Erbbiologische Studien über den Japaner.

1. Mitteilung. Die zytoplasmabeteiligende Vererbung beim Menschen und der Nachweis der Gültigkeit der Lossenschen Regel.

Von

A.o. Prof. Dr. G. Yasuzumi.

(Aus d. III. Anat. Inst. d. Kaiserl. Univ. zu Osaka, Prof. Dr. T. Kurotu).

(Aus d. I. Zool. Inst. d. Kaiserl. Univ. zu Kyoto, Prof. Dr. T. Komai).

Mit 3 Textfiguren.

Erst Jahre nach der Wiederentdeckung des Mendelschen Gesetzes beginnt—zusammen mit dem Siegeszug der Erbforschung an Pflanzen und Tieren—die eigentliche Entwicklung der Erblehre vom Menschen. Neuerdings hat die menschliche Erbbiologie in Japan eine lebhaftere Entwicklung durchgemacht, extensiv wie allem intensiv. Auf Grund der Kenntnis der Experimentalgenetik bei Pflanzen sowie auch bei Tieren sollen wir immer den Erbmodus beim Menschen beurteilen. Auch das in der Humangenetik gegenwärtig bestehende Problem kann nur durch eine Zusammenarbeit zahlreicher Fachleute ermöglicht werden, seien es Kliniker, Erbstatistiker, Experimentalgenetiker, Psychologe, Anthropologe, Konstitutionspathologe u. s. w..

Während der letzten 2 Jahren hatte ich glücklicherweise in dem Genetik-Laboratorium des zoologischen Institutes der Kaiserlichen Universität zu Kyoto die Gelegenheit, unter der Leitung von Prof. Dr. Komai und Dr. Tino hauptsächlich die Experimentalgenetik hinsichtlich der *Drosophila melanogaster* und *virilis* und auch weiter die Humangenetik zu studieren. An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Komai und Dr. Tino für ihre lebenswürdige Anregung und Leitung meinen aufrichtigen Dank aussprechen.

Zum ersten Male berichtete Leber im Jahre 1871 über „hereditäre und kongenital angelegte Sehnerven-Leiden“. Diese hereditäre Opticusatrophie wurde dann nach ihrem Entdecker als die Lebersché Krankheit bezeichnet.

Seitdem sind zahlreiche Berichte über ebensolche Fälle veröffentlicht worden; es erheben sich aber trotzdem verschiedene Fragen, die sich auf der Grundlage der vorhandenen Literatur noch nicht beantworten lassen.

Die meisten Autoren besonders im Deutschland zählen die Lebersche Neuritis heutzutage den sogenannten rezessiv-geschlechtsgebundenen Leiden zu, die der Lossenschen Modifikation der Hornerschen Regel folgen. Nach Lossen (1876, 1905) kann ein kranker Vater keine kranke Nachkommenschaft bekommen, infolgedessen sind die Töchter eines an Leberscher Atrophie leidenden Mannes nicht Konkurrenten. Die Gültigkeit der Lossenschen Regel bei der Leberschen Neuritis, wonach die Übertragung des Leidens ausschliesslich durch Frauen erfolgt, ist vielfach in Zweifel gezogen worden. Tatsache ist jedoch, dass es bisher nicht gelungen ist, Ausnahmen davon einwandfrei festzustellen. Mit ausserordentlicher Sorgfalt hat J. Bell (1931) sämtliche Fälle der Leberschen Opticusatrophie der Weltliteratur zusammengestellt und in übersichtlicher Weise 238 Stammbäume angefertigt. Sie weist weiter darauf hin, dass nach der Literatur die Lebersche Krankheit in Japan in mancher Hinsicht anders verläuft als in Europa. Das weibliche Geschlecht wird in Japan relativ häufiger befallen (40,9% aller Fälle gegenüber 15,2% in Europa); ferner tritt die Krankheit in Japan bei Frauen ebenso wie bei Männern überwiegend häufig während und unmittelbar nach der Pubertät auf, was in Europa nur bei Männern der Fall ist; und schliesslich zeigt sich die Lebersche Krankheit im allgemeinen bei Japanern in einem früheren Lebensalter als bei Europäern. Aus den vorliegenden Tatsachen halten wir für unzulässig, die europäischen, amerikanischen und japanischen Beobachtungen durch dieselben genetischen Gesetzmässigkeiten zu erklären.

Wenn man die von Prof. Komai (1934) und mir (1942, 1943) gesammelten 54 Fälle von Leberscher Opticusatrophie in Japan betrachtet, so ist es zu beurteilen, dass der Vererbungsmodus derselben nicht so einfach ist. Zur Auslösung der verschiedenen Probleme hinsichtlich des Erbganges der Krankheit kann man nur näher kommen an Hand genau ausgearbeiteter Stammbäume, in denen alle in der Familie geborenen Personen verzeichnet sind und nur solche Individuen als krank angesehen werden, über die einen erfahrenen Facharzt zu Rate ziehen müssen. Ich hatte die Gelegenheit, die von Kitashima (1930) und G. Komoto (1929) veröffentlichten Stammbäume wieder zu beobachten.

Der erste Stammbaum wurde schon durch Komoto im Jahre 1929 untersucht und von mir mit Hilfe des Ophthalmologs (1942) nachgeprüft. Der Stammbaum besteht aus 6 Generationen mit insgesamt 77 Personen, nämlich 41 Männern, 36 Frauen. Als krank sind 14 Familienglieder, 9

Männer und 5 Frauen ermittelt. Von diesen wurden 4 Männer und 2 Frauen untersucht, die übrigen sind auf Grund der Anamnese mit ziemlicher Sicherheit als krank zu betrachten. Die allen angegriffenen Personen konsultierten Augenärzte und wurden ophthalmologisch untersucht, so dass Aufschlüsse über die Ergebnisse der Untersuchungen erhältlich sind.

Abb. 1. 1. Stammbaum der Leber'schen Opticusatrophie (Yasuzumi 1942).

Zeichenerklärung.

- , ○: gesunder Mann; gesunde Frau.
- , ●: kranker Mann; kranke Frau.
- +: gestorben mit 12 Jahren.
- (5), $\frac{3.5}{2.0}$: die in () Zahlen bedeuten das Lebensalter, in dem die Krankheit in Erscheinung trat, die unteren das tatsächliche Lebensalter der Familienangehörigen.

Doppelte punktierte Linie: Blutsverwandtschaften-Heiraten.

Wie Abb. 2. zeigt, lassten sich bei der Beschreibung dieses Stammbaumes

Abb. 2. Stammbaum der Leber'schen Opticusatrophie (G. Komoto 1929).

von Komoto keine Blutsverwandtschaften-Heiraten sowie auch keine gesunde Personen der Geschwister berücksichtigen. Die Familienforschung könne einen Vergleich mit dem Experiment im Laboratorium aushalten, so muß sie immer eingehend und richtig sein. Es ist an der Zeit, dass die auf den fehlerhaften Stammbäumen wie z. B. Komoto begründete Dominanzwechseltheorie von Kawakami (1926) verlassen werden, und auf Grund der ausführlich aufgestellten Stammbäume ihre natürliche Erklärung finden.

Besonders interessant ist es bei diesem ersten Stammbaum, dass die Heiraten in 4 Familien ins Blut getan wurden, und dass alle Nachkommen-schaften an der gleichen Opticusatrophie gelitten haben. Diese zahlreichen Blutverwandschaften-Heiraten in einem Stammbaum vermögen den Vererbungsmodus dieses Leidens, besonders Genotypus zu beurteilen.

Auf Grund der Erfahrungstatsachen der Erbforschung an Pflanzen, an Tieren und am Menschen hat Lenz die Regel aufgestellt: Krankhafte erbliche Zustände sind meist durch einzelne Erbanlagen (Monomer), normale Eigenschaften durch viele (Polymer) bedingt. Diese Regel ist natürlich nicht ohne Ausnahmen. Für den Vererbungsmodus dieses Leidens stellte ich folgende Voraussetzung auf: Das Hauptgen dieses Leidens liegt im Autosom, und das die Manifestation der ins Auge gefassten Mutation fördernde sogenannte Modifikationsgen in X-Chromosom, beide sind ja natürlich rezessiv.

Wenn man mit A gesundes und a Leber'sches Hauptgen und mit m Modifikationsgen, ihr Allelomorph mit M bezeichnet, so ergeben sich folgende verschiedene Kreuzungsformeln. Hinsichtlich des Geschlechts der Kranken kann man erstens 2 Gruppen und zweitens genotypisch in verschiedene Kombinationen abteilen.

1. Erkrankung beider Geschlechter (Söhne und Töchter).

A. Kombination.

Eltern sind phenotypisch gesund, ihre Söhne und Töchter sind krank.

Eltern-Genotypus		Sohn		Tochter	
gesunde Mutter	gesunder Vater	Gesunder	Kranker	Gesunde	Kranke
aAmM	mAA	3	1	3	1

B. Kombination.

Mutter ist krank und Vater gesund, ihre Söhne und Töchter sind krank.

Eltern-Genotypus		Sohn		Tochter	
krankte Mutter	gesunder Vater	Gesunder	Kranker	Gesunde	Kranke
mmaA	mAA	1	1	1	1

Auf Grund dieser Modifikationstheorie kann man mehr zahlreiche Erkrankung der Söhne als Töchter vermuten. In den in Japan veröffentlichten Stammbäumen gehören 23 Fälle zur A Kombination, 20 zur B, 31 zur C₁ und 6 zur C₂, dagegen gehören in Europa und Amerika hauptsächlich zur C₁ und C₂ Kombination. A und B Kombination gründet sich auf den Blutverwandten-Heiraten (wie mein ersten Stammbaum) als auch auf den Heiraten

2. Erkrankung nur der Söhne.

C₁. Kombination.

Eltern sind phenotypisch gesund, nur ihre Söhne krank.

Eltern-Genotypus		Sohn		Tochter	
gesunde Mutter	gesunder Vater	Gesunder	Kranker	Gesunde	Kranke
aAmM	MAa	5	3	alle	o
aAmM	MAA	3	1	alle	o
AAMm	MAa	3	1	alle	o

C₂. Kombination.

Mutter ist krank und Vater gesund, nur ihre Söhne sind krank.

Eltern-Genotypus		Sohn		Tochter	
kranke Mutter	gesunder Vater	Gesunder	Kranker	Gesunde	Kranke
mmAa	MAA	1	1	alle	o
mmAa	MAa	1	3	alle	o

im engeren Bereiche z. B. in einer Insel, wie der unten beschriebene zweite Stammbaum zeigt.

Die Lossensche Regel.

In Bezug auf die Gesetzmäßigkeit der Hämophilie-Vererbung hat Nasse (1820) folgende Regel gefunden: Frauen übertragen von ihren Vätern her, auch wenn sie an Männern aus anderen, mit jener Neigung nicht behafteten Familien verheiratet sind, ihren Kindern die Neigung zur Bluterkrankheit. Lossen (1876, 1905) hat demgegenüber die These aufgestellt: Nur Männer sind Bluter, vererben aber, wenn sie Frauen aus gesunder Familie heiraten, die Bluteranlage nicht. Für den Sonderfall der Hämophilie ist durch Schloessmann (1930) die Lossen'sche Regel widerlegt, jedoch, bei der Leberschen Krankheit dauert der Streit um Gültigkeit der Regel noch an. Kawakami (1926) nahm die Lossen'sche Regel bei der Leber'schen Opticus-Atrophie an und stellte die folgende Hypothese auf, dass die Erbanlage dieses Leidens durch Y-Chromosom neutralisiert oder zerstört werde. Waardenburg (1932) versuchte diese Regel mit der Annahme zu erklären, dass die mit der Anlage behafteten Eizellen der Töchter befallener Männer zur Elimination veranlagt seien, also nicht zur Befruchtung gelangen könnten. Die Ursache dafür sieht er in einer Wechselbeziehung zwischen Keimplasma und Zytoplasma. Er unterscheidet 2 Arten von Konduktoren, deren Verschie-

denheit zytoplasmatisch bedingt sei: Die weiblichen Konduktorinnen, die von einem mütterlichen Konduktor stammen, haben ein Zytoplasma bekommen, das diese Wechselbeziehungen schon erlitten hat, die weiblichen Konduktorinnen, die von einem befallenen Vater stammen, bekommen ein defektes Chromosom in einem diesbezüglich unberührten Zytoplasma. Neuerdings haben Imai und Moriwaki (1936) die Hypothese vorgetragen, daß die Lebersche Opticusatrophie rein mütterlich, und zwar über ein abnormes Ei-Zytoplasma weitergegeben werde. Die Geschlechtshormone sollen dabei stimulierend, wirken, wobei die Sensibilität des Zytoplasmas gegenüber diesem stimulierenden Einfluss in verschiedenen Sippen bzw. bei verschiedenen Rassen verschieden hoch sei.

Nach meiner Modifikationstheorie sind alle Nachkommen eines affizierten Mannes (maA) gesund, jedoch genotypisch MAA, MAa, mMaa und mMAA. Es ist also mMaA Tochter latent affiziert und vererbt das Leiden weiter zu $\frac{1}{4}$ der Söhne, während sämtliche Söhne bleibend verschont sind, demnach ist die Manifestierungsmöglichkeit der Krankheit sehr klein und zwar tritt das Leiden nur auf dem Enkel. Aus dem ersten Stammbaum hat es mich auf den Gedanken gebracht, dass die Lossen'sche Regel wahrscheinlich relativ sei, kein absolut. Zur Bestätigung dieser relativen Gültigkeit der Lossen'schen Regel muss man weiter einen grossen Stammbaum beobachten. Durch die Einwilligung von Kitashima konnte man einen von ihm (1930) schon veröffentlichten grossen Stammbaum wieder beobachten.

Der zweite Stammbaum besteht aus acht Generationen mit insgesamt 212 Individuen, nämlich 103 Männern, 108 Frauen und 1, deren Geschlecht nicht bekannt ist. In diesen acht Generationen finden sich 36 zweifellos angegriffene Personen; von diesen sind 25 Männer und 11 Frauen. In zweitem Stammbaum wiederholt sich das Heiraten im engeren Bereiche, d.h. in einer Insel in „Setonaikai“, so sind die Frauen nicht immer genotypisch gesund, sondern müssen wahrscheinlich die Konduktorinnen sein. Es ist unvernünftig, dass trotzdem nur die Frau eines affizierten Mannes genotypisch gesund ist. Wenn die Frau eines affizierten Mannes die Konduktorin ist, so müssen die einigen ihrer Söhne selbstverständlich krank sein.

Durch die Familienforschung des zweiten Stammbaums muss man die obige Meinung der relativen Gültigkeit wechseln, und man kommt hier zur folgenden Annahme, dass die Lossen'sche Regel absolut ist.

Ein Fall von Kuwabara (1918) in Japan, dass ein kranker Mann die Anlage der Opticusatrophie vererbte, wurde schon durch Kitashima (1930) nachgeprüft und bestätigt, dass ein kranker Mann ganz gesund war. In 54 Stammbäumen in Japan (1909-1942) lässt sich die Vererbung dieses Leidens nicht von väterlicher Seite feststellen.

Abb. 3. Zweiter Stammbaum der Leberschen Opticusatrophie (Yasuzumi 1942).

Die umfangreiche Diskussion über Y-Chromosom beim Menschen wird zur Zeit wiederholt, besonders kommt Oguma (1926) zur Annahme von Fehlen des Y-Chromosoms. Es ist an der Zeit, dass die Neutralisierungstheorie dieses fraglichen Y-Chromosoms nach Kawakami und auch die Eliminationstheorie nach Waardenburg, die experimentell-genetisch keinerlei Analogen haben, verlassen werden. Die Plasmatheorie nach Imai und Moriwaki ist interessant und erbbiologisch aus dem Intersexualität von R. Goldschmidt (1917) zu vermuten. Mit der Plasmatheorie können wir jedoch nicht folgende 2 Punkte klarmachen.

1. Die Nachkommen einer affizierten Frau sind nicht immer krank.
2. Warum leiden die Söhne zahlreicher als die Töchter?

Bei der Befruchtung bringe die Spermien ein nur wenig Zytoplasma (R. H. Bowen 1922-1924) mit, dagegen könne das Ovulum das Plasma von Generation zu Generation durch die Frauen übertragen. Es handelt sich danach um das Zytoplasma, dass nur Frau einen Charakter weiter vererbt, dagegen der durch Mann durchgebrochen wird. So kommt man zum Schlusse: Ausserhalb des schon oben erwähnten Haupt- und auch Modifikationsgens spielen noch wahrscheinlich die Zytoplasma-Elemente bei der Leber'schen Opticusatrophie eine grosse Rolle.

Zusammenfassend lässt sich folgendes feststellen:

1) Die Vererbung der Leber'schen Opticusatrophie in Japan folgt in den schon veröffentlichten Stammbäumen sowie auch in meinen zwei größeren Stammbäumen im wesentlich nicht dem einfachen rezessiv-geschlechtsgebundenen Erbgang, sondern dem komplizierten Erbgang, bei dem das Hauptgen in dem Autosom und das Modifikationsgen in dem X-Chromosom liegen und zugleich das Zytoplasma sich beteiligt.

2) Es ist in der Tat in Japan nachgewiesen, dass ein kranker Mann keine Anlage dieses Leidens vererbt, und dass die Lossen'sche Regel in Japan sich also für die Leber'sche Opticusatrophie in Wirklichkeit und auch theoretisch zu Recht erkennen lässt.

Zum Schlusse möchte ich Herrn Prof. Dr. T. Tomita, Prof. Dr. T. Kurotu und Prof. Dr. H. Kubo für ihre Anregung zu dieser Arbeit meinen besten Dank aussprechen.

Literatur.

- 1) Bell, Treasury human inheritance, Eugen. Laborat. Mem. 26, 2/4, 325, ref. Zbl. Ophthalm. 25, 1931.
- 2) Bowen, Anat. Record 24, 1922-23 and 28, 1924.
- 3) Goldschmidt, J. exp. Zool. 22, 1917.
- 4) Imai u. Moriwaki, J. Genet. 33, 1936.

- 5) Kawakami, *Gracfes Arch.* 116, 1926.
- 6) Komai, *Pedigrees of hereditary diseases and abnormalities found in the Japanese race*, Kyoto, Japan 1934.
- 7) Kitashima, *Acta soc. Ophthalm, jap.* 33, 1930.
- 8) Komoto, *Chuo Ganka Iho* 21, 1929.
- 9) Kuwabara, *Chuo Ganka Iho* 10, 1918.
- 10) Leber, *A. f. Ophthalm.* 17, 1871.
- 11) Lossen, *Z. Chir.* 7, 1876 und 76, 1905.
- 12) Nasse, *Horns Arch. med. Erf.* 1, 1820.
- 13) Oguma, *Arch. d. Biol.* 36, 1926.
- 14) Schloessmann, *Neue deut. Chir.* 47, 1930.
- 15) Waardenburg, *Das menschl. Auge u. seine Erbanlagen*, Haag 1932.
- 16) Yasuzumi, Sendai, *Genet. Ges., Sitzg. v. 27-28. X. 1942 und Mitteilungen d. Med. Ges. zu Osaka* 42, 1943.