Gruppen. *2. Mitt. Genhäufigkeit und epidemische Erkrankungen.* *Acta genet. (Basel)* **10**, 267—294 (1960). — VOGEL, F., u. D. STROBEL: Über die Populationsgenetik der AB0-Blutgruppen. *1. Mitt. Acta genet. (Basel)* **10**, 247—267 (1960).

WENDT, G. G.: Natürliche Auslese im AB0-Blutgruppensystem. *Dtsch. med. Wschr.* **86**, 1148—1149 (1961). — WIENER, A. S.: Blood-groups and disease — a critical review. *Lancet* **1962 I**, 813—816. — WOOLF, B.: On estimating the relation between blood groups and disease. *Ann. hum. Genet.* **19**, 251—253 (1955). — WOOLF, C. M., F. E. STEPHENS, D. D. MULAİK, and R. E. GILBERT: An investigation of the frequency of consanguineous marriages among the Mormons and their relatives in the United States. *Amer. J. hum. Genet.* **8**, 236—252 (1956). — WRIGHT, S.: Coefficients of inbreeding and relationship. *Amer. Naturalist* **56**, 330—338 (1922). — The effects of inbreeding and crossbreeding on guinea pigs. *III. Crosses between highly inbred lines.* *U.S. Dept. Agric. Bull.* **1121** (1922). — The theory of path coefficients. *Genetics* **8**, 239—255 (1923). — Mendelian analysis of the pure breeds of livestock. *I. The measurement of inbreeding and relationship.* *J. Hered.* **14**, 339—348 (1923). — Evolution in Mendelian populations. *Genetics* **16**, 97—159 (1931). — The theoretical variance within and among subdivisions of a population that is in a steady state. *Genetics* **37**, 311—312 (1952).

XIV. Genetische Beratung

BAITSCH, H.: Welche eugenische Maßnahmen haben heute noch Sinn? *Heilkunst* **H. 6** (1958). — BÖÖK, J. A.: Genetical investigations in a North-Swedish population. The offspring of first-cousin marriages. *Ann. hum. genet.* **21**, 191—221 (1957).

DICE, L. R.: The structure of heredity counseling services. *Eugen. Quart.* **5**, 38—40 (1958).

FRASER, F. C.: Types of problems presented to genetic counselors. *Eugen. Quart.* **5**, 46—48 (1958).

GESENIUS, H.: Empfängnisverhütung. München u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1959. — GOTTRON, H.: Hautkrankheiten unter dem Gesichtspunkt der Vererblichkeit. In: *Wer ist erbggesund und wer ist erbkrank*, herausgeg. von W. KLEIN. Jena: Gustav Fischer 1935.

KALLMANN, F. J.: Types of advice given by heredity counselors. *Eugen. Quart.* **5**, 48—50 (1958). — KEMP, T.: Genetic hygiene and genetic counseling. *Acta genet. (Basel)* **4**, 240—247 (1953).

LENZ, W.: Grundlagen der genetischen Beratung. In: *Erbliche Stoffwechselkrankheiten*. München u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1962.

NACHTSHEIM, H.: Unsere Pflicht zur praktischen Eugenik. *Bundesgesundheitsblatt* **1963**, 277—286.

PENROSE, L. S.: Some notes on heredity counseling. *Acta genet. (Basel)* **6**, 35—40 (1956).

REED, S. C.: Types of advice given by heredity counselors. *Eugen. Quart.* **5**, 51—62 (1958). — ROBERTS, J. A. F.: *An introduction to medical genetics*, 3rd ed. London. New York and Toronto: Oxford University Press 1963.

SCHULL, W. J.: Empirical risks in consanguineous marriages: Sex ratio, malformation, and viability. *Amer. J. hum. Genet.* **10**, 294—343 (1958). — SUTTER, J.: Recherches sur les effets de la consanguinité chez l'homme. *Biol. méd. (Paris)*, No 85, 563—660 (1958).

VOGEL, F.: Über die eugenische Beratung beim Retinoblastom. *Acta genet. (Basel)* **7**, 565—572 (1958). — Über Sinn und Grenzen praktischer Eugenik. *Ruperto-Carola-Heidelberg* **35**, 237—243 (1964).