Chromosome unbalance as a cause of developmental unbalance

Autor(en): **Ford, C.E.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **20 (1964)**

PDF erstellt am: **28.05.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-307586

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

Chromosome unbalance as a cause of developmental unbalance

C. E. Ford, Harwell

(Manuskript nicht erhalten)

DISKUSSION

K. H. Degenhardt (Frankfurt): *Wilhelm Roux*, der Begründer der Lehre von den Ursachen und Faktoren der Gestaltung der Lebewesen sowie von den Wirkungsweisen und Wirkungsgrößen dieser Faktoren, erkannte bereits als junger Lehrer die Bedeutung der Vorgänge in den Zellkernen embryonaler Gewebe für Wachstum, Differenzierung und Formbildung und regte die kausale Analyse aller beobachteten Mutationen an. Aber erst 50 Jahre später entwickelten *Tijo* und *Levan* eine Methode, die es ermöglichte, die von *Roux* gegebene Anregung in die Tat umzusetzen. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden zwei Faktorengruppen ursächlich für die Entstehung angeborener Entwicklungsstörungen verantwortlich gemacht: Erbliche Einflüsse im Sinne von Genmutationen und äußere teratogene Einflüsse vielfältiger Art. Bereits 1932 hatte *Waardenburg*, wenige Jahre später auch *Fanconi* den Verdacht ausgesprochen, daß der charakteristische Symptomenkomplex des Mongoloidismus durch eine Chromosomenmutation ausgelöst sein könnte. Ich erinnere mich lebhaft eingehender Diskussionen mit meinem Lehrer *Ullrich* vor etwa zwölf Jahren über Probleme der Ätiologie und Phänogenese des Mongoloidismus. Es stand zur Frage, ob sich eine eng begrenzte kritische Phase der intrauterinen Entwicklung für die Manifestation der obligaten Symptome abgrenzen ließe, wie es von *Ingalls* (Philadelphia) wiederholt angegeben wurde. *Ullrich* vertrat den Standpunkt, daß eine sich über die ganze intrauterine Entwicklungszeit hinziehende Beeinflussung der Morphogenese anzunehmen sei, für die ursächlich durchaus eine Chromosomenmutation verantwortlich sein könnte. Nun stehen wir vier Jahre nach der Entdeckung der G-Trisomie beim Down-Syndrom durch *Lejeune* vor einer Fülle neuer Erkenntnisse; doch geben diese zum Teil noch sehr oberflächliche Eindrücke in die komplexen Zusammenhänge zwischen autosomalen oder gonosomalen Polysomien, Translokationen, Deletionen, Mosaikbildungen und pathologischer Phänogenese. Inzwischen ist es gelungen, zahlreiche Syndrome multipler Abartungen mit speziellen Chromosomenaberrationen in ursächliche Beziehung zu bringen, doch sind unsere Kenntnisse bislang noch sehr lückenhaft hinsichtlich der Ätiologie der Chromosomenmutationen und über die unmittelbaren Wirkungen der Gleichgewichtsstörung des chromosomalen Kernmaterials auf die Morphogenese der Organanlagebereiche. Vor allem zum letzteren Problem können wir bislang nur Vermutungen äußern. Hier steht die Frage offen, ob die Symptomatik der chromosomal bedingten multiplen Abartungen mit dem Grad der Aneuploidie oder mit der spezifischen Leistung der überzähligen Chromosomen korreliert ist.

F.C.Fraser (Montreal) und *R.A. Pfeiffer* (Münster) vertreten hierzu folgende Hypothese: Die Verschiebung des Gengleichgewichts könnte sich einmal in einer allgemeinen Störung der Phänogenese ausdrücken, während durch Homozygotie rezessiver Gene im Fall einer chromosomalen Trisomie umschriebene Mißbildungen hervorgerufen würden; das gestörte Gleichgewicht des Genoms würde eine unspezifische Wirkung haben im Sinne der Manifestation sogenannter degenerativer Stigmen (z. B. Ohrmuscheldeformierung, Dyskranie, Epicanthus, Klinodaktylie, Muskelhypotonie usw.), die unbalancierte Wirkung des Gens hingegen wäre als spezifisch anzusehen; rein genetisch bedingte Merkmale scheinen aber im Phänotypus der aneuploiden Chromosomenkonstellationen zurückzutreten.

Bemerkenswert ist die sich in vielen Einzelsymptomen überschneidende Ausprägung charakteristischer autosomaler Trisomien (z. B. D- und E-Syndrom), der gonosomalen Polysomie XXXXY und der X0-Monosomie. Relativ wenige Leitsymptome sind einem speziellen Syndrom zuzuordnen und müssen als Ausdruck einer spezifischen Wirkung des überzähligen Chromosomenmaterials und bei X0-Konstellation des hemizygoten X-Chromosoms angesehen werden. Autosomale Monosomien sind bisher nicht bekannt; das Fehlen eines homologen Chromosoms scheint hemizygote Letalfaktoren freizusetzen, die normalerweise durch das homologe Chromosom überdeckt sind.

Eine erhöhte Zahl von X-Chromosomen bedingt in der einfachen Ausprägung XXY eine Gonadendysgenesie mit nachfolgender Infertilität, in der Ausprägung XXXY oder XXYY eine Gonadendysgenesie in Verbindung mit Schwachsinn und in der Ausprägung XXXXY ein regelrechtes Syndrom multipler Abartungen als Ausdruck einer Zunahme der Balancestörung durch die erhöhte X-Polysomie.

Recht auffallend ist die Häufigkeit von Störungen der Augenentwicklung sowohl bei autosomalen als auch bei gonosomalen Aberrationen. *Schade* (Münster) vermutet, daß auch diesen lokalisierten Störungen einer Organanlage auf Grund der wechselnden Symptomatik eine Störung unspezifischer Art des genetischen Gleichgewichts im Gesamtgenom zugrunde liegt.

Entwicklungsphysiologische Untersuchungen in Verbindung mit speziellen Chromosomenaberrationen bei verschiedenen Tierspecies fehlen noch weithin. Erste Untersuchungen von *Beatty* und *Fishberg* sowie von *Lyon* in England und von *Russell* in Oak Ridge (USA) sind richtungweisend. Das im Aufbau befindliche Chromosomenlaboratorium des Frankfurter Instituts plant, in dieser speziellen vergleichend-experimentellen Forschungsrichtung voranzugehen.

Beatty R. A. und *Fischberg M.:* Polyploidy in rabbits. Nature (Lond.) **166,** 238 (1950).

Fanconi G.: Die Mutationstheorie des Mongolismus. Schweiz. med. Wschr. **69,** 995 (1939).

Fraser J. H., Boyd E., Lennox B. und *Dennison W. M.:* A case of XXXXY Klinefelter's syndrome. Lancet **1961**/II, 1064–1067.

Ingalls T. H.: Pathogenesis of mongolism. Amer. J. Dis. Child. **73,** 279–292 (1947).

Lejeune J., Turpin R. und *Gautier M.:* Le Mongolisme, maladie chromosomique (trisomie). Bull. Acad. Méd. (Paris) **143,** 256–265 (1959).

– Le mongolisme, premier exemple d'aberration autosomique humaine. Ann. Génét. **1,** 41–49 (1959).

Lyon M. F.: Sex chromatin and gene action in the mammalian X chromosome. Amer. J. hum. Genet. **14/2,** 135–148 (1962).

Pfeiffer R. A.: Beitrag zum Erscheinungsbild der XXXXY-Konstitution. Z. Kinderheilk. **87/4,** 356–369 (1962).

Roux W.: Theoretische Grundzüge meiner Lehre der Entwicklungsmechanik. Die Medizin der Gegenwart in Selbstdarstellungen. Leipzig 1923.

Russell L. B. und *Russell W. L.:* Genetic analysis of induced deletions and of spontaneous nondisjunction involving chromosome 2 of the mouse. J. cell. comp. Physiol. Suppl. 1 to Vol. **56,** Nov. 1960.

Russell W. L., Russell L. B. und *Gower J. S.:* Exceptional inheritance of a sex-linked

gene in the mouse explained on the basis that the X/0 sex-chromosome constitution is female. Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) **45**, 4, 554 (1959).

Tijo J. H. und *Levan A.:* The chromosome number of man. Hereditas (Lund) **42**, 1–6 (1956).

Ullrich O.: Persönliche Mitteilungen. Univ. Kinderklinik Bonn 1951/52.

Waardenburg P.: Das menschliche Auge und seine Erbanlagen. Bibliographia genetica Bd. 7, S. 47. Verlag M. Nijhoff, S'Gravenhage 1932.