

Aus der Hautklinik der Freien Universität im Rudolf Virchow-Krankenhaus,
(Direktor: Prof. Dr. med. H. W. Spier) Berlin, Deutschland.

BLUTGRUPPEN UND ENDOGENES EKZEM

Von

HARRY DORN

Mit der Entdeckung der zahlreichen Blutgruppensysteme ergab sich für die Humangenetik der Anlass, verschiedene Erkrankungen und ihre Beziehungen zu den Blutgruppen zu vergleichen, um unter Umständen an einem entsprechend grossen Krankenmaterial signifikante Unterschiede nachweisen zu können. Es hat den Anschein, dass – wenn die Statistik hält, was sie bisher verspricht – die Forschung auf diesem Wege bei der Erkennung der Pathogenese mehrerer Erkrankungen einen grossen Fortschritt zu erwarten hat. Bei zahlreichen Untersuchungen fanden *F. Roberts* an 3632 magencarcinomkranken Patienten und *Buckwalther* an 908 entsprechenden Patienten eine gehäufte Disposition zur Blutgruppe A, während Ulcus-krankte – vornehmlich mit Duodenalulcera – auf Grund der Beobachtungen von *Buckwalther* (1938 Fälle) eine auffällige Beziehung zur Blutgruppe O aufweisen. Weitere interessante positive Ergebnisse ergaben sich für die perniziöse Anaemie und Blutgruppe A (*Buckwalther, Wohlwend*) sowie für Diabetes-krankte Männer und Blutgruppe A (*Mc. Connel, Pyke & F. Roberts*), während sich für viele andere Leiden keine Significanz feststellen liess. Auch in der dermatologischen Fachrichtung konnten bisher keine deutlichen Beziehungen nachgewiesen werden; so konnte *Dorn* im Jahre 1956 unter anderem für die Psoriasis vulgaris an einem relativ kleinen Krankenmaterial von seinerzeit 200, jetzt 462 Fällen die *Touraine'sche* Ansicht einer Häufung der Blutgruppe O nicht

bestätigen. Die Schwierigkeit aller dieser Untersuchungen ist eine in möglichst kurzer Zeit zu sammelnde Anzahl von Probanden, denn zur Aufdeckung einer derartigen Beziehung sind zu Tausenden zählende Patientenserien und kein in die Hunderte gehendes Zahlenmaterial erforderlich, zumal stets vergleichende statistische Erhebungen für Alter und Geschlecht sowie Familienstudien einschliesslich von Geschwisterreihen wünschenswert erscheinen.

Die gebräuchlichste Methode für die Bestimmung der Beziehungen zwischen Blutgruppen und Krankheit ist die *Woolf*-sche χ^2 -Methode, welche bei der Significanzberechnung die Befallsdaten der einzelnen Blutgruppen berücksichtigt und durch den Gebrauch von χ (relative Incidence) ein Kriterium für einen unterschiedlichen Befall mit einer Erkrankung in Verbindung mit der Blutgruppe besitzt. Die Methode selbst soll hier nicht in Einzelnen erläutert werden; nur soviel sei gesagt, dass eine Blutgruppendifferenz von mehr als 30% für das Auftreten einer Korrelation zu einer bestimmten Erkrankung als significant anerkannt wird und dass dies mit Sicherheit für die bereits erwähnten drei bzw. vier Erkrankungen zutrifft. Überdies wäre es verdächtig und beunruhigend, wenn alle Krankheiten positive Beziehungen zu den Blutgruppen aufweisen würden und so sind uns auch die negativen Ergebnisse durchaus willkommen, besonders auf diesem neuen Beobachtungsfeld, auf dem wir unsere Wege erst noch erkunden müssen, was auch für die speziellen Untersuchungen auf dem Gebiet des endogenen Ekzems gilt. Die in der Hautklinik der Freien Universität Berlin mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft bisher durchgeführten und noch nicht abgeschlossenen Beobachtungen umfassen Bestimmungen der Blutgruppen ABO, der Rh- (eine Gruppierung in 3 allele Gene Cc, Dd, Ee wurde hier nicht berücksichtigt) und der M, N-Untergruppen bei Patienten mit einem endogenen Ekzem, Familienmitgliedern mit allergischen Erkrankungen (endogenes Ekzem, Asthma bronchiale, Heufieber, Heuschnupfen, Migräne) sowie bei nicht-allergischen, phänotypisch gesunden Familienangehörigen, woraus sich die aus Tabelle 1¹

ersichtliche Verteilung ergibt. Eine Vergleichsserie setzt sich aus Gonorrhoe-Kranken, Kindern mit Mikrosporie und Patienten mit *Ulcus cruris varicosum* zusammen, bei denen nachweislich keinerlei Beziehung zu allergischen Leiden besteht. Obwohl das von uns gewonnene Ergebnis mehreren älteren Arbeiten, die bei kleinen Patientenserien ein Überwiegen der Blutgruppe O (*De la Rivière & N. Kossovich*) bzw. der Blutgruppe A (*Nogrady*) beim endogenen Ekzem hervorheben, widerspricht, sind wir von der Richtigkeit unserer Beobachtungen überzeugt, zumal sich bei optimaler mathematischer Überprüfung nach der χ^2 -Methode bei dem bisherigen, noch relativ kleinen Zahlenmaterial keine signifikante Verminderung der einen oder anderen infragekommenden Blutgruppe – $\chi = 1,0225$ für Blutgruppe O und $0,9840$ für Blutgruppe A, be-

rechnet aus
$$\frac{\text{O Pat.} \times \text{A Kontr.}}{\text{O Kontr.} \times \text{A Pat.}} - \text{fand. Eine Berücksich-}$$

tigung der Alters- und Geschlechtsverteilung sowie eine Detaillierung in nähere und entferntere Verwandte und in die einzelnen allergischen Leiden musste infolge der zunächst noch kleinen Probandenzahl entfallen. Auf alle Fälle erbringt der statistische Vergleich der einzelnen Gruppen ein Verhältnis von Kranken zu Gesunden wie $368:456$, was dem für unregelmässig dominanten Erbgang geforderten Wert von $0,80$ entspricht und somit wohl endgültig die Theorie einer recessiven Heredität für die allergischen Leiden widerlegt.

Anlässlich unserer diesbezüglichen Untersuchungen an bisher über 150 Familien mit insgesamt 824 Mitgliedern fanden sich jedoch Anhaltspunkte für die erstmals von *Wiener* und Mitarbeitern aufgestellte, später von *Finney & Haldane* aufgegriffene und bestätigte Hypothese, dass bei den allergischen Leiden eine Genkoppelung mit den Blutgruppen vorliegen könnte. Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass alle

¹ Für die Durchführung der Blutgruppenbestimmungen möchte ich dem Leiter der Blutbank im Rudolf Virchow-Krankenhaus, Herrn Dr. med. *Hasse*, meinen besonderen Dank sagen.

TABELLE I
Blutgruppenverteilung.

	An- zahl der Pat.	Blutgruppen							Blut-Untergruppen				
		A ₁	A ₂	A	A ₁ B	A ₂ B	AB	B	0	Rh	M	N	MN
Endogenes	68	15	83	6	3	9	29	71	32	73	23	96	
Ekzem	192	35,42%	7,81%	43,23%	3,12%	1,56%	4,68%	15,11%	36,98%	83,33%	16,67%	38,02%	11,98%
Andere	54	18	72	6	2	8	36	60	31	58	27	91	
Allergien	176	30,68%	10,23%	40,91%	3,41%	1,14%	4,55%	20,45%	34,09%	82,38%	17,62%	32,95%	15,35%
Allergische													
Leiden	122	33	155	12	5	17	65	131	63	131	50	187	
insgesamt	368	33,16%	8,99%	42,15%	3,26%	1,36%	4,62%	17,66%	35,57%	82,88%	17,12%	35,57%	13,61%
Nicht-allerg.													
Familien-	162	39	201	36	15	51	54	150	392	64	154	84	218
mitglieder	458	35,53%	8,55%	44,08%	7,89%	3,29%	11,18%	32,90%	85,96%	14,04%	33,78%	18,31%	47,91%
Eigene	74	27	101	19	7	26	39	84	198	52	85	39	126
Kontrollserie	250	29,60%	10,80%	40,40%	7,60%	2,80%	10,40%	33,60%	79,20%	20,80%	34,00%	15,60%	50,40%
Blutgruppen- Verteilung in Berlin			42,6 %		6,06%	14,44%	36,9 %	83,12%	16,88%				

drei Autoren davon ausgingen, für die allergischen Erkrankungen einen recessiven Erbgang anzunehmen. Wir sind weit davon entfernt, an Hand der bisherigen Ergebnisse bei einigen hundert Probanden für uns das Recht in Anspruch zu nehmen, definitive statistische Aussagen machen zu wollen, sondern beabsichtigen, die gewonnenen Resultate lediglich weiteren diesbezüglichen Forschungen zugrunde zu legen. Allein schon die bevorzugt von uns angewandte *Fisher/Finney*'sche Methode für die mathematische Bestimmung der Genkoppelung scheint noch keine endgültige zu sein und hat bei der schnellen Weiterentwicklung des Nachweises einer eventuellen Genkoppelung beim Menschen sicher noch keine Perfektion erreicht. Grundsätzlich stossen Studien der Koppelung beim Menschen im Vergleich zu ähnlichen Beobachtungen an niederen Tieren auf aussergewöhnliche Komplikationen, wobei die Haupthindernisse in den grossen zeitlichen Intervallen der einzelnen Generationen, dem kleinen Umfang der Durchschnittsfamilie sowie in der Abhängigkeit von bereits abgelaufenen Kreuzungen zu suchen sind. Weiterhin ist auch hier wie bei allen genetischen Studien kein Verlass auf die Familienanamnese, weil es dadurch umgekehrt proportional zur Genauigkeit des Erinnerungsvermögens der einzelnen Probanden in Bezug auf ergänzende Informationen zu Irrtümern kommt. Zum Ausschluss derartiger Fehlerquellen beschränken sich die Studien auf zwei Generationen, so dass alle Familienmitglieder unter gleichen Bedingungen persönlich untersucht werden können, wobei diese zusätzliche Einschränkung für die Analyse der Genkoppelung die Anwendung spezieller statistischer Methoden erfordert.

Die auftretenden Schwierigkeiten bei der Entdeckung von Anhaltspunkten für die Koppelung sind nicht überraschend, wenn man bedenkt, dass der Mensch $2 \times 23 = 46$ Chromosomen, davon $2 \times 22 = 44$ autosome sowie das X- und Y-Chromosom besitzt, so dass also mit 22 autosomalen Koppelungsgruppen sowie mit den in den Geschlechtschromosomen lokalisierten Genen zu rechnen ist und weiterhin entsprechende Kreuzungsversuche – welche für den Erbforscher die Grund-

lage seiner experimentellen Beobachtungen bilden – in der Humangenetik nicht möglich sind. In der Mehrzahl der Fälle ist nicht einmal der Genotyp bekannt, sofern sich derselbe nicht gerade aus dem Phaenotyp erschliessen lässt. Während die Analyse beim geschlechtsgebundenen oder holandrischen Erbgang noch relativ einfach ist, ergeben sich bei den entsprechenden Untersuchungen auf autosomale Genkoppelung erhebliche Komplikationen, da die chromosomale Beschaffenheit der untersuchten Individuen nicht bekannt ist; in bestimmten Fällen besteht jedoch die Möglichkeit aus der Sippentafel zu rekonstruieren, wie die Chromosomen der Eltern beschaffen sein müssen und demgemäss Vermutungen über die Koppelung aufzustellen. Wird eine grosse Anzahl solcher Sippen untersucht, so lässt sich feststellen, ob die Zahl der ursprünglichen Kombinationen die der Neukombination significant überwiegt (Rekombinationswahrscheinlichkeit). Ist dies der Fall, so kann man auf Koppelung schliessen und es ist darüberhinaus möglich, die Rekombinationswahrscheinlichkeit zu errechnen. In der Tabelle 2 sind die wichtigsten theoretischen Möglichkeiten für die uns interessierende Genkoppelung zwischen ABO-Blutgruppen und allergischen Erkrankungen zusammengestellt, wobei zum besseren Verständniss einige komplizierte und sehr selten auftretende Kreuzungen übergangen wurden.

Grundsätzlich gilt unser Interesse der Frage, ob die zur Diskussion stehenden Merkmale bei allen untersuchten Sippen auf gekoppelten Genen beruhen oder ob dies nur bei einem Teil derselben der Fall ist. Gerade die letztere Fragestellung ermöglicht unter Umständen die Überprüfung, ob für ein bestimmtes Merkmal Heterogenie vorliegt. Sofern Informationen aus zwei Generationen verwendet werden, erfolgt die Sicherung der Significanz der gewonnenen Ergebnisse entweder mit den bereits erwähnten u-scores (haben für den Fall einer fehlenden Koppelung den Erwartungswert 0) von *Fisher/Finney* oder mit dem sequenzanalytischen Verfahren von *Morton* (1955), auf die hier jedoch nicht weiter eingegangen werden soll. Muss aber die Information aus einer Generation ausreichen, so bedient man sich der Geschwisterpaar-Me-

TABELLE 2
Theoretisch mögliche Verbindungen bei Kopplungsstudien mit den Blutgruppen ABO.

	Gross Kreuzung	Linkage Koppelung	Cross-over Faktorenaustausch	Indeterminate unbestimmt
I.	a. EA / eB × Eeo	eeB	eeA	E oder Ee
	b. EA / eB × eeo	EeA, eeB	EeB, eeA	
	c. EA / eB × eeA	EeA, eeB, eeAB	EeB, EeAB, eeA	
	d. EA / eB × eeB	EeB, eeA, eeAB	EeA, EeAB, eeB	
	e. EA / eB × eeAB	EeA, eeB	EeB, eeA	eeAB, EeAB
II.	a. EA / eo × Eeo	eeO	eeA	E oder Ee
	b. EA / eo × eeo	EeO, eeO	eeA, EeO	
	c. EA / eo × eeA	eeO	EeO	eeA, EeA
	d. EA / eo × eeB	eeO, EeA, eeB, EeAB	EeO, eeA, EeB, eeAB	
	e. EA / eo × eeAB	eeB, EeAB	EeB, eeAB	EeA, eeA

EE = frei von allergischen Leiden. Ee = heterozygot befallen. ee = homozygot befallen-sicher erkrankt.
Für die Genotypen $E B \times e A$ und $E O \times e A$ ist lediglich eine Auswechselung der Spalten Koppelung und Faktorenaustausch erforderlich. – Verbindungen mit dem Genotyp $E e B O$ sind mit der Sparte II identisch, wobei lediglich B anstelle von A zu setzen ist.

thode nach *Penrose*, welche ein Verfahren mit einfach arithmetischer Grundlage darstellt, oft aber weniger wirksam erscheint als die beiden anderen Methoden.

Schliesslich sind bei den Koppelungsuntersuchungen auch noch die sogenannten Täuschungsfaktoren zu berücksichtigen; im Einzelnen handelt es sich dabei um die rassische Isolierung (ruft Merkmalkorrelationen in der Bevölkerung, aber nicht in der Geschwisterschaft hervor), die Pleiotropie oder Polyphänie, die physiologische Wechselwirkung, die Allelie (die letzten drei lassen sich zum Teil ausschliessen, indem man die Korrelation in der Bevölkerung nachprüft) und die symmetrische familiäre Begrenzung (Unterscheidung erfolgt durch einen Vergleich der Verteilung bei Eltern und Kindern).

Obwohl wir mit positiven Ergebnissen über Koppelungsgruppen beim Menschen erst am Anfang diesbezüglicher Beobachtungen stehen – ein grosser Teil aller bisherigen Untersuchungen wurde an Merkmalen durchgeführt, welche genetisch noch nicht einmal einwandfrei analysiert sind – sind die vorliegenden Resultate durchaus ermutigend. Selbst bei bisher negativen Ergebnissen konnte noch nicht sicher bewiesen werden, dass derartige Loci auf verschiedenen Chromosomen liegen. Betrachtet man z.B. das Chromosom 2 und 3 der *Drosophila*, so findet sich, dass manche Gene sogar über 100 *Morgan*-Einheiten voneinander entfernt sind und es besteht kein Grund für die Annahme, dass die menschlichen Gene wesentlich „kürzer“ sind (*F. Vogel*).

Unsere Koppelungsuntersuchungen wurden an Probanden mit allergischen Leiden, insbesondere mit einem endogenen Ekzem, mit dem Ziel durchgeführt, Hauptgene zu isolieren, auf die wenigstens ein wesentlicher Teil der Variabilität in dem betreffenden Merkmal zurückzuführen ist. Lassen sich die für eine Koppelung mit einem Testfaktor, z.B. Blutgruppen, sprechenden formalen Charakteristica nachweisen, so kann man daraus schliessen, dass dieser Effekt durch ein gekoppeltes Hauptgen hervorgerufen wird. Infolge der erwähnten Täuschungsfaktoren und des normalen mittleren Fehlers der Significanz ist die Beurteilung konkreter Befunde verhält-

nismässig schwierig. Ob die Hypothese einer bestehenden Koppelung zutreffen könnte, ist durch die empirische Möglichkeit vergleichender Untersuchungen an verschiedenen, aber verwandten Bevölkerungen gegeben, wobei die einmal gefundenen Abweichungen von der Nullhypothese in Richtung und Ausmass annähernd übereinstimmen müssen.

An 60 geeigneten Familien unserer Untersuchungsreihe fanden wir für 22 Sippen einen Gesamt-u-score von 2,93, d.h. einen Wert, der für eine bestehende Koppelung eine annähernde Significanz ablesen lässt. Theoretisch bedeutet dies zunächst den Nachweis der Koppelung eines bestimmten, einfach mendelnden Merkmales mit einem Testfaktor (Blutgruppen ABO), wobei eine Reihe von Familien in Bezug auf diese Koppelung homogen erscheint. Wird vorausgesetzt, dass dieses Testmaterial wirklich einen einzigen, wenn auch complex gebundenen Locus repräsentiert, woran auf Grund zahlreicher Untersuchungen bei den Blutgruppen nicht zu zweifeln ist, und ergibt sich, dass die Familien wie in unseren Fällen hinsichtlich der Koppelung nicht alle homogen sind, so ist eben nicht in allen Sippen das Erbleiden durch eine Mutation des gleichen Locus verursacht. Die Untersuchungen lassen sich natürlich auch auf die Blut-Untergruppen ausdehnen – über entsprechende Ergebnisse soll jedoch erst zu einem späteren Zeitpunkt berichtet werden.

Praktisch kann bei ausreichender Kritik die Koppelungsuntersuchung für die Erbprognostik in der Familie, also für ein zentrales eugenisches Problem, von grossem Wert sein, wodurch in günstigen, aber nicht in allen Fällen für die Kinder von „Allergikern“ eine gezielte Erbprognose, d. h. eine Aussage über ihre im Hinblick auf die Erkrankung genetische Beschaffenheit möglich erscheint.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Beobachtungen erstrecken sich auf Patienten mit einem endogenen Ekzem (Ausgangsmaterial), Familienmitglieder mit „allergischen Erkrankungen“ und nicht-allergische, phae-

notypisch gesunde Familienangehörige sowie eine Vergleichsserie.

Da sich an dem 824 Probanden umfassenden Material aus 150 Allergiker-Familien keine Beziehungen zwischen den ABO-Blutgruppen, Rh- und M,N-Untergruppen einerseits und den allergischen Leiden andererseits hinsichtlich einer gehäuften Disposition nachweisen liessen, erfolgte bisher an 60 entsprechend geeigneten Familien dieser Serie eine Analyse auf eine möglicherweise vorliegende Genkoppelung zwischen Allergie und dem Testfaktor ABO-Blutgruppen mittels des u-score von *Fisher/Finney* und vergleichsweise mit der Geschwisterpaar-Methode von *Penrose*. Hierbei fand sich unter grösstmöglichem Ausschluss genetischer Täuschungsfaktoren in einem Teil der Fälle (22 Familien) eine annähernde Signifikanz für eine bestehende Koppelung (Abweichung von der O-Hypothese), welche unter Umständen in günstigen Fällen für die Erbprognose der Familie bedeutungsvoll ist, da auf diesem Wege über die in Bezug auf die „allergische Erkrankung“ genetische Beschaffenheit der zu erwartenden Kinder eine Aussage möglich ist.

SUMMARY

The fixation of the allergic complex and/or the various allergic phenomena to a certain blood group gene is highly improbable. However, certain observations, especially those made by *Buckwalter, Clarke & Sheppard* in the US and presented at the First International Congress of Human Genetics in Copenhagen (August 1956), referring to the relationship of individual blood groups to different—mainly internal—pathologic processes, called for parallel studies in allergic persons, particularly in atopic eczema. From our observations it appears that there exists a genetic fixation between the allergic patients and their blood groups.

These patients are of great eugenic importance because they would enable us to make a sharply outlined prognosis as to the heredity of an allergic disposition in the offspring of al-

lergic parents. Since our present material is limited to a few hundred cases, we cannot yet claim the right to make a definite statement; we feel, however, that they should be considered as a springboard for future investigations in this direction.

LITERATUR

- Aird, I., Bentall, H. H., Mehigan, J. A. & Roberts, J. A. F.*: The blood groups in relation to peptic ulceration and carcinoma of colon, rectum, breast and bronchus. *Brit. med. J.* 2, 315, 1954.
- Aird, I., Bentall, H. H. & Roberts, J. A. F.*: The relationship between cancer of stomach and the ABO blood groups. *Brit. Med. J.* 1, 799, 1953.
- Bentall, H. H.*: Blood groups and disease, with special reference to stomal ulcer and pernicious anemia. *Proc. I. Internat. Congr. Human Genetics III*, 566, 1956.
- Bernstein, F.*: Zur Grundlegung d. Chromosomentheorie d. Vererbung beim Menschen mit bes. Berücksichtigung der Blutgruppen. *Z. indukt. Abstamm. u. Vererb.-Lehre.* 57, 113, 1931.
- Buckwalther, J. A.*: Disease associations of the ABO blood group. *Proc. I. Internat. Congr. Human Genetics III*, 561, 1956.
- Clarke, C. A. & Sheppard, P. M.*: The ABO blood groups in duodenal ulcer, a study of siblings. *Proc. I. Internat. Congr. Human Genetics. III*, 570, 1956.
- De la Rivière & Kossovic, N.*: Recherches sur les groupes sanguins dans quelques états pathologiques. *Zbl. H. u. Geschl. Krkh.* 30, 466, 1929.
- Dorn, H.*: Blutgruppenverteilung bei Psoriasis. *Z. H. u. Geschl. Krkh.* 21, 12, 327, 1956.
- Erbbiologische Betrachtungen zum Allergieproblem. *Z. H. u. Geschl. Krkh.* 23, 1, 5, 1957.
 - Allergische Diathese in einer Familie über 4 Generationen. *Z. H. u. Geschl. Krkh.* 25, 2, 45, 1958.
- Finney, D. J.*: Allergic disease and the blood groups. *Ann. Eugen.* 10, 184, 1940.
- Fisher, R. A.*: The detection of linkage with dominant abnormalities. *Ann. Eugen.* 6, 187-1935.
- Tests of significance applied to *Haldane's* data on partial sex-linkage. *Ann. Eugen.* 7, 87, 1936.
- Haldane, J. B. S.*: The relative efficiency of two methods of measuring human linkage. *Am. Nat.* 68, 286, 1934.
- Methods for the detection of linkage in man. *Ann. Eugen.* 6, 26, 1934.
 - The cumulants and moments of the binomial distribution, and the cumulants of χ^2 for a $(n \times 2)$ fold table. *Biometrika.* 31, 392, 1940.
 - The relative importance of principal and modifying genes in determining some human characters. *J. Genet.* 41, 149, 1940.

- Haldane, J. B. S.*: The cumulants of the distribution of the square of a variate. *Biometrika* 32, 199, 1941.
- The cumulants of the distribution of *Fischer's* u_{11} and u_{21} scores used in the detection and estimation of linkage in man. *Ann. Eugen.* 13, 122, 1946.
- Hogben, L.*: The detection of linkage in human families. *Proc. roy. Soc.* 114, 340, 1934.
- Koch, G.*: Probleme und Forschungsergebnisse der Humangenetik. *Ärzt. Praxis.* 52, 1956.
- Mc Connell, R. B. & Sheppard, P. M.*: The secretor character and disease. *Proc. I. Internat. Congr. Human Genetics.* III, 574, 1956.
- Nogrady, L.*: Untersuchungen der Blutgruppen bei Hautleiden. *Zbl. H. u. Geschl. Krkh.* 40, 739, 1932.
- Prokop, O.*: Blutgruppen und Krankheit. *Dtsch. Med. Wschr.* 11, 431, 1958.
- Roberts, J. A. F.*: Associations between blood groups and disease. *Proc. I. Internat Congr. Human Genetics* III, 549, 1956.
- Snyder, L.*: Blood grouping and its relation to clinical and legal medicine. Baltimore, 1929. Williams and Wilkins.
- Linkage in man. *Eugen. News* 16, 177, 1931.
- Vogel, F.*: Kap. Genkoppelung und Genaustausch. *Handbuch f. Humangenetik*, Thieme-Verlag, Stuttgart - in Vorbereitung.
- Wiener, A. S.*: Method of measuring linkage in human genetics with special reference to blood groups. *Genetics.* 17, 335, 1932.
- Wiener, A. S. & Vaisberg, M.*: Heredity of the agglutinogens M and N of *Landsteiner* and *Levine*. *J. Immunol.* 20, 371, 1931.
- Wiener, A. S., Zieve, I. & Fries, J. H.*: The inheritance of allergic disease. *Ann. Eugen.* VII, 1936.
- Woolf, B.*: On estimating the relation between blood group and disease. *Ann. Eugen.* 19, 251, 1954.
- Zieve, I., Wiener, A. S. & Fries, J. H.*: On the linkage relations of the genes for allergic disease and the genes determining the blood groups, MN types and eye colour in man. *Ann. Eugen.* 7, 163, 1936.

This document is a scanned copy of a printed document. No warranty is given about the accuracy of the copy. Users should refer to the original published version of the material.