

KIEMVERGIFTEN ¹⁾

DOOR

G. P. FRÈTS

Kiembeschadigingen, dus beschadigingen van de ouderlijke kiemsubstantie, ontstaan door chronische vergiftigingen (lood, kwik-zilver, alcohol), door infecties (syphilis, tuberculose), door constitutioneele ziekten ((bloed- en stofwisselingsziekten), door chronische ondervoeding, door plaatselijke ziekten van de geslachtsklieren en door bestraling.

Bij kiemvergiftiging onderscheiden wij de vergiftiging van de kiemcellen, die dus voor de bevruchting plaats heeft en die we kiemcellenvergiftiging zouden kunnen noemen, van de vergiftiging van de bevruchte kiem. De kiemcellenvergiftiging kan het best aan de mannelijke kiemcellen bestudeerd worden.

We doen het best, om de kiembeschadiging door de werking van vergiften als zeer onbepaald op te vatten, dus als een benadeeling van de constitutie van het individu, die een benadeeling van zijn geslachtsklieren en zijn voortplantingsvermogen meebrengt en waardoor een geschade nakomelingschap ontstaat.

Het begrip kiembeschadiging wordt hier dus ruimer genomen, dan door *Forel*, die het als blastophthorie formuleerde, gedaan is.

Erfelijkheid van de afwijkingen door de werking van kiemvergiften nemen we niet aan. Mochten er erfelijke veranderingen ontstaan, dan zouden deze waarschijnlijk recessief zijn, zoodat de afwijkingen zich slechts bij de nakomelingschap zouden voordoen, als de beide ouders als heterozygoten de erfactor van de afwijkingen zouden bezitten.

Van de kiemvergiften is alcohol het meest onderzocht; bij den mensch en door het dierexperiment.

Bij de pathologisch-anatomische veranderingen van de ge-

¹⁾ In 1926 heb ik in dit tijdschrift een artikel geschreven over Alcohol en Erfelijkheid (Dl. II, blz. 444. Dit was een kort artikel, dat het onderwerp slechts onvolledig behandelde. Het hier volgende artikel is de samenvatting van een uitvoerige literatuurstudie van het onderwerp, die onder den titel „Alcohol and the Other Germ poisons” bij *Mart. Nyhoff* (Den Haag 1931) verschijnt.

slachtsklieren, schrompeling van de geslachtsklieren en ontaarding van de kiemcellen (*Bertholet, Kyrle* en *Weichselbaum, Kyrle* en *Schopper*) staan we niet stil. Zij worden door bijna allen erkend en in alle leerboeken vermeld.

Het oordeel over de vele mededeelingen in de literatuur van het voorkomen bij de kinderen van verschillende verschijnselen van minderwaardigheid door alcoholmisbruik van de ouders is moeilijk. Het is niet zoo, dat het statistisch onderzoek hier zonder meer bewijzend is.

Als men de resultaten van de onderzoekingen over het verband van alcoholisme van de ouders en nataliteit en kindersterfte, epilepsie bij de kinderen, imbeciliteit en idiotie, misvormingen, krankzinnigheid, alcoholisme, criminaliteit, tuberculose in tabellen bijeenbrengt, ziet men groote verschillen, maar de meeste statistieken geven aan, dat in de ascendentie van lijders aan deze afwijkingen vaak alcoholisme wordt aangetroffen. De statistieken over de descendentie van alcoholisten bevatten deze afwijkingen eveneens, doch in sommige statistieken in slechts kleine aantallen.

Men heeft ook ter vergelijking de ascendentie van normale personen, niet-alcoholisten, onderzocht en vond ook bij hen een groote erfelijke belasting (*Koller* en *Diem*).

Dat gevolgtrekkingen ten opzichte van de beteekenis van het ouderlijke alcoholisme uit statistische onderzoekingen eenigszins onzeker zijn, komt ook, omdat de statistische methode hier groote bezwaren heeft. Het onderzoek van oude ziektegeschiedenissen, dus van materiaal, dat niet met het oog op het voorkomen van alcoholisme samengesteld is, houdt een groote bron van fouten in. Ook inlichtingen over alcoholisme, die men zelf over personen inwint, die den berichtgever van vele jaren geleden bekend zijn, zullen vaak weinig betrouwbaar zijn.

Daarom nemen familieonderzoekingen, waarbij de onderzoeker zijn materiaal zelf kent, naast de statistische een belangrijke plaats in (*Jörger, Rosenberg, Lundborg, Schlesinger*). Ook uit deze onderzoekingen blijkt de groote beteekenis van het ouderlijke alcoholisme.

De meest recente onderzoekingen over epilepsie en ouderlijk alcoholisme zijn van *Küffner* (1927), *Ganter* (1927), *Weise* (1928), *Notkin* (1928), *Gerum* (1928), *Ostmann* (1928), *Küenzi* (1929). Deze onderzoekers vinden bij 15, 20 en 30 % van de gevallen van lijders aan epilepsie alcoholisme van de ouders. Alcoholisme van de ouders als eenige oorzaak van epilepsie wordt in 10 % van de gevallen gevonden. *Gerum* vermeldt, dat kinderen van epileptici uit families, waarin alcoholisme voorkomt, duidelijk minderwaardiger zijn dan dergelijke kinderen uit families, waar niet gedronken wordt.

Het voorkomen van alcoholisme van de ouders bij zwakzinnigen is vooral ook gebleken bij de onderzoeken van de kinderen van de scholen voor bijzonder onderwijs. *Eliassow* vindt in 60 % van de gevallen in de ascendentie alcoholisme van de ouders. *Reiter* en *Osthoff* vinden 22 %. Het materiaal van *Eliassow* is anders samengesteld.

Reiter en *Osthoff* trachten ook de blastophthore werking te onderscheiden van die van de erfelijkheid. Van 325 kinderen uit families, waar één of meer kinderen de school voor bijzonder onderwijs bezoeken en waarvan één van de ouders zwakzinnig is, zijn er 192, d.i. 59 % kinderen zwakzinnig. Van 133 dergelijke kinderen, doch waarvan een van de ouders bovendien drinker is, zijn er 99, d.i. 74.4 % zwakzinnig. De verhoudingen bij kinderen van drinkers zijn dus ongunstiger. In families, die door alcoholisme en zwakzinnigheid belast zijn, vindt men slechts 9.2 % gevallen, waar geen andere zwakzinnige broers en zusters zijn; in families, die alleen door zwakzinnigheid belast zijn, is dit percentage veel groter, nl. 26 %.

E. de Vries vindt in het gesticht voor idioten Voorgeest te Leiden 22 % alcoholisten onder de ouders van de verpleegden.

Herderschae deelt mee, dat van 2663 kinderen voor de scholen voor bijzonder onderwijs te Amsterdam drankzucht van de ouders in 14 %, bij één van de grootouders in 43 % van de gevallen voorkwam.

Ten opzichte van al deze onderzoeken, waarbij verschillende vormen van minderwaardigheid van de kinderen in verband gebracht worden met het alcoholisme van de ouders, moeten wij bedenken, dat het alcoholisme daarbij op drieërlei wijze beteekenis kan hebben, 1° als uiting van erfelijkheid, 2° van kiemvergiftiging en 3° door de mindere zorg, die aan de kinderen in een gezin, waar de vader en nog meer, waar de moeder alcoholist is, zal worden besteed.

Altijd is er zeer veel gewicht gehecht aan de erfelijkheid. En dan in dezen zin vooral, dat men meent, dat van aanleg minderwaardige menschen alcoholist worden, „ne devient pas alcooliste, qui veut” (*Lasègue*) en dat dáármee vooral samenhangt, dat men onder de kinderen van alcoholisten veel minderwaardigen aantreft (la famille neuropathique, *Féré*). Daarnaast heeft dan alcohol ook een kiembeschadigende werking. Ten opzichte van epilepsie vat *O. Binswanger* als erfelijke belasting niet alleen of in de eerste plaats de psychopathische constitutie van de ouders op, maar hij legt ook den nadruk op alle ziekten, die den voedingstoestand van de ouders ernstig schaden (alcoholisme, syphilis, tuberculose, jicht). Evenzoo *Kraepelin* en in ons land *Jelgersma*.

In den allerjongsten tijd zijn er enkele onderzoeken verricht *Polisch* (1927), *Panse* (1929), *Boss* (1930) die beoogen, om de kiembeschadigende werking te onderscheiden van de werking door erfelijkheid. *Polisch* onderzocht de kinderen van lijders aan delirium

tremens, die in hun ascendentie geen ernstige uitingen van minderwaardigheid hadden. Hij vond bij deze kinderen niet veel afwijkingen. *Panse* bestudeerde de kinderen in families, waar bij den vader in het huwelijk een periode kon onderscheiden worden, waarin hij geen alcoholmisbruik maakte en een periode, waarin hij een ernstige dronkaard was. Voor beide groepen vindt *Panse* in deze families een groot aantal kinderen met minderwaardigheden. Dit kan wijzen op een slechts geringe blastophthore werking, maar ook is het mogelijk, dat de onderscheiding van een „praealcoholische” en een „alcoholische” periode toch niet streng doorgevoerd is kunnen worden. *Boss* tenslotte onderzocht de kinderen van alcoholisten uit het alcoholbedrijf (brouwers, herbergiers, kellners) met geen ernstige belasting in de ascendentie en vond weinig afwijkingen.

Deze laatste onderzoekingen wijzen er misschien op, dat onder de kinderen van alcoholisten niet zoo vaak al die afwijkingen voorkomen, die met alcoholisme in de ascendentie worden in verband gebracht. Het is dus mogelijk, dat alcoholisme van de ouders een algemeen nadeeligen, minderwaardigheid bevorderenden, invloed heeft.

Als we de onderzoekingen over de beteekenis van het alcoholisme van de ouders voor de kinderen samenvatten, kunnen we zeggen, dat in de ascendentie van lijders aan epilepsie, imbeciliteit en idiotie, krankzinnigheid en zenuwziekte, misvormingen, alcoholisme, tuberculose en criminaliteit, vaak alcoholisme wordt aangetroffen, terwijl in de descendentie van alcoholisme deze vormen van minderwaardigheid voorkomen. De resultaten van verschillende onderzoekingen loopen zeer uiteen. Van sommige afwijkingen, epilepsie bijv. wordt het verband met alcoholisme van de ouders algemeener toegegeven dan van andere, zooals krankzinnigheid. Aan de statistische methode kleven, zooals gezegd, ten opzichte van deze onderzoekingen groote bezwaren. Deze nadeelen zijn niet zoo groot, dat de resultaten waardeeloos zouden zijn; aan het veelvuldig voorkomen van alcoholisme van de ouders bij verschillende van de genoemde afwijkingen moet beteekenis voor het verschijnen van de afwijkingen worden toegekend.

Van belang voor de beoordeeling van de publicaties over het alcoholisme zijn ook de tijdsomstandigheden. „De waarheid is de dochter van haar tijd”. Zoo werkte in Frankrijk de behoefte na de nederlaag van 1870, om de volkskracht te vergrooten als prikkel, die vaderlandslievende idealisten op het gevaar van het alcoholisme van de ouders, dus voor het nageslacht deden wijzen.¹⁾ En in het algemeen is er een tijd geweest, dat men gemakkelijk alcoholmisbruik, ook alcoholmisbruik van de ouders met betrekking tot ziekten van de

¹⁾ Zoo begint *Taquet* in 1877 zijn artikel met den zin: La puissance d'une nation, a dit *Montesquieu*, dépend du nombre d'hommes valides qu'elle peut appeler sous les drapeaux lorsqu'elle est menacée.

kinderen, als oorzaak van ziekte aanwees. Thans is de weegschaal misschien wat sterk naar de andere zijde omgeslagen en hecht men te weinig waarde aan het alcoholisme als aetiologisch moment van ziekte. De theorie, d.i. de mendelistische erfelijkheidstheorie, biedt er geen plaats voor.

Ons eindoordeel over de beteekenis van het alcoholisme van de ouders voor de kinderen, bestudeerd aan waarnemingen en onderzoeken bij den mensch, is, dat de schadelijke werking er is en dat ze op verschillend gebied met verschillend groote zekerheid vastgesteld is.

Gemiddeld kleiner lichaamsgewicht bij de geboorte en in de eerste jaren van de ontwikkeling, groote kindersterfte, kleiner aantal gezonden onder de volwassenen, wijzen op een directe schade door het alcoholgebruik van de ouders op het kiemplasma.

Het voorkomen van abortus, stuipen, imbeciliteit, misvormingen, minder zeker bekend, zou ook hierop berusten.

Het voorkomen van alcoholisme in de ascendentie van lijders aan epilepsie, imbeciliteit en idiotie, krankzinnigheid en alcoholisme en van deze ziekten in de descendentie van alcoholisten wijst op erfelijkheid en op kiembeschadiging. Vooral op kiembeschadiging, als het alcoholisme in de ascendentie het eenige belastende moment is en evenzoo als de alcoholisten, wier descendentie genoemde ziekten vertoont, genotypisch geen andere belastende momenten hebben.

Men vindt een enkele maal beschreven, dat in families, waar de ouders drinkers zijn, de kinderen uit de op elkaar volgende generaties zich maatschappelijk goed handhaven en geen teekenen van minderwaardigheid vertoonen.

Klinische waarnemingen en statistische onderzoeken blijven van belang. Bij statistische onderzoeken zijn onderzoeken bij gezonden, dus bij contrôlemateriaal, zeer noodig.

Op den voorgrond moeten familieonderzoeken staan en demografische onderzoeken van kleine gebieden.

Door proeven bij dieren heeft men sinds lang de schade voor de nakomelingschap van alcoholgebruik door de ouders willen aantoonen. De methodiek van deze proeven heeft zich zeer ontwikkeld. In den tijd (1910), toen *Pearson* zijn kritiek op de statistische onderzoeken, die tot dusver verricht waren, leverde, heeft men gemeend, dat men door het experiment de beslissing over de blastophthore werking van alcohol zou kunnen brengen. Dit is niet zonder meer zoo uitgekomen. Ook de experimenteele methode heeft haar grenzen. Ook op de proeven, die tot dusver genomen zijn, is kritiek mogelijk, en dus is het resultaat niet volstrekt bewijzend.

Oudere proeven van *Mairet* en *Combemale*, *Bourneville*, *Ceni*, *Ferrari* e. a. acht men niet bewijzend, omdat men niet van contrôle-

dieren, die men geen alcohol gaf, doch die men overigens onder dezelfde omstandigheden als de proefdieren bracht, de nakomeling-schap nagegaan heeft. Toch hebben deze oudere proeven wel waarde, omdat men bijv. uitging van honden, wier jongen men uit vroegere worpen kende.

Bekend zijn dan vooral de experimenten van *Stockard* met marmotten en van *Pearl* met kippen. Van de vele andere onderzoekingen kunnen er hier slechts enkele genoemd worden.

Pearl deed proeven met alcoholisatie van kippen volgens de inhalatie-methode van *Stockard*. Hij vond, dat bij gealcoholiseerde kippen slechts een klein aantal eieren bevrucht werd en dat van dit kleine aantal de prenatale sterfte gering was en dat deze kuikens tot goede volwassen kippen opgroeiden. Dit is de gewone samenvatting.

Aan de proeven van *Pearl* kleven verschillende fouten; *Stockard* en *MacDowell* hebben er eenige genoemd. De fouten in de uitvoering zijn belangrijk, maar ook ten opzichte van de resultaten gelden bezwaren. Van de twee proevenreeksen, die er zijn, n.l. de eene, waar alleen de vader behandeld is en de andere, waar beide ouders behandeld zijn, vertoont alleen de tweede de genoemde bijzonderheden. De eerste proevenreeks verschilt niet van het vergelijkmateriaal. Dit is zeker van belang met het oog op de draagwijdte van het resultaat van de tweede proevenreeks. Van deze tweede proevenreeks treft zeer, dat de resultaten van de uitgevoerde paringen zoo verschillend zijn en van die zeer uiteenlopende resultaten van een klein aantal paringen wordt zonder meer het gemiddelde genomen. De bewijskracht van *Pearl's* proeven lijkt mij niet groot. Andere onderzoekers, *Féré*, *Van der Hoeven*, *Danforth*, vonden niet de tegenstelling tusschen een groot aantal niet-bevruchte eieren aan den éénen kant en zich goed ontwikkelende embryonen aan den anderen kant.

Pearl meent uit zijn proeven te kunnen afleiden, dat door de alcoholisatie van de proefdieren, zwakke kiemcellen van de bevruchting worden uitgesloten, dat de goede niet geschaad worden en zich tot goede volwassen dieren ontwikkelen. Het resultaat is dus beter dan van niet-behandelde dieren.

Bij de proeven van *Stockard* is het ook nodig, om te onderscheiden. Het zijn geen proeven, die ondernomen zijn, om de betekenis van het ouderlijke alcoholisme te onderzoeken, doch *Stockard* onderzocht de erfelijkheid van de verworven eigenschappen, d. w. z. hij wilde door inwerking van buiten de kiemcellen erfelijk veranderen. Dit blijkt al uit de titels van zijn publicaties. Om het zuivere ouderlijke alcoholisme te leeren kennen, zouden wij vooral gewild hebben, dat er zeer veel proeven zouden genomen zijn met behandelde dieren (beide ouders, alleen de vader, alleen de moeder), om kennis te krijgen van den toestand van de jongen. Ook zouden wij gewild hebben, dat de alcoholisatie in op elkaar volgende geslachten zou zijn

voortgezet, en dat men van een zelfde behandeld ouderpaar de worpen zou bestudeerd hebben, nadat de ouders een half jaar, een jaar en langer gealcoholiseerd waren. En dan steeds met inachtneming van de eischen van contrôlemateriaal.

Stockard diende het eerst alcohol toe, door zijn proefdieren alcohol te laten inademen. Van aldus gealcoholiseerde dieren vindt *Stockard* bij de jongen verschillende afwijkingen, groote prenatale sterfte, groote kindersterfte, klein lichaamsgewicht bij de geboorte en tot de dieren volwassen zijn en misvormingen.

In den loop van volgende generaties, als de alcoholisatie niet wordt voortgezet en als met niet-gealcoholiseerde dieren gepaard wordt, krijgt *Stockard* in de vijfde generatie jongen, die een gemiddeld lichaamsgewicht hebben, dat iets kleiner is dan van contrôlejongen, de grootte van de worpen is iets kleiner, het overlevingspercentage is iets grooter. *Stockard* duidt dit resultaat als selectie. Terwijl *Pearl* aanneemt, dat zwakke kiemcellen niet tot bevruchting komen, en dat op de bevruchte kiem de nadeelige werking van de alcoholisatie niet verder tot uiting komt, neemt *Stockard* aan, dat die nadeelige inwerking zich ook uit in de hooge prenatale sterfte en de andere genoemde nadeelen. De jongen, die volwassen worden, zijn door de alcoholinwerking op de ouders niet geschaad, volgens *Stockard*. Ook deze conclusie is m. i. niet gewettigd. Het resultaat is onzeker en laat zich het best als regeneratie (falsche Erblichkeit, *Johannsen*) opvatten. Een schaduwzijde van de publicaties van *Stockard* is, dat hij in den loop van de experimenten van standpunt veranderd is en dat er daardoor tegenstrijdigheden zijn tusschen de vroegere en latere publicaties.

Eenvoudige proefverhoudingen zijn er in de experimenten van *Hanson* en *Heys*. Zij alcoholiseerden witte ratten volgens de inhalatie-methode, daarna de nieuwe generatie en zoo voortgaande gedurende tien generaties. Ook deze onderzoekers wilden in hun proeven de erfelijkheid van verworven eigenschappen nagaan. Na tien generaties van alcoholiseering staakten ze deze, lieten twee generaties de alcoholiseering na en onderzochten nu de jongen van de dertiende generatie. Zij berichten, dat deze jongen geen verschillen vertoonen ten opzichte van streng doorgevoerd contrôle-materiaal. Het eenige, doch zeer geringe verschil was, dat de jongen van de dertiende generatie, die dus tien generaties gealcoholiseerde ratten in hun ascendentie hadden, iets gevoeliger waren ten opzichte van den invloed van de alcoholinhalatie dan contrôlemateriaal. Het verschil was gering, de onderzoekers hadden het omgekeerde verwacht.

Ook op deze proeven is van het gezichtspunt van het alcoholvraagstuk uit een bedenking te maken. *Hanson* en *Heys* gingen uit van 6 wijfjes. Vijf vielen er bij de voorloopige proeven om verschillende redenen af. Drie behandelde wijfjes bleken steriel, van een vier-

de bleken de kiemcellen zoo beschadigd, dat de eenige worp, die het deed, in eenige dagen stierf. Van het vijfde behandelde wijfje bleek de kiembeschadiging kleiner te zijn, maar het bracht van 8 worpen er slechts een tot een voltooide dracht (partus a terme). Het zesde wijfje tenslotte deed twee normale worpen; een derde worp bestond uit een jong, dat op den derden dag stierf. Een 4de worp bestond uit zes normale jongen. Hiermee bewees dit zesde behandelde wijfje, een nog iets beter fokdier te zijn, dan de gemiddelde contrôledieren en dit wijfje bracht alle jongen voort, die de alcohollijn samenstelden.

Dit is het bezwaar tegen de proef van *Hanson* en *Heys*. De heele proef is gebaseerd op uitgangsmateriaal, één wijfje, dat bijzonder goed de alcoholisatie verdroeg, klaarblijkelijk dus „alcoholfest” in den zin van *Ehrlich* was. Wij komen daarop nog terug.

Er zijn enkele resultaten van alcoholproeven, die er op wijzen, dat er eenige kiemcellen of bevruchte kiemen kunnen zijn, die bijzonder resistent zijn tegen alcohol. Zoo in de proef met de vlinder *Selenia* van *Harrison*. Ook *Bluhm* trof in haar proeven met sterke alcoholisatie van witte muizen naast groote sterfte, enkele jongen aan, die zich goed ontwikkelden.

Uitgebreide proeven zijn door *MacDowell* met de inhalatiemethode bij witte ratten gedaan. Hij voerde den eisch van vergelijkingsmateriaal zeer ver door en gebruikte daarvoor steeds volle broers en zusters. *MacDowell* vindt o. a., dat het aantal worpen per jaar bij gealcoholiseerde dieren klein is, vooral zeer klein bij de dieren, die sterk gealcoholiseerd zijn. De eerste worp komt er ook later.

We willen nog iets uitvoeriger stilstaan bij de proeven van *Bilski*, een leerling van *R. Hertwig*. *Bilski* wilde vooral de zuivere blastophthore werking van alcohol bestudeeren. Daarvoor bracht hij geslachtsrijpe kikkers in een oplossing van 0.5 - 2 % alcohol en liet deze dieren eenige dagen in deze vloeistof leven.

Bilski vond in zijn proeven, dat lichte alcoholisatie het aantal bevruchtingen doet stijgen en dat ook het aantal dieren, dat zich ontwikkelt, groot is. Bij sterkere alcoholisatie is er een groote sterfte. De resultaten van de verschillende proeven zijn uiteenlopend. *Bilski* deed vooral proeven met gealcoholiseerde mannetjes.

Bilski verklaart deze resultaten door de opwekkende werking van lichte en de verlamrende van sterke alcoholisatie. De werking van alcohol is niet blastophthoor, het kiemplasma wordt niet geschaad, doch het mechanisme van de bevruchting wordt beïnvloed: bij lichte alcoholisatie is er verlevendiging van de kiemcellen, daardoor zijn er meer bevruchtingen en bij sterke alcoholisatie is er verminderde bewegelijkheid en zijn er minder bevruchtingen.

Daar de resultaten van de proeven zeer verschillend zijn — er is ook een verhoogde sterfte en er zijn storende bijomstandigheden,

b.v. soms een groot aantal larven in een kleine ruimte — is de conclusie van *Bilski* niet zeker.

Bilski verklaart uit zijn hypothese ook de nadeelen van het ouderlijk alcoholisme onder de menschen. Door de verlevendiging van de geslachtscellen zijn er meer bevruchtingen, komen zwakke kiemcellen, die anders niet aan de bevruchting deelnemen, ook tot ontwikkeling en leveren minderwaardige individuen.

In een tweede publicatie vermeldt *Bilski* nog andere proeven. Hij onderzocht de tolerantie van alcohol bij kikkerlarven van gealcoholiseerde ouders en vond deze kleiner. Ook het regeneratievermogen is kleiner. Uit dit resultaat leidt *Bilski* af, dat er wel een blastophthore werking is; hij neemt aan, dat de biocolloiden geschaad worden. Deze verminderde tolerantie is in de proeven van *Bilski* onafhankelijk van den graad van alcoholisatie van de ouders.

Door de bevindingen van deze latere proeven van *Bilski* zou zijn hypothese over het ouderlijke alcoholisme moeten worden uitgebreid. Men zou moeten aannemen, dat alcoholisatie het mechanisme van de bevruchting beïnvloedt door verlevendiging van de kiemcellen bij lichte en verlamming bij sterke alcoholisatie en dat er bovendien een kiemcellenbeschadiging is, onafhankelijk van den graad van alcoholisatie, blijkende uit de verminderde tolerantie en het verminderde regeneratievermogen. Op het ouderlijk alcoholisme bij den mensch overgebracht, beteekent dit, dat door de verlevendiging van de geslachtscellen bij lichte alcoholisatie zwakke kiemen tot bevruchting komen, die een minderwaardige nakomelingschap geven; door sterke alcoholisatie, waarbij verlamming van kiemcellen plaats vindt, zal, moet men dan aannemen, een omgekeerde werking plaats vinden en zullen dan de zwakke kiemcellen niet tot bevruchting komen. Alle kiemcellen worden bovendien in hun biocolloïdale samenstelling geschaad als uiting van blastophthore werking, blijkende uit een verminderde tolerantie.

De hypothese van *Bilski* is m. i. slechts zwak gefundeerd. De resultaten van de verschillende proeven verschillen zeer; de kikker is geen gemakkelijk proefdier.

Wij kunnen niet op verschillende andere belangrijke proeven van *H. Nice, Danforth, Rost und Wolf* e. a. ingaan. Als men een samenvatting maakt van de resultaten van alle alcoholproeven, blijkt, hoezeer ze vaak uiteenloopen. Daarom moeten eenvoudige proeven onder zoo gunstig mogelijke omstandigheden langen tijd en op groote schaal worden verricht en zij moeten bij dezelfde diersoorten voor verschillend materiaal worden herhaald.

Uit de studie van de vele publicaties van het experimenteel onderzoek van het ouderlijk alcoholisme stellen wij vast, dat er een kiembeschadigende werking van alcohol is. Het resultaat is een schade aan kiemcellen en aan de zich ontwikkelde kiem, die zich in

de nakomelingschap (bij de geboorte en daarna) doet gelden. Dit is de algemeene werking, waarschijnlijk een phaenotypisch verschijnsel (falsche Erblichkeit). Als bizonder resultaat vindt men, dat naast groote sterfte het overleven van enkele tegen alcoholwerking zeer resistente kiemen voorkomt, die blijken krachtige individuen te worden.

Wij noemen de kiembeschadiging door alcohol een waarschijnlijk phaenotypisch verschijnsel, omdat niet gebleken is, dat de kiem-massa blijvend geschaad is. De erfactoren, de „Gene” (het genotype) zijn niet veranderd.

Uit de studie van het dierexperiment blijkt, dat de schade aan de kinderen door het ouderlijke alcoholisme zich niet zoo dadelijk en zonder meer laat vaststellen; er zijn moeilijkheden voor de duiding. Bij de studie van de waarnemingen bij den mensch blijken deze moeilijkheden ook. Als wij de waarde van het dierexperiment vergelijken met die van de waarnemingen bij den mensch, dan kunnen wij de waarde van het dierexperiment niet hooger stellen dan die van de waarnemingen bij den mensch. Beide methoden van onderzoek hebben haar grenzen; we moeten ze beide gebruiken.

Smith uit Kopenhagen, die in samenwerking met *Johannsen* een referaat over erfelijkheid en alcohol gepubliceerd heeft, komt tot de conclusie, dat erfelijke schade bij de nakomelingschap niet bewezen is en dat er ook ten opzichte van schade gedurende enkele generaties geen afdoende resultaten zijn.

Bij het eerste deel van deze conclusie kunnen wij ons aansluiten: erfelijkheid van verworven eigenschappen leert de ervaring van het alcoholgebruik bij den mensch en het alcohol-experiment bij het dier niet. Wat de toekomst hierover brengen zal, moeten wij afwachten.

Wat de niet-erfelijke veranderingen betreft, men kan aan deze twijfelen, in zooverre het wel nooit volstrekt uit te sluiten is, dat zij voortvloeien uit de erfelijke eigenschappen van de betrokken families of van het proefmateriaal. Uit de literatuurstudie blijkt, meen ik, dat dit standpunt niet moet worden ingenomen en dit oordeel mag niet het laatste woord zijn over de werking van alcohol als kiemvergift.

Het geheele feitenmateriaal over de beteekenis van het alcoholgebruik van de ouders voor de kinderen, zoowel pathologisch-anatomisch onderzoek van de geslachtsklieren, waarnemingen bij de menschen, als het dier-experiment leiden tot deze conclusie: er is erfelijkheid en er is kiembeschadiging. De kiembeschadigende werking van alcohol strekt zich niet uit tot alle kiemcellen; er komen enkele resistente kiemcellen voor. Het zou onjuist zijn, om dit feit van de resistentie van enkele kiemcellen, te generaliseeren tot een selectieve werking van alcohol. De meeste feiten spreken van de kiembeschadigende werking van alcohol. Verdere onderzoekingen over het ouderlijke alcoholisme blijven noodig.

Van de andere kiemvergiften, lood, kwik e. a. vindt men de mededeelingen in de literatuur verspreid. In de handboeken van de toxicologie vindt men er niet veel over. Een tweede groep publicaties zijn uit het gebied van de experimenteele cytologie. Bij het bespreken van deze onderzoeken zal ik mij zeer beperken.

Over lood zijn oude Fransche waarnemingen bekend, van *Tanquerel des Planches*, *Paul*, *Legrand* en *Winter*. Abortus, doodgeborenen en niet-levensvatbare vruchten zijn het meest voorkomend gevolg van loodvergiftiging van de ouders. Alcoholisme van de ouders komt vaak tezamen met loodvergiftiging voor.

Experimenteel onderzoek is o. a. gedaan door *Féré*. *Féré* heeft in den loop van vele jaren van een groote reeks scheikundige stoffen de werking op bebroede kippeneieren onderzocht. Hij vond dan vooral vertraging in de ontwikkeling, een kleiner aantal eieren, dat uitkwam en monstra. Dit resultaat kreeg hij bijv. ook, als hij in de eieren loodnitraat inspoot.

Cole en *Bachhuber* gaven konijnen en kippen loodacetaat. Zij vinden een verminderde vitaliteit en kleiner gemiddeld lichaamsgewicht bij de nakomelingschap. In de proeven met kippen is het resultaat minder duidelijk, omdat daar ook in het contrôlemateriaal zooveel onbevuchte eieren zijn. In deze proeven werd alleen het mannelijk dier vergiftigd. *Weller* experimenteerde met marmotten. Ook hier wordt een kleiner lichaamsgewicht en een groote kindersterfte gevonden; bovendien zijn er enkele misvormingen.

Van kwik als kiemvergif is weinig bekend (*Kussmaul*, *Féré*). Evenzoo van arsenicum (*Günther*). Over phosphorus vond ik niets (*Yamane e Kato*).

Er zijn experimenten met het aan lood verwante thallium gedaan, omdat thallium een tijdlang om zijn antihydrotische werking tegen het nachtzweeten van longlijders gegeven is. *Buschke* en *Peiser* en *Hecke* experimenteerden met ratten en konijnen. Belangrijk is het nauwkeurige anatomische onderzoek, dat bij deze dieren van de geslachtsklieren verricht werd. De auteurs vinden atrophie van de testikels en sterke veranderingen van de spermatozoïden in de verschillende voorstadiën; tijdens het leven is er verminderde geslachtsdrift. Er is ook hier een groote verscheidenheid van de individueele gevoeligheid.

Over jodium als kiemvergif zijn er experimenten van *Féré* en van *Adler* (1914). *Adler* gaf aan marmotten en konijnen jodeiwitverbindingen. Er treedt dan steriliteit op. Bij een onderzoek van 60 testikels vindt *Adler* atropie en de spermatozoïden vormende cellen zijn ten gronde gegaan.

Meerdere mededeelingen zijn er over nicotine. Bij tabaksarbeiders is een hooge frekwentie van abortus waargenomen. Verder zijn er dierproeven. *Féré* vindt bij injectie van nicotine in kippeneieren

een kleiner aantal embryonen, die zich normaal ontwikkelen dan bij contrôlemateriaal. Opmerkelijk daarbij is, dat de gemiddelde ontwikkeling van deze embronen verder is dan in de contrôlegroep. *Féré* brengt het verschijnsel in verband met de exciteerende werking van sommige vergiften in kleine dosis en de verlamrende in groote. Sommige individuen zouden minder gevoelig zijn en daar zou dan alleen de exciteerende werking zich voordoen.

O. en Hertwig deden proeven met de geslachtscellen van zee-eegels. Zij vonden veel misvormingen. *C. en P. Hertwig* bestudeerden de beïnvloeding van spermatozoïden van den kikker door een verblijf in een nicotineoplossing; zij kregen een slecht bevruchtingsresultaat.

Hofstätter deed proeven bij honden, konijnen en ratten met insputingen van nicotine. De geslachtsklieren, zoowel ovaria als testes zijn atrophisch en gedegeneerd, zooals bij Röntgenbestraling gevonden wordt. *Nice* vond veel geringere afwijkingen dan *Hofstätter*, wat wel vooral aan de zeer verschillende doseering van de nicotinegiften toe te schrijven is.

Een ander kiemvergif, dat bespreking verdient, is coffeïne, omdat het evenals alcohol en nicotine, in een van onze artikelen van dagelijksch gebruik voorkomt. *Féré* deed er reeds proeven mee; evenzoo *Nice*. Belangrijk vooral zijn de recente onderzoekingen van *Stieve* bij konijnen. Bij onderhuidsche injectie van geleidelijk stijgende doses gewennen de dieren aan het vergif. Bij verdere stijging vermageren de dieren en gaan ten slotte ten gronde. In de geslachtsklieren worden dan geen rijpe geslachtscellen meer gevonden. Zich ontwikkelende eicellen ontbreken en de ontwikkelingsstadiën van de zaadcellen zijn gedegeneerd. De dieren zijn steriel.

Vindt men microscopisch geen veranderingen aan de geslachtscellen, dan kan men, zegt *Stieve*, in overeenstemming met *O. Hertwig*, niet zeggen, dat de dieren in staat zijn tot bevruchting. Daarover beslist alleen het experiment. *Stieve* heeft er verschillende verricht. Als hij korten tijd aan mannelijke konijnen groote hoeveelheden coffeïne geeft, doch zoo, dat de dieren uiterlijk volkomen gezond blijven, vindt hij onder de jongen een zeer hooge mortaliteit, 47 %. Van de meeste worpen sterven alle jongen; van de enkele worpen met overlevende jongen, overleven alle jongen. Dit is een merkwaardig resultaat. Bij de geboorte waren alle jongen uiterlijk gezond; in den loop van enkele dagen valt de heele zuigelingensterfte; ook dit is merkwaardig. Er was geen prenatale sterfte. De overlevende jongen vertoonen geen afwijkingen.

Een belangrijke proef is ook de volgende. Mannelijke dieren krijgen coffeïne in stijgende doses. Vier worpen leveren 19 jongen, waarvan er 17 in de eerste week sterven. Deze zelfde mannetjes krijgen een half jaar lang coffeïne. Na een half jaar sterven van 8 worpen met 42 jongen er slechts vijf in de eerste week. De overlevende jongen

zijn gezond, groeien goed op en leveren ook later een goed nageslacht. Daarna heeft *Stieve* aan deze mannelijke proefdieren hooge doses coffeïne gegeven, toen was er groote zuigelingensterfte en ten slotte volgde steriliteit. Voor kleinere doses zou er volgens deze proef dus gewenning zijn en geen blastophthore werking.

Behandelde vrouwtjes blijken gevoeliger dan behandelde mannetjes, (de ovaria gevoeliger dan de testikels). *Stieve* verkreeg een klein aantal worpen, 3, waarvan geen enkele van de jongen in de eerste week stierf. Behandelde wijfjes geven dus of geen bevruchting, of normale worpen. De rijpende eicellen worden ernstig geschaad, niet de jongere stadiën: er is geen nawerking.

Stieve gaf ook coffeïne aan bevruchte wijfjes, dus van paren, die te voren geen coffeïne gehad hadden. Hij vindt dan een groote zuigelingensterfte en waarschijnlijk ook een verhoogde prenatale sterfte. Ook werden geaborteerde jongen door de moeder opgegeten. De overlevende jongen ontwikkelen zich meestal goed; enkele jongen bleven klein, twee stierven er; de nakomelingschap is goed.

De resultaten van de proeven van *Stieve* moeten m.i. vooral gezien worden in het licht van de groote giften, die gedurende korten tijd in de gevoelige periode van de dieren worden gegeven.

Stieve meent, dat het volksgeloof, dat het drinken van sterke'koffie een pas begonnen zwangerschap kan beëindigen, door de resultaten van de experimenten bij drachtige konijnen gesteund kan worden. Ook meent hij, dat ter verklaring van de vaak voorkomende steriliteit in de huwelijken van de tegenwoordige cultuurmensen, aan overmatig koffiegebruik, aandacht geschonken moet worden.

Als kiemvergiften worden ook wel morphine en opium genoemd, ofschoon klinische ervaringen daarover bijna niet medegedeeld zijn (*Müller*). Experimenten zijn er van de *Hertwig's*.

Interessante resultaten zijn er bij de dierproeven met chloralhydraat. *O. Hertwig* bracht spermatozoïden van den kikker in een 0.3 % oplossing van hydras chlorali, resp. gedurende $\frac{1}{2}$ en 2 uren. Daarna werden zij samengebracht met normale eieren. Bij de eerste proef werden alle eieren bevrucht, bij de tweede de helft. Er ontwikkelden zich bij beide proeven uitsluitend pathologische larven. Contrôlemateriaal ontwikkelde zich zonder uitzondering normaal. Onder de pathologische larven zijn er met spina bifida, vele zijn te klein, andere sterven. *G. en P. Hertwig* behandelden spermatozoïden van *Rana fusca* met een $\frac{1}{2}$ % oplossing van chloralhydraat en voerden daarna de bevruchting uit met eieren van *Rana esculenta*. Enkele kruisingsproducten kwamen tot verdere ontwikkeling, terwijl onder normale verhoudingen deze kruising niet tot stand komt. Het is het bewijs van de gedeeltelijke uitschakeling van het spermachromatine; we hebben hier met een parthenogenetische ontwikkeling te doen. Deze proeven zijn een mooi voorbeeld van blastophthorische be-

invloeding. Men moet echter ook op individueele predispositie bedacht zijn.

Plaatsruimte verbiedt, om nog in te gaan op de werking van eenige andere stoffen, waarover mededeelingen in de literatuur zijn. Ik noem methyl-alcohol, glycerine, chloroform, aether; chinine, strychnine, phenylurethaan, creatine e. a.; methyleenblauw, basen en zuren.

Ons overzicht over de kiemvergiftiging samenvattend kunnen we zeggen, dat een belangrijke kiemvergiftigende werking plaats heeft door lood, thallium, jodium, nicotine, chloralhydraat, methyleenblauw e. a. De kiembeschadigende werking door alcohol wordt door de meeste auteurs aangenomen, door eenige betwijfeld en door enkele ontkend.

De blastophthore werking op de rijpe geslachtscellen is vooral komen vast te staan door de proeven van *O. Hertwig*. Ten opzichte van de blastophthore werking op de geslachtsklieren wijzen verschillende proeven er op, dat in de eerste plaats de rijpende kiemcellen geschaad worden. Het voortgezet onderzoek van de schade door bestraling zal ons waarschijnlijk nog nadere bijzonderheden leeren.

Een enkel woord om te besluiten over de individueele variabiliteit en de mogelijkheid van selectie. *O. Hertwig* vindt een verschillende resistentie van de spermatozoïden van zijn proefdieren tegen de inwerking van chemische stoffen en voert deze terug op een in verschillende mate doorlaatbaar hulsel van de spermatozoïden. Als *Ehrlich* spreekt van „arsenfeste” trypanosoma-stammen en deze resistentie als een verworven immuniteit beschouwt, stelt *O. Hertwig* hier de mogelijkheid tegenover, dat men eenvoudig met individueele variabiliteit, dus met een individueel verschillende resistentie te doen heeft. *G. en P. Hertwig* nemen ten opzichte van de werking van methyleenblauw selectiewerking aan.

Féré meent, dat sommige stoffen in kleine doses een gunstige werking kunnen hebben, terwijl groote doses van eenzelfde stof een schadelijke werking hebben. Voor enkele zeer resistente kiemcellen zou dan alleen de exciteerende werking gelden (b.v. bij nicotinevergiftiging).

Stieve vermeldt met het oog op de resultaten van zijn experimenten met coffeïne een „alles of niets” regel.

Het schijnt ons niet juist, om bij deze verschijnselen, die wij ook bij de bespreking van de alcoholwerking ontmoet hebben (*Pearson, Pearl*) van selectiewerking te spreken. Selectie is nergens feitelijk vastgesteld.

Johannsen (1926, p. 670)) zegt over het erfelijk gefixeerd zijn door aanpassing, welke uitdrukking in iets ander verband gebruikt wordt dan bij het selectievraagstuk, dat de conclusie in vele gevallen van aanpassing aan het milieu, dikwijls onvoldoende gemotiveerd is,

ja soms slechts een onbewezen meening is. *Johannsen* citeert dan *Went*, die van bepaalde waterplanten, die in watervallen leven, aantoonde, dat de solide wijze van bevestiging daar niet geleidelijk kan zijn ontstaan.

De opmerkingen van *W. Bateson* in de inleiding van zijn beroemde boek „Materials for the Study of Variation” (1894, p. 10-13) zijn ook zeer belangrijk. „Het is van het grootste belang, dat het goede gebruik en de juiste draagwijdte (van het begrip selectie) begrepen wordt,” zegt *Bateson*. En ook: „Hier is een groote terughoudendheid noodig.” „Daar tegenwoordig de conclusies op dit gebied zonder meer een plaats gaan innemen onder de traditioneele opvattingen van de wetenschap, is het goed om er aan te herinneren, dat de feitelijkheid van deze opvattingen ver af is van het karakter van een bewijs. Wij kunnen slechts een algemeene kennis van aanpassing krijgen en deze reikt niet verder dan wat wij al wisten, n.l. dat alle organismen min of meer aangepast zijn aan hun omstandigheden.”

Pearl heeft zich zeer onlangs over dit punt uitgelaten. Hij schrijft (1930, p. 181): „Geen bewijs van de uitwerking van natuurlijke selectie, die op deze wijze een ras verandert, kan werkelijk volledig genoemd worden, zoo lang niet aangetoond is, dat er tusschen de overlevende en de verdwenen individuen zoowel erfelijke als niet-erfelijke verschillen zijn.”

Als we deze gezichtspunten laten gelden, moeten we, meen ik, ten opzichte van de werking van alcohol en de andere kiemvergiften niet van selectie spreken. Er is zeker meer reden, om van ontarding te spreken.

In de proeven met kippen van *Pearl*, waarvan de resultaten betwistbaar zijn (p. 108), wordt bij kruisingen, waar zoowel het mannelijke als het vrouwelijke dier gealcoholiseerd zijn, gevonden, dat er een klein aantal kuikens wordt geboren en dat deze in goede conditie zijn. Men zou hier van selectie mogen spreken, als gebleken was, dat ook deze kuikens als volwassen dieren een groote resistentie tegen alcohol bezaten en dat hun nakomelingschap weinig of niet door alcoholisatie beïnvloed werd. Ook *Harrison*, *Danforth*, *Hertwig*, *Féré*, *Blum*, *Van Herwerden* troffen in hun proeven wel kiemcellen aan, die ten opzichte van de inwerking van verschillende chemische stoffen, die door hen gebruikt werden, een groote resistentie bezaten.

Het is ook daarom noodig, om aan het resultaat van deze proeven geen verrekende conclusies te verbinden, omdat de uitkomsten van de proeven zoo wisselend zijn. Vooral bij proeven met kippen worden zeer uiteenlopende resultaten verkregen; ook bij niet behandeld materiaal verschillen de aantallen bevruchte eieren, in de schaal gestorven en uitgekomen kuikens vaak zeer.

De proef, die het meest zeker het bestaan van resistente rassen heeft aangetoond, is m.i. die van *Hanson* en *Heys*. *Hanson* ging uit

van 6 vrouwelijke witte ratten (albino rats). Van deze gealcoholiseerde vrouwtjes waren er 5 steriel of leverden geen levensvatbare nakomelingschap (p. 109), het zesde vrouwtje bleek een iets betere broedster te zijn dan contrôlemateriaal en leverde de geheele alcohollijn. In 10 generaties stelden *Hanson* en *Heys* dit geslacht aan alcohol dampen bloot; na 10 generaties waren de veranderingen ten opzichte van contrôlemateriaal nul of minimaal. Het is mogelijk dat wij hier met een zeer resistent ras te doen hebben. Ook uit dit experiment kunnen wij niet tot een selectieve werking van alcohol besluiten. Men mag alleen van selectie spreken, als er een resultaat van selectiewerking is; wanneer men dus kan aantonen, dat uit een gemengde populatie door invloeden van buiten bepaalde erfelijke variaties zijn uitgevallen. Door selectie houdt men altijd minder erfelijke variaties over dan waarvan men uitging. In de proeven met alcohol en andere chemische stoffen is een selectiewerking in dezen zin nog niet aangetoond.

Merkwaardig is, dat het selectieargument op andere wijze door *Bilski* wordt gebruikt. Alcoholisatie van de ouders geeft verlevendiging van de kiemcellen, daardoor bevruchting van ook zwakke kiemen met als resultaat een nageslacht met uitingen van minderwaardigheid. *Bilski* verklaart de geschade nakomelingschap bij ouderlijk alcoholisme dus door „contra-selectie”.

Laten we ons dus aan de feiten houden. Er zijn eenige resistente kiemcellen, meenen we, die dus ten opzichte van de giftwerking resistent zijn en die waarschijnlijk niet geschaad worden, doch er zijn er vele, die eenige schade lijden, welke beschadiging tot het voorkomen van abortus, doodgeborenen en in hun verder leven minderwaardige pasgeborenen voert. Dat deze groep door selectiewerking zou verdwijnen, daarvan is niets aangetoond. Veel beter is het daarom, om van individuele variabiliteit, van een verschillende resistentie te spreken. Hierbij loopen wij op niets vooruit.

Nog enkele punten blijven te noemen over. Verschillende onderzoekers deelen mede, dat er vlug verbetering optreedt ten opzichte van latere geboorten, als met het gebruik van vergif wordt opgehouden. Dit vermeldt *Weller* zelfs van het gebruik van lood.

Over de schade aan de nakomelingen in het latere leven door de verschillende kiemvergiften is weinig bekend en ze laat zich ook moeilijk vaststellen. *Weller* vermeldt, dat in zijn experimenten met lood bij marmotten de jongen, die blijven leven, duurzaam minderwaardig zijn. Hetzelfde vindt *Fleig* voor nicotine. De marmotten in de proeven van *Stockard* hadden op een leeftijd van 3 maanden, waarop ze volwassen zijn, een kleiner gemiddeld lichaamsgewicht dan contrôlemateriaal.

De kennis van al de andere kiemvergiften werpt weinig meer licht op de kennis van het ouderlijke alcoholisme. Lood is een zwaar kiemvergif, blijkend vooral uit abortus en doodgeborenen.

De veranderingen, die tot dusver zijn waargenomen bij levensvatbare en voor de voortplanting geschikte nakomelingen van door kiemvergiften geschade ouders zijn alle slechts phaenotypisch. Veranderingen van het genotype, dus van de erfactoren, zijn niet vastgesteld (voor bestraling zie *H. J. Müller* 1928, *Hanson* 1930; voor hittewerking *R. Goldschmidt* 1929).

Onze kennis van de werking der kiemvergiften is nog onvolledig. Ook die van alcohol is door de uiteenlopende resultaten van verschillende onderzoekers nog onzeker in haar draagwijdte.

Verdere onderzoekingen blijven noodig en vormen een aantrekkelijke taak voor den wetenschappelijken onderzoeker. De methode vooral is door de vermeerdering van onze kennis van de erfelijkheid belangrijk verbeterd.

Het eugenetische program, voorzoover het betrekking heeft op de verbetering van de erfelijke samenstelling van de bevolking door het tegengaan van slechte geboorten, b.v. in families met erfelijke belasting van zwakzinnigheid en krankzinnigheid, kan slechts verwezenlijkt worden door een ernstig ingrijpen in de levensverhoudingen van de individuen.

Dit is ten opzichte van de kiemvergiften niet het geval. Hier kan zonder de diepste levensverhoudingen te treffen, het doel bereikt worden. Naarmate onze kennis van de kiemvergiften, in de eerste plaats alcohol, toeneemt en de schadelijke werking komt vast te staan, kan ze bijdragen tot de prophylaxis van ziekten, het hoogste doel van de geneeskunde.

ENKELE OPGAVEN UIT DE LITERATUUR.

1921. *F. Bilski*. Ueber Blastophthorie durch Alkohol. Mit Versuchen am Frosch. Arch. f. Entw. mech. Bd. 47, S. 627.
1926. *idem*. Weitere Untersuchungen über den Einfluss der Alkoholisierung der Eltern auf die Nachkommenschaft beim Frosch. Arch. f. Entw. mech. 108 Bd. S. 680.
1930. *A. Bluhm*. Z. Problem „Alkohol und Nachkommenschaft. J. F. Lehmann. München.
1929. *Boss*. Z. Frage der erbbiol. Bedeutung des Alkohols. Mon. f. Psychiatr. u. Neur. 72, 264
1915. *W. Eliassow*. Erbliche Belastung und Entwicklung von Hilfsschulkindern in Königsberg. Arch. f. Psych. u. Nervenkr. Bd. 56, S. 123.
1911. *A. Forel*. Alkohol und Keimzellen (Blastophthorische Entartung). München. med. Woch. II 2596 (ook: Votr. Kongr. geg. d. Alk. Haag).
1928. *K. Gerum*. Beitrag zur Frage der Erbbiologie der epileptoiden Erkrankungen und der epileptoiden Psychopathie Zeitschr. f. d. ges. N. u. Ps. S. 319.
1927. *F. B. Hanson and F. Heys*. Do Albino Rats having Ten Generations of Alcoholic Ancestry inherit Resistance to Alcohol Fumes? Amer. Nat. Vol. 61. p. 43.
1925. *D. Herderschee*. De oorzaken der zwakzinnigheid. T. v. buitengew. onderw. 6, 141
1913. *G. u. P. Hertwig*. Beeinflussung der männlichen Keimzellen durch chemische Stoffe. Arch. f. mikr. Anat. 2. Abt 83 Bd., S. 267.

1913. *O. Hertwig*. Keimschädigung durch chemische Eingriffe. Sitz. ber. phys. math. Cl. Kön. Preuss. Akad. d. Wissensch. Jhrg. 1913, I, S. 564.
1918. *Paula Hertwig*. Keimschädigung durch physikalische und chemische Eingriffe. Zeitschr. f. ind. Abst. u. Vererb. I. 19, S. 79.
1918. *M. A. van Herwerden*. Untersuchungen üb. die parthenogen. u. geschl. Fortpflanzung v. *Daphnia pulex*. Verh. K. Akad. Wetensch. 2e sect. D1 20, N. 3.
1919. *P. C. T. van der Hoeven*. Ziekteoorzaken in het leven voor de geboorte. Rede *Dies*, Leiden.
1923. *R. Hofstätter*. Experimentelle Studie über die Einwirkung des Nicotins auf die Keimdrüsen und auf die Fortpflanzung. *Virchow's Arch.*, Bd. 244, S. 183.
1927. *W. Küffner*. Epilepsie und Alkohol. *Z. f. d. ges. Neur. u. Psych.*, Bd. 111, S. 145.
1913. *H. Lundborg*. Mediz. biol. Familienuntersuchungen innerhalb eines 2232 Kopf. Bauerngeschl. in Schweden. *G. Fischer*, Jena.
1928. *J. Notkin*. A contribution to the Subject of Epilepsy, with Especial Reference to the Literature. *Journ. of nerv. and ment. dis.* Vol. 67, p. 321.
1929. *Panse*. Alkohol u. Nachkommenschaft. *Allg. Zeitschr. f. Psychiatr.* 92, 72.
1927. *Ostmann*. Beitr. z. Statistik der durch Alkohol hauptsächlich bedingten psychischen Erkrankungen. *Allg. Zeitschr. f. Psych.* 87. Bd. S. 243.
1917. *R. Pearl*. The effect of parental alcoholism and certain other drug intoxications upon the progeny. *The Journ. of exper. Zool.* Vol. 22, p. 24.
1930. *idem*. Requirements of a proof that natural selection has altered a race. *Scientia*, mars 1930, p. 175.
1910. *K. Pearson and E. M. Elderton*. A first study of the influence of parental alcoholism, etc. *Eugenics Laboratory Memoirs* X, 2 nd. ed.
- 1927c. *K. Polisch*. Die Nachkommenschaft Delirium-tremens Kranker. Ein Beitrag zur Frage: Alkohol und Keimschädigung.) *Monatschr. f. Psych. u. Neur.* Bd. 64, S. 108 u. 373.
1926. *Schweighöfer*. Die Familie 135. Eine sozial-psychiatrische Untersuchung. *Zeitschr. f. d. ges. Neur. und Psych.* Bd. 104, S. 623.
1926. *H. Stieve*. Unfruchtbarkeit als Folge unnatürlicher Lebensweise. *Grenzfr. Nerv. u. Seel. I. München.* J. F. Bergmann,
1928. *idem*. Der Einfluss des Coffeins auf die Fortpflanzung des Russenkaninchens. *Z. f. mikr. anat. Forschung.* 15, 599.
1930. *idem*. Umweltbedingte, nicht durch Röntgenstrahlen veranlasste Keimdrüsen-schädigungen. *Strahlentherapie*, 37, 491.
1912. *Ch. R. Stockard*. An experimental study of racial degeneration in mammals treated with alcohol. *The archives of internal medicine.* Vol. X, p. 369.
1913. *idem*. The effect on the offspring of intoxicating the male parent and the transmission of the defects to subsequent generations. *Amer. Nat.* 47, 641.
1913. *Ch. R. Stockard and Dorothy M. Craig*. An experimental study of the influence of alcohol on the germcells and the developing embryos om mammals. *Arch. f. Entw. mech.* Bd. 35, p. 569.
1916. *Ch. R. Stockard and Papanicolaou*. A further analysis of the hereditary transmission of degeneracy and deformities by the descendants of alcoholized mammals. *Amer. Nat.* 50, p. 65.
1922. *Ch. R. Stockard*. Alcohol as a selective agent in the improvement of racial stock. *The Brit. med. Journ.* N. 3215, p. 255.
1924. *idem*. Alcohol a factor in eliminating racial degeneracy. *Amer. Journal of the med. science.* Vol. 167, p. 469.
1917. *E. de Vries*. De lichamelijke constitutie van den mensch. In de Toekomst der Maatsch. W. B. Amsterdam.
1915. *C. V. Weller*. The blastophthoric effect of chronic lead poisoning. *The Journal of med. res.* Vol. 33, p. 271. (Also: *Proc. Soc. exper. Biol. med.* 12, 157, 1914.)