

BIOMETRISCHE BEITRÄGE ZUR ANWENDUNG VON MULTIPLER COVARIANZANALYSEN BEI QUANTITATIVEN HUMANGENETISCHEN FRAGESTELLUNGEN *

UDO REMPE, DETLEV HOSENFELD

Institut für Haustierkunde und Institut für Humangenetik der Universität Kiel

Biometrical Contributions to the Use of Multiple Covariance Analysis to Problems in Quantitative Human Genetics

The analysis of quantitative inheritance is complicated by age dependent changes. It is possible to describe them by two separate 5-degree polynomials for boys and girls of one family. Supposing a parallel shifting of these pairs of curves for different families, it is possible to calculate the mean course of such a family specific pair even if only a few children were examined at a few terms. By use of these fitted functions it is possible to estimate the value of the quantitative variable for the examined children at a constant age and to eliminate the influence of sex. Similarly, it is possible to eliminate age-caused differences of the parents. Using the age-corrected values of children, mothers and fathers, it is possible to investigate the relations between the values of parents (not midparents!) and children by means of a two-dimensional polynomial approximation. The resulting complicated formulas can be visualized by plotting lines of equal character values of the children in a diagram with the character values of the fathers on the ordinate and those of the mothers on the abscissa. Effects of dominance and of epistasis can be demonstrated by this method. Some results using data of enzyme activities as an example are discussed.

1. EINLEITUNG

1.1. PROBLEMSTELLUNG

In dieser Arbeit soll ein allgemeiner biometrischer Ansatz beschrieben werden, der die genetische Untersuchung kontinuierlich variierender Merkmale erleichtern soll und der speziell beim Menschen recht brauchbar sein dürfte. Zur Untersuchung quantitativer Merkmale stehen nämlich dort im allgemeinen nur 2-3 Jahre zur Verfügung. Man kann in dieser Zeit zwar Meßergebnisse von Eltern mit ein bis drei Kindern in größerem Umfang sammeln, aber bei der Auswertung solcher Daten ergeben sich eine Reihe von Schwierigkeiten. Sowohl bei den Kindern als auch bei den Eltern sind altersabhängige Veränderungen zu erwarten und im allgemeinen auch nachzuweisen. Das gilt gleichermaßen für morphologische Merkmale wie Körpermaße, psychische Merkmale wie z. B. den IQ und physiologische Merkmale wie z. B. Enzymaktivitäten. Weiterhin ist meistens ein Geschlechtsdimorphismus zu beobachten. Unter diesen Voraussetzungen wäre es natürlich am einfachsten, man würde Eltern

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Bad Godesberg, im Rahmen der beiden Forschungsvorhaben « Biometrische Wachstumsforschung » und « Biochemische Grundlagen der Populationsgenetik des Menschen ».

und Kinder im gleichen Lebensalter untersuchen. Solche langfristigen Untersuchungen sind aber nur sehr selten möglich; nicht nur die Arbeitsmöglichkeiten der Untersucher, sondern auch die Mobilität der Bevölkerung setzen hier fast unüberwindliche Schranken.

1.2. MATERIALERHEBUNG

Die Fragestellung wird für Enzymaktivitäten von Hosenfeld ausführlich dargestellt, und dort ist auch am Beispiel demonstriert, welche Aussagen mit Hilfe der hier beschriebenen Methodik erzielt werden können. Auch die Art der Materialerhebung ist bei vielen ähnlichen Untersuchungen die gleiche wie dort. Die Familien werden einmal nachmittags besucht. Sie haben 2 bis 7 Kinder, wobei hohe Kinderzahlen aber selten sind. Eltern und Kinder werden dann gleichzeitig untersucht, bzw. werden die Blutproben bei diesem Termin entnommen. Bei der Untersuchung eines Merkmales erhält man also im allgemeinen für Vater, Mutter und jedes der Kinder je die Angabe des Lebensalters, des Geschlechtes und einen Meßwert.

Jede Enzymaktivität wurde bei jedem Individuum zweimal gemessen. Aus den Meßwerten errechneten wir folgende Variablen:

Cholinesterase:

- (1) Y_1 = arithmetisches Mittel der beiden Meßwerte
 (2) L_1 = \ln (geometrisches Mittel der beiden Meßwerte)

Caeruloplasmin:

- (3) Y_2 = arithmetisches Mittel der beiden Meßwerte
 (4) L_2 = \ln (geometrisches Mittel der beiden Meßwerte)

Alkalische Phosphatase:

- (5) Y_3 = arithmetisches Mittel der beiden Meßwerte
 (6) L_3 = \ln (geometrisches Mittel der beiden Meßwerte)

Für Y_1 , Y_2 , Y_3 , L_1 , L_2 und L_3 wollen wir in allen Ableitungen die übergeordnete Bezeichnung Y benutzen.

2. BIOMETRISCHE ANSÄTZE

2.1. ERMITTLUNG ALTERSBEDINGTER VERÄNDERUNGEN BEI KINDERN

2.1.1. ANPASSEN VON POLYNOMEN OHNE BERÜCKSICHTIGUNG DER GEBURTSREIHENFOLGE. Um die humangentischen Fragen klären zu können, mußte zunächst eine «Wachstumskurve» der Enzymaktivität ermittelt werden. Zu ihrer Berechnung wollten wir eine Covarianzanalyse benutzen. Für Mädchen der gleichen Familie nehmen wir an, daß die Abhängigkeit der Variablen Y vom Alter in Jahren A durch ein Polynom hinreichend beschrieben werden könne. Wir benutzen zur Beschreibung des Polynoms die in Formel (7.1) bis (7.6) definierte Symbolik.

Ferner bezeichnen wir mit $B[P, \varnothing]$ die Koeffizienten des Polynoms. Bei den in eckigen Klammern geschriebenen Symbolen handelt es sich um Indizes, die in den Formeln unten rechts an das Symbol B angefügt werden. P weist auf die Potenz von A hin und \varnothing zeigt an, daß es sich um die Koeffizienten des Polynoms der $\varnothing\varnothing$ handelt.

2.1.1.1. *Ableitung eines Polynoms für $\varnothing\varnothing$.* Damit nimmt ein Polynom 5-ten Grades für die $\varnothing\varnothing$ einer Familie die in (8) gezeigte Form an.

$$(7.1) \quad A \uparrow \varnothing: = 1$$

$$(7.2) \quad A \uparrow 1: = A$$

$$(7.3) \quad A \uparrow 2: = A \star A$$

$$(7.4) \quad A \uparrow 3: = A \star A \star A$$

$$(7.5) \quad A \uparrow 4: = A \star A \star A \star A$$

$$(7.6) \quad A \uparrow 5: = A \star A \star A \star A \star A$$

$$(8) \quad Z = B[\varnothing, \varnothing] \star A \uparrow \varnothing + B[1, \varnothing] \star A \uparrow 1 + B[2, \varnothing] \star A \uparrow 2 + B[3, \varnothing] \star A \uparrow 3 \\ + B[4, \varnothing] \star A \uparrow 4 + B[5, \varnothing] \star A \uparrow 5$$

Um nun die Polynome verschiedener Familien F ($F = 1, 2, 3, \dots, 46$) unterscheiden zu können, müssen wir einen dritten Index F einführen. Für Familie F erhält man das Polynom (9).

Um diese Polynome getrennt für jede Familie berechnen zu können, wäre es erforderlich, daß in jeder Familie mehr als 6 Kinder untersucht worden wären. Da ein solcher Kinderreichtum selten ist, muß das mathematische Modell vereinfacht werden. Dies geschieht durch die Annahme, daß einige der $B[P, \varnothing, F]$ für alle F gleich seien. Die Annahme (10) z. B. führt zu einer einfachen Querschnittskurve, in der Unterschiede zwischen den Familien unberücksichtigt bleiben. Eine solch weitgehende Vereinfachung war jedoch bei diesem Material nicht erforderlich. Wir nahmen daher (11) an. Bei $B[1, \varnothing, F]$, $B[2, \varnothing, F]$, $B[3, \varnothing, F]$, $B[4, \varnothing, F]$, $B[5, \varnothing, F]$ kann also der dritte Index wieder fortgelassen werden. Damit kann das Polynom für eine Familie F als (12) geschrieben werden oder da $A \uparrow 0 = 1$ und $A \uparrow 1 = A$ einfacher als (13).

Geometrisch handelt es sich dabei für jede Familie um eine eigene Kurve. Jedoch sind die Kurven verschiedener Familien nur parallel verschoben. Bei den Kindern einer Familie ist ja bei genetischen Unterschieden der Elternpaare bei gleichem Alter der Kinder ein bestimmter Durchschnittswert für die Enzymaktivität zu erwarten. Diese Durchschnittswerte sind bei verschiedenen Familien unterschiedlich. Es kommt darauf an, daß diese Unterschiede berücksichtigt werden. Das gelingt mit diesem Ansatz. Jedoch ist es nicht möglich, altersabhängige Veränderungen der Unterschiede dieser Durchschnittswerte für zwei Familien darzustellen. Es wird also nicht festgestellt, ob der Unterschied im Durchschnitt von Familie 1 und 2 z. B. im Alter von 10 Jahren größer ist als im Alter von 12 Jahren. Vielmehr wird durch diesen Ansatz einzig und allein ein durchschnittlicher Unterschied zwischen den Durchschnitten der Familien ermittelt. Mehr ist aufgrund des Materials nicht möglich.

Wir definieren jetzt für $F = 1, 2, \dots, 46$ eine neue Variable $E[F]$ als (14). Definieren wir ferner für $F = 1, 2, \dots, 46$ Koeffizienten gemäß (15.1), so können wir die Variable $B[\varnothing, \varnothing, F]$ durch (15.2) ersetzen. Da $E[F]$ nur bei der Familie F den Wert 1 hat und alle $E[K]$

(9) $Z = B[\varnothing, \varnothing, F] \star A \uparrow 0 + B[1, \varnothing, F] \star A \uparrow 1 + B[2, \varnothing, F] \star A \uparrow 2 + B[3, \varnothing, F] \star A \uparrow 3 + B[4, \varnothing, F] \star A \uparrow 4 + B[5, \varnothing, F] \star A \uparrow 5$

(10) $B[\varnothing, \varnothing, 1] = B[\varnothing, \varnothing, 2] = \dots = B[\varnothing, \varnothing, 46];$
 $B[1, \varnothing, 1] = B[1, \varnothing, 2] = \dots = B[1, \varnothing, 46];$

...

$B[5, \varnothing, 1] = B[5, \varnothing, 2] = \dots = B[5, \varnothing, 46];$

(11) $B[\varnothing, \varnothing, 1] \neq B[\varnothing, \varnothing, 2] \neq \dots \neq B[\varnothing, \varnothing, 46];$
 $B[1, \varnothing, 1] = B[1, \varnothing, 2] = \dots = B[1, \varnothing, 46];$

...

$B[5, \varnothing, 1] = B[5, \varnothing, 2] = \dots = B[5, \varnothing, 46];$

(12) $Z = B[\varnothing, \varnothing, F] \star A \uparrow 0 + B[1, \varnothing] \star A \uparrow 1 + B[2, \varnothing] \star A \uparrow 2 + B[3, \varnothing] \star A \uparrow 3 + B[4, \varnothing] \star A \uparrow 4 + B[5, \varnothing] \star A \uparrow 5;$

(13) $Z = B[\varnothing, \varnothing, F] + B[1, \varnothing] \star A + B[2, \varnothing] \star A \uparrow 2 + B[3, \varnothing] \star A \uparrow 3 + B[4, \varnothing] \star A \uparrow 4 + B[5, \varnothing] \star A \uparrow 5;$

(14) $E[F] := \text{'1F' INDIVIDUUM AUS FAMILIE F 'THEN' 1 'ELSE' 0;}$

(15.1) $G[F] := B[\varnothing, \varnothing, F] - B[\varnothing, \varnothing, 1];$

(15.2) $B[\varnothing, \varnothing, F] = B[\varnothing, \varnothing, 1] + G[F] \star E[F];$

der Familien K mit $K \neq F$ den Wert O haben, wird das Produkt $G[F] \star E[F] = G[F]$, während alle anderen Produkte $G[F] \star E[F] = O$ (falls $K \neq F$). Somit kann man die Polynome der ♀♀ aller Familien zu (16) zusammenfassen. Auch die Formel für Familie $F = 1$ ist enthalten, da dort $E[2] = E[3] = \dots = E[46] = O$ ist.

2.1.1.2. Ableitung eines Polynoms für ♂♂. Für die Jungen der Familie 1 bis 46 nehmen wir Polynome mit einem anderen Verlauf als bei den Mädchen an. Wenn wir eine ähnliche Schreibweise wie in Formel (13) wählen, sind die Polynome für Familie F darstellbar als (17). Auch hier werden also parallel verschobene Kurven für die verschiedenen Familien angenommen. Haben wir nun bei den Mädchen von Familie F beobachtet, daß sie im Vergleich zu Familie 1 eine um $G[F]$ höhere Enzymaktivität hatten, so können wir bei den Jungen der Familie F im Vergleich zu den Jungen der Familie 1 ebenfalls mit einer annähernd um $G[F]$ höheren Enzymaktivität rechnen. Entsprechend wie bei den Mädchen nehmen wir also auch bei den Jungen (18) an. Somit kann man auch die Polynome der ♂♂ aller Familien entsprechend der Formel (16) bei den ♀♀ zusammenfassen zu (19).

Durch diesen Ansatz werden die Altersveränderungen der Enzymaktivitäten von Jungen und Mädchen einer Familie durch zwei völlig verschiedene Kurven beschrieben. Die Kurvenpaare verschiedener Familien werden aber als zueinander parallel verschoben angesehen. Es ist anzunehmen, daß die Individualkurven nicht streng parallel zueinander verlaufen. Bezeichnen wir als Familienkurven die Mittelwertskurve aus den Individualkurven von Geschwistern, so werden auch diese Familienkurven bei verschiedenen Familien keine zueinander parallel verschobene Kurven sein. Uns interessiert aber nur eine mittlere Kurve aus den Familienkurven. Und der Verlauf dieser Kurve wird mit dem dargestellten mathematischen Modell optimal ermittelt, wenn wie in unserem Fall für die einzelnen Familien nur Messungen von selten mehr als 2 Geschwistern unterschiedlichen Alters an nur einem Meßtermin vorliegen. Die unterschiedliche Kinderzahl und die unterschiedliche Altersverteilung der Kinder in den verschiedenen Familien wirkt sich bei einem derartigen Modell weniger aus als bei einer Verrechnung mit einer normalen multiplen Regressionsanalyse, in der nicht einmal eine Parallelverschiebung der Kurvenpaare verschiedener Familien angenommen wird.

2.1.1.3. Zusammenfassen der Polynome für ♂♂ und ♀♀. Durch die folgenden Umformungen wollen wir erreichen, daß die beiden Formeln für Mädchen und Jungen zu einer

$$(16) \quad Z = B[\emptyset, \text{♀}, 1] + G[2] \star E[2] + G[3] \star E[3] + \dots + G[46] \star E[46] \\ + B[1, \text{♀}] \star A + B[2, \text{♀}] \star A \uparrow 2 + B[3, \text{♀}] \star A \uparrow 3 \\ + B[4, \text{♀}] \star A \uparrow 4 + B[5, \text{♀}] \star A \uparrow 5;$$

$$(17) \quad Z = B[\emptyset, \text{♂}, F] + B[1, \text{♂}] \star A + B[2, \text{♂}] \star A \uparrow 2 \\ + B[3, \text{♂}] \star A \uparrow 3 + B[4, \text{♂}] \star A \uparrow 4 \\ + B[5, \text{♂}] \star A \uparrow 5;$$

$$(18) \quad B[\emptyset, \text{♂}, F] = B[\emptyset, \text{♂}, 1] + G[F] \star E[F];$$

$$(19) \quad Z = B[\emptyset, \text{♂}, 1] + G[2] \star E[2] + G[3] \star E[3] + \dots \\ + G[46] \star E[46] \\ + B[1, \text{♂}] \star A + B[2, \text{♂}] \star A \uparrow 2 + B[3, \text{♂}] \star A \uparrow 3 + B[4, \text{♂}] \star A \uparrow 4 \\ + B[5, \text{♂}] \star A \uparrow 5;$$

gemeinsamen Formel zusammengefaßt werden können. Wir definieren zunächst neue Konstanten $D [P]$ gemäß (20.0) bis (20.5).

Den Ansatz für die $\sigma \sigma$ können wir jetzt umformen zu (21). Ferner definieren wir neue Variable gemäß (22.0) bis (22.5). Ersetzt man in Formel (21) jetzt noch $D [O]$ durch $D [O] \star H [O]$ und für $P = 1, 2, 3, 4, 5$ das Produkt $D [P] \star A [P]$ durch $D [P] \star H [P]$, so erhält man eine Formel, die gleichermaßen für $\sigma \sigma$ und $\varphi \varphi$ gilt. Die $H [P]$ ($P = 0, 1, \dots, P$) haben bei den $\varphi \varphi$ nämlich immer den Wert O . Es gilt also (23).

2.1.2. BERÜCKSICHTIGUNG DER GEBURTSREIHENFOLGE. Es erhob sich nun noch die Frage, ob sich die Reihenfolge der Geburt Q in den gemessenen Enzymaktivitäten bemerkbar machen könnte. Q ist beim ersten Kind 1, beim zweiten 2, usw. Obwohl diese Annahme von Anfang an recht unwahrscheinlich war, bauten wir sie in das mathematische Modell mit ein. Wir nahmen als weitere Variable $Q, Q \uparrow 2$ und $Q \uparrow 3$ hinzu. Damit erhielten wir einen sehr allgemeinen ersten Ansatz (24) für die Enzymaktivität bei einem Individuum i .

(20.0) $D[0] := B[\emptyset, \sigma, 1] - B[\emptyset, \varphi, 1]$

(20.1) $D[1] := B[1, \sigma, 1] - B[1, \varphi, 1]$

(20.2) $D[2] := B[2, \sigma, 1] - B[2, \varphi, 1]$

(20.3) $D[3] := B[3, \sigma, 1] - B[3, \varphi, 1]$

(20.4) $D[4] := B[4, \sigma, 1] - B[4, \varphi, 1]$

(20.5) $D[5] := B[5, \sigma, 1] - B[5, \varphi, 1]$

(21) $Z = B[\emptyset, \varphi, 1] + D[\emptyset]$
 $+ G[2] \star E[2] + G[3] \star E[3] + \dots + G[46] \star E[46]$
 $+ B[1, \varphi] \star A + D[1] \star A + B[2, \varphi] \star A \uparrow 2 + D[2] \star A \uparrow 2$
 $+ B[3, \varphi] \star A \uparrow 3 + D[3] \star A \uparrow 3 + B[4, \varphi] \star A \uparrow 4 + D[4] \star A \uparrow 4$
 $+ B[5, \varphi] \star A \uparrow 5 + D[5] \star A \uparrow 5;$

(22.0) $H[\emptyset] := 'IF' \text{ KIND EIN } \sigma \text{ 'THEN' } 1 \text{ 'ELSE' } \emptyset;$

(22.1) $H[1] := 'IF' \text{ KIND EIN } \sigma \text{ 'THEN' } A \text{ 'ELSE' } \emptyset;$

(22.2) $H[2] := 'IF' \text{ KIND EIN } \sigma \text{ 'THEN' } A \uparrow 2 \text{ 'ELSE' } \emptyset;$

(22.3) $H[3] := 'IF' \text{ KIND EIN } \sigma \text{ 'THEN' } A \uparrow 3 \text{ 'ELSE' } \emptyset;$

(22.4) $H[4] := 'IF' \text{ KIND EIN } \sigma \text{ 'THEN' } A \uparrow 4 \text{ 'ELSE' } \emptyset;$

(22.5) $H[5] := 'IF' \text{ KIND EIN } \sigma \text{ 'THEN' } A \uparrow 5 \text{ 'ELSE' } \emptyset;$

(23) $Z = B[\emptyset, \varphi, 1]$
 $+ G[2] \star E[2] + G[3] \star E[3] + \dots + G[46] \star E[46]$
 $+ B[1, \varphi] \star A + B[2, \varphi] \star A \uparrow 2 + B[3, \varphi] \star A \uparrow 3$
 $+ B[4, \varphi] \star A \uparrow 4 + B[5, \varphi] \star A \uparrow 5$
 $+ D[\emptyset] \star H[\emptyset]$
 $+ D[1] \star H[1] + D[2] \star H[2] + D[3] \star H[3] + D[4] \star H[4] + D[5] \star H[5];$

(24) $Y[I] = Z + R[I]$
 $= B[\emptyset, \varphi, 1] + \sum_{F=2}^{46} G[F] \star E[F]$
 $+ \sum_{P=1}^5 (B[P, \varphi] \star A \uparrow P + D[P] \star H[P])$
 $+ D[\emptyset] \star H[\emptyset]$
 $+ K[1] \star Q + K[2] \star Q \uparrow 2 + K[3] \star Q \uparrow 3$
 $+ R[I];$

$R [I]$ ist dabei die Differenz des gemessenen Wertes $Y [I]$ gegenüber dem berechneten Wert Z . Die Variablen Y , $E [F]$ ($F = 2, 3, \dots, 46$), A , $H [P]$ ($P = 0, 1, \dots, 5$) und Q sind für jedes Individuum eindeutig definiert, während die Konstanten $B [O, \varnothing, 1]$, $G [F]$ ($F = 2, 3, \dots, 46$), die $B [P, \varnothing]$ ($P = 1, 2, \dots, 5$), die $D [P]$ ($P = 0, 1, \dots, 5$) und $K [P]$ ($P = 1, 2, 3$) mit Hilfe der multiplen Regression zu berechnen sind.

2.1.3. INTERPRETATION DES SPEZIELLEN ANSATZES ALS SONDERFALL EINER MULTIPLER REGRESSION. Der allgemeine Ansatz der multiplen Regression bei V Variablen ist in (25) dargestellt. In unserem Falle nehmen wir die in (26) zusammengestellten Zuordnungen vor und fordern in sinnvoller Weise, daß (27) erfüllt wird. Das führt direkt zur multiplen Regressionsrechnung.

Einige Beispiele mögen noch zeigen, welche Variablen für $X [1]$ bis $X [59]$ einzusetzen sind. Tabelle 1.

2.1.4. UMRECHNUNG BEOBACHTETER WERTE VON KINDERN AUF GLEICHES ALTER UND GESCHLECHT. Für jedes Kind können wir annehmen, daß es eine individuelle « Wachstumskurve » für Y besitzt, die mehr oder weniger vom Verlauf der durchschnittlichen Wachstumskurve abweicht. Die durchschnittliche Wachstumskurve ist aber so bestimmt worden, daß der Verlauf der individuellen Wachstumskurven möglichst wenig von ihr abweicht. Wir können daher die mittlere Wachstumskurve so parallel verschieben, daß sie durch den beim Alter A ermittelten Meßwert $Y [I]$ des Individuums I läuft. Handelte es sich nämlich um den indi-

$$(25) \quad Z = C[0] + C[1] \star X[1] + C[2] \star X[2] + \dots + C[V] \star X[V];$$

(26)

$$V = 59;$$

$$Y = \text{ENZYM AKTIVITÄT};$$

$$C[0] = B[0, \varnothing, 1];$$

$$C[1] = G[2]; \quad X[1] = \text{'IF' FAMILIENNR} = 2 \text{'THEN' } 1 \text{'ELSE' } \varnothing;$$

$$C[2] = G[3]; \quad X[2] = \text{'IF' FAMILIENNR} = 3 \text{'THEN' } 1 \text{'ELSE' } \varnothing;$$

...

$$C[45] = G[46]; \quad X[45] = \text{'IF' FAMILIENNR} = 46 \text{'THEN' } 1 \text{'ELSE' } \varnothing;$$

$$C[46] = B[1, \varnothing]; \quad X[46] = A = (\text{ALTER IN JAHREN});$$

$$C[47] = B[2, \varnothing]; \quad X[47] = A \uparrow 2;$$

$$C[48] = B[3, \varnothing]; \quad X[48] = A \uparrow 3;$$

$$C[49] = B[4, \varnothing]; \quad X[49] = A \uparrow 4;$$

$$C[50] = B[5, \varnothing]; \quad X[50] = A \uparrow 5;$$

$$C[51] = D[0]; \quad X[51] = \text{'IF' KIND EIN } \varnothing \text{'THEN' } 1 \text{'ELSE' } \varnothing;$$

$$C[52] = D[1]; \quad X[52] = \text{'IF' KIND EIN } \varnothing \text{'THEN' } A \text{'ELSE' } \varnothing;$$

$$C[53] = D[2]; \quad X[53] = \text{'IF' KIND EIN } \varnothing \text{'THEN' } A \uparrow 2 \text{'ELSE' } \varnothing;$$

$$C[54] = D[3]; \quad X[54] = \text{'IF' KIND EIN } \varnothing \text{'THEN' } A \uparrow 3 \text{'ELSE' } \varnothing;$$

$$C[55] = D[4]; \quad X[55] = \text{'IF' KIND EIN } \varnothing \text{'THEN' } A \uparrow 4 \text{'ELSE' } \varnothing;$$

$$C[56] = D[5]; \quad X[56] = \text{'IF' KIND EIN } \varnothing \text{'THEN' } A \uparrow 5 \text{'ELSE' } \varnothing;$$

$$C[57] = K[1]; \quad X[57] = Q;$$

$$C[58] = K[2]; \quad X[58] = Q \uparrow 2;$$

$$C[59] = K[3]; \quad X[59] = Q \uparrow 3;$$

$$(27) \quad \sum_{I=1}^N R[I] \uparrow 2 = \text{MINIMUM}$$

Tabelle 1

	Junge aus Familie Nr. 1 5 Jahre 2. Kind	Maedchen aus Familie Nr. 2 8 Jahre 1. Kind	Junge aus Familie Nr. 46 2 Jahre 4. Kind
X[1]	0	0	0
X[2]	0	1	0
X[3]	0	0	0
...			
X[45]	0	0	1
X[46]	5	8	2
X[47]	25	64	4
X[48]	125	512	8
X[49]	725	4096	16
X[50]	3625	32768	32
X[51]	1	0	1
X[52]	5	0	2
X[53]	25	0	4
X[54]	125	0	8
X[55]	725	0	16
X[56]	3625	0	32
X[57]	2	1	4
X[58]	4	1	16
X[59]	8	1	64

viduellen Verlauf, so müßte ja dieser Punkt ebenfalls auf dem Kurvenzug liegen. Wir bekommen auf diese Art eine idealisierte individuelle Wachstumskurve. Die Kurven aller Individuen erscheinen dabei als parallel verschobene Kurven. Parallel verschobene Kurven unterscheiden sich aber nur in ihren additiven Konstanten. Somit entsprechen die idealisierten Individualkurven der Formel (24), wenn man nur für jedes Individuum einen anderen Wert statt B [O,

$\frac{46}{F = 2}$ ♀, I] + $\sum_{F = 2}^{46} G [F] \star E [F]$ als additive Konstante einsetzt. Bezeichnen wir diesen Wert

als B [O, I], so können wir mit R [I] = 0 (vgl. Formel 24) die Kurve als (28) beschreiben. Daraus kann man zunächst B [O, I] mittels (29) errechnen. Danach aber kann man für gleiche Werte von A und Q ein Y [I] errechnen. D.h. man kann A = 13 und Q = 1 in Formel (28) einsetzen und rechnet so den beobachteten Y [I]-Wert in einen Y [I]-Wert um, der beim

$$\begin{aligned}
 (28) \quad Y[I] &= B[0, I] \\
 &+ \sum_{P=1}^5 (B[P, \text{♀}] \star A \uparrow P + D[P] \star H[P]) \\
 &+ D[0] \star H[0] \\
 &+ \sum_{P=1}^3 K[P] \star Q \uparrow P
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 (29) \quad B[0, I] &= Y[I] \\
 &- \sum_{P=1}^5 (B[P, \text{♀}] \star A \uparrow P + D[P] \star H[P]) \\
 &- D[0] \star H[0] \\
 &- \sum_{P=1}^3 K[P] \star Q \uparrow P
 \end{aligned}$$

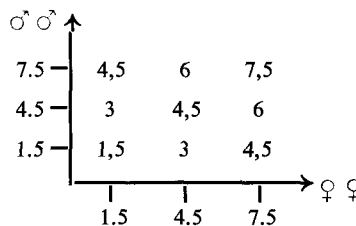
Individuum I im Alter von 13 Jahren annähernd zu finden wäre, falls es sich um das erste Kind handelte. Andererseits zeigt die Formel aber, daß bei Jungen von 13 Jahren ein Wert zu erwarten ist, der im Durchschnitt um einen konstanten Betrag über jenem ihrer Schwestern im Alter von 13 Jahren liegt, nämlich um (30). Zieht man diesen Wert vom Wert der Jungen ab, so hat man den Sexualdimorphismus eliminiert. Die auf diese Art errechneten Werte sind also auf gleiches Alter, gleiches Geschlecht und gleiche Geburtsnummer umgerechnet. Diese Einflüsse sind damit eliminiert worden.

2.2. AUSSCHLUß VON ALTERSUNTERSCHIEDEN BEI DEN ELTERN

Bei den Eltern ist es nicht unbedingt erforderlich, daß der Geschlechtsunterschied ausgeschlossen wird, da man immer Werte eines Vaters und einer Mutter benutzt. Jedoch ist der Altersunterschied bei verschiedenen Vätern und Müttern zu beachten. Bei den Eltern besteht im allgemeinen nicht die Möglichkeit, auch Geschwister zu untersuchen. Man muß daher eine Querschnittskurve aus verschiedenen nicht verwandten Männern für die Väter berechnen und entsprechend bei den Müttern verfahren. Da die genetische Variabilität innerhalb von Geschwistern geringer ist als die Variabilität zwischen nicht verwandten Individuen ist die Streuung um diese Querschnittskurve größer und die Anpassung bei gleichem Umfang der untersuchten Erwachsenen wie der untersuchten Kinder im allgemeinen schlechter als für die Kinder. Man hat aber den Vorteil, daß man auch andere nicht verwandte Personen unterschiedlichen Alters zur Schätzung des Kurvenverlaufes mitbenutzen kann. Ist der Kurvenverlauf festgestellt, so kann man ebenso wie bei den Kindern auch die Werte der Väter und die Werte der Mütter auf Werte bei gleichem Lebensalter umrechnen, die Väter z. B. auf 45 Jahre, die Mütter auf 42 Jahre. Eine solche Umrechnung hat den Vorteil, daß man bei der anschließenden genetischen Analyse das Alter der Eltern außer Acht lassen kann.

2.3. ANALYSE DER SEGREGATION QUANTITATIVER MERKMALE MITTELS MULTIPLER REGRESSION

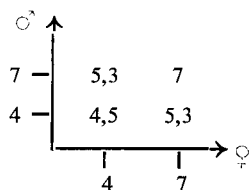
In der Humangenetik sind Korrelationsberechnungen zwischen den Merkmalen des Kindes und den Merkmalen eines Elternteiles durchaus bekannt. Auch die Mittelwerte von Vater und Mutter werden häufig benutzt. Man kann aber auch in einem Diagramm auf der x-Achse die Werte der Mutter aufzeichnen und auf der y-Achse die Werte des Vaters. Im Diagramm kann man dann die Durchschnittswerte der Kinder als Zahlen eintragen, die bei bestimmten Werten des Vaters und der Mutter zu erwarten sind. Es ist vorteilhaft sich solche Diagramme für bekannte Erbgänge zu konstruieren, um sich vorstellen zu können, was zu erwarten ist. Wenn wir z. B. bei der Wunderblume weiße Blüten mit den Werten 0 bis 3 belegen, rosa Blüten mit 3 bis 6 und rote Blüten mit 6 bis 9, so bekommen wir folgendes Diagramm:



$$(30) \quad \text{KONST} = \sum_{P=0}^5 D[P] \star 13 \uparrow P$$

Annähernd stufenförmig würden die Mittelwerte der Nachkommen also von der Ecke links unten nach rechts oben ansteigen.

Wir nehmen jetzt an, ein Erbgang sei dominant-rezessiv. Dem Genotypus aa entspräche im Durchschnitt ein Meßwert von 7, dem Genotypus AA ein Meßwert von 4; 25% der Loci trügen A, 75% a. Dann erhielten wir folgendes Diagramm:



Oben rechts in der Ecke lägen also recht hohe Durchschnittswerte, während im übrigen Diagramm niedrige Werte zu sehen wären.

Man kann in eine solche Darstellung Linien gleicher Mittelwerte einzeichnen. Diese Linien kann man direkt mit der multiplen Regressionsrechnung auch bei einem zahlenmäßig geringem Material ermitteln.

Für den Fall, daß der Altersunterschied schon ausgeschlossen wurde, kann man die Aktivität der Mutter mit U1, jene des Vaters mit U2 abkürzen. Anschließend definiert man gemäß (31.1) neue Regressoren.

Für den Fall, daß noch keine Umrechnung auf gleiches Alter erfolgte, definiert man ferner aus dem Alter der Mutter T1 und dem Alter des Vaters T2 die in (31.2) zusammengestellten Regressoren. Bezeichnet man die auf gleiches Alter und Geschlecht umgerechneten Enzymaktivitäten der Kinder mit Y, so errechnet man also (32) mit Hilfe eines multiplen Regressionsprogrammes. In die ermittelte Formel kann man beliebige Wertepaare der Enzymaktivitäten von Vater und Mutter einsetzen und so zu jedem Punkt des Diagramms die durchschnittlich zu erwartenden Werte der ♀♂ im Alter von 13 Jahren berechnen. Dabei wählt man für T1 und T2 natürlich gleiche Werte z. B. T1 = 42 und T2 = 45.

3. BEISPIELHAFTE ERGEBNISSE BEI ENZYMAKTIVITÄTEN

3.1. WACHSTUMSKURVEN MIT FORMEL (24)

K [1], K [2] und K [3] sind beim Caeruloplasmin einzeln und gemeinsam auf dem 95%-Niveau nicht signifikant von Null verschieden. Die Geburtsreihenfolge kann also außer

(31.1)

$$\begin{aligned}
 & X[1] = U1; & X[2] = U1 \uparrow 2; & X[3] = U1 \uparrow 3; & X[4] = U1 \uparrow 4; \\
 X[5] = U2; & X[6] = U1 \star U2; & X[7] = U1 \uparrow 2 \star U2; & X[8] = U1 \uparrow 3 \star U2; \\
 X[9] = U2 \uparrow 2; & X[10] = U1 \star U2 \uparrow 2; & X[11] = U1 \uparrow 2 \star U2 \uparrow 2; \\
 X[12] = U2 \uparrow 3; & X[13] = U1 \star U2 \uparrow 3; \\
 X[14] = U2 \uparrow 4;
 \end{aligned}$$

(31.2)

$$\begin{aligned}
 X[15] = T1; & X[16] = T1 \uparrow 2; & X[17] = T1 \uparrow 3; \\
 X[18] = T2; & X[19] = T2 \uparrow 2; & X[20] = T2 \uparrow 3;
 \end{aligned}$$

$$(32) \quad Z = C[0] + \sum_{I=1}^{20} C[I] \star X[I]$$

Acht gelassen werden. Wir können uns auf den in Formel (23) zusammengefaßten Ansatz beschränken.

3.2. RECHNUNG MIT EINEM ANSATZ GEMÄß FORMEL (23)

Mittels einer 1-Schritt-Backward-Elimination wurden alle Variablen ausgeschaltet, die auf dem 95%-Niveau nur nicht signifikant das multiple Bestimmtheitsmaß erhöhten. Von der Elimination wurden die E [F] der einzelnen Familien allerdings ausgenommen. Die Variablen A, A ↑ 2, A ↑ 5, H [0] und H [3] wurden dabei nacheinander ausgeschlossen. H [3] behielten wir trotzdem für die weiteren Berechnungen bei, da sein Ausschluß zu einer Erniedrigung des multiplen Bestimmtheitsmaßes führte, die sich dem 95%-Signifikanzniveau näherte, und da H [3] beim logarithmischen Ansatz für die Alkalische Phosphatase nach dem Ausschluß von A, A ↑ 2, A ↑ 5, H [5] und H [0] nicht eliminiert wurde. Den vereinfachten Ansatz zeigt (33).

Für die ♀♀ nehmen die H [P] (P = 1, . . . , 4) den Wert 0 an. Es gilt für die ♀♀ alleine (34). Der Unterschied der ♂♂ gegenüber den ♀♀ für jedes Alter ist gegeben als (35).

Da die H [P] (vgl. (23), (33), (35)) bei den ♂♂ immer durch 1, A, A ↑ 2, A ↑ 3, A ↑ 4 definiert sind, gilt (36). Diese Kurve gibt also für jedes Alter den Geschlechtsunterschied an. Die Summe von (34) und (36) ergibt die Kurve (37) der ♂♂. Die errechneten Wachstumskurven werden (jeweils nur für eine Familie dargestellt) durch die Formeln (34.1), (36.1) und (37.1) beschrieben.

Diese Rechnung wurde in der gleichen Art mit den logarithmierten Enzymaktivitäten durchgeführt. Dieser logarithmische Ansatz ergab für das Caeruloplasmin ein kleineres multiples B; deshalb wurde der nicht logarithmische Ansatz beibehalten.

Auch für die Alkalische Phosphatase und die Cholinesterase wurde in der beschriebenen Weise gerechnet. Hier erwies sich aber der logarithmische Ansatz als vorteilhafter. Die Ergebnisse werden in Einzelheiten von Hosenfeld dargestellt.

$$(33) \quad Z2 = B[0, \text{♀}, F] + B[3, \text{♀}] \star A \uparrow 3 + B[4, \text{♀}] \star A \uparrow 4 \\ + D[1] \star H[1] + D[2] \star H[2] + D[3] \star H[3] + D[4] \star H[4];$$

$$(34) \quad Z2 = B[0, \text{♀}, F] + B[3, \text{♀}] \star A \uparrow 3 + B[4, \text{♀}] \star A \uparrow 4;$$

$$(35) \quad M(A) = D[1] \star H[1] + D[2] \star H[2] + D[3] \star H[3] + D[4] \star H[4];$$

$$(36) \quad M(A) = D[1] \star A + D[2] \star A \uparrow 2 + D[3] \star A \uparrow 3 + D[4] \star A \uparrow 4;$$

$$(37) \quad Z2 = B[0, \text{♀}, 1] + D[1] \star A + D[2] \star A \uparrow 2 \\ + (B[3, \text{♀}] + D[3]) \star A \uparrow 3 + (B[4, \text{♀}] + D[4]) \star A \uparrow 4;$$

$$(34.1) \quad Z2 = + 40,30115341 \\ - 0,0042740685 \star \text{ALTER} \uparrow 3 \\ + 0,0001940772 \star \text{ALTER} \uparrow 4;$$

$$(36.1) \quad M(A) = + 4,169161082 \star \text{ALTER} \\ - 0,8493352738 \star \text{ALTER} \uparrow 2 \\ + 0,0530188665 \star \text{ALTER} \uparrow 3 \\ - 0,0010632644 \star \text{ALTER} \uparrow 4;$$

$$(37.1) \quad Z2 = + 40,30115341 \\ + 4,169161082 \star \text{ALTER} \\ - 0,8493352738 \star \text{ALTER} \uparrow 2 \\ + 0,0487447980 \star \text{ALTER} \uparrow 3 \\ - 0,0008691872 \star \text{ALTER} \uparrow 4;$$

3.3. REGRESSION DER AKTIVITÄTSWERTE VON KINDERN AUF DIE AKTIVITÄTSWERTE VON VATER UND MUTTER

Als Beispiel für eine Regressionsformel des Typs (32) sei hier die Formel (38) für die Alkalische Phosphatase angeführt. Eine genauere Interpretation findet sich bei Hosenfeld.

4. DISKUSSION

Wir haben eine höchst komplizierte Covarianzanalyse in eine einfache multiple Regressionsrechnung umgewandelt, indem wir nur einige neue Variable (vgl. 26) einführt. Es war daher möglich, ein normales Programm für multiple Regressionen für das humangenetische Spezialprojekt zu benutzen. Von großem Wert erwies sich dabei die Anwendung des Backward-Eliminations-Verfahrens bei der automatischen Vereinfachung des Covarianzanalysen-Ansatzes.

Die hier beschriebenen neuen Typen von Regressoren werden am besten aufgrund abge- lochter Ausgangsdaten mit einem leicht zu erstellenden Spezialprogramm erzeugt und auf einem Datenträger (Magnetband, Lochkarten oder Ähnlichem) gespeichert. Die so erzeugten neuen Daten können dann von einem Programm für multiple Regressionsanalysen verarbeitet werden. Da derartige Programme heute in fast allen wissenschaftlichen Rechenzentren vorhanden sein dürften, wird auf diese Art die Programmierungszeit und die Testzeit wesentlich vermindert. Wegen der hohen Zahl der Regressoren kann es allerdings zu relativ hohen Rechenzeiten kommen; jedoch scheint dieser Nachteil durch die kürzere Programmierungszeit mehr als ausgeglichen zu werden.

Die neuen Regressoren können in ALGOL 60 (vgl. Baumann 1965) direkt durch arithme-

(38) ALKALISCHE PHOSPHATASE, LOGARITHMISCHER ANSATZ:

$$\begin{aligned}
 Z = \text{EXP} & \left(-580.5030166 \right. \\
 & + 2.707579753 \star T1 \\
 & + 7.670072029 \star T2 \\
 & - .0991856602 \star T1 \star T1 \\
 & - .2511216391 \star T2 \star T2 \\
 & + .0015638152 \star T1 \star T1 \star T1 \\
 & + .0036075146 \star T2 \star T2 \star T2 \\
 & - .0000089994 \star T1 \star T1 \star T1 \star T1 \\
 & - .0000192033 \star T2 \star T2 \star T2 \star T2 \\
 & + 216.4531168 \star \text{LN}(U1) \\
 & + 9.800246033 \star \text{LN}(U1) \star \text{LN}(U1) \\
 & - 9.471112855 \star \text{LN}(U1) \star \text{LN}(U1) \star \text{LN}(U1) \\
 & + 1.642269622 \star \text{LN}(U1) \star \text{LN}(U1) \star \text{LN}(U1) \star \text{LN}(U1) \\
 & + 407.1772109 \star \text{LN}(U2) \\
 & - 231.6240222 \star \text{LN}(U2) \star \text{LN}(U1) \\
 & + 23.86676989 \star \text{LN}(U2) \star \text{LN}(U1) \star \text{LN}(U1) \\
 & - 3.508271688 \star \text{LN}(U1) \star \text{LN}(U1) \star \text{LN}(U1) \star \text{LN}(U2) \\
 & - 88.80050988 \star \text{LN}(U2) \star \text{LN}(U2) \\
 & + 50.47171180 \star \text{LN}(U1) \star \text{LN}(U2) \star \text{LN}(U2) \\
 & + 1.017097705 \star \text{LN}(U1) \star \text{LN}(U1) \star \text{LN}(U2) \star \text{LN}(U2) \\
 & + 4.048145852 \star \text{LN}(U2) \star \text{LN}(U2) \star \text{LN}(U2) \\
 & - 5.790949269 \star \text{LN}(U1) \star \text{LN}(U2) \star \text{LN}(U2) \star \text{LN}(U2) \\
 & + .9006014350 \star \text{LN}(U2) \star \text{LN}(U2) \star \text{LN}(U2) \star \text{LN}(U2));
 \end{aligned}$$

tische Ausdrücke definiert werden, die eine *if*-Klausel und *else* enthalten. Formel (14) kann z. B. relativ einfach in ALGOL übertragen werden.

Falls die Familiennummer als F vorliegt und F [I] als X [I-1] (I = 2, 3, . . . , 46) zu speichern ist, gilt für alle I Formel (39).

In FORTRAN läßt sich diese Anweisung ähnlich einfach schreiben (40).

Die errechneten Polynome werden leider häufig als Endergebnis einer Rechnung abgeliefert. Das scheint nicht sehr sinnvoll zu sein, da sie in dieser Form kaum zu interpretieren sind. Im angegebenen Beispiel haben wir daher die Ergebnisse in Tabellenform für eine « durchschnittliche Familie » darstellen lassen. Dazu war es notwendig, ein durchschnittliches E [F] zu errechnen und zu B [O, ♀, 1] hinzuzuzählen. So erhielten wir die in Formel (34.1) bis (37.1) angegebenen additiven Konstanten über (41).

Aus der Tabelle kann eine graphische Darstellung erstellt werden. Für weitere humangenetische Fragestellungen müssen natürlich die Formeln selbst benutzt werden.

Der größte Nachteil der Polynome besteht darin, daß z. B. zu (42) keine einfache Formel (43) angegeben werden kann, die für eine Rücktransformation geeignet wäre. Durch die Berechnung der erwähnten Tabellen kann dieser Nachteil in der Praxis aber ausgeglichen werden.

Diese Art der Berechnung wurde außer in dieser Arbeit auch in einer von U. R. biometrisch betreuten Wachstumsanalyse von Frahm (1971) und Lemmert (1972) benutzt und dort für andere Ansätze beschrieben.

$$(39) \quad X[I-1]: = 'IF' I = F 'THEN' 1 'ELSE' 0;$$

```
(40)      IF (I.EQ.F) GOTO 1
           X (I-1) = 0
           GOTO 2
1 X (I-1) = 1
2 CONTINUE
```

$$(41) \quad B[0]: = B[0, ♀, 1] + \left(\sum_{F=2}^{46} E[F] \right) / 46;$$

$$(42) \quad Y = C[0] + C[1] \star X + C[2] \star X \uparrow 2 + C[3] \star X \uparrow 3 \\ + C[4] \star X \uparrow 4 + C[5] \star X \uparrow 5;$$

$$(43) \quad X = F(Y)$$

LITERATUR

- Baumann R. 1965. ALGOL-Manual der ALCOR-Gruppe. München-Wien: Oldenburg-Verlag.
- Frahm H. 1971. Metrische Untersuchungen an den Organen von Hamstern der Gattung *Phodopus*, *Mesocricetus* und *Cricetus*. Diss. Kiel. und Zool. Jb. Anat., 90 (1973): 55-159.
- Hosenfeld D. Untersuchungen über die Abhängigkeit der Aktivität dreier Serumenzyme von endogenen und genetischen Faktoren. Publikation in Vorbereitung.
- Lemmert C. 1972. Untersuchungen zur postnatalen Ontogenese des Gehirns von Großpudeln und Wölfen. Diss. Math. Nat., Kiel, und Z. Anat. Entwickl.-Gesch., 141 (1973): 179-205.
- Linder A. 1964. Statistische Methoden. Basel-Stuttgart.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Analyse der Erbgänge quantitativer Merkmale (z. B. Enzymaktivitäten) wird durch altersabhängige Veränderungen erschwert. Diese altersbedingten Wandlungen können für Jungen und Mädchen einer Familie jeweils als Polynom 5-ten Grades hinreichend genau erfaßt werden. Nimmt man an, daß diese familienspezifischen Kurvenpaare gegeneinander nur parallel verschoben sind, so kann man den Verlauf eines mittleren Familienkurvenpaares auch dann ermitteln, wenn nur wenige Kinder zu einzelnen Meßterminen untersucht wurden. Es ist anschließend möglich, die bei verschiedenem Alter ermittelten quantitativen Werte der Kinder auf gleiches Alter und Geschlecht umzurechnen. Auf ähnliche Weise können auch altersbedingte Unterschiede bei Vätern und Müttern zumindest reduziert werden. Anschließend kann mit einem zweidimensionalen Polynomansatz untersucht werden, welche Abhängigkeiten zwischen alterskorrigierten Werten der Eltern (nicht das Elternmittel) und den alters- und geschlechtskorrigierten Werten der Kinder bestehen. Die resultierenden Gleichungen können durch graphische Darstellung von Linien gleicher Merkmalswerte veranschaulicht werden, wobei die Merkmalswerte der Väter auf der Ordinate, jene der Mütter auf der Abszisse abgetragen werden. Dominanz- und Epistasieeffekte können sichtbar gemacht werden. Am Beispiel von Enzymaktivitäten werden einige Resultate solcher Berechnungen skizziert.

RIASSUNTO

Contributi Biometrici all'Uso dell'Analisi della Covarianza Multipla in Problemi di Genetica Umana Quantitativa

L'analisi dell'eredità quantitativa è complicata dai cambiamenti dipendenti dall'età. È possibile descriverli mediante due diversi polinomi di quinto grado per i maschi e le femmine di una famiglia. Supponendo uno spostamento parallelo di queste due coppie di curve per famiglie diverse, è possibile calcolare l'andamento medio di una coppia specifica familiare anche se solo pochi bambini sono stati esaminati in pochi stadi. Mediante uso di tali funzioni è possibile stimare il valore della variabile quantitativa per i bambini esaminati ad un'età costante e di eliminare l'influenza del sesso. Analogamente, è possibile eliminare differenze nei genitori causate dall'età. Usando i valori corretti per l'età di figli, madri e padri, è possibile studiare i rapporti fra i valori di genitori e figli mediante approssimazioni polinomiali a due dimensioni. Le complesse formule che ne risultano possono essere visualizzate, mettendo insieme i valori dei figli e un diagramma, con i valori paterni in ordinata e quelli materni in ascissa. Con questo metodo si possono dimostrare gli effetti della dominanza e dell'epistasia. Vengono discussi, a titolo di esempio, risultati ottenuti da dati di attività enzimatiche.

RÉSUMÉ

Contribution Biométrique à l'Usage de l'Analyse de la Covariance Multiple dans les Problèmes de Génétique Humaine Quantitative

L'analyse de l'hérédité quantitative est compliquée par les changements qui dépendent de l'âge. Il est possible de les décrire moyennant deux divers polynômes de cinquième degré pour les garçons et les filles dans une famille. Supposant un déplacement parallèle de ces deux couples de courbes pour différentes familles, il est possible d'évaluer la variable quantitative pour les enfants examinés à un âge constant et d'éliminer l'influence du sexe. Utilisant les valeurs corrigées pour l'âge d'enfants, mères et pères, il est possible d'étudier les rapports entre valeurs de parents et enfants moyennant une approximation polynomiale bidimensionnelle. Les formules complexes qui en résultent peuvent être visualisées transposant les valeurs des enfants sur un diagramme avec les valeurs paternelles en ordonnée et les valeurs maternelles en abscisse. Par cette méthode, les effets de la dominance et de l'épistasie peuvent être démontrés. Les exemples des résultats obtenus sur des données d'activité enzymatique sont discutés.

Dr. Udo Rempe, Institut für Haustierkunde der Universität Kiel, Olshausenstrasse, 2300 Kiel, GFR.