

(Aus der Psychiatrischen und Nervenklinik der Universität München  
[Direktor: Professor *O. Bumke*.])

## Manifestationswahrscheinlichkeit und Erbgang der Schizophrenie<sup>1</sup>.

Von  
Vult Ziehen.

Mit 2 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 9. Juni 1937.*)

### I. Einleitung.

Die Wissenschaft von der Vererbung der Schizophrenie hat sich seit jeher eine doppelte Aufgabe gestellt: sie hat versucht, auf Grund der Vererbungsregeln den Erbgang der Schizophrenie zu erforschen und sie hat empirische Erbprognostik getrieben. Beide Forschungsrichtungen hätten am Ziel zu dem gleichen Ergebnis kommen müssen: die Lehre vom Erbgang hätte die Erfahrungsziffern widerspiegeln müssen. Dieses Ziel ist bisher nicht erreicht worden. In der Vor-Rüdinschen Zeit glaubte man sich diesem Ziel nahe, als zum Beispiel *Oberholzer* — mit freilich ganz unzulänglichen statistischen Methoden — eine Schizophreniehäufigkeit von 25% in den Nachkommenschaften aus solchen Ehen Gesunder fand, die überhaupt schizophrene Nachkommen hatten, und daraus auf einen recessiven Erbgang der Schizophrenie schloß. Dann kam *Rüdin* nach Ausschaltung des Recessivenüberschusses durch die *Weinbergsche* Probandenmethode und nach Berücksichtigung des Altersaufbaus durch das *Weinbergsche* abgekürzte Verfahren zu einer Schizophrenieziffer der gleichen Nachkommenschaften von nur 5,35% und dachte daher an Stelle der einfachen Recessivität (Monomerie), die auf fehlerhaften statistischen Voraussetzungen aufgebaut war, an die Möglichkeit, daß die Schizophrenie auf zwei unabhängig voneinander mendelnden recessiven Faktoren beruhe (Dimerie-Hypothese). Im letzten Jahrzehnt wurden die empirischen Schizophrenieziffern in den Nachkommenschaften aus den Ehen scheinbar Gesunder so hoch, daß sie wieder zur dimeren Recessivität nicht mehr recht paßten. So fand *Schulz* bei einer Nachuntersuchung und Reinigung des *Rüdinschen* Materials von unrichtigen Diagnosen 8,1%, *Luxenburger* in seinem Material 8,86%, *Kallmann*, dessen übrige Ziffern sonst beträchtlich über den bisherigen liegen, 9,1% Schizophrene. Außerdem kam *Luxenburger* auf Grund seiner Untersuchungen an eineiigen Zwillingen zu der Auffassung — für die ihm auch die Schizophrenieziffer in den Nachkommenschaften schizophrener Ehepaare zu sprechen schien —, daß die Schizophrenie sich nur in etwa 75% aller Fälle manifestiere, daß sie

<sup>1</sup> Herrn Geheimrat *Bumke* zum 60. Geburtstage gewidmet.

bei den übrigen 25%, trotzdem genau die gleichen genotypischen Voraussetzungen ihres Auftretens bestehen, nicht zum Ausbruch komme. Mit der zunehmenden Verwicklung des Problems schwanden die Aussichten auf die Gewinnung einer Erbformel. Das führte dazu — zumal für die Gesetzgebung zur Verhütung erbkranken Nachwuchses naturgemäß die empirische Erbprognose die weit dringlichere Aufgabe war gegenüber einer Theorie vom Erbgang —, daß die Aufklärung des Erbgangs mehr und mehr in den Hintergrund trat zugunsten der empirischen Erbagnostik. *Luxenburger* und *Kallmann*, die nach *Rüdin* und *Hoffmann*, neben *Schulz* die Erbbiologie der Schizophrenie am entscheidendsten gefördert haben, neigen heute wieder mehr zu der Auffassung eines monomer recessiven Erbgangs, der durch Manifestationsschwankung verwischt sei; *Schulz* möchte die Möglichkeit eines komplizierteren Erbgangs, etwa der multiplen Allelie, nicht ausschließen.

Ich habe mir die Aufgabe gestellt, die heute nach den Untersuchungen *Kallmanns* wahrscheinlich gültigen Zahlenverhältnisse in den Nachkommenschaften der verschiedenen Paarungstypen in einer Theorie vom Erbgang der Schizophrenie sinnvoll zu verbinden. Dabei wird bewußt in doppelter Hinsicht ein anderer Weg versucht als bisher. Die bisherigen Theoretiker der Schizophrenievererbung überlegten — und das gilt vor allem für die Theorie von *Kahn*, die mit am meisten Anklang gefunden hat — auf Grund der empirisch gefundenen Schizophrenenzahl in der Nachkommenschaft eines Paarungstypus, welcher Erbgang zu dieser Zahl am besten paßte; leistete der so gefundene Erbgang für die Schizophrenenproportion aus anderen Paarungstypen keine befriedigende Erklärung, so wurden Hilfshypothesen notwendig, wie etwa die *Kahnsche Hypothese* vom dominanten Schizoid zur Erklärung der gesunden Kinder schizophrener Ehepaare. Auf diese Weise entstand der Eindruck, daß alle nur erdenklichen Erfahrungsziffern sich schließlich durch irgendeine Art von Erbgang würden erklären lassen, da für jede etwa auftauchende Unstimmigkeit eine Zusatzhypothese Hilfestellung zu leisten versprach. Diese Hilfshypothesen, zu denen auch die Theorie der Polymerie (als Homomerie verstanden), der unvollständigen Dominanz u. a. gehören, sollen nach Möglichkeit entbehrlich gemacht werden, indem die Vererbung der Schizophrenie verlegt wird in das Gebiet des sog. „höheren Mendelismus“, insbesondere der *Morganschen Koppelungstheorie*. Weiterhin soll der Versuch gemacht werden, eine Sinnbeziehung herzustellen zwischen der genotypischen „Formel“ der Schizophrenie, die sich ergeben wird, einerseits, dem mutmaßlichen biologischen, ontogenetischen und vor allem dem phylogenetischen Geschehen, als das die Schizophrenie betrachtet werden muß, andererseits.

Die Chromosomenlehre und der Mendelismus werden ebenso wie die Theorie von Crossing-over und Koppelung (Faktorenaustausch) als bekannt vorausgesetzt. Neben den bekannteren Vererbungsbüchern

von *Häcker, Plate, Baur, Johannsen* und *Goldschmidt* sei für die Chromosomenlehre vor allem auf die ausgezeichnete Darstellung von *Belar* im Handbuch der Vererbungswissenschaft, für die Koppelungslehre auf die erschöpfende Monographie von *Stern* im gleichen Handbuch hingewiesen. Für die theoretische Aneignung der Methoden der Erbforschung dienten mir die Variations- und Erblichkeitsstatistik von *E. Weber* und der gleichnamige Abschnitt von *Bernstein* im Handbuch der Vererbungswissenschaft; für die besonderen Bedürfnisse der Psychiatrie bot die außerordentlich klar geschriebene „Methodik der medizinischen Erbforschung“ von *Schulz* verlässliche und vollständige Unterstützung. Über die Entwicklung der Lehre von der Schizophrenievererbung gibt der Handbuchbeitrag *Beringers* aus dem Jahre 1932 Auskunft, über den neuesten Stand unterrichtet die letzte Zusammenstellung *Luxenburgers* (1936) im Zentralblatt, in Tabellenform auch die Arbeit von *Schulz* aus dem Jahre 1937. Die Grundvoraussetzungen des Mendelismus und jeder Erbgangstheorie hat vor allem *V. Haecker* immer wieder hervorgehoben und auch cytologisch unter Beweis gestellt: die Eigenart der Chromosomen als Vererbungsträger und die zufallsmäßige Verteilung der Partner jedes Chromosomenpaares des diploiden Satzes auf die haploiden Gameten in der Reduktionsteilung. Ohne diese beiden cytologisch und experimentell gewonnenen Erfahrungen wären die Mendelschen Regeln nichts als eine unverständliche Zahlenmetaphysik der Natur. Sie finden ihre notwendige Ergänzung (und teilweise Aufhebung) in der *Morganschen* Theorie vom Faktorenaustausch (Koppelung), die wiederum ihre cytologische und experimentelle Grundlage hat in den Crossing-over-Figuren der Reifungsteilungen und in den „Non-disjunction“-Untersuchungen an *Drosophila*. Erst die Gesamtheit dieser Bausteine fügt sich zum tragfähigen Bau der neueren Vererbungslehre zusammen und gibt eine Grundlage für die Aufklärung des Erbgangs eines Merkmals.

## II. Das Schizoid.

Jeder Bemühung um eine Auffindung des Erbgangs der Schizophrenie steht noch vor aller Sammlung der Schizophreniefälle und noch vor ihrer Berechnung nach Mendelschen Zahlenverhältnissen eine Anzahl von Problemen erschwerend im Wege, deren Berücksichtigung und Erhellung Vorbedingung ist.

Das erste und dringlichste dieser Probleme ist das des Schizoids. Die aus ihm erwachsende Schwierigkeit ist eine doppelte: Man weiß heute noch nicht, ob und wieweit die Schizoiden erbiologisch etwas mit der Schizophrenie zu tun haben, ihren Namen zu Recht verdienen; und man kennt die Zahl der Schizoiden nicht, die in Wahrheit verkappte Schizophrenen, blande verlaufene schizophrene Defekte sind, erbiologisch betrachtet also als Schizophrenen zu gelten haben.

Noch jede Theorie vom Erbgang der Schizophrenie hat die Schizoiden in ihre Berechnungen einbezogen. Man hat in den Schizoiden entweder (*Hoffmann* u. a.) Individuen gesehen, die den (recessiven) Schizophreniefaktor in heterozygoter Form mit sich führen, oder man hat angenommen (*Kahn*), daß die Schizoiden einen sich dominant vererbenden Schizoidfaktor beherbergen, der zugleich Bedingungsfaktor für das sich recessiv vererbende Gen der Schizophrenie ist. Dabei ist die Diagnose des Schizoids gerade auch in der erbbiologischen Literatur so schwankend wie je. Unter den Kindern von schizophrenen Probanden fanden verschiedene Untersucher, *Hoffmann*, *Oppler*, *Gengnagel*, *Kallmann*, ganz verschiedene Zahlen für die Schizoiden oder Sonderlinge (wobei in bedenklicher Gleichsetzung der eine Autor diese Rubrik als schizoide Psychopathen überschreibt, der andere als Sonderlinge), nämlich 48%—13,5%—7,2%—32,6%; für die Geschwister von schizophrenen Probanden schwanken die Belastungsziffern mit Schizoidie von 2,7% (*Brugger*) bis zu 10,5% (*Kallmann*). Nun hat *Stumpf* in seinem Buch über Erbanlage und Verbrechen zum ersten Mal eine Fragestellung zum Ausgangspunkt genommen, die trotz der kaum mehr übersehbaren Literatur zum Schizoidproblem meines Wissens die erste ihrer Art ist. Er hat nämlich festgestellt, daß seine kriminellen schizoiden Psychopathen („Gemütlose“) nicht stärker mit Schizophrenie belastet waren als nichtgemütlose Rechtsbrecher; von 95 schizoiden Kriminellen waren 7 (= 7,3%) durch einen schizophrenen Verwandten belastet, von 100 nichtschizoiden 8 (= 8%), die Belastung beider Gruppen mit Schizophrenie erwies sich also als fast gleich; *Stumpf* hat ferner gefunden, daß 503 Rückfallverbrecher, die sich zum ganz überwiegenden Teil aus schizoiden Psychopathen zusammensetzten, in ihren Geschwisterschaften keinen einzigen Schizophrenen aufwiesen. Daraus hat *Stumpf* den zwingenden Schluß gezogen, daß die erbbiologische Zugehörigkeit der schizoiden Psychopathen zur Schizophrenie unbewiesen, wenn nicht gar zweifelhaft ist. Wie steht es nun aber mit den schizoiden Psychopathen in schizophrenen Sippen? Da sie phänotypisch, klinisch, nicht zu unterscheiden sind von jenen Schizoiden, die wegen ihrer fehlenden Schizophreniebelastung erbbiologisch wohl nichts mit der Schizophrenie zu tun haben, so erhebt sich die Frage, ob nicht auch sie im Grunde genommen nur durch Zufall in schizophrenen Sippen stehen, ohne schizophrenes Erbgut auch nur in Verdünnung zu besitzen. Denn die Tatsache des gehäuften Vorkommens schizoider Psychopathen in schizophrenen Sippen an sich läßt keinesfalls den Schluß auf eine genotypische Verwandtschaft von Schizoidie und Schizophrenie zu. Es könnte sich sehr wohl um ein rein zufälliges Zusammentreffen handeln, insofern in schizophrenen Sippen möglicherweise auch schizoidpsychopathische Anlagen gehäuft vorkommen. Ein schlagendes Beispiel für diese Art gemeinsamen Auftretens zweier psychischer Abartigkeiten liefert die

Pfropfschizophrenie. Man hat sie zuweilen für eine besondere, mit früh einsetzender Demenz einhergehende Form der Schizophrenie gehalten, bis *Brugger* durch seine erbbiologische Untersuchung von 85 Baseler Pfropfschizophrenen und ihren Verwandten nachgewiesen hat, daß es sich um ein rein zufälliges, den Gesetzen der Wahrscheinlichkeit gehorchendes Zusammentreffen von Schizophrenie und Oligophrenie handelt. Er fand nämlich, daß die Belastungsziffer für Schwachsinn in den Geschwisterschaften seiner Pfropfschizophrenen sich mit der Schwachsinnsziffer in den Geschwisterschaften von Nur-Schwachsinnigen deckte (15,4 und 15,5) und daß die Schizophrenieziffer in den Geschwisterschaften seiner Pfropfschizophrenen übereinstimmte mit der Schizophrenenziffer in den Geschwisterschaften vollsinniger Schizophrener (5,1 und 10,7)<sup>1</sup>. Der Prozentsatz der Pfropfschizophrenen unter den Schizophrenen beträgt aber 3,7%, also mehr als das Doppelte der Schwachsinnsziffer in der Durchschnittsbevölkerung (sonst wäre das Problem der Pfropfschizophrenie, sofern es eine besondere Schizophrenieform meinte, wohl nie aufgetaucht). Die Sippen von Pfropfschizophrenen sind also zugleich die Sippen von erblich Schwachsinnigen. In ähnlicher Weise muß die Beobachtung *Rüdins*, daß seine Geschwisterschaften schizophrener Probanden, deren Eltern gesund waren, neben einer Schizophreniebelastung in Höhe von 5,35% auch noch mit 4,12% anderen Psychosen belastet waren, gedeutet werden als gleichzeitige Belastung dieser schizophrenen Sippen mit den Erbanlagen zu anderen Geisteskrankheiten, da der Prozentsatz von 4,12 beträchtlich über dem entsprechenden Hundertsatz in der Normalbevölkerung liegt. Verhielte es sich also mit den schizoiden Psychopathen in schizophrenen Sippen so wie mit den Schwachsinnigen oder den „anderen Psychosen“ in schizophrenen Sippen, so hätte das Schizoid erbbiologisch nichts mit der Schizophrenie zu tun, die Sippen Schizophrener wären vielmehr dann zugleich als die Sippen schizoide oder, weniger mißverständlich: pseudoschizoide Psychopathen anzusehen; das könnte zum Beispiel sehr wohl durch die Gattenwahl der Schizophrenen bedingt sein (Bevorzugung schizoide Typen bei der Wahl der Ehepartner). Der Begriff der Schizoidie muß daher, wenn er einen nicht mehr mißverständlichen Sinn haben soll, eingengt werden auf diejenigen Schizoiden in schizophrenen Sippen, die nicht pseudoschizoid sind, sondern wirkliche genetische, genotypische Beziehungen zur Schizophrenie haben. *Stumpf* stellt sich sogar auf den Standpunkt, man müsse den Schizoidbegriff, wenn er noch einen Sinn behalten soll, einengen auf die „manifestations-schwachen Schizophrenien“, die „latenten Fälle von Schizophrenie“; denn „die Möglichkeit, Sonderlinge, die in einem schizophrenen Erbkreis

<sup>1</sup> Die Zahl 5,1 stammt vom Münchener Material; wegen der mehr als doppelt so großen Schizophreniehäufigkeit in der Schweizer Durchschnittsbevölkerung muß sie entsprechend korrigiert werden.

stehen, allein auf Grund ihres Erscheinungsbildes zu unterscheiden von Sonderlingen, bei denen ein erbbiologischer Zusammenhang mit Sicherheit verneint werden kann, ist als nicht bestehend zu erachten“. Man wird *Stumpf* zum mindesten soweit folgen müssen, daß man in schizophrenen Sippschaften, wenn überhaupt, dann nur einen kleinen Kreis von kontaktunfähigen, verschrobenen und autistischen Sonderlingen, der den Namen wegen seiner genotypischen Zugehörigkeit zur Schizophrenie wirklich verdient, weiterhin als Schizoide bezeichnet, nachdem man aus dieser Gruppe zuvor noch die verkappten Schizophrenen herausgenommen hat. Die Notwendigkeit einer genotypischen Aufteilung der schizoiden Psychopathen in solche, die pseudoschizoid sind, genetisch nichts mit der Schizophrenie zu tun haben und auch nicht in schizophrenen Sippen stehen, und in solche, die echt schizoid sind, in schizophrenen Sippen stehen, genotypische Verwandte der Schizophrenen sind, ist ja von vornherein sehr wenig glaubhaft. Daß nämlich ein Phänotypus (Schizoidie), in dem klinisch keine Sonderung oder Gruppierung möglich ist, auf zwei ganz verschiedenen Genotypen beruht, deren einer pseudoschizoid ist und nichts mit der Schizophrenie zu tun hat, deren anderer echt schizoid ist und schizophenes Erbgut in Verdünnung besitzt, wäre gleichbedeutend mit einer Konvergenz zweier nicht homologer Genotypen zu einem analogen Phänotypus schizoider Psychopathie; eine solche Manifestierung zweier Genotypen in der gleichen phänotypischen Erscheinungsform ist aber ebenso auffällig wie unwahrscheinlich. Weitere Schwierigkeiten erwachsen einer solchen Annahme aus der schizoiden präpsychotischen Eigenart vieler Schizophrener. Es erhebt sich nämlich auch da die Frage, ob die präpsychotische Schizoidie prospektiver Schizophrener eine echte genetische Schizoidie oder eine Pseudoschizoidie ist. Wenn *Hoffmann* unter 123 nichtschizophrenen Geschwistern von schizophrenen Probanden 46,3% reine schizoide Typen fand, und man in diesen „Pseudoschizoide“ sieht, dann wäre von vornherein zu erwarten, daß auch unter den prospektiven Schizophrenen etwa die Hälfte präpsychotisch schizoid ist, ohne daß diese präpsychotische Schizoidie etwas zu tun hätte mit der Psychose, die vielmehr ein post hoc und kein propter hoc wäre. Tatsächlich war der Schizoidenprozentsatz *Hoffmanns* unter den Schizophrenen noch größer als in den Geschwisterschaften von schizophrenen Probanden, er betrug nämlich etwa 70%. Es käme also schließlich darauf hinaus, daß man folgende Arten schizoider Psychopathen zu unterscheiden hätte: pseudoschizoide Psychopathen in nichtschizophrenen Sippen, pseudoschizoide Psychopathen in schizophrenen Sippen, echtschizoide Psychopathen in schizophrenen Sippen, pseudoschizoide prospektive Schizophrene und echtschizoide prospektive Schizophrene. All diesen verschiedenen Genotypen entspräche das gleiche klinische Bild schizoider Psychopathie. Bei dieser Sachlage liegt es doch wohl näher, anzunehmen, daß alle

sog. schizoiden Psychopathen, mit Ausnahme vielleicht jener oben erwähnten kleinen Gruppe, falls deren klinische Abgrenzung einmal möglich werden sollte, pseudoschizoid sind. Dann ist es aber zweckmäßiger, den Schizoidbegriff für diese Pseudoschizoiden aufzugeben. Daß es unter den Schizophrenen selbst (und ihren Verwandten) solche gibt, die echt schizoid sind, und solche, die pseudoschizoid sind, ist auch noch aus einem anderen Grunde ganz unwahrscheinlich. Sieht man nämlich in den echt-schizoiden Psychopathen die schizophrenen Heterozygoten — und diese Folgerung wäre dann wohl berechtigt und zwingend —, so würden die Schizophrenen über drei genotypisch verschiedene präpsychotische Vorstadien in die Psychose geraten können: über ein heterozygot-schizophrenes, echt schizoides Stadium, über ein anderspsychopathisches, pseudoschizoides Stadium und über eine „normale“ präpsychotische Beschaffenheit. Man hat — worauf *Beringer* erst wieder ausdrücklich hingewiesen hat — die Tatsache immer viel zu wenig berücksichtigt, daß ein nicht ganz unbeträchtlicher Teil der Schizophrenen präpsychotisch vollkommen unauffällig ist; so fand *Schulz* unter seinen 660 Probanden 14,7 %, die bis zum Ausbruch der Psychose keinerlei Auffälligkeiten geboten hatten. Nun sind im Tier- und Pflanzenreich die Fälle nicht selten, in denen sich ein Merkmal in der Ontogenese über das heterozygote Stadium entwickelt. Daß sich aber ein- und dasselbe Merkmal, die Schizophrenie, über dreierlei genotypisch verschiedene Vorstadien entwickeln kann, daß insbesondere nur in einem Teil der Fälle das heterozygote Stadium durchlaufen wird, das steht mit all unseren Vorstellungen von der Anlagenentwicklung und Genentfaltung in der Ontogenese in unauflösbarem Widerspruch und unterstreicht noch einmal die Bedenklichkeit der Annahme einer echten schizoiden Psychopathie. Selbst ein so eifriger Verfechter des Schizoids wie *Kahn* kam ja in seiner Theorie vom Erbgang der Schizophrenie zu einer Auffassung, die im Schizoid und in der Schizophrenie zwei unabhängige voneinander „mendelnde“ Faktoren sah, und für die zwar der Schizophreniefaktor eine bestimmte konditionale Abhängigkeit vom Schizoidfaktor zeigte, der Schizoidfaktor aber ein vollkommen unabhängiges Merkmal darstellte. Es sei aber ausdrücklich betont, daß unwiderlegbare klinische Beobachtungen, wie die Häufigkeit „schizoide“ Psychopathen in schizophrenen Sippen und die Häufigkeit „schizoide“ präpsychotischer Eigenart von Schizophrenen unangetastet bleiben, auch wenn man die dem Schizoidbegriff innenwohnende Deutung ablehnt, daß Schizoidie und Schizophrenie genotypisch etwas miteinander zu tun haben und dieser Deutung vielmehr die Annahme entgegenstellt, daß die schizophrenen Sippen zugleich als die Sippen bestimmter psychopathischer Veranlagungen gelten müssen.

Die ganze Lehre vom Schizoid ging ja, besonders bei ihrem Urheber, aus von der Annahme, daß Schizophrenie und Schizoid nur quantitativ

voneinander geschieden seien, daß es weiterhin vom Schizoid fließende Übergänge gebe zur Schizothymie Gesunder. Damit ist die zweite Frage angeschnitten, die das Schizoidproblem dem Erbforscher stellt: wieviel Schizoide sind in Wahrheit verkannte Schizophrene? Gerade in letzter Zeit hat man die Grenze zwischen Schizoid und Schizophrenie wieder schärfer gezogen im Gegensatz zu den Anschauungen von *Kretschmer* und *Bleuler*. *Kurt Schneider* meint, daß die Schizophreniediagnose gegenüber den Psychopathen übergangslos scharf und fast stets zu stellen ist, übersieht dabei allerdings, daß jede klinische Untersuchung an Kranken arbeitet, welche möglicherweise eine unzulässige Auslese darstellen, in der gerade die Grenzfälle nur spärlich vertreten sind. Auch *Berze* hat sich erst kürzlich wieder auf den Standpunkt gestellt: „.....Aus einem Schizoiden wird ein Schizophrener“ .... heißt .... nicht: aus dem, was das Schizoid ausmacht, wird (durch graduelle Steigerung) das, was die Schizophrenie ausmacht, sondern das Schizoide und das Schizophrene sind zwei disparate Dinge, das erste der Ausfluß einer Konstitutionsanomalie, das letztere der eines Krankheitsprozesses.“ Die Grenzziehung der Schizophrenie gegenüber der Schizothymie hat kürzlich *Skalweit* durch Untersuchung mit dem Rorschach-Test um eine wichtige Methode bereichert. Er fand, daß der vorwiegend introversive Erlebnistyp, wie er nach den Untersuchungen von *Munz* und *Enke* für die Schizothymen charakteristisch ist, sich im Laufe des schizophrenen Prozesses verschiebt nach der genau entgegengesetzten Seite, nämlich zum extratensiven, egozentrischen Erlebnistyp; diese Verschiebung ist nach seiner Ansicht dem organischen Krankheitsprozeß zur Last zu legen, als welcher die Schizophrenie zu gelten hat. *Skalweit* hat allerdings Wert darauf gelegt, daß seine Anwendung des Formdeuteversuchs nur der Unterscheidung von Schizophrenie und Schizothymie gilt, aber nichts über die Beziehungen von Schizophrenie und Schizoid aussagt (er selbst hat nur Schizophrene, aber keine Schizothymen untersucht, sondern sich auf die Rorschachbefunde von *Munz* und *Enke* an normalen Schizothymen gestützt); daran, daß es von der Schizothymie zum Schizoid fließende Übergänge gibt, daß hier eine scharfe Grenzziehung unmöglich ist, wird man freilich kaum zweifeln können.

Für die Untersuchung des Erbgangs ergibt sich aus dem zum Schizoidproblem Gesagten zweierlei:

1. Eine Einbeziehung des Schizoids in den Erbgang der Schizophrenie ist, als unnötige Belastung der Theorie mit einem Unsicherheitsfaktor, nicht ratsam, solange eine genotypische Verwandtschaft beider unbewiesen ist.

2. Durch eine gewisse Anzahl als Autisten oder Sonderlinge verkannter Schizophrener werden sich die Zahlen in den Nachkommenschaften aller Paarungstypen möglicherweise noch erhöhen. Es ist daher wichtig, im Erbgang vor allem das zahlenmäßige *Verhältnis* der Schizophrenie-

ziffern in den Nachkommenschaften der verschiedenen Paarungstypen befriedigend zu erklären und weniger Gewicht auf die Übereinstimmung der errechneten *absoluten* Zahlenwerte mit der Erfahrung zu legen; denn die Verhältniszahlen sind unabhängig von einer — ja für alle Paarungstypen geltenden — etwaigen Erhöhung der Schizophrenieziffer.

Dringende Aufgabe künftiger Untersuchungen ist eine Psychopathologie der Sonderlinge und ihrer Typen in schizophrenen Sippen, aber auch in nichtschizophrenen Sippen. Diese Aufgabe kann selbstverständlich nicht durch Massenuntersuchungen gelöst werden, sondern nur durch sorgfältigste Untersuchung der einzelnen Glieder von Geschwisterschaften Schizophrener.

### III. Manifestationswahrscheinlichkeit und Konkordanzziffer der Schizophrenie.

Das zweite Problem, das sich in den letzten Jahren der Aufklärung des Erbgangs der Schizophrenie als vordringlich zu lösende Aufgabe in den Weg stellte, war die Frage der Manifestationswahrscheinlichkeit. Aus seinen Befunden an eineiigen Zwillingen, die einen schizophrenen Partner hatten oder beide schizophren waren, zog *Luxenburger* den Schluß, daß nur etwa 75% aller Menschen, die genotypisch schizophren sind, wirklich an Schizophrenie erkranken, daß 25% dank einer in dieser Höhe bestehenden Manifestationsschwankung trotz schizophrener Veranlagung gesund bleiben, eine Feststellung, die sowohl für die empirische Erbprognose wie für die Gesetzgebung zur Verhütung erbkranken Nachwuchses von größter Tragweite sein mußte.

In seiner Arbeit vom Jahre 1928 hat *Luxenburger* an folgendem Zwillingsmaterial gearbeitet: Es standen ihm zur Verfügung:

1. 103 Zwillingspaare insgesamt (106 Probanden). Darunter waren:
2. 34 Pärchen. Von den 103 Zwillingspaaren hatten 38 Zwillinge ihren Partner vor dessen Eintritt in die Gefährdungsperiode durch Tod verloren.

3. 65 Zwillingspaare waren lebend in die Gefährdungsperiode eingetreten. Von diesen hatten 37 die Gefährdungsperiode überstanden.

Unter den 65 erwachsenen Zwillingspaaren waren:

- a) 20 Pärchen,
- b) 45 gleichgeschlechtliche Paare. Unter den gleichgeschlechtlichen Paaren waren: b)<sub>1</sub> 13 zweieiige, b)<sub>2</sub> 17 sicher eineiige, 5 vermutlich eineiige, b)<sub>3</sub> 10 hinsichtlich ihrer Eiigkeit unsichere Zwillingspaare.

Unter den Partnern aller gleichgeschlechtlichen (erwachsenen) Probanden waren:

4. 10 sicher Schizophrene, 4 wahrscheinlich Schizophrene. Da unter den zweieiigen Zwillingspartnern keine Schizophrenen waren, so kamen also auch auf die sicher oder vermutlich Eineiigen:

5. 10 sicher Schizophrene, 4 wahrscheinlich Schizophrene. Unter die vermutlich Eineiigen gehörte von diesen 14 Schizophrenen 1 wahrscheinlich Schizophrener.

Das Verhältnis der Schizophrenen (sicher und wahrscheinlich Schizophrene) unter den Partnern aller in die Gefährdung eingetretenen eineiigen (sicher und vermutlich eineiigen) Zwillinge zur Gesamtzahl dieser eineiigen Partner betrug also  $14/22 = 0,64$ .

Ganz anders lauteten die entsprechenden Zahlen im Jahre 1934 bei einem vergrößerten und gereinigten Zwillingsmaterial. Es wurden untersucht:

1. 134 Zwillingspaare insgesamt. Darunter waren:
2. 47 Pärchen. Unter den in die Gefährdungsperiode eingetretenen Zwillingspaaren waren:
3. b) 27 eineiige Zwillinge. Unter den Partnern aller gleichgeschlechtlichen erwachsenen Probanden waren:
4. 11 Schizophrene. Unter den eineiigen Partnern waren:
5. 9 Schizophrene.

Es kamen also jetzt auf 27 in die Gefährdung eingetretene eineiige Partner nur mehr 9 Schizophrene, was einem Prozentsatz von  $9:27 = 33\%$  entspricht. Zu berücksichtigen bleibt, daß beide Ziffern, die Ziffer 0,64 von 1928 und die Ziffer 0,33 vom Jahre 1934, deshalb zu klein sind, weil ein Teil der gesund gebliebenen eineiigen Partner die Gefährdungsperiode noch nicht durchschritten hatte, nicht schicksalserfüllt war, also noch schizophren werden konnte. So waren unter den 4 gesunden sicher eineiigen Partnern des Jahres 1928 schon damals 2 Sonderlinge, ein Unauffälliger stand noch in der Gefährdung, ein weiterer Unauffälliger hatte die Gefährdung erst gerade überstanden, war mit 43 Jahren gestorben, die Schizophreniediagnose seines Probanden war überdies nicht ganz sicher. Aus diesen Zahlenverhältnissen hat *Luxenburger* 1928 den Schluß gezogen, daß die Schizophrenie nach absolviertter Gefährdungsperiode eine fast absolute Manifestationswahrscheinlichkeit habe.

Beim Vergleich der Zahlen des Jahres 1928 mit denen des Jahres 1934 fällt folgendes auf:

1. die auffallend hohe Zahl von Probanden, bei denen 1928 die Eiigkeitsdiagnose offenblieb (nämlich  $1/5$  bis  $1/3$  der Fälle);
2. die Tatsache, daß gerade unter den nur vermutlich eineiigen Zwillingen die Zahl der Schizophrenen unverhältnismäßig niedrig war, nämlich nur  $1/5$  betrug, während von den sicher Eineiigen rund  $2/3$  schizophren waren. (Leider ist der Arbeit nicht zu entnehmen, wieviele unter den vermutlich Eineiigen noch in der Gefährdung standen);
3. die Schizophrenenproportion unter den eineiigen Zwillingspartnern betrug 1928  $2/3$ , 1934 nur mehr  $1/3$ . Natürlich muß man an die Möglichkeit denken, daß das Zwillingsmaterial des Jahres 1934 beträchtlich

jünger gewesen ist, daß ein größerer Teil der Partner noch in der Gefährdung stand als 1934; tatsächlich beträgt das Durchschnittsalter der eineiigen Zwillinge des Jahres 1934 nur 24,6 Jahre. Auf der anderen Seite ist aber zu bedenken, daß die eineiigen Zwillinge nicht nur eine Konkordanz in bezug auf die Erkrankung an Schizophrenie überhaupt zeigen, sondern, wie *Luxenburger* an seinem Zwillingsmaterial 1936 gezeigt hat, auch im Hinblick auf das Erkrankungsalter, insofern nämlich bei rund 85% der eineiigen Zwillinge das Erkrankungsalter von Proband und Partner nicht mehr als 5 Jahre auseinanderliegt (bei zweieiigen Zwillingen nur in rund 15% der Fälle), bei 40% sogar in das gleiche oder nächste Jahr fällt. Die mangelnde Schicksalserfülltheit eines Teiles der eineiigen Zwillingspartner darf also nicht zu stark in Ansatz gebracht werden.

*Luxenburger* sah in seiner Ziffer 0,64 vom Jahre 1928 die Manifestationswahrscheinlichkeit der Erfahrung, in seinem Wert 0,33 des Jahres 1934 die Konkordanzziffer der Erfahrung. An dieser Stelle sei vorweggenommen, daß Letzteres, wie *Schulz* gezeigt hat, wohl nicht richtig ist, daß vielmehr auch der Wert 0,33 die Manifestationswahrscheinlichkeit bedeutet, gewonnen mittels der Probandenmethode, und nicht die Konkordanzziffer. Nun hat *Luxenburger* schon auf sein Zwillingsmaterial vom Jahre 1928 ein Verfahren angewandt, dem er dann in seiner Zwillingsarbeit vom Jahre 1934 auch mathematischen Ausdruck verlieh in Gestalt einer Formel, der weitgehende Anerkennung zuteil geworden ist, und die z. B. auch in die Erbpathologie von *v. Verschuer* als Methode zur Bestimmung der Manifestationswahrscheinlichkeit Eingang gefunden hat. Da die Formel meiner Ansicht nach<sup>1</sup> von irrgen Voraussetzungen ausgeht, im Falle ihrer Unrichtigkeit aber für die Größe der Manifestationswahrscheinlichkeit der Schizophrenie sich schwerwiegende Folgerungen ergeben, bedarf sie einer eingehenden Prüfung. Die Formel *Luxenburgers* lautet:

$$K_{\text{erw.}} = \frac{m_g - p \cdot v \cdot y'}{(z - 2 \cdot p) \cdot y}.$$

In dieser Formel ist:

$K_{\text{erw.}}$  die Konkordanzziffer der Erwartung (daß es in Wirklichkeit die Manifestationswahrscheinlichkeit der Erwartung ist, wird noch zu zeigen sein);

$m_g$  die Zahl der Schizophrenen unter den Partnern aller gleichgeschlechtlichen Probanden, einerlei, ob sie in die Gefährdungsperiode

<sup>1</sup> Über die Bedenken, die der *Luxenburgerschen* Methode zur Berechnung der Manifestationswahrscheinlichkeit entgegenstehen, war ich mir im Frühjahr 1936 klar geworden. Kurze Zeit darauf erschien das Buch von *Schulz* über die Methoden der medizinischen Erbforschung. Die Einwände, die auch er gegen die Überlegungen von *Luxenburger* macht, decken sich, wenn ich *Schulz* recht verstehe, mit den von mir erhobenen.

eingetreten sind oder nicht, ob sie eineiig sind oder zweieiig, verschiedengeschlechtlich oder gleichgeschlechtlich (diese Zahl ist, da vor der Gefährdungsperiode keine Schizophrenen auftreten können, gleich der Zahl der Schizophrenen unter den Partnern aller der gleichgeschlechtlichen Probanden, welche die Gefährdungsperiode erreicht haben, einerlei, ob sie eineiig oder zweieiig sind);

p die Zahl der gesunden und schizophrenen Partner aller verschiedengeschlechtlichen, also zweieiigen Zwillinge, einerlei, ob sie in die Gefährdungsperiode eingetreten oder vorher gestorben sind (die Zahl ist gleich der Zahl der verschiedengeschlechtlichen Zwillingssprobanden, also gleich der Pärchenzahl);

v die Erkrankungswahrscheinlichkeit der Geschwister von Schizophrenen; als Wert von v hat *Luxenburger* 1928 die Belastungsziffer von schizophrenen Probanden seiner Paralytikerarbeit eingesetzt, und zwar die empirische Häufigkeitsziffer, in deren Bezugsziffer alle vor Vollendung des 20. Lebensjahres Ausgeschiedenen unberücksichtigt bleiben, dagegen die in die Gefährdungsperiode eingetretenen Geschwister voll in Rechnung gestellt werden (nicht halb, wie nach dem *Weinbergschen* abgekürzten Verfahren); 1934 hat *Luxenburger* den Wert v richtiger aus der Geschwisterbelastung seiner eineiigen Zwillingspaare selbst errechnet nach der gleichen Methode;

y' die Wahrscheinlichkeit für Zwillinge, das 20. Lebensjahr, also den Beginn der Gefährdungsperiode der Schizophrenie zu erleben (y = dieselbe Erlebenswahrscheinlichkeit für Einlinge);

z die Gesamtzahl aller (eineiiger und zweieiiger, verschiedengeschlechtlicher und gleichgeschlechtlicher, in die Gefährdungsperiode eingetretener, vorher gestorbener und in bezug auf Schizophrenie schicksalserfüllter) Zwillingspaare, also des Gesamtmaterials.

Setzt man die Werte in die Formel ein, so ergibt sich folgende Rechnung:

$$1928 := \frac{14 - 34 \cdot 0,04 \cdot 0,5}{(106 - 2 \cdot 34) \cdot 0,5} = \frac{13,32}{19} = 0,7$$

$$1934 := \frac{11 - 47 \cdot 0,058 \cdot 0,5}{(134 - 2 \cdot 47) \cdot 0,5} = \frac{9,637}{20} = 0,482.$$

Die Formel lieferte *Luxenburger* also für das Material des Jahres 1928 einen Wert von 0,7, für die Zwillinge des Jahres 1934 einen solchen von 0,482. In beiden Fällen sah *Luxenburger* in dem Wert seiner Formel einen Ausdruck für die Manifestationswahrscheinlichkeit der Erwartung, ohne sich allerdings zu äußern, welche Voraussetzungen dieser Erwartung zugrunde lagen. Im Jahre 1928 hat *Luxenburger* sich darauf beschränkt, den Wert der „Erwartung“ zu vergleichen mit dem Wert der Erfahrung und auf die Übereinstimmung beider hinzuweisen (0,64 und 0,7). Die Differenz beider Werte von 100 betrachtete er nicht als Manifestationsschwankung, deren Bestehen er vielmehr damals ablehnte,

sondern er sah in der Differenz eine Folge der mangelnden Schicksalserfülltheit seines Materials. Erst für das Material des Jahres 1934 hat *Luxenburger* die notwendige Folgerung aus dem vermeintlichen Sinn seiner Formel, als einer Manifestationswahrscheinlichkeit der Erwartung, gezogen, nämlich den Wert der Erwartung ins Verhältnis gesetzt zum Wert der Erfahrung, also den Quotienten 0,33:0,482 gebildet, und in dem Wert 6,92 dann erst die endgültige Manifestationswahrscheinlichkeit (bzw. fälschlich: die endgültige Konkordanzziffer) gesehen.<sup>1</sup> Es liegt auf der Hand, daß diese Überlegung *Luxenburgers* nur dann richtig ist, wenn seine Formel wirklich ein Ausdruck für die Manifestationswahrscheinlichkeit der Erwartung ist; ist sie das nicht, dann ist naturgemäß auch eine weitere Umrechnung des Wertes 0,33 unzulässig.

Die Buchstaben der Formel besagen im Vergleich zum Manifestationswert der Erfahrung folgendes:

Der Zähler im Quotienten des Erfahrungswertes 9 (ich beschränke mich jetzt auf das maßgebendere Material des Jahres 1934), stellt die Zahl der Schizophrenen unter den eineiigen Zwillingsspartnern dar. Diese Zahl kann man in umständlicherer Form ausdrücken, indem man an ihre Stelle eine Differenz setzt. Man geht zu diesem Behufe aus von der Gesamtzahl aller Schizophrenen unter den gleichgeschlechtlichen Zwillingsspartnern ( $m_g = 11$ ), einerlei ob sie eineiig oder zweieiig sind (die Gefährdungsperiode müssen sie in jedem Fall erreicht haben als Schizophrenen). Diese Zahl  $m_g$  ist dann zu groß, weil in ihr auch die Schizophrenen unter den gleichgeschlechtlich zweieiigen Zwillingen enthalten sind. Deren Zahl läßt sich aber nach der *Weinbergschen* Differenzmethode errechnen. Sind nämlich unter 106 Zwillingen 34 Pärchen, dann sind unter den insgesamt 72 gleichgeschlechtlichen Zwillingen nochmals 34 verschiedengeschlechtliche, der Rest von 38 ist eineiig. Will man also von  $m_g$  die Zahl der gleichgeschlechtlichen Zweieiigen abziehen, so braucht man nur die Zahl der Pärchen abzuziehen,  $p = 47$ . Damit hat man aber aus doppeltem Grunde zu viel abgezogen: Einmal wollte man ja nur die Schizophrenen unter den gleichgeschlechtlichen Zwillingen abziehen; man muß daher die Zahl  $p$  noch multiplizieren mit der Erkrankungswahrscheinlichkeit für Schizophrenie,  $v$ , errechnet aus der Belastung der Geschwisterschaften von Schizophrenen mit Schizophrenie; diese Belastungsziffer muß nach Möglichkeit, so wie es *Luxenburger* 1934 getan hat, berechnet werden aus den Geschwisterschaften der Zwillinge selbst (für  $v$  ergab sich dann ein Wert von 0,058); bei der Berechnung des Wertes  $v$  hat ferner wie bei der Bestimmung der Manifestationserfahrung als Bezugsziffer die Gesamtzahl aller in die Gefährdung eingetretenen Geschwister zu gelten; die noch in der Gefährdung stehenden Geschwister dürfen nicht nach dem *Weinbergschen* abgekürzten Verfahren halb gezählt werden, weil auch bei der Errechnung des Erfahrungswertes nicht das abgekürzte Verfahren zur Anwendung

gelangt ist. Zweitens ist aber von  $m_g$  auch mit  $p \cdot v$  noch zu viel abgezogen, insofern der Zahl  $m_g$  ja ein Material zugrundeliegt, das in die Gefährdungsperiode eingetreten ist. Man muß also  $p \cdot v$  noch multiplizieren mit der Wahrscheinlichkeit für Zwillinge, das 20. Lebensjahr bzw. den Beginn der Gefährdungsperiode für Schizophrenie zu erleben, also mit dem Wert  $y' = 0,5$ .

Nach so erfolgter Umwandlung des Zählers des Erfahrungsquotienten in den der Erwartungsformel ergibt sich, daß Zähler der Erfahrung und Zähler der Erwartung dann miteinander übereinstimmen müssen, wenn die 3 Voraussetzungen erfüllt sind, nämlich

1. die *Weinbergsche Differenzmethode* in vollem Umfang richtig ist,
2. die Ziffer für die Erkrankungswahrscheinlichkeit  $v$  stimmt,
3. die Ziffer für die Erlebenswahrscheinlichkeit von Zwillingen für das 20. Lebensjahr  $y'$  zutrifft.

Ähnliche Überlegungen gelten für den Nenner der Formel: die Zahl 27 im Nenner des Erfahrungswertes der Manifestationswahrscheinlichkeit bedeutet die Gesamtzahl aller eineiigen Zwillingsspartner überhaupt, die in die Gefährdungsperiode eingetreten sind. Auch diese Zahl läßt sich durch eine Differenz ersetzen. Man geht zu diesem Zweck aus von der Gesamtzahl aller der Zwillinge, die ursprünglich als Probanden gedient hatten, einerlei, ob sie verschiedengeschlechtlich oder gleichgeschlechtlich, eineig oder zweieiig sind, vor oder in der Gefährdung stehen oder die Gefährdungsperiode überstanden haben. Diese Zahl,  $z = 134$ , ist dann aus doppeltem Grunde zu groß: Einmal enthält sie auch die verschiedengeschlechtlichen und die gleichgeschlechtlichen zweieiigen Zwillinge, die im Nenner der Erfahrung nicht enthalten sind; die Summe beider ist nach der *Weinbergschen Differenzmethode* gleich der doppelten Pärchenzahl, also  $= 2p$ ; dieser Wert muß von der Zahl  $z$  abgezogen werden. Aber auch dann ist der Nenner der Formel, verglichen mit dem Nenner der Erfahrung, noch zu groß, weil in seinem Wert auch diejenigen eineiigen Zwillingsspartner enthalten sind, die die Gefährdungsperiode nicht erreicht haben, sondern vorher gestorben sind; man muß also den Wert  $z - 2p$  im Nenner noch multiplizieren mit der Erlebenswahrscheinlichkeit für Zwillinge, das 20. Lebensjahr zu erreichen, in die Gefährdungsperiode einzutreten, d. h. mit 0,5. Dann muß aber auch der Nenner der Formel dem Nenner der Manifestationserfahrung gleich sein, wenn die Voraussetzungen 1. und 3., welche für die Übereinstimmung des Zählers der Formel mit dem der Erfahrung galten, erfüllt sind, wenn also vor allem die der *Weinbergschen Differenzmethode* zugrundeliegende Annahme richtig ist, daß die Zahl der gleichgeschlechtlich zweieiigen Zwillinge gleich der Zahl der Pärchen ist.

Die gleichen Überlegungen gelten selbstverständlich auch für den ganzen Quotienten aus Zähler und Nenner, den die Formel darstellt:

für den Wert 0,482. Er muß dann mit dem Quotienten der Erfahrung von 0,33 übereinstimmen, wenn die *Weinbergsche Differenzmethode* richtig ist. Zuzugeben ist ein Vorzug der Formel gegenüber dem Erfahrungswert: sie gilt unabhängig von etwaigen Fehlern der Eiigkeitsdiagnose, da für die Gewinnung der einzelnen Zahlen in Zähler und Nenner der Formel die Eiigkeitsdiagnosen nicht benötigt werden. Nun besteht aber wohl die Annahme zu Recht, daß sich Fehler in der Eiigkeitsdiagnose bei einem entsprechend großen Material ausgleichen werden. Dagegen schleicht sich bei der Formel, wie sich zeigen wird, infolge Anwendung der Differenzmethode ein Fehler in den Zahlenwerten für die Gleichgeschlechtlichkeit und Verschiedengeschlechtlichkeit ein, der in eine ganz bestimmte Richtung geht.

Der Quotient, den *Luxenburger* aus seinem Wert für die Manifestationswahrscheinlichkeit der Erfahrung und dem der „Erwartung“ bildet, ist demnach im wesentlichen ein Maßstab dafür, ob die *Weinbergsche Differenzmethode* von richtigen Voraussetzungen ausgeht, er ist aber kein Maß der endgültigen Manifestationswahrscheinlichkeit, wie *Luxenburger* will. Mit anderen Worten: die Quotientenbildung aus dem Werte der Erfahrung und dem der Erwartung ist dann unzulässig, wenn man einen Maßstab für die wahre Manifestationswahrscheinlichkeit sucht. Daß *Luxenburger* aber gemeint hat, er habe in seinem Quotienten die endgültige Manifestationswahrscheinlichkeit, das geht aus seiner Formulierung vom Jahre 1934 hervor, wenn er schreibt, seine Formel besage, wie hoch die „Konkordanzziffer“ (richtig: Manifestationswahrscheinlichkeit; s. später) sei, wenn volle Manifestationswahrscheinlichkeit vorausgesetzt werde. Wäre letzteres der Fall, so wäre *Luxenburger* mit seiner Quotientenbildung im Recht. Aus den oben angestellten Überlegungen geht aber hervor, daß auch in den Werten der Formel die jeweils nicht manifestierten Schizophrenen genau so wenig enthalten sind wie im Wert der Erfahrung. Damit wird aber für die Suche nach der echten Manifestationswahrscheinlichkeit die Quotientenbildung gegenstandslos.

Es bliebe noch aufzuklären, warum Erfahrungswert und Formelwert im Jahre 1934 so beträchtlich voneinander abweichen (0,33 und 0,482). Nach dem Gesagten ist dieser Unterschied dazu angetan, Zweifel vor allem an der Richtigkeit der *Weinbergschen Differenzmethode* zu erwecken, deren Anwendung ja die Formel in erster Linie unterscheidet von der Art, wie der Erfahrungswert gewonnen war. Tatsächlich ist es, worauf *Konrad* in seiner Epilepsiearbeit erst kürzlich wieder hingewiesen hat, wahrscheinlich, daß nicht nur die eineiigen Zwillinge eine größere Mortalität haben als die zweieiigen, sondern auch die gleichgeschlechtlich zweieiigen Zwillinge eine größere Sterblichkeit aufweisen als die verschiedengeschlechtlich zweieiigen, die Pärchen (*Orel*). Nimmt man einmal an, daß die Mortalität der gleichgeschlechtlich zweieiigen Zwillinge nur um wenig mehr als  $1/5$  größer ist als die der Pärchen, so wird aus dem

Nenner der Formel (für das Jahr 1934):  $(134 - [47 + \text{etwa } 37]) \times 0,5 = 25$ , der Formelwert wird zu  $\frac{9,637}{25} = 0,39$ . Dann stimmen also Erfahrung und Erwartung für die Manifestationswahrscheinlichkeit ganz gut überein, nachdem an der *Weinbergschen Differenzmethode* eine durch die Empirie gebotene Korrektur vorgenommen worden ist.

Die *Luxenburgersche Formel* ist inzwischen, abgesehen von der Schizophrenie, auf 2 weitere Erbkrankheiten angewandt worden: auf das Schwachsinnigenmaterial von *J. Chr. Smith* von seiten *Luxenburgers* und auf ein epileptisches Zwillingsmaterial von *Konrad*, wobei übrigens *Konrad* zwar seine Endwerte richtig als Manifestationswahrscheinlichkeiten bezeichnet, aber vorher mehrfach irrtümlich Manifestationswahrscheinlichkeit und Konkordanzziffer identifiziert hat. In beiden Fällen wird es nach dem Gesagten notwendig sein, als Manifestationswahrscheinlichkeiten künftig nur die Erfahrungswerte gelten zu lassen, also für den Schwachsinn eine Manifestationswahrscheinlichkeit von 0,864 anzunehmen, für die genuine Epilepsie eine solche von 0,84 (für die genuine und symptomatische Epilepsie insgesamt 0,63).

Welche Folgerungen ergeben sich aus alledem für das Problem der Manifestationswahrscheinlichkeit der Schizophrenie? Zunächst einmal bleibt es bei den Werten der Erfahrung für die Manifestationswahrscheinlichkeit von 0,64 (1928) und 0,33 (1934); da das Material des Jahres 1934 zweifellos das maßgebendere und größere ist, muß als Wert der Manifestationswahrscheinlichkeit der Schizophrenie jetzt die Ziffer 0,33 gelten. Die Formelwerte von 0,7 bzw. 0,482 würde ich überhaupt nicht verwerten. Wenn *Schulz* nämlich zwischen dem Erfahrungswert und dem Formelwert die Mitte zu wählen für ratsam hält, so übersieht er dabei, daß der Formelwert, weil er ein Maßstab für die — tatsächlich erwiesene — Fehlerhaftigkeit der *Weinbergschen Differenzmethode* ist, kaum als Kontrolle für den Wert der Manifestationswahrscheinlichkeit der Erfahrung geeignet sein dürfte. Der zweifellose Vorzug der Formel, daß sie nicht mit der Unsicherheit der Eiigkeitsdiagnose belastet ist, vermag daran nichts zu ändern, da sie an Stelle eines möglichen Fehlers ihrerseits einen wahrscheinlichen anderen Fehler setzt. Allerdings ist der Wahrscheinlichkeitswert von 0,33 insofern noch zu niedrig, als ein Teil der eineiigen Partner noch in der Gefährdung steht, also noch schizophren werden kann. Daß auch bei Berücksichtigung dieser Tatsache die Ziffer keine allzu beträchtliche Erhöhung erfahren kann — wegen der bestehenden Konkordanz in bezug auf das Erkrankungsalter —, darauf wurde schon hingewiesen.

Nun haben sich, wie schon angedeutet, noch Auseinandersetzungen zwischen *Luxenburger* und *Schulz* an die Frage geknüpft, ob es sich bei der Ziffer von 0,33 um die Manifestationswahrscheinlichkeit (*Schulz*) oder um die Konkordanzziffer (*Luxenburger*) handele. *Luxenburger* hat

nämlich darauf hingewiesen, daß, wie *v. Verschuer* gezeigt hat, Manifestationswahrscheinlichkeit und Konkordanzhäufigkeit keineswegs identisch sind. *Luxenburger* hat daher seinen Wert 0,692, in dem er die wahre Konkordanzziffer sah, noch nach einer von *v. Verschuer* angegebenen Gleichung umgerechnet auf die Manifestationswahrscheinlichkeit und erst in dem sich dann ergebenden Wert von 0,81 die endgültige Manifestationswahrscheinlichkeit erblickt.

Meines Erachtens ist *Schulz* im Recht, wenn er in den *Luxenburger*-schen Ziffern 0,33, 0,482 und 0,692 (wobei gegen letztere 2 Ziffern die Unrichtigkeit der Formel und der Quotientenbildung einzuwenden ist) Manifestationswahrscheinlichkeiten erblickt, die mittels der Probandenmethode gewonnen worden sind, aber nicht Konkordanzziffern. Zur Erläuterung möge folgendes dienen:

Man hat 2 Möglichkeiten, um zum Wert für die Manifestationswahrscheinlichkeit eines Merkmals zu kommen: Entweder man beschafft sich, z. B. vom Statistischen Landesamt, ein unausgelesenes Material von eineiigen Zwillingen, sucht die Zwillinge mit einem oder zwei schizophrenen Partnern heraus und zählt dann aus, wie viele Zwillinge in bezug auf das Merkmal, also die Schizophrenie, konkordant, wie viele diskordant sind. Das Verhältnis der Zahl der konkordanten Paare zur Gesamtzahl der schizophreniebelasteten Zwillinge ist dann die Konkordanzziffer. Von dieser Konkordanzziffer aus kann man dann die *v. Verschuerschen* Gleichungen, in denen die Konkordanzziffer durch die Manifestationswahrscheinlichkeit ausgedrückt wird, auflösen nach der Manifestationswahrscheinlichkeit. Oder man geht von einem Material aus — und das ist das Vorgehen *Luxenburgers* bei seinen eineiigen Zwillingen gewesen —, das man über manifestierte schizophrene Partner gewonnen hat. Dann bekommt man freilich eine entstellte Konkordanzziffer, weil in dem so gewonnenen Material wegen der Art seiner Erfassung über kranke Partner zu viel konkordante Zwillingspaare enthalten sind. *Luxenburgers* vermeintliche Konkordanzziffer ist daher als Konkordanzziffer zu hoch. Sie stellt aber, worauf *Schulz* meines Erachtens richtig hingewiesen hat, einen nach der Probandenmethode gewonnenen Wert dar für die Manifestationswahrscheinlichkeit. Hat man nämlich ein ohne Auslese gewonnenes eineiges Zwillingsmaterial, das z. B. vom Statistischen Landesamt stammt, so muß man zur Bestimmung der Manifestationswahrscheinlichkeit der Schizophrenie beide Partner jedes Zwillingspaars als Bezugsziffer nehmen und zu ihnen die Zahl der manifestierten Schizophrenen, ebenfalls wieder unter jeweils *beiden* Partnern herausgesucht, ins Verhältnis setzen. Hat man hingegen das Material, also jedes Zwillingspaar — wie *Luxenburger* — über einen kranken Probanden erfaßt, so erhält man zuviele Manifestierte (so wie man bei der Berechnung der Schizophrenieziffern vor *Rüdin* viel zu hohe Ziffern bekam, weil man mit einem Recessivenüberschuß arbeitete). Man muß

Tabelle 1. Werte der Manifestations-

Manifestationswahrscheinlichkeit			Manifestationschwankung			Positive Konkordanzwahrscheinlichkeit	Diskordanzwahrscheinlichkeit	Negative Konkordanzwahrscheinlichkeit
$= m$			$= 1 - m$			$= x$	$= y$	$= z$
$= 1 - \frac{1}{a}$			$= \frac{1}{a}$			$= m^2$	$= 2 \cdot m \cdot (1 - m)$	$= (1 - m)^2$
$1 - \frac{1}{a}$	%	$0, m$	$\frac{1}{a}$	%	$0, a$	$= \left(\frac{a-1}{a}\right)^2$	$= \frac{2a-2}{a^2}$	$= \frac{1}{a^2}$
$\frac{19}{20}$	95,00	0,950	$\frac{1}{20}$	5,00	0,050	0,9025	0,095	0,0025
$\frac{9}{10}$	90,00	0,900	$\frac{1}{10}$	10,00	0,100	0,810	0,180	0,010
$\frac{8}{9}$	88,90	0,889	$\frac{1}{9}$	11,10	0,111	0,790	0,197	0,013
$\frac{7}{8}$	87,50	0,875	$\frac{1}{8}$	12,50	0,125	0,766	0,219	0,015
$\frac{6}{7}$	85,70	0,857	$\frac{1}{7}$	14,29	0,143	0,734	0,245	0,021
$\frac{5}{6}$	83,33	0,833	$\frac{1}{6}$	16,67	0,167	0,694	0,278	0,028
$\frac{4}{5}$	80,00	0,800	$\frac{1}{5}$	20,00	0,200	0,640	0,320	0,040
$\frac{3}{4}$	75,00	0,750	$\frac{1}{4}$	25,00	0,250	0,5625	0,375	0,0625
$\frac{2}{3}$	66,67	0,667	$\frac{1}{3}$	33,33	0,333	0,445	0,444	0,111
$\frac{1}{2}$	50,00	0,500	$\frac{1}{2}$	50,00	0,500	0,250	0,500	0,250
$\frac{1}{3}$	33,30	0,333	$\frac{2}{3}$	66,67	0,667	0,111	0,444	0,445
$\frac{1}{4}$	25,00	0,250	$\frac{3}{4}$	75,00	0,750	0,0625	0,375	0,5625
$\frac{1}{5}$	20,00	0,200	$\frac{4}{5}$	80,00	0,800	0,040	0,320	0,640
$\frac{1}{10}$	10,00	0,100	$\frac{9}{10}$	90,00	0,900	0,010	0,180	0,810

also auf ein so gewonnenes Material dann erst noch die Probandenmethode anwenden, um zu richtigen Ziffern der Manifestation zu kommen, d. h. man muß die kranken Probanden bei der Bezugsziffer weglassen, anders ausgedrückt, man muß die Schizophrenen unter den *Partnern* der Probanden ins Verhältnis setzen zur Gesamtzahl aller eineiigen Zwillingspartner, wie das von Luxenburger sowohl bei der Gewinnung des Erfahrungswertes wie auch bei der Aufstellung seiner Formel geschehen ist. Man hat also den Luxenburgerschen Wert 0,33 als die Manifestationswahrscheinlichkeit der Erfahrung, gewonnen nach der Probandenmethode, zu betrachten. Diesen Wert für die Manifestationswahrscheinlichkeit kann man dann benutzen, um von ihm ausgehend mittels der v. Verschuerischen Gleichung die Konkordanzziffer zu errechnen, d. h. diese Gleichung nach der Konkordanzziffer aufzulösen. Dagegen war Luxenburger im Irrtum, wenn er umgekehrt aus seiner vermeintlichen Konkordanzziffer mittels der v. Verschuerischen Gleichung die Manifestationswahrscheinlichkeit errechnete.

Die Verschuerische Tabelle und die Verschuerischen Gleichungen habe ich (Tabelle 1) insofern umgeändert, als ich neben den Manifestationschwankungen  $1/a$  auch die Manifestationswahrscheinlichkeiten  $m = 1 - 1/a$  errechnete; die Tabelle habe ich ergänzt durch Hinzufügung der Konkordanz- und Manifestationswerte für Manifestationswahrscheinlichkeiten, die — wie das heute scheinbar für die Schizophrenie gilt —

## und Konkordanzwahrscheinlichkeit.

Summe der Wahrscheinlichkeit für positive Konkordanz und für Diskordanz	Konkordanzwahrscheinlichkeit	Diskordanzwahrscheinlichkeit	Doppelte Manifestationswahrscheinlichkeit		
$= x + y$	$= \frac{x}{x + y}$	$= 1,0 - c$	$= 2m$		
$= m^2 + 2 \cdot m \cdot (1 - m)$	$= c$	$= d$	$= 2 \left(1 - \frac{1}{a}\right)$		
$= \left(\frac{a-1}{a}\right)^2 + \frac{2a-2}{a^2}$	%	c	%		
0,9975 0,990 0,987 0,985 0,979 0,972 0,960 0,9375 0,889 0,750 0,555 0,4375 0,360 0,190	90,5 81,8 80,0 77,8 75,0 71,4 66,7 60,0 50,0 33,3 20,0 14,3 11,1 5,26	0,905 0,818 0,800 0,778 0,750 0,714 0,667 0,600 0,500 0,333 0,200 0,143 0,111 0,526	9,5 18,2 20,0 22,2 25,0 28,6 33,3 40,0 50,0 66,7 80,0 85,7 88,9 94,74	0,095 0,182 0,200 0,222 0,250 0,286 0,333 0,400 0,500 0,667 0,800 0,857 0,889 0,9474	1,900 1,800 1,778 1,750 1,714 1,666 1,600 1,500 1,334 1,000 0,667 0,500 0,400 0,200

unter 0,5 liegen. Die *Verschuer*schen Gleichungen lauten dann folgendermaßen:

Wahrscheinlichkeit für das Auftreten positiv konkordanter Paare  
 $= x = m^2$

$$\left(\text{bei } v. \text{ Verschuer: } = \left(1 - \frac{1}{a}\right)^2 = \left(\frac{a-1}{a}\right)^2\right)$$

Wahrscheinlichkeit für das Auftreten diskordanter Paare  $= y = 2 \cdot m \cdot (1 - m)$

$$\left(\text{bei } v. \text{ Verschuer: } = 2 \cdot \frac{(a-1)}{a} \cdot \frac{1}{a} = \frac{2a-2}{a^2}\right)$$

Wahrscheinlichkeit für das Auftreten negativ konkordanter Paare  
 $= z = (1 - m)^2$

$$\left(\text{bei } v. \text{ Verschuer: } \frac{1}{a^2}\right)$$

Diese Gleichungen ergeben sich in Anlehnung an *v. Verschuer* folgendermaßen:

Wenn sich ein Merkmal in einer Population in  $m\%$  aller Fälle manifestiert ( $=$  Manifestationswahrscheinlichkeit), in  $n\%$  oder in  $(1-m)$  nicht ( $=$  Manifestationsschwankung), dann lässt sich die Häufigkeit, in der die 3 möglichen Kombinationen bei 2 Individuen auftreten, z. B. bei den beiden Partnern eineriiger Zwillingspaare, berechnen nach der Formel  $m^2$  ( $= x$ ,  $=$  Manifestation des Merkmals bei beiden Partnern)

$+ 2 mn$  ( $= y$ ,  $=$  Manifestation bei einem Partner)  $+ n^2$  ( $= z$ ,  $=$  fehlende Manifestation bei beiden Partnern), oder — wenn  $n$  durch  $m$  ausgedrückt wird:  $m^2 + 2 \cdot m (1 - m) + (1 - m)^2$ .

Aus der Tabelle, deren Werte auf Grund der Gleichungen errechnet sind, lassen sich dann für alle Manifestationswahrscheinlichkeiten die zugehörigen Diskordanzziffern ablesen, oder, wenn letztere bekannt sind, aus deren Werten die zugehörigen Manifestationswahrscheinlichkeiten. Ob die Manifestationswahrscheinlichkeiten bekannt sind oder die Konkordanzziffern, das hängt, wie erörtert, von der Art der Materialerfassung — über den kranken Partner oder auslesefrei — ab. Nachdem die Ziffer 0,33 *Luxenburgers* für die Schizophrenie, wie dargetan, den Wert der Manifestationswahrscheinlichkeit darstellt, so ergibt sich aus der Tabelle, daß die wahre Konkordanzziffer der Schizophrenie nur etwa 20% beträgt. Hätte man also ein nicht ausgelesenes Material von eineiigen Zwillingen, das also nicht über kranke Partner erfaßt wäre, so würde man unter 5 Paaren nur ein einziges finden, das konkordant wäre, die vier übrigen wären diskordant. Allerdings wird sich die Konkordanzziffer wie die Ziffer der Manifestationswahrscheinlichkeit wiederum wegen der mangelnden Schicksalserfülltheit eines Teiles der Partner noch etwas erhöhen.

Zusammengefaßt ergibt sich folgendes: Die Manifestationswahrscheinlichkeit der Schizophrenie wäre auf Grund der Ergebnisse *Luxenburgers* heute nur mehr auf 0,33 zu veranschlagen, die Konkordanzziffer auf 0,2. Unter Berücksichtigung der prospektiven Schizophreniefähigkeit eines Teiles der heute noch gesunden Partner werden diese beiden Zahlenwerte vielleicht zu erhöhen sein auf 0,5 und 0,33. Daß eine so niedrige Manifestationswahrscheinlichkeit, eine so starke Manifestationsschwankung, eine so niedrige Konkordanzziffer, eine so beträchtliche Diskordanz der Schizophrenie ganz unwahrscheinlich ist, liegt auf der Hand. Daraus scheint sich mir dann aber die Folgerung zu ergeben, daß vielleicht die eineiigen Zwillinge überhaupt kein geeignetes Material darstellen zur Feststellung von Manifestationswahrscheinlichkeiten und Konkordanzziffern. Die Verwertbarkeit der eineiigen Zwillinge zu diesem Zweck steht und fällt ja mit der Richtigkeit der Theorie von der Entstehung eineiiger Zwillinge. Ob dieses Problem in Gestalt der heute geltenden Theorie der Einiigkeit schon endgültig gelöst ist, darauf soll später noch eingegangen werden.

Man wird auch nicht übersehen dürfen, daß die Manifestationsschwankung in der Genetik niemals die Rolle gespielt hat, die man ihr auf dem Gebiete der Schizophrenievererbung in etwas freigiebiger Weise zugeteilt hat. Weder die Mendel-Zahlen noch die Drosophila-Ergebnisse wären gefunden worden, wenn man dem Vorkommen von Manifestationsschwankungen einen so wesentlichen Raum gelassen hätte. Statt die Möglichkeit wechselnder Genpenetranz erst dann ins Auge zu fassen,

wenn die empirisch gefundenen Zahlen sich mit den Grundthesen von Mendelismus und Koppelungstheorie nicht erklären lassen, wurde für die Schizophrenie die Annahme von Manifestationsschwankungen zu Hilfe genommen, trotzdem nicht erwiesen war und nicht einmal behauptet wurde, daß der Erbgang der Schizophrenie auf Grund der Mendelschen Regeln und der Theorie des Faktorenaustausches nicht zu klären sei. Besteht wirklich eine beträchtliche Manifestationsschwankung der Schizophrenie, dann ist der nächste Schritt nicht mehr fern, daß nämlich der Genpenetranz wiederum Gene zugrunde liegen, die, wie *Schulz* gezeigt hat, in verschiedenen Abstufungen möglicherweise zu familiär verschiedenen Manifestationswahrscheinlichkeiten führen können. Trifft das zu, so werden die Vererbungsverhältnisse der Schizophrenie so kompliziert, daß die Aussichten, ihren Erbgang nach *Mendel* oder *Morgan* zu klären verschwindend gering werden. Eine so hochgradige Manifestationsschwankung ist aber bisher nicht erwiesen. Das darzutun, war die Aufgabe der vorangehenden Erörterungen über *Luxenburgers* Untersuchungen zur Manifestationswahrscheinlichkeit und zur Konkordanz bei einerigen Zwillingen. Solange eine starke Manifestationsschwankung der Schizophrenie nicht nachgewiesen ist, wird man ihrer Berücksichtigung entraten müssen.

Auf einige weitere Fragestellungen, welche es erschweren, ein gesammeltes Schizophrenenmaterial zu einer Theorie vom Erbgang der Schizophrenie zu verarbeiten, sei nur aufzählend hingewiesen. Die — rassenhygienisch ungemein wichtige — Frage, ob die Schizophrenie heute noch als Mutation neu entstehen kann, taucht immer wieder auf in Fällen, in denen bei — freilich kaum je beweiskräftiger — eingehender Erforschung der Sippe der Nachweis einer schizophrenen Belastung nicht gelingt; die Besonderheiten herauszustellen und zu formulieren, welche diese Fälle hin und wieder auch klinisch bieten, ist bisher nicht gelungen. Das viel erörterte Problem der symptomatischen Schizophrenien wird zur Zeit in Form einer Untersuchung der erblichen Belastung dieser Fälle von der Forschungsanstalt in Angriff genommen. Die Auslösbarkeit von Schizophrenien durch seelische und körperliche Traumen hat *Schulz* in seiner Schizophreniearbeit mit Ziffern belegt, welche eine Nachprüfung der wesentlich anders lautenden Kriegserfahrungen mit modernen statistischen Methoden geboten erscheinen lassen (*Schulz* fand, daß bei seinen 660 Probanden in 12,4 % der Fälle ein seelisches oder körperliches Trauma dem Ausbruch der Schizophrenie mit Wahrscheinlichkeit vorangegangen war, und daß die Geschwisterbelastung dieser Fälle im Gegensatz zu denjenigen, bei denen die Psychose ohne äußeren Anlaß eingesetzt hatte, nur etwa 3 % betrug statt 8,3 %).

Über die Brauchbarkeit der Probandenmethode und des *Weinberg*-schen abgekürzten Verfahrens, der beiden statistischen Grundpfeiler jeder empirischen Erbforschung, hat sich zuletzt *Schulz* eingehend und

kritisch verbreitet; die *Weinbergsche Probandenmethode* liefert nach ihm unter bestimmten Kautelen die gleichen Resultate wie die von *Bernstein* allein für richtig gehaltene apriorische Methode; bezüglich des abgekürzten Verfahrens hat *Weinberg* neuerdings vorgeschlagen, die während der Gefährdungszeit ausgeschiedenen Individuen nicht halb, sondern zu  $\frac{2}{3}$  zu zählen, doch hat hierfür, worauf ebenfalls *Schulz* hingewiesen hat, der Altersaufbau des Materials und die Eigenart der zu untersuchenden Erbkrankheit maßgebend zu sein.

Einige Sonderformen des Erbganges, deren Geltung für die Schizophrenie wenig wahrscheinlich ist, seien vorweggenommen:

Einen dominanten Erbgang hat *Lenz* angenommen, damit allerdings wenig Anklang gefunden. Wenn in folgendem ein Erbgang zweier dominanter Faktoren für die Schizophrenie wahrscheinlich gemacht werden wird, so hat das, wie hier im voraus bemerkt sei, mit der *Lenzschen* Auffassung nichts zu tun. Denn *Lenz* ging bei seiner Annahme von Dominanz aus von der Meinung, daß es sich bei der Schizophrenie um „eine Reihe von biologisch nicht zusammengehörigen, ätiologisch ungleichartigen Anomalien“ handele, und erklärte auch die gesunden Kinder schizophrener Ehepaare durch die Annahme, daß es sich bei den Eltern um 2 Gene handeln könne, die gar nicht im Verhältnis von Allelie zueinander stehen. Weiterhin gründete sich seine Anschauung hauptsächlich auf die Einbeziehung des Schizoids, wodurch er natürlich zu einer vielfach größeren Zahl von Merkmalsträgern und folgerichtig zur Annahme unvollständiger Dominanz gelangte.

Daß die Schizophrenie sich nicht geschlechtsgebunden oder geschlechtsabhängig vererbt, hat *Schulz* durch seine Untersuchungen erneut gezeigt. Die Polymeriehypothese und die Annahme intermediärer Vererbung hat vor allem *Bumke* mit Nachdruck hörangezogen zur Erklärung des sich immer wieder aufdrängenden Eindrückes der variierenden „Dosierung“ schizophrener Anlagen in schizophrenen Sippen; an Ähnliches dachte *Lenz*, wenn er unvollkommene Dominanz in Erwägung zog. Diese Annahme der Dosierung scheint mir aber, wie die Erörterungen über das Schizoid darin sollten, zum mindesten soweit sie eine genotypische Stufenfolge von der Schizothymie über die Schizoidie zur Schizophrenie meint, nicht bewiesen und wenig wahrscheinlich. Die Polymeriehypothese wird in ihrer Sonderform der dimeren Recessivität noch ausführlich zur Sprache kommen; übrigens ist auch die Theorie des Erbganges, die in dieser Arbeit gegeben werden soll, ein Sonderfall von allerdings komplementärer, nonkumulativer Polymerie (Dimerie) nach *Plate*. Die Zweifel an einer wirklichen Dosierung des schizophrenen Krankheitsprozesses richten sich auch gegen den Gedanken von *Schulz*, es könne sich bei dem Erbgang der Schizophrenie um einen Fall von multipler Allelie handeln, die in jüngster Zeit für die Vererbung der Blutgruppen und des Farbensehens wahrscheinlich gemacht werden

konnte; überdies sind wichtige Kennzeichen dieser Vererbungsart — die möglicherweise für den Erbgang der manisch-depressiven Erkrankungen von großer Bedeutung sein kann — im Fall der Schizophrenie nicht verwirklicht.

#### IV. Die Schizophrenieziffern Kallmanns in den Nachkommenschaften der verschiedenen Paarungstypen.

Da *Luxenburger* erst kürzlich eine ausführliche Zusammenstellung über die Schizophrenieziffern der empirischen Erbprognose gegeben hat, beschränke ich mich in folgendem auf die Wiedergabe der erst im Auszug veröffentlichten Ergebnisse *Kallmanns*, dessen Ziffern nach allgemeiner Anschauung als die heute verbindlichen zu gelten haben. Die Zahlen *Kallmanns* sind an einem Material von rund 1100 Probanden der Anstalten Berlin-Herzberge gewonnen, also an einem Material, das selbst das *Rüdin-Schulzsche* an Größe weit übertrifft. Daß die *Kallmannschen* Ziffern bei allen Paarungstypen mit Ausnahme der „Heterozygotenkreuzung“ beträchtlich über den vor *Kallmann* gefundenen Werten liegen, hat *Luxenburger* in einleuchtender Weise erklärt mit dem Hinweis, daß die Probanden aller früheren Untersucher eine Auslese nach paranoiden Fällen darstellten, und daß, wie die *Kallmannschen* Ziffern zeigen, die paranoiden Schizophrenen — vielleicht wegen günstigerer Gattenwahl — eine beträchtlich geringere Belastung zeigen als die hebephrenen und katatonen Fälle. In der Nomenklatur der Paarungen halte ich mich zunächst an die heute geläufigere Annahme, daß die Schizophrenie sich monomer recessiv vererbt.

Es ergeben sich dann folgende Paarungstypen und folgende zugehörige *Kallmannsche* Belastungsziffern:

I. Paarungstypus: Heterozygot gesund mal heterozygot gesund (= beide Eltern nicht schizophren, aber nach Schizophreniefähigkeit ausgelesen). Nachkommenschaft = Schizophrenieziffer von 9,1%.

II. Paarungstypus: Recessiv homozygot mal heterozygot gesund (= ein Elter schizophren, ein Elter nach Schizophreniefähigkeit ausgelesen). Nachkommenschaft = Schizophrenieziffer von 14,8 bis 23,9, Mittelwert = 19,4%.

III. Paarungstypus: Recessiv homozygot mal homozygot gesund (= ein Elter schizophren, der andere annähernd schizophreunfähig). Nachkommenschaft = Schizophrenieziffer von 11,9%.

IV. Paarungstypus: Recessiv homozygot mal recessiv homozygot (= beide Eltern schizophren). Nachkommenschaft = Schizophrenieziffer von 63,4%.

Neben diesen 4 typischen Paarungen sind noch 2 Mischpaarungen zu berücksichtigen, deren Schizophrenieziffern auch von den früheren Untersuchern immer errechnet wurden und die auch bei *Kallmann* zu finden sind:

V. Eine Schizophrenieziffer, die von den Geschwisterschaften aller Probanden geliefert wird, einerlei, ob beide Eltern nichtschizophren waren (= Paarungstypus I) oder ob ein Elter schizophren war (Paarungstypus II), die also nicht das Ergebnis einer „reinen Kreuzung“ darstellt, sondern gewonnen wird ohne Auslese der Probanden nach der Beschaffenheit ihrer Eltern. Wichtig ist in diesem Zusammenhang, daß bei dem Paarungstypus II (bei dem ein Elter schizophren ist) der andere Ehegatte zwar gesund, aber nach Schizophreniefähigkeit ausgelesen ist; es werden nämlich bei der Sammlung der Probanden — die ja eine Auslese nach belasteten Geschwisterschaften darstellt, da letztere über kranke Probanden erfaßt werden — mehr Fälle unterlaufen, die neben dem schizophrenen Elter einen schizophreniefähigen gesunden Elter haben, als solche, deren gesunder Elter genotypisch schizophrenieunfähig ist; denn diese letztere Art der Paarung gibt eine geringere Schizophrenieziffer in der Nachkommenschaft als die erstere. Die *Kallmannsche* Ziffer für die Mischpaarung V lautet: 11,5. Dieser Mischpaarungstypus V bedarf im Gegensatz zu den Typen I—IV deshalb später keiner Durchrechnung auf Grund der sich ergehenden Schizophrenieformel und des Schizophrenieerbganges, weil in jedem Fall theoretisch und empirisch ein Mittelwert zwischen den Schizophrenieziffern der Paarungen I und II zu erwarten ist.

VI. Eine Schizophrenieziffer, die sich ergibt, wenn man bei der Paarung vom Typus III die Beschaffenheit der Probandenehegatten näher betrachtet. Da bei der Paarung III von schizophrenen Probanden mit Elterneigenschaften ausgegangen wird, diese also auslesefrei und unabhängig von der Beschaffenheit ihres Ehegatten erfaßt werden, so könnten die Ehegatten an sich nicht schizophreniefähig sein; sie werden es aber zum Teil deshalb doch sein, weil zweifellos die Gattenwahl der Schizophrenen eine gewisse Bevorzugung auffälliger Typen bedeutet und unter diesen schizophreniefähigen Genotypen in einer bestimmten Anzahl vorhanden sein werden. Die *Kallmannsche* Ziffer 11,9 für den Paarungstypus III gilt aber nur für solche schizophrene Probanden mit Elterneigenschaft, deren Ehepartner unauffällig war. Berechnete *Kallmann* die Belastungsziffer der Kinderschaften schizophrener Probanden ohne Rücksicht auf die Beschaffenheit der Probandenehegatten, schloß er also auch die mit auffälligen Typen verheirateten Probanden in seine Berechnung ein, so erhielt er eine Ziffer von 16,4. Da diese Schizophrenieziffer zwischen dem Wert für die Schizophreniebelastung der Paarungen vom Typus II und dem der Paarungen vom Typus III liegen muß, aus deren Mischung sie entstanden ist, erübrigts sich auch hier später eine gesonderte Durchrechnung.

Eine Theorie vom Erbgang der Schizophrenie wird also dann befriedigen können als Arbeitshypothese künftiger empirischer Untersuchungen, wenn sie eine Deutung der angeführten *Kallmannschen*

Ziffern zu leisten vermag. Daß es dabei noch mehr auf die Erklärung des *Zahlenverhältnisses* ankommt, in dem die einzelnen Belastungs-ziffern der Nachkommenschaften aus den verschiedenen Paarungstypen zueinander stehen, als auf eine Deckung der *absoluten* Werte von Erwartung und Erfahrung, darauf wurde schon anläßlich des Schizoid-problems hingewiesen.

## V. Einwände gegen die Annahme monomerer oder dimerer Recessivität der Schizophrenie.

Die meisten Erbtheoretiker der Schizophrenie haben bisher angenommen, daß die Schizophrenie sich recessiv vererbt. Wie man im Laufe der Forschung von der Annahme recessiver Monomerie zur Dimerie überging, in jüngster Zeit wieder mehr zur Monomerie (*Luxenburger, Kallmann*) neigt, wurde in der Einleitung dargetan.

Bei Annahme eines monomer oder dimer recessiven Erbganges müssen die Nachkommenschaften, die aus den verschiedenen Paarungstypen hervorgehen, Schizophrenieproportionen aufweisen, die ganz bestimmte absolute Werte zeigen, und diese Werte müssen wieder in einem ganz bestimmten relativen Zahlenverhältnis zueinander stehen. Für die Paarungstypen I—VI lauten diese Erwartungsziffern, unter Hinzufügung der *Kallmannschen* Erfahrungsziffern, folgendermaßen:

Bei monomerem Erbgang:

I. Paarungstypus: heterozygot gesund mal heterozygot gesund = 25% schizophren (Erfahrungsziffer 9,1%).

II. Paarungstypus: schizophren mal heterozygot gesund = 50% schizophren (Erfahrungsziffer 19,4%).

III. Paarungstypus: schizophren mal homozygot gesund = 0% schizophren (Erfahrungsziffer 11,9%<sup>1</sup>).

IV. Paarungstypus: schizophren mal schizophren = 100% schizophren (Erfahrungsziffer 50—70% nach *Kahn* und *Kallmann*).

V. Paarungstypus: Mischung aus I. und II. Paarungstypus unter Vorwiegung des Paarungstypus I = zwischen 25 und 50% schizophren (Erfahrungsziffer 11,5%).

VI. Paarungstypus: Mischung aus II. und III. Paarungstypus = zwischen 0 und 50% schizophren (Erfahrungsziffer 16,4%).

Bei dimerem Erbgang:

I. Paarungstypus: Erwartungsziffer 6,25% schizophren, Erfahrungsziffer 9,1%.

II. Paarungstypus: Erwartungsziffer 25% schizophren, Erfahrungsziffer 19,4%.

III. Paarungstypus: Erwartungsziffer 0% schizophren, Erfahrungsziffer 11,9%<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Daß diese Erfahrungsziffer möglicherweise mit der Erwartungsziffer von 0% nicht verglichen werden darf, davon wird noch die Rede sein.

IV. Paarungstypus: Erwartungsziffer 100% schizophren, Erfahrungsziffer 50—70%.

V. Paarungstypus: Erwartungsziffer zwischen 6,25 und 25% schizophren, Erfahrungsziffer 11,5%.

VI. Paarungstypus: Erwartungsziffer zwischen 0% und 25% schizophren, Erfahrungsziffer 16,4%.

Bei einem Vergleich der angeführten Erwartungsziffern mit den Erfahrungsziffern ergibt sich aus folgenden Gründen die Unvereinbarkeit der Erfahrungsziffern mit der Annahme eines monomer oder dimer recessiven Erbganges der Schizophrenie:

1. Wenn *schizophrene Ehepaare* unter ihren Nachkommen 50—70% (*Kahn*) oder 63,4% (*Kallmann*) schizophrene Nachkommen haben, so wäre dieser Befund mit der Annahme eines recessiven Erbganges nur dann vereinbar, wenn eine entsprechende Manifestationsschwankung erwiesen wäre. Daß eine so hohe Manifestationsschwankung an sich wenig wahrscheinlich ist, wurde bereits bemerkt. Daß gegen die Berechnungen, die *Luxenburger* zur Annahme einer Manifestationsschwankung von etwa 25% geführt haben, Bedenken bestehen, wurde ausführlich begründet. Es wurde weiter nachgewiesen, daß nach der letzten Arbeit *Luxenburgers* die Manifestationswahrscheinlichkeit der Schizophrenie nicht viel mehr als 33%, bestenfalls 50% betragen kann. Daß bei dieser Sachlage Zweifel erwachsen, ob die eineiigen Zwillinge überhaupt ein brauchbares Material zur Berechnung von Manifestationswahrscheinlichkeiten darstellen, wird noch zu zeigen sein. Vorerst ist kein schlüssiger Beweis dafür erbracht, daß die Schizophrenie überhaupt eine beträchtliche Manifestationsschwankung besitzt. Auf der anderen Seite ist, auch wenn man, was ich für notwendig halte, an der Schizophreniediagnose der schizophrenen Ehepaare *Kahns* und ihrer Kinder teilweise zweifelt, doch angesichts der ähnlich lautenden Ergebnisse *Kallmanns* an der Tatsache, daß ein nicht unbeträchtlicher Teil der Kinder aus schizophrenen Ehen gesund bleibt, nicht zu rütteln. Das Fehlen (genauer: Nichterwiesensein) einer erheblicheren Manifestationsschwankung, das Vorkommen gesunder Kinder in schizophrenen Ehen in beträchtlicher Zahl schließt die Annahme eines recessiven Erbganges der Schizophrenie aus.

2. Die *absoluten Schizophrenieziffern*, die auf Grund der Untersuchungen *Kallmanns* heute für wahrscheinlich gelten müssen, sind weder mit monomerer noch mit dimerer Recessivität länger vereinbar. Berücksichtigt man alle Bedenken, die gegen die Ziffern der Untersucher, einschließlich *Kallmanns*, vorgebracht werden können, so werden wahrscheinlich auch die heutigen Schizophrenieziffern eher noch durchweg zu niedrig sein, keinesfalls zu hoch.

Die Erfahrungsziffern der Schizophrenenproportion in der Nachkommenschaft des Paarungstypus I stimmten schon bei den Unter-

suchern vor *Kallmann* nicht mehr mit der bei Dimerie geltenden Erwartungsziffer von 6,25% überein; sie lagen vielmehr beträchtlich höher und näherten sich der heutigen *Kallmannschen* Ziffer von 9,1%. Dieser Wert ist aber mit Dimerie nicht vereinbar, zumal auch er, wie gesagt, eher noch zu klein ist.

Dagegen stimmen Erwartungs- und Erfahrungsziffer für die Schizophrenenproportion aus dem Paarungstypus II bei Annahme von Dimerie ganz gut überein: 25% und 19,4%.

Zum monomer recessiven Erbgang würden die Erfahrungszahlen des Paarungstypus I und II nur passen, wenn mit einer Erhöhung dieser beiden Schizophrenieziffern auf das 3fache gerechnet werden könnte. Die *Kallmannschen* Ziffern betragen nämlich nur etwa  $\frac{1}{3}$  der für die beiden Kombinationen geltenden Erwartungsziffern (9,1 und 19,4% statt 25 und 50%). Es müßten also auf jeden diagnostizierten Schizophrenen immer zwei als Sonderlinge verkannte oder aus irgendwelchen Gründen nicht manifestierte virtuelle Schizophrene entfallen, wofür wiederum kein Beweis vorliegt, und was nicht einmal wahrscheinlich zu machen ist.

Wendet man sich den Schizophrenieziffern in der Nachkommenschaft des Paarungstypus III zu, so könnte zunächst sowohl der monomere wie der dimere Erbgang ausgeschlossen erscheinen, weil aus der Verbindung eines Schizophrenen mit einem gesunden Homozygoten überhaupt keine schizophrenen Nachkommen entstehen können, während in Wirklichkeit eine Schizophrenieproportion von 11,9% von *Kallmann* festgestellt worden ist. Anders liegen die Dinge aber dann, wenn der III. Paarungstypus als reine Kreuzung nicht verwirklicht ist, sondern trotz der Auswahl seiner schizophrenen Probanden nach Unauffälligkeit der Ehegatten unter den Partnern doch Heterozygoten in größere Zahl vorhanden sind (wenn diese Zahl auch naturgemäß kleiner sein muß als beim Paarungstypus VI). Die Erwartungszahl muß dann beim Paarungstypus III sowohl bei monomerem wie bei dimerem Erbgang um so höher über 0 angesetzt werden, je stärker die Bevölkerung mit Heterozygoten durchseucht ist, und je weniger sich die Heterozygotie phänotypisch bemerkbar macht. Das Heterozygotenproblem hat schon *Hoffmann* weitgehend berücksichtigt. Seine Überlegungen sind für jede Theorie vom Erbgang der Schizophrenie auch heute noch von größter Bedeutung. Er fand in seinem Material, daß schizophrene Probanden unter ihren Kindern wieder 9% Schizophrene hatten. (Da die Probanden ohne Auslese nach Unauffälligkeit ihrer Ehegatten erfaßt wurden, ist an die Stelle dieser Schizophrenieziffer heute die *Kallmannsche* Ziffer des Paarungstypus VI, nämlich 16,4 zu setzen.) *Hoffmann* suchte nun vom Standpunkt des doppelt recessiven Erbganges, den er im Anschluß an die Arbeit *Rüdins* annahm, die schizophrenen Kinder seiner Probanden durch die Annahme zu erklären, daß die Gesamtbevölkerung einen bestimmten Prozentsatz

von Heterozygoten enthalte. Er rechnete aus, daß bei einer Heterozygotenziffer von 50% der Gesamtbevölkerung aus den Ehen Schizophrener mit Gesunden rund 10% Schizophrene, also ziemlich genau seine Erfahrungsziffer, entstehen müßten (bei einem Heterozygotenprozentsatz von 93 würde die Schizophrenieziffer in den Nachkommenschaften *Hoffmanns* 20% betragen). *Hoffmann* hat dabei angenommen, daß die verschiedenen heterozygoten Genotypen, die bei zwei unabhängig von einander mendelnden Merkmalen nach dem Sechzehner-Schachbrett in der  $F_2$ -Generation zu erwarten sind, in der relativen Häufigkeit dieser  $F_2$ -Generation auftreten, und daß außerdem alle diese Genotypen die gleiche Aussicht haben, von den schizophrenen Probanden geheiratet zu werden. Diese Voraussetzung ist zwar, wie noch zu zeigen sein wird, zum mindesten unbewiesen, teilweise sicher irrig; doch ändert das nichts an der Möglichkeit, grundsätzlich die Schizophrenieproportion der Erfahrung, die aus dem Paarungstypus III entsteht, zu erklären durch die Annahme einer mehr oder weniger starken Durchseuchung der Bevölkerung mit Heterozygoten. Auch die jetzt gültige Schizophrenieziffer der Erfahrung in dem Paarungstypus III in Höhe von 11,9%, im Paarungstypus VI von 16,4%, wäre durch die Theorie *Hoffmanns* zu erklären. Der Wert von 16,4% würde bei Dimerie eine Heterozygotendurchseuchung von 60—70% voraussetzen. Mit einer so hohen Heterozygotenziffer in der gesunden Bevölkerung wäre aber die Schizophrenieziffer der Durchschnittsbevölkerung, die in Deutschland nur etwa 0,85% beträgt, schwerlich vereinbar. Erst recht ist die Annahme eines monomeren Erbganges nicht zu retten durch die Hypothese einer starken Heterozygotendurchseuchung. Um eine Schizophrenieziffer von 16,4% in der Nachkommenschaft des Paarungstypus VI zu erhalten, müßte man annehmen, daß  $\frac{1}{3}$  der gesunden Bevölkerung heterozygot ist, daß also in jeder 9. Ehe  $\frac{1}{4}$  der Kinder schizophren ist. Damit steht die Schizophreniebelastung der Durchschnittsbevölkerung von 0,85% sicher nicht im Einklang. Allerdings ist bei dieser Überlegung nicht berücksichtigt, daß die Ehegatten von Schizophrenen insofern nicht mit der Normalbevölkerung gleichzusetzen sind, als sie im Durchschnitt schizophrenerfähiger, „heterozygoter“ sein werden. Daß das Heterozygotenproblem nicht vernachlässigt werden darf, darauf hat *Brugger* an seinem Schweizer Schizophrenenmaterial eindringlich hingewiesen: er fand nämlich, daß seine Ppropfschizophrenen eine doppelt so starke Schizophreniebelastung ihrer Geschwisterschaften zeigten wie die Münchener Schizophrenen (10,7 statt 5,1%; Vor-*Kallmannsche* Ziffern). Bei beiden Ziffern bildete ein Probandenmaterial den Ausgangspunkt, das ohne Rücksicht auf die Beschaffenheit der Eltern ausgewählt war. Da in der Schweizer Durchschnittsbevölkerung die Schizophrenie etwa doppelt so häufig ist wie in Deutschland, suchte *Brugger* die gefundene Differenz durch die Annahme zu erklären, daß unter seinen schizophrenen Probanden mehr Fälle

waren, die neben einem schizophrenen Elter einen heterozygoten gesunden Elter hatten. Dann mußten sich aber die Schizophrenieziffern im Baseler und Münchener Material nähern, wenn *Brugger* diejenigen Probanden, deren einer Elter schizophren war, außer acht ließ; tatsächlich fand sich dann bei den Baseler Pfropfschizophrenen nur mehr eine Geschwisterbelastung von 8,85. Die Erklärung der Differenz durch eine stärkere Heterozygotendurchseuchung der Schweizer Bevölkerung bestand also zu Recht.

3. Die *Schizophrenenziffern der Nachkommen* müßten bei den Paarungstypen I und II bei monomerem Erbgang in einem *Verhältnis* von 25 zu 50 stehen, bei dimerer Recessivität ein Verhältnis von 6,25 zu 25 zeigen. Vergleicht man dieses Zahlenverhältnis mit dem Verhältnis der entsprechenden Erfahrungsziffern, so scheidet die Möglichkeit eines dimeren Erbganges von vornherein aus, da sich die beiden Schizophrenieziffern wie 1:4 verhalten müßten, während sie in Wirklichkeit sich wie 9,1:19,4 verhalten, also das Doppelte statt des zu erwartenden Vierfachen ausmachen. Bei Annahme des monomeren Erbganges würden die Zahlen sich wie 1:2 verhalten, was mit der Erfahrung übereinstimmt.

*Luxenburger* hat erst kürzlich wieder darauf hingewiesen, daß die vor *Kallmann* von allen Untersuchern festgestellte zahlenmäßige Ähnlichkeit der Schizophrenenproportion, einerlei, ob die betreffenden Geschwisterschaften von heterozygot-gesunden Eltern stammen oder aus Ehen hervorgegangen sind, deren einer Partner schizophren ist — eine Tatsache, die auch schon bei *Rüdin* aufgefallen war — der Aufstellung eines Erbganges, insbesondere aber der Annahme einer recessiven Vererbung der Schizophrenie zunächst unlösbare Schwierigkeiten bereitet. Dabei hat *Luxenburger* allerdings für die Kombination II die *Kallmannsche* Mindestziffer, nämlich 14,8%, in Rechnung gestellt. Sollte diese Ziffer die richtige sein, so wäre auch das Zahlenverhältnis zwischen Paarungstypus I und II durch die Annahme von Monomerie nicht zu erklären. Solange die *Kallmannsche* Veröffentlichung nicht erschienen ist, kann diese Unsicherheit nicht entschieden werden.

4. Der Annahme einer doppelten Recessivität steht der Einwand *Bernsteins* entgegen, daß *dihybrid verursachte Erbkrankheiten nicht beobachtet sind* (den gleichen Einwand hat *Bernstein* auch gegen *Weinbergs* Probandenmethode ins Feld geführt). Nun ist in der Tat zuzugeben, daß eine Theorie, die die Entstehung einer Erbkrankheit durch einen doppelt recessiven Schritt erklären will, von vornherein Bedenken unterliegt. Doch gibt es bestimmte Formen dihybrider Vererbung — bei denen nämlich die beiden allelomorphen Paare in einem bestimmten Abhängigkeitsverhältnis voneinander stehen —, auf welche der Einwand *Bernsteins* meines Erachtens nicht zutrifft, die daher auch zur Erklärung des Erbganges einer Krankheit durchaus in Betracht kommen.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß jeder Form von Recessivität der Einwand der Gesunden in den Nachkommenschaften schizophrener Ehegatten entgegensteht, daß der monomer recessive Erbgang vorzugsweise an den Schizophrenieziffern in den Nachkommenschaften der Paarungstypen I und II scheitert, daß der dimer recessive Erbgang unvereinbar ist mit der heute anzunehmenden Mindestziffer der Schizophrenie in der Nachkommenschaft aus Paarungstypus I und mit dem Verhältnis der Schizophrenieziffern der Nachkommenschaften aus Paarungstypus I und II.

## VI. Neue Schizophrenieformel. Genotypische Normalkonstitution und Heterozygotendurchseuchung der Bevölkerung.

Um einen Ansatz für eine Theorie vom Erbgang der Schizophrenie zu erhalten, wird man in erster Linie Rücksicht nehmen müssen auf die Notwendigkeit, die gesunden Nachkommen schizophrener Ehepaare befriedigend zu erklären. Das ist aber nur möglich, wenn man annimmt, daß ihre Eltern heterozygot sein können, also auch die Schizophrenie heterozygot auftreten kann, daß sie sich mit anderen Worten — wenn auch nicht in einfacher Art — dominant vererbt. Ich nehme daher an, daß die Schizophrenie auf einem Faktor B beruht, der sich dominant vererbt und sowohl im homozygoten wie im heterozygoten Zustand sich als Schizophrenie phänotypisch kundtut; diese phänotypische Auswirkung ist aber geknüpft an die Bedingung, daß ein sich gleichfalls dominant vererbender und in homozygoter wie heterozygoter Form wirksamer Hemmungsfaktor A, der also über B epistatisch ist, fehlt, d. h. in recessivem Zustand sich befindet. Dann bekommt man Zahlenverhältnisse, die auf den ersten Blick einer Doppelrecessivität ähnlich sehen und die doch, wie zu zeigen sein wird, all den Einwänden nicht unterliegen, die im Vorangehenden gegen die Annahme monomerer und dimerer recessiver Vererbung der Schizophrenie gemacht worden sind. Die Formeln der Schizophrenie würden also nach dieser Annahme lauten: aB aB oder ab ab, und zwar soll die Annahme gemacht werden, daß diese beiden schizophrenen Genotypen in einem Häufigkeitsverhältnis von 8:1 vorkommen, wie das den Häufigkeitszahlen bei dihybridem Erbgang mit einem Austauschwert beider — gekoppelter — Faktoren von 20% entspricht und aus dem für den dihybriden Erbmodus geläufigen, allerdings im Sinn von Faktorenkoppelung geänderten Sechzehnerschachbrett (Abb. 2) ohne weiteres abgelesen werden kann. Phänotypisch gesund sind dann die Genotypen ab ab, Ab ab, Ab Ab, AB AB, ABab, AB aB und AB Ab. Von dem phylogenetischen und ontogenetischen „Sinn“ der gegebenen Schizophrenieformel wird erst später die Rede sein.

*Hoffmann* hat schon im Jahre 1921, wenn auch nur in einer Anmerkung, eine Schizophrenieformel in Erwägung gezogen, die bei

genauerer Prüfung der von mir aufgestellten in vieler Hinsicht ähnlich ist. Er hat allerdings drei Faktoren angenommen: einen — überall verbreiteten, also „normalen“ — Faktor S, der zur Schizophrenie disponiert, einen Auslösungs faktor L, der in homozygoter wie heterozygoter Form den Schizophreniefaktor phänotypisch in Erscheinung treten läßt, für ihn also einen Bedingungs- und Erregungsfaktor darstellt und einen Hemmungsfaktor L, der in homozygoter und heterozygoter Form den Erregungsfaktor L hindert, das schizophrene Register zu ziehen. Sieht man ab von der — nicht recht einzusehenden — Komplikation, daß *Hoffmann* den Schizophreniefaktor in einen Dispositionsfaktor und in einen Auslösungs faktor zerlegt, so werden seine beiden Schizophrenieformeln: ShhLL und ShhLl den meinen, mutatis mutandis, sehr ähnlich. Auch *Hoffmann* hat darauf hingewiesen, daß seine Formeln dank der Heterozygotie der einen Formel in bezug auf den Auslösungs faktor imstande sind, das Auftreten gesunder Nachkommen in schizophrenen Ehen zu erklären. Dagegen hat *Hoffmann*, der sonst in seiner Monographie die dihybride Recessivität *Rüdins* vertritt, für seine anmerkungsweisen Schizophrenieformeln weder die Durchrechnung der einzelnen Paarungen ausgeführt noch versucht, seinen Überlegungen über die bloße Denkmöglichkeit hinaus einen der Schizophrenie biologisch angemessenen Sinn zu geben. Er weist darauf hin, daß die Schizophrenieziffern bei Anwendung seiner Formeln denen des dihybriden Erbganges ähnlich sein würden. Auf seine Einbeziehung des Schizoids in die Drei faktorenformel der Schizophrenie gehe ich nicht ein.

Es wäre nun naheliegend, mit dieser neuen Anschauung von der genotypischen Konstitution der Schizophrenie zurückzukehren zur Annahme eines dihybriden Erbganges zweier unabhängig voneinander mendelnder Merkmale, bei dem dann nur nicht der Genotypus ab, sondern der Genotypus aB als Merkmalsträger zu gelten hätte. Das ist aber aus mehreren Gründen ausgeschlossen. Die schizophrenen Genotypen kämen dann in der  $F_2$ -Generation des Sechzehnerschachbretts in einer Häufigkeit von fast 20% vor (3 auf insgesamt 16), während in Wirklichkeit aus den Ehen schein gesunder, also schizophrenerfähiger Genotypen nur 9,1% Schizophrene hervorgehen. Weiterhin würde auch in diesem Fall aus den Paarungstypen I—III ein Zahlenverhältnis der Schizophrenieproportionen in den Kinderschaften zu erwarten sein, das mit den Erwartungsziffern nicht in Einklang zu bringen ist. Endlich unterliegt aber der dihybride Erbgang zweier unabhängiger Merkmale, auch wenn sie im Verhältnis von Epistase und Hypostase zueinander stehen, dem Einwand *Bernsteins* gegen dihybriden Erbgang einer Erbkrankheit, sofern man nicht neben der epistatischen Beziehung zwischen beiden Merkmalen auch noch eine Bindung beider Faktoren aneinander annimmt in Gestalt von Faktorenkoppelung. Wenn sich nämlich einem Merkmal wie der Schizophrenie ein Hemmungsfaktor zugesellt, der sie

unterdrückt, so hat dieser Hemmungsfaktor, biologisch und teleologisch im Hinblick auf seine Phylogenese und Ontogenese betrachtet, nur dann einen Sinn, wenn er zu seinem hypostatischen Gegenspieler in einem Koppelungsverhältnis steht, d. h. nicht nach den Regeln von Zufall und Wahrscheinlichkeit, also nach der *Mendelschen Unabhängigkeitsregel*, in der Reduktionsteilung von ihm getrennt werden kann. Schon hier wird ersichtlich, daß die Annahme zweier dominant sich vererbender Faktoren, deren einer zur Schizophrenie führt, deren anderer die Schizophrenie verhindert, die also in einem Verhältnis von Epistase und Hypostase zueinander stehen, mit der Annahme von der Koppelung beider Faktoren ein einheitliches Ganzes bilden, das nur als Ganzes mehr als ein bloßes Rechenexempel ist, nur als Ganzes auch für die mutmaßliche phylogenetische und ontogenetische Entstehung der Schizophrenie — wovon noch zu reden sein wird — eine verständliche Bedeutung hat.

Die Durchrechnung der einzelnen Paarungstypen hat zur Voraussetzung ein Wissen um die „Normalkonstitution“ der Bevölkerung, ein Problem, das eng verschwistert ist mit der schon gestreiften Frage nach der Heterozygotendurchseuchung der Population.

Betrachtet man in der gegebenen Schizophrenieformel die Epistase und Koppelung des Faktors A über und an den Schizophreniefaktor B, wie noch zu schildern sein wird, als phylogenetischen Hergang, so würde am Ende dieser Entwicklungsreihe als „gesündester“, schizophreniesichertster Genotypus die Formel Ab Ab stehen. Es leuchtet ohne weiteres ein, daß dann im Gegensatz zur Erfahrung aus den Ehen Schizophrener mit Gesunden niemals Schizophrene hervorgehen könnten. Man wird also annehmen müssen, daß sich die Normalbevölkerung im Stadium der Formal Ab ab befindet, und sich hierbei an die aus dem Tier- und Pflanzenreich bekannte Tatsache erinnern, daß jedes neue Merkmal zunächst in heterozygoter Form auftritt. Ob nicht allerdings doch ein gewisser Prozentsatz der gesunden Bevölkerung die Konstitution Ab Ab haben kann, wie groß dieser Hundertsatz gegebenenfalls ist, wieweit also bereits der homozygot-„gesunde“ Endzustand Ab Ab erreicht ist, das werden erst die Einzelberechnungen ergeben.

Schon *Johannsen* hat auf Grund einer einfachen Überlegung für den Fall des Monohybridismus berechnet, in welchem Prozentsatz in einer Population heterozygot-dominante (DR) und homozygot dominante (DD) Individuen zu erwarten sind, wenn der Prozentsatz der homozygot-recessiven Merkmalsträger (RR) zahlenmäßig bekannt ist. *Hultkrantz* und *Dahlberg* haben für eine große Anzahl von Recessivenprozentsätzen in Tabellenform die Ziffern für die Heterozygoten und die Dominanten errechnet. Beträgt z. B. der Hundertsatz der Merkmalsträger in der Population: 0,85 (Schizophrenie!) — 1 — 10 — 25 — 70 — 75 %, so sind: 16,4 — 18 — 43 — 50 — 41 — 23 % Heterozygoten in ihr vorhanden, der Rest ist homozygot dominant. Diese Überlegung und Rechnung kann aber

für die Heterozygotendurchseuchung der Bevölkerung mit Schizophrenie nur dann einen richtigen Wert liefern, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

1. es darf keine oder nur eine ziffernmäßig genau bekannte negative Ausmerze nach Schizophrenie vorliegen;
2. die verschiedenen Genotypen müssen in bezug auf ihre Häufigkeit nach den Gesetzen der Wahrscheinlichkeit in der Population verteilt sein;
3. die — schizophrenen — Merkmalsträger müssen die anderen Genotypen heiraten nach der relativen Häufigkeit, in der diese einzelnen Genotypen in der Population vertreten sind.

Daß es sich bei der Schizophrenie nach dem Gesagten nicht um ein nach monomer-recessivem Erbgang mendelndes Merkmal handelt, spielt dabei keine Rolle; die *Johannsensche Formel* und die *Hultkrantz-Dahlbergschen Tabellen* ließen sich sehr wohl umrechnen für die — wesentlich größere — Zahl und die komplizierteren Zahlenverhältnisse der heterozygoten Genotypen bei diliybridem Erbgang mit Epistase und Koppelung. Es leuchtet aber ohne weiteres ein, daß die drei angegebenen Voraussetzungen, die für die Zulässigkeit der Berechnung gelten, bei der Schizophrenie nicht erfüllt sind: Es findet eine negative Auslese der Schizophrenen statt, wie sie durch die Untersuchungen von *Essen-Möller* erwiesen ist. Vor allem aber dürfte die Verteilung der verschiedenen Genotypen in der Bevölkerung nicht den Gesetzen der Wahrscheinlichkeit unterworfen sein, sondern eine Verlagerung nach den gesünderen, weniger schizophreniefähigen Genotypen hin aufweisen. Schematisch würde die *Johannsensche Formel* etwa für den Fall gelten, daß eine ganze Population aus einer einzigen Paarung zwischen einem recessiv-homozygoten Merkmalsträger und einem homozygot-dominanten Gesunden oder aus einer beliebig großen Anzahl solcher Paarungen hervorgegangen wäre. In Wirklichkeit ist aber eine so weitgehende Schizophreniedurchseuchung der Bevölkerung unbewiesen und nicht einmal wahrscheinlich, sondern man wird sich vorstellen müssen, daß der Schizophreniebefall der Sippen von umschriebenen „Krankheitsherden“ seinen Ausgang genommen hat, daß aber keineswegs alle Sippen heute durchseucht sind. Das bedeutet aber, daß an der Peripherie dieser „Herde“ die Paarungen DD mal DR (recessive Monomerie der Einfachheit halber angenommen) viel häufiger sein werden, als der relativen Häufigkeit dieser Paarung in einer Nachkommenschaft aus einer Ehe DD mal RR entspricht. Es werden also die schizophreniesichereren Genotypen zu häufig vertreten sein, auf die neue Schizophrenieformel und den vermutlichen Genotypus der Normalkonstitution angewandt: die Genotypen Ab ab, ab ab, AB ab werden relativ zu häufig sein gegenüber z. B. dem Genotypus AB aB, und nicht in der Häufigkeit auftreten, die ihnen zukäme innerhalb einer nur in sich heiratenden Schizophreniepopulation. Wenn *Luxenburger* also kürzlich auf Grund

der Johannsenschen Formel unter Zugrundelegung einer Schizophrenieziffer der Durchschnittsbevölkerung von 0,85 eine Heterozygotendurchseuchung von 16,7% annahm, so scheint mir diese Ziffer aus den angegebenen Gründen zweifelhaft zu sein.

Bei dieser Sachlage bleibt nichts anderes übrig, als zunächst einmal die verschiedenen nichtschizophrenen Genotypen bei der Durchrechnung der einzelnen Paarungstypen in Rechnung zu stellen mit der relativen Häufigkeit, mit der sie im Sechzehnerschachbrett bei dihybridem Erbgang unter Berücksichtigung der Koppelung mit einem Austauschwert von 20% vorkommen. Danach wird man aber die einzelnen Genotypen

Tabelle 2. Genotypenprozente der F-Generation des Paarungstypus I.

Genotypen	Gesundheitsgrad (= Schizophreniefähigkeit)	Phänotypen	Genotypenprozente der F-Generation	4 Hauptgenotypen der F-Generation in %	Prozentzahlen der beiden häufigsten schizophreniefähigen Genotypen
ab ab	$\frac{2}{4}$	gesund	16	16	33
ab aB	$\frac{1}{4}$	schizophren	8		
aB aB	$\frac{0}{4}$	schizophren	1		
Ab ab	$\frac{3}{4}$	Normalkonstitution	8		
Ab Ab	$\frac{4}{4}$	Phylogenetischer Normal-Endtypus	1		
AB AB	$\frac{2}{4}$	gesund	16		
AB ab	$\frac{2}{4}$	gesund	34		67
AB aB	$\frac{1}{4}$	gesund	8		
AB Ab	$\frac{3}{4}$	gesund	8		

des Schachbretts unterschiedlich berücksichtigen, und zwar sind die schizophrenieunfähigen höher in Ansatz zu bringen als die schizophreniefähigeren, da erstere infolge der anzunehmenden Ausbreitung der Schizophrenie von Herden aus verhältnismäßig häufiger sein werden. In Tabelle 2 sind in der ersten Spalte alle Genotypen, die bei dem angenommenen Erbgang der Schizophrenie vorkommen, aufgezählt; Spalte 2 gibt einen Maßstab der Schizophreniefähigkeit (Ab Ab = 4/4 = schizophrenieunfähig = gesund, aB aB = 0/4 = schizophren); Spalte 3 gibt die phänotypische Beschaffenheit der Genotypen wieder; Spalte 4 enthält die Prozentsätze der Genotypen in der „F<sub>2</sub>-Generation“; Spalte 5 die 4 Hauptgenotypen. Von den 9 möglichen Genotypen sind die Prozentziffern der beiden schizophrenen Genotypen aB aB und ab aB für die Durchrechnung der Paarungstypen gegenstandslos. Ebenso kann die Normalkonstitution der Bevölkerung, Ab ab als Prozentsatz unberück-

sichtigt bleiben. Die Genotypen  $Ab\ Ab$ ,  $AB\ AB$  und  $AB\ Ab$  können weggelassen werden, weil sie in bezug auf den epistatischen Faktor A homozygot-dominant sind, also niemals schizophrene Nachkommen haben können; beim Paarungstypus III müssen sie allerdings berücksichtigt werden. Der Genotypus  $AB\ aB$  kann außer Ansatz bleiben, weil er nur in einem geringen Hundertsatz vorkommt und außerdem wegen seiner Schizophreniefähigkeit noch seltener vertreten sein wird, als nach dem Sechzehnerschachbrett zu erwarten wäre. Dann bleiben für die Errechnung der durchschnittlichen Schizophrenieziffer in den Nachkommenschaften aus den verschiedenen Paarungstypen nur die Genotypen  $ab\ ab$  und  $AB\ ab$  übrig und müssen mit den ihnen zukommenden Hundertsätzen (s. Spalte 6) in Rechnung gestellt werden.

Mit den vorangegangenen Erörterungen haben wir die Plattform gefunden, von der aus in folgendem die Berechnung der einzelnen Erbgänge erfolgen soll. Wir fassen die gewonnenen Thesen zusammen:

1. Der Erbgang der Schizophrenie ist weder durch die Annahme von Monomerie noch durch Dimerie recessiver Faktoren zu erklären.
2. Die Schizophrenie beruht auf einem sich dominant vererbenden Faktor, der in homozygoter wie heterozygoter Form Schizophrenie erzeugt. Seine phänotypische Auswirkung ist aber an die Bedingung geknüpft, daß ein sich gleichfalls dominant vererbender, in homozygoter und heterozygoter Form wirksamer Faktor, der über den Schizophreniefaktor epistatisch ist, sich in recessivem Zustand befindet.
3. Die beiden Faktoren, der Schizophreniefaktor und sein epistatischer Hemmungsfaktor, stehen im Verhältnis von Koppelung zueinander. Der Koppelungs- oder Austauschwert beträgt, wie hier vorweggenommen wird, 20%; die Koppelung beruht auf „Vereinigung“, nicht auf „Abstoßung“ (s. unten).
4. Die Normalbevölkerung hat in bezug auf die beiden Schizophrenie-Allelen-Paare im wesentlichen die genotypische Konstitution  $Ab\ ab$ .
5. Aus Gründen, die noch erörtert werden, muß die einzige Hilfsannahme gemacht werden, daß die heterozygoten Schizophrenen ihre Gameten  $aB$  und  $ab$  in einem Häufigkeitsverhältnis von 4:1 bilden, daß also auf eine „schizophrene“ Gamete 4 „gesunde“ Gameten kommen.

## VII. Der Erbgang.

### 1. Die Paarung zweier phänotypisch gesunder, genotypisch schizophrener-fähiger Eltern.

Eine schizophrener-fähige Genotypie beider gesunder Eltern ergibt sich dann, wenn schizophrene Probanden gesammelt und diejenigen unter ihnen herausgesucht werden, deren Eltern beide nichtschizophren sind. Es muß also zur Durchrechnung dieses Paarungstypus für alle elterlichen Verbindungen, die überhaupt schizophrene Nachkommen haben können, die Schizophrenieproportion der Kinder ausgezählt

werden. Wir beginnen die Durchrechnung mit der Verbindung eines Individuums des häufigsten schizophreniefähigen Genotypus mit einem Individuum gleicher genotypischer Beschaffenheit, nämlich mit der Verbindung AB ab mal AB ab.

Diese Paarung liefert zunächst einmal den für jeden Fall von Koppelung zu bestimmenden Koppelungswert. Der Koppelungs- oder Austauschwert ist das Maß für die Häufigkeit der „Austauschgameten“. Austauschgameten oder „Rekombinationen“ sind bei dihybrider Koppelung diejenigen Gameten der  $F_2$ -Generation, die entstanden sind, indem die 2 Faktoren, die sowohl bei den beiden Eltern wie bei den 4 Großeltern in demselben Chromosom lokalisiert waren, durch Crossing-over in der Reduktionsteilung getrennt und auf die Partner des betreffenden Chromosomenpaars, also auf verschiedene Gameten verteilt wurden. Man berechnet den Austauschwert entweder, indem man die Zahl der Austauschgameten (Rekombinationen) mit 100 multipliziert und ins Verhältnis setzt zur Gesamtzahl aller Gameten ( $= \frac{\text{Rekombinationen} \times 100}{\text{Gameten}}$ ) oder so, daß man die Zahl jeder Gametensorte elterlicher Kombination, n, um 1 vermehrt und die Summe in 100 dividiert ( $= \frac{100}{n+1}$ ). Für die Austauschwerte hat man Tabellen aufgestellt, die es gestatten, aus der Proportion der Merkmalsträger in der  $F_2$ -Generation den Austauschwert und zugleich die verhältnismäßige Häufigkeit der anderen Genotypen und Phänotypen abzulesen. Eine solche Tabelle der Austauschwerte ist hier nach dem Lehrbuch von *Plate* vereinfacht und gekürzt wiedergegeben (Tabelle 3). Spalte 1 der Tabelle enthält die Austauschwerte; Spalte 2 bringt die Verhältniszahlen für die Häufigkeit der vier Gametensorten, aus denen sich die Koppelungswerte errechnen lassen; die Spalten 3—6 enthalten die Verhältniszahlen für die Häufigkeit der 4 verschiedenen Dominant-Genotypen, die dann entstehen, wenn sich die beiden Faktoren (Merkmale) dominant vererben und, abgesehen von der Koppelung, in keinem Abhängigkeitsverhältnis zueinander (Epistase, Modifikation, Hemmung, Kondition) stehen. Ihnen entspricht die gleiche Zahl verschiedener Phänotypen. Spalte 7 enthält die Summe der „ $F_2$ -Individuen“. Die Verhältniszahlen der horizontalen Spalte 1 mit einem Austauschwert von 50% sind dann verwirkt, wenn die Hälfte aller Gameten Austauschgameten sind; es ergeben sich dann die Genotypen und Phänotypen in einer relativen Häufigkeit, die, wie leicht einzusehen ist, sich mit den Zahlen decken muß, in denen sie auftreten würden, wenn die beiden Faktoren unabhängig voneinander, d. h. ungekoppelt „mendeln“ würden, also in verschiedenen Chromosomen lokalisiert wären. Handelt es sich, wie im Fall der früheren Auffassung des Schizophrenieerbgangs, um 2 recessive Faktoren, die nur in doppelt recessivem Zustand phänotypische Merkmalsträger liefern (komplementäre, nonkumulative Homomerie *Plates*), so sind die

Individuen der 6. Spalte Merkmalsträger, alle anderen sind phänotypisch gesund und nicht unterscheidbar (zieht man noch die Schizoiden als Heterozygoten in Betracht, so würde eine supplementäre, kumulative Homomerie nach *Plate* vorliegen und es würden 3 Phänotypen: Gesunde, Merkmalsträger leichten Grades und ausgeprägte Merkmalsträger in  $F_2$

Tabelle 3. Faktorenaustausch.

Tabelle a = Vereinigung; Tabelle b = Abstößung (n = Verhältniszahl der Gameten mit der elterlichen Kombination).

a (Vereinigung).

Austauschwert in %	Verhältniszahlen der Gameten	$P = P = AB \times ab \text{ und } AB \times ab \text{ ab}$				
		AB	Ab	aB	ab	
AB:Ab:aB:ab						
50	1 : 1 : 1 : 1	9	3	3	1	16
33,3	2 : 1 : 1 : 2	22	5	5	4	36
25	3 : 1 : 1 : 3	41	7	7	9	64
20	4 : 1 : 1 : 4	66	9	9	16	100
16,6	5 : 1 : 1 : 5	97	11	11	25	144
10	9 : 1 : 1 : 9	281	19	19	81	400
5	19 : 1 : 1 : 19	1 161	39	39	361	1 600
2	49 : 1 : 1 : 49	7 401	99	99	2 401	10 000
1	99 : 1 : 1 : 99	29 801	199	199	9 801	40 000
$\frac{100}{n+1}$	$n : 1 : 1 : n$	$\frac{3n^2 + 4n + 2}{4(n+1)^2}$	$\frac{2n+1}{4(n+1)^2}$	$\frac{2n+1}{4(n+1)^2}$	$\frac{n^2}{4(n+1)^2}$	$\frac{4(n+1)^2}{4(n+1)^2}$

b (Abstößung).

		$P = Ab \times aB \text{ und } Ab \times aB \text{ ab}$				
		$P = Ab \times aB \text{ und } Ab \times aB \text{ ab}$				
AB:Ab:aB:ab						
50	1 : 1 : 1 : 1	9	3	3	1	16
33,3	1 : 2 : 2 : 1	19	8	8	1	36
25	1 : 3 : 3 : 1	33	15	15	1	64
20	1 : 4 : 4 : 1	51	24	24	1	100
16,6	1 : 5 : 5 : 1	73	35	35	1	144
10	1 : 9 : 9 : 1	201	99	99	1	400
5	1 : 19 : 19 : 1	801	399	399	1	1 600
2	1 : 49 : 49 : 1	5 001	2 499	2 499	1	10 000
1	1 : 99 : 99 : 1	20 001	9 999	9 999	1	40 000
$\frac{100}{n+1}$	$1 : n : n : 1$	$\frac{2(n^2 + 2n) + 3}{4(n+1)^2}$	$\frac{n^2 + 2n}{4(n+1)^2}$	$\frac{n^2 + 2n}{4(n+1)^2}$	$\frac{1}{4(n+1)^2}$	$\frac{4(n+1)^2}{4(n+1)^2}$

auftreten). Liegt endlich, wie das in vorliegender Arbeit wahrscheinlich gemacht werden soll, ein dominant sich vererbender epistatischer Hemmungsfaktor A und ein ebenfalls dominant gehender hypostatischer Merkmalsfaktor B vor, so ist der Dominant-Genotypus aB einziger phänotypischer Merkmalsträger, die anderen Genotypen sind sämtlich phänotypisch gesund.

Aus der Tabelle 3a ist abzulesen, daß die Merkmalsträger aB in  $F_2$  dann in einem Hundertsatz von 9,1 (genauer 9,0%), wie er

der *Kallmannschen* Erfahrungsziffer für diesen Paarungstypus entspricht, auftreten werden, wenn der Austauschwert 20% beträgt. Da beide Ehegatten der Paarung ein Chromosomenpaar besitzen, dessen einer Partner die Formel AB, dessen anderer die Formel ab hat, haben von den Gameten, aus deren Zygotengbildung die  $F_2$ -Generation entsteht, je 4 die elterlichen chromosomalnen Beschaffenheiten AB und ab, je eine

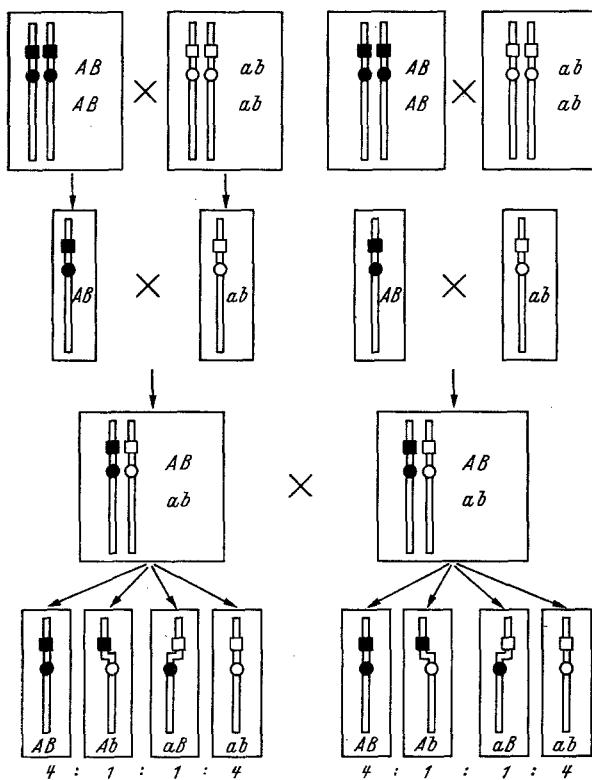


Abb. 1. ■ = *A*, □ = *a*, ● = *B*, ○ = *b*.

zeigt den Austauschcharakter *Ab* und *aB*. Die Genotypen *AB*, *Ab* und *ab* verhalten sich in ihrer Häufigkeit wie 66:9:16, wenn den schizophrenen Merkmalsträgern die Häufigkeitszahl 9 zukommt. Die ausführliche Veranschaulichung der Paarung unter Verwendung des für den Dihybridismus gebräuchlichen Sechzehnerschachbretts mit Berücksichtigung der Koppelung und unter Eintragung der chromosomalnen Vorgänge geben Abb. 1 und 2 wieder.

Im vorangehenden wurde die Annahme gemacht, daß der „ $F_1$ -Bastard“ durch „Vereinigung“ entstanden sei, d. h., daß bei Eltern und Großeltern der eine Chromosomenpartner beide Faktoren in domi-

nantem Zustand (AB), der andere beide in recessivem Zustand (ab) enthalte. Scheinbar die gleiche Verbindung des Paarungstypus I, nämlich statt der Paarung ABab mal ABab die Paarung AbaB mal AbaB, würde auch dann entstehen, wenn in den Chromosomen der Eltern und Großeltern „Abstoßung“ vorläge und der dominante Zustand des einen Faktors mit dem recessiven des andern in ein und demselben Chromosom neben-

	4AB	1Ab	1aB	4ab
4AB	AB AB -16AB	Ab AB -4AB	aB AB -4AB	ab AB -16AB
1Ab	AB Ab -4AB	Ab Ab -1AB	aB Ab -1AB	ab Ab -4AB
1aB	AB aB -4AB	Ab aB -1AB	aB aB -1aB	ab aB -4aB
4ab	AB ab -16AB	Ab ab -4AB	aB ab -4aB	ab ab -16ab

Abb. 2. ■ = A, □ = a, ● = B, ○ = b.

einander bestünde. Dann würde der  $F_1$ -Bastard auch wieder Austauschgameten liefern. Beträgt der Austauschwert wiederum 20%, so werden jetzt aber die durch Crossing-over entstehenden Austauschgameten AB und ab lauten und auf 2mal 4 Gameten der elterlichen und großelterlichen Konstitution (Ab und aB) wieder 2mal 1 Gameten der Austauschkonstitutionen (AB und ab) entfallen. Die Zahlenverhältnisse der Genotypen und Phänotypen in der  $F_2$ -Generation würden also ganz anders lauten. Die Austauschwerte für den Fall der „Abstoßung“ sind in der Tabelle 3b, ebenfalls in Anlehnung an *Plate*, wiedergegeben.

Auf die Verhältnisse bei der Schizophrenie übertragen, ergibt sich aus der Betrachtung der Tabellen für „Vereinigung“ einerseits, für „Abstoßung“ andererseits folgendes: der einzige schizophrene Genotypus aB kommt nur in der Tabelle der „Vereinigung“ mit einem Hundertsatz von 9,0% vor, wie er der *Kallmannschen* Erfahrungsziffer entspricht. In der Tabelle für „Abstoßung“ betragen die Häufigkeitswerte für den

Genotypus aB bei keinem Austauschwert weniger als 20%, vielmehr im Durchschnitt etwa 25%. Schon das spricht gegen die Möglichkeit, daß die Koppelung der beiden Faktoren im Falle der Schizophrenie eine „Abstoßung“ ist. Es kommt aber noch etwas anderes hinzu. Während im Fall der Koppelung mit „Vereinigung“ alle 4 Großeltern gesund sein müßten, weil sie die Genotypen AB AB, ab ab, AB AB und ab ab haben, müßten im Fall der Koppelung mit „Abstoßung“ zwei Großeltern Schizophrene sein, da die Formeln der Großeltern lauten würden: Ab Ab, aB aB, Ab Ab und aB aB. Während also die Ehepartner des Paarungstypus I in jedem Fall, bei Vereinigung wie bei Abstoßung, gesund sind und die Formel AB ab oder Ab aB haben, würde „Abstoßung“ nur in Frage kommen, wenn zwei Großeltern Schizophrene sind, „Vereinigung“ würde voraussetzen, daß alle 4 Großeltern gesund sind. Nun ist es eine seit langem bekannte Tatsache, daß Schizophrene ihre Krankheit in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle von den Seitenlinien ihrer Aszendenten her ererben, daß daher nur in seltenen Fällen zwei Großeltern eines Schizophrenen wieder Schizophrene sein werden. Auch daraus folgt also, daß die Koppelung nur in Ausnahmefällen auf „Abstoßung“ beruhen kann.

Auf Grund der Kenntnis des Austauschwerts der Koppelung zwischen den Faktoren A und B ergibt sich nunmehr folgende Durchrechnung des Paarungstypus I:

Verbindung A. P—P:	AB AB	mal	ab ab	AB AB	mal	ab ab
	P	AB ab		mal	AB ab	
	Gameten:	4 AB			4 AB	
		1 Ab			1 Ab	
		1 aB			1 aB	
		4 ab			4 ab	
Zygoten:	16 AB	4 AB	4 AB	16 AB		
	4 AB	1 Ab	1 AB	4 Ab		
	4 AB	1 AB	1 aB	4 aB		
	16 AB	4 Ab	4 aB	16 ab		

Zusammengezählt entstehen also in „F<sub>2</sub>“:

66 Individuen vom Genotypus	AB
9	„
16	„
9	„

AB
aB
ab
Ab

Es kommen also auf 100 Individuen 9 Schizophrene = 9%. Diese Schizophrenieziffer stimmt mit der *Kallmannschen* Erfahrungsnummer von 9,1% fast genau überein.

Nun müssen freilich noch die anderen Verbindungen Gesunder berücksichtigt werden, aus denen Schizophrene hervorgehen können. Die Genotypen AB AB und AB Ab können wegen ihrer Homozygotie in bezug auf den Hemmungsfaktor A niemals schizophrene Nachkommen haben, sie können also, da der Paarungstypus I von schizophrenen Probanden her erfaßt wird, als Eltern nicht in Frage kommen. Ebensowenig

können aus der Verbindung ab ab mal ab ab Schizophrene hervorgehen, da der Schizophreniefaktor B fehlt. Dagegen muß noch die Verbindung AB ab mal ab ab berücksichtigt werden:

Verbindung B. P:	AB ab	mal ab ab
	Gameten:	4 AB                    ab
		1 Ab
		1 aB
		4 ab
	Zygoten:	4 AB
		1 Ab
		1 aB
		4 ab

Es kommen also auf 100 Nachkommen 10 Schizophrene. Es ergibt sich demnach auch bei dieser Verbindung des Paarungstypus I eine Schizophrenenproportion, die gut mit der Erfahrung übereinstimmt (10% statt 9,1%).

Schließlich können aber auch noch die gesunden Individuen der Durchschnittsbevölkerung vom Genotypus Ab ab Schizophrene liefern mit dem Genotypus AB ab:

Verbindung C. P:	AB ab	mal	Ab ab
	Gameten:	4 AB                    1 Ab	
		1 Ab	1 ab
		1 aB	
		4 ab	
	Zygoten:	4 AB	4 AB
		1 Ab	1 Ab
		1 AB	1 aB
		4 Ab	4 ab

Zusammengerechnet ergeben sich:

9 Individuen	vom Genotypus	AB
6 Individuen	"	Ab
1 Individuum	"	aB
4 Individuen	"	ab

Es kommen also auf 100 Nachkommen dieser Verbindung 5 Schizophrene = 5%. Doch spielt diese Verbindung in der durchschnittlichen Schizophrenieziffer der Nachkommenschaft des Paarungstypus I deswegen keine bedeutende Rolle, weil die Auswahl der Probanden eine Auslese nach genotypischer Schizophreniefähigkeit der Eltern darstellt, also nur in verhältnismäßig seltenen Fällen ein Elter die Normalkonstitution Ab ab haben wird.

Es errechnet sich also aus dem Paarungstypus I eine Schizophrenieziffer der Nachkommenschaft von 9—10% höchstens, ein Wert, der die Erfahrungsziffer 9,1 ausgezeichnet trifft.

## 2. Die Paarung eines Schizophrenen mit einem phänotypisch gesunden, genotypisch schizophreniefähigen Ehegatten.

Hier muß noch einmal darauf hingewiesen werden, daß diese Paarung dann vorwiegend verwirklicht sein wird, wenn unter einem Material

von schizophrenen Probanden diejenigen herausgesucht werden, die einen schizophrenen Elter haben; dann wird nämlich zugleich der andere Elter nach Maßgabe seiner genotypischen Schizophreniefähigkeit ausgelesen, da er über einen kranken Probanden erfaßt wurde. Für den schizophrenen Elter setzen wir zunächst den weitaus häufigeren Genotypus  $aB$  ein und erinnern uns an die Hypothese, daß dieser schizophrene Genotypus seine Gameten in einem Häufigkeitsverhältnis  $aB:ab$  wie  $1:4$  bildet. Als scheingesunden, aber schizophreniefähigen Partner nehmen wir zunächst wieder den Genotypus  $AB$   $ab$ , der unter den zahlenmäßig in Betracht kommenden schizophreniefähigen Genotypen mit einer Häufigkeit von  $\frac{2}{3}$  vorkommt.

Verbindung A. P:	ab	aB	mal	AB	ab
Gameten:	1 aB		4 AB		
	4 ab		1 Ab		
		1 aB			
		4 ab			
Zygoten:	4 AB		16 AB		
	1 AB		4 Ab		
	1 aB		4 aB		
	4 aB		16 ab		

Es entstehen also:

21	Nachkommen	der Formel	AB
4	„	„	Ab
9	„	„	aB
16	„	„	ab

Es kommen also auf 50 Nachkommen dieser Verbindung 9 Schizophrene, woraus sich ein Hundertsatz von 18% ergibt, der sich annähernd mit der *Kallmannschen* Erfahrungsziffer von 19,4% deckt.

Als nächstes muß das Ergebnis der Verbindung des selteneren schizophrenen Genotypus  $aB$   $aB$  mit dem gleichen schizophreniefähigen Genotypus  $AB$   $ab$  errechnet werden:

Verbindung B. P:	aB	aB	mal	AB	ab
Gameten:	aB		4 AB		
		1 Ab			
		1 aB			
		4 ab			
Zygoten:	4 AB				
	1 AB				
	1 aB				
	4 aB				

Aus dieser Verbindung entstehen also Individuen der Formel  $aB$  und Individuen der Formel  $AB$  zu gleichen Teilen, unter 100 Nachkommen sind 50% Schizophrene. Nun muß aber berücksichtigt werden, daß die Verbindung B wegen des nur  $\frac{1}{8}$  mal so häufigen Vorkommens ihres schizophrenen Partners  $aB$   $aB$  gegenüber dem schizophrenen Partner  $ab$   $aB$  der Verbindung A auch entsprechend seltener verwirklicht sein wird. Rechnet man auf jede Nachkommenschaft der Verbindung A 5 Kinder, so sind unter 8 Kinderschaften = 40 Nachkommen der Ver-

bindung A 18%, also 7,2 Schizophrene. Auf diese 8 Nachkommenschaften kommt nur eine einzige Nachkommenschaft aus der Verbindung nach Art von B, diese setzt sich aus 2,5 gesunden, 2,5 kranken Kindern zusammen. Zieht man also den Durchschnitt der Schizophrenenproportion aus den in das richtige Häufigkeitsverhältnis zueinander gesetzten Kinderschaften der Verbindungen A und B, so sind unter insgesamt 45 Kindern (= 9 Nachkommenschaften)  $7,2 + 2,5 = 9,7$  Schizophrene. Das entspricht einem Hundertsatz der Schizophrenen unter den Nachkommenschaften aus den Verbindungen A und B von 21,6%. Diese Zahl stimmt mit der empirischen Ziffer von 19,4% wiederum befriedigend überein.

Weiterhin muß die Verbindung des schizophrenen Genotypus ab aB mit dem selteneren, aber ebenfalls schizophreniefähigen Genotypus ab ab ausgezählt werden:

Verbindung C. P:	ab aB	mal	ab ab
Gameten:	1 aB		ab
	4 ab		
Zygoten:	1 aB		
	4 ab		

Die beiden entstehenden Genotypen lauten aB und ab und verhalten sich ihrer Häufigkeit nach wie 1:4. Bei den Nachkommen dieser Verbindung kommt also auf 4 Gesunde 1 Schizophrener, was einem Hundertsatz von 25% entspricht.

Weiterhin wird unter den Verbindungen vom Paarungstyp II, unbeschadet der Auslese nach Schizophreniefähigkeit des nichtschizophrenen Elters, zu einem allerdings verhältnismäßig unbedeutenden Teil auch die Paarung eines Schizophrenen mit einem Individuum von der Normalkonstitution Ab ab mit unterlaufen:

Verbindung D. P:	ab aB	mal	Ab ab
Gameten:	1 aB		1 Ab
	4 ab		1 ab
Zygoten:	1 AB		4 Ab
	1 aB		4 ab

Die entstehenden Genotypen AB, Ab, aB und ab kommen in einem Häufigkeitsverhältnis von 1:4:1:4 vor. In der Nachkommenschaft lautet die Schizophrenieziffer also 10%.

Zieht man aus den Schizophrenieziffern der Verbindungen C und D, deren verhältnismäßige Häufigkeit sich kaum abschätzen läßt, das Mittel, so bekommt man eine Prozentziffer von 17,5, wählt man einen Mittelwert zwischen den mittleren Prozentziffern der Verbindungen A und B = 21,6 einerseits, der Verbindungen C und D = 17,5 andererseits (wobei ich mir selbstverständlich bewußt bin, daß dieses Vorgehen angesichts der Unkenntnis über die relative Häufigkeit der Prozentziffern 21,6, 25,0 und 10,0 bzw. der ihnen zugrunde liegenden Verbindungen eine Scheingenauigkeit bedeutet), so ergibt sich ein Durchschnittswert von 19,6 für den Paarungstypus II. Dieser Wert stimmt mit dem Erfahrungswert 19,4 von *Kallmann* gut überein.

*3. Die Paarung eines Schizophrenen mit einem annähernd schizophrenergieunfähigen Ehepartner.*

Diese Paarung ist dann verwirklicht, wenn man von schizophrenen Probanden ausgeht und die Schizophrenenzahl unter ihren Kindern auszählt. Voraussetzung ist dabei allerdings, daß die Probanden bei ihrer Gattenwahl an wirklich gesunde und nicht an schizophrenergieunfähige Genotypen geraten. Diese Voraussetzung gilt nun aber deshalb nicht im vollen Umfang, weil die Gattenwahl der Schizophrenen eine gewisse Auslese nach Schizophrenergiefähigkeit des Ehepartners bedeutet. (Diese Auslese nach Schizophrenergiefähigkeit des Ehepartners infolge der Gattenwahl der Probanden ist allerdings beträchtlich geringer als die Auslese nach Schizophrenergiefähigkeit des nichtschizophrenen Elters bei Paarungstypus II infolge der Erfassung dieses Elternteiles über kranke Probanden.) Paarungstypus III umfaßt daher nicht *alle* schizophrenen Probanden, die Kinder haben, sondern nur diejenigen, deren Ehegatte unauffällig ist. Nur für diesen Sonderfall — das Gesamtmaterial dieser Paarung ist der Paarungstypus VI — gilt die *Kallmannsche* Ziffer von 11,9 (für das Gesamtmaterial, also für Paarungstypus VI gilt die Erfahrungsziffer 16,4%). Paarungstypus III liefert also eine Mindestziffer in bezug auf den Paarungstypus VI. Es fragt sich, wie weit die Erfahrungsziffer 11,9 innerhalb des Paarungstypus III deshalb als Höchstziffer zu gelten hat, weil trotz der Auslese der Probanden nach Unauffälligkeit der Ehepartner unter letzteren deshalb schizophrenergieunfähige Genotypen mit unterlaufen können, weil auch phänotypische Unauffälligkeit ja nicht vor genotypischer Schizophrenergiefähigkeit sichert. Würde die Höchstziffer von 11,9% nach Ausschluß der Probanden mit unauffälligen, aber doch schizophrenergiefähigen Ehegatten auf 0 absinken, dann müßte man bei Annahme monomerer oder dimerer Recessivität, wie gezeigt, eine außerordentlich starke Heterozygotendurchseuchung der Bevölkerung annehmen. Es wird also festzustellen sein, ob nicht — bei Anwendung der neuen Formel und der neuen Erbgangstheorie — die Annahme einer so starken Heterozygotendurchseuchung unnötig wird, der Paarungstypus III also doch eine mehr oder weniger reine Kreuzung darstellt, d. h. eine Ziffer liefert, die sich auch nach Ausschaltung der noch unterlaufenden Probanden mit unauffälligen, aber schizophrenergiefähigen Ehepartnern nicht wesentlich erniedrigt.

Es ergeben sich für den Paarungstypus III 2 Verbindungen, die mit der *Kallmannschen* Ziffer 11,9 verglichen werden müssen, nämlich die Verbindung der beiden schizophrenen Genotypen ab aB und aB aB mit dem Genotypus der Normalkonstitution Ab ab:

Verbindung A. P:	ab aB	mal	Ab ab
Gameten:	1 aB	1 Ab	
	4 ab	1 ab	
Zygoten:	1 AB	4 Ab	
	1 aB	4 ab	

Es entsteht also:

1 Individuum der Beschaffenheit	AB
4 Individuen	„ „ „ „
1 Individuum	„ „ „ „
und 4 Individuen	„ „ „ „

Die Schizophrenenproportion in der Nachkommenschaft beläuft sich auf 10%.

Verbindung B. P:	aB	aB	mal	Ab	ab
Gameten:	aB			1 Ab	
				1 ab	

Zygoten:	1 AB	
	1 aB	

Die Genotypen AB und aB treten also bei dieser Verbindung in der Nachkommenschaft zu gleichen Teilen auf. Die Schizophrenenproportion beträgt 50%.

Es ist auch hier wieder zu berücksichtigen, daß erst auf 8 Verbindungen der Art A eine Verbindung der Art B entfällt. Rechnet man wieder mit Nachkommenschaften von je 5 Kindern, so sind unter 8 Nachkommenschaften = 40 Kindern der Verbindung A 4 Schizophrene; zählt man die Gesunden und die Schizophrene der Nachkommenschaft einer Ehe B hinzu, so kommen auf 45 Kinder 6,5 Schizophrene. Es ergibt sich also aus den Verbindungen A und B ein nach der relativen Häufigkeit beider Verbindungen berechneter Durchschnittssatz von 13 auf 90 = 14,44%. Dieser Prozentsatz liegt zwar über der Erfahrungsziffer von 11,9, kommt ihr aber nahe und liegt vor allem auch unter dem Gesamtprozentsatz für die Verbindung schizophren mal relativ schizophrenieunfähig von 16,4 (= Paarungstypus VI); das ist nämlich zu fordern, weil in dieser letzteren Ziffer neben den typischen Paarungen III A und B auch die durch die Gattenwahl der Schizophrene bedingten Auslesepaarungen mit schizophreniefähigeren Genotypen mit eingeschlossen sind.

Bisher war immer ausgegangen worden von der Annahme, die Normalbevölkerung habe die Konstitution Ab ab, befindet sich also in bezug auf den epistatischen Hemmungsfaktor A noch im heterozygoten Stadium. Nun ist aber zu berücksichtigen, daß der in bezug auf A homozygote Genotypus Ab Ab, auch wenn er in der „Normalbevölkerung“ noch durchaus fehlen sollte, in einem wenn auch sehr kleinen Prozentsatz nach dem Sechzehnerschachbrett herausmendeln muß. Diese Verbindung muß trotz der — schizophrenieunfähigen — Homozygotie des Ehepartners in bezug auf A deshalb in Rechnung gestellt werden, weil dann, wenn, wie bei Paarungstypus III, von Probanden mit Elterneigenschaft ausgegangen wird, auch schizophreniefreie Nachkommenschaften in die Bezugsziffer eingerechnet werden müssen. Diese — schizophrenieunfähige — Verbindung würde also lauten:

Verbindung C. P:	ab aB	mal	Ab Ab
Gameten:	1 aB		Ab
	4 ab		
Zygoten:	1 AB		
	4 Ab		

Aus ihr gehen also — wegen der Homozygotie des Ehepartners in bezug auf den Hemmungsfaktor A — *keine* schizophrenen Nachkommen hervor.

Endlich wird aber auch der — ebenfalls wegen der Homozygotie in bezug auf A schizophrenieunfähige — Genotypus AB Ab hin und wieder, und zwar häufiger als der Genotypus Ab Ab, herausmendeln:

Verbindung D. P:	ab aB	mal	AB Ab
Gameten:	1 aB		1 AB
	4 ab		1 Ab
Zygoten:	6 AB		
	4 Ab		

Auch hier entstehen also *keine* schizophrenen Nachkommen.

Bringt man die Verbindungen C und D auf die Durchschnittsziffer der Verbindungen A und B in Anrechnung und berücksichtigt zugleich die relative Seltenheit von Ehen der Art C und D, so wird die Ziffer von 14,4 sich also noch etwas erniedrigen, und damit dem Erfahrungswert von 11,9 noch näher kommen.

Zugleich ergibt sich gerade aus dem Paarungstypus III, daß der Normalbevölkerung offenbar die Konstitution Ab ab zukommt, daß der Genotypus Ab Ab nur selten verwirklicht ist, vielleicht gar nur als „herausmendelnder“ Genotypus vorkommt, und eine beträchtliche Auslese zu seinen Gunsten im Sinn einer zukünftigen Normalkonstitution bisher noch nicht Platz gegriffen hat. Wäre nämlich ein irgend ansehnlicher Teil der Bevölkerung bereits im Stadium Ab Ab, so wäre aus dem Paarungstypus III nicht ein so beträchtlicher Schizophrenenprozentsatz zu erwarten, vielmehr würde die Zahl sich weit mehr der Idealzahl 0 nähern, die bei einer Normalkonstitution Ab Ab annähernd verwirklicht wäre.

Aus der Durchführung der Rechnung bei Paarungstypus III ergibt sich auch die Notwendigkeit der einzigen Hilfshypothese der hier vorgelegten Theorie vom Erbgang der Schizophrenie, der Hypothese nämlich, daß die Schizophrenen ihre Gameten in einem Häufigkeitsverhältnis von 4:1 zugunsten der „nichtschizophrenen“ Gameten bilden. Würden beide Gametensorten in gleicher Häufigkeit gebildet und nicht den „schizophrenen“ Gameten aB eine beträchtliche prospektive Letalität innewohnen, so würden aus Ehen vom Paarungstypus III A und B 27,7% Schizophrene hervorgehen müssen, eine Zahl, die mehr als das Doppelte der Kallmannschen Erfahrungsziffer betrüge.

Daß die errechnete Ziffer von 14,4%, die also unter Einrechnung der Verbindungen C und D noch etwas zu erniedrigen ist, eine so weit-

gehende Übereinstimmung mit der Erfahrungsziffer *Kallmanns* von 11,9% zeigt, läßt einen weiteren Schluß zu: die Ziffer 14,4% wurde gewonnen unter Durchrechnung von lediglich schizophrenieunfähigen Genotypen (Ab ab, Ab Ab, AB Ab) als — phänotypisch unauffälligen — Partnern der schizophrenen Probanden. Nimmt man an, daß doch auch schizophreniefähige Genotypen unter den unauffälligen Partnern der Probanden vorkommen, daß also im Paarungstypus III auch Ehen vom Paarungstypus II enthalten sind, so müßte sich die Ziffer von 14,4% erhöhen, da die Paarungen des Typus II Schizophrenenproportionen von 21,6% (A + B) und 25% (C) ergeben. Da der Rechnungswert des Paarungstypus III sich auf diese Weise nur von der Erfahrungsziffer *Kallmanns* entfernen würde, liegt der Schluß nahe, daß Paarungstypus III wirklich annähernd eine „reine Kreuzung“ darstellt, daß die Begriffe „phänotypisch unauffällig“ und „genotypisch schizophrenieunfähig“ einander entsprechen und sich weitgehend decken.

#### 4. Die Paarung zweier Schizophrener miteinander.

Über diese Kombination liegen, von Einzelbefunden (*Elmiger* u. a.) abgesehen, 2 Arbeiten vor, die Veröffentlichung *Kahns* aus dem Jahre 1923 und die — bisher nur im Auszug bekannte — Untersuchung *Kallmanns* vom Jahre 1936. Die *Kallmannsche* Ziffer ist aus doppeltem Grunde noch nicht eindeutig: der Arbeit *Luxenburgers* ist zu entnehmen, daß bei *Kallmanns* Eltern die Schizophreniediagnose nur eines Partners gesichert, die des anderen dagegen eine Vermutungsdiagnose ist, ferner glaube ich der *Kallmannschen* Tabelle entnehmen zu müssen, daß er seine Bezugsziffer nicht nach dem abgekürzten Verfahren *Weinbergs* berechnet hat, daß sie also zu groß, die Schizophrenieproportion dementsprechend zu klein ist (das schließe ich daraus, daß *Kallmann* als *Kahnsche* Ziffer den Wert von 53% angibt, der ebenfalls ohne Anwendung des abgekürzten Verfahrens gewonnen ist). Die Untersuchung *Kahns*, die sich auf 8 schizophrene Ehepaare stützte, hat auf 17 Kinder, die insgesamt in die Gefährdungsperiode eingetreten waren, einen Prozentsatz von 9 Schizophrenen = 53% ergeben. Wendet man das *Weinbergsche* abgekürzte Verfahren an und setzt die 9 Schizophrenen ins Verhältnis zur Gesamtzahl der Kinder nach Abzug der Hälfte der 9 noch in der Gefährdung stehenden oder in der Gefährdungsperiode gestorbenen Kinder, so kommen auf 12,5 Kinder 9 Schizophrene, also 72%. Nun unterliegt aber die Arbeit *Kahns*, was bisher viel zu wenig beachtet wurde, schweren Bedenken hinsichtlich der Richtigkeit der Schizophreniediagnosen, Bedenken, über die auch die große Sorgfalt, mit der *Kahn* seinen Fällen bis ins einzelne nachgegangen ist, nicht hinwegtäuschen kann. Bei der weittragenden Bedeutung, die den Kindern schizophrener Ehepaare für jede Theorie vom Erbgang der Schizophrenie zukommt (sind sie nämlich nicht alle nach Überstehen der Gefährdung

schizophren geworden, und ist zugleich eine beträchtliche Manifestationschwankung auszuschließen, dann ist von vornherein jeder recessive Erbgang, ja überhaupt eine homozygote Natur der Schizophrenie undenkbar), ist eine diagnostische Würdigung der *Kahn*schen Ehepaare notwendig, wobei ich das Sonderlingsproblem aus dem Spiel lasse.

Gegen die Schizophrenie der Eltern Schmieder und ihres 61jährigen noch lebenden Sohnes (Nr. 1 bei *Kahn*) bestehen keine wesentlichen diagnostischen Erinnerungen, wenn auch die Mutter erst Ende 40 erkrankte und später epileptische Anfälle hatte (*Kahn*: symptomatische Anfälle bei Schizophrenie). Die Mutter im Ehepaar Friedrich (Nr. 2) ist dagegen erst mit 64 Jahren an Schizophrenie erkrankt; sie soll geizig gewesen sein und vorher oft geäußert haben: „Ich komme nicht aus“; das klinische Bild ist nicht eindeutig (depressive Wahninhalte) und könnte sehr wohl zu einer Rückbildungpsychose passen; der noch lebende 54jährige Sohn wird als schwer erziehbarer, pseudologischer, asozialer Psychopath geschildert, der sorglos und gesellig war, sozial absank, aber nicht sonderlich auffällig wurde; für eine Schizophrenie (*Kahn*: hebephrener Defekt) fehlt jeder Beweis. Daraus ergibt sich der Schluß, daß das Ehepaar Friedrich kaum zu Recht in das Material gehört. Das Ehepaar Winzert (Nr. 3) ist wohl schizophren gewesen, trotzdem man bei der Mutter auch an eine klimakterische Psychose denken könnte (Erkrankungsbeginn mit 54 Jahren); neben 2 mit 20 bzw. 35 Jahren gestorbenen Kindern wird eine noch lebende 57jährige Tochter, die sonst als ruhige, gutmütige, fleißige und fromme Frau, die mit Mann und Kindern in bestem Einvernehmen lebte, geschildert wird, von *Kahn* als fraglich schizophren bezeichnet lediglich auf Grund der — noch dazu bestrittenen — Angabe, daß sie in jungen Jahren „zeitweise melancholisch“ gewesen sein soll (*Kahn*: leichte schizophren Schübe, die einen Defekt hinterlassen haben) und als Kind etwas schüchtern und zurückgezogen war. Daß es sich um eine Schizophrenie gehandelt hat, ist durchaus unwahrscheinlich. Das Ehepaar Kreiser (Nr. 4) kann wohl als schizophren gelten; von 4 Kindern sind 3 schizophren gewesen und im Alter von 35, 55 und 60 Jahren gestorben, ein vierter, mit 45 Jahren gestorbener Sohn, der übrigens möglicherweise von einem anderen Vater stammte, wird von *Kahn* als fraglich schizophren bezeichnet. Seine Schizophrenie, deren Diagnose *Kahn* auf die Tatsache stützt, daß er als geistig schwach, zurückgezogen, jähzornig, empfindlich, lieblos und stolz bezeichnet wird und zeitweise unter Angstgefühlen litt, erscheint um so zweifelhafter, als er gerne trank und an einer Leberzirrhose gestorben ist. Die Ehepaare Serlow (Nr. 5) und Werth (Nr. 6) sind diagnostisch einwandfrei, beide haben einen im Alter von 21 bzw. 19 Jahren verstorbenen nichtschizophrenen Sohn gehabt. Die Elternpsychosen bei dem Ehepaar v. Wienz (Nr. 7) sind vielleicht in mancher Hinsicht atypisch, aber doch wohl echte Schizophrenien gewesen; 4 Kinder

sind sämtlich nicht schizophren, allerdings erst 21, 30, 31 und 33 Jahre alt, stehen also sämtlich noch in der Gefährdungsperiode, sind nicht schicksalserfüllt. Bei dem für das in Rede stehende Problem bedeutungsvollsten Ehepaar Loele (N. 8) kann beim Vater nur von einer Wahrscheinlichkeitsdiagnose gesprochen werden; er litt möglicherweise unter epileptischen Anfällen, seine psychotischen Phasen tragen ein stark exogenes (delirantes) Gepräge, er war zeitweise benommen, doch ist das klinische Bild und der Verlauf im wesentlichen schizophren; beide Kinder dieses Ehepaars sind schicksalserfüllt, nämlich 44 und 52 Jahre alt, beide sind gesund. Die Zweifelhaftigkeit eines Teiles der *Kahnschen* Diagnosen läßt es geraten erscheinen, seine Zahlen zu überprüfen: Läßt man das besonders anfechtbare Ehepaar Friedrich weg und rechnet man den Sohn Friedrich und die Tochter Winzert für gesund, so bekommt man nach dem abgekürzten Verfahren auf 11,5 Kinder 6 Schizophrene, also 52%. Läßt man alle Ehepaare gelten, rechnet aber die 3 fraglichen Kinder nur halb, so erhält man 60% Schizophrene (7,5 auf 12,5).

Folgt also aus dem Gesagten, daß man die *Kahnschen* Ziffern, deren katamnestische Ergänzung dringend erwünscht ist, nur mit Vorbehalt verwerten darf — und das gleiche wird voraussichtlich für die *Kallmannschen* Ziffern gelten —, so scheint mir doch der eine Schluß aus der *Kahnschen* Arbeit unbestritten zu sein: daß ein beträchtlicher Teil der Kinder schizophrener Ehepaare, nämlich etwa 30—50%, gesund bleibt. Daß zur Erklärung dieses Befundes eine Manifestationsschwankung nicht angenommen werden kann, wurde ausführlich begründet. Daß dagegen auf Grund der neuen Erbformeln für die Schizophrenie das Auftreten gesunder Nachkommen in den Ehen Schizophrener zwanglos erklärt werden kann, ergibt die Durchrechnung der Paarung:

Verbindung A. P: aB aB mal aB aB  
 Gameten: aB aB  
 Zygoten: Sämtlich aB aB

Alle Nachkommen dieser Paarung werden also schizophren sein.

Verbindung B. P: ab aB mal aB aB  
 Gameten: 4 ab 4 ab  
 1 aB  
 Zygoten: sämtlich aB

Alle Nachkommen sind schizophren.

Verbindung C. P: ab aB mal ab aB  
 Gameten: 4 ab 4 ab  
 1 aB 1 aB  
 Zygoten: 16 ab 4 aB  
 4 aB 1 aB

In der Verbindung C lauten also die entstehenden Genotypen ab und aB und stehen in einem Häufigkeitsverhältnis von 16 zu 9 zueinander. Der Schizophrenenprozentsatz der Verbindung C beträgt demnach 9 unter 25 = 36%.

Nun ist aber der schizophrene Genotypus ab aB 8mal so häufig wie der Genotypus aB aB. Man muß also die Zygotenziffern der Verbindungen A, B und C multiplizieren mit 1, 16 und 64. Dann bekommt man, wenn man auf jede Verbindung 25 Nachkommen rechnet, folgende Werte:

$$\begin{array}{llll}
 \text{Aus der Verbindung A entstehen einmal } 25 = & 25 \text{ Schizophrene} \\
 \text{"} " & \text{B } 16\text{mal } 25 = & 400 & " \\
 \text{"} " & \text{C } 64\text{mal } 9 = & 576 & " \\
 & & \text{und } 64\text{mal } 16 = 1024 \text{ Gesunde} &
 \end{array}$$

Im Ganzen kommen dann auf 1024 Gesunde 1001 Schizophrene, was einer Gesamtschizophrenenproportion von etwa 50% in den Kinderschaften schizophrener Ehepaare entspricht. Dieses Zahlenverhältnis stimmt mit der korrigierten *Kahnschen* Ziffer ausgezeichnet überein, ist dagegen zu klein, gemessen an der *Kallmannschen* Ziffer von 63,4%.

*Kahn* hat aus seinen Befunden geschlossen, daß alle Eltern in bezug auf die recessive Anlage zur Schizophrenie einander gleich, nämlich recessiv homozygot sind, und daß sie auch in Bezug auf die dominante Anlage zum Schizoid untereinander gleich, und zwar heterozygot-dominant sind. Daß die Kinder Loele im Gegensatz zu den Kindern der anderen Ehepaare nicht schizophren geworden sind, liegt nach seiner Ansicht daran, daß sie nicht schizoid waren, also die Schizophrenieanlage nicht das schizophrene Register ziehen konnte (von den übrigen nichtschizophrenen Kindern nimmt *Kahn* an, daß sie noch schizophren werden, weil sie schizoid sind oder noch schizoid werden).

Im Gegensatz zu *Kahn* beruht meine Deutung auf der Annahme, daß die Elternpaare nicht gleichwertig sind in bezug auf die Schizophrenieanlage, daß vielmehr der eine Teil eine Verbindung von der Art IV A oder B darstellt, aus der nur Schizophrene hervorgehen können, daß der andere Teil hingegen der Verbindung IVC entspricht, aus der zu  $\frac{2}{3}$  gesunde Nachkommen zu erwarten sind. Tatsächlich besteht ja der Eindruck, daß es sich bei den *Kahnschen* Ehepaaren um zwei solche verschiedene Typen von Paarungen handeln könne, insofern z. B. das Ehepaar Kreser (falls der eine Sohn extramatrimoniell ist) lauter schizophrene Nachkommen hat, die Ehepaare v. Wienz und Loele (vor allem das letztere, dessen Kinder schon schicksalserfüllt sind) lauter nichtschizophrene Kinder haben; dann entspräche das Ehepaar Kreser der Verbindung A oder B, die Ehepaare v. Wienz und Loele stellten eine Paarung der Art C dar. Vom Standpunkt der *Kahnschen* Theorie, die bei Annahme von Heterozygotie der schizophrenen Eltern in bezug auf die Schizoidanlage mit  $\frac{3}{4}$  schizophrenen Kindern rechnen müßte, ist es ja sehr auffallend, daß 2 Ehepaare lauter gesunde Kinder haben, während diese Tatsache vom Boden meiner Auffassung, bei der nur  $\frac{1}{3}$  schizophrene Kinder bei Ehen von der Art IVC erwartet werden müßten, durchaus verständlich wird.

### VIII. Die eineiigen Zwillinge.

Die eineiigen Zwillinge sind bei richtiger Deutung der Befunde *Luxenburgers* nur in etwa  $\frac{1}{5}$ -aller Fälle konkordant. Selbst wenn man berücksichtigt, daß ein Teil der diskordanten Partner noch in der Gefährdungsperiode stand, also noch schizophren werden kann, wird die Konkordanzziffer nicht wesentlich über 30% oder rund  $\frac{1}{3}$  der Fälle steigen. Diesem Konkordanzwert entspricht eine Manifestationswahrscheinlichkeit von 33% oder, wiederum unter Berücksichtigung der mangelnden Schicksalserfülltheit, von ungefähr 50%. Diese Ziffern haben aber wenig Wahrscheinlichkeit für sich und erwecken daher Zweifel an der Brauchbarkeit der eineiigen Zwillinge für die Errechnung von Konkordanz- und Manifestationswahrscheinlichkeiten. Es fällt nun auf, daß der gefundene „Manifestationswert“ von etwa 50% bei eineiigen Zwillingen ungefähr der Häufigkeit nahe kommt, mit der die Schizophrenie unter den Nachkommen schizophrener Ehepaare auftritt. Nachdem die nicht unbedeutliche Zahl gesunder Kinder in schizophrenen Ehen nicht durch eine Manifestationsschwankung in dieser Höhe erklärt wurde, sondern durch die Annahme verschiedener genotypischer Beschaffenheiten der Eltern, liegt es nahe, auch die bei den eineiigen Zwillingen festgestellte häufige Diskordanz nicht durch Manifestationsschwankungen zu erklären, sondern ebenfalls durch die Annahme verschiedener genotypischer Beschaffenheit von Proband und Partner in den diskordanten Fällen. Dann wäre also die Ähnlichkeit der *Kahnschen* Belastungsziffern für die Nachkommen schizophrener Ehepaare mit der Konkordanzziffer eineriiger Zwillinge in bezug auf Schizophrenie weder das Symptom einer in beiden Fällen wirksamen Manifestationsschwankung noch ein Spiel des Zufalls, sondern die Folge ähnlicher genotypisch-chromosomal Vorgänge.

Die heute bevorzugte entwicklungsmechanische Theorie der Entstehung eineiiger Zwillinge sieht in ihnen befruchtete Eier, deren  $\frac{1}{2}$ -Blastomeren (oder spätere Entwicklungsstadien) auseinandergefallen sind und zwei selbständigen Individuen mit erbgleichem, nämlich durch eine Äquationsteilung entstandenem Chromosomenbestand den Ursprung gegeben haben. Diese Theorie ist nicht unbestritten. Man hat meines Erachtens zu wenig berücksichtigt, daß aus den klassischen Schnürungsversuchen von *Endres* und *Herlitzka* am Tritonei, von *McClendon* und *G. A. Schmidt* am Frosch (zit. bei *Spemann*) eineiige Zwillinge von normalen Proportionen, aber halber Größe hervorgegangen sind, während die eineiigen menschlichen Zwillinge sich in der Größe nicht von — „normalen“ — zweieiigen Zwillingen unterscheiden. Man hat ferner in den Schwierigkeiten der Eiigkeitsdiagnose einseitig meist Mängel der Methodik gesehen, statt die Möglichkeit zu bedenken, daß es Übergänge zwischen Eineiigkeit (Erbgleichheit) und Zweieiigkeit (Erbverschiedenheit) geben könnte, daß Unterschiede scheinbar eineiiger Zwillinge nicht umweltbedingt sein müssen, sondern Symptome von nur teilweiser

Erbgleichheit sein können. *Curtius* hat in Anbetracht der nicht durchgängigen Gleichheit eines Teiles der eineiigen Zwillinge auf die Möglichkeit hingewiesen, daß eineiige Zwillinge auch der Befruchtung einer Eizelle mit 2 Samenfäden ihre Entstehung verdanken könnten, deren einer das Ei befruchtet, deren anderer sich mit dem zweiten Richtungskörper zur Zygote verbindet. Wie *Le Gras* bemerkt hat, übersieht *Curtius* dabei allerdings, daß der zweite Richtungskörper aus der Eizelle auf dem Wege der Reduktionsteilung entsteht, also von ihm so verschieden ist wie zwei verschiedene Eizellen, mithin also auch die mütterlichen Erbteile der entstehenden Zwillinge so wenig gleich sind wie die väterlichen, von der unbewiesenen Annahme ganz abgesehen, daß die zweite Reifeteilung nicht eine Eizelle und einen Richtungskörper, sondern zwei gleich große Eizellen entstehen läßt. In abgewandelter, von Fehlern und Bedenken gereinigter Form läßt sich jedoch die Theorie von *Curtius* aufrecht erhalten in Gestalt der Annahme, daß 2 Samenfäden in die schon reduzierte Eizelle eindringen und den haploiden Eikern zu einer Äquationsteilung veranlassen, daß die entstehenden erbgleichen Tochterkerne von den beiden Spermienkernen befruchtet werden und so zur Entwicklung von Zwillingen — von normaler Größe! — den Anstoß geben. Diese eineiigen Zwillinge sind dann aus einer einzigen Eizelle hervorgegangen, also eineiig, aber von verschiedenen Samenfäden befruchtet; in ihrem väterlichen Erbgut wären sie so verschieden wie 2 Geschwister, in ihrem mütterlichen Anteil erbgleich. Ohne diese Theorie für bewiesen oder auch nur wahrscheinlich zu halten, wird sie doch den Bedenken gegenüber der geltenden Theorie der Entstehung eineiiger Zwillinge gerecht, insofern sie einen gewichtigen entwicklungsmechanischen Einwand hinfällig macht und für die Schwierigkeiten der Eiigkeitsdiagnose Entwicklungsgeschichtliche Ursachen aufzeigt<sup>1</sup>.

Nur annäherungsweise sei in folgendem die zu erwartende Konkordanzziffer errechnet für den Fall, daß die gegebene Theorie der Bildung eineiiger Zwillinge richtig ist. Da die überwiegende Mehrzahl der eineiigen Zwillinge *Luxenburgers* von nichtschizophrenen Eltern abstammt, genügt es, als Eltern der Zwillinge die Paarungen mit den Genotypen *Ab ab* (Normalbevölkerung) sowie *ab ab* und *AB ab* (= häufigste schizophrenie-fähige Genotypen) zu berücksichtigen. Da ferner der Genotypus *ab ab* gepaart mit Individuen des häufigsten Genotypus, nämlich

<sup>1</sup> Die Möglichkeit, diese Theorie zu beweisen durch einen Fall, in dem eine Anlage nur von der mütterlichen Seite her den Zwillingen überkommen ist, und beide Zwillinge dann — wenn die Theorie zutrifft — diese Anlage zeigen müssen, scheitert leider daran, daß das verschiedene väterliche Erbgut natürlich auf die Manifestation der mütterlichen Anlage einen verschiedenen Einfluß haben kann, insofern es eine verschiedene genotypische Umwelt für die mütterliche Anlage darstellt; so ist die Theorie auch nicht widerlegt durch den Fall *Köhlers*, welcher diskordante eineiige Zwillinge fand unter den Kindern einer Ehe, deren mütterliche Seite belastet war mit Polydaktylie, abgesehen davon daß eine latente väterliche Belastung schwerlich auszuschließen sein wird.

der Normalbevölkerung, keine Schizophrenen zu Nachkommen haben kann, darf auch dieser Genotypus außer Ansatz bleiben. Es bleiben also nur die 2 Paarungen:

A. Mutter Ab ab	mal	Vater AB ab
Eizellen:		Samenzellen:
Ab	(nicht schizophreniefähig)	4 AB
ab		1 Ab
		1 aB
		4 ab

Die Eizellen ab können von folgenden verschiedenen schizophrenie-fähigen Spermienkombinationen doppelt befruchtet werden (die Spermienkombinationen und ihre relative Häufigkeit ergeben sich aus dem Schachbrett der Abb. 2):

1. 8mal AB + aB ergeben mit der Eizelle ab 8 diskordante eineiige Zwillinge,
2. 2mal Ab + aB ergeben mit der Eizelle ab 2 diskordante eineiige Zwillinge,
3. 1mal aB + aB ergeben mit der Eizelle ab 1 konkordantes eineiiges Zwillingsspaar,
4. 8mal aB + ab ergeben mit der Eizelle ab 8 diskordante eineiige Zwillingsspaare.

Es kommt also erst auf 18 diskordante Zwillingsspaare 1 konkordantes; die Konkordanzziffer beträgt  $100:19 = 5,3\%$ .

B. Mutter AB ab	mal	Vater Ab ab
Eizellen:		Spermien:
4 AB (nicht schizophreniefähig)		Ab
1 Ab (nicht schizophreniefähig)		ab
1 aB		
4 ab (mit Ab ab nicht schizophreniefähig)		

Die Eizellen aB können von folgenden schizophrenie-fähigen Spermienkombinationen doppelt befruchtet werden:

1. 2mal Ab + ab ergeben mit einer Eizelle aB 2 diskordante eineiige Zwillingsspaare,
2. 1mal ab + ab ergibt mit einer Eizelle aB 1 konkordantes eineiiges Zwillingsspaar.

Es kommt also bei dieser Paarung auf zwei diskordante Zwillingsspaare ein konkordantes; die Konkordanzziffer beträgt 33%.

Während Paarung B eine Konkordanzziffer liefert, die genau der Konkordanzziffer der Erfahrung entspricht, ist die Erwartungsziffer der Paarung A mit 5,3% viel zu niedrig. Überdies wurde nicht berücksichtigt, daß die Paarung B wegen der Seltenheit des Genotypus AB ab im Verhältnis zu dem der Normalbevölkerung (Ab ab) und wegen der Seltenheit der Eizellen aB in ihrer Eigenschaft als Austauschgameten in dem gesamten Zwillingsmaterial viel seltener vertreten sein wird als die Paarung A. Man müßte schon die Hilfsannahme machen,

daß eine Eizelle nur dann am Leben erhalten bleibt, wenn sie von zwei gesunden, nicht schizophrenen Spermien befruchtet wird (cytoplasmatischer Letalfaktor schizophrener Spermien?), daß also der Paarungstypus A, soweit er zu konkordanten oder diskordanten schizophrenen eineiigen Zwillingen führt, letal ist. Doch hat diese Hilfshypothese, die jedes Beweises erlangt, wenig wissenschaftlichen Wert. Man darf ja auch nicht übersehen, daß möglicherweise die „eineiigen“ Zwillinge entwicklungsmechanisch auf verschiedenen Wegen entstehen, daß vielleicht nur ein Teil von ihnen wirklich vollkommen erbgleich ist, der andere nur teilweise identisches Erbgut besitzt. Eine *quantitative* Eigenschaftsdiagnostik, die sich von dem Axiom des aut — aut der Eineiigkeit oder Zweieiigkeit frei macht, bzw. die Gültigkeit dieses aut — aut erst einmal beweist, scheint mir ein dringendes Erfordernis. Die Grade der phänotypischen Ähnlichkeit eines unausgelesenen (ein- und zweieiigen) Zwillingsmateriales würden dann, wenn dieses aut — aut nicht gilt, keine zweigipflige, sondern eine mehrgipflige Häufigkeitskurve ergeben.

### IX. Phylogenetischer Sinn der Schizophrenieformel.

Unter Anwendung des höheren Mendelismus wurde eine Theorie vom Erbgang der Schizophrenie entwickelt, die das leistete, was von ihr zu fordern war: eine befriedigende Übereinstimmung der Erwartungsziffern der Theorie mit den durch die Erfahrung gewonnenen Schizophrenieziffern in den Nachkommenschaften aus den verschiedenen Paarungstypen. Es bleibt noch die Lösung der zweiten eingangs gestellten Aufgabe: die Erbformel der Schizophrenie mit einem biologischen Sinn zu erfüllen, der aus ihr mehr macht als den bloßen Inbegriff einer rechnerischen und dadurch von vornehmerein verdächtigen Bemühung um eine Deutung der Erfahrungsziffern. Hierzu bedarf es einer Besinnung auf das, was wir heute über die Schizophrenie wissen. Als annähernd gesichert kann gelten:

1. Die Schizophrenie ist zum überwiegenden Teil eine Erbkrankheit; Gene, Faktoren liegen ihr zugrunde.
2. Die Schizophrenie ist eine organische, körperliche Krankheit; ob der ihrer psychischen Erscheinungsform zugrunde liegende organische Hirnprozeß ein primärer ist — etwa im Sinn einer cerebralen Heredodegeneration (*Kleist*) — oder die sekundäre (vielleicht toxische) Folge der Erkrankung eines anderen Organes (der Leber, des Magen-Darms, endokriner Drüsen), wissen wir nicht. Ebensowenig kennen wir die ätiologischen Zwischenglieder, die von der chromosomal Schizophrenieveranlagung zur Psychose führen.
3. Der schizophrene Prozeß besteht im wesentlichen in einem Abbau der ontogenetisch und phylogenetisch jüngsten, höchstdifferenzierten Schichten, in einer Enthemmung und einem Zutagetreten tieferer Schichten (*Hoffmann*).

Wir wissen also (2) nichts über die Ursache der Schizophrenie, nichts über ihre „Phänogenese“ (*Häcker*). Aber die Erbformel sagt ja darüber auch nichts aus, sondern sie ist der formelhafte Niederschlag des phylogenetischen Geschehens, das wir Schizophrenie nennen, sie stellt gleichsam ein Blatt dar aus dem phylogenetisch-historischen Atlas der Chromosomenkartographie. Gerade von der Phylogenetik haben wir aber im Fall der Schizophrenie eine Anschauung, ein Wissen (3).

Am feinsten spiegelt sich die phylogenetische Anschauung von der Schizophrenie wider in den Schichttheorien, die, ausgehend vom Gefüge der normalen Persönlichkeit, deren Störungen und Wandlungen in der Psychose nachgegangen sind (*Ewald, Braun*, vor allem *Hoffmann*). Der Schichtgedanke hat zugleich den Vorzug, daß er auf das psychische Geschehen in gleicher Weise anwendbar ist wie auf den anatomischen und funktionalen Aufbau des Gehirns.

Die meisten Theoretiker der Schizophrenie haben in ihr die Symptome eines Versagens des höheren rationalen Oberbaues der Persönlichkeit, hirnanatomisch gesprochen: der corticalen Zellsysteme, und als dessen Folge ein oft chaotisches, als fremd erlebtes Vordringen tieferer Triebsschichten, hirnanatomisch: subcorticaler Zentren und Bahnen gesehen. Nichts anderes besagt aber — nun nicht mehr psychopathologisch und auch nicht mehr hirnanatomisch, sondern genotypisch gesprochen — die Schizophrenieformel und ihr Erbgang: Über eine phylogenetisch alte Schicht — B — lagert sich eine bis dahin noch latente (=recessive = a) jüngere Schicht — A — und prägt dem Erscheinungsbild ihren Stempel auf durch Epistase und Koppelung — aB → AB; im weiteren Verlauf der Phylogenetik wird die phylogenetisch alte Schicht rudimentär (=recessiv = b), und es wird der phylogenetische Endzustand dieser Entwicklung — Ab — erreicht. Wird in Umkehrung dieser phylogenetischen Entwicklungsreihe durch einen genotypisch verankerten Krankheitsprozeß die jüngere Schicht A zerstört, d. h. recessiv (A → a), so kann die tiefere Schicht B wieder aufleben, dominant (b → B) werden — Ab → ab → aB — (die Verwicklungen und Variierungsmöglichkeiten, die aus der Einschaltung heterozygotischer Zwischenstadien in diese Reihe erwachsen, sind leicht abzuleiten). Diese genotypische Formulierung der Schizophreniephylogenetik unterstreicht zugleich noch einmal die Notwendigkeit der Annahme einer Koppelung in Gestalt von Vereinigung. Lagert sich nämlich die Schicht A epistatisch über B, so gibt nur die Koppelung der beiden Dominantformen beider Schichten, also Vereinigung, die Gewähr, daß die Schicht A die ihr zugeschriebene phylogenetische Fortentwicklung und Höherdifferenzierung leistet, nämlich die epistatische Überwindung der Schicht B.

Es würde zu weit führen, wollte ich hier im einzelnen zeigen, wie sich durch fast alle Theorien über die Schizophrenie der Gedanke der Phylogenetik wie ein roter Faden hindurchzieht (Hinweise bei *Skalweit*,

*Hoffmann*). Es ist wohl ein einzigartiger Fall, daß in der Auffassung von der Schizophrenie heute noch die Meinung, es handle sich um eine psychische Erkrankung, die, psychisch entstanden, auch nur auf psychischem Wege zu heilen ist, der anderen unvermittelt gegenübersteht, die in der Schizophrenie eine organische Hirnkrankheit mit lokalisierbaren psychischen Störungen sieht, deren therapeutische Beeinflussung nur mit somatischen Methoden angängig erscheint. Schon die Klinik, Psychopathologie und Therapie der epidemischen Encephalitis hat freilich in diesen scheinbaren Gegensatz und Widerspruch eine Bresche geschlagen. Im phylogenetischen Schichtgedanken kommen beide Anschauungen einander sehr nahe. Zwei so verschiedene Lehrmeinungen über die Schizophrenie wie die psychoanalytische auf der einen Seite (*Jung, Schilder*, aber auch *O. Kant*), die überwiegend biologisch orientierte Theorie von *Monakow* auf der anderen Seite, meinen in verschiedener Sprache doch den ähnlichen Gedanken psychischer und hirnphysiologischer Schichtung. Die Schizophreniedeutung der Individualpsychologie, wie sie z. B. *Wilheim* in wenigen Sätzen zusammengefaßt hat, oder *Jungs* auch auf die Schizophrenie angewandte Auffassung vom kollektiven Unbewußten und dem Durchbruch seiner Bilder (Archetypen) im Traum, in der Gestaltung oder in der Psychoanalyse formulieren vom Seelischen her nicht wesentlich anders als *Monakows* mehr hirnphysiologisch gedachte Lehre von der Diaschisis und Diaspasis, die in der Schizophrenie einen Abbau im Sinne eines „funktionellen Anachronismus“ erblickt; beide Anschauungen treffen sich in der Annahme eines phylogenetischen, zum mindesten entwicklungsgeschichtlich verständlich zu machenden Geschehens. Man hat im Anschauen und Denken der Schizophrenen Ähnlichkeiten gefunden mit dem magisch-mythischen Denken primitiver Rassen (*Storch*), mit der Anschauungsweise des Kindes, mit dem Träumen und Einschlafdenken Gesunder (*C. Schneider*), mit dem „kollektiven Unbewußten“ (*Jung*) und seiner sichtbarsten Äußerung: dem Kunstschaffen, ohne daß freilich bisher Wesentliches für die Aufklärung des Wesens der Schizophrenie dabei herausgesprungen wäre. Der phylogenetische Sinn, der all diesen Vergleichbarkeiten eignet, ist trotzdem nicht zu übersehen, mag er auch nur über das Gerichtetsein des Abbaues schlechthin, nicht über dessen Art und Hergang etwas aussagen. Die Theorie von *Küppers*, der seine Anschauungen kürzlich mit den Erfolgen der Insulinbehandlung der Schizophrenie zu erhärten versuchte, aber auch die von *Berze* aufgestellte ältere Theorie von der Insuffizienz der psychischen Aktivität als Grundstörung der Schizophrenie, *Stranskys* Theorie von der intrapsychischen Ataxie und viele andere sind mehr oder weniger entwicklungsgeschichtlich gedacht oder doch in diesem Sinne deutbar.

Am klarsten sichtbar wird der phylogenetische Gedanke in der Theorie, die *Sakel* von der Ursache der Schizophrenie und dem heilenden

Angriffspunkt seiner Insulinbehandlung entwickelt hat. In dieser Theorie findet das psychische Geschehen bei Beginn und Heilung der Schizophrenie seine Parallele in dem pathophysiologischen Nervenzellgeschehen, beiden finden — im genotypischen Bereich — in der Erbformel, ihrer Entstehung und ihren Abwandlungen eine dritte Parallele; alle drei eint die gleiche phylogenetische Betrachtungsweise. *Sakel* stellt sich vor, daß in jeder funktionierenden Nervenzelle ein Gleichgewicht herrscht zwischen der Zufuhr eines Erregungsstoffes und der Reaktion der Zelle auf denselben nach Art von Brennstoff und Verbrennung. In der Phylogenese haben sich die „Reize“ mannigfaltig geändert und neue Bahnungen als Reaktion der Zelle eingefahren; diese Bahnungen „wurden durch Epochen dauernde Beanspruchung fester eingefahren als die vorangegangenen phylogenetisch bereits überwundenen; dadurch wurden die früheren Bahnen ganz „überschattet“ und schließlich ausgeschaltet“ ( $aB \rightarrow Ab!$ ); „so entsteht die normale Einstellung eines Individuums zur realen Umwelt.“ In der Schizophrenie werden die phylogenetisch jüngsten, kompliziertesten Bahnungen außer Aktion gesetzt, die Zellen reagieren auf den bis zur Psychose „überschattet“ gewesenen, nunmehr wieder in Aktion tretenden Bahnungen ( $Ab \rightarrow aB!$ ); soweit diese älteren Bahnungen in sich intakt sind, kommt es nur zu einer abnormen Einstellung zur Umwelt, sind sie auch in sich geschädigt, so treten Verwirrtheitszustände auf. Im Insulinkoma wird entweder die Zelle auf dem Wege über die vegetativen Zentren gegen Reize blockiert, abgeriegelt gegen die Inanspruchnahme ihrer falschen, inadäquaten Bahnungen, oder die Aktion der Zelle selbst wird gehemmt, d. h. im Modell: die Verbrennung wird ausgesetzt. In beiden Fällen „ermöglicht der Umstand der künstlichen Ruhe es der Zelle, durch gar keine oder verminderte Beanspruchung sämtlicher Bahnungen die pathologischen Bahnungen zum Verblassen zu bringen und die normalen Bahnungen als die eingefahrenen sich erholen zu lassen....“

In den vorangegangenen Erörterungen wurde die Schizophrenie einer älteren phylogenetischen Entwicklungsstufe psychischer und hirnmorphologischer Schichtung gleichgesetzt; es wurde nicht unterschieden zwischen dem Faktor B als normaler Durchgangsstufe der Phylogenese, dem Faktor B als gleichfalls normaler ontogenetischer Rekapitulation nach dem biogenetischen Grundgesetz und dem Faktor B als dem Gen der Erbkrankheit Schizophrenie. Nun ist aber der Schizophrene weder primitiven Rassen noch dem Kinde gleichzuerachten, so wichtig diese Vergleichbarkeiten in manchen Einzelheiten sein mögen. Denn der Schizophrene ist in seinem phylogenetisch gerichteten Abbau in erster Linie doch krank, krank gemessen nicht nur an seinem Verhalten zur Umwelt, an die er nicht mehr angepaßt ist, sondern krank auch in sich, insofern das Gefüge seiner Persönlichkeit verzerrt und auseinandergebrochen scheint. Das Wirklichkeitsbewußtsein des Schizophrenen ist nicht

nur schichtälter, sondern vor allem defekt und verändert. Das ist aber bei einem phylogenetischen Abbau auch gar nicht anders zu erwarten. Die Auffassung der Schizophrenie als eines phylogenetischen Abbaus stellt einen Sonderfall des „biogenetischen Grundgesetzes“ dar: der Rekapitulation der Phylogenee durch die Ontogenese folgt in der Psychose eine Rekapitulation der Ontogenese in umgekehrter Richtung, nämlich als Abbau statt als Entwicklung. Das biogenetische Grundgesetz gilt aber nur mit einer wichtigen Einschränkung: die Ontogenese wiederholt zwar in groben Zügen die Phylogenee, aber sie erleidet Änderungen dreifacher Art: sie wiederholt die Phylogenee in abgekürzter Form (1), die Organe der Ontogenese werden zum einen Teil rudimentär, zum anderen in Bau und Funktion ausgerichtet nach den Bedürfnissen des ontogenetischen Endstadiums (2), und es können sogar eigens zu diesem Zweck embryonale Organe neu entstehen (3). Deshalb sind ontogenetische Stadien in den seltensten Fällen als solche lebensfähig; denn sie sind funktionell gestaltet und vollwertig nur im Hinblick auf den ontogenetischen Entwicklungsendpunkt, aber nicht zu einem umweltangepaßten, eigenständigen Dasein von Dauer befähigt; sie sind als solche Torsi und Defekte, als teleologische Strukturen werden sie verständlich erst vom Bau und der Funktion des erwachsenen Individuums her.

In dieser Beziehung findet das klinische Doppelgesicht der Schizophrenie eine zwanglose Erklärung: daß Symptome des Defektes, der bis zur hirnanatomischen Lokalisierbarkeit gehen kann, verschwistert sind mit der „schizophrenen Welt“ in der es, mit Jaspers zu reden, „ist, als ob eine letzte Quelle der Existenz vorübergehend sichtbar würde, als ob verborgene Gründe alles Daseins hier sich unmittelbar auswirkten“.

Die gegebene Schizophrenieformel spiegelt — und das scheint mir ein Vorzug zu sein — wieder, was wir heute klinisch von der Schizophrenie mit Wahrscheinlichkeit sagen können: daß sie ein phylogenetisch gerichteter Abbau ist. Die drei Hypothesen, die in den Schizophrenieformeln selbst und in ihren Abwandlungen (als Normalbevölkerung, als prospektives phylogenetisches Endstadium, als schizophrenfähige und schizophrenunfähige Genotypen) enthalten zu sein scheinen: dimere Dominanz, Epistase und Koppelung, werden durch das phylogenetische Band zu einer einzigen Feststellung verknüpft, die genotypisch bezeichnen will, was die Schizophrenie klinisch scheint. Gewiß könnte einem phylogenetischen Abbau auch ein monomerer Faktor, etwa im Sinne einer Defektmutation, zugrunde liegen und sich recessiv vererben; aber das phylogenetische Gerichtetsein des Abbaus verlangt, daß dieser Faktor epistatisch und gekoppelt ist an die phylogenetisch ältere Schicht, zu der hin der Abbau erfolgt; denn sonst würde dieser Faktor im Chromosom nicht eine phylogenetisch jüngste Phase repräsentieren,

sondern — um im Bilde zu bleiben — nur eine Facette unter den vielen möglichen menschlichen Denk- und Anschauungsweisen von der Umwelt bedeuten. Bei der Annahme, daß die Schizophrenen von der Konstitution ab aB die Gameten ab und aB in einem Verhältnis von 4:1 bilden, handelt es sich um eine Hilfshypothese, die erst noch des Beweises bedarf. Vielleicht sind die Fruchtbarkeitsausfälle der Schizophrenen, die *Eschen-Möller* nachgewiesen hat, mit dieser an sich häufig verwirklichten Hypothese der Letalität bestimmter Gametensorten in Verbindung und Übereinstimmung zu bringen.

Der Sinn, den — in Gestalt der gegebenen Erbformel — die Erfahrungsziffern der Erbprognose von der phylogenetischen Anschauung der Schizophrenie her erhalten, verbindet Klinik, Erbgang und Erb-erfahrung zu einem geschlossenen Ganzen. Die Erbformel spiegelt unser Wissen von dem phylogenetischen Abbau, als der die Schizophrenie heute erscheint, die Erfahrungszahlen der Schizophreniebelastung decken sich mit den Erwartungsziffern, welche die Durchrechnung der Paarungstypen mittels der Erbformel ergibt. Die Aufgabe, die Erbformel wiederum in der Empirie zu beweisen, an ihr zu exemplifizieren, ist erst noch zu lösen. Der Wahrheitsbeweis muß am ehesten zu erbringen sein durch die Besinnung auf das, was die vorgelegte Theorie vom Erbgang der Schizophrenie unterscheidet von der bisher bevorzugten Theorie von Monomerie + Manifestationsschwankung. Die Nachkommenschaften der „reinen Paarungen“, also etwa von 2 schizophrenie-fähigen gesunden Eltern oder von 2 Schizophrenen, müßten bei Annahme von Monomerie Schizophrenieziffern aufweisen, die eine eingipflige Häufigkeitskurve ergeben. Bei der Annahme von möglicher Heterozygotie der Schizophrenie, von Koppelung und Epistase, ist dagegen auch in den reinen Paarungen eine Mehrzahl von Verbindungstypen verwirklicht, die zu mehrgipfligen Häufigkeitskurven für die Schizophrenie in den Nachkommenschaften führen müssen. Der Befund von *Schulz*, der bei seinen Untersuchungen auf familiär verschiedene Manifestationswahrscheinlichkeiten zu stoßen glaubte, könnte sehr wohl in diesem anderen Sinne zu deuten sein.

---

### Literaturverzeichnis.

- Baur, E.:* Einführung in die Vererbungslehre, 7.—11. Aufl. Berlin 1930. — *Belar, K.:* Die cytologischen Grundlagen der Vererbung. Handbuch der Vererbungswissenschaft, Bd. 1. 1928. — *Beringer, K.:* Die Erblichkeit. *Bumkes* Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. 9, Absch. II, 2. Berlin 1932. — Das Schizoid. *Bumkes* Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. 9, Absch. II, 4. Berlin 1932. — *Bernstein, F.:* Variations- und Erblichkeitsstatistik. Handbuch der Vererbungswissenschaft, Bd. 1. Berlin 1929. — *Berze, J.:* Z. Neur. 153 (1935). — *Bleuler, E.:* Z. Neur. 78 (1922). — *Braun, E.:* Psychogene Reaktionen. *Bumkes* Handbuch

der Geisteskrankheiten, Bd. 5. Berlin 1928. — *Brugger, Carl*: Z. Neur. 113 (1928). — *Conrad, Kl.*: Z. Neur. 153 (1935); 155 (1936). — *Essen-Möller, E.*: Untersuchungen über die Fruchtbarkeit gewisser Gruppen von Geisteskranken. Lund 1935. — *Ewald, G.*: Fortschr. Neur. 1, 188 (1929). — *Gengnagel, E.*: Z. Neur. 145 (1935). — *Goldschmidt, R.*: Mechanismus und Physiologie der Geschlechtsbestimmung. Berlin 1920. — Einführung in die Vererbungswissenschaft. Berlin 1928. — *Gras, A. M. Le*: Z. Neur. 144 (1932). — *Haecker, V.*: Allgemeine Vererbungslehre, 3. Aufl. Braunschweig 1921. — Entwicklungsgeschichtliche Eigenschaftsanalyse (Phänotypen). — *Hoffmann, H.*: Monographien Neur. 1921, H. 26. — Vererbung und Seelenleben. Berlin 1922. — Abh. Neur. usw. 1926, H. 32. — Die Schichttheorie. Stuttgart 1935. — *Hultkrantz, J. W. u. G. Dahlberg*: Arch. Rassenbiol. 19 (1927). — *Jaspers, K.*: Strindberg und van Gogh. Berlin 1926. — *Johannsen, W.*: Elemente der exakten Erblichkeitslehre, 3. Aufl. Jena 1926. — *Juda, A.*: Z. Neur. 113 (1928). — *Jung, C. G.*: Das Unbewußte im normalen und kranken Seelenleben. Zürich 1926. — *Kahn, E.*: Monographien Neur. 1923, H. 36. — *Kallmann*: Bevölkerungsfragen. München 1936. Zit. bei *Schulz*. — Allg. Z. Psychiatr. 104 (1936). — *Kant, O.*: Z. Neur. 111 (1927). — *Kretschmer, E.*: Körperbau und Charakter, 11. und 12. Aufl. Berlin 1926. — *Küppers, E.*: Arch. f. Psychiatr. 99 (1935). — Dtsch. med. Wschr. 1937 I, 377. — *Lenz, F.*: Münch. med. Wschr. 1921 II, 1325. — *Luxenburger, H.*: Z. Neur. 112 (1928); 116 (1928); 135 (1931); 154 (1936). — Zbl. Neur. 56 (1930); 81 (1936). — Fortschr. Neur. 2, 4, 5, 7 (1930—35). — Z. psych. Hyg. 7 (1934). — *Monakov u. Mourgue*: Biologische Einführung in das Studium der Neurologie und Psychopathologie. Stuttgart u. Leipzig 1930. — *Oberholzer*: Zit. bei *Rüdin*. — *Oppler, W.*: Z. Neur. 141 (1932). — *Plate, L.*: Vererbungslehre, Bd. 1. Mendelismus. Jena 1932. — *Rittershaus, E.*: Konstitution oder Rasse? München 1936. — *Rüdin, E.*: Monographien Neur. 1916, H. 12. — *Sakel, M.*: Neue Behandlungsmethode der Schizophrenie. Wien u. Leipzig 1935. — *Schilder, P.*: Seele und Leben. Berlin 1923. — *Schneider, C.*: Die Psychologie der Schizophrenen. Leipzig 1930. — *Schneider, K.*: Dtsch. med. Wschr. 1935 II, 1385. — *Schulz, B.*: Z. Neur. 102 (1926); 143 (1933); 151 (1934). — Z. psych. Hyg. 7 (1934). — Methodik der medizinischen Erbforschung. Leipzig 1936. — Allg. Z. Psychiatr. 105 (1937). — *Skalweit, W.*: Allg. Z. Psychiatr. 102 (1934). — Konstitution und Prozeß in der Schizophrenie. Sammlung psychiatrischer und neurologischer Einzeldarstellungen, Bd. 5. Leipzig 1934. — *Spemann, H.*: Experimentelle Beiträge zu einer Theorie der Entwicklung. Berlin 1936. — *Stern, C.*: Faktorenkopplung und Faktorenaustausch. Handbuch der Vererbungswissenschaft, Bd. 1. Berlin 1933. — *Storch, A.*: Monographien Neur. 1922, H. 32. — *Stransky, E.*: Lehrbuch der allgemeinen und speziellen Psychiatrie, Teil II. Leipzig 1919. — *Stumpf, F.*: Monographien Neur. 1935, H. 61. — *Verschuer, O. Frhr. v.*: Erbpathologie. Dresden u. Leipzig 1934. — *Weber, E.*: Variations- und Erblichkeitsstatistik. München 1935. — *Wilhelm, J.*: Die Schizophrenie im Lichte der Individualpsychologie. Handbuch der Individualpsychologie, herausgeg. von *E. Wexberg*, Bd. 1. München 1926.