

Mutation und Phänokopie bei Säugetier und Mensch

Ihre theoretische und praktische Bedeutung für Genetik und Eugenik

Dem Pathologen ROBERT RÖSSLE* zum 80. Geburtstag am 19. August 1956 gewidmet

Von HANS NACHTSHEIM**, Berlin-Dahlem

1. Der Begriff Phänokopie

Im Jahre 1935 prägte GOLDSCHMIDT auf Grund von Experimenten an Drosophila, der Taufliege, den Begriff Phänokopie. Er versteht darunter eine durch bestimmte Außenfaktoren gewonnene Modifikation, die einer bei der gleichen Spezies beobachteten Mutation entspricht oder doch ähnelt. Bei Drosophila können, so stellte GOLDSCHMIDT fest, fast alle Mutationstypen, selbst die seltensten und extremsten, auch als nicht-erbliche Phänokopien entstehen. Das phänokopierende Agens kann sehr verschiedener Natur sein. Hitze-schocks, Kälteschocks, Röntgen- und andere Strahlen, chemische Substanzen mannigfacher Art in Atmosphäre oder Nahrung können Phänokopien auslösen, wobei im allgemeinen keine spezifische Wirkung bestimmter Faktoren festzustellen ist.

Die Arbeiten GOLDSCHMIDTS haben Anlass zu vielen weiteren Untersuchungen gegeben, nicht nur bei Drosophila, sondern auch bei zahlreichen anderen Objekten, Insekten, Vögeln, Säugetieren, bis hinauf zum Menschen. Dabei war eigentlich die Tatsache an sich keineswegs neu, nur der Begriff. Ein paar Beispiele für ältere Beobachtungen.

STOCKARD¹ konnte 1907 bei Fischen (*Fundulus heteroclitus*) Cyclopie erzeugen, indem er dem Seewasser, in dem sich die Fische entwickelten, Magnesiumchlorid zusetzte. Er verglich die von ihm erhaltenen Monstren mit den beim Menschen gelegentlich beobachteten Embryopathien ähnlicher Art. ADELMANN² machte 1934 Versuche mit dem gleichen Ergebnis, indem er *Amblystoma punctatum*, einen Molch, sich unter dem Einfluss von Magnesium- und Lithiumchlorid entwickeln liess. Dass man Cyclopie bei Amphibien aber auch auf rein mechanischem Wege erhalten kann, bewies SPEMANN³ schon 1904 mit seinen Durchschnü-

rungsversuchen an Triton. Indem er die Triton-Eier auf dem Zwei-Zellen-Stadium durchschnürte, erhielt er diese Fehlbildung.

Nun ist allerdings erbliche Cyclopie bisher weder bei Fischen und Amphibien noch beim Menschen bekannt, jedoch beobachtete man sie als Mutation bei Kaninchen und Meerschweinchen. Das berechtigt zu dem Schluss, dass sie auch bei den genannten Objekten mutativ auftreten kann. Eine Reihe von Missbildungen des Menschen kannte man auch schon vor GOLDSCHMIDT als Mutation und als Phänokopie, so Mikrophthalmie und Anophthalmie, Spina bifida, Polydaktylie.

Das eindrucksvollste Beispiel einer Phänokopie ist aber unseres Erachtens die vollständige Umwandlung eines Individuums mit genotypischer Geschlechtsbestimmung in das andere Geschlecht. Es entspricht diese Phänokopie zwar nicht ganz der GOLDSCHMIDT-schen Definition, da nicht ein einzelnes Mutationsmerkmal phänokopiert wird, sondern ein ganzer erblicher Merkmalskomplex bei gleichbleibendem Genotypus durch Außenfaktoren in sein Gegenteil gekehrt wird – geradezu eine Phänokopie *katexochen*.

1923 teilte CREW⁴ Beobachtungen an einer Buff-Orpington-Henne mit, die 3½ Jahre eine gute Legerin und Mutter zahlreicher Küken war. Von diesem Zeitpunkte ab ging in ihr eine Umwandlung ins männliche Geschlecht vor sich. Kamm, Kehllappen und Sporen vergrösserten sich, das Gefieder wurde vermännlicht in Form und Farbe, das Tier begann zu krähen und Hennen zu treten. Schliesslich wurde es mit einer jungfräulichen Henne gleicher Rasse in Klausur gehalten, deckte sie täglich, die Prüfung der Ejakulate in der Kloake der Henne zeigte lebende Spermatozoen, das ehemalige Muttertier lieferte als Vatertier Kücken beiderlei Geschlechts, die sich bei der genetischen Prüfung miteinander als normale Orpingtons erwiesen. Die *post-mortem*-Untersuchung des umgewandelten Tieres ergab ein durch Tuberkulose ausser Funktion gesetztes und degeneriertes Ovar. Auf *beiden* Seiten hatten sich Hoden entwickelt sowie paarige Vasa deferentia. Die Hoden zeigten sich auch histologisch als funktionsfähig, wenn auch als in einer Phase von verminderter Aktivität befindlich.

* Redaktionelle Anmerkung. Am 21. November 1956 ist Herr Prof. RÖSSLE in Berlin verstorben. Die Experientia-Leser erinnern sich dankbar an seinen Aufsatz: «Warum sterben so wenig Menschen eines natürlichen Todes?» Exper. 4, 295 (1948). H. M.

** Aus dem Max-Planck-Institut für vergleichende Erbbiologie und Erbpathologie in Berlin-Dahlem. – Nach einem Vortrag an der Universität Nagoya (Japan) am 17. September 1956.

¹ Ch. R. STOCKARD, Roux'Arch. Entw.-Mech. 23, 249 (1907).

² H. B. ADELMANN, J. exper. Zool. 67, 217 (1934).

³ H. SPEMANN, Zool. Jb. 7, Suppl. 429 (1904).

⁴ F. A. E. CREW, Proc. roy. Soc. [B] 95, 256 (1923).

Das am längsten bekannte Beispiel einer Phänokopie beim Menschen ist aber wohl die Epilepsie in ihrer symptomatischen Form, ein Beispiel, an dem die unterschiedliche Bedeutung der erblichen und der nichterblichen Erscheinung für die Eugenik schon Mitte des 18. Jahrhunderts klar aufgezeigt wurde. Im Jahre 1757 erliess der schwedische König Adolf Friedrich das sogenannte Epileptiker-Gesetz, das älteste eugenische Gesetz in Schweden und allgemein, das den an erblicher Fallsucht Leidenden die Ehe verbietet. Es erscheint mir interessant genug, den wichtigsten Passus des Textes wörtlich zu zitieren. Die Übersetzung, die ich Professor ESSEN-MÖLLER, dem Psychiater der Universität Lund, verdanke, gibt die schwerfällige und umständliche Sprache amtlicher Schriftsätze jener Zeit treffend wieder. Es heisst in dem Gesetz:

«Weil, laut einem diesbezüglichen untertänigen Gutachten des Collegium Medicum, die erfahrensten Ärzte von ältesten Zeiten her darüber einig sind, dass eine echte Fallsucht, Epilepsia idiopathica genannt, von Eltern auf Kinder und Kindeskinder fortgepflanzt wird, und die tägliche Erfahrung zeigt, dass es kaum einen mit dieser schweren Krankheit Befhafteten gibt, wenn nicht einer seiner Vorfahren väterlicher- oder mütterlicherseits von der Fallsucht gequält gewesen ist, dass aber diese Fallsucht nicht zu verwechseln ist mit der sogenannten Epilepsia sympathica oder Konvulsionen und Zuckungen, die aus anderen Ursachen stammen und von einem geschickten Arzt erkannt und geheilt werden können und somit nicht auf die Kinder fortgepflanzt werden und daher der Eheschliessung nicht hinderlich sein können,

deshalb finden Wir, dass das einzige Mittel, um die Fallsucht nach und nach auszurotten, darin besteht, den damit behafteten Personen, sei es Mann oder Frau, die Eheschliessung gänzlich zu verbieten.»

Das Epileptiker-Gesetz ist heute noch in Schweden gültig. 1920 hat man eine Revision vorgenommen, die indessen im wesentlichen darin bestand, dass man die Begriffe Epilepsia idiopathica und sympathica durch endogene und exogene Epilepsie ersetzte.

Um es also zu wiederholen: Phänokopie ist seit 1935 ein neuer Begriff, die zugrundeliegenden Tatsachen aber sind seit langem bekannt. Wie oft in der Wissenschaft, so wirkte indessen auch dieses Mal eine geschickte Begriffsbildung, eine gute Formulierung anregend; zahlreiche Arbeiten über Phänokopien waren das Ergebnis.

Man unterschied echte und falsche Phänokopien. Echte Phänokopien sind solche, bei denen die Wirkung des exogenen Faktors unmittelbar an die Stelle der Genwirkung tritt, das heisst auf der gleichen Phase der Entwicklung in diese eingreift und den gleichen Ablauf der Entwicklung zur Folge hat. In wie vielen bzw. wie wenigen Fällen aber ist es möglich, die Parallele wirklich vom Anfang bis zum Ende zu verfolgen?

HADORN⁵ führt in seinem ausgezeichneten Buch über die Letalfaktoren eine Reihe echter Phänokopien auf. Aber sind sie wirklich alle «echt»? Die Unterscheidung von echter und falscher Phänokopie erscheint recht problematisch.

HADORN sagt: «Mutation und Phänokopie können zu identischen Phänen führen, auch wenn sie in durchaus verschiedenen Phasen der Entwicklung eingreifen.» Er fährt fort: «In solchen sicher häufig verwirklichten Fällen hat das Phänokopie-Experiment keine direkte Beziehung zur Wirkung der Mutation.» Ich möchte sagen, dass diese Fälle sogar sehr häufig sind, dass aber meines Erachtens die falschen Phänokopien keinesfalls ein geringeres theoretisches und praktisches Interesse beanspruchen als die echten.

Noch aus einem anderen Grunde ist die Unterscheidung von echten und falschen Phänokopien problematisch. Der eben zitierte Satz HADORNS über die identischen Phäne gilt auch, wenn wir das Wort Phänokopie durch Mutation ersetzen, wenn wir also Mutationen miteinander vergleichen. Man hat von mimetischen Genen und mimetischen Mutationen gesprochen. Man könnte auch von einem Gegenstück zur Phänokopie, von einer *Genokopie* reden*. Sicher gibt es auch unter den Genokopien «echte» und «falsche». Beim Kaninchen konnten wir drei genisch verschiedene Kurzhaarmutationen nachweisen. Sie stimmen im Phän völlig überein. Die anfängliche Vermutung, dass das eine Gen (für Deutsch Kurzhaar) etwas welligeres Haar produziere als die beiden anderen, erwies sich als irrig; die stärkere Wellung ist auf die Genengesellschaft bzw. ein bestimmtes Gen in dieser zurückzuführen, das sich auch mit den beiden anderen Kurzhaar-Genen verbinden lässt und dann die gleiche Wirkung ausübt.

Ähnlich ist es auch mit den drei Typen von Keratose beim Kaninchen, Pelzlosigkeit genannt, die ebenfalls genisch verschieden sind, aber phänisch nahezu übereinstimmen. Freilich ist hier doch schon ein gewisser Unterschied feststellbar. Der Grad der Keratose und damit des Fehlens des Wollhaarkleides ist verschieden. Wenn auch alle drei Typen eine gewisse Variationsbreite des Merkmals zeigen, wobei sich die drei Variationskurven stark überschneiden, so liegen doch ihre Gipfel an verschiedener Stelle. Haben wir hier nun echte oder falsche Genokopien vor uns? Der experi-

* E. HADORN, *Letalfaktoren in ihrer Bedeutung für Erbpathologie und Genphysiologie der Entwicklung* (Stuttgart 1955).

* Der Begriff Genokopie ist von GLOOR und SCHINZ⁶ allerdings bereits anderweitig benutzt worden, nach meiner Meinung freilich ganz überflüssigerweise. Sie wollen von Genokopie sprechen, wenn ein Erbleiden erst nach experimenteller Erzeugung einer exogen bedingten Missbildung aufgefunden wird. Nun, solange wir nur die Modifikation kennen, ist ein zweiter Begriff überflüssig; tritt aber das gleiche Phän als Mutation auf, so sollte man darüber keinen Prioritätsstreit entfachen, wer wen kopiert, und schon der Einheitlichkeit wegen und aus praktischen Gründen auch dann von Mutation und Phänokopie sprechen.

⁶ H. GLOOR und H. R. SCHINZ, Dtsch. med. Wschr. 75, 911 (1950).

mentelle Beweis, ob es die zugeordneten Gene selbst sind oder die jeweilige Gengesellschaft, die die Unterschiede produzieren, ist äusserst mühsam und umständlich zu erbringen. Aber selbst wenn die Unterschiede *nicht* an der Gengesellschaft liegen, wäre es möglich, dass die drei Typen durch vollkommen gleichwertige Gene, aber etwas verschiedene Allele dieser Gene bedingt werden.

Das beste Beispiel für mimetische Gene und Mutationen bietet uns die Hausmaus. Wir kennen hier bereits mehr als ein Dutzend Gene, die das sogenannte Chorea-Syndrom, das Tanzen, hervorrufen. Aber obwohl die Zwangsbewegungen im Kreise das Leitsymptom aller Typen sind, hat doch nahezu jeder Typ seine Besonderheiten im Tanz; man kann sagen: so viele Chorea-Gene, so viele verschiedene Tänze. Das Chorea-Syndrom besteht ausser dem eben genannten Leitsymptom in der Regel noch aus zwei weiteren Symptomen, den stereotypen Kopfbewegungen, dem Schütteln und der Taubheit. Aber es gibt doch auch Chorea-Syndromtypen, die nicht taub sind, und andere, bei denen das Kopfschütteln fehlt. Bei wieder anderen Typen treten zu diesen weitere Symptome, die augenscheinlich mit dem Tanzen unmittelbar nichts zu tun haben, wie Kurzschwänzigkeit oder Syndaktylie. Ob die Brachyurie bzw. die Syndaktylie eine pleiotrope Wirkung des betreffenden Chorea-Gens darstellt oder ob eng mit diesem gekoppelte Gene wirksam sind, muss dahingestellt bleiben. Jedenfalls ist es bisher nicht gelungen, die Merkmalskomplexe zu trennen; das gesamte Syndrom mendelt jeweils einfachrezessiv.

Eine eingehende vergleichende anatomische und histopathologische Untersuchung an Gehirn und Gehörorgan aller Chorea-Syndromtypen der Maus steht zwar noch aus, doch lässt sich heute schon auf Grund der vorliegenden Befunde sagen, dass offenbar die Defekte und Fehlbildungen am Gehirn sehr verschiedener Natur sein und doch alle zu einem ähnlichen Krankheitsbild, eben dem der Chorea, führen können. Hier kann kein Zweifel bestehen, dass es sich um falsche Genkopien handelt.

In welchem Masse uns die Übereinstimmung im Krankheitsbild eine ätiologische Einheitlichkeit vorzutäuschen vermag, zeigen die neuesten Ergebnisse der Hämophilieforschung beim Menschen. Die Bluterkrankheit galt bis vor kurzem geradezu als Schulbeispiel eines regelmässig durch ein und dasselbe, im X-Chromosom lokalisierte rezessive Gen bedingten Erbleidens, das stets unter dem gleichen klinischen Bild, dem Mangel der Gerinnungsfähigkeit des Blutes, auftrat. Höchstens dass der Grad der Gerinnungsunfähigkeit in einzelnen Familien etwas verschieden war, was HALDANE⁷ veranlasste, die Existenz zweier Allele des Gens mit verschiedener Expressivität anzunehmen. Das Bild änderte sich indessen, als vor wenigen Jahren

KOLLER, KRÜSI und LUCHSINGER⁸ entdeckten, dass man bei einer von ihnen untersuchten Blutersippe mit nur wenig verlangsamter Blutgerinnung den Defekt dieses Blutes durch Mischung mit dem anderer typischer Bluter völlig beheben kann. Damit war klar, dass in den beiderlei Blutersuppen verschiedene Defekte der Blutgerinnung gegeben sind, die sich gegenseitig aufzuheben vermögen. Beide Hämophilien werden geschlechtsgebunden-rezessiv vererbt; man bezeichnet sie heute als Hämophilie A oder klassische Hämophilie, und Hämophilie B, im angelsächsischen Schrifttum auch nach der Natur der Mangelerscheinungen als AHF-deficiency und PTC-deficiency*. Ob es sich bei den beiden Hämophilien A und B um verschiedene Allele eines Gens handelt, oder ob vielleicht, wie VOGEL⁹ erstmalig vermutet hat, ein compound gene vorliegt und Pseudoallelie, muss zunächst dahingestellt bleiben. Jedenfalls hat die Entdeckung von KOLLER und Mitarbeitern der Blutgerinnungsforschung einen ausserordentlich starken Auftrieb gegeben. Wir kennen heute eine ganze Reihe bei der Blutgerinnung mitwirkender Faktoren, die mutativ abgeändert werden und dann das Bild der Hämophilie hervorrufen können. Es sind dabei offenbar auch autosomale Gene beteiligt. So ist die Bluterkrankheit heute zum schönsten Beispiel für eine Genwirkkette beim Menschen geworden, gleichzeitig aber auch zum Beispiel dafür, wie vorsichtig man bei der Entscheidung der Frage «echte oder falsche Genkopie» sein muss.

Einen ähnlichen Weg wie bei der Hämophilie scheint die Forschung bei der Wasserharnruhr des Menschen, dem Diabetes insipidus, zu gehen. Das Leiden wird meist einfach-dominant vererbt, doch kommt auch geschlechtsgebunden-rezessiver Erbgang vor. In jüngster Zeit hat nun FORSSMAN¹⁰ in schwedischen Familien zwei geschlechtsgebunden-rezessiv erbliche Typen nachgewiesen, die sich in ihrer Symptomatologie nicht unterscheiden. Während aber die Merkmalsträger des einen Typs auf das antidiuretische Hormon des Hypophysenhinterlappens, das Pitressin, in der aus der Therapie des Diabetes insipidus bekannten Weise durch Normalisierung der Harn- und Kochsalzausscheidung reagieren, spricht der andere Typ auf Pitressin nicht an. Auch hier offenbar Änderungen verschiedener Glieder einer Genwirkkette, auch hier liegt bei der Lokalisation beider Gene im X-Chromosom die Annahme nahe, dass Pseudoallelie gegeben ist. Freilich sollen die beiden Formen funktionell verschieden – die eine zentral, die andere nephrogen – bedingt sein.

⁸ F. KOLLER, G. KRÜSI und P. LUCHSINGER, Schweiz. med. Wschr. 80, 1101 (1950).

* AHF = antihemophilic factor, PTC = plasma-thromboplastin-component. Die Abkürzung PTC ist insofern nicht gerade glücklich, als die gleichen Buchstaben auch die Abkürzung für phenylthiocarbamide bedeuten. Die Fähigkeit, die Bitterstoffe im Phenylthiocarbamid zu schmecken, ist bekanntlich ein in neuerer Zeit vielfach geprüftes Erbmerkmal des Menschen.

⁹ F. VOGEL, Blut 1, 91 (1955).

¹⁰ H. FORSSMAN, Amer. J. hum. Genet. 7, 21 (1955).

Fassen wir also zusammen: Es gibt echte und falsche Phänokopien, es gibt aber ebenso auch echte und falsche Genokopien (mimetische Mutationen). Die Entscheidung, ob echt oder falsch, ist indessen äusserst schwierig, und bei vielen als echt betrachteten Phänokopien dürfte es sich bei genauerer Analyse erweisen, dass die Entstehungsgeschichte doch eine andere ist als die der zum Vergleich herangezogenen Mutation. Ebenso aber ist es möglich, dass ein als falsche Phänokopie betrachtetes Phän sich einer Genokopie der zunächst zum Vergleich herangezogenen Mutation gegenüber als echte Phänokopie erweist.

An Hand einiger Beispiele, vornehmlich aus dem eigenen Arbeitskreis, sollen nun einige spezielle Fragen der Phänokopieforschung noch etwas eingehender erörtert werden.

2. Die Unterscheidungsmöglichkeit von Mutation und Phänokopie am Phän

Der wesentlichste Unterschied zwischen Mutation und Phänokopie ist, wie schon aus der Definition des Phänokopiebegriffes zu entnehmen, die Erblichkeit der einen, die Nichterblichkeit der anderen Erscheinung. Ist das Phän im Experiment unter der Wirkung exogener Faktoren während der Embryogenese gewonnen worden, so ist die Nichterblichkeit ohne weiteres klar und bedarf nicht noch eines züchterischen Beweises. Beim Säugetier indessen haben wir häufig und beim Menschen fast stets spontan entstandene Phäne vor uns, und da ist die Frage «erblich oder nichterblich» nicht so ohne weiteres zu beantworten. Zuchtversuche beim Säugetier sind zeitraubend und kostspielig und, zumal wenn die Merkmalsträger – wie bei vielen Missbildungen – zuchtuntauglich sind, sehr umständlich und wenig Erfolg versprechend. Beim Menschen liefern Familienuntersuchungen oftmals keine Information, die experimentelle Prüfung scheidet aus. Unter diesen Umständen sucht man nach Möglichkeiten, Mutation und Phänokopie bereits am Phän zu unterscheiden.

Zunächst einmal ist zu sagen: Die Beobachtungen an Säugetier und Mensch bestätigen im allgemeinen die Erfahrungen GOLDSCHMIDTS an *Drosophila*, dass fast alle Mutationstypen phänokopiert werden können. Immerhin gibt es Mutanten, die kaum je oder doch äusserst selten als Phänokopien auftreten. Und andererseits gibt es Embryopathien*, die bisher als erbliche Fehlbildungen weder bei Mensch noch Säugetier nachgewiesen worden sind.

Zu den letztgenannten Embryopathien rechnet die grosse Gruppe der sehr mannigfaltig gestalteten *Doppelmissbildungen*, der *Monstra duplicita* oder *Siamesischen Zwillinge*, die beim Menschen und in fast



Abb. 1. *Duplicitas posterior* eines neugeborenen Kaninchens. Ausser dem Kopf vollständige Verdoppelung.

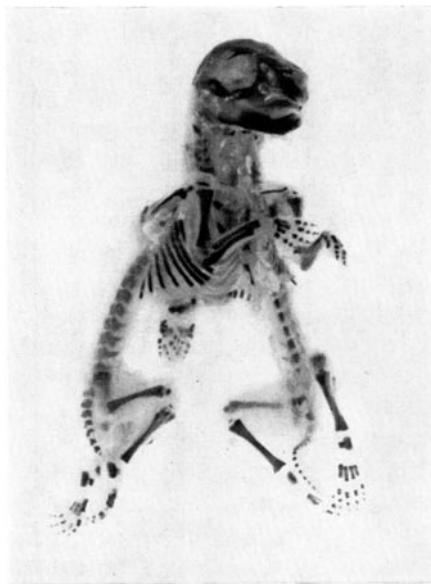


Abb. 2. Das gleiche Tier wie Abbildung 1 nach Färbung des Skelettes mit Alizarin.

allen Säugergruppen gelegentlich, wenn auch sehr selten, beobachtet werden. Abbildung 1 und 2** geben eine eigene Beobachtung dieser Art beim Kaninchen wieder. Meines Wissens ist weder bei Mensch noch Tier jemals eine familiäre Häufung derartiger Mon-

* Der in den letzten Jahren aufgekommene Begriff Embryopathie wird hier und im folgenden für alle Schädigungen einer ganzen Entwicklungsperiode benutzt, ohne Rücksicht auf die Ätiologie, umfasst also Phänokopien und Mutationen. Einen so allgemeinen morphologischen Begriff auf die Phänokopien beschränken zu wollen, ist äusserst unzweckmässig, denn es würde dazu führen, dass das gleiche Phän bald als Embryopathie, bald nicht als solche zu bezeichnen wäre. Übrigens ist bei vielen Missbildungen, wie gesagt, von vornherein gar nicht zu entscheiden, ob sie erbbedingt sind oder nicht.

** Alle Abbildungen nach Originalen aus Arbeiten des Verfassers und seiner Mitarbeiter, zum Teil unveröffentlicht.

stren nachgewiesen worden. Es handelt sich offenbar um entwicklungsmechanische, vom Genotypus unabhängige Störungen der Embryogenese, die zu diesen Monstra führen. Die bereits erwähnten Durchschnürungsversuche SPEMANNS an Amphibien sind ein Modellversuch für die Entstehung derartiger Doppelbildungen.

Es liegt nahe, die Entstehung Siamesischer Zwillinge mit der Entstehung normaler *eineiiger* Zwillinge (EZ) zu vergleichen. In der Tat glaubt WENDT¹¹, einen Beitrag «zur erblichen Genese symmetrischer Doppelbildungen» geliefert zu haben. Er beschrieb einen Fall, in dem beide Eltern einer solchen Doppelbildung «durch Mehrlingsschwangerschaften in der Sippe belastet» waren. Bei der Häufigkeit von Zwillingssgebur-

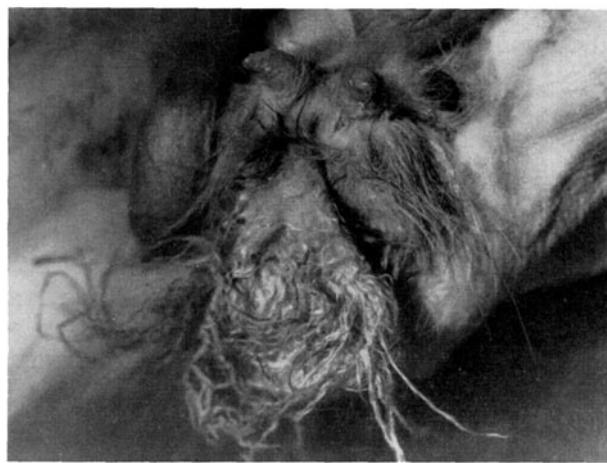


Abb. 3. Diphallie bei einem Kaninchen-Rammel, 6 Monate alt, die Penes (durch Druck ausgestülpt) sind gleichmäßig entwickelt und beide funktionsfähig.

ten (mehr als 1%) bedeutet aber ein solches Zusammentreffen in einer grösseren Sippe nicht viel. Überdies haben die viel häufigeren *zweieiigen* Zwillinge (ZZ) mit den Doppelmissbildungen entstehungsmässig gar nichts zu tun, und ob bei der Bildung der EZ Gene überhaupt beteiligt sind, ist eine nach wie vor umstrittene Frage. Zudem besteht keinerlei Veranlassung, die Siamesischen Zwillinge als «missglückte EZ» zu betrachten, vielmehr kann als sicher gelten, dass die Bildung der Monstra *duplicia* erst in einem späteren Entwicklungsstadium einsetzt als die der EZ, bei denen es sich um eine Trennung von Blastomeren handelt.

Gewissermassen einen Ansatz zur Entstehung von Duplikationen und Zwillingen auf erblicher Grundlage hat GLUECKSOHN-SCHOENHEIMER¹² bei der Maus gefunden. Eine von CASPARI und DAVID¹³ entdeckte Schwanzmutation, Kinky-tail, beruht auf der Wirkung eines semidominanten Gens, doch sind nur die Hetero-

zygoten lebensfähig. Bei den Homozygoten treten kurz nach der Implantation der Embryonen, das heisst 7 Tage nach der Befruchtung, Doppelbildungen verschiedener Art und verschiedenen Grades auf, Individuen mit teilweiser oder vollständiger Verdoppelung der Achse, einzelner Organe und ihrer Teile. Alle diese

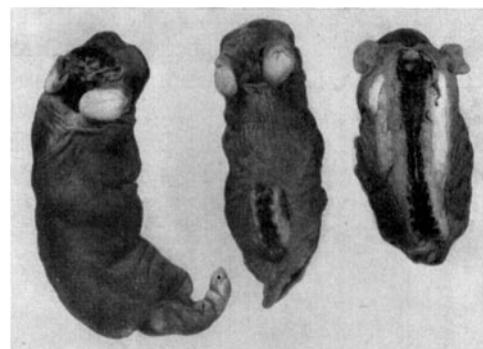


Abb. 4. Erbliche Spina bifida beim Kaninchen. Verschiedene Grade der Rachischisis bei 3 lebendgeborenen Jungen.

Doppelmissbildungen gehen indessen innerhalb von 2-3 Tagen zugrunde und werden resorbiert; kein derartiges Individuum erreichte bisher die Geburt.

Auch Verdoppelungen einzelner Organe sind im allgemeinen nichterblicher Natur. Bei dem Kaninchen



Abb. 5. Aus colchiciniertem Sperma gewonnenes neugeborenes Kaninchen mit nichterblicher Spina bifida in der Kreuzregion.

der Abbildung 3 ist eine *Diphallie* gegeben. Beide Beigattungsglieder sind gleichmäßig und «normal» entwickelt und funktionsfähig. Es wurden von diesem Rammel 213 Kinder gezogen und viele Hunderte von Enkelkindern und ferner Nachkommen in engster Inzucht, ohne dass jemals wieder ein Tier mit einer ähnlichen Missbildung erschien.

¹¹ G. G. WENDT, Ärzt. Wschr. 1, 457 (1947).

¹² SALOME GLUECKSOHN-SCHOENHEIMER, J. exper. Zool. 110, 47 (1949).

¹³ E. CASPARI and P. R. DAVID, J. Hered. 31, 427 (1940).

Von Embryopathien, die sowohl als Mutation wie auch als Phänokopie auftreten, sei die *Spina bifida* genannt. Abbildung 4 zeigt drei lebend geborene Kaninchen mit verschiedenen Graden von Rachischisis aus einem Stamm, in dem die *Spina bifida* mutativ als rezessiv erbliches Merkmal auftrat. Bei dem Tier rechts liegt das ganze Rückenmark vom Kopf bis zum Schwanz offen da, bei den beiden anderen tritt es nur eine begrenzte Strecke zutage, bei dem mittleren Tier in der Sakralregion, bei dem linken unmittelbar hinter dem Kopf, an dem auch das Gehirn grossenteils frei liegt. Bei nachträglicher Präparation erwies sich, dass auch bei den beiden links wiedergegebenen Tieren die



Abb. 6. Wirbelsäulenskelett eines 10 Wochen alten Kaninchens mit spontan aufgetretener nichterblicher Spina bifida in der Halsregion. Um die Spaltwirbel deutlicher zu machen, wurde ein Streifen schwarzen Papiers in den Wirbelkanal eingelegt.

Defekte sich unter der Haut als *Spina bifida occulta* fortsetzen. Demgegenüber handelt es sich in den beiden folgenden Fällen um phänokopisch entstandene *Spinae bifidae*. Das Neugeborene der Abbildung 5 ging aus mit Colchicin behandeltem und zu künstlicher Besamung benutztem Sperma hervor, während das Wirbelsäulenskelett der Abbildung 6 von einem 10 Wochen alt gewordenen Kaninchen mit spontan entstandener Phänokopie stammt. Beim lebenden Tier war in diesem letzten Falle der äussere Defekt noch kleiner als in Abbildung 5; es war zur Zeit der Geburt eine kleine, nicht nässende Blutblase im Nacken, die später verschwand, eine *Spina bifida cystica*, vorhanden, doch demonstriert das Wirbelsäulenskelett eine Spaltbildung, die sich über 5 Halswirbel erstreckt.

HADORN sagt: «Erbfaktoren wirken zuverlässiger und mit geringerer Manifestationsvariabilität als phänokopierende Agenzien.» Dies mag in manchen Fällen stimmen, ist aber keineswegs immer so, vielleicht nicht einmal die Regel. Die Variationsbreite der

erblichen *Spina bifida* des Kaninchens zum Beispiel übertrifft die der nichterblichen Form bei weitem. Außerdem sind Grad und Umfang des Defektes viel grösser. Eine totale Rachischisis, wie bei dem Tier rechts der Abbildung 4, sahen wir als Phänokopie beim Kaninchen nie. Freilich muss man sich vor voreiligen Schlüssen hüten. Es ist durchaus möglich, dass wir eines Tages eine mutativ neu entstandene *Spina bifida* erhalten, die den bisher beobachteten nichterblichen Formen im Phän mehr entspricht.

3. Zur Frage der Häufigkeit der Phänokopien

Das zahlenmässige Verhältnis der erblichen zu den nichterblichen Missbildungen ist zu verschiedenen Zeiten sehr verschieden eingeschätzt worden. Verfolgen wir den Wandel der Anschauungen am Beispiel der *Gliedmassenmissbildungen*, einem Formenkreis mit sehr grosser Variationsbreite, beginnend mit dem Fehlen einzelner oder aller Nägel an einzelnen oder allen 4 Gliedmassen über sämtliche Stufen der Extremitätenreduktion und vollständige Acheirie und Apodie, Hemimelie und Phokomelie bis zum vollkommenen Extremitätenschwund.

Zu Anfang des Jahrhunderts hat man das Fehlen der Extremitäten und von Extremitätenteilen fast stets durch exogen wirkende Faktoren zu erklären versucht, durch Fruchtwassermangel und -überschuss, durch Verklebungen, Verwachsungen, Strangbildungen des Amnions, durch amniogene Abschnürungen, fetale Amputationen, wie man es nannte. Später, in Deutschland vor allem nach 1933, wurden fast alle diese Missbildungen als endogen entstanden bzw. erblich bedingt betrachtet. «Selbst einseitiges und asymmetrisches Befallensein von Gliedmassen schliesst nicht die erbliche Bedingtheit aus, und sicher amniogene Missbildungen sind etwas ungeheuer Seltenes», sagt BAUER 1940 im Handbuch der Erbbiologie des Menschen. GRUBER fand unter 950 von ihm untersuchten Missbildungen nur 28 amniogen verbildete Früchte, und unter 12318 Geburten der Göttinger Universitäts-Frauenklinik aus 10 Jahren war nur eine sicher amniogene Missbildung.

In jüngster Zeit haben sich die Ansichten vielfach wieder gewandelt. So meint BÜCHNER¹⁴, neue Untersuchungen hätten eindeutig ergeben, «dass den *peristatischen Faktoren*, beim menschlichen Embryo also den Einwirkungen im Bereich des mütterlichen Eibettes, die grössere Bedeutung in der Entstehung der Missbildungen und Missbildungskrankheiten zukommt». BÜCHNER äusserte sich GREBE¹⁵ gegenüber sogar dahin, er halte angesichts der grösseren Häufigkeit nichterblicher Missbildungen den Begriff Phänokopie für unzweckmässig. GREBE¹⁶ hinwiederum tritt BÜCHNER

¹⁴ F. BÜCHNER, Münchn. med. Wschr. 97, 1673 (1955).

¹⁵ H. GREBE, Folia hered. pathol. 2, 99 (1953).

¹⁶ H. GREBE, Acta genet. Med. Gemell. 3, 197 (1954).

entgegen: «Im Bereich menschlicher Gliedmassenmissbildungen sind Phänokopien nur von untergeordneter Bedeutung. Sie sind jedoch in manchen Fällen entsprechend den bekannten tierexperimentellen Befunden möglich.»

BÜCHNER weist zur Begründung seines Standpunktes auf die in den letzten 15 Jahren gemachten Beobachtungen über die Steigerung der Häufigkeit von Missbildungen bei Virusepidemien hin, sowie auf die Arbeiten seines Arbeitskreises zur Entstehung von Missbildungen durch Sauerstoffmangel im Tierversuch. So wichtig und wertvoll die dadurch gewonnenen Erkenntnisse aber auch sind, sie erlauben nach meiner Meinung doch keine Rückschlüsse auf das tatsächliche zahlenmässige Verhältnis der erblichen zu den nichterblichen Missbildungen beim Menschen. Bei der Röteln-Epidemie in Australien im Jahre 1941, von der die eben erwähnten Beobachtungen ihren Ausgang nahmen, sollen 90% der Kinder, deren Mütter während der ersten vier Schwangerschaftsmonate die Rubeola-Infektion durchgemacht hatten, mit Missbildungen geboren worden sein. Ich vermag nicht festzustellen, ob die zugrundeliegende Statistik einwandfrei ist (Interessantheitsauslese?). Jedenfalls ergaben die weiteren Untersuchungen, dass manche Viruskrankheiten – ausser Röteln, Masern, Windpocken, spinale Kinderlähmung, epidemische Hepatitis – zwar eine gewisse teratogene Wirkung auf die Frucht im frühen Entwicklungsstadium ausüben können, dass aber die Gefahr für das Kind doch bei weitem nicht so gross ist, wie die Beobachtungen in Australien zunächst vermuten liessen. Übrigens gibt auch BÜCHNER im Laufe seiner weiteren Ausführungen zu, dass es sich wohl nur um Einzelfälle handelt.

Auch die Beobachtungen im Tierversuch weisen lediglich auf *Möglichkeiten* der Entstehung von Missbildungen beim Menschen durch Sauerstoffmangel hin, ohne aber Aussagen über die *Häufigkeit* zu gestatten. Umgekehrt ist freilich auch GREBE entgegenzuhalten, dass unsere Kenntnisse über die Entstehung der Missbildungen beim Menschen noch viel zu dürfzig sind, um sagen zu können, eine bestimmte Embryopathie sei zu einem bestimmten Prozentsatz erblich, zum restlichen Prozentsatz nicht erblich. Derartige Zahlenangaben werden oft mehr gefühlsmässig gemacht, als dass sie wissenschaftlich fundiert sind.

Doch wenden wir uns wieder den Gliedmassenmissbildungen im speziellen zu. Es steht außer Frage, dass bei Tier und Mensch über die ganze Variationsbreite dieses Formenkreises hinweg zahlreiche einwandfreie Fälle von Vererbung derartiger Embryopathien bekannt sind. Als besonders eindrucksvolle Beispiele seien kurz genannt: für das Tier die gänzlich extremitätenlosen, einfach-rezessiv mendelnden sogenannten Stromlinienschweine und die ähnlich beschaffenen «amputierten» Kälber mit dem gleichen Erbgang, für den Menschen die hand- und fußlosen

brasilianischen Geschwister sowie die holländische Familie mit sogenannten Amputationsstümpfen und anderen Gliedmassendefekten bei 5 von 8 Geschwi-



a



b

Abb. 7 a, b. Spalthand beiderseits, Katze, ♀, 3 Wochen alt.



Abb. 7c. Röntgenbilder der Vorderpfoten des gleichen Tieres.

stern. Freilich muss zu diesen beiden letzten Fällen gesagt werden, dass hier nur eine «horizontale Vererbung», das heisst lediglich mehrfaches Auftreten der

Defekte in *einer* Geschwisterschaft beobachtet wurde, keine «vertikale Vererbung», das heisst Auftreten von Merkmalsträgern in mehreren Generationen. Wir kommen noch auf die Frage zurück, ob «horizontale Vererbung» wirklich immer als ausreichender Beweis für Erblichkeit betrachtet werden darf.

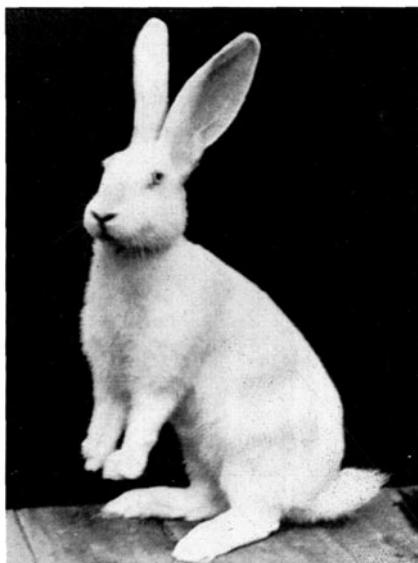


Abb. 8. 4 Monate altes Weisses Riesenkaninchen mit nichterblicher Acheirie.

Auch bei den Gliedmassenmissbildungen ist es wieder so, dass bestimmte Typen mindestens vorwiegend, wenn nicht ausschliesslich erbbedingt auftreten. Dazu gehören Spalthand und Spaltfuss bei Mensch und Tier. Abbildung 7, *a-c*, führt diese Missbildung aus eigenen Versuchen bei der Katze vor. Bei Tier und Mensch ist der Erbgang einfach-dominant, die Homozygoten scheinen hier wie dort letal zu sein. Auch im Erscheinungsbild ist eine weitgehende Übereinstimmung festzustellen: die vorderen/oberen Extremitäten sind häufiger und stärker befallen als die hinteren/unteren.

Für das Kaninchen wurde nicht ganz treffend unter dem Namen Brachydaktylie von GREENE und SAXTON¹⁷ ein Erbleiden mit sehr variablem Erscheinungsbild beschrieben. Die befallenen Individuen zeigen alle Übergänge von nur ganz geringfügigen Defekten an einer Extremität, wie Fehlen einer oder mehrerer Krallen, bis zu solchen mit vollständiger Acheiropodie an allen Gliedmassen. Gewöhnlich sind die Metacarpalia und Metatarsalia rudimentär, andere Hand- und Fusswurzelknochen fehlen ganz, oder es sind nur ein paar unregelmässige Knochenfragmente vorhanden. Wie bei so vielen Gliedmassenmissbildungen sind auch hier die vorderen Extremitäten häufiger und stärker defekt als die hinteren. Die Missbildung wird einfach-rezessiv und geschlechtsunabhängig vererbt. In dem

grossen, von den Verfassern untersuchten Material wurden sowohl in F_2 als auch in RF_2 die theoretisch erwarteten Spaltungszahlen sehr genau verwirklicht, das heisst die Penetranz ist 100prozentig, wenn auch die Expressivität sehr stark wechselt.

Die eingehenden embryologischen Untersuchungen lassen erkennen, dass die Entwicklung der Feten bis zum 18. Trächtigkeitstage normal ist. Von da ab beobachtet man an einzelnen Gliedmassenknospen eine Ausweitung der Blutgefässer, Austreten von Blut und Bildung von Blutblasen. Die Hämorrhagien führen zu einer Nekrose des befallenen Gewebes, die gangränösen Teile werden abgestossen, die Stümpfe vernarben. Bis zum 25. Tag des Fetalalters wird der Zustand der Extremitäten erreicht, den man dann bei der Geburt am 31. Tage vorfindet. Die Blutgefässer sind morphologisch normal, ebenso das Blut, Thromben fehlen. Die Verfasser vermuten, dass die primäre Ursache der Fehlentwicklung sind.

Als die Arbeit von GREENE und SAXTON 1939 erschien, hatte ich kurz zuvor von einem Züchter Weisser Riesenkaninchen drei männliche Jungtiere (ein Tier in Abb. 8), Wurfgeschwister, erhalten, die die gleichen Gliedmassenmissbildungen wie die Tiere des amerikanischen Stammes aufwiesen. Auch hier war der Befall der Vordergliedmassen stärker als der der Hintergliedmassen. Während vorn eine weitgehende Acheirie vorlag (vgl. das Röntgenbild des linken Unterarms in Abb. 9 neben dem der normalen Mutter des Tieres in Abb. 10), waren die hinteren Extremitäten bis auf das Fehlen einzelner Krallen normal.

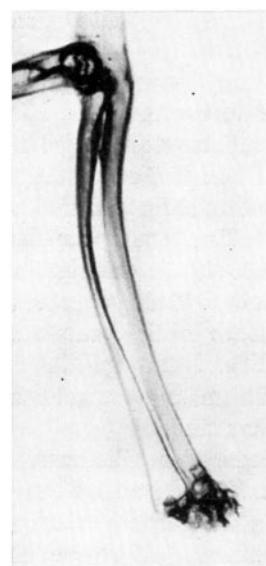


Abb. 9. Röntgenbild des Unterarms des Riesenkaninchens mit Acheirie.

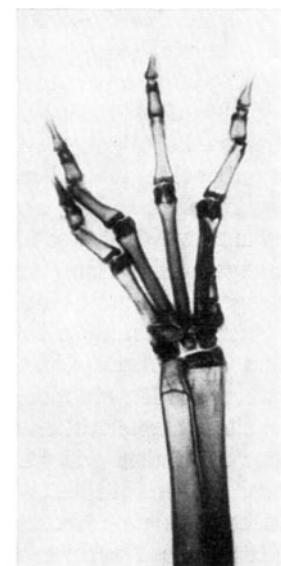


Abb. 10. Röntgenbild von Unterarm und Hand der normalen Mutter des Riesenkaninchens mit Acheirie.

Bei der völligen Übereinstimmung des Bildes mit dem der amerikanischen Kaninchen und dem Befall

¹⁷ H. S. N. GREENE and J. A. SAXTON, J. exper. Med. 69, 301 (1939).

von drei Tieren eines Wurfes erschien mir zunächst die Erblichkeit gesichert («horizontale Vererbung»!). Durch Paarung der befallenen Rammler mit ihrer Mutter sowie mit anderen normalen Häsinnen und nachfolgender Inzucht über mehrere Generationen konnte indessen an einer grossen Zahl von Tieren der Beweis geliefert werden, dass in unserem Falle die Missbildungen nicht erblich waren. Auch in den folgenden Jahren erhielt ich von Züchtern wiederholt Tiere mit ähnlichen Missbildungen mehr oder weniger starken Grades. Alle wurden genetisch geprüft, doch erfolgte in keinem Falle eine Vererbung der Defekte.

Die Frage, wann die Defekte der von mir untersuchten Kaninchen eingetreten sind, lässt sich nicht mit Sicherheit entscheiden. Sowohl der Züchter der Weissen Riesenkaninchen als auch die Züchter der später erhaltenen Tiere versicherten mir allerdings, dass die Defekte angeboren seien. Da aber die meisten Züchter die neugeborenen Jungen nicht unmittelbar nach der Geburt untersuchen oder doch zum mindesten eine genaue Inspektion jedes einzelnen Tieres in der Regel erst nach einigen Tagen vornehmen, ist die Möglichkeit einer postnatalen Verursachung und Entstehung des Defektes nicht von der Hand zu weisen. In einem Falle zeigte ein rein schwarzes Kaninchen an den Fußstummeln weisse Haare, eine Beobachtung, die bei Tieren mit nach der Geburt entstandenen Traumen, wie Verstümmelung des Jungen durch das Muttertier, des öfteren zu machen ist. Einen Beweis für eine postnatale Defektbildung auf recht simple Art erhielt ich vor 3 Jahren. Im Februar 1953 wurde in meinen Zuchten bei grosser Kälte ein Wurf von 5 Jungen geboren. Das Nest war nicht sehr reich an Wolle, und die Jungen wurden stark verklammert und unterkühlt darin gefunden. Durch künstliche Erwärmung gelang es, sie wieder beweglich zu machen, doch gingen 3 Junge trotzdem bald darauf ein, während 2 am Leben erhalten werden konnten. Bei beiden beobachteten wir indessen in den nächsten Tagen eine Verfärbung und ein Nekrotischwerden der Vorderzehen und -füsse und den Verlust einzelner Krallen der Hinterzehen. Das definitive Bild entsprach ganz dem der früher untersuchten Weissen Riesen und der Tiere mit der erblichen Brachyphalangie. Beide Jungen, ♀ und ♂, wurden aufgezogen und im Rahmen anderer Versuche (Pelger-Anomalie) miteinander gepaart, selbstverständlich hinsichtlich der Gliedmassendefekte mit negativem Ergebnis.

Nach diesen, wenn auch fragmentarischen Beobachtungen steht doch so viel fest, dass die beim Kaninchen gar nicht seltenen Gliedmassendefekte der beschriebenen Art sowohl als einfach mendelndes Merkmal wie auch als Phänokopie vorkommen können. Dabei dürften als phänokopierende Agenzien sehr verschiedene Faktoren in Frage kommen, und der Zeitpunkt der Einwirkung dieser Faktoren dürfte vor wie auch hinter der Geburt liegen können. Dass beim

Menschen ähnliche Gliedmassenverstümmelungen als Erbmerkmal sogar noch beim Erwachsenen auftreten können, zeigen die Beobachtungen von COOPER jr., ADAIR und PATTERSON¹⁸ bei 5 Angehörigen einer Sippe in 3 Generationen. Das Gangränöswenden der Gliedmassenenden (Füsse) erfolgte hier erst im Alter von etwa 22 Jahren, führte zu einer starken Verkrüppelung, hatte aber bei keinem der Befallenen einen letalen Ausgang.

4. Phänokopien durch Zusammenwirken von Gen und phänokopierendem Agens

Wie weitgehend Mutation und Phänokopie bei Mensch und Tier übereinzustimmen vermögen, lässt sich besonders gut am Beispiel der *Pelger-Anomalie* veranschaulichen. Es zeigt uns gleichzeitig, dass eine Phänokopie – spontan oder induziert – auch durch das Zusammenwirken eines bestimmten Gens mit einem exogenen Faktor zustande kommen kann; das phänokopierende Agens kann bei einem für das betreffende Gen heterozygoten Individuum gewissermassen an die Stelle des fehlenden zweiten Allels treten.

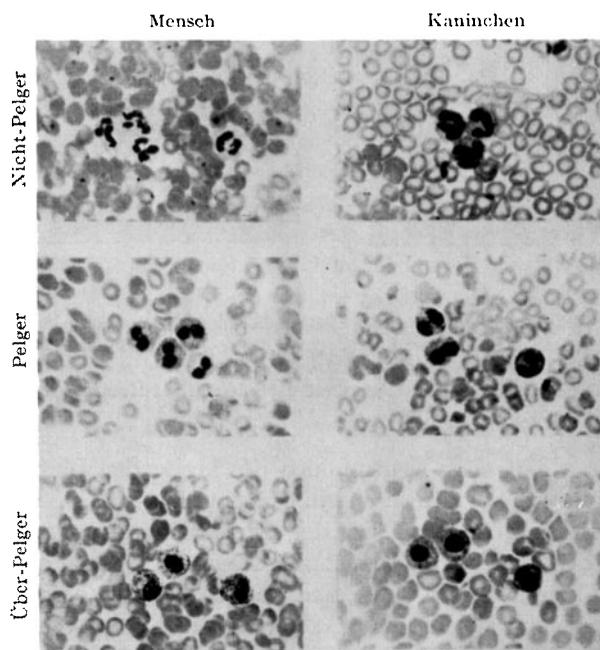


Abb. 11. Pelger-Anomalie bei Mensch und Kaninchen. In der Mitte jedes Bildes einige Neutrophile, umgeben von Erythrozyten. Oben normal segmentierte Neutrophile (Nicht-Pelger), in der mittleren Reihe Neutrophile der heterozygoten Pelger, unten Neutrophile der homozygoten Pelger (Über-Pelger).

Die Pelger-Anomalie ist eine bei Mensch und Kaninchen semidominant-erbliche Besonderheit der Kerne der neutrophilen und anderer Leukozyten. Während im normalen Blutbild von Mensch und Säugetier die

¹⁸ G. COOPER, N. ADAIR und W. M. PATTERSON, Radiology 48, 509 (1947).

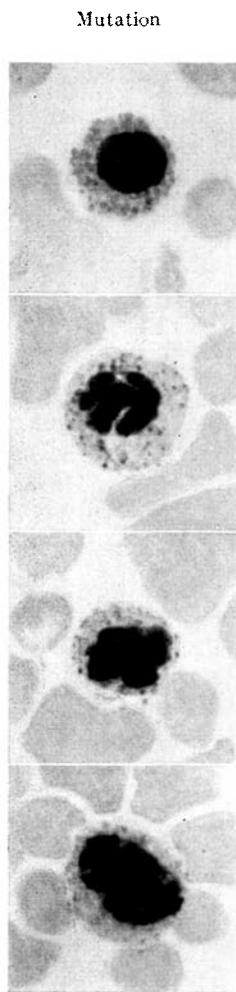
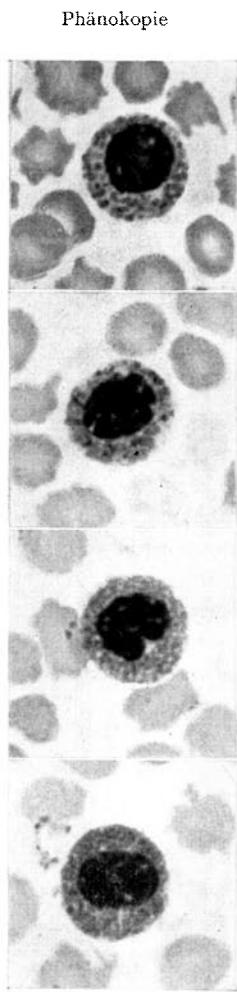
*a**b*

Abb. 12. Variationsbreite der reifen rundkernigen Neutrophilen beim Kaninchen. *a* Mutation: homozygotes Pelger-Kaninchen (Über-Pelger). *b* Induzierte Phänokopie des homozygoten Pelgers durch Colchicinbehandlung bei einem heterozygoten Pelger-Kaninchen.

Kerne der reifen Neutrophilen des kreisenden Blutes durch ihre Segmentierung in 3, 4, 5 und mehr Glieder gekennzeichnet sind, ist der Segmentierungsprozess bei den Pelger-Mutanten stark gehemmt, und zwar bei den heterozygoten Pelgern so, dass die Gliederung des Kernes nur selten über das Zweierstadium hinausgeht; die sogenannten Zwicker sind die Leitformen des Blutbildes der Heterozygoten. Bei den homozygoten Pelgern, auch Über-Pelger genannt, wird die Segmentierung nahezu vollständig unterdrückt, die Kerne bleiben einheitlich rund, nur selten sieht man Ansätze zu einer einfachen Segmentierung. Abbildung 11 demonstriert die Unterschiede zwischen Nicht-Pelgern, hetero- und homozygoten Pelgern bei Mensch und Kaninchen sehr deutlich.

Nach unseren Untersuchungen sind die Pelger beim Menschen gar nicht so sehr selten; in der Berliner Bevölkerung kommt auf wenig mehr als 1000 Individuen ein (heterozygoter) Pelger. Wenn man trotz die-

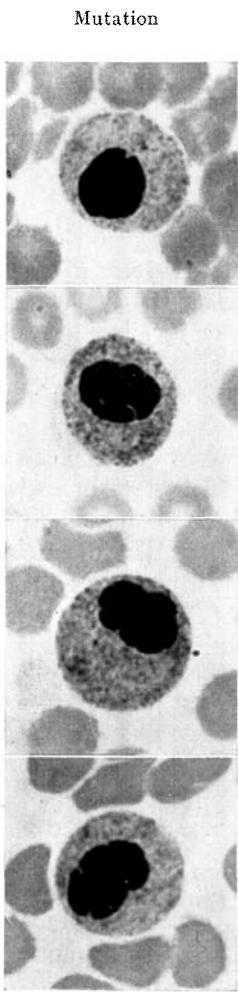
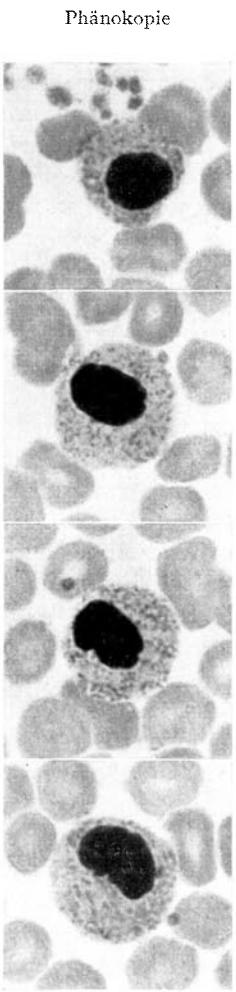
*a**b*

Abb. 13. Variationsbreite der reifen rundkernigen Neutrophilen beim Menschen. *a* Mutation: homozygotes Pelger-Kind mit 94% rundkernigen Neutrophilen. *b* Spontane Phänokopie des homozygoten Pelgers durch Infektion (hochfieberhafte Angina) bei heterozygotem Pelger-Kind mit 72% rundkernigen Neutrophilen.

ser relativen Häufigkeit die Pelger-Anomalie erst spät entdeckte – 1928 wies der holländische Tuberkulosearzt PELGER die nach ihm benannte Anomalie erstmalig nach –, so ist dies darauf zurückzuführen, dass man bis dahin die Pelger-Fälle nicht von sogenannten Linksverschiebungen zu unterscheiden vermochte. Man rechnete sie den Fällen zu, in denen als Reaktion auf eine Infektion oder Entzündung ein stärkerer Verbrauch der älteren, hochsegmentierten Neutrophilen und dementsprechend eine prozentuale Zunahme der aus den Blutbildungsstätten nachgelieferten jugendlichen, noch nicht oder schwach segmentierten (in der tabellarischen Übersicht über das Blutbild links aufgeführten) Neutrophilen erfolgte. Mit anderen Worten: die Mutation wurde nicht erkannt, weil man sie mit ihrer «Phänokopie», eben mit der modifikatorisch bedingten Linksverschiebung, verwechselte. Während aber die Linksverschiebung als Modifikation mit der Beseitigung der Infektion oder Entzündung abklingt,

ist die Pelger-Anomalie ein konstitutionell bedingtes Erbmerkmal, das heisst ein Dauerzustand.

Wie aber reagiert der (heterozygote) Pelger auf eine Infektion oder Entzündung? Um eine Antwort auf diese Frage zu erhalten, prüften wir¹⁹ die Wirkung von Intoxikationen auf das weisse Blutbild heterozygoter Pelger-Kaninchen. Ausgewachsenen Kaninchen wurde eine 0,5prozentige Colchicin-Lösung in physiologischer NaCl-Lösung intravenös injiziert. Die Einzeldosis wurde variiert; insgesamt erhielt ein Tier bei mehrmaliger Injektion bis zu 5,43 mg. 2 mg/kg Körpergewicht wurden ohne Schaden vertragen. Es ergab sich, dass diese Intoxikation eine echte Linksverschiebung bewirkt, die eine Phänokopie des homozygoten Pelger-Blutbildes bei dem heterozygoten Pelger zur Folge hat (Abb. 12). Natürlich ist diese induzierte Phänokopie transitorisch; sie besteht nur so lange, wie das Colchicin im Körper kreist. Durch stündliche Blutuntersuchungen nach der Colchicin-Injektion lässt sich sehr schön verfolgen, wie die Zahl der reifen rundkernigen Neutrophilen im kreisenden Blute zunimmt, bis auf dem Höhepunkte der Wirkung – etwa 10–12 h nach dem Eingriff – nahezu alle Neutrophilen rundkernig sind, höchstens noch ein wenig gebuchtet; das Blutbild des Über-Pelgers wird vollständig erreicht. Später klingt die Colchicin-Wirkung langsam ab, es sei denn, dass eine neue Colchicin-Injektion erfolgt. Am 3. Tage nach der letzten Injektion ist der ursprüngliche Zustand bis auf einige restliche reife Rundkernige wiederhergestellt.

In jüngster Zeit haben wir²⁰ die transitorische Phänokopie des homozygoten Pelgers im heterozygoten auch spontan beim Menschen beobachten können. Ein an hochfieberhafter Angina erkranktes 10jähriges Mädchen zeigte ein weisses Blutbild, das eine überraschende Ähnlichkeit mit dem des einzigen bisher bekannten homozygoten menschlichen Pelgers²¹, eines holländischen Mädchens, hatte (Abb. 13). Durch die Familienuntersuchung konnte die Pelger-Anomalie in der Sippe bei insgesamt 7 Mitgliedern in 3 Generationen nachgewiesen werden, darunter die Mutter und die Grossmutter der Probandin, während ihr Vater ein normales Blutbild besitzt. Nach der Genesung ging das Blutbild des erkrankten Mädchens wieder zum Typ des heterozygoten Pelgers zurück.

Die Beobachtungen machen deutlich, wie vorsichtig man bei der Entscheidung der Frage «Mutation oder Phänokopie» sein sollte. Bis zur Entdeckung der Pelger-Anomalie hat man die Mutante mangels Unterscheidungsmöglichkeiten kurzerhand als Linksverschiebung, also transitorische Modifikation, betrachtet. Man hat sogar, wie UNDRITZ einmal sagte, schon Men-

schen ihres Blutbildes wegen am Blinddarm operiert oder wegen Tuberkuloseverdacht ins Sanatorium geschickt, und es lag gar keine Entzündung oder Infektion vor; die Betreffenden waren harmlose Pelger. Auch heute noch wird die Pelger-Anomalie von mit ihren Merkmalen nicht vertrauten Untersuchern sicher vielfach übersehen. Andererseits sind aber in letzter Zeit auch Fälle bekannt geworden, die man als Pelger-Anomalie beschrieben hat, während es sich in Wirklichkeit um eine Linksverschiebung, also eine «Phänokopie» der Pelger-Anomalie, handelte. Derartige Verwechslungen können unter Umständen schwerer wiegende Folgen haben als der umgekehrte Irrtum. Der erfahrene Kenner wird zwar in den meisten Fällen doch die echte Pelger-Anomalie von einer Linksverschiebung zu unterscheiden vermögen. Im allgemeinen aber sollte man zur Sicherung der Diagnose die Familienuntersuchung fordern. Bei der 100prozentigen Penetranz des Pelger-Gens ist, wenn die Eltern, Kinder oder sonstige nähere Verwandte zur Untersuchung zur Verfügung stehen, die Erblichkeit in der Regel unschwer zu erbringen.

5. Ist «horizontale Vererbung» immer ein Beweis für Erblichkeit?

Schon mehrfach haben wir die Frage berührt, ob «horizontale Vererbung», das heisst Auftreten des gleichen Symptoms oder Syndroms lediglich in einer Geschwisterschaft, schon als ausreichender Beweis für Erblichkeit betrachtet werden darf. Beim Menschen ist im Falle rezessiven Erbgangs seltener pathologischer Merkmale der Nachweis vertikaler Vererbung, das heisst über mehrere Generationen, ohne Inzucht und bei der Kleinheit der menschlichen Familie sehr erschwert und oftmals unmöglich. Innerhalb einer Geschwisterschaft, seien es beim multiparen Tier die Jungen eines Wurfes oder beim Menschen Zwillinge und Mehrlinge oder aber auch die Kinder aufeinanderfolgender Schwangerschaften, ist indessen mit der Möglichkeit zu rechnen, dass der gleiche exogene Faktor – wie bei unseren Kaninchen mit den Gliedmassendefekten – wirksam ist und so eine Erblichkeit nur vorgetäuscht wird. Beim Kaninchen konnten wir durch Behandlung trächtiger Häsinnen mit Trypanblau bestimmte Embryopathien, wie Brachyurie und Anurie, phänokopisch produzieren²². Es zeigte sich, dass die gleichen Missbildungen auch in den folgenden Würfen noch auftreten können, selbst wenn keine neue Trypanblau-Injektion während der weiteren Schwangerschaften erfolgt.

An die Möglichkeit der fortgesetzten Wirkung des gleichen exogenen Faktors sollte vor allem dann gedacht werden, wenn in grösseren Geschwisterschaften die Merkmalsträger sich stark häufen. Bei rezessiver Vererbung liefert die Paarung zweier Heterozygoten theoretisch 25% Merkmalsträger. In der erwähnten

¹⁹ H. NACHTSHEIM, Arch. Klaus-Stift. Vererb.-Forsch. 25, 566 (1950). – HELGA HARM, Acta haemat. 10, 95 (1953).

²⁰ THEA LÜERS, H. NACHTSHEIM und G. PETZEL, Blut 2, 177 (1956).

²¹ N. HAVERKAMP BEGEMANN and A. VAN LOOKEREN CAMPAGNE, Acta haemat. 7, 295 (1952).

²² HELGA HARM, Z. Naturforsch. 9b, 536 (1954).

holländischen Familie wiesen 5 von 8 Geschwistern die Gliedmassendefekte auf; theoretisch waren unter 8 Geschwistern 2 Merkmalsträger zu erwarten. Natürlich sind die 5 defekten Individuen kein Beweis *gegen* Erblichkeit (zufällige Abweichung vom 3:1-Verhältnis, Interessantheitsauslese?). In anderen Fällen häufen sich indessen unsere Bedenken.

So ist bekannt, dass zum Beispiel bei einer Mutter, die einmal ein Kind mit Anencephalie zur Welt gebracht hat, gar nicht selten 1, 2, 3 und mehr Kinder mit der gleichen schweren Embryopathie folgen. Wenn es auch offenbar erbliche Formen von Anencephalie gibt, so sprechen doch diese Beobachtungen sehr für Nicht-Erblichkeit, also für Phänokopien. In der Tat glaubt KATSUNUMA²³, den teratogen wirkenden Faktor gefunden zu haben: einen Mangel im Mineralstoffwechsel. Durch Verabreichung von kolloidalem Eisen und Calciumhypophosphat an schwangere Frauen, die bereits ein oder mehrere Kinder mit Anencephalie hatten, sollen in der Folge nur gesunde Kinder (2-4) geboren worden sein. Freilich bleibt immer noch die Annahme möglich, dass der Defekt im Mineralstoffwechsel der Mutter eine erbliche Grundlage hat, dass also gewissermassen durch die Therapie der Normalzustand «phänokopiert» wird.

6. Eine Methode zur Bestimmung des Anteils von Mutation und Phänokopie bei einem menschlichen «Erb»leiden

Dass sich trotz des Fehlens der Möglichkeit einer experimentellen Genanalyse auch beim Menschen Wege finden lassen, um den Anteil von Mutation einerseits, Phänokopie andererseits, an der Entstehung eines pathologischen Erscheinungsbildes zu bestimmen, soll noch ein letztes Beispiel veranschaulichen.

Eines der furchtbarsten, wenn auch glücklicherweise seltenen Erbleiden ist das dominant-erbliche Retinoblastom, eine äusserst bösartige Netzhautgeschwulst, die in der Regel Kinder in den ersten 4 Lebensjahren befällt und fast stets zu einem qualvollen Tode führt, wenn nicht rechtzeitig durch Strahlentherapie eingegriffen oder das befallene Auge, notfalls auch noch das zweite Auge, entfernt wird. Die Zahl der Fälle, in denen eine Vererbung des Retinoblastoms von einer Generation auf die folgende nachgewiesen wurde, ist indessen verhältnismässig gering im Vergleich zu der sehr grossen Zahl sporadischer Fälle. Da die Ausmerzung der Merkmalsträger sehr stark ist, war man geneigt, die sporadischen Fälle als Neumutationen zu betrachten und errechnete mit ihrer Hilfe eine sehr hohe Mutationsrate für das zugrundeliegende Gen. An Hand eigener Untersuchungen kam indessen VOGEL²⁴ zu dem Ergebnis, dass höchstens 25% der sporadischen Fälle Neumutationen sind, die

übrigen 75% aber durch exogene Faktoren oder somatische Mutation – was ebenfalls Nicht-Erblichkeit bedeutet – hervorgerufene Phänokopien. VOGEL ging bei seinen Überlegungen von der Tatsache aus, dass noch im vorigen Jahrhundert praktisch alle vom Retinoblastom befallenen Kinder starben. Dank der therapeutischen Erfolge durch Operation und Bestrahlung ist es, wie sich an Hand der Unterlagen feststellen lässt, in den letzten Jahrzehnten gelungen, mindestens 20% aller Retinoblastom-Träger der Generation der Eltern der jetzigen Patienten am Leben zu erhalten und ins fortpflanzungsfähige Alter zu bringen. Wenn alle Retinoblastome auf Erblichkeit beruhen, sollte dadurch die Zahl der als erblich nachweisbaren Fälle zunehmen. Diese Zunahme ist indessen nicht festzustellen. Außerdem sollten bei Erblichkeit aller sporadischen Fälle und einfach-dominanter Vererbung mit relativ hoher Penetranz, wie sie für die Sippen mit sicher erblichem Retinoblastom erwiesen ist, nahezu die Hälfte der Kinder aller zur Fortpflanzung kommenden sporadischen Merkmalsträger wiederum von dem Leiden befallen werden. Tatsächlich erkrankten aber von 42 erfassten Kindern entsprechender Abstammung nur 3 = 7%. Die bisher zur Verfügung stehenden Zahlen sind leider klein, und es würde sich wohl lohnen, die von VOGEL für den Raum Berlin-Brandenburg durchgeföhrten Untersuchungen in grösserem Rahmen, am besten auf internationaler Basis, vorzunehmen, um in dieser auch eugenisch so wichtigen Frage zu gesicherten Ergebnissen bezüglich des Prozentsatzes der erblichen Fälle von Retinoblastom zu kommen.

Summary

The concept of phenocopy established by GOLDSCHMIDT in 1935 is critically studied and special emphasis is placed upon the problem of how to distinguish true and false phenocopies. A comparison is made with true and false "genocopies", that means mimic mutations. Regarding a given character it is often hard to distinguish as far as man and mammals are concerned, whether it is caused by mutation or phenocopy. Although most of the abnormalities occur as hereditary as well as non-hereditary types, there are, however, hereditary defects that occur seldom and others that occur frequently as phenocopies; still other abnormalities are known as yet only as non-hereditary modifications. It is still impossible to give exact figures for the numerical relationship of single hereditary and non-hereditary abnormalities in man.

In certain cases in man and animals there may be also an interaction of the gene and the phenocopying agent, the latter replacing the missing second allele of the gene in question in a heterozygotic individual. The question has to be examined whether in the case of "horizontal inheritance", that means occurrence of the same character only in one sibship, a hereditary effect is only simulated with the same phenocopying factor continually in effect. Finally a method is given to determine the relationship of mutations and phenocopies of the retinoblastoma, a hereditary or exogenous caused highly malignant ocular neoplasm in man, a question very important to eugenics.

²³ S. KATSUNUMA, Proc. imp. Acad. Japan 24, 1 (1949).

²⁴ F. VOGEL, Z. menschl. Vererb. Konst.-Lehre 32, 308 (1954).