Wahrscheinlichkeit und Empirie in der Erblichkeitsstatistik.

Empirische Materialien zur Weinbergschen Geschwister-Methode.

Von **Günther Just.**

(Kaiser Wilhelm-Institut für Biologie, Berlin-Dahlem, Abt. Goldschmidt.)

Der vorliegende Aufsatz berichtet, teils referierend, teils im Sinne einer vorläufigen Mitteilung über einen Versuch, mit den Mitteln des experimentierenden Biologen an eine mathematisch-statistische Methode der Erbforschung beim Menschen prüfend heranzutreten. Zur Ausschaltung des Rezessiven-Überschusses, der sich bei der Bearbeitung als rezessiv anzusehender menschlicher Erbanlagen störend geltend macht, hat Weinberg zwei auf gleichem Prinzip ruhende Methoden angegeben, die Geschwister- und die Probanden-Methode. Ein paar Worte an Hand des beigedruckten Schemas mögen die Gedankengänge, die den Methoden Weinbergs zugrunde liegen, in Kürze darlegen, damit unsere weiteren Ausführungen sofort verständlich seien.

Unter einer Anzahl von Ehen heterozygoter Personen untereinander ($DR \times DR$), als deren Nachkommen 25 % DD + 50 % DR + 25 % RR zu erwarten wären, müssen sich stets auch solche befinden, die kein einziges rezessives Kind besitzen, weil bei der Kleinheit der menschlichen Familie nur ein sehr geringer Teil der möglichen Gameten-Kombinationen zur Verwirklichung kommt. Der Vererbungsstatistiker aber, der oft genug die Heterozygotie der Eltern erst aus dem Auftreten von Rezessiven unter ihren Kindern rückwärts zu erschließen vermag, übersieht diese Familien, in denen Eltern wie Kinder ausschließlich den dominanten Typ zeigen. Die Familien mit rezessiven Kindern dagegen bekommt er mehr oder weniger vollzählig zu Gesicht: so kommt der Rezessiven-Überschuß zustande. Er läßt sich auf Grund der Überlegung ausschalten, daß von einer Gesamtheit von Familien, die bei genügender Größe in ihrem Aufbau den Zufallsgesetzen folgt und somit einen regelmäßigen Charakter besitzt, jeder gesetzmäßig herausgelöste Teil genau die gleiche Zusammensetzung zeigt wie die Gesamtheit selber. So ist in unserem Schema, das die Kinder von 64 heterozygoten Elternpaaren mit je 3 Kindern darstellt, jede der drei Spalten genau der anderen gleich, — nur die Reihenfolge der dominanten und rezessiven Kinder wechselt. Schneidet man also aus den 64 Familien jeweils das 1. oder auch das 1. und 2. Kind weg, so besitzt das weggeschnittene Stück ebenso wie der verbleibende Rest immer wieder ein Verhältnis von 75 % Dominanten zu 25 % Rezessiven. Das gleiche gilt für den Rest, der bei Wegschneiden eines richtig gewählten Teils der 1. Spalte, etwa nur der Dominanten oder nur der Rezessiven, übrigbleibt. Schneiden wir etwa die links von dem senkrechten Strich gezeichneten Rezessiven weg, d. h. sämtliche Rezessiven der 1. Spalte, und erfassen wir so die Familien 1–7 und 11—19 (im Schema rechteckig umrahmt), so muß der nach Wegfall der Rezessiven verbleibende Rest, d. h. die Spalten 2 und 3 innerhalb der beiden Rechtecke, das Zahlenverhältnis 75 : 25 ergeben. Eine Auszählung unter Berücksichtigung aller 3 Kinder in den Rechtecken ergibt 24 Dominante und 24 Rezessive, also einen Rezessiven-Überschuß, bei Berücksichtigung nur der 2. und 3. Spalte 24 Dominante und 8 Rezessive, d. h. das richtige Verhältnis. Damit haben wir das Prinzip der Weinbergschen Probanden-Methode, auf die wir im übrigen hier nicht näher eingehen, erfaßt: Ausgehend von einem nach bestimmten Gesichtspunkten ausgewählten Teil der Rezessiven untersucht man deren Geschwister und nur diese; sie ergeben die Zahlenverhältnisse der Gesamtheit. — Hätten wir nun aber nicht nur $^1/_3$, sondern $^2/_3$ der Rezessiven in die Untersuchung einbeziehen können, so müssen, damit das Ganze richtig bleibt, in den Familien 1—4, die links vom Doppelstrich je zwei Rezessive besitzen, dementsprechend auch deren Geschwister doppelt gezählt werden; also in Familie 2 z. B. muß man rechnen: jeder der beiden Rezessiven hat 1 dominantes und 1 rezessives Geschwister, zusammen haben sie daher 2 dominante und 2 rezessive Geschwister. Bei dieser Rechnungsart, die ja nichts anderes ist als eben die Verdoppelung unserer ersten Rechnung, erhalten wir für die Geschwister der Rezessiven in Familie 1—28 statt der falschen unmittelbar zu zählenden 45 : 39 das richtige Verhältnis 48 : 16. Nehmen wir schließlich die Gesamtheit der 37 Familien mit rezessiven Kindern als Ausgangspunkt, haben wir also alle Rezessiven, so schalten wir den Rezessiven-Überschuß aus, indem wir jedes Kind so oft zählen, als es Geschwister eines Rezessiven ist. Dieser letzte Fall, die Zählung der Geschwister aller Rezessiven, stellt als Grenzfall der Probanden-Methode die Geschwister-Methode Weinbergs dar. Sie allein soll uns im folgenden beschäftigen.

Der Empiriker wird auf unsere eben beendeten Ausführungen hin die folgende Frage stellen: Dieses ganze Methoden-Gebäude geht doch von der Voraussetzung aus, daß die Gesamtheit der Familien ein regelmäßiges Gefüge besitzt. Trifft das denn in Wirklichkeit zu? Oder spielen auch beim einfachsten biologischen Material Faktoren mit, die diese vorausgesetzten Zahlenverhältnisse verschieben und damit auch die mittels der Methode zu gewinnenden Zahlen in der gleichen Richtung abändern? Eine Antwort auf diese Frage läßt sich dadurch gewinnen[1]), daß man ein und dasselbe Material in doppelter Weise untersucht: einmal auf dem üblichen Wege Mendelscher Analyse, daneben dann nach entsprechender Aufbereitung mit Hilfe der Geschwister-Methode.

Die Nachkommenschaften von zwanzig *Drosophila*-Pärchen stellten das Ausgangsmaterial für eine solche empirische Prüfung. Zehn Reihen

1) Auf die methodologische Seite unserer Untersuchung geht das Schlußkapitel der in der Zeitschr. für ind. Abst. u. Vererbungslehre erscheinenden Hauptarbeit ausführlich ein.

‑zeigten für das Merkmalspaar Rot- und Weißäugigkeit die Spaltungs‑zahlen 75 % : 25 %, die zehn anderen als Rückkreuzungsreihen[1]) die

Abb. 1.

1	●	●	●
2	●	●	○
3	●	●	○
4	●	●	○
5	●	○	●
6	●	○	●
7	●	○	●
8	○	●	●
9	○	●	●
10	○	●	●
11	●	○	○
12	●	○	○
13	●	○	○
14	●	○	○
15	●	○	○
16	●	○	○
17	●	○	○
18	●	○	○
19	●	○	○
20	○	●	○
21	○	●	○
22	○	●	○
23	○	●	○
24	○	●	○
25	○	●	○
26	○	●	○
27	○	●	○
28	○	●	○
29	○	○	●
30	○	○	●
31	○	○	●
32	○	○	●
33	○	○	●
34	○	○	●
35	○	○	●
36	○	○	●
37	○	○	●
38	○	○	○
39	○	○	○
40	○	○	○
41	○	○	○
42	○	○	○
43	○	○	○
44	○	○	○
45	○	○	○
46	○	○	○
47	○	○	○
48	○	○	○
49	○	○	○
50	○	○	○
51	○	○	○
52	○	○	○
53	○	○	○
54	○	○	○
55	○	○	○
56	○	○	○
57	○	○	○
58	○	○	○
59	○	○	○
60	○	○	○
61	○	○	○
62	○	○	○
63	○	○	○
64	○	○	○

Verteilung der Dominanten und Rezessiven in 64 aus DR×DR-Kreuzung hervorgegangenen Drei-Kinderschaften.

○ = *dominant.* ● = *rezessiv.*

‑Zahlen 50 : 50. Jede einzelne Reihe aber war, als die Fliegen sich noch auf dem Puppenstadium befanden, in dem eine Unterscheidung der Augenfarben noch nicht möglich ist, in eine größere Anzahl kleiner

1) Diese Reihen haben mehr theoretisches Interesse, da praktisch die Geschwister-Methode für Rückkreuzungsfälle weniger in Frage kommt.

Gruppen zerlegt worden, die gleichsam „Familien“ darstellten und deren „Kinderzahl“ im allgemeinen zwischen 2 und 7 lag.

Die Frage des regelmäßigen Aufbaus, die Frage also, um sie an Hand unseres Schemas in möglichster Einfachheit auszusprechen: ob unter den Familien mit beispielsweise 3 Kindern diejenigen mit 0, 1, 2 und 3 Rezessiven in derjenigen Häufigkeit auftreten, wie es zufallstheoretisch für eine Gesamtheit zu erwarten ist, in der insgesamt 25 % der Kinder rezessiv sind, diese Hauptfrage ließ sich an den Familien mit gleicher Kinderzahl empirisch untersuchen. Von fünf Familien-Reihen, deren Mendel-Zahlen einen solchen Genauigkeitsgrad besitzen, daß ihre Abweichungen von der idealen Proportion 3 : 1 innerhalb der Grenzen des einfachen mittleren Fehlers liegen, wurden sämtliche Familien mit 1, 2, 3, 4, 5, 6 und 7 Kindern ausgesucht und zusammengestellt, und die genannte Untersuchung an ihnen durchgeführt. Sie hatte ein positives Ergebnis. Innerhalb geringerer oder größerer Schwankung zeigen die empirischen Rezessiven-Verteilungszahlen Übereinstimmung mit den theoretisch erwarteten Zahlen, ja in besonders günstigen Fällen ist diese Übereinstimmung geradezu verblüffend (Tab. 1).

Tab. 1.

Zahl der Familien mit je 6 Kindern aus Reihe I und II allein.

Rezessivenzahl der Familie	Familien-zahl	Theoretische Erwartung	Empirische Abweichung	Mittlerer Fehler
0	3	5,0	— 2,0	± 2,0
1	11	10,0	+ 1,0	± 2,5
2	9	8,3	+ 0,7	± 2,4
3	4	3,7	+ 0,3	± 1,8
4	1	0,9	+ 0,1	± 0,9
Zusammen	28	27,9		

Entsprechend der mehr oder weniger großen Annäherung der Zahlen an die theoretische Erwartung ist nun auch das Ergebnis der Geschwister-Methode, angewendet auf diese einzelnen Gruppen mit gleicher Kinderzahl, mehr oder weniger genau (Tab. 2). Selten nur ist es so abweichend, daß sich kein sicherer Schluß mehr auf die ursprünglichen Zahlen ziehen läßt.

Tab. 2.

Geschwister-Methode, auf das Material der Tab. 1 angewandt.

Ursprüngliche			„Ermittelte“			Die Rezessiven haben		
Kinder-zahl		Rezessiven-zahl	Kinder-zahl		Rezessiven-zahl	Geschwister		rezessive Geschwister
168	:	45	150	:	45	225	:	54

Zerlegt man die Gruppen mit gleicher Kinderzahl nun wieder ınd teilt die einzelnen Familien jeweils ihrer ursprünglichen Reihe ı, so gewinnt man von neuem die fünf Ausgangsreihen, auf die an-ewandt die Geschwister-Methode die in Tabelle 3 aufgezeichneten ahlen gibt. Vier Reihen (II—V) besitzen so gute „Weinberg-Zahlen“, aß deren Abweichung von der idealen Mendel-Proportion innerhalb es einfachen mittleren Fehlers liegt. Eine Reihe dagegen (I), deren rsprüngliche Zahlen 459 : 114 von eminenter Genauigkeit sind, weicht ı ihrem Weinberg-Resultat so stark ab, daß die Zahlen aus den blichen Fehlergrenzen (des dreifachen mittleren Fehlers) herausfallen, lso einen Schluß auf die ursprünglichen Zahlen nicht mehr mit icherheit erlauben.

Tab. 3.

Ergebnisse der Geschwister-Methode bei Reihe I—V.

eihe	Ursprüngliche Kinderzahl	Ursprüngliche Rezessivenzahl	Ermittelte Kinderzahl	Ermittelte Rezessivenzahl	Die Rezessiven haben Geschwister	Die Rezessiven haben rezessive Geschwister	Empirische Abweichung der errechneten Zahlen	Mittlerer Fehler
I	459	114	408	114	636	122	± 0,233	± 0,069
II	304	74	223	74	288	70	± 0,028	± 0,102
III	195	51	165	51	228	54	± 0,053	± 0,115
IV	411	95	280	95	352	84	± 0,045	± 0,092
V	331	83	248	83	309	70	± 0,094	± 0,099
Zus.:	1700	417	1333	417	1813	400	± 0,117	± 0,041

Rezessiven-Überschuß

Die erstgenannten vier Resultate sind eindeutig und klar. Was für Schlüsse wären wir aber im letzten Falle zu ziehen berechtigt, wenn vir die Zahlen tatsächlich bei der Bearbeitung eines anderweitig der Jntersuchung nicht zugänglichen Materials erhalten hätten? Wann lürften wir aus solchen Zahlen den Schluß auf ursprünglich bereits ıbweichende Zahlenverhältnisse ziehen, — wo wir im vorliegenden Fall loch wissen, daß nur die errechneten Zahlen abweichen, die Mendel-schen Ausgangszahlen aber sogar völlig genau sind?

Einer empirischen Verfolgung dieser Frage muß ein umfang-reicheres Material als das bisher besprochene zugrunde gelegt werden, zusammengestellt ohne jede Rücksicht darauf, ob die ursprünglichen Mendelschen Zahlen den Ideal-Proportionen 75 : 25 bezw. 50 : 50 mehr oder weniger angenähert sind, und die Frage muß präziser als vor-her dahin gestellt werden, wieweit die mittels der Geschwister-Methode errechneten Zahlen mit den — wie auch immer lautenden — empirischen Ausgangszahlen der einzelnen Reihen übereinstimmen.

Die Gesamtheit unserer 20 Reihen mit ihren insgesamt nahezu 6000 Individuen bot ausreichendes Zahlenmaterial zur bindenden Beantwortung dieser Frage. Die beiden folgenden Tabellen (Tab. 4 und 5) stellen von allen 20 Reihen die Mendel-Zahlen und die Resultate der Geschwister-Methode nebeneinander und geben zum Vergleich beider Proportionen eine Umrechnung in Prozente für die Rezessiven. Deutlich tritt in einer Anzahl von Reihen die Annäherung der beiderlei Prozentzahlen aneinander hervor; andere Zahlen wieder liegen weiter auseinander. Keine Zahl aber fällt aus dem Rahmen des dreifachen mittleren Fehlers heraus [1]) — mit Ausnahme wieder jener einen Reihe.

Tab. 4.
Zehn Reihen 100 : 25.

Nr.	Ursprüngliche Proportion	Errechnete Proportion	Prozentzahlen der Rezessiven	
			ursprünglich	errechnet
1	459 : 114	636 : 122	24,84	19.18
2	304 : 74	288 : 70	24,34	24,31
3	195 : 51	228 : 54	26,15	23,68
4	411 : 95	352 : 84	23,11	23,86
5	331 : 83	309 : 70	25,08	22,65
6	290 : 72	293 : 74	24,83	25,26
7	294 : 57	225 : 32	19,39	14,22
8	348 : 74	319 : 72	21,26	22,57
9	356 : 92	373 : 86	25,84	23,06
10	230 : 48	177 : 34	20,87	19,21

Tab. 5.
Zehn Reihen 100 : 50.

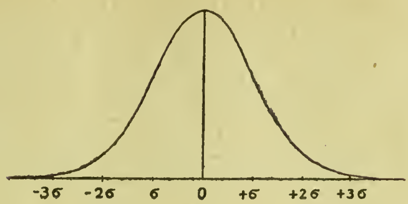
Nr.	Ursprüngliche Proportion	Errechnete Proportion	Prozentzahlen der Rezessiven	
			ursprünglich	errechnet
1	230 : 106	522 : 250	46,09	47,89
2	291 : 151	676 : 358	51,89	52,96
3	305 : 155	772 : 394	50,82	51,04
4	191 : 90	345 : 158	47,12	45,80
5	336 : 164	640 : 304	48,81	47,50
6	222 : 113	352 : 188	50,90	53,41
7	200 : 97	385 : 174	48,50	45,19
8	276 : 118	468 : 194	42,75	41,45
9	365 : 192	704 : 364	52,60	51,70
10	166 : 73	289 : 108	43,98	37,37

Ja, noch mehr: Untersucht man die Abweichungen der Weinberg-Zahlen von den Ausgangsproportionen variationsstatistisch näher [2]), so ergibt sich, wie unsere letzte Tabelle (Tab. 6) veranschaulicht, daß sie sich in Form einer Zufallskurve um die Ausgangsproportion gruppieren: es zeigen nämlich so viel Reihen eine kleine, mittlere oder große Abweichung (innerhalb $^1/_2$ m, 1 m usw.), wie es zu erwarten ist, wenn keine Einwirkungen anderer als nur zufälliger Art auf die Resultate der Geschwister-Methode Einfluß haben.

1) Hierbei wurde die empirische Abweichung des errechneten von dem ursprünglichen Prozentverhältnis mit dem mittleren Fehler der ursprünglichen Prozentzahlen für die errechnete Individuenzahl verglichen.

2) Man betrachtet die empirische Abweichung jeder errechneten Zahl als eine Variante in einer Variationsreihe, deren Mittelwert durch die Mendelsche Ausgangsproportion und deren Streuung durch den nach Anm. 1 berechneten mittleren Fehler gegeben ist. Die Resultate von je 10 Reihen legt man zusammen, als bezögen sie sich auf 10 Varianten einer und derselben Variationsreihe.

Tab. 6.



Es liegen innerhalb	$^1/_2$ m	1 m	$1^1/_2$ m	2 m	$2^1/_2$ m	3 m	$3^1/_2$ m
theoretisch	3,8	6,8	8,7	9,6	9,9	10,0	10,0
in den 10 Reihen 100 : 25	3	7	8	9	9	9	10
in den 10 Reihen 100 : 50	3	8	9	9	10	10	10

Der Nachweis, daß die Abweichungen mit großer Genauigkeit den Zufallsgesetzen folgen, erlaubt die Aussage, daß — wofern nicht Komplikationen besonderer Natur vorliegen — das Ergebnis der Geschwister-Methode als Spiegel des jeweiligen empirischen Mendel-Verhältnisses angesehen werden darf. Eine so „unwahrscheinliche" Zahl wie in Reihe 7 der Tab. 4, wo für die Rezessiven 14,22 % errechnet wurden, stellt sich als extremer „Weinberg-Abweicher" von einer Ausgangsproportion dar, die mit ihren 19,39 % selber wieder nichts anderes ist als ein extremer „Mendel-Abweicher" von der idealen Zahl 25 %; und die Zahl 14,22 % ist somit kein Beweis gegen die erwartete Mendel-Proportion, sondern ein Zeugnis dafür. Aber natürlich ist zur richtigen Auswertung Weinbergscher Zahlen, zumal solcher von geringem Umfang, vorsichtiges Urteil vonnöten.

Die vorstehenden Mitteilungen haben vielleicht auch über den Gesichtskreis erbmethodischer Arbeit hinaus Interesse: als kleines Bausteinchen für den Satz, daß biologisches Geschehen sich überall da, wo es messend analysiert werden kann, als von Maß und Zahl beherrscht zeigt.

Literatur.

Johannsen, W., Elemente der exakten Erblichkeitslehre. 2. Aufl. Jena 1913.

Just, G., Der Nachweis von Mendel-Zahlen bei Formen mit niedriger Nachkommenzahl. 1. Teil. Archiv f. mikr. Anat. Festschrift Hertwig. 1920.

Weinberg, W., Weitere Beiträge zur Theorie der Vererbung. 4. Archiv f. Rass. Ges. Biol. 9, 1912.

— —, Auslesewirkungen bei biologisch-statistischen Problemen. Ebda. 10, 1913.