

ROLE POSSIBLE DU CYTOPLASME AU COURS DE LA MORPHOGENESE, NOTAMMENT DANS LE CAS DE LA GEMELLITE

A. GIROUD

Membre de l'Académie de Médecine Française

Possible Role of the Cytoplasm in the Course of Morphogenesis, Namely, in the Case of Twinning

*A number of facts that cannot be interpreted in terms of nuclear genes would seem to be interpretable in terms of cytoplasmic heredity. The hereditary role of the mitochondria has already been demonstrated in molds. The role of the cytoplasm (matrilineal heredity) has also been shown in some phanerogams, and analogous facts have been noted in insects and molluscs. In amphibians, the influence of an alteration of the egg cortical cytoplasm has been shown to reappear in the following generations. This cortical cytoplasm includes the morphological plan of the organism with its bilateral symmetry: mirror imaging in monozygotic twins would only be an extension of bilateral symmetry. In *Tatusia novemcincta* the twins may be morphologically or chemically different, which may only be explained by an unequal subdivision of a heterogenic cytoplasm. Similar facts are observed in human twinning. Monozygotic twins are usually discordant with respect to congenital malformations (especially symmelia and anencephaly), which may only be interpreted in terms of unequal distribution of cytoplasmic properties.*

Le rôle du noyau avec ses gènes dans le développement paraît actuellement considérable, mais celui du cytoplasme ne doit pas être sous-estimé. Ce cytoplasme sert non seulement à l'édification des structures, mais aussi à leur détermination. Par ailleurs, on avait envisagé depuis longtemps son rôle dans l'hérédité (hérédité non mendélienne), notamment chez les végétaux dans des cas où le noyau ne pouvait intervenir. C'est ce qu'avait bien montré Michaelis (1954) lors de croisements entre diverses espèces d'*Epilobe*. Ephrussi (1958), travaillant sur les levures, avait conclu que certaines formes, caractérisées surtout par le sous-développement, étaient sous la dépendance d'unités cytoplasmiques douées de continuité génétique. Mitchell et Mitchell (1952) ont montré chez une moisissure, *Neurospora crassa*, que certaines mutations affectant la croissance ne sont transmises que par l'organisme femelle, que chez le mutant les mitochondries ont des caractéristiques chimiques et physiologiques spéciales et que leur introduction dans un thalle normal fait apparaître ces caractères nouveaux qui se maintiennent dans la suite. Nombre d'autres faits de même signification ont été observés depuis (voir la revue de Wagner 1969).

Dans nombre de cas d'hybridation chez les plantes ou chez les insectes, la morphologie du nouvel individu dépend du sens du croisement, c'est-à-dire de l'espèce représentée par la femelle: ainsi, chez le grillon, il présente les caractères de l'espèce à laquelle appartient la

femelle. Cette influence prépondérante de la femelle révèle le rôle du cytoplasme; c'est ce que l'on a désigné sous le nom d'hérédité matrocline.

Au cours du développement des vertébrés, divers faits ont révélé l'importance du cytoplasme.

On avait reconnu, spécialement chez les batraciens, le rôle fondamental du cortex de l'oeuf (Dalcq et Pasteels 1937), c'est-à-dire du cytoplasme superficiel et de la membrane cellulaire qui le recouvre. Pasteels (1941) a montré que, dans une région définie (croissant gris), le cytoplasme cortical renferme le plan morphogénétique de tout l'organisme, ce que Curtis (1963) a confirmé par diverses expériences. Ce cortex se trouve ainsi à la base de la symétrie bilatérale, qui n'est en fait qu'une image en miroir par rapport au plan sagittal de l'organisme. Ce n'est que secondairement qu'il se surajoute une asymétrie limitée à quelques organes, tels que le coeur et le foie.

Cette notion est intéressante car elle permet d'interpréter certaines anomalies que l'on rencontre partout, notamment chez l'homme. On sait que, chez une fraction des jumeaux monozygotes, il y a une inversion de ces dispositions (situs inversus). Newman (1940), et plus récemment Lamy (1949), ont montré qu'il peut exister, chez l'un de ces jumeaux, des marques d'inversion plus ou moins marquées. Celles-ci peuvent être limitées à des images en miroir, telles qu'enroulement des cheveux en sens opposé à la normale, disposition inverse des anomalies dentaires, des empreintes digitales, de la distribution des noevi vasculaires ou pigmentaires, de l'inégalité oculaire et surtout de la présence d'un gauchisme (26,8-35%). Au degré le plus marqué, il y a une inversion des gros viscères qui se trouvent placés du côté opposé à celui où ils siègent normalement.

D'après ses travaux sur les étoiles de mer, cette inversion ne se produit selon Newman (1940), que dans certaines conditions. Si l'individualisation des jumeaux est précoce, avant que recommence à s'établir le plan d'organisation, les deux individus se développent d'une façon entièrement indépendante et leur structure est de type habituel. Par contre, si l'individualisation est plus tardive, l'inversion de l'un d'eux sera la règle (73%). C'est ce que confirme le fait que, chez l'homme, le situs inversus est presque constant dans les jumeaux incomplètement séparés (siamois) et dans les autres monstres doubles. Ce situs inversus, cette image en miroir, ne semble qu'une extension du processus de symétrisation à l'ensemble de deux organismes encore incomplètement séparés.

Un fait particulièrement intéressant est que ce cytoplasme cortical paraît doué de propriétés qui se transmettent de génération en génération. Curtis (1965) a vu en effet qu'en

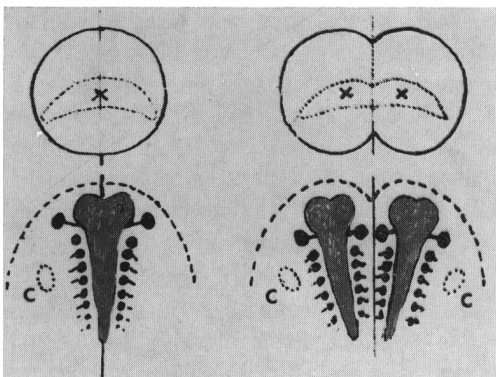


Fig. 1. Cytoplasme cortical, symétrie bilatérale et situs inversus.

A gauche, embryon normal. Symétrie bilatérale avec secondairement asymétrie partielle. Coeur C. En cas de gémellisation précoce, les embryons ont tous les mêmes dispositions.

A droite, en cas de gémellisation tardive, il se produit chez un embryon un situs inversus qui n'est que l'extension du processus de symétrisation bilatérale.

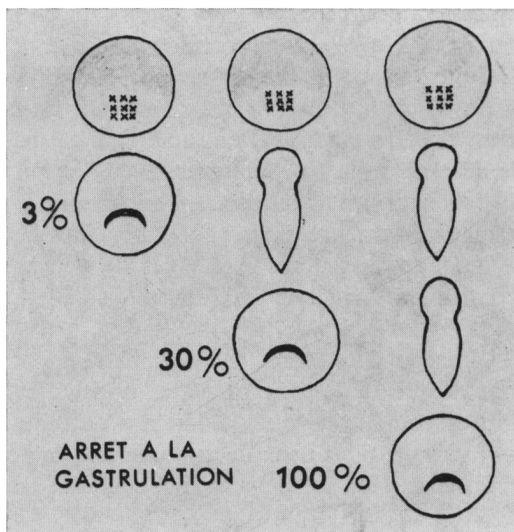


Fig. 2. Transmission au cours des générations de perturbation du développement à la suite d'une altération du cytoplasme cortical. Après altération du cortex dans la région du croissant gris il se produit un arrêt de développement au stade gastrula, phénomène qui se retrouve dans les générations successives, mais seulement dans les lignées femelles. [D'après Curtis 1963].

altérant le territoire cortical de l'oeuf du *Xenopus*, on obtient un arrêt du développement au stade gastrula dans 5% à la première génération, dans 25% à la seconde et dans 100% à la troisième. Cette transmission ne se rencontre que dans la lignée femelle.

Par ailleurs, le rôle héréditaire du cytoplasme paraît bien révélé par certains faits observés dans la gemellité chez les tatous, où la distribution des gènes nucléaires ne paraît pas directement pouvoir intervenir. On sait que, chez *Dasypus novemcinctus*, l'oeuf donne, en se subdivisant, 4 embryons génétiquement identiques. Ils possèdent exactement les mêmes gènes et néanmoins ces embryons sont différents au moins deux à deux, ce qui correspond au mode de subdivision en deux stades. En effet, au cours de la blastogénèse il se forme d'abord, selon Patterson (1913), au dépens du fond de la vésicule amniotique dont le plancher s'est

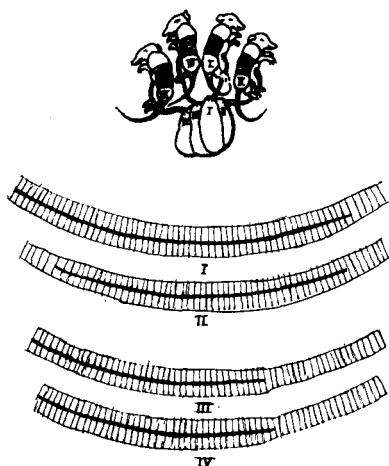


Fig. 3. Polyembryonie chez *Dasypus Novemcinctus*. L'oeuf donne naissance à quatre embryons qui diffèrent deux à deux. Différences anatomiques dans les écailles entre les jumeaux I-II (clivage long) et III-IV (clivage court). [D'après Newman et Patterson 1911].

épais, 2 bourgeons en opposition l'un de l'autre. Ils peuvent être distingués comme droit ou gauche, selon leur correspondance avec les ouvertures des deux trompes de Fallope. Ensuite, chacun de ces bourgeons se subdivise à son tour. Sur le plancher épaissi de ces derniers s'individualisent 4 ébauches embryonnaires qu'on peut grouper en I-II et III-IV. Newman et Patterson (1911) ont noté qu'il existe, chez ces quadruplets, des différences concernant le nombre ou la morphologie des écailles ou des bandes. Ces différences sont nettement liées à ce groupement par paires. Ainsi, une fissuration complète des écailles peut se trouver, par exemple, dans une paire (I-II), alors qu'elle est très limitée dans l'autre (III-IV). Selon ces auteurs ces variations si définies ne peuvent être dues à l'influence de facteurs extérieurs, comme on l'avait envisagé autrefois; elles doivent dépendre d'une distribution inégale de matériel au cours de la gémellisation.

Récemment, Storrs et Williams (1968) ont étudié 20 paramètres chez ces jumeaux: ils ont vu que 15 de ces paramètres présentaient, deux à deux, certaines caractéristiques quantitatives communes, mais différentes de celles des autres. Pour se limiter à certains faits, ils ont vu que, dans deux de ces jumeaux, le poids de certains organes (coeur et surtout rein et foie) était deux fois supérieur à celui des deux autres.

	I	II	III	IV	<i>Similitude ou différence de poids des organes selon les groupes I-II et III-IV (Pour 100 g d'animal) [D'après Storrs et Williams 1968]</i>
Foie	3.26	3.26	3.97	3.80	
Rein	0.94	0.97	1.58	1.44	

Dosant diverses substances dans le cerveau (alanine, taurine, glycine, aspartate, GABA), ils ont vu que leur concentration était deux à quatre fois plus grande dans un couple que dans l'autre.

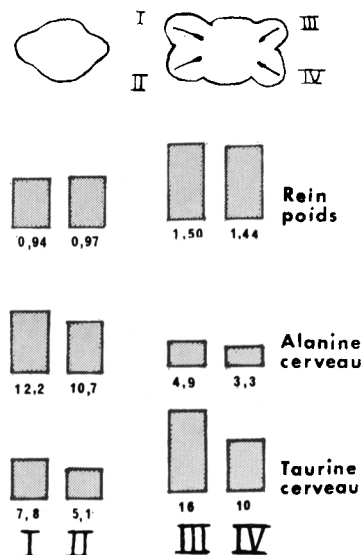


Fig. 4. Polyembryonie chez *Dasyus Novemcinctus*.

En haut, mode de formation en deux temps des ébauches embryonnaires, I-II et III-IV. [D'après Patterson 1913].

En dessous, différences pondérales ou de constitution chimique entre les groupes de jumeaux I-II et III-IV.

[D'après Storrs et Williams 1968].

	I	II	III	IV	<i>Similitude ou différence selon les groupes I-II, et III-IV dans la teneur de l'homogénat du cerveau en diverses substances</i> [D'après Storrs et Williams 1968]
Aspartate	6.49	5.12	1.69	2.17	
Glycine	9.93	8.07	3.63	3.30	
Taurine	7.80	5.16	16.07	10.01	
GABA	3.92	2.24	7.78	5.16	

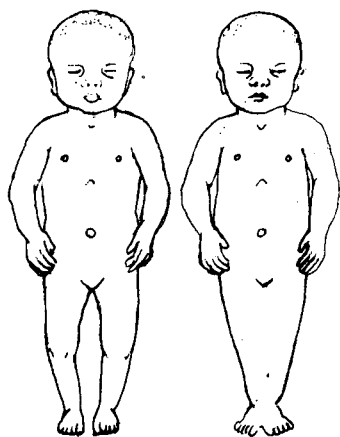
Selon eux, ces différences entre les deux groupes, qui portent sur des croissances ou des activités locales, ne peuvent dépendre que de facteurs cytoplasmiques (peut être des mitochondries) à valeur héréditaire, inégalement répartis au cours du processus de gémellisation. Ils vont jusqu'à conclure leur étude en avançant que, chez l'homme, les jumeaux monozygotes ne doivent pas avoir une hérédité complètement identique: c'est ce que la pathologie paraît révéler.

Chez l'homme, Nance (1971) a su envisager le rôle que pouvait jouer le cytoplasme dans la pathologie gémellaire. Certaines hypoplasies, de degré variable, sont bien connues; ces variations quantitatives relèvent de perturbations nutritionnelles (Gedda et Poggi 1960), mais d'autres variations qualitatives doivent résulter d'autres causes. On sait en effet que certaines malformations ne se rencontrent souvent que chez l'un des deux jumeaux monozygotes, alors que l'on devait plutôt s'attendre à une complète concordance. Divers auteurs avaient signalé cette discordance: dans les cas de pied-bot, sur 40 monozygotes, Böök (1948) trouve 68% de discordants; dans le cas de bec de lièvre ou de fissure palatine, sur 29 monozygotes, Metrakos et al. (1958) notent 69% de non-concordance. Récemment, Fogel et al. (1965) ont insisté sur cette discordance.

Certains autres faits sont particulièrement suggestifs. Davies et al. (1971) ont étudié le cas de la symmélie, fusion des membres postérieurs chez des jumeaux monozygotes, où le phénomène est très fréquent. Ils ont constaté, en effet, que chez ces jumeaux la concordance n'est que de 2 sur 23.

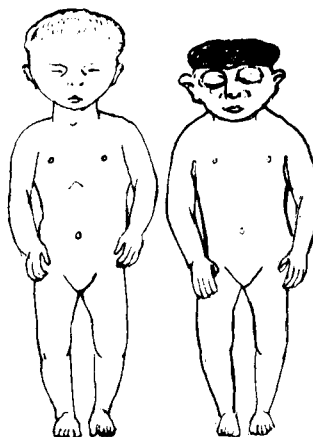
Des faits du même ordre ont été constatés pour l'anencéphalie et le spina bifida, ce qui est particulièrement intéressant parce que l'étude de nombreuses familles y révèle bien l'influence héréditaire. Au cours de leur enquête en France sur l'anencéphalie, Frézal et al. (1964) ont reconnu l'absence de concordance, comme l'avaient déjà noté Record et Mac Keown (1950) et Penrose (1957). Réunissant les données de Yen et Mac Mahon (1968), Stevenson et al. (1966) et Gittelsohn et Milham (1965), Nance (1971) a vu que, sur 80 jumeaux de même sexe, la concordance n'est réalisée que dans 4 cas. La discordance pour cette malformation est donc la règle. Les mêmes faits se retrouvent en cas de spina bifida: 4 concordances sur 69 cas. Tous ces faits avaient jeté des doutes sur l'origine génétique directe de ces malformations.

Dans quelques cas, une discordance pourrait être d'origine chromosomiale: elle pourrait résulter d'une aberration chromosomique lors de la première mitose de segmentation. C'est ce que Turpin et Lejeune (1965) ont décrit sous le nom de monozygotisme hétérocaryote; dans cette éventualité l'aberration donnerait naissance soit à une monosomie, soit à une trisomie dans l'un des premiers blastomères. Ils en ont donné plusieurs exemples où le monozygotisme paraissait évident et fut confirmé par la réussite des greffes croisées. Dans un cas il s'agissait de jumeaux dont l'un était XY et l'autre XO. Dans un autre cas l'aberration portait



**Discordance
90 %**

Fig. 5. Discordance entre jumeaux monozygotes dans le cas de symmétrie.
[D'après les données de Davies et al. 1971].



**Discordance
90 %**

Fig. 6. Discordance entre jumeaux monozygotes dans le cas d'anencéphalie.
[D'après les données de Nance 1971].

sur le chromosome 21. Cette hypothèse, qui correspond à une rare éventualité, ne paraît pas pouvoir expliquer le fait général de la discordance.

Une autre hypothèse mérite d'être considérée: la disparité entre les jumeaux pourrait être due à une inhibition ou à une activation génique des noyaux situés dans une portion du cytoplasme de l'oeuf ou de ses dérivés. Cette hypothèse peut être envisagée, car ce phénomène d'inhibition ou d'activation génique au cours du développement est bien établi, mais il ne fait que mettre en évidence le rôle important du cytoplasme.

Par contre, selon Nance (1971), l'hétérogénéité du cytoplasme de l'oeuf pourrait directement expliquer la discordance régulière observée pour certaines malformations chez ces jumeaux monozygotes. Une répartition un peu inégale d'éléments cytoplasmiques entre les deux jumeaux pourrait suffire à déterminer leur évolution différente. C'est ce que Davies et al. (1971) ont envisagé pour expliquer le cas presque général où un seul des jumeaux est atteint de symmélie. C'est cette même interprétation que Nance (1971) a donné dans le cas de l'anencéphalie ou du spina bifida, où d'une façon générale un seul jumeau est atteint.

A côté de ce premier phénomène, le rôle important du cytoplasme pourrait expliquer la dominante fréquence de l'anencéphalie ou du spina bifida dans les lignées maternelles où elle est trois fois supérieure à ce qu'elle est dans les lignées où un male est intercalé (Nance 1971). La quantité du cytoplasme de l'ovule étant très supérieure à celle apportée par le spermatozoïde, l'influence maternelle peut aisément se trouver prépondérante. On se rappelle que, chez divers organismes, on avait noté la possibilité d'une hérédité matrocline.

Il faut cependant noter qu'une autre explication de ce dernier fait avait été envisagée. Ces malformations ne résuleraient pas d'une influence génique directe sur l'embryon, mais

d'un facteur mendélien déterminant une altération fonctionnelle de l'utérus qui, à son tour, pourrait perturber le développement de l'embryon. La notion d'une substance réglant le développement du blastocyste, la blastokinine sécrétée par l'endomètre, permet d'envisager cette dernière hypothèse.

CONCLUSION

Nombre de faits chez les végétaux et les invertébrés ne s'expliquent pas par l'hérédité mendélienne; ils peuvent au contraire être interprétés par le rôle du cytoplasme. Certaines expériences sur le rôle du cytoplasme cortical de l'oeuf dans le développement normal et pathologique viennent renforcer la notion des propriétés héréditaires du cytoplasme.

Sur ces bases, il semble possible d'interpréter diverses constatations faites chez des jumeaux monozygotes.

Chez les tatous, certains embryons issus d'un même oeuf peuvent présenter des caractères différents; cela ne peut s'interpréter que par une distribution hétérogène du cytoplasme au cours de la gémellisation.

Chez l'homme, dans le cas de malformation, les jumeaux monozygotes sont en règle générale discordants, ce qui ne peut s'expliquer par un mécanisme génique habituel. Une distribution hétérogène au cours de la gémellisation permet au contraire de comprendre cette distincte évolution.

De plus, ce rôle du cytoplasme pourrait permettre de comprendre la plus grande fréquence de certaines malformations dans les lignées maternelles; ce ne serait qu'un cas d'hérédité matrocline.

L'ensemble de ces faits permet d'envisager qu'à côté du rôle fondamental des gènes nucléaires, l'intervention possible du cytoplasme doit être considérée.

BIBLIOGRAPHIE

- Böök J.A. 1948. Contribution to the genetics of clubfoot. *Hereditas*, 34: 289-292.
- Curtis A.S.G. 1963. The cell cortex. *Endeavour*, 22: 134-136.
- Curtis A.S.G. 1965. Cortical inheritance in the amphibian *Xenopus laevis*. *Arch. Biol. (Liege)*, 75: 523-546.
- Dalcq A., Pasteels J. 1937. Une conception nouvelle des bases physiologiques de la morphogenèse. *Arch. Biol. (Liege)*, 49: 669-710.
- Davies J., Chazen E., Nance W.E. 1971. Symmelia in one of monozygotic twins. *Teratology*, 4: 367-378.
- Ephrussi B. 1956. The cytoplasm and somatic cell variation. *J. Cell. Comp. Physiol.*, 52, suppl. 1: 33-53.
- Fogel B.J., Nitowski H.M., Gruenwald P. 1965. Discordant abnormalities in monozygotic twins. *J. Pediatr.*, 66: 64-72.
- Frézal J., Kelley J., Guillemot M.L., Lamy M. 1964. Anencephaly in France. *Am. J. Hum. Genet.*, 16: 336-350.
- Gedda L., Poggi D. 1960. Zigotismo e placenta in ordine al peso dei gemelli neonati. *Minerva Nipiol.*, 10: 176-183.
- Gittelsohn A.M., Milham S. 1965. Vital record incidence of congenital malformations in New York state. In: Neel, Shaw, Schull (eds.); *Genetics and Epidemiology of Chronic Diseases* [pp. 305-315]. Washington: U.S. Government Printing Office.
- Lamy M. 1949. *Les Jumeaux*. Paris: Correa.
- Metrakos J.D., Metrakos K., Baxter H. 1958. Clefts of the lips and palate in twins. *Plast. Reconstr. Surg.*, 28: 109-120.
- Michaelis P. 1954. Cytoplasmic inheritance in *Epilobium* and its theoretical significance. *Adv. Genet.*, 1: 288-401.
- Mitchell H.K., Mitchel M.B. 1952. A case of "maternal" inheritance in *Neurospora crassa*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 38: 442.
- Nance W.E. 1971. Anencephaly and spina bifida: an aetiological hypothesis. *Birth Defects*, 97-102.

- Newman H.H., Patterson J.T. 1911. Limits of hereditary control in Armadillo quadruplets. *J. Morphol.*, 22: 855-917.
- Newman H.H. 1940. The question of mirror image in human one-egg twins. *Hum. Biol.*, 12: 22-33.
- Pasteels J. 1941. Recherches sur les facteurs initiaux de la morphogénèse chez les amphibiens anoures. *Arch. Biol. (Liege)*, 52: 321-339.
- Patterson J.T. 1913. Polyembryonic development in *Tatusia novemcincta*. *J. Morphol.*, 24: 559-660.
- Penrose L.S. 1957. Genetics of anencephaly. *J. Ment. Defic. Res.*, 1: 4-19.
- Record R.G., Mac Keown T. 1950. Congenital malformations of the central nervous system. *Ann. Eugen. (London)*, 15: 285-292.
- Stevenson A.C., Johnston H.A., Stewart M.P., Golding D.R. 1966. Congenital malformations: a report of a study of a series of consecutive births in 24 centres. *Bull. WHO*, 34: 25-29.
- Storrs E.E., Williams R.J. 1968. A study of monozygous quadruplet Armadillo in relation to mammalian inheritance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 910-914.
- Turpin R., Lejeune J. 1965. *Les Chromosomes Humains*. Paris: Gauthier-Villars.
- Wagner R.P. 1969. Genetics and phenogenetics of mitochondria. *Science*, 163: 1026-1031.
- Yen S., Mac Mahon B. 1968. Genetic of anencephaly and spina bifida. *Lancet*, 2: 623.

RÉSUMÉ

Nombre de faits ne peuvent s'interpréter par des gènes nucléaires, mais semblent au contraire pouvoir être interprétés par des propriétés héréditaires du cytoplasme.

Chez les moisissures on a bien établi le caractère héréditaire de certains organites, les mitochondries. Chez certaines phanérogames on a mis en évidence le rôle du cytoplasme au cours de certains croisements: hérédité matrocline. Des faits du même ordre ont été observés chez les invertébrés (insectes et mollusques).

Chez les batraciens, on a pu mettre en évidence que des altérations du cytoplasme cortical peuvent se manifester dans les générations successives. Ce cytoplasme cortical joue un rôle fondamental dans la morphogénèse; il contient à un moment donné le plan de tout l'organisme avec sa symétrie bilatérale. Sur cette base peut s'interpréter la disposition en miroir des jumeaux monozygotes qui ne serait qu'une extension de la symétrie bilatérale dans la gémellisation tardive.

Chez *Tatusia novemcincta* on a constaté que les jumeaux peuvent présenter des caractères morphologiques et chimiques différents, ce qui s'expliquerait par une distribution hétérogène du cytoplasme.

Dans la gémellité humaine on trouve des faits du même ordre. Dans le cas de malformations, les jumeaux homozygotes sont très généralement discordants. Ceci pourrait s'expliquer par les propriétés du cytoplasme différemment réparti entre les deux jumeaux.

RIASSUNTO

Possibile Ruolo del Citoplasma nel Corso della Morfogenesi, Particolarmente nel Caso della Gemellazione

Fatti che non riescono interpretabili in termini di eredità genica nucleare sembrerebbero esserlo in termini di eredità citoplasmatica. Il ruolo ereditario di certi organuli citoplasmatici, i mitocondri, è già stato dimostrato nelle muffe; anche in alcune fanerogame si è potuto dimostrare un ruolo del citoplasma (eredità matroclina), e fatti analoghi sono stati riscontrati in insetti e molluschi. Negli anfibi, un'alterazione del citoplasma corticale è risultata ripresentarsi nelle generazioni successive. Questo citoplasma corticale contiene il piano morfologico dell'organismo con la sua simmetria bilaterale: la specularità dei gemelli monozygotici non sarebbe che un'estensione della simmetria bilaterale. In *Tatusia novemcincta* i gemelli possono essere morfologicamente o chimicamente diversi, il che può essere spiegato solo in termini di una suddivisione ineguale di un citoplasma eterogeneo. Fatti analoghi sono stati osservati nei gemelli umani. I gemelli monozygotici sono generalmente discordanti per alcune malformazioni congenite (particolarmente simmelia ed anencefalia), il che può essere interpretato solo in termini di una distribuzione ineguale delle proprietà citoplasmatiche.

ZUSAMMENFASSUNG

Wirkt das Zytoplasma bei der Morphogenese, insbesondere bei der Zwillingsbildung mit?

Einige Tatsachen, die vom Standpunkt der Kerngenvererbung nicht zu deuten sind, lassen sich hingegen scheinbar vom Standpunkt der Zytoplasmavererbung erklären. Die Rolle gewisser Zytoplasma-Organuli, der Mitochondrien, bei der Vererbung wurde bereits bei den Schimmeln bewiesen. Auch bei einigen Samenpflanzen liess sich eine Rolle des Zytoplasmas feststellen (matroklone Vererbung) und auch bei Insekten und Weichtieren wur-

den ähnliche Beobachtungen gemacht. Bei den Amphibien zeigte sich in den folgenden Generationen eine Veränderung des Rindenzytplasmas, das den morphologischen Plan des Organismus mit seiner bilateralen Symmetrie enthält. Die Spiegelbildlichkeit der eineiigen Zwillinge wäre demnach nur eine erweiterte bilaterale Symmetrie. Bei der *Tatusia novemcincta* können die Zwillinge morphologisch oder chemisch verschieden sein, was sich nur mit ungleicher Unterteilung eines heterogenen Zytoplasmas erklären lässt. Ähnliches wurde bei menschlichen Zwillingen beobachtet. EZ sind gewöhnlich in Bezug auf einige angeborene Missbildungen (insbesondere Symmyelie und Anenzephalie) diskordant, was man nur als Ausdruck einer ungleichen Verteilung der Zytoplasmaeigenschaften auslegen kann.

Prof. A. Giroud, 7 rue Monticelli, Paris 14, France.