

## Der Modellversuch am Tier in seiner Bedeutung für das Verständnis menschlicher Erb leiden<sup>1</sup>

Von HANS NACHTSHEIM<sup>2</sup>, Berlin-Dahlem

Wenn in dem halben Jahrhundert, das seit der Wiederentdeckung der Mendelschen Vererbungsgesetze vergangen ist, die Genetik sich in einer Weise entfaltet hat wie kaum jemals zuvor ein neuer Zweig der Wissenschaft in so kurzer Zeit, so haben wir dies nicht zuletzt der neuen Methode zu verdanken, die GREGOR MENDEL einführte, der *systematischen Bastardanalyse mit Hilfe des Züchtungsexperimentes*. Nur vermittels des Kreuzungsversuchs war eine so eingehende Analyse des Genotypus möglich, wie sie für viele Pflanzen und Tiere heute vorliegt. Beim Menschen aber vermögen wir diese Methode nicht anzuwenden. Wenn auch die Humangenetik andere wertvolle Methoden entwickelt hat – es sei nur die Zwillingsmethode genannt –, so können diese doch das Züchtungsexperiment nicht ersetzen. Infolgedessen ist die Zahl der Merkmale – normaler wie pathologischer –, deren Erblichkeitsverhältnisse für den Menschen in wirklich befriedigender Weise klargelegt sind, gering. Überall klaffen Lücken in unseren Kenntnissen, immer wieder müssen wir uns mit Vermutungen begnügen.

Pflanze, Tier und Mensch sind indessen gleichen Erbgesetzen unterworfen, und nicht nur dies, es entstehen bei Tier und Mensch durch die gleiche Mutation oftmals die gleichen Veränderungen. Gewiss hat jede Art, jede Rasse, ja jedes einzelne Individuum Besonderheiten im Genotypus, aber ein gewisser Grundstock von Genen ist bei nach dem gleichen Bauplan – wie dem Bauplan «Säuger» – gebauten Lebewesen doch der gleiche, und wir stellen immer wieder fest, dass die Mutabilität homologer Gene sich bei den verschiedensten Säugern in gleichen Bahnen bewegt.

Bei einer vergleichenden Betrachtung menschlicher und tierischer Erb leiden ist man immer wieder überrascht über die vielfältige Parallelität der Erscheinungen. Das aber gibt uns die Möglichkeit, Fragen, die wir mit Hilfe der Methoden menschlicher Erbforschung nicht oder nur unbefriedigend beantworten können, am Tier experimentell zu prüfen und so die bestehen-

den Lücken zu schliessen. Wir können den Modellversuch am Tier in den Dienst der Humangenetik stellen.

Für diese Modellversuche eignen sich in erster Linie die sprichwörtlich gewordenen Versuchstiere, die kleinen Nager, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratte und Maus, zu denen neuerdings noch der Goldhamster gekommen ist. Hier sind die Züchtungsmöglichkeiten am grössten. Auch Hund und Katze sind noch geeignet. Je grösser aber das Haustier, je länger seine Entwicklungsdauer und je geringer die Zahl seiner Nachkommen ist, um so ungeeigneter wird es für den experimentell arbeitenden Genetiker. Immerhin kann unter Umständen auch ein in engem Rahmen durchgeführtes Züchtungsexperiment an Rind oder Pferd für die menschliche Erbpathologie wichtige Erkenntnisse bringen.

Sehen wir uns nun an einer Reihe von Beispielen an, wie weit die Parallelität zwischen Mensch und Tier geht und welcher Art die Probleme sind, die wir mit Hilfe des Modellversuchs am Tier in Angriff nehmen können.

Eines der am längsten bekannten Erb leiden des Menschen ist die Bluterkrankheit, die *Hämophilie*. Auch der Erbgang dieses Leidens ist vollkommen klar, es ist das Schulbeispiel für geschlechtsgebunden-rezessive Vererbung. Eine Frage aber war bis vor kurzem umstritten: Gibt es weibliche Bluter? Bei geschlechtsgebunden-rezessiver Vererbung genügt ein Bluter gen in dem einen X-Chromosom des Mannes, um ihn zum Bluter werden zu lassen. Im weiblichen Geschlecht aber müssen beide X-Chromosomen Träger des Bluter gens sein. Theoretisch kann infolgedessen ein homozygoter weiblicher Bluter nur entstehen bei der Verbindung einer Konkubitorin, also eines im Bluter gen heterozygoten weiblichen Individuums, mit einem Bluter mann. Bei der den Bluter familien bekannten Schwere des Leidens und der hohen Letalität der männlichen Bluter schon vor Eintritt in die Geschlechtsreife ist eine Verbindung dieser Art von vornherein nur selten zu erwarten, und selbst wenn in einem solchen Falle Kinder gezeugt werden, wird in beiden Geschlechtern theoretisch die Hälfte

<sup>1</sup> Nach einem Vortrag in der Nederlandse Anthropogenetische Vereniging in Utrecht am 28. November 1953.

<sup>2</sup> Aus dem Max-Planck-Institut für vergleichende Erbbiologie und Erbpathologie in Berlin-Dahlem.

der Kinder gesund, die Hälfte krank sein. So würde jedes 4. Kind ein homozygoter weiblicher Bluter sein. Aber, so fragte man sich, ist bei der hohen Letalität der Individuen mit *einem* Blutergen nicht vielleicht mit völliger Letalität der Zygote mit *zwei* Blutergenen zu rechnen? Sterben die weiblichen Bluter bereits frühembryonal ab? Mangels geeigneten Beobachtungsmaterials liess sich die Frage für den Menschen nicht beantworten.

Hier kam uns der Tierversuch zu Hilfe. Beim Hund wurde die Bluterkrankheit bereits Mitte der dreissiger Jahre entdeckt, und zwar fast gleichzeitig unabhängig voneinander in Niederländisch-Indien bei Greyhounds (MERKENS, 1935–1937) und in England bei Aberdeen-Terriern (MCKINNA, 1936). In beiden Fällen wurden nur Rüden mit dem Leiden beobachtet, was für einen geschlechtsgebunden-rezessiven Erbgang der Hämophilie auch beim Hund spricht, doch konnte eine genaue Genanalyse nicht durchgeführt werden. Diese war erst HUTT, RICKARD und FIELD<sup>1</sup> sowie BRINKHOUS und GRAHAM<sup>2</sup> möglich, die den Nachweis erbrachten, dass die Hämophilie des Hundes sowohl in ihrem Krankheitsbild als auch in ihrem Erbgang völlig der des Menschen entspricht.

Die Blutungen beginnen beim Hund im Alter von 6 bis 13 Wochen. Es treten Lähmungen auf, Anschwellen der Gelenke infolge von Hämorrhagien, grosse subkutane Hämatome entstehen. Geringfügige Verletzungen können schon zum Verbluten führen, die Letalität ist höher als beim Menschen, das Blut gerinnt erst nach sehr langer Zeit.

Mit Hilfe bluterkranker Rüden und Konduktorinnen konnten bluterkranke Hündinnen gezüchtet werden. Sie verhalten sich ebenso wie die Rüden, auch hinsichtlich der Letalität, das heisst, zwei Blutergene wirken ebenso wie ein Blutergen. Transfusionen normalen Plasmas waren erfolgreich. Wie beim menschlichen Bluter ist auch beim Hund ein Plasmfaktor defekt, der für die normale Funktion der Blutplättchen und die Mobilisierung des Thromboplastins notwendig ist. Die Untersuchungen an dem Tiermaterial versprechen uns weitere Einblicke in den in vieler Hinsicht noch immer unklaren Gerinnungsvorgang.

Seit Durchführung dieser Hundeexperimente, die für das Verständnis der klinischen Erscheinungen und für die Therapie der Bluterkrankheit beim Menschen von Wichtigkeit sind, ist es ISRAËLS, LEMPERT und GILBERTSON<sup>3</sup> gelungen, auch den ersten sicheren weiblichen Bluter beim Menschen nachzuweisen und damit zu zeigen, dass die These vom frühembryonalen Absterben der im Blutergen homozygoten Früchte falsch ist. Die Probandin stammt von einem Bluter und von

einer Konduktorin; die beiden nichtverwandten Eltern hatten jeder einen Bruder, der ebenfalls Bluter war. Die Probandin zeigt alle typischen Symptome männlicher Bluter, ihr Blut lässt sich mit Hilfe normalen Plasmas korrigieren. Sehr bemerkenswert ist der vollkommen normale Verlauf der Menstruation. Hier scheint ein übergeordneter Mechanismus einzugreifen. Eine Schwangerschaft der 24-jährigen verlief ohne Komplikation und führte zur Geburt eines gesunden Mädchens. Während des Wochenbettes traten jedoch schwere Hämorrhagien auf, die die operative Entfernung der Gebärmutter erforderlich machten. Trotz schwerer Hämatome und wiederholter Blutungen im Anschluss an die Operation gelang es mit Hilfe mehrfacher Bluttransfusionen, die Patientin am Leben zu erhalten.

Die Gleichheit des Krankheitsbildes und die völlige Übereinstimmung in der anomalen Blutbeschaffenheit lassen kaum noch Zweifel an der Identität der Hämophilie bei Mensch und Hund. Die Lokalisation des Blutergens in beiden Fällen im X-Chromosom erhebt es wohl zur Gewissheit, dass hier homologe Gene im Spiele sind. Beim Menschen haben wir 24, beim Hund 39 Chromosomenpaare; sehr mit Recht betont HUTT<sup>1</sup>, dass die Lokalisation beider Gene im gleichen Chromosom kaum als Zufall betrachtet werden kann.

Wir kennen aber noch ein zweites geschlechtsgebunden-rezessives Erbleiden des Menschen, das in gleicher Weise beim Tier, in diesem Falle dem Rind, nachgewiesen ist. Es handelt sich um ein erbliches Syndrom, eine *Symptomtrias*, bestehend aus *Hypotrichose*, *Anidrose* und *Anodontie*. Für den Menschen sind mehrere Sippen mit dem Leiden beschrieben worden. Am berühmtesten ist eine Familie in Sind (Pakistan), die schon von DARWIN erwähnt wird und sich bis zum Jahre 1780 zurückverfolgen lässt. In neuerer Zeit hat THADANI<sup>2</sup> mehrfach über die Familie berichtet. Die befallenen Männer sind zahnlos oder haben nur einige wenige Zähne, die Behaarung ist schwach, die wenigen Haare sind aussergewöhnlich fein und weich und gehen früh verloren, auch die Achsel- und Schamhaare sind ähnlich beschaffen oder fehlen ganz. Schweissdrüsen fehlen ebenfalls, und die Merkmalsträger leiden infolgedessen sehr unter heissem Wetter. Der Erbgang ist ganz klar geschlechtsgebunden-rezessiv, doch haben die Konduktorinnen bisweilen leichte Anzeichen des Leidens, eine Beobachtung, die man übrigens auch hin und wieder bei Konduktorinnen der Hämophilie macht, indem die Gerinnungszeit ihres Blutes gegenüber normalem Blut leicht verlängert sein kann (SKÖLD<sup>3</sup>). Beide Erbleiden verhalten sich also nicht absolut rezessiv.

<sup>1</sup> F. B. HUTT, C. G. RICKARD and R. A. FIELD, *Sex-linked Hemophilia in Dogs*, J. Hered. 39, 2 (1948).

<sup>2</sup> K. M. BRINKHOUS and J. B. GRAHAM, *Hemophilia in the Female Dog*, Science 111, 723 (1950).

<sup>3</sup> M. C. G. ISRAËLS, H. LEMPERT and ELIZABETH GILBERTSON, *Haemophilia in the Female*, Lancet 1951, 1975.

<sup>1</sup> F. B. HUTT, *Homologous Sex-linked Mutations in Man and other Mammals*, Amer. Nat. 87, 160 (1953).

<sup>2</sup> K. I. THADANI, *The toothless Man of Sind*, J. Hered. 25, 483 (1934).

<sup>3</sup> E. SKÖLD, *Blood Coagulation in Conductors of Haemophilia*, Acta genet. statist. Med. 3, 101 (1952).

Die gleiche Symptomentrias fanden DRIEUX, PRIOUZEAU, THIÉRY und PRIOUZEAU<sup>1</sup> in Frankreich als Erb-leiden beim Rind. Die Kälber – alle männlichen Geschlechts – sind bei Geburt haarlos, später entsteht ein ganz dünnes und feines Haarkleid. Zähne fehlen, bei einem Kalb entwickelten sich bis zum Alter von 6 Monaten 2 Zähne, die beiden 1. Molaren im Oberkiefer links und rechts. Die Schweißdrüsen sind nach histologischen Befunden zystisch entartet und haben keine ausführenden Kanäle, sind also nicht funktionsfähig.

Den 24 Chromosomenpaaren beim Menschen stehen 30 beim Rind gegenüber. Die Verfasser nehmen – übrigens ohne das Syndrom beim Menschen zu kennen – beim Rind geschlechtsgebunden-rezessive Vererbung an. Mit ihren Befunden steht diese Annahme im Einklang, wenn auch das Material gering ist und das *Experimentum crucis* fehlt, die Paarung eines mit dem Syndrom behafteten Bullen mit einer Konduktorin. Hier zeigt sich die eingangs erwähnte geringe Eignung des Rindes für derartige Experimente. Der Züchter, in dessen Herde das Erb-leiden beobachtet wurde, hat nur den Wunsch, die krankhafte Erbanlage baldigst loszuwerden, aber kein Interesse daran, einen haar-, zahn- und schweißdrüsenlosen Bullen aufzuziehen und mit ihm zu züchten, um auch noch derart defekte Kuh-kälber zu gewinnen. Für den Wissenschaftler andererseits ist ein Versuch dieser Art auf genügend breiter Basis im allgemeinen ein zu kostspieliges Experiment. So werden wir wohl in diesem Falle auf eine zufriedenstellende Analyse verzichten müssen.

Eines der schönsten Beispiele für den Wert des Modellversuches am Tier für die Humangenetik, das ausserdem zeigt, wie die Probleme durch gleichzeitige Untersuchungen an beiden Objekten gefördert werden können, ist die *Pelger-Anomalie*, eine im Jahre 1928 von dem holländischen Tuberkulosearzt PELGER bei zweien seiner Patienten entdeckte Besonderheit der Leukozyten, die in einer Hemmung der Kernsegmentierung besteht. Insbesondere die Kerne der Neutrophilen weisen nicht, wie üblich, im reifen Zustande 3, 4, 5 und mehr Segmente auf, sondern es kommt nur zu einer einfachen Segmentierung, zum sogenannten Zwickelstadium. Nur selten beobachtet man einen aus 3 Segmenten bestehenden Kern, höhere Segmentierungsgrade fehlen. Das Bild erinnert, oberflächlich betrachtet, an eine sogenannte Linksverschiebung, an eine durch Infektion oder Entzündung hervorgerufene Überschwemmung des kreisenden Blutes mit jugendlichen, noch unreifen, das heisst noch nicht voll segmentierten Neutrophilen. Die Zwickelformen der Pelger-Zellen aber sind voll ausgereifte Kerne; sie sind von unreifen Zweisegmentierten an ihrer Kernstruktur zu unterscheiden. Eine starke Pyknose des Chromatins stellt offenbar die Ursache der Segmentierungshem-

mung dar, die im Gegensatz zur Linksverschiebung zeitlebens besteht.

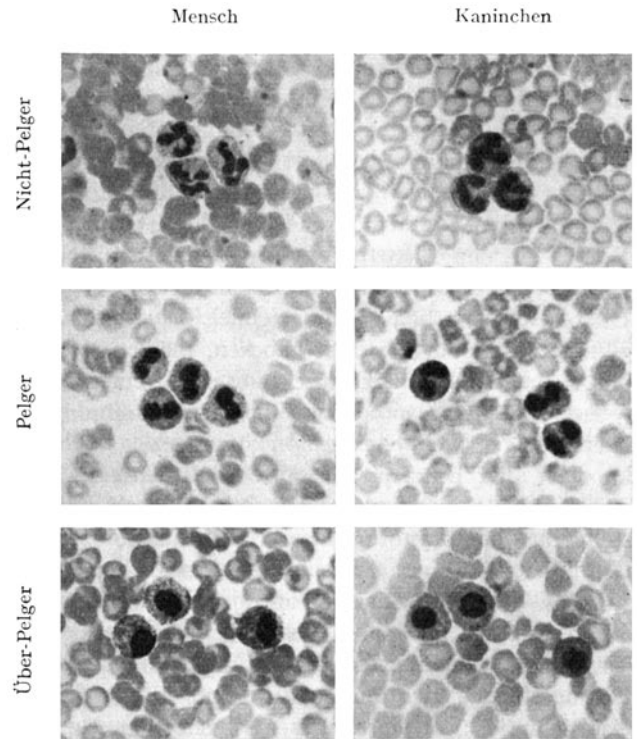


Abb. 1. Die Pelger-Anomalie bei Mensch und Kaninchen. In der Mitte jedes Bildes einige Leukozyten (Neutrophile), umgeben von Erythrozyten. – Obere Reihe: normal segmentierte Neutrophile (Nicht-Pelger). Mittlere Reihe: Neutrophile der heterozygoten Pelger. Untere Reihe: Neutrophile der homozygoten Pelger (Über-Pelger).

Die einfach-dominante Vererbung der Pelger-Anomalie wurde erstmals durch HUËR (1932) festgestellt und ist seither immer wieder bestätigt worden. Man fand Sippen mit der Anomalie nicht nur bei der europiden, sondern auch bei der mongoliden Rasse. Die Bedeutung der Anomalie war lange umstritten. PELGER selbst brachte sie in Verbindung mit der Tuberkulose und betrachtete sie als ein ungünstiges Prognostikum für deren Verlauf, während sie von anderer Seite als klinisch bedeutungslose Blutvariante angesehen wurde, als ein harmloses «Spiel der Natur».

Dies war der Stand unserer Kenntnisse, als UNDRITZ 1938 die Pelger-Anomalie auch beim Kaninchen entdeckte und ihre einfach-dominante Vererbung nachwies. Sowohl im Blutbild als auch im Erbgang ist die Übereinstimmung mit dem Menschen vollständig; hier wie dort ist die Penetranz des Pelger-Gens 100%ig. Sämtliche bis dahin beobachteten Pelger-Menschen und Pelger-Kaninchen waren indessen Heterozygoten. Ein im Pelger-Gen homozygotes Individuum kann nur aus der Paarung zweier (heterozygoter) Pelger-Eltern hervorgehen. Dieser von NACHTSHEIM<sup>1</sup> erstmals mit Pelger-Kaninchen durchgeführte

<sup>1</sup> H. DRIEUX, M. PRIOUZEAU, G. THIÉRY und M.-L. PRIOUZEAU, *Hypotrichose congénitale avec anodontie, acérie et macroglossie chez le veau*, Rec. Méd. vétér. 126, 385 (1950).

<sup>1</sup> H. NACHTSHEIM, *Die Pelger-Anomalie und ihre Vererbung bei Mensch und Tier*, I und II, Erbarzt 10, 175 (1942); 11, 129 (1943).

Versuch erbrachte den Nachweis einer sehr hohen Letalität der Pelger-Homozygoten beim Kaninchen. Weitaus die meisten Homozygoten sterben frühembryonal ab. Die wenigen bis zur Geburt am Leben bleibenden Homozygoten unterscheiden sich sehr charakteristisch von den Heterozygoten. Bei den als «Über-Pelger» bezeichneten Homozygoten ist die Kernsegmentierung der Leukozyten völlig unterdrückt, sie besitzen ausnahmslos einfache runde Kerne (Abb. 1). Und während man die heterozygoten Pelger von den Nichtträgern des Gens äusserlich im Phänotypus nicht zu unterscheiden vermag, sind die Über-Pelger deutlich gekennzeichnet. Sie werden mit geringerem Geburtsgewicht geboren, bleiben auch in der nachgeburtlichen Entwicklung stark zurück und weisen eine ausgesprochene Phokomelie, eine mehr oder weniger weitgehende Verkürzung der Röhrenknochen aller Extremitäten auf. Nach den eingehenden Untersuchungen der Über-Pelger durch KLEIN<sup>1</sup> stellt das homozygote Pelger-Kaninchen in seinem Krankheitsbild einen typischen Fall von Chondrodystrophie dar. Die Sterblichkeit der Über-Pelger ist sehr gross, die meisten sterben nach der Geburt an einer durch die Fixation des Thorax bedingten Entfaltungsstörung der Lungen und an einem daraus resultierenden Lungenemphysem. Bisher konnten nur 2 Über-Pelger bis ins geschlechtsreife Alter gebracht werden.

Die experimentell gewonnenen Befunde am Tier lassen auch die Pelger-Anomalie beim Menschen in ganz neuem Lichte erscheinen. Zahlreiche Fragen tauchen auf: Wie ist die Häufigkeit der Pelger-Anomalie in einer gesunden menschlichen Population, ist die Lebenserwartung der Pelger geringer als die der Nicht-Pelger, bestehen irgendwelche Beziehungen zu bestimmten Erkrankungen, wie gross ist – nach der Frequenz des Gens berechnet – die Wahrscheinlichkeit der Entstehung homozygoter Pelger-Menschen, wie ist ihr Blutbild und ihr sonstiger Phänotypus, sind sie letal oder vital?

Durch Untersuchung einer unausgelesenen gesunden Population von etwa 20000 Berlinern beider Geschlechter, aller Altersstufen und aller sozialen Schichten konnten wir nachweisen, dass – zum mindesten in der Berliner Bevölkerung – die Häufigkeit der Pelger knapp 1‰ beträgt, und zwar wurden unter den 20000 Individuen 18 Pelger gefunden. Durch anschliessende Familienuntersuchung der Probanden konnte in den meisten Fällen die einfach-dominante Vererbung der Anomalie über mehrere Generationen verfolgt werden (NACHTSHEIM<sup>2</sup>). In der untersuchten

Population sind, wie gesagt, alle Altersstufen vertreten, vom Säugling bis zum 80jährigen, auch unter den Pelgern, und ein Vergleich der Häufigkeit der Pelger mit den Nicht-Pelgern in den einzelnen Altersstufen führt zu der Feststellung, dass der Promillesatz der Pelger in den höheren Altersstufen nicht absinkt, dass also die (heterozygoten) Pelger hinsichtlich ihrer Lebenserwartung gegenüber den Nicht-Pelgern nicht wesentlich beeinträchtigt sind. Mit Hilfe dieses Materials und der im Schrifttum niedergelegten Daten liess sich weiterhin die Mutationsrate des Pelger-Gens abschätzen; sie beträgt etwa 1 mutiertes Gen auf 37000 Gameten (zur Methode der Berechnung der Mutationsrate vgl. NACHTSHEIM<sup>1</sup>).

Bei einer Häufigkeit der Pelger von 1‰ in einer menschlichen Population ist unter  $1000 \times 1000 = 1$  Million Verbindungen 1mal die Kombination Pelger  $\times$  Pelger zu erwarten. Von den Kindern aus dieser Verbindung ist theoretisch jedes 4. ein homozygoter Pelger, so dass wir unter 4 Millionen Geburten mit einem homozygoten Pelger rechnen können. Die Wahrscheinlichkeit, die Kombination Pelger  $\times$  Pelger und unter ihren Nachkommen einen Homozygoten zu finden, ist somit sehr gering. Es muss daher als ein besonders glücklicher Zufall gelten, dass es unlängst einer holländischen Kinderärztin, Frau HAVERKAMP-BEGEMANN<sup>2</sup>, gelang, einen homozygoten Pelger nachzuweisen. Das 2½ Jahre alte Kind stammt aus einer Pelger-Sippe, die Eltern sind Geschwisterkinder und beide (heterozygote) Pelger. Das Blutbild des Kindes (Abb. 1, unten links) entspricht dem eines Über-Pelger-Kaninchens, die Kerne der Neutrophilen sind gänzlich unsegmentiert und weisen ein sehr grobscholliges Chromatin auf.

Ein Unterschied scheint freilich zwischen den homozygoten Pelgern bei Mensch und Kaninchen zu bestehen. Nach den bisherigen Angaben ist das 2½ Jahre alte Kind zwar körperlich und geistig in der Entwicklung zurückgeblieben und leidet an epileptischen Anfällen, ist aber im Knochensystem nach röntgenologischer Untersuchung normal, Phokomelie und Chondrodystrophie sind nicht vorhanden. Ob hier in der Tat eine wesentliche Differenz in der Genwirkung zwischen Mensch und Tier gegeben ist, lässt sich nach dem einen Fall, zumal bei dem gegenwärtigen Stand der klinischen Untersuchung, noch nicht definitiv entscheiden. Auch die «Epilepsie» des Kindes, an der auch der Vater und andere Familienangehörige leiden sollen, ist eingehend nicht untersucht worden. Ein Zusammenhang mit der Pelger-Anomalie ist nicht wahrscheinlich. Schliesslich lässt sich auch über Lebensfähigkeit und Lebenserwartung des homozygo-

<sup>1</sup> H. KLEIN, *Die Pelger-Anomalie der Leukozyten und die pathologische Anatomie des neugeborenen homozygoten Pelger-Kaninchens. Ein Beitrag zum Formenkreis der fetalen Chondrodystrophie, Z. menschl. Vererb. Konstit.lehre* 29, 551 (1949).

<sup>2</sup> H. NACHTSHEIM, *The Pelger-Anomaly in Man and Rabbit. A Mendelian Character of the Nuclei of the Leucocytes*, J. Hered. 41, 131 (1950).

<sup>1</sup> H. NACHTSHEIM, *Die Mutabilität menschlicher Gene*, Proc. IX. Intern. Congr. Genetics, Bellagio 1953 (im Druck, erscheint 1954).

<sup>2</sup> N. HAVERKAMP-BEGEMANN and A. VAN LOOKEREN CAMPAGNE, *Homozygous Form of Pelger-Huët's Nuclear Anomaly in Man*, Acta haemat. 7, 295 (1952).

ten Pelger-Menschen allgemein noch nichts Endgültiges sagen. Es ist immerhin bemerkenswert, dass von 9 Schwangerschaften der Mutter des Kindes 3 (darunter die letzte *nach* Feststellung der Pelger-Anomalie) vorzeitig zu Ende gegangen sind, 3 Kinder starben früh (nach Angaben der Mutter an Diphtherie, Durchfall bzw. Krämpfen), 3 Kinder leben, die beiden Geschwister des homozygoten Pelger-Kindes sind Nicht-Pelger. Leider ist über die nicht normal zu Ende gegangenen Schwangerschaften und über die frühverstorbenen Kinder Näheres nicht bekannt.

Die im Schrifttum niedergelegten Fälle umfassen zusammen mit unseren eigenen bisher 70 menschliche Pelger-Sippen, von denen wir 24, das heisst ein Drittel, in Berlin nachweisen konnten. Durch unsere populationsgenetischen Untersuchungen erhielten wir ein Material in die Hand, das es gestattet, eine grössere Anzahl Pelger-Sippen miteinander zu vergleichen. Hierbei zeigte sich eine sehr charakteristische interfamiliäre Variabilität des Pelger-Merkmals. Der Hemmungsgrad der Kernsegmentierung der Leukozyten ist in den einzelnen Familien verschieden, es lassen sich 3 Typen nachweisen. Für dieses Variieren gibt es mehrere Erklärungsmöglichkeiten: 1. Heterogenie, 2. multiple Allelie, 3. unterschiedliche Gengesellschaft. Zwischen Heterogenie und multipler Allelie zu unterscheiden, ist beim Menschen ohne das Experiment schwer, im Tierversuch ist es leicht. Er spricht für multiple Allelie, doch sind die experimentellen Arbeiten noch im Gange (NACHTSHEIM<sup>1</sup>, H. HARM<sup>2</sup>).

Weitere Probleme, die durch die Pelger-Anomalie beim Menschen zur Diskussion gestellt werden, sind die Frage der sogenannten Teilträger und die der Phänokopien. Unter einem Pelger-Teilträger versteht man ein Individuum, das nur einen gewissen Prozentsatz Pelger-Zellen, im übrigen aber normale Leukozyten besitzt. Hat diese Erscheinung etwas mit dem Pelger-Gen zu tun? Kann das Pelger-Merkmal unter dem Einfluss exogener Faktoren auch als nichterbliches Erscheinungsbild, als Phänokopie auftreten? Alle diese Probleme, am Menschen allein kaum lösbar, können wir mit dem Modellversuch am Tier angehen (H. HARM<sup>3</sup>), doch müssen wir an dieser Stelle auf eingehendere Darlegung dieser Versuche verzichten.

Eine schwere körperliche Missbildung stellen beim Menschen *Spalthand* und *Spaltfuss* – im Englischen als «lobster-claw», Hummerschere, bezeichnet – dar. Bei typischer Spalthand bzw. Spaltfuss fehlt der mediane

Strahl, doch besteht eine sehr grosse Variabilität der Missbildung, weniger intraindividuell und intrafamiliär als interfamiliär. Die Hände sind häufiger und stärker betroffen und variieren mehr als die Füsse. Im extremsten Falle sind alle Finger bis auf einen rückgebildet, bisweilen sind mehrere Strahlen zu einem verschmolzen (Syndaktylie).

Der Erbgang der Missbildung ist einfach-dominant; sie lässt sich oftmals über 4, 5 Generationen verfolgen. Die Penetranz des Gens ist sehr hoch, wenn auch, wie gesagt, die Expressivität interfamiliär grossen Schwankungen unterworfen ist. Vielleicht sind hier, ähnlich wie bei der Pelger-Anomalie, mehrere Allele eines Gens im Spiel. Alle bisher beobachteten Spalthandträger sind Heterozygoten. Nachkommen aus einer Verbindung zweier Spalthandträger, von denen 25% Homozygoten sein sollten, sind unseres Wissens noch nicht beobachtet worden.

Seit kurzem besitzen wir einen Stamm Spalthandkatzen. Unter Katzen, die zu physiologischen Versuchen bestimmt waren, wurde in London eine weibliche Katze mit Spalthand an den vorderen Extremitäten entdeckt (SEARLE<sup>1</sup>). Bei Paarung mit normalen Katzen brachte sie in 5 Würfen innerhalb von 16 Monaten 26 lebende Junge, darunter 7 mit Spalthand. Röntgenbilder zeigen ganz die gleichen Anomalien wie beim Menschen. Die mittleren Strahlen sind mehr oder weniger rückgebildet, auch hier kommen Syndaktylien vor, «cross-bones» verbinden bisweilen benachbarte Strahlen. Bei den bisher beobachteten Spalthandkatzen ist die Missbildung auf die vorderen Extremitäten beschränkt, betroffen von der Missbildung sind vor allem der 2. und 3. Strahl, die Variabilität innerhalb der Familie ist nicht sehr gross und entspricht etwa den Verhältnissen beim Menschen. Die Spalthandkatzen sind durchaus vital und voll fruchtbar.

Die bisherigen Zuchtversuche sind zwar noch nicht umfangreich, gestatten aber schon den Schluss, dass der Erbgang der gleiche ist wie bei der Spalthand des Menschen, einfach-dominant. Das Zahlenverhältnis 19 normal : 7 anomal in den Versuchen, das theoretisch 13:13 sein sollte, spricht für die Wirksamkeit eines Gens in heterozygotem Zustand, das sich aber nicht immer manifestiert. Die Weiterzüchtung des Stammes wird die Möglichkeit geben, die Variationsbreite der Missbildung in der Familie noch eingehender zu studieren und vor allem auch die für den Menschen noch unbekannten Homozygoten zu gewinnen. Ausserdem lässt sich an embryologischem Tiermaterial unschwer die Entwicklung der Spalthand in allen ihren Stadien untersuchen, und so können die theoretischen Vorstellungen, die man sich über die Entstehung der Spalthand beim Menschen gemacht hat, empirisch geprüft werden. Diese Möglichkeit beliebig umfang-

<sup>1</sup> H. NACHTSHEIM, *Vergleichende Erbpäthologie der Bluthrankheiten – am Beispiel der Pelger-Anomalie betrachtet*, Arch. Julius-Klaus-Stift., Zürich 25, 566 (1950); *Die Mutabilität menschlicher Gene*, Proc. IX. intern. Congr. Genetics, Bellagio 1953 (im Druck, erscheint 1954).

<sup>2</sup> HELGA HARM, *Beiträge zur Morphologie und Genetik der Pelger-Anomalie bei Mensch und Kaninchen*, Z. menschl. Vererb. Konstit.-lehre 30, 501 (1952).

<sup>3</sup> HELGA HARM, *Beeinflussung des weissen Blutbildes von Pelger- und Nicht-Pelger-Kaninchen durch Colchizin*, Acta haemat. 10, 95 (1953).

<sup>1</sup> A. G. SEARLE, *Hereditary "Split-hand" in the Domestic Cat*, Ann. Eugen. 17, 279 (1953).

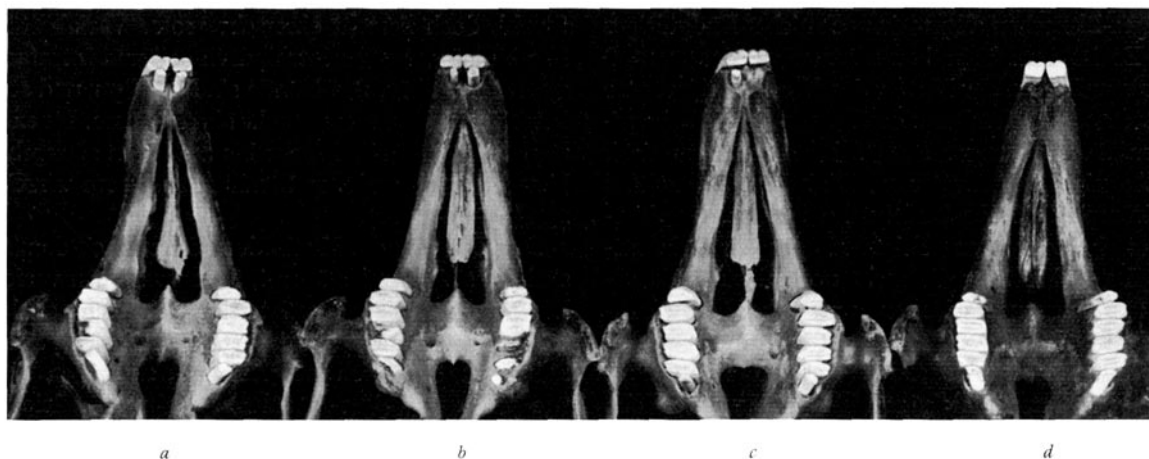


Abb. 2. Rückbildung der oberen zweiten Inzisiven beim Kaninchen. *a* Normale I<sup>2</sup> beim Deutschen Rieskaninchen, Durchmesser je 1,8 mm; *b* I<sup>2</sup> vorhanden, rechter I<sup>2</sup> (im Bilde links) jedoch rudimentär, Durchmesser rechts 1,2 mm, links 2 mm, Deutsches Rieskaninchen; *c* rechter I<sup>2</sup> normal, Durchmesser 1,6 mm, linker fehlt, Deutsches Widderkaninchen; *d* beide I<sup>2</sup> fehlen, Englisches Widderkaninchen.

reicher embryologischer Studien, die beim Menschen nur ganz ausnahmsweise einmal gegeben ist, ist ein besonders wichtiger Vorteil zahlreicher Modellversuche am Tier.

Das folgende Beispiel zeigt uns das gleiche Domestikationsproblem bei Mensch und Tier. Das Zahnpaar, das bei Mensch und Kaninchen am häufigsten erblich variiert, ist das 2. Paar Inzisiven im Oberkiefer (I<sup>2</sup>). Die Rückbildung der I<sup>2</sup> und ihr Fehlen sind aber ein ausgesprochenes Domestikationsmerkmal. Bei primitiven Menschenrassen ist das Fehlen der I<sup>2</sup> selten, wenn überhaupt beobachtet, bei den Kulturrassen ist es sehr häufig. So haben bei den Weissen Europas und Amerikas 3–6% aller Individuen erbliche I<sup>2</sup>-Defekte. In einem Schweizer Bergdorf, einem kleinen Isolat mit sehr viel Inzucht, fand JÖHR (1934) sogar ein Drittel aller Einwohner mit derartigen Zahndefekten behaftet. Ähnliche Durchschnittszahlen wie für die Europiden wurden auch bei Mongoliden (Japanern und Chinesen) gefunden sowie bei den Neger Nordamerikas, die ja grösstenteils Mulatten sind. Bei gewissen Negerstämmen Afrikas hingegen wurden nur 1,5% der Individuen mit defekten I<sup>2</sup> gefunden, und bei den Bantu, den Melanesiern und den Ureinwohnern Australiens ist das Merkmal überhaupt nicht nachgewiesen.

Hierzu die Parallele beim Kaninchen. Bei umfangreichen Untersuchungen (NACHTSHEIM<sup>1</sup>, *in extenso* noch unveröffentlicht) an Wild- und Hauskaninchen konnten wir beim Wildtier nur in zwei Fällen einseitiges Fehlen der I<sup>2</sup> feststellen, das heisst bei 0,4% des Gesamtmaterials, und zwar einmal bei einem mitteleuropäischen, einmal bei einem australischen Wildkaninchen; beiderseitiges Fehlen der I<sup>2</sup> kam überhaupt nicht vor. Bei den untersuchten Hauskaninchen hingegen fehlten bei 5,4% der Tiere die I<sup>2</sup> einseitig oder

vollständig, und zwar ist das Fehlen dieses Zahnpaares um so häufiger, je mehr sich das Hauskaninchen im Laufe der Domestikation gegenüber dem Wildtyp verändert hat; bei den Riesenrassen hatten 10% der Individuen I<sup>2</sup>-Defekte.

Bei Mensch und Kaninchen beobachtet man alle Stufen der Rudimentierung dieses Zahnpaares. An die Stelle der oberen 2. Schneidezähne normaler Grösse kann beim Menschen eine Miniaturform treten, ein- oder beiderseitig. Bei fortgeschrittener Rudimentierung wird nur ein Zapfen- oder Kegelzahn gebildet, bis schliesslich der Zahn überhaupt nicht mehr zur Entwicklung kommt. Beim Kaninchen sind schon normalerweise die 2. Schneidezähne des Oberkiefers, die hinter den grossen Nagezähnen, den I<sup>1</sup>, stehen, nur kleine Stiftzähne. Trotzdem lassen sich auch hier mehrere Stufen der Rückbildung unterscheiden, beginnend mit einer schwachen Verkleinerung des Zahnes im Durchmesser über fadendünne, gänzlich funktionsunfähige Kümmerformen, die auch alsbald wieder verlorengehen, bis zum Fehlen des Zahnes von Anfang an (Abb. 2). Auch hier sind links und rechts alle Kombinationen der Rückbildung und normaler Zähne möglich. Bei Mensch und Kaninchen ist von dem Rückbildungsprozess nur die 2. Dentition betroffen, die Milchzähne sind normal.

Die Unterentwicklung der I<sup>2</sup> wird in beiden Fällen dominant vererbt, doch verhält sich das Merkmal sehr entwicklungsstabil, es manifestiert sich nicht immer. Eine Dosis des Gens kann genügen, um die Zahnentwicklung beiderseits zu unterdrücken. Die Wirkung des Gens kann aber auch so schwach sein bzw. so spät einsetzen, dass normale I<sup>2</sup> zustande kommen. Beim Kaninchen lässt sich eine leichte Wirkung des Gens auch dann noch an einem verzögerten Zahnwechsel feststellen. Zwischen den Extremen gibt es alle Übergänge. Geschlechtsunterschiede bestehen nicht. Unter 1500 Tieren mit I<sup>2</sup>-Defekten war bei 42% die Rudi-

<sup>1</sup> H. NACHTSHEIM, *Erbleiden beim Tier in ihrer Bedeutung für die menschliche Erbpathologie*, Naturwissenschaften 32, 348 (1944).



mentierung symmetrisch, links sind die Defekte häufiger als rechts. Grad des Defektes und der Symmetrie sind aber auch stark von der genischen Zusammensetzung der Population abhängig. Bei den homozygoten Trägern des zugeordneten Gens fehlen die  $I^2$  fast stets beiderseits gänzlich. Ein nachteiliger Einfluss der Homozygotie auf das Individuum ist nicht nachweisbar. Für den Menschen ist unsere Kenntnis der entsprechenden Verhältnisse noch sehr lückenhaft. In einigen wenigen Fällen ist hier auch das Fehlen der Milch- $I^2$  beobachtet worden, doch scheint dabei ein anderes Gen im Spiele zu sein. Auch soll das Fehlen der  $I^2$  als Mikrosymptom eines die Hasenscharte bedingenden Gens auftreten können.

Im Gegensatz zum Tier sind weitaus die meisten für den Menschen bekannten Erbkrankheiten – mit Ausnahme der geschlechtsgebunden vererbten – dominant erblich. Hierin liegt indessen kein prinzipieller Unterschied zwischen Mensch und Tier. Der Unterschied ist nur dadurch gegeben, dass sich rezessive Erbleiden beim Menschen schwerer erfassen lassen. Sie treten ja nur auf, wenn zwei krankhafte Allele des gleichen Gens zusammenkommen, wenn also das betreffende Allel durch *beide* Eltern vererbt wird. Je seltener das Allel in der Population und je geringer die Inzucht, um so geringer ist die Wahrscheinlichkeit für das Zusammenreffen der gleichen rezessiven Allele. Beim Versuchstier gibt es *keine* seltenen Erbkrankheiten. Auch dafür ein Beispiel.

Bei der *Marmorknochenkrankheit* oder *Osteopetrose* der Jugendlichen ist die spongiöse Knochensubstanz stark verdichtet und bildet eine kompakte Masse, das Knochenmark ist weitgehend durch fibröses Mark ersetzt. Knochenbrüchigkeit, Zahnveränderungen, Störungen der Blutbildung sind die Folge. Die Erkrankung kann schon vor der Geburt einsetzen oder beginnt in frühester Kindheit. Schwere Anämien können zum Tode führen, bei Fällen im frühen Kindesalter beträgt die Mortalität 60%. Die Vererbung des Leidens, das beide Geschlechter gleichmässig befällt, erfolgt einfach-rezessiv, die Penetranz ist 100%ig. Bis heute sind indessen noch keine 100 Fälle von dem Leiden bekannt geworden.

Vor wenigen Jahren konnten PEARCE<sup>1</sup> und BROWN ein der infantilen Form der Marmorknochenkrankheit entsprechendes Erbleiden beim Kaninchen nachweisen. Die wichtigsten Symptome sind: abnorme Knochen- und Zahnentwicklung, Wachstumshemmung, Anämien und fortschreitende Kachexie. Der Tod tritt spätestens in der 4.–5. Lebenswoche ein. Auch die Knochenbefunde entsprechen denen beim Menschen: Kompaktwerden der Spongiosa, bindegewebige Infiltration, Fehlen der Markhöhle und des Knochenmarkes, dadurch starke Reduktion des

hämoepoetischen Gewebes. Den Mesenchymzellen fehlt die Fähigkeit zu normaler Differenzierung und Entwicklung. Wie beim Menschen ist der Erbgang einfach-rezessiv, nicht geschlechtsgebunden, die Heterozygoten haben keine Besonderheiten.

Für den Menschen sind, wie erwähnt, noch keine 100 Fälle des Leidens bekannt. PEARCE und BROWN haben allein 293 von ihnen gezüchtete Tiere mit Osteopetrose untersucht und mit ihren normalen Geschwistern verglichen, und zwar *intravital* und *post mortem*, pathologisch-anatomisch und histopathologisch, embryologisch, röntgenologisch, hämatologisch, physiologisch-chemisch und genetisch. Unsere Kenntnisse von der Marmorknochenkrankheit sind durch diese Arbeiten mehr gefördert worden als durch alle Arbeiten an menschlichem Material zuvor.

Oftmals sind die Krankheitsbezeichnungen in der Humanmedizin Sammelnamen, hinter denen sich Leiden sehr verschiedener Ätiologie, teils umweltbedingt, teils vom Erbgut abhängig, verbergen können. Es werden oft Krankheiten mit demselben Namen belegt, wenn das Hauptsymptom das gleiche ist, während die übrigen Symptome in den einzelnen Fällen erhebliche Verschiedenheiten aufzeigen können. Auch Erkrankungsalter und Krankheitsverlauf können mehr oder weniger stark voneinander abweichen. In dem Gefühl, dass durch eine kurze Krankheitsbezeichnung oft heterogene Dinge zusammengefasst werden, spricht man neuerdings vielfach von *Formenkreisen* einer Krankheit, zum Beispiel vom Formenkreis der Epilepsie, der rheumatischen Erkrankungen usw. Auf Grund der tierexperimentellen Erfahrungen kann es als sicher gelten, dass diese Formenkreise nicht nur umwelt- und erbbedingte Leiden umfassen, sondern dass auch unter den erblichen Formen noch eine Fülle verschiedener Erbbilder gegeben ist. Wissen wir doch, dass beim Tier nicht nur ähnliche, sondern sogar völlig übereinstimmende Erbleiden oftmals genotypisch verschieden bedingt sind.

Der Formenkreis der *Chondrodystrophie* umfasst beim Kaninchen heute bereits drei erbliche, auch klinisch verschiedene Formen. Die erste Form, von BROWN und PEARCE<sup>1</sup> entdeckt und eingehend untersucht, wird einfach-rezessiv vererbt und wirkt unbedingt letal. Die Jungen werden tot geboren oder sterben kurz nach der Geburt. Im Erscheinungsbild und hinsichtlich der Skelettbeschaffenheit stimmen die chondrodystrophen Kaninchenzwerge weitgehend mit den menschlichen Chondrodystrophen und denen bei Rind und Hund überein. Die zweite Form, von CRARY und SAWIN<sup>2</sup> entdeckt, wird zwar ebenfalls einfach-rezessiv vererbt, wirkt aber nicht letal. Die Tiere unterscheiden sich bei der Geburt äusserlich nicht von normalen Tieren,

<sup>1</sup> W. H. BROWN and LOUISE PEARCE, *Hereditary Achondroplasia in the Rabbit*, I–III, J. exper. Med. 82, 241, 261, 281 (1945).

<sup>2</sup> D. D. CRARY and P. B. SAWIN, *A Second Recessive Achondroplasia*, J. Hered. 13, 254 (1952).

<sup>1</sup> LOUISE PEARCE and W. H. BROWN, *Hereditary Osteopetrosis of the Rabbit*, I–IV, J. exper. Med. 88, 579, 597 (1948); 92, 591, 601 (1950).

können aber im Röntgenbild an Besonderheiten des Skelettsystems erkannt werden. Bei der weiteren Entwicklung treten starke Veränderungen im Knochen-system auf als Folge einer Verzögerung der endochondralen Verknöcherung. Die Extremitäten bleiben stark verkürzt, Hüft- und Schultergelenke sind deformiert, auch das Achsenskelett ist betroffen. Ob die Gene dieser beiden Chondrodystrophie-Typen etwa Allele sind, bleibt noch zu prüfen.

Von der dritten Form der Chondrodystrophie beim Kaninchen haben wir schon gesprochen, es ist der homozygote Pelger. Hinsichtlich des Hauptsymptoms, der Kernbeschaffenheit der Granulozyten, zeigt die Pelger-Anomalie einen dominanten oder, wenn man so will, intermediären Erbgang. Das Symptom Chondrodystrophie aber kennzeichnet nur die Homozygoten, verhält sich also rezessiv. Auch diese Form in Kombination mit den beiden anderen Formen zu prüfen, ist noch Aufgabe der Zukunft.

Sind die drei Formen von Chondrodystrophie beim Kaninchen im Krankheitsbild unschwer zu unterscheiden, so ist dies in anderen Fällen, wie bei der *Keratose* des Kaninchens, nicht so. Auch hier kennen wir drei Typen. Die Haut zeigt eine übermäßig starke Verhornung. Infolgedessen besteht das Haarkleid fast nur aus Grannenhaaren, die feinen Wollhaare werden zwar angelegt, vermögen aber die Haut nicht zu durchbrechen, die Tiere bleiben pelzlos. Phänisch ist eine Unterscheidung der drei Typen kaum möglich. Es bestehen zwar geringe Unterschiede im Verhornungsgrad, doch ist, da wir eine gewisse Variation bei allen Typen feststellen können und sich die Variationskurven stark überschneiden, eine sichere Klassifikation des einzelnen Individuums nicht möglich. Der Erbgang ist bei allen drei Typen der gleiche: einfach-rezessiv bei 100%iger Penetranz des Merkmals, die empirischen Spaltungszahlen in  $F_2$  und  $RF_2$  entsprechen den theoretischen. Infolge des Fehlens des Wärmeschutzes ist die Sterblichkeit der Tiere mit *Keratose* sehr hoch, doch ist es möglich, sie ins fortpflanzungsfähige Alter zu bringen und sogar mit ihnen zu züchten, wenn man sie dauernd in optimaler Temperatur hält. Paarung von Tieren mit *Keratose* gleichen Typs führt zur Reinzucht, Kreuzung zweier Tiere verschiedener Typen liefert eine normale  $F_1$ , wodurch die genische Verschiedenheit der drei Typen bewiesen wird. Ähnliches gilt für die drei phänisch gleichen Typen von Kurzhaarkaninchen; für zwei von diesen drei Kurzhaargenen konnten wir die Lokalisation im gleichen Chromosom, also eine Koppelung nachweisen (CASTLE und NACHTSHEIM<sup>1</sup>, NACHTSHEIM<sup>2</sup>). Für

den Menschen ist eine derartige Analyse mangels des Experimentes eine Unmöglichkeit.

Wohl das bunte Bild bietet der Formenkreis der *choreatischen Erkrankungen* der Hausmaus. Etwa ein Dutzend genisch verschiedene Bewegungsstörungen ist experimentell nachgewiesen. Neben dem ältesten bekannten Typ, der japanischen Tanzmaus, unterscheidet man Schüttler, Kreisler, Purzler, Dreher, Zucker, Zitterer usw. Die Verschiedenheit der Bezeichnungen bringt schon zum Ausdruck, dass gewisse Unterschiede in der Art der Bewegungsstörungen gegeben sind, doch sind auch hier Typen bekannt, wie bei den Schüttlern, die phänisch übereinstimmen und nur genisch voneinander abweichen. Differenzen zwischen den Typen können auch hinsichtlich eines weiteren Symptoms, des Hörvermögens, bestehen. Während Tänzer und Schüttler taub sind oder doch nach wenigen Lebenswochen ertauben, verhalten sich andere, wie die Kreisler, in dieser Hinsicht normal. Untersuchungen am Gehörorgan der Tauben haben Störungen am Vestibular- und Cochlearapparat ergeben, doch wechselt das anatomische Bild stark. Die primäre Ursache für das Syndrom ist augenscheinlich nicht im Gehörapparat, sondern im Gehirn zu suchen, wo eine Degeneration im Gesamtgebiet des *Nervus acusticus*, zum mindesten bei der Tanzmaus, ermittelt werden konnte. Der Erbgang der meisten Typen ist monomer-rezessiv, bei den Kreislern dimer-rezessiv. Die Penetranz ist fast stets 100%ig, bei einigen Typen schwankt die Manifestierung. Jeder Typ züchtet in sich konstant, bei der Kreuzung zweier Typen entstehen stets nur normale Nachkommen in  $F_1$ .

Eine weitere Komplikation ist dadurch gegeben, dass viele als erblich bekannte Krankheiten und Missbildungen in ganz ähnlicher Form auch exogen bedingt entstehen können. Anenzephalie, Mikrozephalie, Hydrozephalie, Spina bifida, Epilepsie, Katarakt, Blindheit, Taubheit, Hasenscharte, Klumpfuß, um nur ein paar Beispiele zu nennen, sind auch als sogenannte Phänokopien (GOLDSCHMIDT, 1935) bekannt. Seit im Jahre 1941 festgestellt wurde, dass bei einer Röteln-epidemie in Australien 90% der Kinder, deren Mütter während der ersten Schwangerschaftsmonate die Rubeola-Infektion durchgemacht hatten, mit Missbildungen geboren wurden, hat man den Phänokopien auch beim Menschen wachsende Aufmerksamkeit geschenkt. Wir wissen heute, dass auch andere Virus-erkrankungen und sonstige Infektionskrankheiten Embryopathien erzeugen können. Weiter können toxische Stoffe, Sauerstoffmangel, Vitaminmangel, allgemeine Unterernährung fruchtschädigend wirken. Dem experimentell arbeitenden Erbpathologen und dem Entwicklungsphysiologen eröffnet sich hier ein weites Arbeitsfeld, mit Hilfe des Modellversuchs am Tier lassen sich zahlreiche Probleme, und zwar von theo-

<sup>1</sup> W. E. CASTLE and H. NACHTSHEIM, *Linkage Interrelations of Three Genes for Rex (short) Coat in the Rabbit*, Proc. Nat. Acad. Sci. 19, 1006 (1933).

<sup>2</sup> H. NACHTSHEIM, *Kurzhaarkaninchen — drei genotypisch verschiedene Mutanten mit dem gleichen Phänotypus*, Erbarzt 1, 97 (1934).





Abb. 3. *Brachygnathia superior* beim Kaninchen. Links: normaler Schädel eines 7 Wochen alten Kaninchens. Mitte: Schädel eines gleich alten Wurfgeschwisters, der Oberkiefer ist so weit verkürzt, dass die oberen Nagezähne die unteren nicht mehr übergreifen und sich nicht mehr normal abnutzen. Rechts: Schädel eines 2 Monate alten Kaninchens aus dem gleichen Stamm, die unteren Nagezähne übergreifen die oberen, eine normale Funktion ist nicht mehr möglich, sie nutzen sich nicht mehr ab.

retischer wie auch praktischer Bedeutung, in Angriff nehmen. Wertvolle Ergebnisse sind bereits erzielt worden – es seien hier nur die Arbeitskreise von LANDAUER, WARKANY und BÜCHNER genannt<sup>1</sup> –, doch liegt die meiste Arbeit noch vor uns. Wir müssen uns an dieser Stelle mit einem kurzen Hinweis begnügen.

Es ist selbstverständlich, dass bei der vergleichenden Betrachtung der Erbleiden von Mensch und Tier die Organisationsunterschiede zwischen im System immerhin weit voneinander entfernten Säugern nicht ausser acht gelassen werden dürfen. Das Nervensystem eines Kaninchens zum Beispiel ist einfacher organisiert als das eines Menschen. Daraus resultieren Unterschiede in der Entstehung und Entwicklung von Erbleiden, selbst wenn homologe Gene im Spiele sind. Die einfachere Organisation kann bei der experimentellen Analyse von Vorteil sein. Nehmen wir die *Epilepsie* als Beispiel. Der epileptische Krampfanfall beruht auf einem ubiquitären Mechanismus, der bei jedem Säuger vorhanden ist. Durch verschiedene Methoden, wie Cardiazolinjektionen, Elektroschock, können wir bei jedem Individuum, ob Epileptiker oder nicht, einen Krampfanfall auslösen, der in ganz charakteristischen Phasen verläuft. Beim Menschen mit seinem hochdifferenzierten Nervensystem gibt es eine Reihe von Spielarten der Epilepsie, die Grundsymptome können durch übergeordnete Faktoren mehr oder weniger verschleiert werden. Ohne das Experiment ist eine genetische Analyse dieser Faktoren ausserordentlich schwer, wenn nicht unmöglich. Beim Kaninchen hingegen können wir den epileptischen Anfall, sei er spontan oder induziert, sozusagen in reiner Form studieren, ohne das durch die höhere Organisation bedingte Beiwerk, sowie an genetisch durchaus einheitlichem Material. Nur so ist es möglich, dem Wesen der Krampfbereitschaft und des Krampfanfalles näher zu kommen und Richtlinien für die Beurteilung der komplizierteren Verhältnisse beim Menschen zu ge-

winnen (NACHTSHEIM<sup>1</sup>, RUHENSTROTH-BAUER und NACHTSHEIM<sup>2</sup>).

Der Mensch als höchststehender Organismus bietet nun aber keineswegs immer kompliziertere Verhältnisse dar als das Tier. Artspezifische Merkmale können bedingen, dass eine beim Menschen harmlose Mutation sich beim Tier letal auswirkt.

Die *Brachygnathia superior*, das heisst eine durch Zusammenstauchung der Oberkieferknochen entstehende Verkürzung des Gesichtsschädels, wird bei Mensch und Tier als mutativ auftretendes Merkmal beobachtet. Beim Menschen bedeutet dies für den Träger im allgemeinen nicht mehr als einen Schönheitsfehler, bei manchen Haustieren, wie bei einer Reihe von Hunderassen, wird die *Brachygnathia superior* sogar als Rassemerkmal gezüchtet. So soll bei der Englischen Dogge das Gesicht möglichst kurz sein, mit breiter, stumpfer, deutlich aufwärts gerichteter Schnauze, so dass der Unterkiefer den Oberkiefer überragt und die unteren Schneidezähne vorstehen. Ein «Bulldogkaninchen» hingegen lässt sich nicht züchten. Zwar ist auch hier die zu *Brachygnathia superior* führende Mutation beobachtet worden, aber die Besonderheiten der Zähne des Kaninchens, vor allem der Nagezähne, machen ein Kaninchen mit dieser *Brachygnathia* lebensunfähig. Wie bei allen Nagern sind auch die Zähne des Kaninchens wurzellos und wachsen zeitlebens. Sie müssen, um nicht zu lang zu werden, dauernd abgenutzt werden. Das ist besonders bei den grossen Nagezähnen wichtig, die ein sehr lebhaftes Wachstum zeigen; bei einem Kaninchen mittlerer Grösse beträgt das Wachstum eines der grossen unteren Nagezähne bis zu 13 cm im Jahr. Die für die Nager so wichtigen Nagezähne von Ober- und Unterkiefer können nur dann richtig funktionieren, wenn sie die

<sup>1</sup> H. NACHTSHEIM, *Krampfbereitschaft und Genotypus*, I-III, Z. menschl. Vererb. Konstit.lehre 22, 791 (1939); 25, 229 (1941); 26, 22 (1942).

<sup>2</sup> G. RUHENSTROTH-BAUER und H. NACHTSHEIM, *Die Bedeutung des Sauerstoffmangels für die Auslösung des epileptischen Anfalls. Nach Versuchen an epileptischen Kaninchen*. Klin. Wschr. 23, 18 (1944).

<sup>1</sup> H. NACHTSHEIM, *Für und wider die Sterilisierung aus eugenischer Indikation* (Thieme-Verlag, Stuttgart 1952).

normale Stellung zueinander haben, das heisst, wenn beim Kieferschluss die oberen Nagezähne die unteren übergreifen (Abb. 3, links). Mit den oberen Zähnen wird die Nahrung, eine Rübe zum Beispiel, festgehalten, in der Hauptsache mit den unteren wird das Nagen besorgt. Bleibt nun der Oberkiefer im Wachstum zurück, so greifen die Nagezähne schliesslich nicht mehr übereinander, sondern stossen aufeinander. Dies beeinträchtigt bereits die Funktion der Zähne, sie nutzen sich nicht mehr keilförmig ab, sondern flach (Abb. 3, Mitte). Bei noch stärkerer Verkürzung des Oberkiefers kommen die Nagezähne in umgekehrte Stellung als normal, die unteren Inzisiven greifen jetzt beim Kieferschluss über die oberen. Damit sind die Zähne ausser Funktion gesetzt, vermögen sich nicht mehr abzunutzen und werden überlang (Abb. 3 rechts). Einem solchen Kaninchen wächst innerhalb verhältnismässig kurzer Zeit das Maul regelrecht zu, es muss verhungern, wenn es nicht künstlich mit Weichfutter ernährt wird und die Nagezähne immer wieder abgekniffen werden. So wirkt sich hier die an sich harmlos erscheinende Kieferanomalie infolge der Besonderheit der Nagezähne letal aus.

Fassen wir zusammen. Das Gengefüge im System voneinander entfernt stehender Arten, wie Mensch

und Kaninchen, ist verschieden. Viele *Einzelgene* haben aber auch diese Säuger gemeinsam. Die Mutabilität homologer Gene bewegt sich in den gleichen Bahnen und führt zu übereinstimmenden Änderungen im Erbbild. Ob im Erscheinungsbild der Individuen übereinstimmende Änderungen erzielt werden, hängt von dem Gengefüge der jeweiligen Arten ab, von ihren art-, gattungs-, familienspezifischen Merkmalen. In jedem Falle aber vermag uns die vergleichende experimentelle Methode durch den Modellversuch am Tier für das Verständnis der menschlichen Erbliden wichtige Erkenntnisse zu vermitteln.

### Summary

The mutation of homologous genes can produce the same changes in phenotype in different mammals, animals as well as human beings. In this way the same hereditary disease can arise in man and animal. This fact permits the study of human hereditary diseases in model experiments in animals under conditions impossible to be realized in man. How far the parallelism between human beings and animals can be taken and where the limits of this parallelism are, which are the problems of the comparative heredo-pathology in detail, and how these problems may be attacked, is demonstrated here in numerous examples.

## Brèves communications - Kurze Mitteilungen Brevi comunicazioni - Brief Reports

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. - Für die kurzen Mitteilungen ist ausschliesslich der Autor verantwortlich. - Per le brevi comunicazioni è responsabile solo l'autore. - The editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

### Energy Content of Propellants and of Explosives

With the advent of jet propulsion some new chemical problems have made their appearance which have certain peculiar characteristics not ordinarily considered. For instance, in order to estimate the value of a self-contained propellant combination incorporating both fuel and oxidizer it is important to know the energies  $q_m$  and  $q_v$  respectively which 1 g or 1 cm<sup>3</sup> of such a propellant can release. It is likewise important to know the volume of gas generated per gram and per cm<sup>3</sup> of total propellant as well as a certain average ratio  $\bar{v}$  of the specific heats  $c_p$  and  $c_v$  at constant pressures and constant volumes respectively of the reaction products through an adequate range of temperatures<sup>1</sup>. All of these problems which are also of importance if one wishes to calculate the power of chemical explosives can be satisfactorily dealt with through a general morphological analysis, which will be reported upon in another place. We here wish to call attention only to a few

factors which decisively influence the values  $q_v$ , that is the energies generated per unit volume of the originally solid and liquid propellants or explosives.

*Propellants and explosives with gaseous reaction products.* We first notice that common explosives and propellants generate at best energies  $q_v$  which are in the range 1-3 kcal/cm<sup>3</sup>. This is in particular true for those reagent complexes which contain no other elements besides carbon, hydrogen, nitrogen and oxygen. In Table I a few of these are listed.  $q_m$  is the energy generated per gram while  $\bar{v}$  is the average density of the explosive. Thus  $q_v = \bar{v} \times q_m$  is the energy released per cm<sup>3</sup> of the original combination.

The reaction products in all of the cases listed are *gaseous*. This fact limits the values of  $q_v$  for two fundamental reasons. First, in order to achieve all gaseous components the original solid explosives may first thought to be sublimated and subsequently reacted. The heats of sublimation are thus essentially lost. Secondly, gases such as H<sub>2</sub>O, CO and CO<sub>2</sub> dissociate relatively easily at the elevated temperatures resulting from an explosion and the values of  $q_v$  are thus further depressed.

<sup>1</sup> F. ZWICKY, J. Amer. Rocket Soc. 34, 3 (1951).