

## Contributo allo Studio delle Basi Genetiche dell'Ulcera Duodenale

L. Remelli, A. Serra, V. Gualandri

### Introduzione

Uno dei fattori che, secondo l'opinione più comune, è considerato di una certa importanza nell'etiopatogenesi di qualsiasi forma di ulcera del tratto gastro-duodenale è quello vagamente detto « genetico », in quanto si ritiene far parte del codice d'informazione biologica localizzato nel nucleo cellulare. Nel presente lavoro si è cercato di approfondire la conoscenza di questo fattore specificamente per l'ulcera duodenale, tentando di rispondere a queste due domande: 1. Nell'insorgenza dell'ulcera duodenale agisce sicuramente una componente genetica? 2. Se veramente questa componente esiste, quali ne sono le caratteristiche?

È necessaria una premessa. Quando un dato carattere, come quello che si prende ora in esame, è diffuso in una popolazione con frequenze superiori al 1%, la difficoltà di raggiungere delle conclusioni soddisfacenti è piuttosto notevole; anzi tale che per qualche genetista sarebbe « quasi senza significato ogni tentativo di definire la base genetica delle malattie più comuni » (Edwards, 1963, p. 627).

La difficoltà è sostanzialmente legata a due ordini di fatti. Il primo è che — come diventa sempre più evidente (Penrose, 1953; Edwards, 1960, 1963; Roberts, 1964) — parecchi caratteri patologici sembrano dipendere nella loro manifestazione non da un solo gene di alta specificità, ma da molti di debole specificità. Tali geni però — i cui effetti sono additivi — non costituirebbero propriamente la base genetica della malattia, ma piuttosto della variabilità individuale di suscettibilità o resistenza ad una data malattia. Variabilità individuale presumibilmente distribuita in modo continuo, mentre la malattia frequentemente insorge — secondo la legge del tutto o nulla — soltanto quando è raggiunta una determinata soglia, così che ciò che ne risulta prende l'aspetto di una variazione discontinua. Nello studio delle malattie comuni si sarebbe cioè non di rado in presenza di quelle caratteristiche, che dal Grueberg (1951) sono dette « quasi-continue ».

Si comprende allora come in questi casi, esistendo delle correlazioni familiari rispetto alle variabili genetiche della suscettibilità o resistenza ad una malattia, quanto più tali correlazioni sono alte e la malattia è comune, la concentrazione familiare può

divenire tanto elevata da simulare un tipo di eredità monogenica. Le due ipotesi, monofattoriale e polifattoriale, sarebbero perciò difficilmente discernibili anche sulla base di ampie osservazioni, soprattutto quando all'ipotesi monofattoriale si aggiungesse quella della variabilità di penetranza del carattere, ossia della frequenza con cui la malattia si manifesta in soggetti ad essa disposti.

Il secondo ordine di fatti, che accresce la difficoltà dello studio delle basi genetiche dei caratteri patologici comuni, è l'influsso marcato che la variabilità ambientale esercita sul genotipo causando una diminuzione nella corrispondenza tra questo e il fenotipo. Quando poi, come nell'uomo, l'ambiente varia notevolmente nel corso della vita, non sfugge la complessità del problema di distinguere — anche attraverso le più sottili analisi offerte dalla metodologia statistica — l'apporto del genotipo e dell'ambiente ad una data manifestazione patologica e alla sua distribuzione in una popolazione e nelle famiglie.

Nonostante queste difficoltà, ogni contributo osservazionale che mira a individuare elementi, i quali confortino l'opinione che una data malattia comune ha una propria base genetica, può avere almeno il significato di permettere una risposta alla prima delle domande sopra formulate e, talvolta, anche di offrire un mezzo per analizzare la diversità delle basi genetiche di entità nosologiche associate.

Non sono mancate nel passato pubblicazioni sugli aspetti ereditari dell'ulcera peptica in generale o gastrica e duodenale in particolare. Alcune riportano genealogie nelle quali la malattia si ripete in vari soggetti (Helweg-Larsen, 1947; Levrat, Larbre e Richard, 1954; Wright, Grant e Jennings, 1955); altre rilevano la concordanza in coppie gemellari monozigotiche e dizigotiche (Freeman, 1947; Doig, 1957; Pilot, Lenkoski, Spiro e Schafer, 1957; Von Verschuer, 1959); altre infine riferiscono i risultati di ricerche sulla differenza di incidenza dell'ulcera tra i parenti prossimi di un caso indice e in famiglie controllo (Willcox, 1940; Nicol, 1941; Sällström, 1945; Bauer, 1950), o nella popolazione generale (Levin e Kuchur, 1936; Doll e Buch, 1950; Doll e Kelloch, 1951).

I dati sulle famiglie isolate e sui gemelli che fino ad ora si possiedono non offrono possibilità di valide conclusioni, poichè assai frequentemente, quando si unissero per farne delle induzioni generali, si avrebbe a che fare con campioni viziati.

Riferendosi, per esemplificazione, alla casistica gemellare raccolta da Gedda (1951) — escludendo quella di Camerer e Schleicher (1935) — su 13 coppie gemellari monozigotiche 10 sono concordanti e le sole 3 dizigotiche riportate sono discordanti. La forte selezione intervenuta nella pubblicazione di questi casi è particolarmente evidente se si confronta con le osservazioni di Camerer e Schleicher — riportate nella stessa opera — e con quelle di Von Verschuer (1959): i primi in una serie di 1500 coppie gemellari non selezionate, su 7 monozigotiche in cui uno dei gemelli era affetto da ulcera e 7 dizigotiche ne trovarono una sola concordante in ciascun gruppo; il secondo, in una serie non selezionata su 72 coppie monozigotiche e 84 dizigotiche ne trovò rispettivamente 18 (25%) e 9 (10,7%) concordanti. D'altra parte quando una malattia è comune e la sua base genetica è verosimilmente multifattoriale, lo studio dei gemelli non darebbe, per lo più, che risultati di oscuro significato (Edwards,

1963); potrebbe forse soltanto servire a convalidare l'ipotesi di una ereditarietà multifattoriale qualora l'incidenza della malattia tra i cogemelli dei casi indice di coppie monozigotiche fosse almeno 4 volte superiore a quella delle coppie dizigotiche (Penrose, 1953).

La serie di indagini sull'incidenza di soggetti affetti nelle famiglie dei probandi ha dimostrato che essa è notevolmente superiore a quella riscontrata tanto nelle famiglie controllo che nella popolazione generale. Di particolare rilievo sono i risultati delle ricerche di Doll e Buch (1950) e Doll e Kelloch (1951). Calcolata l'incidenza dell'*ulcera peptica* alle diverse età in una popolazione di 4871 uomini e di 1080 donne e l'incidenza della stessa malattia nelle famiglie di 300 probandi trovarono su 459 fratelli e 483 sorelle tra 14 e 64 anni rispettivamente 56 fratelli affetti da ulcera contro un'attesa di 24,72 ( $P < 10^{-5}$ ) e 14 sorelle contro un'attesa di 5,67 ( $P < 10^{-3}$ ). Ottenuta inoltre esatta conoscenza della sede dell'ulcera nel probando e in due o più membri di 109 famiglie, gli AA provarono che esiste una stretta correlazione tra la sede dell'ulcera nel probando e nei suoi genitori, fratelli e figli, indipendentemente dal sesso e classe sociale. Pertanto l'eccesso di malati rispetto a quello atteso nella popolazione apparirebbe quasi interamente dovuto alla presenza, nelle famiglie colpite, di soggetti con identica localizzazione della malattia. La conclusione più importante espressa dagli AA fu che, se l'aumento osservato suggerisce l'esistenza di fattori ereditari, la concentrazione familiare di casi di ulcera a localizzazione omologa indurrebbe a ritenere indipendenti dal punto di vista ereditario le due forme gastrica e duodenale.

### Materiale

Il gruppo dei *casi indice* è costituito da 100 soggetti operati per ulcera duodenale dal gennaio 1961 al dicembre 1963 nella Clinica Chirurgica Generale dell'Università di Ferrara<sup>1</sup>. La diagnosi è stata accertata per tutti al tavolo operatorio.

L'*indagine familiare* fu eseguita 1) interrogando il caso indice per un previo accertamento anamnestico e, in seguito, diversi parenti per il controllo delle notizie; 2) prendendo contatto diretto con la massima parte di quanti erano risultati affetti da ulcera. Per ciascuno di questi si precisò la diagnosi o dai referti radiologici o dai referti clinici derivanti dall'accertamento operatorio. Per maggior accuratezza, nella tabella 1 è data la distribuzione dei soggetti affetti da ulcera duodenale secondo il tipo di accertamento diagnostico.

Le 100 fratrie raccolte, la cui particolareggiata composizione è riportata in appendice, rappresentano il materiale su cui si è principalmente sviluppato il presente studio. L'attenzione è stata rivolta soprattutto ai fratelli, i quali — essendo più simili ai casi indice per l'età — sono meno esposti dei genitori e dei figli all'influsso sugli accertamenti diagnostici sia della variabile età sia di altre, quale ad esempio, l'ambiente, che darebbe inevitabilmente origine a eterogeneità non facilmente isolabili nella analisi.

---

<sup>1</sup> Molti altri malati sono stati trattati con cure mediche secondo l'indirizzo stabilito da diversi anni dal Direttore della Clinica, prof. M. Trincas.

Tab. 1. Distribuzione dei casi secondari secondo l'accertamento diagnostico

Categoria	Diagnosi				Totali
	Radiologica	Operatoria	Radiologica e operatoria	Riferita	
Fratelli	37	18	33	21	109
Genitori	Padri	3	12	20	49
	Madri	3	—	5	11
Totali	54	21	50	44	169

## Analisi e risultati

## INCIDENZA DELLA MALATTIA NELLE FRATRIE

Nella tabella 2 è data la distribuzione delle fratrie secondo la loro grandezza — computata non tenendo conto dei soggetti scomparsi all'osservazione prima dei 14 anni — e secondo il numero dei soggetti colpiti da ulcera duodenale in qualsiasi età. È, a prima vista, sorprendente il numero così elevato dei casi secondari di ulcera: sono 109 su un totale di 387 fratelli e sorelle, cioè il  $28,2\% \pm 2,3$ . La meraviglia aumenta se si pone a confronto questo valore con l'incidenza di ulcera peptica nelle 300 famiglie esaminate da Doll e Buch (1950): essa — a parità di condizioni: tutte le età oltre i 14 anni e fratelli e sorelle insieme — risulta solo di  $75/1064$ , cioè il  $7,1\% \pm 0,6$ . Si è perciò fatta una più accurata analisi del materiale di questi AA, resa facile dalla registrazione dei dati relativi alle singole famiglie, riportati nelle appendici. Si prestavano bene le sole 109 famiglie da essi utilizzate per il secondo studio (Doll e Kelloch, 1951), poichè erano state sottoposte ad una più accurata indagine onde definire la sede dell'ulcera. Che in realtà l'accuratezza sia stata maggiore è

Tab. 2. Distribuzione delle fratrie secondo la loro grandezza (s) ed il numero dei soggetti affetti (a)

Numero dei soggetti affetti (a)	Numero dei fratelli (s)												Totali
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	18	
1	5	6	13	4	3	3	2	—	—	—	—	—	36
2	—	6	7	8	5	6	5	—	—	—	1	—	38
3	—	—	—	3	2	4	4	2	2	1	—	—	18
4	—	—	—	—	—	—	—	1	—	2	—	—	3
5	—	—	—	—	—	—	1	1	1	—	—	—	3
6	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	1
10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1
Totale fratrie	5	12	20	15	10	13	12	5	3	3	1	1	100
Totale soggetti affetti	5	18	27	29	19	27	29	21	11	11	2	10	209
Totale soggetti	5	24	60	60	50	78	84	40	27	30	11	18	487

dimostrato dal fatto che nel gruppo di quelle già utilizzate nel primo studio — quali le famiglie 10, 18, 20, 35, 218 — appaiono parecchie modificazioni, tra cui due casi nuovi di ulcera. Di queste 109 fratrie, 54 erano state raccolte partendo da un probando affetto da ulcera duodenale; soltanto per 33 tuttavia i dati erano completi, poichè per le altre 21 non si avevano notizie di molti fratelli. Sono state allora prese in considerazione queste 33 fratrie. Computando come non affetti, analogamente a quanto è stato fatto da noi, i soggetti segnati come portatori di ulcera non duodenale, la stima dell'incidenza, esclusi i probandi, è 24/135 cioè il 17,8%  $\pm$  3,3. La differenza di incidenza rispetto alla nostra sebbene ancora sensibile e significativa ( $\chi^2 = 6,248$ ;  $P \sim 0,01$ ) può avere una spiegazione in un deficit di soggetti affetti, dovuto alle difficoltà dell'inchiesta. Cosa, del resto, già sottolineata a più riprese dagli stessi AA (1950, pp. 136, 145): solo nel 58% dei casi avevano potuto avere conferma dagli ospedali; e in un ulteriore controllo di 166 casi dati come non ulcerosi, 6 risultarono invece tali. D'altra parte un'incidenza di ulcera peptica del 17,25%  $\pm$  6,69 riscontrata da Bauer (1950) in 255 famiglie di soggetti colpiti da ulcera peptica e la cura da noi usata nella raccolta dei dati clinici familiari dà confidenza alla bontà della stima ottenutane. Tanto più che ci sembra di poter escludere che le famiglie con più figli affetti da ulcera duodenale siano sovrarappresentate.

L'incidenza stimata, valevole per un confronto con i dati di Doll, Buch e Kelloch non è tuttavia corretta. Questa infatti è data da

$$\frac{\text{numero dei soggetti affetti da ulcera duodenale}}{\text{numero dei soggetti a rischio di ammalare}}$$

dove il denominatore dipende dalla variabilità di insorgenza della malattia alle diverse età e dalla distribuzione di frequenza dei soggetti secondo l'età nel campione in esame. Conoscendo 1)  $G(z)$  ossia la frequenza cumulativa dell'insorgenza all'età  $z$ , ricavata dal campione non selezionato dei probandi tra loro non correlati e 2)  $f_1(z)$ ,  $f_2(z)$  e  $f_3(z)$  ossia le frequenze dei soggetti all'età  $z$  in cui scomparvero all'osservazione, rispettivamente per il gruppo dei soggetti affetti da ulcera duodenale compresi i casi indice ( $N_1$ ) per i soggetti affetti da ulcera duodenale esclusi i casi indice ( $N_2$ ) e per i soggetti non affetti ( $N_3$ ), la frequenza dei soggetti sopra l'età di insorgenza e quindi dei soggetti in rischio ( $f_r$ ) starebbe fra  $\int f_1(z)G(z)dz$ ,  $\int f_2(z)G(z)dz$  e  $\int f_3(z)G(z)dz$  (Morton, 1958, 1959). Il metodo più semplice per calcolare tale valore è porre

$$f_r = \frac{\sum_j \sum_i n_{ji} G_i}{\sum_j N_j}$$

dove  $i$  indica la classe di età,  $j$  la categoria dei soggetti scomparsi alla osservazione e  $G_i$  la frequenza cumulativa di insorgenza della malattia all'estremo superiore dell'intervallo  $i$ . Nel nostro materiale, non facendo distinzione fra i sessi, è  $f_r = 0,807$ .

Essendo 420 il numero totale dei fratelli e delle sorelle solo 339 hanno passato l'età di insorgenza. Pertanto l'incidenza corretta è data da  $110/339 = 32,47\% \pm 2,5$ ; incidenza approssimativamente uguale a quella riscontrata tra i genitori che è  $30,0\% \pm 3,2$ .

#### IL CONTROLLO DEL SESSO SULL'INCIDENZA DELLA MALATTIA

È osservazione comune e comprovata da statistiche ospedaliere (Nicol, 1941) che l'incidenza dell'ulcera peptica nella popolazione è molto minore nelle femmine che nei maschi. Una valutazione più esatta di tale differenza si può ottenere dai dati di Doll e Buch, che — pur con alcune riserve — sono ancora i più ampi ed obiettivi. Essa è strettamente valida solo per la popolazione dalla quale tali dati hanno origine; però — essendo il fenomeno molto generale — assume un valore per lo meno indicativo anche per altre dove prevalgano identiche condizioni alimentari e sociali e nella supposizione che in esse si abbia una base genetica molto simile.

Siano  $P(u|M)$  e  $P(u|F)$  le probabilità rispettive che un uomo e una donna siano affetti da ulcera peptica a tutte le età. Una misura della differenza di incidenza tra i due sessi è data da

$$x_p = \frac{P(u|M)}{P(u|F)}$$

che rappresenta l'incidenza o rischio relativo nell'uomo rispetto alla donna. Essendo  $P(u|M) = 0,045$  e  $P(u|F) = 0,008$ , in base ai dati dei predetti autori, è  $x_p = 4,9$ .

Si prenda  $m/(m+s)$ , dove  $m$  = numero dei soggetti malati e  $s$  = numero dei soggetti sani, quale stima del rischio assoluto distintamente per i maschi e per le femmine. Stima ovviamente in difetto tuttavia sufficiente per effettuare un confronto. Secondo i dati degli stessi Autori, tra i fratelli e le sorelle dei 300 probandi affetti da ulcera peptica si avrebbe  $x_p = 4,1$  per l'ulcera senza distinzione di sede. Considerando invece l'ulcera duodenale e l'ulcera gastrica come due entità nosologiche distinte il rischio relativo  $x_d$  per l'ulcera duodenale nelle 33 fratrie complete dove il caso indice era affetto dalla stessa malattia e il rischio  $x_g$  per l'ulcera gastrica in 37 fratrie complete riportate da Doll e Kelloch, raccolte partendo da un caso indice colpito dalla stessa forma, sono rispettivamente  $x_d = 9,6$  e  $x_g = 2,7$ . Differenza che potrebbe essere considerata come un indice del diverso influsso del sesso nel controllo della manifestazione delle due malattie, confermandone la distinzione almeno sotto un aspetto etiopatogenetico.

I nostri dati ci hanno permesso di aggiungere un altro particolare. Nella tabella 3 è riportata la distribuzione dei figli nelle fratrie da noi studiate, secondo il tipo di matrimonio dei genitori, il sesso e la condizione. Ne sono escluse le 5 famiglie con un unico figlio malato, il caso indice, e sono pure esclusi — per uniformità di confronto — i soggetti scomparsi all'osservazione prima dei 14 anni. In nessun gruppo di famiglie si dimostra alcuna differenza significativa nel rapporto maschi: femmine sul totale dei figli rispetto all'atteso, supposto — per semplicità — 1 : 1 (tab. 4).

**Tab. 3. Distribuzione dei figli secondo il tipo di matrimonio dei genitori, il sesso e la condizione (escluse 5 famiglie con un solo figlio, il caso indice)**

Categoria dei figli		Tipo di matrimonio			
Sesso	Condizione	S × S (39)	M♂ × S♀ (45)	S♂ × M♀ (11)	Tutti
♂	Sani	36	30	14	80
	Con ulcera P*	37	39	7	83
	duodenale Cs**	31	39	20	90
	Tutti	104	108	41	253
♀	Sane	106	72	20	198
	Con ulcera P*	2	6	4	12
	duodenale Cs**	2	12	5	19
	Tutte	110	90	29	229
♂ ♀	Sani	142	102	34	278
	Con ulcera P*	39	45	11	95
	duodenale Cs**	33	51	25	109
	Tutti	214	198	70	482

\* P = Probandi      \*\* Cs = Casi secondari

**Tab. 4. Test della deviazione del rapporto maschi: femmine dall'atteso nelle 95 famiglie con almeno 2 figli distinte per il tipo di matrimonio; e rischio relativo di malattia (x) nei maschi rispetto alle femmine**

Tipo di matrimonio ♂ × ♀	Numero di famiglie	$\chi^2_{[1]}$	P	x
S × S	39	0,228	0,50-0,70	16,8
M × S	45	1,908	0,10-0,20	4,0
S × M	11	2,057	0,10-0,20	2,9
Tutti	95	1,283	0,20-0,30	5,8

Significativamente differenti dall'unità — come si può dimostrare applicando il test di Woolf (1955) — sono invece nei tre gruppi i rischi relativi dei maschi affetti da ulcera duodenale rispetto alle femmine. Essi sono (tab. 4), 16,8 nelle 39 famiglie dove i genitori sono ambedue sani; 4,0 nelle 45 famiglie dove il padre è affetto da ulcera duodenale; 2,9 nelle 11 famiglie dove la madre è affetta, rischio che, anche se non si dimostra significativamente diverso dall'unità ( $\chi^2 = 3,64$ ;  $P \sim 0,06$ ), indica ancora una tendenza alla deviazione in tale senso. La eterogeneità fra i tre gruppi sotto questo aspetto, particolarmente del primo rispetto agli altri due, suggerisce una

spiegazione della differenza tra il rischio  $x_a = 9,6$  calcolato per le famiglie di Doll, Buch e Kelloch e quello calcolato per tutte le nostre famiglie insieme, che sarebbe soltanto 5,8: infatti le famiglie  $S \times S$  sono in quel materiale rappresentate per il 70% mentre nel nostro lo sono solo per il 40%. Soprattutto però una simile eterogeneità potrebbe far pensare all'esistenza di una variabilità interfamiliare del meccanismo di controllo da parte del sesso probabilmente sotto l'influsso di altri fattori essi pure genetici, essendo la differenza legata a tipi diversi di incrocio.

#### INTERPRETAZIONE GENETICA

In base a quanto è stato esposto sinora si può ritenere come accertato che c'è un significativo aumento di incidenza della malattia nelle famiglie dove almeno un soggetto è affetto, e che — data l'entità di tale aumento — ciò si deve attribuire a fattori comuni ai fratelli. Tenendo ora conto di alcuni iniziali modelli teorici elaborati da Penrose (1953) e da J. H. Edwards (1960, 1963), per lo studio delle basi genetiche dei caratteri comuni, si cercherà di analizzare il nostro materiale anche sotto questo aspetto, utilizzando pure in alcuni punti quello — col nostro confrontabile — di Doll, Buch e Kelloch.

*L'ipotesi di una ereditarietà monofattoriale.* Delle 100 fratric raccolte 40 hanno i genitori ambedue sani, 60 ne hanno uno affetto da ulcera duodenale: precisamente 49 il padre e 11 la madre. Se, come primo punto di attacco, si volesse formulare una ipotesi monofattoriale, una simile distribuzione delle fratric suggerirebbe che il gene da cui dipende la malattia è di tipo recessivo e che, data la sua frequenza presumibilmente elevata, i matrimoni  $S \times S$  corrispondono al modello  $Gg \times Gg$  e quelli  $M \times S$  al modello  $gg \times Gg$ . Poiché il nostro accertamento è da ritenere incompleto troncato, supponendo che non vi siano casi sporadici, una stima efficiente (Smith, 1959) del numero totale atteso ( $M_t$ ) dei figli affetti sarebbe dato da

$$M_t = \sum_s n_s \frac{sm}{1-l^s}$$

dove  $s$  indica la grandezza della fratria,  $m = 1/4$  o  $m = 1/2$  indicano le frequenze teoriche dei soggetti attesi rispettivamente nelle fratric discendenti da genitori di genotipo  $Gg \times Gg$  e  $gg \times Gg$ ,  $l = 1-m$  e  $n_s$  è il numero osservato dalle famiglie di grandezza  $s$ . Essendo la varianza del numero totale dei figli affetti osservato ( $M_o$ )

$$V(M_o) = \sum_s n_s \left( \frac{sm}{1-l^s} \right) - \left( \frac{s^2 m^2 l^s}{(1-l^s)^2} \right)$$

l'analisi della differenza  $M_o - M_t$  come è dimostrato nella tabella 5, indicherebbe un buon accordo tra loro e quindi che l'ipotesi della recessività potrebbe essere valida.

È però assai probabile che qui si sia di fronte a un caso di mendelismo simulato. Il fatto della elevatissima deviazione dall'unità del rapporto — sessi fra i malati in ciascuno dei tre gruppi di fratric è da solo indice sufficiente di una concentrazione tra i maschi inconciliabile con una qualsiasi ipotesi di eredità mendeliana monofat-

**Tab. 5. Analisi dell'accordo tra il numero osservato dei figli affetti da ulcera duodenale ed il numero teorico atteso nell'ipotesi di un'eredità monofattoriale recessiva**

Tipo di matrimonio ♂ × ♀	Numero di famiglie	Numero totale dei figli affetti		Errore standard della differenza $M_o - M_t$	<i>c</i>	P
		Osservato ( $M_o$ )	Atteso ( $M_t$ )			
S × S	39	73	68,1	5,228	0,746	0,40-0,50
M × S	45	96	106,0	6,347	1,575	0,10-0,20
S × M	11	36	36,5	3,987	0,130	0,80-0,90

toriale; eccetto si voglia ricorrere alla supposizione, difficilmente verificabile, di una recessività solo parziale nei maschi, con manifestazione molto frequente — dal 100% al 50% — anche negli eterozigoti. Ipotesi che, oltre a implicare una eterogeneità genotipica non svelabile — almeno per ora — tra i malati, con la conseguenza che sarebbero resi meno chiari i risultati di ogni analisi, si dovrebbe aggiungere a non poche altre indispensabili per dare una spiegazione della quasi limitazione al sesso.

Penrose (1953) allo scopo di giungere a una interpretazione genetica della concentrazione familiare di una malattia, quando questa è piuttosto diffusa nella popolazione, ha proposto una via indiretta, di cui egli stesso espone le intrinseche difficoltà e l'oscurità delle conclusioni a cui talvolta dà necessariamente luogo, ma che ci sembra meriti essere seguita e sviluppata. L'elemento fondamentale da cui si parte è il rischio relativo di malattia *K* di almeno una delle tre categorie di parenti del malato — genitori, figli, fratelli — rispetto alla popolazione generale. Elemento la cui conoscenza si può acquistare con una certa facilità. Date le note relazioni che passerebbero tra l'incidenza di una malattia nella popolazione e la frequenza di un ipotetico gene che ne sia la causa, l'Autore dedusse delle formule che permettono di calcolare, in funzione di *K*, 1) la frequenza di tale gene *q* nella supposizione di una ereditarietà dominante, recessiva, o intermedia — intendendo con ereditarietà intermedia quel tipo nel quale un carattere si manifesta in tutti gli omozigoti e anche in una metà degli eterozigoti in seguito ad un fenomeno di soglia determinato da fattori non genetici; 2) la « frequenza di predisposizione » alla malattia *F* nella popolazione, indipendentemente dalla manifestazione o anche in dipendenza dalla frequenza *M* di manifestazione. Un confronto di questi valori, soprattutto di *F*, con quelli osservati permette di stabilire quale delle tre ipotesi genetiche sia da ritenere più attendibile.

Non conosciamo per l'Italia statistiche sull'incidenza della malattia nella popolazione generale. Per una prima approssimazione riteniamo giustificato assumere la stima dell'incidenza nella popolazione inglese, calcolata dai dati di Doll e Buch, come valida anche per la nostra. Non facendo alcuna distinzione tra i sessi è 0,03915. Essendo 0,28725 la corrispondente incidenza complessiva non corretta tra i fratelli e sorelle dei nostri casi indice, si avrebbe  $K = 7,5$ , alquanto più alta della stima  $K = 4,5$  che si ricava dai dati già riferiti di Doll, Buch e Kelloch su 33 fratric omogenee con le nostre.

Nella tabella 6, riportiamo i valori delle frequenze geniche  $q$  e delle frequenze di predisposizione alla malattia  $F$  calcolati per tre particolari valori di  $K$  che qui interessano. Supponendo che le due stime  $K = 7,5$  e  $K = 4,5$  rappresentino due valori limite, si vede come esse potrebbero ritenersi abbastanza consistenti con l'ipotesi che la malattia sia determinata da un gene recessivo o da un gene ad effetto intermedio e, benchè meno, anche con l'ipotesi che sia legata a un gene dominante. Nella

**Tab. 6. Frequenza ( $q$ ) di un ipotetico gene da cui potrebbe dipendere una malattia comune e corrispondente «frequenza di predisposizione» ( $F$ ) per tale malattia nella popolazione, calcolate per tre valori di  $K$  e per tre tipi di eredità monofattoriale**

$K$	Ereditarietà					
	Recessiva		Intermedia		Dominante	
	$q$	$F$	$q$	$F$	$q$	$F$
2,5	0,463	0,214	0,143	0,143	0,130	0,243
5,0	0,288	0,083	0,059	0,059	0,056	0,109
7,5	0,223	0,049	0,037	0,037	0,035	0,069

ipotesi della recessività la frequenza del gene oscillerebbe fra 0,22 e 0,29 mentre la frequenza di predisposizione sarebbe compresa tra  $5 \times 10^{-2}$  e  $8 \times 10^{-2}$ ; nella ipotesi della intermedianza invece tanto la frequenza del gene che la frequenza di predisposizione varierebbero fra  $4 \times 10^{-2}$  e  $6 \times 10^{-2}$ ; nella terza ipotesi la frequenza del gene starebbe tra 0,04 e 0,06 e la frequenza di predisposizione tra  $7 \times 10^{-2}$  e  $11 \times 10^{-2}$ . È facile rilevare come l'incidenza della malattia nella popolazione è dell'ordine delle frequenze di predisposizione riportate.

Se, quindi, i valori di  $K$  ottenuti tanto nel nostro materiale che in quello di Doll e Buch sono abbastanza alti da far pensare che esista una base genetica della predisposizione alla malattia, i valori di  $q$  e  $F$  da essi deducibili non permettono alcuna distinzione critica fra le tre ipotesi di una ereditarietà monogenica recessiva, intermedia o dominante con cui si volesse spiegare la osservata concentrazione familiare.

Sembra, pertanto, assai controvertibile l'ipotesi di una ereditarietà monofattoriale. Tanto più che le osservazioni stesse rendono poco verosimili tali ipotesi, particolarmente quella della dominanza e della recessività. La ipotesi della dominanza, che Penrose (1953) riterrebbe abbastanza consistente con i dati di Doll e Kelloch sull'ulcera peptica, troverebbe per l'ulcera duodenale un forte argomento a suo sfavore nel fatto che nel 40% delle nostre famiglie e nel 70% delle famiglie di Doll e Kelloch non si ha alcuno dei genitori affetto: cosa difficilmente comprensibile se fosse valida tale ipotesi, poichè bisognerebbe ammettere — al di fuori di un impensabile forte errore di accertamento diagnostico — una penetranza molto bassa nei genitori in netto contrasto a quanto si osserva nei figli. D'altra parte la distribuzione delle famiglie secondo il loro tipo di matrimonio sembra opporsi all'ipotesi che la predi-

sposizione alla malattia sia determinata da un gene recessivo il quale abbia la frequenza sopra dedotta dal valore di  $K$ . Con tale frequenza del gene e nella supposizione che non vi siano o sia esiguo il numero dei casi sporadici e che il campionamento non sia viziato, la frequenza attesa delle famiglie con genitori ambedue sani — cioè delle famiglie  $Gg \times Gg$  — relativa alla frequenza delle famiglie dalle quali si attenderebbero figli affetti, cioè delle famiglie  $Gg \times Gg$  e  $gg \times Gg$ , mancando nel nostro materiale famiglie  $gg \times gg$ , è data da

$$\frac{4p^2q^2}{4p^2q^2 + 4pq^3} = p$$

che per  $q = 0,223$  sarebbe per il nostro materiale 0,78. In effetti invece la frequenza osservata delle famiglie  $Gg \times Gg$  è solo 0,40.

*L'ipotesi della ereditarietà multifattoriale.* Parrebbe quindi più aderente alla realtà l'ipotesi di una ereditarietà multifattoriale. J. H. Edwards (1960, 1963), sviluppando un aspetto già accennato da Penrose (1953), ha suggerito un modo per dare una verifica globale di tale ipotesi. Supponendo che una malattia abbia una base ereditaria multifattoriale e si manifesti, senza gradi intermedi, solo quando sia raggiunta una determinata soglia, egli dimostra come sia possibile, nota l'incidenza  $i_p$  di essa nella popolazione, dedurre con sufficiente approssimazione l'incidenza  $i_r$  della stessa tra i parenti di grado  $n_{mo}$  dei casi indice e il rapporto  $i_r/i_p = K$ . Precisamente, quando la correlazione genotipica è circa 0,5 — come tra fratelli o tra genitori e figli — sarebbe:

$$i_r \sim \sqrt{i_p} \quad \text{e} \quad K \sim 1/\sqrt{i_p}$$

Se si applicano queste relazioni ai dati di Doll, Buch e Kelloch, per  $i_p = 0,0391$ , sarebbe

$$i_r = 0,198 \quad \text{e} \quad K = 5,05$$

valori che corrispondono bene a quelli osservati. Si è visto infatti che l'incidenza della malattia tra i fratelli è  $0,178 \pm 0,033$  e  $K = 4,5$ .

Relativamente ai nostri dati è invece possibile una applicazione indiretta, poiché non conosciamo  $i_p$ . Ritenendo infatti valida la stima dell'incidenza tra i fratelli dei casi indice,  $i_r = 0,287$ , si avrebbe

$$i_p = 0,0824 \quad \text{e} \quad K = 3,48$$

Pertanto l'ipotesi dell'eredità multifattoriale dell'ulcera duodenale che già per molte considerazioni parrebbe preferibile alla monofattoriale, riceve una valida conferma dai dati di Doll, Buch e Kelloch, per cui si dispone dell'incidenza della malattia nella popolazione. Ammessa d'altra parte la validità di questa ipotesi e la soddisfacente esattezza della stima dell'incidenza della malattia tra i fratelli del nostro materiale si deve o concludere che la incidenza nelle nostre popolazioni è più elevata che nella popolazione inglese oppure postulare che particolari fattori ambientali capaci di aumentare la correlazione fenotipica tra i fratelli hanno agito in modo speciale

nelle nostre famiglie. Potrebbe allora, in questo secondo caso, essere uguale nelle due popolazioni l'incidenza della malattia, ma l'ambiente avrebbe agito così da aumentare il numero dei soggetti affetti e da rendere  $K > 1/t \bar{i}_p$ .

### Conclusioni

Nell'introduzione ci eravamo proposti di cercare una risposta alle due questioni: se nell'insorgenza dell'ulcera duodenale agisce una componente genetica e, se tale componente genetica esiste, quali ne sono le caratteristiche.

La risposta alla prima questione sembra debba essere positiva. L'elevato rischio di malattia tra i fratelli di un soggetto affetto da ulcera duodenale, rischio che sale sino al 30%, trova la più ovvia spiegazione in una base genetica a quelli comune che ad essa predispone. È vero che l'incidenza relativa della malattia tra i fratelli dei casi indice rispetto alla popolazione non è così alta da togliere ogni valore all'opinione contraria: infatti, tenendo conto di quanto è stato sopra discusso, è con molta verosimiglianza  $3 < K < 8$ . Tuttavia ciò non importa necessariamente assenza di determinazione genetica; induce invece a pensare che se dei geni, uno o più, influiscono sull'insorgenza della malattia, debbono avere frequenze piuttosto elevate nella popolazione.

Meno precisa può essere la risposta alla seconda questione, che rimane però di capitale importanza per decidere se, in definitiva, un dato carattere umano, normale o patologico, è genetico e per stabilire quale è la parte che la variabilità genetica gioca nella sua manifestazione. L'ipotesi, che riceve maggior probabilità dai risultati dell'analisi di cui si è riferito nel presente lavoro, è che l'ulcera duodenale sia sotto il controllo di molti geni additivi a debole effetto individualmente non riconoscibili. L'incidenza della malattia tra i fratelli si accorda infatti assai bene con quanto si attenderebbe in tale ipotesi per una data incidenza della stessa malattia nella popolazione. Ma, come per tutti i caratteri multifattoriali, non è oggi possibile approfondire di più l'analisi genetica in questa direzione. Lo sarà, forse, appena con il continuo progresso della metodologia biometrica per lo studio di tali caratteri, si potranno superare le non piccole difficoltà che una analisi del genere già incontra negli organismi da esperimento e si moltiplicano nell'uomo.

Queste risposte, che rappresentano le conclusioni dei risultati delle nostre ricerche, pur conservando un carattere di provvisorietà, sottolineano che la componente genetica ha una certa importanza nello sviluppo dell'ulcera duodenale. Altri criteri aiuteranno probabilmente a raggiungere una maggiore conoscenza del numero dei geni implicati e dell'entità dell'influsso esercitato da tale componente. Tre problemi restano ad ogni modo di immediato interesse: quali sono le cause della notevole diversità di incidenza della malattia nei due sessi, se la sua base è genetica; se e fino a qual punto fattori peristatici sono capaci di provocare la malattia in soggetti non predisposti; come l'ambiente interferisce con la componente genetica nei soggetti predisposti. La loro soluzione sarebbe un ulteriore notevole contributo alla conoscenza della eziologia dell'ulcera duodenale.

## Appendice

### DESCRIZIONE DELLE FAMIGLIE

U soggetti affetti da ulcera duodenale.

I numeri fuori parentesi, per i casi secondari, indicano l'età di scomparsa all'osservazione.

I numeri in parentesi, per i casi secondari, indicano l'età di insorgenza della malattia.

Caso Indice	N. d'ord. della serie	Sesso	Età di insorgenza	Età di scomparsa alla osservazione	Padre	Madre	Fratelli	Sorelle
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)
1	95	♂	18	18	U38	44	0	0
2	97	♂	18	28	U54 (20)	52	0	0
3	98	♂	26	26	U59	52	0	0
4	71	♂	32	39	U65	60	0	0
5	96	♂	33	35	60	57	0	0
6	48	♂	26	28	U59	57	U34	0
7	49	♂	26	30	U59	51	U23 (23)	0
8	27	♂	22	33	U65	60	U37 (23)	0
9	65	♂	18	24	U58	51	U30 (19)	0
10	68	♂	21	21	U52 (25)	48	0	26
11	93	♂	17	17	U	S	U16 (16)	0
12	90	♂	19	20	U45	51	30	0
13	89	♂	22	22	U58	60	37	0
14	77	♂	14	14	U47 (25)	48	0	24
15	43	♂	20	20	U50 (20)	48	24	0
16	94	♂	29	29	60	49	U24 (22)	0
17	41	♂	18	19	51	35	0	17
18	92	♂	21	21	U57	50	0	24; 26
19	91	♂	18	20	U57	53	0	18; 22
20	84	♂	21	25	U53	45	16	20
21	83	♂	37	42	U70	68	22; U48	0
22	76	♂	23	24	U50 (23)	48	U30 (23)	28
23	58	♂	24	40	U77	73	0	36; 42
24	53	♂	21	22	U48	62	37	30
25	37	♂	36	39	U63	60	35	29
26	29	♂	26	30	U62	58	0	26; 36
27	28	♂	19	21	U50	49	U30 (23)	15
28	38	♂	29	32	68	U63	44	35
29	39	♂	23	23	65	U51	28	31
30	44	♂	?	36	67	U34	U42	30
31	99	♂	37	49	77	32	0	47; 54
32	36	♂	32	38	70	60	0	U30 (30); 36
33	23	♂	18	21	55	49	0	25; 27
34	22	♂	20	40	75	54	0	43; 47



Caso Indice	N. d'ord. della serie	Sesso	Età di insorgenza	Età di scomparsa alla osservazione	Padre	Madre	Fratelli	Sorelle
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(5)	(6)	(8)	(9)
72	86	♂	39	49	U50	80	21; U57	18; 33; U53; 59
73	79	♀	23	23	U63	60	U18; U32; U35	25; 29; U37
74	34	♀	47	55	U60	67	49; 60; U64	57; 63; 67
75	10	♂	35	39	70	U37	U43 (35); 49	20; 30; U33(33); 45
76	11	♂	26	28	65	U37	26; U31 (26)	21; 25; U32; 34
77	73	♀	38	42	78	U73	1; U33 (31); 45; 53	40; 54
78	88	♂	28	29	44	55	34; 39	31; 35; 41; 44
79	69	♂	41	55	75	73	40; 50; 53; 60	33; 35
80	55	♂	29	31	58	74	U33	23; 25; 38; 41; 45
81	35	♂	22	36	54	67	24; U40; U47	20; 43; 45
82	17	♂	43	57	72	52	U41 (36); 52; 59	48; 50; 54
83	8	♂	34	34	64	60	U32 (27); 39	21; 28; 30; 37
84	7	♂	34	34	73	46	1; 31	2; 21; 41; 46
85	80	♂	33	37	U50	66	U30 (30); 30; U44	32; 39; U40; U43
86	26	♂	23	26	U60	57	U24 (20); 30; U31 (20); 35	16; 20; 33
87	21	♀	30	39	U72	69	U28 (26); U42; U45	35; U39; U41; U48
88	61	♂	36	36	63	64	22; 31; U37	1; 1; 1; 1
89	52	♂	32	34	80	71	U28; U37	23; 31; 40; 42; 45
90	82	♂	24	33	U70	58	27; U35	25; 30; U32; 37; 40; 41
91	81	♂	31	41	U70	47	U44; U50; 52; 64	35; 37; 38; 54
92	67	♂	39	44	60	U71	31; 35; U46; U47; U54	38; 40; U51
93	3	♂	27	29	60	67	U31; 36; 1	1; 1; 1; 20; 34
94	5	♀	23	25	U57	56	14; U22; U32 U34	17; 19; 28; 30; 31
95	4	♂	38	44	U72	70	34; 45; U47; U53	37; U38; 41; 50; 52
96	51	♂	31	36	86	69	24; U30; U38	28; 34; 40; 42; 45; 48
97	54	♂	31	34	56	64	1; U32 (31)	23; 28; 37; 40; 42; 1; 1; 1
98	2	♂	31	31	64	53	14; 17; U32; 34	10; 20; 21; 24; 27; 36
99	66	♀	22	24	S	U	5 sani; 8 ulcer.	3 sane; 1 ulcerosa
100	12	♂	44	64	74	84	1; 6; 6; 2; 4; 6; 7; 10; 10; 11; 18; U55; U59; U61	1; 9; 4; 3; 40; 47; 57; 74

### Riassunto

L'ulcera duodenale è una malattia abbastanza comune, che presenta una indiscutibile concentrazione familiare. Nel presente lavoro si è voluto indagare se nell'insorgenza della malattia agisce effettivamente una componente genetica e, se agisce, quali ne sono le caratteristiche.

Lo studio si è fatto analizzando i dati relativi in 100 famiglie raccolte partendo da un corrispondente numero di « casi indice » e utilizzando per confronto e analizzando ulteriormente anche i dati di Doll e Buch (1950) e Doll e Kelloch (1951). I « casi secondari » trovati furono complessivamente 109, di cui 90 maschi e 19 femmine. I risultati si possono così riassumere:

1. L'incidenza della malattia nelle fratrie indipendentemente dal sesso e corretta per l'età è  $32,5\% \pm 2,5$ .

2. L'incidenza è tuttavia diversa nei due sessi. La stima di tale diversità si è ottenuta calcolando il rischio relativo ( $x$ ) di ammalare dei maschi rispetto alle femmine. Considerando tutte le famiglie insieme è  $x = 5,8$ . Ma è  $x = 16,7$  nelle 39 famiglie dove i genitori sono ambedue sani;  $x = 4,0$  nelle 45 famiglie dove il padre è affetto da ulcera duodenale;  $x = 2,9$  nelle famiglie dove la madre è colpita dalla malattia.

3. Sebbene la sola analisi dei rapporti di segregazione non permetterebbe la definitiva esclusione dell'ipotesi di una ereditarietà monofattoriale recessiva, molte ragioni fanno pensare che si è qui in presenza di un caso di 'mendelismo simulato'.

4. L'applicazione dei metodi di analisi proposti ed elaborati nei loro fondamenti teorici da Penrose (1953) e da J. H. Edwards (1960) per lo studio genetico delle malattie comuni, dà una maggior probabilità all'ipotesi che la base genetica dell'ulcera duodenale sia multifattoriale, non escludendo però che particolari fattori ambientali – almeno nel materiale da noi studiato – possano aumentare la correlazione fenotipica tra i fratelli.

L'ipotesi quindi che permette oggi di dare la migliore interpretazione delle osservazioni è che l'ulcera duodenale sia sotto il controllo di molti geni additivi a debole effetto.

## Bibliografia

- BAUER J.: Is susceptibility to peptic ulcer inherited? *Gastroenterology*, 16, 791-793 (1950).
- DOIG R. K.: Illness in twins: II. Duodenal ulcer. *Med. J. Austr.*, 44, 617-619 (1957).
- DOLL R. e BUCH J.: Hereditary factors in peptic ulcer. *Ann. Eugen.*, 15, 135-146 (1950).
- KELLOCH T. D.: The separate inheritance of gastric and duodenal ulcers. *Ann. Eugen.*, 16, 231-240 (1951).
- EDWARDS J. H.: The simulation of mendelism. *Acta Genet.*, 10, 63-70 (1960).
- The genetic basis of common disease. *Am. J. Med.*, 34, 627-638 (1963).
- FREEMAN R.: Peptic ulceration in identical twins. *Brit. Med. J.*, 1, 765 (1947).
- GEDDA L.: Studio dei gemelli. *Orizzonte Medico*, Roma 1951.
- GRUENEBERG H.: Genetical studies on the skeleton of the mouse. IV-Quasi-continuous variations. *J. Genet.*, 51, 95 (1951).
- HELWEG-LARSEN H. F.: Familial occurrence of gastroduodenitis. *Acta Med. Scand.*, 125, 63-69 (1946).
- LEVIN A. E. e KUCHUR B. A.: On the clinico-genetical differentiation of ulcerous diseases. *Proc. Maxim Gorky Med.-Genet. Research Instit.*, 4, 181 (1936) Cit. in DOLL R. e BUCH J.
- LEVRAT M., LARBRE F. e RICHARD M.: Ulcer gastroduodénal à début juvénil avec hérédité ulcéreuse double dans les lignes paternelles et maternelles. Trois cas personnels. *Arch. Mal. App. Digest.*, 43, 1001-1010 (1954).
- MORTON N. E.: Segregation analysis in human genetics. *Science*, 127, 79-80, 1958.
- Genetic tests under incomplete ascertainment. *Am. J. Hum. Genet.*, 11, 1-16, 1959.
- NICOL B. M.: The geographical distribution of gastric and duodenal ulcers in the British Isles. *Brit. Med. J.*, 2, 780-782 (1941).
- PENROSE L. S.: The genetical background of common diseases. *Acta Genet.*, 4, 257-265 (1953).
- PILOT M. L., LENKOSKI L. D., SPIRO H. M. e SCHAFER R.: Duodenal ulcer in one of identical twins. *Psychosom. Med.*; 3, 221-227 (1957).
- ROBERTS J. A. F.: Multifactorial inheritance and human disease. *Progress in Medical Genetics*, 3, 178-216 (1964).
- SÄLLSTRÖM T.: On hereditary and familial conditions in gastric ulcers and duodenal ulcers. *Acta Med. Scand.*, 121, 57-67 (1945).
- SMITH C. A. B.: A test for segregation ratios in family data. *Ann. Hum. Genet.*, 20, 257-265 (1956).
- VERSCHUER O. von: *Genetik des Menschen*. Urban und Schwarzenberg, München 1959.
- WILCOX P. H.: Gastric disorders in the services. *Brit. Med. J.*, 1, 1008-1012 (1940).
- WRIGHT J. T., GRANT A. e JENNINGS D.: A duodenal ulcer family. *Lancet*, 2, 1314-1318 (1955).

SUMMARY

Duodenal ulcer is a rather common disease, showing a clear family concentration. The aim of this work was to detect, in the etiology of this disease, possible genetic components, and to study their characteristics. The survey has been carried out by analyzing the data collected in 100 families, assembled by starting from a corresponding number of « index cases », and utilizing for comparison and also further analyzing the data by Doll and Buch (1950) and by Doll and Kelloch (1951). The « secondary cases » found, as a whole, were 109 (90 males and 19 females). The results may be summarized as follows:

1) the frequency of the disease in the sibships, independently from sex and corrected for age, is of  $32.5\% \pm 2.5$ ;

2) the frequency is, however, different in the two sexes. The estimate of this difference has been obtained calculating the relative risk ( $x$ ) to contract the disease in the males, as compared to the females. Considering all the families together, such risk is  $x=5.8$ . However,  $x=16.7$

in the 39 families with both healthy parents;  $x=4.0$  in the 45 families with the father affected;  $x=2.9$  in the families with the mother affected;

3) though the analysis of segregation ratios would not allow, by itself, definitely excluding the hypothesis of a monofactorial recessive inheritance, many reasons lead to think of a possible case of « simulated mendelism »;

4) the application of the methods of analysis proposed and worked out, in their theoretical basis, by Penrose (1953) and by Edwards (1960) for the genetic study of common diseases, makes much more probable the hypothesis that the genetic basis of duodenal ulcer is multifactorial. This does not exclude, however, that some particular environmental factors may increase the phenotypical correlation among the brothers — at least in the material under consideration.

Therefore, the hypothesis now allowing the best interpretation of the observations is that duodenal ulcer could be controlled by a number of additive genes with a weak effect.

RÉSUMÉ

L'ulcère duodéal est une maladie assez commune, qui présente une certaine concentration familiale. Le but de cette étude a été de rechercher dans l'étiologie de cette maladie une éventuelle composante génétique et d'en étudier les caractéristiques. L'étude a été conduite analysant les données obtenues chez 100 familles qui avaient été rassemblées partant d'un nombre correspondant de « cas index » et utilisant pour comparaison et encore analysant aussi les données par Doll et Buch (1950) et Doll et Kelloch (1951). Les « cas secondaires » trouvés furent complexivement 109, dont 90 mâles et 19 femelles. Les résultats peuvent être ainsi résumés:

1) la fréquence de la maladie chez les fratries, indépendamment du sexe et corrigée pour l'âge, est de  $32,5\% \pm 2,5$ ;

2) la fréquence est, toutefois, différente chez les deux sexes. L'estime de cette diversité a été faite moyennant le calcul du risque relatif ( $x$ ) d'être atteint des mâles vis-à-vis des femelles. Pour toutes les familles ensemble,  $x=5,8$ ; tandis que chez les 39 familles avec les deux parents non-atteints,  $x=16,7$ ; chez les 45 familles avec le père atteint,  $x=4,0$ ; chez les familles avec la mère atteinte,  $x=2,9$ ;

3) quoique l'analyse des rapports de ségrégation ne suffirait pas, par elle-même, à exclure l'hypothèse d'une hérédité monofactorielle récessive, bien des raisons font penser à un cas de « mendélisme simulé »;

4) l'application des méthodes d'analyse proposées et élaborées, dans leurs bases théoriques, par Penrose (1953) et Edwards (1960) pour

l'étude génétique de maladies communes, donne plus de probabilité à l'hypothèse que la base génétique de l'ulcère duodénal soit multifactorielle, sans exclure, toutefois, que — tout au moins dans le matériel considéré — quelques facteurs de l'environnement puissent augmenter

la corrélation phénotypique parmi les frères. Par conséquent, l'hypothèse qui permet aujourd'hui de donner la meilleure interprétation des observations c'est que l'ulcère duodénal se trouve sous le contrôle de bien des gènes additifs avec un faible effet.

### ZUSAMMENFASSUNG

Das Zwölffingerdarmgeschwür ist eine ziemlich verbreitete Krankheit, die unzweifelhaft Anzeichen von Familiengebundenheit aufweist. In vorliegender Arbeit sollte untersucht werden, ob beim Zustandekommen des Leidens wirklich eine Erbkomponente mitspielt und, bejahendenfalls, deren Merkmale erforscht werden.

Zu der Arbeit wurden, von 100 « Indexfällen » ausgehend, die bei den diesbezüglichen Familien gewonnenen Erhebungen gesammelt. Als Vergleichsdaten und zur weiteren Analyse wurden auch die Erhebungen von Doll u. Buch (1950) und von Doll u. Kelloch (1951) verwandt. Die dabei gefundenen « sekundären Fälle » waren insgesamt 109, und zwar 90 männliche und 19 weibliche. Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1) Das Vorkommen des Leidens in den Sippen beläuft sich, unabhängig vom Geschlecht und mit Alterskorrekturen, auf  $32,5\% \pm 2,5$ .

2) Das Vorkommen ist jedoch bei den beiden Geschlechtern verschieden. Um diesen Unterschied schätzen zu können, wurde das relative Erkrankungsrisiko bei Männern und Frauen errechnet. Dieses wird mit  $x$  angegeben und beträgt bei allen Familien insgesamt 5,8. In den 39 Familien, in denen beide Eltern gesund sind, beläuft sich  $x$  auf 16,7. In den 45

Familien, in denen der Vater an Duodenalulcus leidet, ist  $x=4,0$ ; und in den Familien, in denen die Mutter von der Krankheit betroffen ist, ist  $x=2,9$ .

3) Obschon die blosse Analyse des Segregationsverhältnisses es nicht gestatten würde, die Vermutung auf eine rezessive monofaktorielle Erblichkeit auszuschliessen, so lassen doch viele Gründe annehmen, dass wir es hier mit einem Fall von « simuliertem Mendelismus » zu tun haben.

4) Bei Anwendung der für die Erbforschung der gewöhnlichen Krankheiten von Penrose (1953) und von J. Edwards (1960) vorgeschlagenen und in ihren theoretischen Grundlagen ausgearbeiteten Untersuchungsmethoden ergibt sich eine grössere Wahrscheinlichkeit dafür, dass der Duodenalulcus auf einer multifaktoriellen Erbgrundlage beruht, was jedoch, zumindest bei dem von uns untersuchten Material, nicht ausschliesst, dass bestimmte Umweltfaktoren das phänotypische Wechselverhältnis zwischen den Geschwistern erhöhen können.

Die Hypothese also, die es heute gestattet, die Beobachtungen am besten auszudeuten, ist die, dass das Zwölffingerdarmgeschwür durch viele schwach wirksame additive Gene bedingt wird.