

ANALES de la FACULTAD

DE

CIENCIAS MEDICAS

TOMO XVIII, N° 1

LIMA, 3.º TRIMESTRE 1935.

HERENCIA DE LOS DESORDENES MENTALES

POR EL PROFESOR DOCTOR

HONORIO DELGADO

1. INTRODUCCIÓN HISTÓRICA. — 2. CARACTERES Y FACTORES HEREDITARIOS. — 3. INVESTIGACIÓN DE LOS HERMANOS GEMELOS. — 4. PRINCIPALES POSIBILIDADES MENDELIANAS. — 5. BASE CITOLÓGICA; LOCALIZACIÓN DE LOS FACTORES. HERENCIA LIGADA AL SEXO. — 6. ALTO MENDELISMO. — 7. MÉTODOS DE INVESTIGACIÓN. — 8. HERENCIA DE LAS GRANDES FORMAS DE ENFERMEDAD MENTAL : OLIGOFRENIA, EPILEPSIA, PSICOSIS MANÍACO-DEPRESIVA Y ESQUIZOFRENIA. — 9. DISPOSICIONES HEREDITARIAS HETEROGÉNEAS. — 10. HERENCIA DE LA PERSONALIDAD ANORMAL Y DE LA CRIMINALIDAD. — 11. DOS CUADROS FAMILIARES.

1. Desde HIPÓCRATES se afirma la convicción de que la herencia influye en la génesis de las enfermedades mentales. Pero sólo en el presente siglo se define una dirección precisa en la investigación correspondiente, gracias al redescubrimiento (por DE VRIES, CORRENS y TCHERMAK, casi simultáneamente, en 1900) de la obra del monje agustino GREGOR MENDEL (cuya prime-

ra y fundamental exposición de las experiencias de hibridación realizadas por él en las plantas fué publicada en 1865). Los hechos revelados por este biólogo, olvidado por la generación que le siguió, significan la iniciación de la etapa científica del estudio de la herencia. A ERNST RUEDIN se debe principalmente la aplicación sistemática de los métodos de la genética mendeliana a la genealogía psiquiátrica. Son ya innegables la legitimidad y la fecundidad de esta aplicación, aunque nos hallamos todavía en la etapa preliminar de las verificaciones y aunque el mendelismo no sea capaz de explicar todos los aspectos de la transmisión hereditaria. Grandes son las incertidumbres y dificultades que ofrece este género de investigaciones en la especie humana, principalmente por ser en ella imposible la experimentación, por tener cada pareja sólo un número reducido de descendientes y por carecer de consistencia las "entidades" nosológicas de la psiquiatría.

2. Una de las ideas que más diferencia la genética moderna de la antigua doctrina de la herencia es la distinción entre caracteres y factores. Antes se creía que se transmite de una generación a otra los caracteres o cualidades manifiestas, de modo que lo que no hay de semejante entre padres e hijos se debería o a una misteriosa reversión a los antepasados mediatos, conocida con el nombre de atavismo, o a causas ajenas a la herencia. La observación enseña que hay transmisión de predisposiciones biológicas especiales con caracteres cualitativa y cuantitativamente diferentes. Lo cual prueba que no es el carácter lo que se hereda sino su condición. De modo que hoy se entiende por **carácter** la manifestación externa, la particularidad morfológica o funcional que se aprecia con los sentidos, como el color, la forma, el tamaño etc. El **factor** o **gena** es la condición o causa del carácter, el elemento sin el cual éste no puede manifestarse; no se aprehende con los sentidos en el individuo desarrollado, aunque, como veremos después, es posible localizar las genas en las células germinales. Por otra parte, en ciertos casos, aun existiendo en el patrimonio hereditario genas que corresponden a determinados caracteres, éstos no se evidencian. Esto puede ser debido principalmente a dos circunstancias: 1º, para que se manifieste en el individuo una predisposición no basta que su patrimonio hereditario contenga un solo factor correspondiente; 2º, para que se manifieste la predisposición hereditaria se necesita la intervención de influencias extrañas a la herencia misma. Con relación al primer caso, por el momento sólo diremos que un carácter puede requerir más de una gena o la ausencia de genas antagónicas. El segundo caso se explica por la necesidad de condiciones de am-

biente, generales o especiales, para que las genas pasen del estado potencial al actual. Lo que se hereda es solamente "una clase determinada de reacción específica a las condiciones externas, y lo que percibimos con nuestros sentidos como cualidades exteriores es sólo el resultado de esa reacción frente a la constelación eventual de condiciones externas, bajo las cuales se ha desarrollado el individuo investigado" (ERWIN BAUR). Esto significa que la herencia no es una fatalidad sino una disposición que puede actualizarse o no actualizarse según la influencia del ambiente, o *peristasis*, en los diversos momentos de la evolución individual, particularmente en los períodos de máxima susceptibilidad o congruencia. Incurriríamos en exceso de esquematización si no agregásemos que la especie y la importancia de las condiciones externas requeridas varían mucho según los caracteres, desde la mera presencia de aire y luz hasta la conjunción de múltiples circunstancias heterogéneas, *verbi gratia*, determinado género de vida o ambiente social, o acontecimientos muy precisos, como por ejemplo, el contagio de una infección.

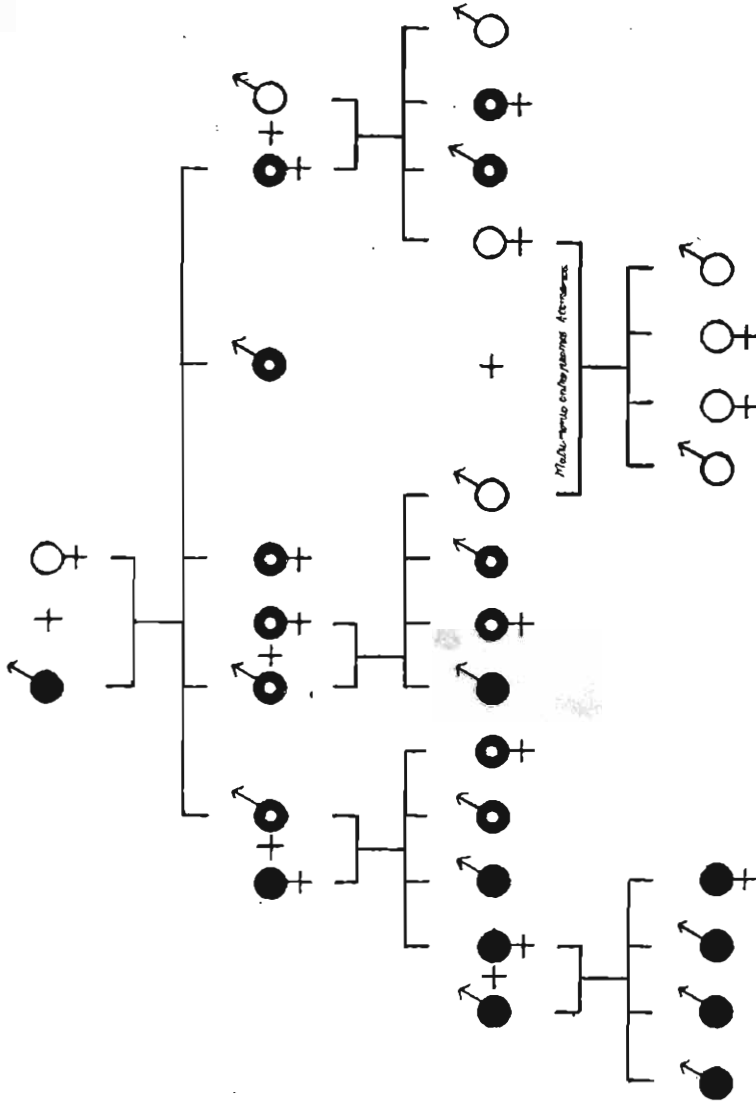
3. La investigación de los hermanos gemelos, sugerida por FRANCIS GALTON, permite probar si una particularidad es hereditaria y hasta qué punto está sujeta a la peristasis. En los *gemelos idénticos*, univitelinos o monocigotas — que por término medio se presentan una vez en cada ochenta partos — se da el caso de distribuirse el patrimonio hereditario en forma ecuacional, pues el cuerpo de ambos deriva de una y la misma célula germinal fecundada, dividida en dos células hijas de idéntica constitución elemental. La presencia del mismo carácter — una enfermedad, por ejemplo, — en ambos hermanos da la medida de la fuerza determinante de los factores. Esto es lo que se conoce con el nombre de *probabilidad de manifestación* o *poder de penetración* ("Penetranz" de LUXENBURGER); se formula como tanto por ciento. La influencia del ambiente se mide comparando la relación de concordancia y discordancia entre los gemelos univitelinos y los divitelinos o dicigotas, así como con la población de hermanos de los diferentes partos de la misma familia: en todos el ambiente es semejante y la herencia relativamente distinta. En caso de criarse y vivir cada gemelo (de los univitelinos) en ambientes distintos, se tiene, asimismo, el medio de comprobar los límites de la influencia peristásica. Para limitar con crítica el alcance de estas comparaciones es necesario tener presente: 1º, que los gemelos univitelinos desde el comienzo de su desarrollo *in utero* están sometidos a influencias distintas y mutuo impedimento — de ahí que no sean perfectamente idénticos en su constitución y modo de reaccionar (pueden tener, en efecto, distintas

impresiones digitales, ser uno zurdo y el otro diestro, mostrar el sexo propio más marcado el uno que el otro etc.), como lo hace notar recientemente FRITZ LENZ; 2º, que los gemelos univitelinos no sólo tienen igual patrimonio sino que lo tienen a medias : cualquiera que sea el alcance que se dé a la pluri y equipotencialidad de las primeras células, es evidente que los gemelos univitelinos derivan ambos del material que normalmente forma un solo individuo —un espermatozoide y un óvulo—, lo que no ocurre con los divitelinos : de ahí que tenga razón E. ECKSTEIN al propugnar que la hemiherencia ecuacional de los univitelinos representa una energía reducida, lo que los pone en condición de inferioridad frente a los factores externos de enfermedad; 3º, que tanto los univitelinos como los divitelinos se desarrollan en condiciones menos favorables que los individuos que se forman solos en el seno materno : esta diferencia representa una condición de inferioridad para las dos clases de gemelos que debe tenerse en cuenta para las comparaciones — de modo que por estas circunstancias las enfermedades pueden ser más frecuentes en los gemelos que en los no gemelos.

Tratándose de las enfermedades mentales, el número de observaciones de gemelos es todavía limitado por causa de haberse reconocido su importancia sólo en los últimos años. Pero ROSANOFF y sus colaboradores han aportado recientemente una serie considerable de observaciones sistemáticas : 1014 pares de gemelos con desórdenes mentales en uno o en ambos hermanos.

4. MENDEL ha descubierto que los caracteres hereditarios son de dos categorías : 1º, *dominantes*, que se manifiestan con la presencia tanto de una cuanto de dos genes correspondientes, o sea herencia de uno de los padres o de ambos, respectivamente; 2º, *recesivos*, que sólo se muestran cuando el patrimonio hereditario contiene dos genes iguales, procedentes una del padre y otra de la madre. Vamos a considerar las **principales posibilidades de la herencia mendeliana** en el caso de los caracteres dominantes y en el de los recesivos.

1º. La unión de un individuo en quien es manifiesto determinado carácter dominante heredado tanto del padre cuanto de la madre, que representaremos por DD, la corea hereditaria o de Huntington, por ejemplo, con un individuo que no muestra tal carácter, sano, que simbolizaremos con rr, dará una descendencia uniforme en lo que respecta al carácter, todos los hijos — con



ESQUEMA DE G JUST (MODIFICADO) PARA LA HERENCIA DOMINANTE

FIG. 1

la constitución Dr — tendrán corea de Huntington. En la parte superior del cuadro N^o 1 está representado este caso.

2^o. Si uno de los individuos de esta primera generación filial, enfermo, con una sola gena del carácter dominante (Dr), se une con un *partner* de igual patrimonio que su padre, o sea DD , tendrá también todos los descendientes enfermos, pero heterogéneos en lo que respecta al patrimonio hereditario que nos interesa : la mitad con dos genas y la mitad con sólo una, o sea $50\% DD + 50\% Dr$.

3^o. La unión de dos individuos DD dará únicamente hijos iguales a los padres, DD , como se ve en el grupo de abajo y a la izquierda del cuadro.

4^o. Los descendientes de un individuo de la primera generación filial, Dr , con otro de igual herencia dará descendientes enfermos en la proporción de 75% y sanos en la de 25% . A éstos corresponde la fórmula rr , o sea ausencia de factor hereditario de la enfermedad. De los enfermos, 25% corresponden a la fórmula DD y 50% a la Dr . Tal es el caso de la descendencia del segundo sujeto de la primera generación filial del cuadro.

5^o. La prole de un matrimonio $Dr \times rr$, un enfermo con gena única unido a un sujeto sano, sin gena alguna para la enfermedad, da $50\% Dr + 50\% rr$, caso simbolizado en la parte derecha del cuadro.

6^o. Los descendientes de dos individuos sanos, son todos sanos, rr , como se ve en el matrimonio de dos primos hermanos del esquema.

En el caso de la herencia recesiva las cosas pasan de modo muy diferente, pues para que se manifieste el carácter se requiere que el individuo lo herede de ambos padres. Las combinaciones posibles son también seis y se encuentran representadas en el cuadro N^o. 2.

1^o. Si se une un individuo poseedor del carácter recesivo, cierta forma de sordomudez, por ejemplo, que representaremos por rr , con un individuo de patrimonio completamente libre de tal herencia, DD , todos los hijos serán sanos, pero portadores cada uno de un factor, que queda latente en ellos, pero susceptible de transmitirse : $100\% rD$.

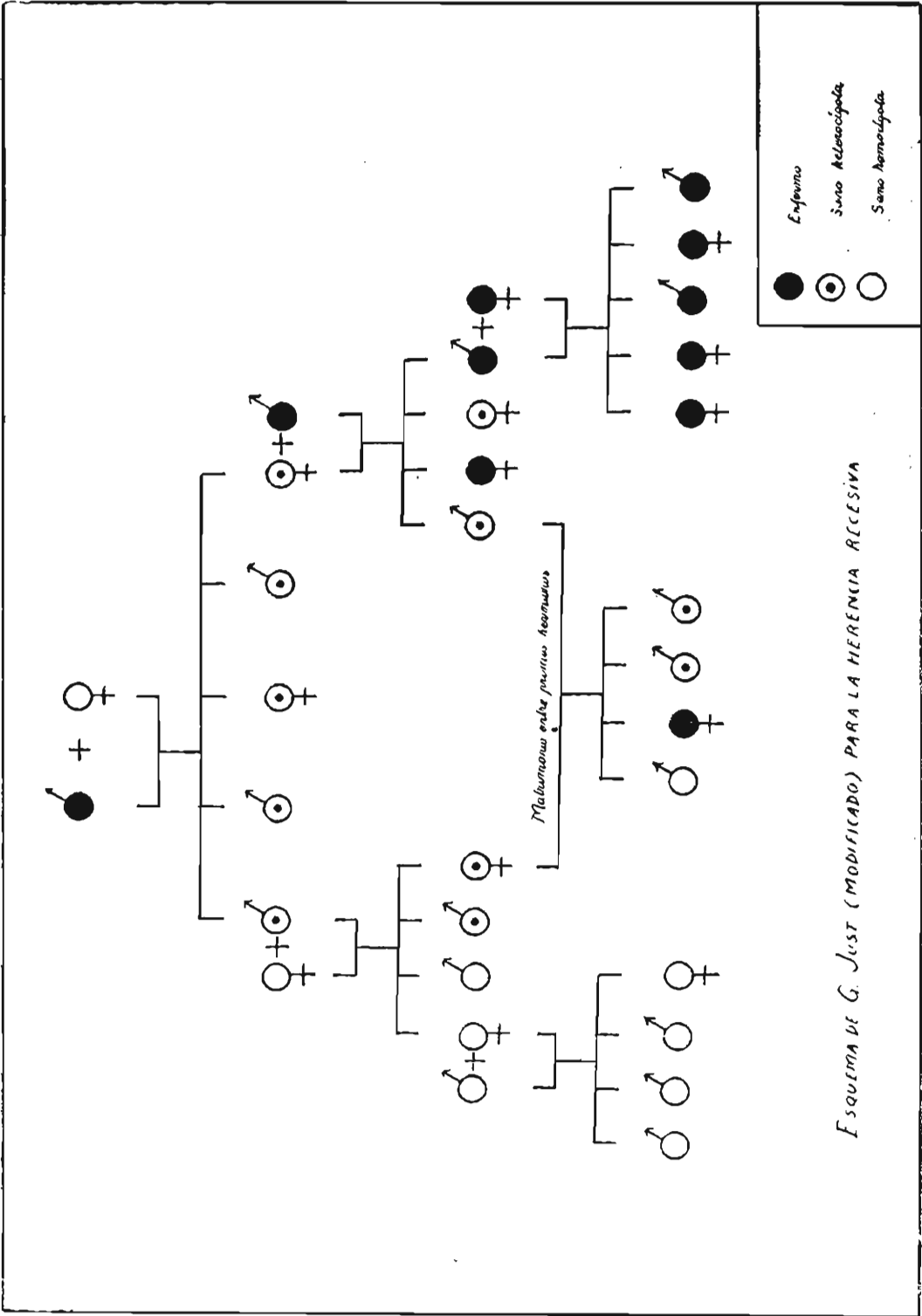


FIG. 2

2º. La descendencia de rD al unirse con un *partner* DD , será 50% DD + 50% rD , por consiguiente todos sanos pero sólo la mitad completamente libres de la herencia mórbida.

3º. Los descendientes de $DD \times DD$ serán iguales a sus padres, sanos y libres de toda gena de la enfermedad.

4º. Los descendientes de uno de los sujetos de la primera generación filial, rD , con un sordomudo, como el padre, rr , tendrán la mitad de los hijos sordomudos y la otra mitad sanos pero portadores de la herencia de la sordomudez : 50% rr + 50% rD .

5º. La unión de dos sordomudos de esta índole dará sólo hijos sordomudos : $rr \times rr = 100\% rr$.

6º. Por último, si se unen dos sujetos sanos pero portadores cada uno de un factor de la anomalía, $rD \times rD$, entonces aparece la sordomudez en el 25% de los hijos; el 75% restante es de individuos no sordomudos, 25% DD , sin el factor correspondiente, y 50%, rD , con un factor, como lo muestra el matrimonio entre primos hermanos del cuadro que ilustra esta forma de herencia : el defecto aparece después de no manifestarse en dos generaciones de la línea directa.

De estos hechos se desprende las reglas siguientes : 1º, los factores hereditarios son asimilables a unidades independientes, que se distribuyen o segregan a través de las generaciones en forma previsible y según proporciones numéricas determinadas (naturalmente, verificables sólo en poblaciones considerables); 2º, la no manifestación de un carácter no implica la ausencia de gena en el plasma germinal (caso de la herencia recesiva, cuando el individuo tiene un solo factor); 3º, como colorario de lo anterior : en general, el conjunto de disposiciones hereditarias, *genotipo*, no es igual al conjunto de cualidades ostensibles, *fenotipo*.

Si en lugar de tomar en cuenta sólo un carácter hereditario y su ausencia, estudiamos la manifestación de múltiples caracteres, las posibilidades de distribución se tornan más complicadas, pues, en principio cada *par alelomorfo* (gena para el carácter y gena para la no manifestación de éste o ausencia de gena) se conduce con independencia, según las reglas antes mencionadas. En el heredoanálisis limitado a un solo par alelomorfo el genetista designa como *monohíbrido* al sujeto que hereda el factor de uno solo de los padres. Cuando entran en consideración dos pares alelomorfos, Aa y Bb , por ejemplo, se trata de un *dihíbrido*. Todos los descendientes de la primera ge-

neración filial (F_1) de $AABB \times aabb$ manifestarán ambos caracteres (suponiendo que sean dominantes A y B) : 100% $AaBb$. La descendencia de dos *partners* de esta constitución ($AaBb \times AaBb$) se segregará en la forma siguiente, en lo que atañe al fenotipo : $9AB : 3Ab : 3aB : 1ab$. Si se atiende al genotipo, las proporciones serán las siguientes entre las 16 combinaciones posibles : $1AABB, 2AABb, 1AAbb, 2AaBB, 4AaBb, 2aAbb, 1aaBB, 2aabB, 1aabb$. Esto es, que en el caso de la segunda generación filial (F_2) del dihibridismo se dan cuatro clases de fenotipo y nueve clases de genotipos. Conviene tener presentes estos datos, porque las genas de una enfermedad mental parecen comportarse como las del caso de un dihíbrido.

Cuando se trata de *polihíbridos* las proporciones son todavía más complicadas y su verificación requiere poblaciones muy considerables. Si se cruza individuos de razas diferentes en tres caracteres, *trihíbridos*, tendremos en F_2 64 combinaciones posibles, con 8 fenotipos ($27 : 9 : 9 : 9 : 3 : 3 : 3 : 1$) y 27 genotipos diferentes . . . El *heptahíbrido* implica en F_2 16384 combinaciones con 128 fenotipos y 2187 genotipos diferentes . . .

A la luz de estas posibilidades podemos precisar el sentido de la palabra genotipo como correspondiente al conjunto de factores, en cantidad fija, de un individuo o de un linaje dado. El fenotipo corresponde a la totalidad de caracteres que ostenta el individuo, totalidad variable en las generaciones, según el azar de la anfmixis, o mezcla de los plasmas paterno y materno, si hay hibridación; invariable si no la hay. Tanto este último caso cuanto el de genotipo común a todo un linaje, sólo son posibles en las *líneas puras*, o sea en aquellas razas que derivan de individuos con células germinales de idéntica constelación de genas o que se han reproducido por autofecundación. Por consiguiente, no son posibles en la especie humana.

5. Hay una base citológica de la herencia. En efecto, las condiciones de la herencia mendeliana están ligadas al proceso celular de la fecundación. Aunque no hay un criterio universalmente aceptado acerca de la naturaleza íntima de las genas, la mayor parte de los genetistas la identifican con una estructura elemental, por lo mismo que en los experimentos de hibridación aparecen como unidades estables y capaces de reproducción. Otro hecho importante en favor de la localización de las genas en partes determinadas de la célula es que los caracteres se presentan y segregan de ordinario por series — contrariamente a la regla de

la segregación independiente — esto es, que cuando aparece uno, aparece también una serie de caracteres distintos, como si las genes correspondientes formasen una cadena con individualidad propia en la substancia de las células germinales. Los trabajos de T. H. MORGAN no sólo confirman estos hechos sino que ofrecen la prueba crucial de que el vehículo de la herencia mendeliana es el cromosoma de las células germinales, o sea los filamentos cromáticos del núcleo del óvulo y del espermatozoide. Para comprender fácilmente los descubrimientos de MORGAN es conveniente recordar los hechos principales de la formación de las células reproductoras.

En el cuerpo de los seres sexuados se diversifican precozmente dos clases de células : las *células somáticas*, que forman por diferenciación los diversos tejidos y órganos importantes para la vida del individuo, y las *células germinales*, que conservan la indiferenciación y la universalidad de posibilidades del plasma germinal que da origen al ser y sirven para la conservación de la especie. Cuando el desarrollo del organismo llega a la fase en que se actualiza la capacidad para la reproducción, las células germinales entran en actividad, sufriendo una serie de cambios hasta la producción de elementos sexuales maduros : espermatozoides en el macho, óvulos en la hembra. Las fases de este proceso son las siguientes : 1º, en la célula sexual primitiva, espermatogonia en el macho, oogonia en la hembra, cuyo núcleo tiene el mismo número de cromosomas que las células somáticas, constante en cada especie — parece que son 24 en el hombre —, se produce la fusión de los cromosomas, uniéndose de dos en dos : es la fase de la *sinapsis* o de los cromosomas bivalentes; 2º, después el proceso de división nuclear indirecta, llamado carioquinesis o mitosis, se prosigue de modo que cada cromosoma original da dos cromosomas idénticos o, lo que es lo mismo, de cada uno de los cromosomas bivalentes nacen cuatro cromosomas : es la fase de *formación de las tetradas*, característica del espermatocito y del oocito de primer orden; 3º, en seguida viene la fase de la *división ecuacional*, en que se forman dos espermatocitos de segundo orden a expensas de cada espermatocito de primer orden y un oocito de segundo orden más un primer polocito de cada oocito de primer orden — de este modo en las nuevas células se conserva el número normal de cromosomas (cuyo término técnico es serie *diploide* o $2n$ cromosomas); 4º, a la división en células iguales en lo que respecta al citoplasma y al núcleo tratándose de las células masculinas, y al núcleo solamente en las células femeninas (pues los polocitos apenas tienen citoplasma y no son viables), sucede la *división reductriz* :

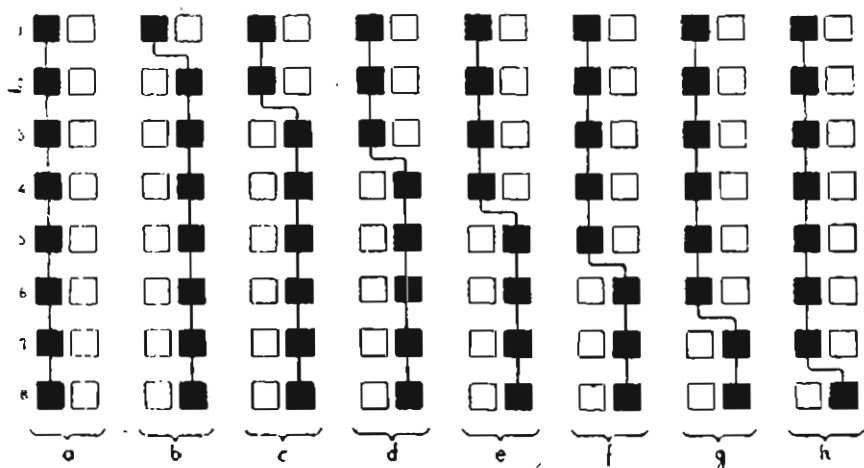
de cada espermatocito de segundo orden salen dos espermátides y de cada oocito de segundo orden, un óvulo y un nuevo polocito estéril : la reducción consiste en que los cromosomas no se multiplican de modo que cada célula hija tenga también $2n$ cromosomas, sino que la mitad de los cromosomas va a una célula hija y la otra mitad a la otra, teniendo cada una la serie *haploide* o sea n cromosomas (12 en el caso de la especie humana) distintos de los n cromosomas de la célula hermana. La división ecuacional y división reductriz constituyen el proceso de maduración de las células germinales, con el cual se producen las *gametas*, o sea los espermatozoides y los óvulos aptos para la fecundación. Como se comprende, del espermatocito de primer orden derivan cuatro espermatozoides y del oocito del mismo orden sólo deriva un óvulo maduro. La división reductriz tiene, pues, dos consecuencias : primera, producir una selección del plasma germinal, que confiere variedad de constitución a las gametas, y, segunda, reducir el número de cromosomas a la mitad, de modo que en el acto de la fecundación o anfimixis se restablezca el número normal : n cromosomas del espermatozoide + n cromosomas del óvulo = $2n$ cromosomas del huevo o cigota.

Si tomamos en consideración sólo seis cromosomas en la espermatogonia y otros tantos en la oogonia, tres del abuelo y tres de la abuela (en las células germinales del padre y de la madre), tendremos en la espermatogonia los cromosomas ABC del abuelo paterno y DEF de la abuela paterna y en la oogonia los cromosomas GHI del abuelo materno y JKL de la abuela materna. En la fase de las tetradas se duplicarán estos cromosomas en los espermatocitos y oocitos de primer orden; con la división ecuacional se separan los pares de cromosomas idénticos, yendo a parar cada serie a una célula distintas de espermatocitos y oocitos de segundo orden; con la división reductriz se producirá la selección de los cromosomas, haciéndose cualitativamente distintas las células germinales : en los espermátides, que sólo tienen tres cromosomas en lugar de seis, se manifestará esta variedad : uno tendrá la serie de cromosomas AEF y otro DBC o a uno corresponderá la serie DBF y al otro AEC etc. En la célula sexual femenina pasará otro tanto, con la complicación de que de las cuatro células finales una sola es viable y fecundable. En todo caso se obtiene una variedad de resultados posibles para cada clase de gametas. Las posibilidades se multiplican con los azares de la anfimixis, de tal manera que la cigota puede tener diversas series de cromosomas; así, un hijo heredará de sus abuelos los cromosomas AEFHJL, otro BCDHIJ, otro BDFJKL, otro ACEGIK etc. Tal sucederá en el caso que se transmita igual

número de cromosomas del abuelo y de la abuela; pero esto no es la regla, aquí también el azar tiene camino abierto. La probabilidad de que en la selección cromosómica el total de cromosomas de la gameta madura en uno de los padres proceda solamente de uno de los abuelos, tratándose del hombre con gameta de 12 cromosomas, es igual a $1 : 4096$. Es decir que de 4096 gametas una sola puede contener tal aporte unilateral. Así tenemos ya una idea más precisa de la riqueza de diferencias entre las gametas. Si consideramos que la misma copia tiene lugar en las gametas masculinas y femeninas, la variedad de cigotas será igual a $4096 \times 4096 = 16777216$. De esta suerte calcula JULIUSBAUER que para tener dos hijos idénticos (procedentes de dos cigotas) se requeriría que la misma pareja humana procreara un número de hijos mayor de dieciseis millones. Con tal argumento se concibe la complejidad del patrimonio heredado y las diferencias biológicas de individuo a individuo incluso entre hermanos (salvo el caso de los gemelos univitelinos). Cada persona es, efectivamente, un polihíbrido de infinito número de combinaciones de notas diferenciales.

Sin embargo, con eso no terminan las posibilidades de variedad. Hemos supuesto en lo que precede que los cromosomas constituyen las unidades últimas de la substancia que sirve de vehículo a la herencia mendeliana, por lo cual estarían siempre unidos en los individuos de una cepa todos los caracteres cuyas genas asientan en el mismo cromosoma. Esto es efectivo en general, y ha recibido de MORGAN la designación de *linkage* o asociación de factores : hay tantos grupos de posibilidades genéticas reveladas por el heredoanálisis cuantos cromosomas muestra el examen microscópico del núcleo de las gametas. Además, de los trabajos de MORGAN y su escuela se desprende que las genas corresponden a partes del cromosoma, *cromómeras*, y se encuentran localizadas por series lineales, en un orden fijo para cada genotipo y hasta puede calcularse en cada cromosoma las distancias respectivas entre las genas. En los cuatro pares de cromosomas de la mosca *drosophila melanogaster* MORGAN encuentra 120 factores distribuidos con exactitud. Lo que ha hecho posible descubrir esta localización y establecer verdaderos mapas de la herencia de dicha mosca son las excepciones a la regla del *linkage*. Los cromosomas son como rosarios de cromómeras unidos por hilillos delicados y frágiles. Suelen romperse y soldarse nuevamente, uniéndose trozos de diversos cromosomas, particularmente en la fase de la sinapsis, en que se conjugan de dos en dos y después se separan duplicando su número en un proceso de escisión longitudinal (fase de las tetradas). Semejante cruzamiento, ruptura y reunión heterogénea tiene por consecuencia la permuta de cromómeras entre dos

cromosomas — es el proceso denominado *crossing-over* o *cross-over* por MORGAN. El *cross-over* puede ser simple o doble y sus-



Representación esquemática de las posibilidades del *cross-over* simple (según J. L. Entres)

FIG. 3



Esquema de un *cross-over* doble

FIG. 4

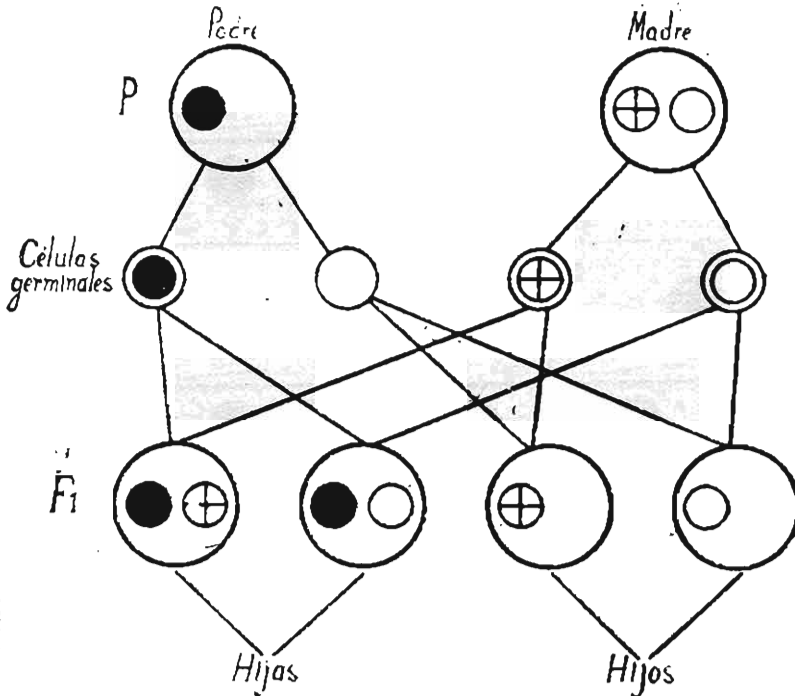
ceptible de producirse en diversos sitios del cromosoma. La figura N.º 3 muestra las ocho posibilidades de un *cross-over* simple en un par de cromosomas con sólo ocho cromómeros. El esquema No. 4 representa un *cross-over* doble. Se concibe cuántas variedades son posibles.

Los datos anteriores legitiman una interpretación cromosómica de la herencia mendeliana que se puede resumir así : 1º, la reproducción carioquinésica — segmentación de cada cromosoma en dos iguales entre sí y con el original — sirve de fundamento a la constancia de la herencia mendeliana; 2º, la división reductriz de las células germinales, la selección de cromosomas y los azares de la anfimixis corresponden *grosso modo* con la disociación o segregación de los factores heredi-

tarios y su distribución en la descendencia; 3º, el aporte a la cigotá de un número igual de cromosomas por parte de cada gameta es un hecho correspondiente a la bipolaridad de los pares alelomorfos, al extremo que los genetistas, refiriéndose a un factor hereditario determinado, llaman *homocígota* u *homogamético* al individuo que tiene igual gena por el lado paterno y por el materno, *heterocígota* o *heterogamético* al poseedor de genas o herencia distinta de uno y otro progenitor; 4º, aunque el *linkage* no concuerda con el mendelismo primitivo, representando, por el contrario, una limitación del proceso de segregación, la estabilidad numérica de los cromosomas armoniza cabalmente con el hecho de la asociación de los caracteres hereditarios en grupos relativamente fijos; 5º, asimismo, otras excepciones a las reglas de la distribución mendeliana se explican como correspondientes directamente a un proceso material de la base citológica, el *crossing-over*.

A esta múltiple correspondencia entre los hechos verificados en la esfera de la herencia y el proceso elemental de la reproducción debemos agregar el paralelismo entre la disimetría de los cromosomas respecto de los sexos y la **herencia ligada al sexo**. Además de los cromosomas corrientes, *autocromosomas* o *autosomas*, existen los cromosomas que sirven para determinar el sexo del individuo, *cromosoma sexual* o *heterocromosoma*. Cuando este último existe por pares se denomina cromosoma X y cuando es singular, cromosoma Y. La clase y número de cromosomas para cada sexo varía en los vegetales y en los animales, y en éstos, según los géneros. En el hombre, el varón tiene un solo heterocromosoma y la mujer dos. En consonancia, tenemos una serie de caracteres hereditarios cuya distribución se aparta de las reglas mendelianas si no se toma en cuenta los sexos, pero se conforma a ellas si se rectifican de acuerdo con esta causa de error: se trata de genas localizadas en el heterocromosoma.

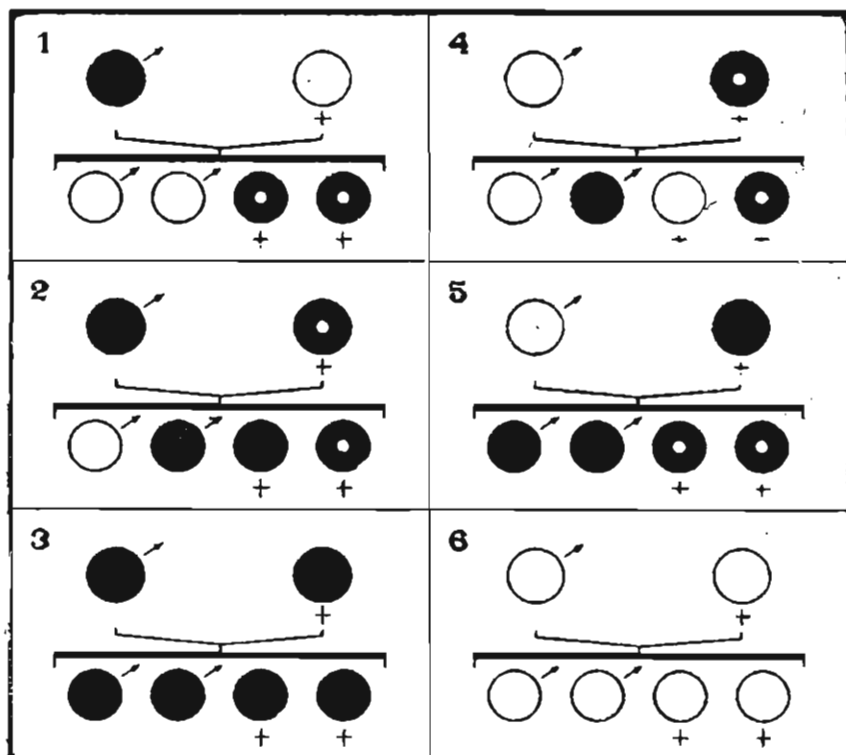
La herencia ligada al sexo puede ser dominante o recesiva. Existe también la *herencia limitada a un sexo*, como la hemofilia, que no sufren las mujeres, aunque son "conductoras" del factor.) En patología humana no se ha visto todavía comprobada la forma dominante. Como veremos después, ciertas enfermedades y anormalidades parecen ser condicionadas en parte por esta manera de distribución. Por tal razón y para la comprensión general del tema examinaremos esta eventualidad. La figura No. 5 muestra en esquema todas las posibilidades de la herencia ligada al sexo. En lo que respecta a la *herencia dominante ligada al sexo*, tenemos — expresadas en el cuadro No. 6 — las posibilidades siguientes: 1, padre enfermo (el varón en esta clase de herencia es siempre «homocígota» por poseer un solo



*Esquema de la transmisión
de unidades hereditarias ligadas al sexo
(según Lenz)*

FIG. 5

heterocromosoma, teniendo por consiguiente el fenotipo y el genotipo idénticos respecto de la enfermedad y de la salud) y madre sana homocigota: los hijos son sanos, todas las hijas son enfermas heterocigotas; 2, enfermos padre y madre, pero ésta heterocigota: la mitad de los hijos son sanos, la mitad enfermos, todas las hijas son enfermas, la mitad homocigotas, la mitad heterocigotas; 3, los dos padres son enfermos homocigotas: todos los descendientes son enfermos homocigotas; 4, padre sano y madre enferma heterocigota: los hijos son sanos y enfermos en proporción igual, las hijas son sanas y enfermas en número igual, pero las enfermas son heterocigotas; 5, padre sano y madre enferma homocigota: todos los hijos enfermos, todas las hijas enfermas heterocigotas; 6, padres sanos homocigotas: todos los hijos e hijas sanos homocigotas. Es posible que la predisposición a la luxación, congénita de la cadera corresponda, por un factor al menos, a esta manera de herencia. Otro tanto sucede, según



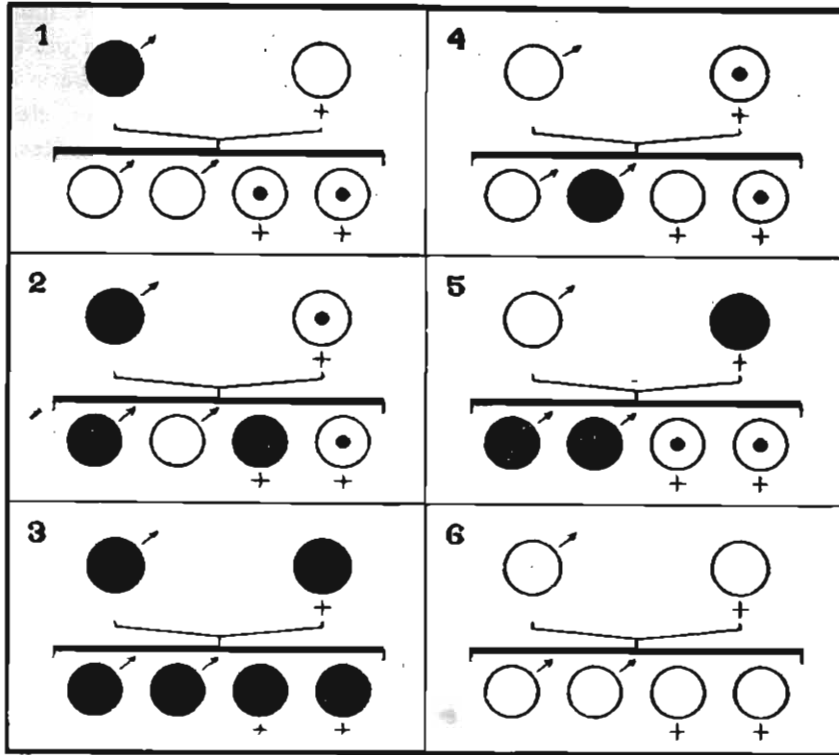
 *Enfermo dominante homocigota*
  *Enfermo dominante heterocigota*
  *Sano recesivo homocigota*

Herencia dominante ligada al sexo

FIG. 6

expondremos en otra parte de este trabajo, con la psicosis maniaco-depresiva, pues una y otra manifestación son más frecuentes en la mujer que en hombre, característica propia de la herencia dominante ligada al sexo.

En el cuadro de la figura No. 7 representamos las posibilidades de la *herencia recesiva ligada al sexo*: 1, padre enfermo y madre sana homocigota: todos los descendientes son sanos, pero las hijas son heterocigotas; 2, padre enfermo y madre sana heterocigota: mitad de los hijos enfermos, mitad sanos, y mitad de las mujeres enfermas y mitad sanas heterocigotas; 3, padres enfermos homocigotas: hijos e hijas enfermos homocigotas; 4, padre sano y madre sana heterocigota: mitad de los hijos sanos, mitad enfermos,



 *Enfermo recesivo homocigoto*
  *Sano heterocigoto*
  *Sano dominante homocigoto*

Herencia recesiva ligada al sexo

FIG. 7

y todas las hijas sanas pero mitad homocígotas, mitad heterocígotas; 5, padre sano y madre enferma (homocígotas) : todos los hijos enfermos, todas las hijas sanas heterocígotas; 6, padres sanos homocígotas : hijos e hijas sanos homocígotas. La ceguera para el rojo y el verde (daltonismo) se transmite de esta manera, por eso los varones la sufren en mayor número que las mujeres.

Algunos investigadores consideran que la herencia limitada al sexo es reductible a la forma recesiva de la herencia ligada al sexo : las mujeres serían conductoras sólo en el caso de ser heterocígotas, no siendo posible el de homocígotas por convertirse en letal el factor correspondiente al hallarse presente en ambos cromosomas se-

xuales. Así se explica que la hemofilia no se presente en la mujer, pues al darse el caso del factor homocígota no sería viable el producto de la fecundación. Teniendo en cuenta el hecho comprobado del aumento de la rapidez de coagulación de la sangre por efecto de la hormona sexual femenina, es posible aventurar otra hipótesis: de la hipostasis o inhibición del factor de la hemofilia por acción de otros factores condicionantes del desarrollo del organismo femenino.

6. Los hechos explicados con el *linkage*, el *cross-over* y el heterocromosoma, así como la importancia de la peristasis muestran que las simples reglas mendelianas, enunciadas en el párrafo 4, no son suficientes para la inteligencia de la compleja realidad que se ofrece al heredoanálisis. Fué una ilusión que pronto se esfumó la creencia de que con las llamadas "leyes" de MENDEL los problemas de la transmisión hereditaria quedaban reducidos a una simple cuestión de cálculo de factores que fatalmente actualizan sus posibilidades o a una mecánica de cromosomas. Los hechos muestran que sólo excepcionalmente se cumplen con todo rigor las reglas que estableció MENDEL en el guisante común, *pisum sativum*, y que para explicar las diferencias individuales concretas a través de las generaciones se requiere un análisis hibridológico muy sutil, auxiliado por múltiples hipótesis de trabajo. En seguida enumeramos las principales, cuyo cuerpo de doctrina corresponde a lo que hoy se conoce en heredología como **alto mendelismo**.

1°. No siempre es igual el fenotipo de los factores dominante homocígota y heterocígota, pues a veces el factor simple (heterocígota) da un carácter atenuado y el doble (homocígota) uno intenso. Así, cruzando una planta de don diego de noche (*mirabilis jalapa*) con flores rojas (carácter dominante) con otra de flores blancas (carácter recesivo), los híbridos de F_1 (Dr) todos son con flores rosadas y en los de F_2 una parte (25% DD) tienen flores rojas, otra (50% Dr) rosadas y otra (25% rr) blancas. Con la predisposición de las enfermedades pasa otro tanto, como veremos después. Esta particularidad se conoce como *dominancia incompleta*.

2°. Entre genes y caracteres no hay sólo las diferencias anotadas en el párrafo 2. En efecto, ciertos hechos no son explicables sin aceptar que existen genes capaces de determinar varios caracteres (*pleiotropía*); otros que, por el contrario, obligan a reconocer que un solo carácter tiene por condición necesaria la influencia de dos o más genes (*polimería*, *factores complementarios* o *auxiliares*); otros, por último, que se comprenden únicamente suponiendo que la domi-

nancia y la recesividad de un factor no son las dos posibilidades exclusivas y alternativas, sino que se dan factores que implican mayor número de posibilidades cualitativamente distintas, correspondientes, tal vez, a estados diferentes del mismo elemento (*alelia múltiple*).

3°. No es una gena particular la única condición interna de la manifestación de un carácter. Más bien todos y cada uno de los caracteres de un organismo son condicionados, no sólo por todas las genas, sino por el conjunto del patrimonio hereditario, nuclear y citoplásmico. La gena específica representa sólo el papel de condición especial.

De lo anterior se desprende que la dominancia sea por lo común un fenómeno inconstante, interminente, gradual o irregular; que un mismo carácter puede ser determinado ora por la presencia de una gena, ora por la presencia de otra, ora en fin, por varias; que una gena puede influir diversamente sobre diversos caracteres, como intensidad, especificidad y localización de las manifestaciones; que genas de efectos opuestos pueden interferir su acción en diversos grados, o que domine un carácter en un período del desarrollo individual y el opuesto en otro período; que dos genas o series de genas de efectos diferentes, aunque no opuestos, sean capaces de inhibir la una (*epistasis*) a la otra (*hipostasis*), por simple acción de presencia.

4°. La incapacidad de desarrollo y la muerte prematura de los individuos se presenta en algunos casos de hibridación de modo frecuente. MORGAN y sus colaboradores han demostrado la existencia de un número considerable de *factores letales* en la mosca *drosophila*. La presencia de este factor en una gameta puede hacerla incapaz para fecundar, o la fecundación por dos gametas que tengan el mismo factor determina la falta de viabilidad de la cigota. Este último caso — factor letal homocígota — parece realmente frecuente en ciertas razas de plantas y animales. De modo que uniéndose una gameta portadora del factor letal con otra que carece del mismo, se tiene un individuo — heterocígota respecto del carácter en cuestión — viable, pero que propaga la posibilidad de infecundidad o de muerte precoz (según sea la constitución hereditaria del *partner* : con o sin factor letal), lo cual altera la composición de la prole y dificulta la verificación de las reglas mendelianas.

5°. No todas las diferencias entre los individuos de la misma cepa son debidas a la diversa constitución hereditaria. Hay, ciertamente, casos de variación que se deben a una nueva combi-

nación de factores distribuidos por la hibridación, pero los hay asimismo en que sólo por circunstancias extrínsecas y no hereditarias, determinados individuos muestran caracteres que no se presentarían en otras circunstancias : es lo que en biología se llama *modificación o paravariación*. Esto tiene particular importancia en la especie humana por la infinita variedad del género de vida y de las condiciones diferenciadas — a veces en extremo — de la domesticación urbana.

6°. Otra categoría de diferencias entre padres e hijos es la debida a cambios originales y bruscos del plasma germinativo, transmisibles a la descendencia y que no son debidos a la bastardización : tales son los hechos de *mutación o idiovariación*. A parte de las grandes mutaciones espontáneas — comparables a la transformación de los átomos por pérdida de electrones —, a las que se atribuye hoy la transformación de las especies, tenemos las mutaciones provocadas por influencia externa. Está probado experimentalmente que se puede determinar mutaciones por la acción de agentes químicos y físicos (temperaturas anormales, rayos X etc.) sobre el plasma germinal. Para que se produzca el cambio parece necesaria una disposición interna especial, como si ciertas genas fuesen particularmente lábiles en este respecto y tuviesen un número limitado de posibilidades de transformación. Se cree que en las condiciones naturales de excitación que se apartan de los límites ordinarios se generan con relativa frecuencia pequeñas mutaciones. Esto conmueve seriamente el concepto de constancia o invariabilidad de las genas (que conviene distinguir de la variabilidad de los caracteres dependientes de ellas). Los hechos de mutación son en la práctica tan difíciles de distinguir de los efectos del simple cruzamiento — aun en cepas seguidas durante muchas generaciones con el análisis hibridológico de miles de individuos — que los genetistas más experimentados confiesan que es completamente arbitraria la decisión acerca de dónde cesa la disyunción de bastardos y dónde comienza la mutación.

7. Los conocimientos de la herencia en la especie humana no pueden compararse con las adquisiciones logradas por los botánicos y los zoólogos. Si en el campo de la biología general los problemas y las dificultades son inmensos, en patología humana la situación es todavía más incierta. Por eso debe considerarse el mendelismo médico como una disciplina incipiente cuya misión es adquirir datos aplicando la rica doctrina que procede de la herencia biológica : el alto mendelismo, no como cuerpo de

dogmas, sino como conjunto de hipótesis de trabajo, sin que enturbie el sentido de la realidad ni obstaculice el empirismo fructuoso. Así, hoy casi se confunden la investigación del pronóstico hereditario en los individuos concretos con la investigación científica original — siempre que sea posible realizar la tarea con el debido rigor. Esta es la razón por la cual señalaremos aquí tanto **métodos para la indagación** original de los problemas cuanto modos de coleccionar datos con fines prácticos inmediatos y sin mayor pretensión. La utilidad de la incorporación de la genética en la actividad clínica es evidente, a pesar de la limitación de lo inmediatamente alcanzable. Con la genética se amplía poderosamente el horizonte del médico, haciéndole accesible un aspecto fundamental del enfermo y de la colectividad : la *constitución*, cuyos datos le son significativos en todas las direcciones de la labor profesional — diagnóstico, pronóstico, terapéutica y profilaxia—. Así se le presentará la función específica de los factores como una determinada orientación dinámica respecto de estímulos eficaces dentro de límites variables con las posibilidades del patrimonio hereditario total — nuclear y citoplásmico — y el conjunto de las influencias peristásicas. Pues sería un error pensar que está demostrado que el vehículo de toda herencia se halla constituido únicamente por los cromosomas, así como identificar la constitución individual — unitaria y teleológica — con el mosaico de fuerzas genéticas parciales, que otra cosa no son las condiciones hereditarias estudiadas por el mendelismo.

Habiendo indicado las reglas mendelianas y la averiguación de la herencia de los hermanos gemelos, señalaremos los métodos de las *investigaciones estadísticas* y las direcciones prácticas para la pesquisa de la herencia en las familias. El ideal de la investigación genética es que el material de estudio sea muy numeroso y que el análisis genético corresponda a una población completa. Hasta hoy esto ha sido realizado de manera ejemplar sólo una vez — por H. LUNDBORG en su estudio médico-biológico de investigación familiar en un linaje sueco de 2232 campesinos, con especial referencia a las enfermedades nerviosas y mentales (*Medizinisch-biologische Familienforschungen innerhalb eines 2232köepfigen Bauerngeschlechts in Schweden*, Jena, 1913). Dentro de las posibilidades ordinarias del clínico, son limitados los grupos que se estudia — raras veces con toda precisión —, y por tanto considerables las causas de error. Si tratándose de colectividades de gran número de individuos es indispensable la corrección de los cálculos, elaborando un material restringido es exigencia ineludible seguir las reglas más obligadas de evaluación de los resultados estadísticos. Sin pretender abordar las

cuestiones superiores de esta técnica —especializada ya—, nos contentaremos con indicar la aplicación de las fórmulas que corrigen los errores debidos a los pequeños números y a la selección familiar e individual del material estudiado.

1°. La fórmula para corregir el *error medio de los pequeños números*, incapaces de revelar la proporción real, que se manifiesta sólo en números muy grandes, es la siguiente :

$$m = \pm \sqrt{\frac{P_0\% \times P_1\%}{n}}$$

m representa el error medio, $P_0\%$ el porcentaje de enfermos (o individuos con la particularidad estudiada), $P_1\%$ el porcentaje de individuos sanos (o carentes de la particularidad), n el número total de individuos (la suma de los dos grupos). Un ejemplo sencillísimo permitirá comprender claramente el sentido de la fórmula. La investigación de un grupo de 100 individuos descendientes de padres $Dr \times rr$, nos da 46 enfermos y 54 sanos :

$$\sqrt{\frac{46 \times 54}{100}} = \pm 5\%$$

El error medio será 5%, o sea que el porcentaje puede variar entre 45% y 55% de sanos o enfermos, siendo 50 la media, lo que correspondería a la cifra ideal de hijos de parejas de un individuo enfermo dominante heterocígota y uno sano. En una población algo mayor, de 144 individuos estudiados, por ejemplo, el error medio se reduce a 3.15% y en una muy grande — que prácticamente no requiere ya la aplicación de la fórmula — como de 40000 individuos, baja a 0.25%. Así, el método permite la concordancia entre las cifras empíricas y las previstas teóricamente. Se debe aceptar como dignos de fe los datos empíricos que concuerdan con los previstos dentro de $1m$. En cambio, si la concordancia no tiene lugar ni dentro de $3m$, es legítimo considerar que los valores encontrados no corresponden a una oscilación casual sino a una disconformidad real, o sea a una causa material de error, lo que debe hacer sospechar la existencia de condiciones perturbadoras heterogéneas. Discordancias de esta entidad permitieron a MORGAN el descubrimiento del factor letal.

2°. La proporción de individuos con enfermedades o características recesivas — o sea condicionadas por el homocígota rr — descendientes de padres sanos con la fórmula $Dr \times Dr$,

aparece acentuada en relación con los valores previstos teóricamente. Ya W. BATESON había reparado en este exceso de recesivos. En lugar de presentarse los individuos rr en la proporción de 25%, aparecen hasta en la de 33%. Esto se observa cuando se tiene en cuenta sólo las familias en que aparece el tipo rr en F_1 . Por el contrario, cuando se parte de una generación de heterocígotas $D_r \times D_r$ y se toma en consideración el conjunto de F_1 , se encontrará que rr está en la proporción de 25% y $DD + D_r$ en la de 75%. Lo que ocurre en el primer caso es, pues, lo siguiente: en una generación dada son indiscernibles los grupos de hijos de $D_r \times D_r$ entre los cuales no aparece ningún individuo rr . Esto es tanto más frecuente cuanto menor sea el número de hijos en cada grupo familiar. Por consiguiente, al tomar en consideración para la estadística sólo los grupos en que existe uno o más individuos con la constitución rr se excluye un número considerable de descendientes de matrimonios $D_r \times D_r$: este azar que excluye una parte de la colectividad genotípica semejante es causa de la selección perturbadora. Los grupos excluidos son tanto más numerosos cuanto más pequeño es el número de hermanos en cada familia. Según el cálculo de las probabilidades, de 64 familias de 3 hijos únicamente, en una ocurre que los tres sean recesivos, en 9 son recesivos dos de ellos, en 27 sólo uno de ellos y en las 27 restantes no aparece en ninguno de los 3. En este caso se eliminarían 81 (27×3) individuos de la población natural de 192 (64×3).

Para corregir la causa de error que acabamos de explicar, WILHELM WEINBERG ha imaginado el *método hermanal* ("Geschwistermethode"), que consiste en una doble multiplicación en cada grupo familiar, 1º, del número de hermanos enfermos [x] por el número total de hermanos enfermos y sanos [p] menos 1 [$x(p-1)$], 2º, del número de enfermos por el número de enfermos menos 1 [$x(x-1)$]; y en sumar en columnas separadas los productos de estas multiplicaciones de la serie de familias. La frecuencia aproximada de la enfermedad [f] se encuentra en la relación de ambas sumas

$$\left(\sum p : \sum x \right);$$

$$f = \frac{\sum x(x-1)}{\sum x(p-1)} - \frac{\sum x}{\sum p}$$

Un ejemplo permitirá comprender cuán fácil es la explicación de esta fórmula — servirá para ello el material de la epilepsia mioclónica, enfermedad recesiva, estudiada por LUNDBORG :

| Familia No | Número de hermanos p | Número de recesivos x | Hermanos de los recesivos $x(p-1)$ | Hermanos recesivos de los recesivos $x(x-1)$ |
|------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---|
| 1 | 6 | 3 | $3 \times 5 = 15$ | $3 \times 2 = 6$ |
| 2 | 8 | 1 | $1 \times 7 = 7$ | $1 \times 0 = 0$ |
| 3 | 6 | 2 | $2 \times 5 = 10$ | $2 \times 1 = 2$ |
| 4 | 9 | 3 | $3 \times 8 = 24$ | $3 \times 2 = 6$ |
| 5 | 9 | 1 | $1 \times 8 = 8$ | $1 \times 0 = 0$ |
| 6 | 5 | 2 | $2 \times 4 = 8$ | $2 \times 1 = 2$ |
| 7 | 6 | 2 | $2 \times 5 = 10$ | $2 \times 1 = 2$ |
| 8 | 4 | 2 | $2 \times 3 = 6$ | $2 \times 1 = 2$ |
| 9 | 1 | 1 | $1 \times 0 = 0$ | $1 \times 0 = 0$ |
| Suma | 54 | 17 | 88 | 20 |

En este ejemplo la proporción de enfermos según las cifras brutas sería muy superior a lo que exige la teoría : 31.48% en lugar de 25%. Con la corrección de WEINBERG se aproxima notablemente al porcentaje previsto para los recesivos : 22.72%; falta 2.28% para 25%, diferencia que cae dentro de lo previsto, según la fórmula de los pequeños números, no aconteciendo esto con el exceso de 6.48% de los datos sin elaboración correctiva.

3°. Queda así establecido que el método hermanal sirve para la corrección del cálculo de la proporción de enfermos o anormales recesivos hijos de sanos (o normales) en caso de conocerse todo el material de hermanos de recesivos. Una modificación de este procedimiento matemático, que amplía su campo de aplicación es el *método de probandos* ("Probandenmethode"). WEINBERG ha concebido esta modificación para aplicarla al material cuya composición, en lo que respecta a los hermanos, sólo se conoce en parte, según los datos que se consiguen de los enfermos mismos. (El enfermo que sirve de punto de partida a la investigación en cada familia se llama *probandus* —castellanizamos la expresión con la palabra probando.) Según esto, el material en que se funda la investigación genético-estadística consiste en una selección involuntaria de familias o de individuos : en el primer caso halla su aplicación la

fórmula hermanal, en el segundo la de probandos. El campo de ésta implica, pues, que no se conoce todo el material estadístico no ya, como en el primer caso, por ignorarse parte de los descendientes de recesivos heterocígotas, sino por no caer en el campo de observación todos los enfermos o recesivos homocígotas existentes entre los hermanos de los enfermos conocidos o probandos. La fórmula del método de probandos implica, en cada familia : 1º, separación de los probandos [y], contándose el número de los otros hermanos sanos y enfermos menos 1 [$p-1$] tantas veces cuantos probandos se tiene en la familia [$y(p-1)$] ; 2º, contar el número de los hermanos enfermos menos 1 tantas veces cuantos son los probandos [$y(x-1)$]. La suma (\sum) de los resultados en cada serie de operaciones da con bastante aproximación el 25%. La fórmula, por consiguiente, es :

$$\frac{\sum y(x-1)}{\sum y(p-1)} = \frac{\sum x}{\sum p}$$

WEINBERG tiene todavía una modificación para los casos en que no se puede demostrar el número de probandos de las familias, como sucede cuando se tiene un amplio material recogido por diversos investigadores en el cual las mismas familias pueden hallarse incluidas más de una vez partiendo de diversos probandos. En cada familia se hace $y = 1$, y la fórmula de este *método de reducción*, que no debe tomarse sino como un auxiliar inseguro, resulta así :

$$\frac{\sum(x-1)}{\sum(p-1)}$$

4º. Además, para considerar en las colectividades cuáles individuos deben entrar en cuenta y cuáles no, es menester atender a la edad en que se manifiesta la enfermedad o anomalía. Para excluir las causas de error que proceden de la variedad de la época de manifestación, JULIUS BAUER ha elaborado el *método de compensación*, expuesto en el libro de este autor (del cual existe versión castellana) que figura en la bibliografía del presente trabajo.

5º. Existe igualmente otro procedimiento matemático, el *coeficiente sexual*, que permite calcular en una población dada la frecuen-

cia de una anomalía regida por la herencia recesiva ligada al sexo. No siendo posible exponerlo brevemente, nos contentamos con remitir al lector interesado a la clara exposición de H. GÜNTHER, que consignamos en la bibliografía.

6°. Para completar la exposición de los principales métodos nos queda sólo la *investigación de las familias* con criterio a la vez clínico y fenogenético. Gracias a esta tarea se obtiene el material necesario para el análisis mendeliano, para el hallazgo de los gemelos y para la elaboración estadística de las colectividades por lo menos de dos generaciones asequibles a la indagación del médico en su práctica hospitalaria o privada, si quiere (y las circunstancias se lo permiten) estudiar científicamente la constitución de sus pacientes. Así, el médico de familias, forma superior del ejercicio profesional, que por desgracia tiende a desaparecer, tiene el medio más apropiado para la investigación genealógica con las nuevas directivas.

La simple anamnesia del probando, hecha a la ligera y sin crítica, no aporta datos consistentes para un conocimiento cabal de las condiciones endógenas de las enfermedades. La ignorancia y los prejuicios del informante obligan al médico a una inquisición crítica perseverante, aprovechando todas las fuentes de información. En la búsqueda conmemorativa debemos tener siempre presente el dictamen de SAHLI : "en materia de herencia no se puede interrogar jamás con suficiente detalle". Se debe buscar con ahinco descripciones completamente objetivas, sin sugerir diagnósticos, teniendo presentes los diversos cuadros clínicos posibles y aventurando, con orden, preguntas acerca de los síntomas correspondientes a estos cuadros. Insistiremos, con SIEMENS, en el empeño de descubrir y desenmascarar las formas rudimentarias de las enfermedades, los casos de transición o combinación, las dolencias oligosintomáticas o monosintomáticas. De otro modo no se llegará a saber qué es lo hereditario en cada dolencia : la predisposición a la enfermedad, al síndrome o al síntoma. Por otra parte, rehabilitando el criterio constitucional clásico, daremos importancia a las debilidades e inferioridades, a los estigmas físicos y funcionales y a las fragilidades orgánicas y mentales, que no llegan a constituir verdaderas dolencias, y a las maneras de reaccionar generales y peculiares, así como al temperamento de todas y cada una de las personas del cuadro genealógico — todo lo cual será descrito con precisión, sin usar términos vagos ni fórmulas simplificadoras. Con todo eso no quedará terminada la averiguación. Es indispensable recorrer para

cada familiar el curso de su vida atendiendo a su desarrollo y a las vicisitudes de su interacción con el medio : de otro modo no podremos evaluar su exposición a la enfermedad ni representarnos el papel que en esas vidas ha desempeñado la peristasis y la herencia. Si, como es evidente, un carácter hereditario, mórbido o simplemente anormal, no es sino la expresión de una manera de reaccionar, susceptible de formas y grados diversos, según el conjunto del genotipo y las condiciones externas, se impone un verdadero etioanálisis en cada caso, registrando con extrema fidelidad el juego de fuerzas patogenéticas y patoplásticas y la resistencia del organismo o su susceptibilidad para ser influido en las diversas situaciones y épocas, particularmente en la del desarrollo.

7°. A pesar de todo el celo y de toda la prolijidad que se ponga en la pesquisa anamnésica, el origen hereditario de un proceso mórbido o de una anormalidad, el carácter familiar de las disposiciones y las probabilidades del pronóstico genético no se fundarán sobre bases seguras si no se completa la investigación con un serio examen clínico de los parientes accesibles del probando. Son decisivos en la encuesta heredoanalítica los datos adquiridos por el médico mismo, tanto en el examen de los individuos enfermos como en de los sanos, de las familias "interesantes" como de las triviales. Nada demuestra mejor lo indispensable de este requisito que la siguiente experiencia de FRIEDRICH CURTIUS. Averiguando antecedentes familiares de 35 pacientes de esclerosis múltiple, encuentra, en etapas sucesivas, los parientes enfermos que a continuación se expresa :

- | | | |
|------|--|---------------------|
| I. | A la anamnesia clínica ordinaria, | 12 personas (2,5%) |
| II. | Haciendo el cuadro genealógico, | 75 ,, (14.5%) |
| III. | Realizando la investigación de las familias, | 428 ,, (83.0%) |

El número de personas en cuestión es de 515 casos neurológicos, en un total de 2000 individuos aproximadamente. Uno de los pacientes tenía 27 familiares enfermos y no mencionó ni uno solo en la anamnesia.

8. En **Psiquiatría** tiene importancia relevante la predisposición hereditaria y su investigación ofrece mayores dificultades que en la patología orgánica por la imprecisión más o menos gran-

des de las entidades nosológicas, por la índole mental de los caracteres o cualidades hereditarios — más fluidos y correlacionados con la actividad total que los físicos—, por ser considerable la influencia del medio sobre la fenogénesis y por no seguir casi nunca las reglas mendelianas simples.

Dejando de lado por el momento las neurosis y la mayor parte de los caracteres anormales, acerca de cuya herencia los datos son todavía muy confusos, señalaremos en este párrafo lo que se sabe, 1º, de la oligofrenia, 2º, de la epilepsia, 3º, de la psicosis maníaco-depresiva y, 4º, de la esquizofrenia, así como de los caracteres anormales afines. Esto no quiere decir que las otras enfermedades y anomalías mentales carezcan de condicionamiento hereditario. Las mismas psicosis sintomáticas como la parálisis general, el delirio febril, las psicosis tóxicas etc., implican predisposición hereditaria. Así también, es un hecho evidente que por lo común no son bebedores antes de la mayor edad los no predispuestos específicamente y que sólo en los predispuestos se presentan las psicosis alcohólicas, incluso sin ser bebedores habituales. La misma demencia, senil o arterioesclerosa, y los desórdenes mentales del climaterio no aparecen sino en personalidades constitucionalmente predispuestas. En general, toda enfermedad o desorden psíquico u orgánico depende — en grado mayor o menor — de la herencia, tanto en lo que respecta a su simple aparición cuanto en lo que atañe a la particular forma clínica de sus síntomas y de su evolución, espontánea o condicionada por el tratamiento.

1º. El caso de la **oligofrenia** ofrece una serie de particularidades interesantes. En primer lugar, puede ser hereditaria o adquirida (por traumatismos, encefalitis precoz, "heredosífilis" etc.). De 127 oligofrénicos de un asilo, BRUGGER diagnostica 100 como debidos exclusivamente a la herencia, 27 a causas exógenas. Entre los hermanos de aquéllos se encuentra representada la oligofrenia en el 21.6%. El conjunto de las estadísticas más dignas de fe permite calcular que las formas hereditarias corresponden al 80% de los oligofrénicos. En segundo lugar, cuando es hereditaria, el factor ofrece un alto poder de penetración, esto es, que la influencia del medio juega un papel nulo o casi nulo; sin embargo, hay excepciones, como lo demuestra el hecho de presentarse deficiencia mental de grado diferente en gemelos univitelinos. En tercer lugar, hay varias clases de oligofrenia, desde el punto de vista genético. En una variedad se trata de un carácter dominante: de otro modo no se explican los hallazgos recientes de BRUGGER: oligofrénicos en proporción de 41% cuando uno de los padres es oligofrénico (y de 91% cuando ambos padres lo son).

Por otra parte, ciertas formas de idiotismo no pueden ser sino recesivas, ya que los idiotas no se reproducen. Además, en otra variedad de oligofrenia el proceso hereditario es complejo, como lo prueban las investigaciones de AARON J. ROSANOFF, en 27 pares de hermanos gemelos divitelinos de sexo distinto, que muestran oligofrenia : 11 pares en ambos hermanos, 11 sólo en los varones y los 5 restantes sólo en las mujeres — lo que explica del modo siguiente : se trata de una forma compleja de herencia dímica con dos factores recesivos, uno de los cuales radica en un autosoma y otro en un heterocromosoma; por consiguiente, es el caso de herencia parcialmente ligada al sexo (por uno de los dos factores). LUXENBURGER ha ratificado la justeza de este modo de interpretar tales hechos. Por su parte, TORSTEN SJOEGREN, sin conocer los trabajos de ROSANOFF, estudiando la oligofrenia en una aldea del norte de Suecia, encuentra 52 oligofrénicos en 24 familias, descendientes de dos cepas; la población total de hermanos se descompone así : entre 136 varones 34 son oligofrénicos, entre 115 mujeres sólo 18 lo son. SJOEGREN explica el exceso de varones con la transmisión de una gena ligada al sexo y otra libre o autosómica. Es importante señalar una circunstancia especial en los oligofrénicos de SJOEGREN, y es que además de la deficiencia mental exhiben síntomas neurológicos muy particulares por su índole y su evolución — lo cual evidencia que se trata de una forma distinta de oligofrenia.

Suponiendo que todas las formas de oligofrenia se hallen representadas en un número considerable de familias en que se muestra la oligofrenia hereditaria, la proporción de casos resulta mayor del 50%. Así, H. H. GODDARD, en un total de 164 familias con los genotipos que nos ocupan encuentra 7937 individuos : 1323 normales, 1717 oligofrénicos, 93 normales dudosos, 31 oligofrénicos dudosos, 182 acerca de los cuales no se puede decidir, 3602 no determinados, 714 muertos en la infancia y 275 abortos. Tomando en consideración sólo las dos primeras series, o sea de los individuos conocidos y determinados que han pasado la infancia, tenemos aquí una proporción de oligofrénicos igual a 56.48%.

El interés del estudio de la herencia en la oligofrenia se patentiza con sólo recordar que los idiotas e imbéciles de mayor grado se hallan, según los cálculos de BRUGGER, en la proporción de 5,9 por mil habitantes y los débiles mentales e imbéciles de menor grado llegan al 1,5 o 2 por ciento (!) y que los últimos se reproducen mucho más copiosamente que los normales.

2°. La génesis hereditaria de la **epilepsia** genuina, esencial o endógena no se puede explicar satisfactoriamente aunque se considere las «unidades constitucionales» o «radicales», o sea las formas larvadas, monosintomáticas y caracterológicas y las manifestaciones menores —equivalentes y afines—, que enumeraremos después. En el material de 23 pares de gemelos univitelinos y 17 pares de divitelinos, reunido con datos de otros investigadores, SANDERS encuentra 16 (69,6%) concordantes y 7 discordantes entre los primeros y 2 (11,8%) concordantes y 15 discordantes entre los divitelinos. ROSANOFF y sus colaboradores han analizado 107 pares de gemelos con epilepsia: 23 univitelinos y 84 divitelinos, hallando entre los primeros 12 (52,2%) concordantes y 11 discordantes (entre estos uno con psicosis y uno con tumor en la médula no epilépticos), y entre los divitelinos 9 (10,7%) concordantes y 75 discordantes (entre estos se cuenta 8 oligofrénicos, un psicósico, un psicopático y un paralítico general no epilépticos). Esto evidencia que la condición endógena es indubitable y que el poder de penetración del factor hereditario es aproximadamente de 60%.

La proporción de concordantes entre los divitelinos, aunque es moderada, revela que la peristasis (desde la condición *in utero*) no es de poco momento en el origen de la epilepsia. Para ROSANOFF la etiología de la epilepsia tiene dos aspectos: uno peristásico, el traumatismo del nacimiento, y otro hereditario, la vulnerabilidad del cerebro. Este último se presenta relacionado con el sexo: el varón es más vulnerable que la mujer. En lo que atañe a la influencia peristásica psicosocial, es pertinente señalar asimismo la existencia de formas de transición entre la epilepsia y la histeria (ambas se encuentran representadas frecuentemente en la misma familia) que acaban por sanar con el tratamiento psicoterápico, como lo demuestran las observaciones de STEKEL, MAUZ, TREMMEL, MISSRIEGLER, CLARK y otros. Se rehabilita, pues, el viejo concepto de la histero-epilepsia, que ya pasaba por error.

El promedio de epilépticos descendientes de un padre epiléptico es de 10% (probabilidad de enfermar 30 veces mayor que en los descendientes de no epilépticos). El 3% de los hermanos de epilépticos lo son también. Las proporciones cambian si tomamos en cuenta las manifestaciones frecuentes en las cepas de epilépticos: carácter epileptoide (prolijo-lento e irritable-explosivo), epilepsia emotiva, picnolepsia, epilepsia sintomática, dipsomanía, estados crepusculares, jaqueca, labilidad vasomotriz, debilidad mental, anomalías de la palabra, *enuresis*, zurdismo, mortalidad infantil etc. Es considerable la proporción de familiares de

epilépticos que muestran estas anomalías aisladas o reunidas algunas de ellas.

Carecemos hasta hoy de amplios e inobjetables heredoanálisis acerca de esta enfermedad, cuya frecuencia alcanza al 2,9 por mil habitantes en la población de Munich, según VON VERSCHUER. Reproducimos en seguida la proporción de descendientes anormales de padres epileptoídes y no epileptoídes, según las estadísticas de GUSCHMER (que tomamos del trabajo de ENTRES) :

| Padres : | | Hijos : |
|------------------------|--------------------------|--------------------|
| Normal | × normal | 84,85% de normales |
| Normal | × epileptoide | 66,00% „ „ |
| Normal | × anormal no epileptoide | 48,94% „ „ |
| Normal | × psicosis no epiléptica | 46,15% „ „ |
| Epileptoide | × anormal no epileptoide | 25,00% „ „ |
| Epileptoide | × epileptoide | 25,00% „ „ |
| Anormal no epileptoide | × anormal no epileptoide | 00,00% „ „ |

Es evidente que existe cierta afinidad entre el tipo de constitución corporal y la epilepsia : K. WESTPHAL, en 1505 casos de epilepsia encuentra el tipo displástico en el 29,5% y el muscular en 28,9%. Es probable que en esto jueguen un papel los factores complementarios o auxiliares.

De todo lo anterior se desprende que la transmisión hereditaria de la epilepsia genuina es compleja, siendo imposible al presente adjudicarle una fórmula mendeliana. La mayor de las dificultades para la investigación radica en la incertidumbre del diagnóstico, que es por exclusión. Si se descubre una fórmula mendeliana, implicará probablemente factores polímeros, recesivos con influencia variable de diversas constelaciones de genas.

Respecto de la epilepsia sintomática, las recientes investigaciones de CONRAD en un material de 258 pares de gemelos, entre los cuales se cuenta tanto la epilepsia genuina cuanto la sintomática, demuestran que aquí también interviene la herencia. El problema en cada caso, como sugiere MAUZ, es determinar qué y cuánto es hereditario y qué y cuánto exógeno.

3. La psicosis maniaco-depresiva es una enfermedad endógena por excelencia y la psicosis de índice de frecuencia más elevado (aunque en la estadística de los hospitales la esquizofrenia ocupa el primer lugar, principalmente a causa de presentarse a edad más temprana) : su frecuencia es de 4,1 por mil en Munich, según LUXENBURGER. Este investigador ha estudiado hace algunos años una serie de más de 2000 maniaco-depresivos en la cual halló 4 pares de gemelos univitelinos, 3 concordantes y uno discordante, y 13 pares de divitelinos todos discordantes, por lo menos respecto de una psicosis maniaco-depresiva típica. Recientemente ha encontrado 3 pares más de gemelos univitelinos : en un par la psicosis m-d. es concordante, en otro discordante y en el tercero uno de los hermanos presenta las psicosis m-d. típica y el otro una atípica. En 90 pares de gemelos, ROSANOFF y sus colaboradores verifican que de 23 pares de univitelinos 16 (69,6%) son concordantes y de 67 divitelinos sólo 11 (16,6%) lo son. Este material permite sacar la conclusión siguiente : la enfermedad es esencialmente hereditaria, con factores que tienen un poder de penetración tal vez subido pero no absoluto. Según LUXENBURGER, los descendientes de un maniaco-depresivo y de un sano son maniaco-depresivos en la proporción de 32,3% y otro tanto de cicloides, y cuando ambos padres son m-d. los hijos manifiestan la misma psicosis en la proporción de 62,5%, siendo personalidades anormales del mismo tipo (cicloides etc.) el 37,5% restante. Más o menos el 10% de los hermanos de m-d. presentan la psicosis.

El tipo de constitución muestra notable afinidad con esta psicosis : las estadísticas de WESTPHAL arrojan un 64,6% de pécnicos en 1361 m-d. MAUZ en su libro (traducido al castellano) *El pronóstico de las psicosis endógenas*, basado en un extenso material (420 m-d.) estudiado durante algunos años, sostiene que el tipo de constitución corporal tiene significación pronóstica : evoluciona la psicosis m-d. más favorablemente en los pécnicos que en los sujetos de otra constitución, sobre todo la leptosomática, en que la psicosis se hace con frecuencia incurable.

El sexo condiciona también la psicosis : ya las extensas estadísticas de KRAEPELIN mostraban que la mujer representa aproximadamente el 70% del total de m.-d. internados. Investigaciones recientes de J. L. SMALLDON, H. M. POLLOCK y otros dan una proporción siempre mayor para la mujer, entre 61,3 y 66,6%. Es importante señalar a este propósito la verificación de ROSANOFF en sus gemelos divitelinos de sexo opuesto : de los 32 pares de estos hermanos, fueron ambos maniaco-depresivos en 3 pares, sólo el varón en 5 y sólo la mujer en 24.

Parece muy probable que la estructura hereditaria de esta enfermedad corresponda o a un tipo monómero dominante homocígota capaz de ser influido por otros factores heterogéneos o a un tipo polímero homocígota, seguramente con un factor ligado al sexo. La psicopatía o carácter cicloide y el carácter normal ciclotímico corresponderían según LUXENBURGER a fenotipos de disposiciones parciales, que para determinar una verdadera psicosis requerirían el complemento de factores de mayor influencia y poder de penetración, susceptibles de desarrollar "radicales clínicos" de la afectividad. ROSANOFF formula la hipótesis de un *factor ciclotímico* localizado en los autosomas y un *factor activador*, en los heterocromosomas. De modo que habría 6 genotipos para el varón y 9 para la mujer, con 54 combinaciones posibles en la amfimixis. Entre los mencionados genotipos, 2 en el hombre y 4 en la mujer representan constituciones que hacen posible el desarrollo de la psicosis maniaco-depresiva. Está por averiguar si las depresiones psicógenas y las reacciones hipomaníacas deben tomarse como manifestaciones del genotipo heterocígota o como formas oligosintomáticas de una constitución maniaco-depresiva homocígota.

4°. La **esquizofrenia** es sin duda una de las enfermedades (en general) más estudiadas desde el punto de vista de la herencia. Este interés se explica si se considera : 1°, que los esquizofrénicos constituyen la mayor parte de la población de los asilos y hospitales psiquiátricos : aunque la proporción de primeras admisiones es aproximadamente de 40% de esquizofrénicos, el número de internados con este diagnóstico oscila entre 60 y 70%; 2°, que la proporción de esquizofrénicos en la población general es muy grande : así, en Baviera es de 8,5 por mil habitantes (LUXENBURGER) y en Basilea llega a 15,3 (1) por mil (BRUGGER).

El estudio de 30 pares de gemelos, 13 divitelinos y 17 univitelinos muestra a LUXENBURGER (en 1930) discordancia en todos los pares de divitelinos, y entre los univitelinos, discordancia franca en

5, concordancia perfecta en 10 y moderada en 2 pares. Con mayores datos, LUXENBURGER, a fines de 1934, llega a la conclusión que en los gemelos univitelinos la concordancia se presenta entre el 69 y el 80%. De 142 pares de gemelos en que se presentan síndromes esquizofrénicos, estudiados por ROSANOFF y sus colaboradores, 28 pares entre 41 de univitelinos muestran concordancia o sea el 68, 3%, y sólo 15 pares entre 101 de divitelinos, esto es el 14,9%. Este poder de penetración y el hecho de no presentarse concordancia entre los divitelinos antes considerados prueba la naturaleza genuinamente hereditaria de la esquizofrenia o, como piensa BUMKE, por lo menos de un grupo considerable de los enfermos con este diagnóstico. Pero la circunstancia de que no lleguen a ser esquizofrénicos del 20 al 31% de los individuos con genotipo de predisposición, evidencia — como lo reconoce LUXENBURGER — que el medio tiene influencia para la actualización o no actualización de la enfermedad en el fenotipo: o sea que la herencia de esta enfermedad no es una fatalidad ineluctable. Todo psiquiatra que trata con interés a los esquizofrénicos sabe además que en cierto número de casos la influencia del ambiente es decisiva para la evolución favorable de la dolencia, si se la condiciona con la piroterapia en el período inicial y con la ergoterapia y la psicoterapia (llena de miramientos) en la etapa siguiente. ROSANOFF va más lejos: sostiene que la herencia no siempre es factor esencial en la génesis de la esquizofrenia, que puede presentarse por el sólo influjo del medio, en ausencia de gena correspondiente. La proporción considerable de gemelos divitelinos concordantes, la frecuencia de otros desórdenes (epilepsia, oligofrenia etc.) en ambas clases de gemelos y otras verificaciones en su material hacen pensar a ROSANOFF que hay dos clases distintas en este grupo de la esquizofrenia: a) una de etiología peristásica traumática (traumatismo natal o postnatal del cerebro, con consecuencias alejadas) o infecciosa, más frecuente en el varón, por ser de cerebro más traumatizable, y que se manifiesta antes de los 35 años, y, b) otra de peristasis psicógena (sobre todo en relación con la vida sexual y amorosa), más frecuente en la mujer y después de los 35 años. De estas dos clases la segunda es la que parece estar más sujeta a la herencia.

La extensa averiguación de RÜDIN sobre 701 familias de esquizofrénicos, enseña que los hijos de un esquizofrénico son esquizofrénicos del 9 al 10% y esquizoides y otros psicópatas del 34 al 42%; la unión de dos esquizofrénicos da 53% de esquizofrénicos y 29% de esquizoides y psicopatías afines. El 5% de los hermanos de probandos esquizofrénicos tiene la misma psicosis. Según investigaciones ulteriores (1935) del mismo autor, los hijos de esquizofrénicos lo son en proporción de 16,4%.

La afinidad de la esquizofrenia por determinado tipo de constitución corporal es evidente, aunque menos acentuada que en la psicosis maníaco-depresiva. Las estadísticas de WESTPHAL arrojan un 50,3% de leptosomáticos en 5233 esquizofrénicos. A este propósito debemos recordar el resultado de las investigaciones de MAUZ sobre 1050 enfermos — complementarias de las que hemos señalado en las psicosis maníaco-depresiva — con respecto a la significación pronóstica del tipo de constitución física en la esquizofrenia: la involución o cura de la psicosis es más frecuente en los pícnicos que en los individuos de otra constitución corporal, sobre todo que en los leptosomáticos. Añadiremos que nos ha sido dado observar varios casos de verdadera transformación del tipo corporal — a veces en pocas semanas — en esquizofrénicos jóvenes de sexo masculino que curan: pierden el tipo leptosomático al mismo tiempo que recobran la normalidad mental. Esto hace pensar en cambios del fenotipo explicables por una especie de crisis tardía del desarrollo en que los caracteres que condicionan el complejo leptosomia-esquizofrenia, hasta entonces espistásicos, pasan al estado de hipostásicos con respecto a factores antagónicos que cobran supremacía.

Otra correlación que se ha señalado es entre la esquizofrenia y la tuberculosis, consistente acaso en una común labilidad del sistema retículo-endotelial condicionada por la constitución hereditaria, tal vez el tipo leptosomático. La mortalidad por tuberculosis entre los hermanos de esquizofrénicos es cuatro veces mayor que en la población general; la mortalidad de los esquizofrénicos mismos por tuberculosis es inmensa: alcanza al 50%. Es verdad que está por hacerse la comparación de esta mortalidad con la del mismo origen en las otras psicosis, tomando en consideración sólo los casos con verificación *post mortem*.

A la serie de datos que antecede conviene agregar la verificación hecha por RÜDIN, por ZOLLER, por WIMMER y por CONSTANTINU, aplicando el método de probandos WEINBERG a muy numerosos grupos de hermanos de esquizofrénicos hijos de no esquizofrénicos y que arrojan un porcentaje que varía entre 4,48 y 6,2% de esquizofrénicos, justamente $1/16$, que es la proporción del dihíbrido recesivo. Esto sugiere que la herencia de la esquizofrenia correspondería al tipo dímero recesivo: tal es la opinión de RÜDIN y de HERMANN HOFFMANN. Pero no ha sido demostrada y no es la única interpretación posible. EUGEN KAHN piensa también que la recesividad interviene, pero que para que el fenotipo manifieste la enfermedad se requeriría además un factor dominante de par alelomorfo distinto, que sería también, por sí solo, la condición de la persona-

lidad esquizoide. KRETSCHMER y LENZ suponen, por su parte, que existe un factor dominante propio del fenotipo esquizoide y que la duplicidad de este factor produciría la esquizofrenia, de modo que la esquizofrenia sería carácter dominante homocígota y la psicopatía esquizoide, dominante heterocígota. LENZ objeta la hipótesis de dos pares alelomorfos distintos argumentando que así no se explicaría que los esquizoides sean frecuentes precisamente en las familias de los esquizofrénicos. SIEMENS, por último, supone que se trata de una enfermedad recesiva con un solo par aleomorfo susceptible — si no le comprendemos mal — de ser influido por la mixovariación, o sea por la variable constelación de las demás genas, que actuarían de modo epistásico, hipostásico etc. Así se explicaría la escasez de los fenotipos mórbidos y la variedad de los cuadros clínicos.

Aquí, como en el caso de la psicosis maníaco-depresiva y la epilepsia, *mutatis mutandis*, está por resolverse la cuestión de si las reacciones esquizofrénicas — que fenomenológicamente se confunden con el proceso psicótico — en individuos no esquizoides son por su base hereditaria idénticas a la psicosis-proceso o simplemente a la personalidad esquizoide. Cabe preguntar también cuál es la condición hereditaria de las “esquizofrenias sintomáticas” y de aquellos casos, como los señalados por JELLIFFE, KEMPF, KRETSCHMER, MAUZ, SPEER etc., que son psicógenos, curan con psicoterapia y revelan una estructura de fondo neuropsíquico a pesar de su apariencia clínica genuinamente esquizofrénica. Aquí surge nuevamente el problema de la relación de las neurosis con las psicosis.

9. Para completar lo anterior consignaremos el hecho — muy comprensible desde el punto de vista de la herencia biológica y de la observación clínica — de la variedad del fenotipo de las psicosis y de las particularidades de la personalidad por causa de la influencia de las disposiciones hereditarias heterogéneas. Los factores de dos o más enfermedades en el mismo linaje se muestran en forma de mixovariaciones en el fenotipo de los individuos, con cuadros clínicos atípicos o evolución heteroclita de los procesos o series de episodios psicóticos. Así, el mismo individuo presenta una psicosis de sintomatología abigarrada, poiquilosintomática, o el proceso mórbido se presenta con la fisonomía clínica de una enfermedad y después con la de otra, o el curso es discordante respecto de la sintomatología psicopatológica. Esto ocurre, como lo verifica a diario todo psiquiatra, con los pacientes de esquizofrenia y psicosis maníaco-

depresiva — enfermedades que, por otra parte, tal vez no tienen condiciones germinales del todo diferentes, como lo demuestra la observación de que los esquizofrénicos son más frecuentes entre los descendientes de esquizofrénico y maníaco-depresivo que entre los descendientes de esquizofrénico y sano. En las familias que tienen predisposiciones psicóticas múltiples o *herencia heteróloga*, el número de casos de psicosis es considerable, según J. CHR. SMITH, y la proporción de psicosis atípicas es tan grande como la de psicosis típicas o segregadas, apareciendo entre las primeras todas las combinaciones imaginables. Según las recientes investigaciones de KURT KOLLE, *las parafrenias y la paranoia* (en el sentido de KRAEPELIN) corresponderían a esta clase de círculos hereditarios heterogéneos : de la esquizofrenia con influencia genética directa de la psicosis m-d. En cambio, parece que la personalidad psicopática del *querellante* — que tanta similitud ofrece con la paranoia — genealógicamente carece de tara especial esquizofrénica, pues en las familias correspondientes la proporción de esquizofrénicos hallados no es mayor que en la población general. KRETSCHMER en su obra clásica y HOFFMANN en *Verehrung und Seelenleben*, ofrecen una elaboración sutil de la amalgama y de las discordancias de la herencia heteróloga.

10. Nuestros conocimientos acerca de la **herencia de la personalidad anormal** o constitución psicopática — que sirve también de terreno a las neurosis — son todavía más imprecisos que aquellos de la genética de las psicosis, a pesar de ser los anormales por lo menos tres veces más frecuentes que los enfermos mentales. * La investigación está aquí en la etapa de los tanteos iniciales. El hecho se comprende atendiendo principalmente a la imprecisión de los límites entre las variaciones de la personalidad normal y las de la anormal. La mera definición de la personalidad anormal muestra la naturaleza arbitraria de la separación : personalidad anormal o psicopática es el nombre genérico de las desviaciones individuales fuera de la normalidad en el modo de ser y actuar, con sufrimiento para el propio sujeto o para la sociedad. Si

* Las personalidades anormales se presentan tanto en las familias que tienen alienados como en las que no los tienen. W. Boven, investigando 32 familias (grupos hermanales) que carecen de alienados en la generación presente, encuentra entre 600 individuos 57 "caracteres anormales" (entre los que considera incluso a los "grandes de corazón", a las "gentes de corazón, no sin defectos" y a los "mediocres con muchas oblicuidades"). En general, hoy se considera que el promedio de psicopáticos, en el sentido de nuestra definición es igual al 10% de la población total.

ya el diagnóstico de las enfermedades mentales tiene un amplio margen de incertidumbre, la calificación de las psicopatías no puede asimilarse al de las entidades clínicas, contentándose con separar tipos o grupos de utilidad transitoria las más veces. La mejor clasificación de las principales formas es la que comprende los siguientes tipos de personalidad : A, hipertímicos, B, deprimidos, C, periódicos, D, de temple lábil, E, impulsivos, F, indolentes, G, explosivos e irritables, H, fantaseadores, mentirosos y embusteros, I, débiles de voluntad e inestables, J, fanáticos, K, pobres de sentimientos y anafectivos, L, maniáticos de la notoriedad o histéricos, M, asténicos (neurasténicos y psicasténicos), N, paranoides, O, esquizoides *sensu stricto*. Consideraremos los datos más precisos de que hoy se dispone acerca de la herencia de estos diversos grupos de psicópatas. Lo que da alguna consistencia a esta nomenclatura es que para casi todos los tipos se ha encontrado la coincidencia de su manifestación en gemelos univitelinos; pero esto no excluye la multiplicidad de aleaciones o combinaciones de herencias heterólogas.

Los *hipertímicos*, *deprimidos* y *periódicos* pertenecen al gran círculo de psicosis maníaco-depresiva. De su distribución y frecuencia ya nos hemos ocupado en el parágrafo 8. Agregaremos que en tal círculo son raras otras formas de psicopatía.

Los *indolentes*, los *pobres de sentimientos* y *anafectivos*, así como — con menos seguridad — los *débiles de voluntad e inestables*, los *fanáticos* y los *paranoides*, son considerados por muchos investigadores como formas parciales de la personalidad *esquizoide*, que entra en el círculo de la herencia de la esquizofrenia, de cuya distribución también ya hemos tratado. LUXENBURGER y LANGE incluyen asimismo en este círculo a un buen número de *psicasténicos*. LUXENBURGER encuentra que dos tercios de los parientes anormales de los psicasténicos son esquizoides. El grupo de la *astenia* parece tener, sin embargo, autonomía : hay familias en que la gran mayoría de anormales son *neurasténicos* y *psicasténicos*, y las hay casi exclusivamente de psicasténicos (sobre todo fóbicos e hipocondríacos). Respecto de los anafectivos, carentes sobre todo de sentimientos superiores, morales, seguramente los hay no sólo ligados al círculo de la herencia esquizofrénica, sino con herencia homóloga autónoma.

El *temple lábil*, la personalidad emotiva, parece tener una distribución hereditaria directa y homóloga. PERSCH duda, sin embargo, de que se trate de una forma de herencia dominante.

El grupo de los *impulsivos* parece ser complejo, ligado a círculos diversos : de la oligofrenia, de la esquizofrenia y de la

epilepsia. Algunos casos, sin embargo, se presentan libres de tara heterogénea notable : impulsivos con hermanos y familiares impulsivos.

Los *explosivos e irritables* (así como los prolijos) pertenecen a la familia de la epilepsia (vease § 8).

Los *fantaseadores, mentirosos y embusteros* se presentan con frecuencia como manifestación parcial de la herencia histérica. Parece que se presenta también como disposición autónoma, al punto que se ha hablado de una "gena de la fantasía" (JUDIN). WALTER VON BAEYER, en su reciente estudio de 120 casos de embusteros y mentirosos anormales, señala la frecuencia entre los familiares de los probandos de anomalías afectivas y de la personalidad cuya nota característica es la falta de unidad, la desvinculación interna, la relajación. Lo hereditario sería esta relajación o falta de coherencia de la vida afectiva y del carácter, susceptible de manifestarse en diversas formas según la constitución total de los sujetos. Por lo demás, los embusteros aparecen muy dispersos en los cuadros genealógicos.

Los *débiles de voluntad e inestables* o abúlicos, salvo un grupo considerable procedente de otros círculos hereditarios (esquizofrenia, epilepsia, psicosis maníaco-depresiva e histeria), tienen una herencia homóloga. El *alcoholismo* y la *toxicomanía* son formas frecuentes de la manifestación de esta psicopatía. En cinco familias estudiadas por PERSCH, los inestables se hallan representados en el 30% de la parentela, el 10% muestra otras taras, el 60% es de sujetos sanos. Estas proporciones son demostrativas de la homología de la herencia, y hasta se puede suponer que la forma es directa y dominante. Los hechos parecen indicar asimismo que hay tipos y genotipos de una inestabilidad general y tipos y genotipos con formas especiales que se transmiten con su especificidad particular, como alcoholismo, por ejemplo, o como narcomanía etc. PERSCH encuentra en cinco familias de alcohólicos, 55% de individuos tarados, de los cuales 25% son alcohólicos. Las más amplias y rigurosas investigaciones en la materia, debidas a POHLISCH, prueban que entre los hermanos de los alcohólicos se encuentra un 22% de alcohólicos y entre los padres de los mismos, un 47% de alcohólicos. De esto no debe deducirse que todos los alcohólicos lo son por herencia ni que todos los alcohólicos (ni la mayoría) son personalidades inestables.

Los *maniáticos de la notoriedad* o *histéricos*, personalidades egocéntricas sin nada auténtico, dominadas por el afán de parecer

más de lo que son, arrivistas que persiguen el éxito, el efecto, la sensación —sacrificándolo todo, el bien ajeno y hasta el propio, en una carrera desenfrenada por llamar la atención—, con o sin ataques y síntomas histéricos, según todas las probabilidades, se distribuyen en las familias siguiendo la herencia directa y homóloga. PERSCH ha verificado en cuatro familias 53% entre histéricos, sujetos de temple lábil y fantaseadores, 11% de otras psicopatías (y enfermedades mentales) y 36% normales. Para KLEIST, la constitución histérica sería el centro de un círculo hereditario, en torno del cual están las personalidades emotivas, inestables (incluso toxicómanos) y fantásticos, aunque acepta que los inestables también forman un grupo independiente. LENZ cree que la herencia histérica es polímera y dominante.

Hemos dicho que lo característico de la personalidad psicopática es la desviación de la normalidad con sufrimiento del individuo o de la sociedad. Cuando se trata de lo último se califica a los individuos como *anormales sociales*. Se comprende que casi todos los grupos pueden dar *anormales sociales*, cuyo tipo genérico más marcado e importante desde el punto de vista legal es el llamado *delincuente nato*, que procede principalmente de los anafectivos, de los explosivos, y de los imbéciles eréticos. El nombre clásico *moral insanity* corresponde *grosso modo* a estas formas, sobre todo al anafectivo. MEGGENDORFER identifica la *moral insanity* con la epilepsia afectiva. El mismo investigador encuentra afinidades entre este grupo y los histéricos y los mentirosos patológicos, embusteros y estafadores, y sobre la base del análisis clínico y genealógico de cien casos de *moral insanity*, afirma la tara indirecta del círculo de la esquizofrenia. Según RUDIN la herencia de la *moral insanity* es recesiva, por presentarse con relativa frecuencia en la endogamia.

Cuantitativamente, los anafectivos y los maniáticos de la notoriedad contribuyen con el contingente más apreciable a la criminalidad. La anafectividad predispone poderosamente pero no lleva por fuerza al delito. En efecto, muchos anafectivos bien dotados de inteligencia se salvan de caer en la vida delictuosa — algo semejante ocurre con otras formas de psicopatía. LANGE ha verificado que incluso en gemelos univitelinos pueda darse con la concordancia de la psicopatía, discordancia de la capacidad intelectual y, con ello, que el más dotado no incurra en delito.

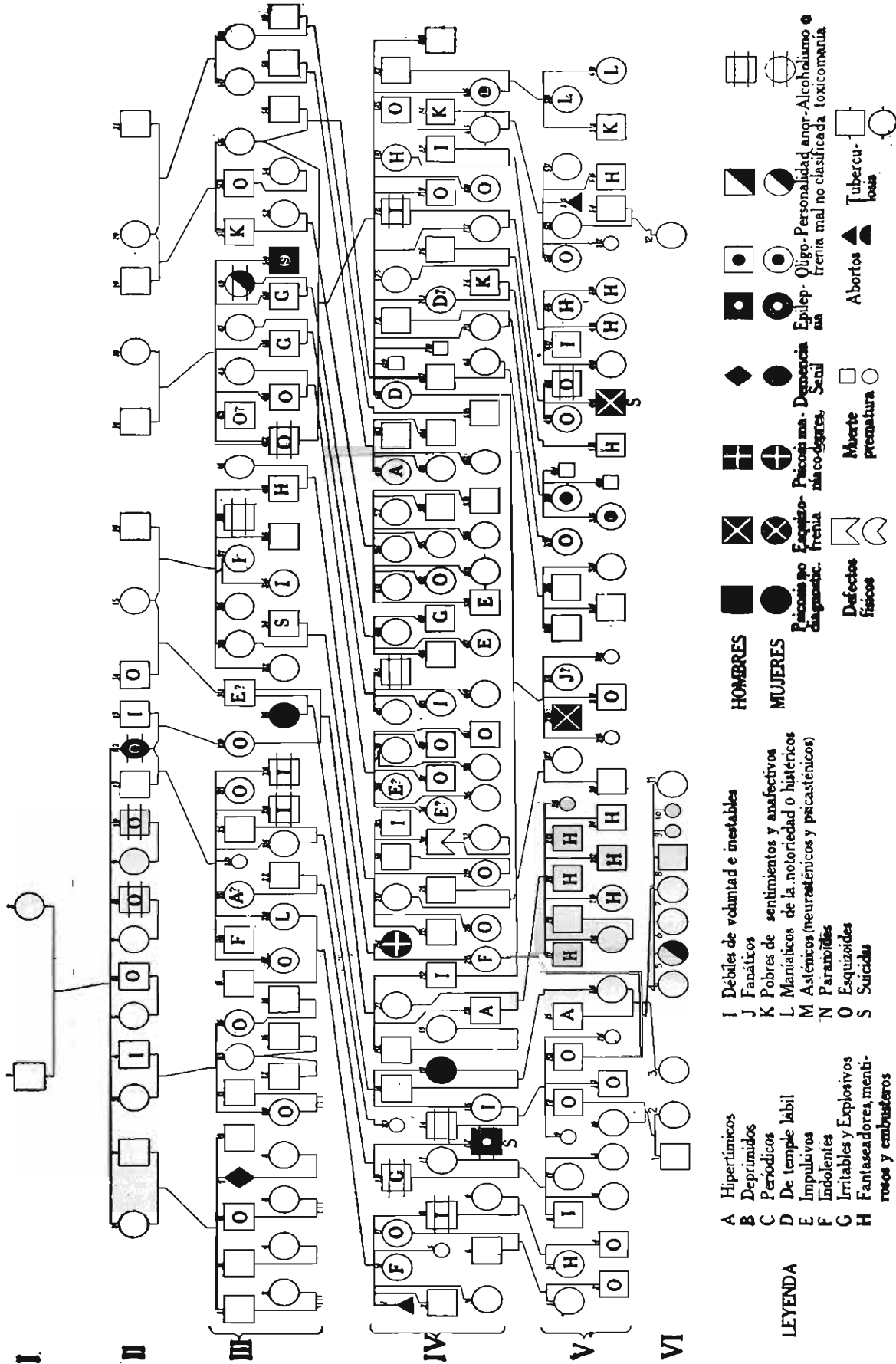
La propensión a la delincuencia — como es comprensible — se presenta a menudo en la misma cepa, de modo que puede

hablarse hasta cierto punto de herencia de la criminalidad. STUMPFL ha verificado que entre los parientes de individuos que cometen un delito por fatalidad de las circunstancias no aparece tara delictuosa apreciable. En cambio, en la familia de los delincuentes habituales se encuentra una proporción notable de grandes criminales y reincidentes. Según HOFFMANN, habría un factor delictuoso dominante cuyo complemento aleomorfo sería el factor recesivo de la vida ordenada y honesta, así como en otros casos el factor delictuoso es recesivo y el de honestidad dominante. LANGE ha estudiado la delincuencia en treinta pares de hermanos gemelos univitelinos (con toda seguridad tres cuartos de ellos), concordantes en la gran mayoría — lo contrario de los hermanos gemelos divitelinos que son casi todos discordantes respecto de la delincuencia y de otros caracteres. Este mismo investigador apoya la naturaleza homóloga de la herencia de los psicópatas sociales en general con los datos del siguiente cuadro :

| | Criminales | Suicidas | Tentativas de suicidio | Bebedores | Otros narcóticos | Psicópatas agudos asilados | Anormales sociales asilados | Histéricos entre otros asilados |
|----------------------------------|------------|----------|------------------------|-----------|------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| Hermanos de anormales sociales % | 12,33 | — | 3,07 | 6,87 | 0,76 | 3,83 | 7,64 | 10,69 |
| Padres de anormales sociales % | 14,86 | 1,35 | 2,70 | 25,67 | — | — | — | — |

Este cuadro se puede interpretar también en el sentido de la influencia del medio : el ejemplo de padres y hermanos anormales

sociales y la influencia desorganizadora del hogar por causa de padres borrachos, hermanos histéricos etc. puede ser causa de la perversión de los menores. Más demostrativo a favor del valor de la herencia es el hecho de la concordancia de los gemelos univitelinos frente a la discordancia de los gemelos divitelinos. Con todo, debemos reconocer que hoy no se acepta de manera unánime la preponderancia de la herencia en la génesis de la criminalidad y hasta se llega casi a desdeñar su alcance. WILLIAM HEALY y sus colaboradores de la *Judge Baker Foundation*, cuya competencia en materia de criminalidad juvenil nadie puede poner en duda, declara lo siguiente, refiriéndose a un material de 922 menores delincuentes tratados con el cambio de ambiente: "Las cuestiones de la herencia siempre son difíciles de absolver con detalles desde un punto de vista científico cauteloso..... Entre los niños colocados (en familias ajenas) la herencia parece jugar una parte pequeña en el resultado final. Por ejemplo, en casos colocados por medio de instituciones el éxito favorable ocurre como sigue: 82% para aquellos que carecen de defectos hereditarios conocidos, 81% para aquellos que tienen uno o ambos padres con diagnóstico de enfermos mentales o defectuosos y 70% para aquellos cuyos padres, uno o ambos, son criminales. Las mismas proporciones valen para el grupo total. Lo que ordinariamente se llama herencia pobre (mala) juega, pues, una parte pequeña comparada con la de otros factores de la situación". HEALY va más lejos: considera que la psicopatía, el criminal nato, la *moral insanity* o imbecilidad moral no existen. "Cuando comenzamos nuestra obra — escribe en su libro fundamental — no había punto sobre el cual esperásemos más datos positivos que sobre la imbecilidad moral. Pero nuestros hallazgos han resultado negativos. Constantemente nos hallábamos a la expectativa de un imbécil moral, esto es una persona no subnormal (en materia de inteligencia) e intacta en su poder mental que careciese de sentimiento moral. No hemos hallado ni una. Muchos casos nos han traído como imbéciles morales, pero han resultado siempre algo defectuosos o extraviados (*aberrational*), o ser víctimas de condiciones de ambiente o de conflictos mentales, pero no desprovistos de sentimiento moral. Superficialmente el individuo parecía a menudo de mente normal, como en los casos en que hay gran desarrollo de la habilidad verbal, pero en cada caso singular, la investigación completa ha manifestado una anomalía definida en algún campo distinto del sentido moral, o, en algunos casos de niños, el crecimiento ulterior ha conducido al individuo a dejar atrás la etapa de conducta antisocial".



- LEYENDA**
- A Hipertímicos
 - B Deprimidos
 - C Periódicos
 - D De temple labil
 - E Impulsivos
 - F Indolentes
 - G Irritables y Explosivos
 - H Fantaseadores, mentirosos y embusteros
 - I Débiles de voluntad e inestables
 - J Fanáticos
 - K Pobres de sentimientos y anafectivos
 - L Maniacos de la notoriedad o histericos
 - M Asténicos (neurasténicos y psicasténicos)
 - N Paranoias
 - O Esquizoides
 - S Suicidas

- HOMBRES**
- Enfermos no diagnosticados
 - ⊗ Explosivos frenéticos
 - ⊕ Defectos físicos
- MUJERES**
- ◆ Pícosis ma. Depencia ma co-depres. Scuil
 - Morte prematura
 - Abortos
 - Tuberculosis

FIG. 8

El extremo que sostiene HEALY tiene un aspecto positivo: la demostración de la gran influencia del medio y la posibilidad de compensar con la educación en el mayor número de los casos las desviaciones de la personalidad en su período inicial. Pero tiene también un aspecto negativo: no demuestra en modo alguno que la herencia no interviene en la génesis de tales desviaciones. Los datos de los hermanos gemelos nos obligan a aceptar que tanto la herencia como el medio — y ni uno ni otro exclusivamente — intervienen en la criminogénesis.

11. En los cuadros familiares adjuntos (Figs. 8 y 9), basados sobre todo en datos anamnésicos de varias fuentes, es manifiesta la abundancia de personalidades psicopáticas. El primero (Fig. 8) contiene un total de 243 individuos. Si quitamos los 2 de la generación I y los 5 últimos de la generación II, por carencia de información, así como todos los de la VI generación (por ser jóvenes) y así como los abortos y muertos prematuramente, queda una población de 209 personas, de las cuales son alienados 7, epilépticos 2 y oligofrénicos 3 (12 individuos que representan el 5,74%). De los 7 alienados, 2 son dementes seniles, 1 maníaco-depresiva (hija de suicida), 2 esquizofrénicos y 2 de psicosis no diagnosticada (probablemente esquizofrénicos también). El número de psicopáticos es de 92, o sea el 44,02%. La gran mayoría de éstos se distribuye entre los dos círculos de herencia esquizofrénica y epiléptica (incluyendo en éste la histeria y sus afines), con la siguiente composición:

| <i>Del círculo de la esquizofrenia</i> | | <i>Del círculo de la epilepsia</i> | |
|--|----|------------------------------------|----|
| Indolentes (F) | 3 | Impulsivos (E) | 5 |
| Inestables (I) | 15 | Explosivos (G) | 4 |
| Fanáticos (J) | 1 | Fantaseadores (H) | 14 |
| Anafectivos (K) | 4 | Histéricos (L) | 4 |
| Esquizoides s. s. (O) | 34 | | — |
| | — | | 27 |

El número de alcohólicos y otros toxicómanos es grande — como ocurre ordinariamente en la familia de los esquizofrénicos — llega a 15 individuos (7,2%). En cambio, del círculo de la psicosis maniaco-depresiva no se presentan sino 4 hipertímicos y 1 suicida, cuya personalidad no es siempre del grupo de los de-

primidos (sin contar ni al suicida esquizofrénico ni a los epilépticos, que figuran en el cuadro). Sólo quedan aparte 2 personas de temple lábil y 1 sin clasificar (éste corresponde a una alcohólica con crisis de *delirium tremens*).

En este grupo familiar hay dos pares de gemelos concordantes : 36 - 37 III, de personalidad anormal, inestable, y 38 - 39 IV, normales, de carácter alegre, sociable, orgulloso.

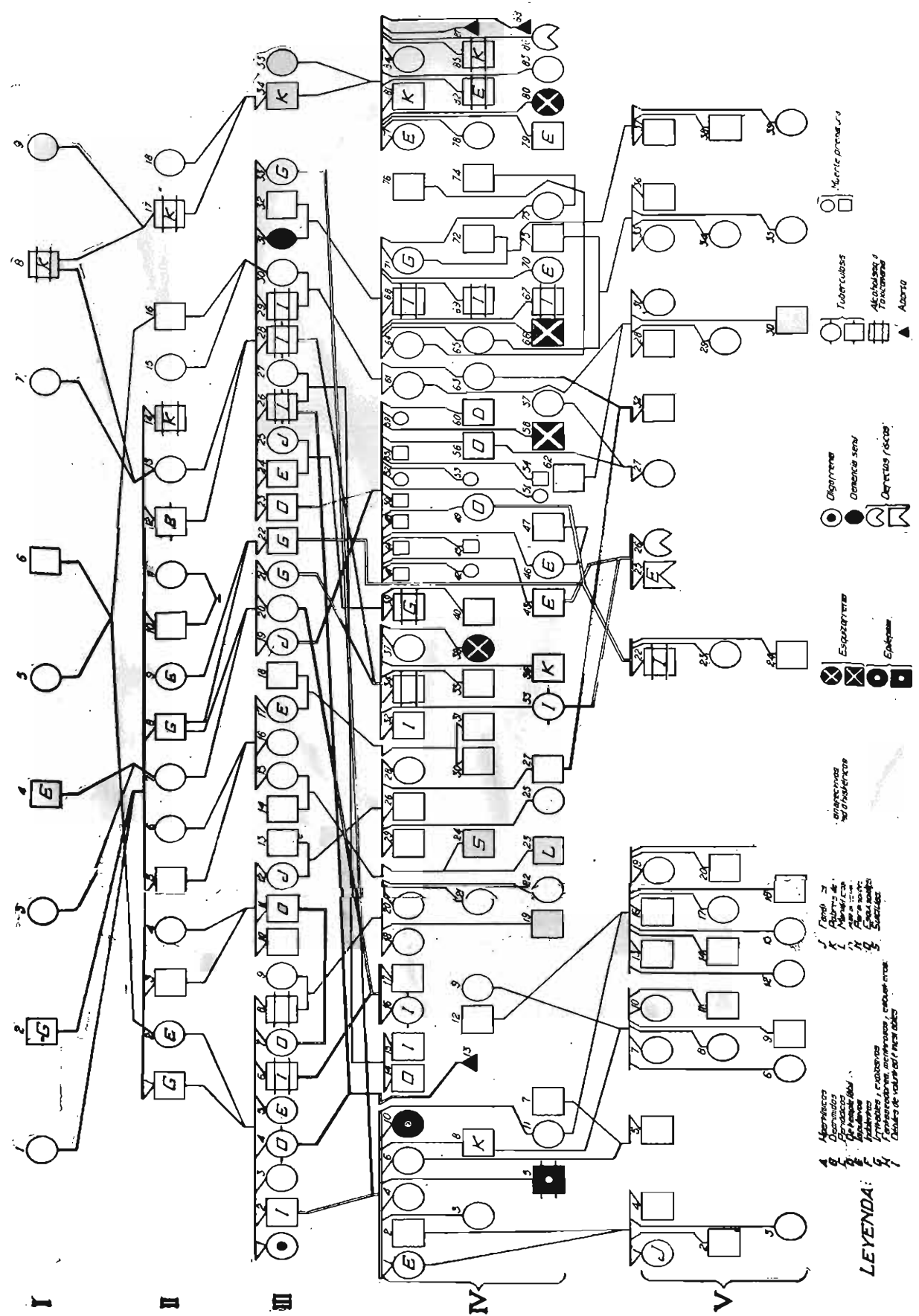
En el segundo cuadro familiar (Fig. 9) tenemos una población total de 183 individuos. Excluida la V generación, por estar compuesta sobre todo de menores, y eliminando los abortos y muertos prematuramente, quedan 135 personas, entre las cuales se hallan 4 esquizofrénicos, 1 demente senil, 2 epilépticos y 1 oligofrénico (8 individuos que hacen el 5,93%). En materia de psicopáticos tenemos aquí 55 personas (40,7%) distribuidos principalmente entre los grupos afines a la esquizofrenia y a la epilepsia :

| <i>Del círculo de la esquizofrenia</i> | | <i>Del círculo de la epilepsia</i> | |
|--|--------|------------------------------------|--------|
| Inestables | (I) 12 | Impulsivos | (E) 13 |
| Fanáticos | (J) 3 | Explosivos | (G) 8 |
| Anafectivos | (K) 8 | Histéricos | (L) 1 |
| Esquizoides s. s. | (O) 7 | | — |
| | — | | 22 |
| | 30 | | |

No quedan fuera de estos grupos sino 3 psicópatas : 1 deprimido, 1 de temple lábil y 1 suicida. Debemos señalar también en este conjunto familiar la frecuencia de alcohólicos : 16 (11,9%), 7 de los cuales son de personalidad inestable.

En este segundo grupo familiar hay un solo par de gemelos, 23 - 24 IV, que son discordantes : uno de personalidad histérica, el otro suicida en edad temprana

En materia de delincuencia, el primero de los grupos familiares tiene 11 delincuentes de entidad : 1 homicida reincidente, 3 estafadores, 3 prostitutas (dos de ellas son hermanas gemelas), 4 que abandonan a la esposa con circunstancias agravantes. Desde el punto de vista del diagnóstico, los 11 delincuentes se distribuyen en la siguiente forma : 5 inestables, 2 anafectivos, 2 embusteros, 1 histé-



LEYENDA:

1. Abertura
 2. Diferencia
 3. Diferencia sena
 4. Diferencia rectas
 5. Españolista
 6. Español
 7. Tuberculosis
 8. Abertura de Tuberculosis
 9. Abertura

1. Españolista
 2. Español
 3. Tuberculosis
 4. Abertura de Tuberculosis
 5. Abertura

1. Abertura
 2. Diferencia
 3. Diferencia sena
 4. Diferencia rectas
 5. Españolista
 6. Español
 7. Tuberculosis
 8. Abertura de Tuberculosis
 9. Abertura

FIG. 9

rico y 1 esquizoide s. s. El segundo grupo familiar presenta 17 delincuentes de entidad : 2 homicidas reincidentes (con otros delitos, uno es fornicario y otro estupra a su hija y mata al producto del incesto), 1 homicida, 2 prostitutas, 4 delincuentes sexuales, 4 crueles en alto grado, 3 escandalosos y 1 estafador. La distribución de estos 17 delincuentes según el diagnóstico es la siguiente : 6 anafectivos, 4 impulsivos, 2 explosivos, 2 inestables, 1 esquizoide s. s., 1 fanático y 1 epiléptico.

Los dos cuadros, a pesar de no estar basados en una investigación familiar en sentido estricto, son demostrativos de la notable afinidad entre la esquizofrenia y determinadas personalidades anormales y entre la epilepsia y otras psicopatías. Son demostrativos también de la gran frecuencia de tales psicopáticos en torno a las enfermedades mentales : 44,02% y 40,7% en lugar del 10% que corresponde al término medio de la población general. Por último, ilustran los efectos de la endogamia, pues en el segundo grupo, con ocho matrimonios consanguíneos, se ve que la epilepsia sólo aparece (los 2 casos) en la IV generación, entre la descendencia de un matrimonio de primos hermanos, lo mismo que 2 de los 4 casos de esquizofrenia. La criminalidad abunda también en este segundo grupo dando la razón a RÜDIN, o sea la recesividad de los factores de la delincuencia.

BIBLIOGRAFIA

- W. BATESON: *Mendel's Principles of Heredity*, Cambridge, 1913 (Este libro contiene la traducción de las dos memorias clásicas de Mendel).— JULIUS BAUER: *Vorlesungen ueber allgemeine Konstitutions- und Vererbungslehre*, Berlin, 1921.— ERWIN BAUR: *Einfuehrung in die experimentelle Vererbungslehre*, Berlin, 1922.— ERWIN BAUR, EUGEN FISCHER und FRITZ LENZ: *Menschliche Erbliehkeitslehre und Rassenhygiene*, 2 tomos, München, 1923.— H. BECHER: "Ueber die Entstehung und Aehnlichkeit eineiiger Zwillinge" (resumido), *Münchener medizinische Wochenschrift*, 1935, N.º. 40.— K. BE-RINGER: "Die Erbliehkeit", en OSWALD BUNKE: *Handbuch*

der Geisteskrankheiten, tomo IX (*Die Schizophrenie*), Berlin, 1932.— M. BLEULER: "A contribution to the problem of heredity among schizophrenics", *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 1931, Vol. 74, N.º. 4.— WILLIAM BOVEN: "Recherches sur la psychopathologie des familles «normales»", *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*, 1924, Vol. XIV, N.º. 1.— F. W. BREMER: "Ueber die erblichen Erkrankungen des Nervensystems", *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 1934, N.º. 35.— ERWIN G. CONKLIN: *Heredity and Environment in the Development of Men*, Princeton, 1922.— FRIEDRICH CURTIUS: "Familienanamnese und Familienforschung", *Münchener medizinische Wochenschrift*, 1931, N.º. 14.— E. ECKSTEIN: "Ueber Leistungsgrenzen der Zwillingsforschung", *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 1935, N.º. 16.— J. L. ENTRES: "Vererbung, Keimschaedigung", en OSWALD BUMKE: *Handbuch der Geisteskrankheiten*, tomo I, Berlin, 1928.— HENRY HERBERT GODDARD: *Feeble-mindedness. Its causes and consequences*, New York, 1920.— H. GUENTHER: "Wilsonscher Erbgang beim Menschen", *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 1935, N.º. 47.— EMILE CUYÉNOT: *L' Hérédité*, Paris, 1924.— VALENTIN HAECKER: *Allgemeine Vererbungslehre*, Braunschweig, 1921.— WILLIAM HEALY: *The Individual Delinquent*, Boston, 1920.— WILLIAM HEALY, AUGUSTA F. BRONNER, EDITH M. H. BAYLOR, J. PRENTICE MURPHY: *Reconstructing Behavior in Youth. A Study of Problem Children in Foster Families*, New York & London, 1929.— HERMANN HOFFMANN: *Die individuelle Entwicklungskurve des Menschen. Ein Problem der medizinischen Konstitutions- und Vererbungslehre*, Berlin, 1922.— HOFFMANN: *Vererbung und Seelenleben. Einführung in die psychiatrische Konstitutions- und Vererbungslehre*, Berlin, 1922.— HUGO ILTIS: *Gregor Johann Mendel. Leben, Werk und Wirkung*, Berlin, 1924.— W. L. JOHANNSEN: "Allgemeine Vererbungslehre", en TH. BRUGSCH & F. H. LEWY: *Die Biologie der Person*, tomo 1, Berlin, 1926.— GUENTHER JUST: "Spezielle Vererbungslehre", en TH. BRUGSCH & F. H. LEWY: *Die Biologie der Person*, tomo 1,

Berlin, 1926.— G. JUST: "Die Grundlagen der menschlichen Vererbungslehre", *Münchener medizinische Wochenschrift*, 1930, Nos. 22 y 23.— ERNST KRETSCHMER: *Koerperbau und Charakter. Untersuchungen zum Konstitutionsproblem und zur Lehre von Temperamenten*, Berlin, 1925.— JOHANNES LANGE: *Psychopathie und Erbpflege*, Berlin, 1934.— F. LENZ: "Inwieweit kann man aus Zwillingsbefunden auf Erbbedingtheit oder Umwelteinfluss schliessen?", *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 1935, N.º. 22.— HANS LUXENBURGER: "Die praktisch wichtigen Ergebnisse der psychiatrischen Erblichkeitsforschung", *Münchener medizinische Wochenschrift*, 1930, N.º. 41.— LUXENBURGER: "Die wichtigsten neueren Fortschritte der psychiatrischen Erblichkeitsforschung", *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie und ihrer Grenzgebiete*, 1929, N.º. 2.— LUXENBURGER: "Erblichkeit, Keimschaedigung, Konstitution, Rasse", *Fortschritte der Neurologie etc.*, 1930, N.º. 9; 1932, Nos. 1 y 2.— LUXENBURGER: "Erblichkeit, Keimschaedigung, Konstitution", *Fortschritte der Neurologie etc.*, 1933, N.º. 1.— LUXENBURGER: "Manifestations wahrscheinlichkeit der Schizophrenie im Lichte der Zwillingsforschung" (resumido), *Münchener medizinische Wochenschrift*, 1934, N.º. 47.— T. H. MORGAN: "The modern theory of genetics and the problem of embriologic development", *Physiological Reviews*, 1923, N.º. 4.— AARON J. ROSANOFF: "Sex-linked inheritance in mental deficiency", *The American Journal of Psychiatry*, 1931-32, N.º. 2.— A. J. ROSANOFF, LEVA M. HANDY and ISABEL AVIS ROSANOFF: "Etiology of epilepsy, with special reference to its occurrence in twins", *Archives of Neurology and Psychiatry*, 1934, Vol. 31, N.º. 6.— AARON J. ROSANOFF, LEVA H. HANDY, ISABEL ROSANOFF PLESSET and SANDY BRUSH: "The etiology of so-called schizophrenic psychoses. With special reference to their occurrence in twins", *The American Journal of Psychiatry*, 1934-35, N.º. 2.— AARON J. ROSANOFF, LEVA M. HANDY and ISABEL ROSANOFF PLESSET: "The etiology of manic-depressive syndromes with special reference to their occurrence in twins", *The*

American Journal of Psychiatry, 1934-35, N°. 4.— ERNST RUEDIN: "Ueber Vererbung geistiger Störungen", *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 1923, Vol. 81, N°. 3-4.— HERMANN WERNER SIEMENS: *Einfuehrung in die allgemeine Konstitutions- und Vererbungs-pathologie*, Berlin, 1921.— JENS CHR. SMITH: "Atypical psychoses and heterologous hereditary taints", *Journal of Nervous and Mental Disease*, 1925, Vol. 62, N°. 1.— E. TILING: "Erbgesundheitsgesetz und psychiatrisch-diagnostische Schwierigkeiten", *Münchener medizinische Wochenschrift* 1935, N°. 15.— O. VON VERSCHUER: "Erbprognose bei Krankheiten", *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 1934, N°. 3.— Varios autores: *Erbbiologie. Wissenschaftliche Woche zu Frankfurt a. M.*, tomo I, 11 conferencias, editadas por W. KOLLE, Leipzig, 1935.