

Neuere Befunde und Probleme in der Genetik der endogenen Psychosen

EDITH ZERBIN-RÜDIN

Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München
(Direktor: Professor Dr. G. PETERS)

Eingegangen am 3. September 1967

1. Schizophrenien

Die empirischen Risikoziffern für eine gleichartige Erkrankung unter den Verwandten Schizophrener sind seit langem bekannt und wurden durch neuere Arbeiten aus verschiedenen Ländern (KALLMANN, 1946; SLATER, 1953; BÖÖK, 1953; GARRONE, 1962) im großen und ganzen bestätigt. Wie die in Tab. 1 angegebenen Spannweiten zeigen, schwanken die von verschiedenen Untersuchern festgestellten Werte etwas, wofür

Tabelle 1
Erkrankungsrisiko an Schizophrenie für die Verwandten Schizophrener

| Verwandtschaftsgrad | Erkrankungswahrscheinlichkeiten (korrigierte Prozentziffern) für die Verwandten von Schizophrenen | |
|--------------------------|---|--------------|
| Eltern | 5—10 | (6,3 ± 0,3) |
| Kinder | 9—16 | (13,7 ± 1,0) |
| Geschwister | 8—14 | (10,4 ± 0,3) |
| Kinder zweier erkrankter | | |
| Eltern | 40—68 | |
| Halbgeschwister | 1—7 | (3,5 ± 1,7) |
| Stiefgeschwister | 1,8 | |
| Enkel | 2—8 | (3,5 ± 0,7) |
| Vettern und Basen | 2—6 | (3,5 ± 0,4) |
| Neffen und Nichten | 1—4 | (2,6 ± 0,3) |
| Onkel und Tanten | 2—7 | (3,6 ± 0,3) |
| Großeltern | 1—2 | (1,6 ± 0,5) |
| Durchschnitt | 0,85 | |

teils unterschiedliche diagnostische und methodische Praktiken, teils zeitlich und regional verschiedene Zusammensetzung der Ausgangsserien und der Populationen, aus denen sie stammen, und schließlich die statistische Fehlerbreite als Erklärung in Betracht zu ziehen sind. Immerhin sind die Ziffern der verschiedenen Forscher ziemlich ähnlich. Insbesondere stimmen die Proportionen weitgehend überein, so daß

z. B. allgemein eine von den Stiefgeschwistern über Halbgeschwister, Geschwister, Kinder bis zu den eineligen Zwillingen ansteigende Schizophreniehäufigkeit gefunden wurde. Die eingeklammerten Ziffern in Tab. 1 errechnen sich aus sämtlichen Serien, haben jedoch in Anbetracht möglicher Heterogenität der Serien keinen allzu großen Wert.

Die Richtigkeit der empirischen Risikoziffern an sich wurde selbst von erbitterten Psychogenetikern nur selten bestritten. Gewandelt hat sich jedoch die Deutung. Bis vor etwa 20 Jahren galt das mit der Nähe der Blutsverwandtschaft zu einem Schizophrenen so deutlich zunehmende Erkrankungsrisiko als eindeutiger Beweis für Heredität. Dann jedoch folgerte man, daß Familienmitglieder nur deshalb häufiger erkranken, weil sie ein ähnlicheres Milieu haben als Nichtverwandte. In neuester Zeit hinwiederum hat man durch besondere Fragestellungen und elegante Untersuchungen wieder wahrscheinlich gemacht, daß die familiär erhöhten Risikoziffern doch auf genetischen Faktoren beruhen, zumindest teilweise.

HESTON (1966) konnte 47 Kinder schizophrener Mütter nachuntersuchen, die nach Geburt in einer psychiatrischen Klinik sofort und endgültig von der Mutter getrennt und in Heimen oder bei Adoptiveltern aufgezogen worden waren. Nach durchschnittlich 36 Jahren waren 5 Kinder an Schizophrenie erkrankt. Daraus ergibt sich die korrigierte Prozentzahl von 15,6%, die ziemlich genau dem Wert von KALLMANN (16,4%) entspricht. Als Kontrollgruppe wurden 50 Kinder gewählt, die jeweils vor oder nach einem Probanden in das gleiche Heim aufgenommen worden waren, aber keine schizophrenen Eltern hatten. Von ihnen erkrankte kein einziges an Schizophrenie. Von den Probanden wurde insgesamt etwa die Hälfte psychisch oder sozial auffällig, das ist deutlich mehr als in der Kontrollgruppe. Der unauffällige Rest war andererseits aktiver und schöpferischer in Beruf und Freizeitinteressen als die Kontrollen. Die Probandengruppe zeigte somit eine größere Variabilität in Persönlichkeit und Verhalten. Eine Ergänzung dieser Befunde brachte die Arbeit von ROSENTHAL u. WENDER (1966): Nur 3 von 20 Adoptiveltern später schizophren gewordener Kinder zeigten schizophrene Symptome, dagegen 7 von 14 leiblichen Eltern Schizophrener. Die „schizophrenen Symptome“ sind in dieser Untersuchung wesentlich weiter gefaßt als die Schizophreniediagnose von HESTON. KARLSSON (1966) stellte in Island eine Serie Schizophrener mit jeweils einem psychotischen oder psychoseverdächtigen Elternteil zusammen und unterteilte die Geschwister danach, wo sie aufgewachsen waren. 102 Geschwister wuchsen bei den Eltern auf, 12 davon wurden schizophren. 8 Geschwister wurden von Verwandten aufgezogen, 9 von nichtverwandten Personen; 2 bzw. 3 wurden schizophren. Das Schizophrenierisiko zeigte sich somit bei den nicht in der „schizophrenen Familie“ aufgewachsenen Ge-

schwistern (29%) sicher nicht niedriger als bei den in der Familie lebenden (12%). In 8 Fällen, in denen spätere Schizophrene in Pflegefamilien aufgewachsen waren, erkrankten von den 29 leiblichen Geschwistern 6 an Schizophrenie, von den 28 Pflegegeschwistern keines.

Eine überdurchschnittliche Zunahme der Fruchtbarkeit der Schizophrenen beobachteten ERELMEYER-KIMLING u. Mitarb. (1966) im Staate New York. Sollte sie sich fortsetzen und auch für die europäischen Länder bestätigen, so könnten daraus ernsthafte Probleme erwachsen, ganz gleich, ob man nun Heredität in Betracht zieht oder nicht. Wird doch eine wachsende Zahl von Kindern einen schizophrenen Elternteil haben und mit großer Wahrscheinlichkeit ein „unstable home“ vorfinden. Da die überdurchschnittliche Erhöhung der Fruchtbarkeit sich auch bei den Geschwistern der Schizophrenen zeigt, beruht sie offenbar nicht ausschließlich auf größeren therapeutischen Erfolgen, sondern hat wohl noch andere, soziologische, Gründe.

Tabelle 2
Konkordanz für Schizophrenie bei eineiigen (EZ) und zweieiigen (ZZ) Zwillingspaaren

| Autor | Herkunfts- land | Zwillingspaare | | Konkordanz in Prozent | |
|--------------------------------|--------------------|----------------|-----|--------------------------|--------|
| | | ZZ | EZ | ZZ | EZ |
| LUXENBURGER (1928) | Deutschland | 48 | 17 | 2,1 | 76,5 |
| ROSANOFF (1934) | USA | 101 | 41 | 10,0 | 61,0 |
| ESSEN-MÖLLER (1941) | Schweden | 24 | 7 | 8,3 | 14,3 |
| | | | | (16,7) | (71,4) |
| KALLMANN (1950) | USA | 685 | 268 | 14,5 | 86,2 |
| SLATER (1953) | England | 115 | 41 | 11,3 | 68,3 |
| INOUE (1961) | Japan | 17 | 55 | 11,8 | 60,0 |
| TIENARI (1963) | Finnland | 21 | 16 | 4,8 | 0 |
| KRINGLEN (1964) | Norwegen | 12 | 8 | 16,7 | 25,0 |
| HARVALD u. HAUGE (1965) | Dänemark | 59 | 7 | 5,1 | 28,6 |
| IHDA (1965) | Japan | 17 | 55 | 11,8 | 60,0 |
| GOTTESMAN u. SHIELDS (1966) | England | 33 | 24 | 9,1 | 41,7 |
| KRINGLEN (1966) | Norwegen | 134 | 40 | 6,0 | 30,0 |
| FISCHER (1967) | Dänemark | 34 | 16 | 6,0 | 19,0 |
| | | | | (15,0) | (56,0) |

Halten sich die neueren Ergebnisse der Familienforschung mehr oder weniger im überkommenen Rahmen, so lieferte die Zwillingsforschung höchst überraschende Befunde, siehe Tab.2. Während die früheren Untersuchungen für die eineiigen Zwillinge Konkordanzzahlen von 86% (KALLMANN) bis 68% (SLATER) ergaben, erscheinen in den neueren skandinavischen Untersuchungen weit niedrigere Werte; ja TIENARI

(1963) in Finnland konstatierte bei 16 schizophrenen eineiigen Zwillingssprobanden keinen einzigen schizophrenen Partner — nicht einmal einen psychotischen —, und somit eine Konkordanz von 0. Die durch TIENARIS Befund hervorgerufene wissenschaftliche Aufregung ist inzwischen etwas abgeklungen, da die neuesten Zwillingsergebnisse sich wieder mehr den konventionellen Werten nähern. Dennoch lohnt eine Betrachtung und Diskussion der Diskrepanzen.

Für den Befund von TIENARI kommen verschiedene Erklärungen in Betracht, nämlich Unterschiede 1. in der Methodik, 2. in der Diagnostik und 3. in der Beschaffenheit der untersuchten Populationen. Die früheren Zwillingsserien wurden aus Anstaltsinsassen gewonnen, TIENARI ging von vollständigen Geburtenjahrgängen aus. Man könnte annehmen, eine derart aus der Gesamtbevölkerung gewonnene Zwillingsserie enthalte leichtere Fälle als eine aus Anstaltsinsassen nach besonders schweren und eindeutigen Fällen ausgelesene Serie und weise aus diesem Grund extrem niedrige Konkordanz auf. Offenbar zeigen nämlich schwer erkrankte Zwillingssprobanden höhere Konkordanz als leicht erkrankte (GOTTESMANN u. SHIELDS, 1966; INOUYE, 1961) und in der großen Zwillingsserie von KALLMANN kommen eineiige Zwillingspaare mit einem chronischen, schwer defekten Schizophrenen und einem vollkommen unauffälligen Partner überhaupt nicht vor. Ist ein Partner schwer erkrankt, so zeigt der andere zumindest leichte Auffälligkeiten und ist ein Partner völlig unauffällig, so zeigt der andere ein günstigeres klinisches Bild. In den älteren Serien, die bevorzugt schwere Fälle enthalten, sind also möglicherweise die konkordanten Paare etwas überrepräsentiert. Doch wurden auch die Serien von ESSEN-MÖLLER (1941) und KRINGLEN (1964) über Anstaltspatienten gewonnen und zeigen trotzdem niedrige Konkordanz (14,3% bzw. 25,0%). Andererseits gingen HARVALD u. HAUGE (1965), sowie KRINGLEN (1966) wie TIENARI von vollständigen Geburtenjahrgängen aus und fanden immerhin Konkordanzen von 28% und 30%.

Die Feststellung, TIENARI sei von vollständigen Geburtenjahrgängen ausgegangen, bedarf einer gewissen Einschränkung. Die Finnish Foundation of Alcohol Studies ermittelte für die Jahrgänge 1920—1929 in Finnland 2288 männliche Zwillinge geburten; in die Untersuchung wurden nur jene Paare einbezogen, in denen beide Partner lebten, und zwar in Finnland, und für ein Interview verfügbar waren. Gerade unter den wegen Tod eines oder beider Partner ausgeschiedenen 1084 Paaren oder in dem wegen Unauffindbarkeit (140 Paare) oder Auswanderung (61 Paare) nicht weiter verfolgten Personenkreis könnten aber sehr wohl schizophreniekonkordante Paare sein.

Bezüglich der Diagnostik fällt auf, daß TIENARI unter etwa 490 Personen zwar 16 Schizophrene (3,3%) fand, dazu 7 Psychopathen und

25 Neurotiker, aber keine einzige affektive Störung. Das läßt an die Möglichkeit unbemerkt Selektionseinflüsse denken. Vier Probanden zeigen organische Züge und andere Untersucher hätten sie vermutlich ausgeschieden. Zwei Zwillingspartner weisen andererseits Auffälligkeiten auf, die recht deutlich in Richtung einer Schizophrenie gehen. SHIELDS (1965) sieht sie als konkordant an und errechnet eine Konkordanzziffer von 17% (2 von 12 Paaren). Bei 6 Partnern wurde eine Neurose diagnostiziert; eine latente Schizophrenie oder spätere Entwicklung einer Schizophrenie scheint durchaus im Bereich des Möglichen. Übrigens waren 8 schizophrene Zwillingsprobanden sicher und 3 wahrscheinlich in anderen Verwandtschaftsgraden mit Schizophrenie belastet.

Bei diesen diagnostischen Erwägungen muß auf die Problematik der lapidaren Aussage „konkordant-diskordant“ hingewiesen werden. Sie ist viel zu grob und setzt eine willkürliche Dichotomie anstelle der in Wirklichkeit vorliegenden Vielfalt von Abstufungen. Die regelmäßige fotografische Treue der Zwillingspsychosen ist ein Märchen und der Untersucher befindet sich häufig in Verlegenheit, ob er die recht atypische Psychose des Partners noch als Schizophrenie etikettieren soll oder darf. Unter anderem wies ELSÄSSER (1952) darauf hin, wie bedenklich es ist, Krankheitsformen starr abzugrenzen und zu benennen, da dieses Vorgehen zu einer zu niedrigen Konkordanzziffer der EZ führen kann. Beim Sammeln von Zwillingsprobanden werden nämlich manche Fälle trotz verschiedener Atypien noch als Schizophrene oder Manisch-Depressive diagnostiziert und folglich in die Serie mit aufgenommen, während dies bei den ebenfalls psychotischen Zwillingspartnern nicht mehr möglich ist, da die Atypien zu stark vorherrschen. Diese Paare müssen dann als diskordant geführt werden, wären aber konkordant, würde man die Atypien in den Vordergrund stellen. Die „diskordanten“ Partner schizophrener eineiiger Zwillinge sind also durchaus nicht immer „normal“. Von SLATERS 13 diskordanten eineiigen Zwillingspartnern zeigten 5 psychische Auffälligkeiten, die aber nach Ansicht SLATERS zur Diagnose einer Schizophrenie nicht ausreichten. Es waren dies: 1. Reaktive Depression, Suicid, 2. psychopathische Persönlichkeit, kongenitale Syphilis, 3. psychopathische Persönlichkeit, Schwachsinn? 4. Psychopathie, Schizophrenie? 5. Chronische Angstzustände. Vier weitere Partner starben vor Vollendung des Manifestationsalters, so daß eigentlich nur 4 von den 13 einwandfrei als psychisch unauffällig gelten können. ESSEN-MÖLLER bezeichnete ursprünglich keinen einzigen Partner seiner 7 schizophrenen eineiigen Zwillinge als schizophren, lediglich einen als schizophrenergiebärtig und 4 als psychotisch. Doch zeigten alle Paare gleiche Einzelsymptome, die demnach einen konstanteren Ausdruck der Anlage darzustellen scheinen als das Gesamtbild der Psychose. Inzwischen ist übrigens eine Zwillingspartnerin eindeutig schizophren

geworden; auch zeigen die von ESSEN-MÜLLER als „psychotisch“ eingestuften Partner so schizophrenieähnliche Bilder, daß KALLMANN z. B. sie alle als Schizophrene ansieht.

Um diesen Verhältnissen Rechnung zu tragen, hat man sich bemüht, die Konkordanz nach Qualität und Quantität feiner aufzugliedern (MITSUDA, 1957; KURIBARA, 1959; IHDA, 1965). GOTTESMAN u. SHIELDS (1966) stellten 4 Gruppen auf, wobei der Zwillingspartner 1. ebenfalls schizophren, 2. andersartig psychotisch, 3. psychisch abnorm, aber nicht psychotisch und 4. unauffällig war. Die Konkordanz für die EZ beträgt 42% in Gruppe 1; 54% in Gruppe 1+2; 79% in Gruppe 1+2+3; für die ZZ lauten die entsprechenden Werte: 9%, 18%, 45%.

Die 3. Erklärungsmöglichkeit des Befundes von TIENARI ist: Heterogenität der Population. Man könnte annehmen, Genbestand oder Umweltbedingungen hätten sich im Laufe der Zeit gewandelt. Dem stehen jedoch die neuesten Arbeiten von INOUYE (1961) und GOTTESMAN u. SHIELDS (1966) entgegen, die mit 60% und 41,7% den alten Werten ähnliche EZ-Konkordanz zeigen. Dagegen fällt auf, daß die skandinavischen Untersuchungen insgesamt niedrigere Zwillingskonkordanzen für Schizophrenie fanden als die zentraleuropäischen und nordamerikanischen, dafür mehrere anderweitig auffällige, besonders schizoide Partner. An der Sammelmethode liegt es vermutlich nicht, denn die Serien sind auf verschiedene Weise gesammelt worden. Doch könnte die genetische Grundlage der Schizophrenie in den skandinavischen Populationen eine andere sein als in den zentraleuropäischen; um so mehr, als man ja für die Schizophrenie überhaupt mit Heterogenie rechnet. Schließlich könnten besondere Umweltbedingungen das Auftreten einer manifesten Psychose verhindern.

Welche Rolle die Erbfaktoren in der Ätiologie der Schizophrenie auch spielen, und welchen Erbmodus man annehmen mag, Umweltfaktoren sind offensichtlich von Bedeutung. Bereits RÜDIN (1916) war es wahrscheinlich erschienen, daß „auch Faktoren mitwirken, welche mit Vererbung an und für sich nichts, wohl aber mit Milieu zu tun haben“. Dementsprechend läßt sich in der Zwillingsforschung ganz allgemein eine Verschiebung der Akzente feststellen. Diente sie früher vorwiegend dazu, die hereditäre Natur eines Leidens wahrscheinlich zu machen, so sieht man heute in ihr ein Mittel, gerade auch die Wirkung von Umweltfaktoren aufzuzeigen und in das komplizierte Wechselspiel von Erbe und Umwelt einzudringen. Ein gewisser Prozentsatz der EZ bleibt eben doch diskordant, bei der Schizophrenie mindestens 14%. Man fahndet daher besonders nach diskordanten, ferner nach getrennt aufgewachsenen eineiigen Zwillingspaaren. Diese, aber auch konkordante Paare, werden psychoanalytisch, familienanalytisch und da-seinsanalytisch, somatisch und psychisch nach allen Richtungen hin

untersucht. Auf diese Weise versucht man den endogenen und exogenen Einflüssen auf Verhütung, Auslösung, Ausprägung und Pathoplastik der psychischen Störungen näherzukommen (ELSÄSSER, 1959; SLATER; KALLMANN; POLLIN u. Mitarb., 1965).

Aufgrund eines diskordanten EZ-Paars, das aber schizophrene Geschwister besaß, hatte bereits SCHULZ vermutet, daß neben erblicher Veranlagung noch zusätzliche Faktoren für das Zustandekommen einer manifesten Psychose notwendig seien. Leider haben sich die Hoffnungen, die man auf die Untersuchung schizophrenediskordanter EZ-Paare setzte, bis jetzt nicht erfüllt. Die erkrankten Partner hatten im Einzelfall niedrigeres Geburtsgewicht, schwächlichere Konstitution, schwere Krankheiten, ungünstige Lebensbedingungen und familiäre Verhältnisse; oder der Ausbruch der Krankheit zeigte Beziehungen zu Pubertät, Schwangerschaft oder seelischen Konflikten. Keiner dieser Faktoren kam jedoch so konstant vor, daß man ihm mit Sicherheit eine auslösende oder gar ursächliche Wirkung zuschreiben könnte.

Seit frühester Jugend getrennt aufgewachsene eineiige Zwillingspaare sind in der Literatur bis jetzt etwas über 100 beschrieben. Sie sind meist normal oder neurotisch. Vier Paare sind schizophreniekonkordant, wenn auch im klinischen Bild sehr verschieden (KALLMANN, 1938; CRAIKE u. SLATER, 1945; KALLMANN u. ROTH, 1956; SHIELDS, 1958 und 1962), drei Paare sind diskordant (TIENARI, 1963; KRINGLEN, 1964), wobei man allerdings nach Studium der ausführlichen Kasuistik geneigt ist, mit SHIELDS (1965) eines der beiden Paare von TIENARI doch für konkordant zu halten. MITSUDA (1965) berichtet 5 konkordante und 3 diskordante getrennt aufgewachsene EZ-Paare. Nach KALLMANN (1946) beträgt die Konkordanz bei zusammenlebenden EZ-Paaren 91%, bei getrennt lebenden nur 78%; jedoch umfaßt hier die Trennungsperiode nur durchschnittlich 11 Jahre (mindestens 5 Jahre) unmittelbar vor Ausbruch der Psychose. In Japan war es früher üblich, bei Zwillingengeburten ein Kind zur Adoption wegzugeben. Der in der Familie gebliebene Paarling erkrankte häufiger an Schizophrenie als der adoptierte (IHDA, 1965). Leider finden sich in dieser deutschsprachigen Übersichtsarbeit keine genaueren Angaben.) Alles in allem geht aus den Befunden an getrennt aufgewachsenen EZ-Paaren hervor, daß die Umweltwirkung nicht allein maßgeblich für eine schizophrene Psychose sein kann.

Von konkordanten Mehrlingen sei der wohl einzigartige Fall konkordanter eineiiger Vierlinge hervorgehoben. Alle 4 Schwestern erkrankten an „Schizophrenie katatoner Färbung“, boten aber deutliche Unterschiede des klinischen Bildes. ROSENTHAL (1963) hat mit 24 Mitarbeitern die Vierlinge nach den verschiedensten Gesichtspunkten und besonders im Hinblick auf die Wirkung von Anlage und Umwelt untersucht und die Ergebnisse in einem bemerkenswerten Buch niedergelegt.

In einer psychodynamischen und funktionsanalytischen Studie an drei schizophrenen EZ-Paaren und einer schizophrenen Drillingsgruppe suchten GASTAGER u. HOFMANN (1962) die hereditären, basisbildenden Faktoren der Psychose zu unterscheiden von den aus der Psychodynamik kommenden Faktoren des inneren und äußeren Milieus und in die Wechselwirkung einzudringen. Die basisbildende Erlebnisvollzugsstörung war interessanterweise bei beiden Partnern die gleiche, trotz verschiedener Stellung zu den Eltern, und beide erkrankten an Schizophrenie. Dagegen unterschieden sich Symptomatik, Schwere und Remissionsgrad deutlich; der bevorzugte Zwilling entwickelte die schwerere Erkrankung.

Besonders geeignet, etwas über die verwickelten Beziehungen zwischen Anlage und Umwelt, zwischen Erbfaktoren und Familienmilieu zu erfahren, sind prospektiv angelegte Projekte, wie z. B. die von BIERMANN (1962) oder MEDNICK u. SCHULSINGER (1965). Diese Autoren analysierten 180 bzw. 207 Kinder schizophrener Mütter gründlich hinsichtlich psychischer Beschaffenheit, Familienmilieu usw. Kinderschizophrenien fanden sich nicht. In der Biermannschen Gruppe lagen zahlreiche Verhaltensstörungen vor, die sich aber von denen verhaltensgestörter Kontrollkinder mit nichtschizophrenen Eltern nicht wesentlich unterschieden. Bei MEDNICK u. SCHULSINGER verteilten sich die Kinder, die nicht bei ihrer kranken Mutter lebten, prozentual ebenso auf die diagnostischen Gruppen „gut“ und „schlecht“, wie die Kinder, die mit der kranken Mutter zusammenlebten. Doch waren letztere zurückgezogener und scheuer. Die Katamnesen sollen u. a. erweisen, ob und inwieweit Verhaltensstörungen, insbesondere die sogenannten „Früh-symptome“ tatsächlich Vorläufer einer Schizophrenie darstellen, und inwieweit die familiäre Belastung dabei eine Rolle spielt. Nach MORRIES u. Mitarb. (1954) nämlich waren von 54 Kindern, die „präschizophrene Persönlichkeitszüge“ aufwiesen (schüchtern, angstvoll, zurückgezogen, introvertiert), die aber nicht aufgrund von Verwandtschaft zu einem Schizophrenen ausgelesen worden waren, nur zwei psychotisch geworden, also viel weniger, als man erwartet hatte.

Zur psychischen und physischen Umwelt eines Individuums gehört nicht nur die Familie, sondern auch die Gesellschaft, in der es lebt, und so hat sich die Untersuchung der psychodynamischen Vorgänge und Beziehungen allmählich von der Familie auf komplexere soziologische Gemeinschaften ausgedehnt, insbesondere auf Sozialschicht und Beruf. Die soziologische und epidemiologische Betrachtungsweise hat bereits wichtige Befunde geliefert (u. a. in England HARE, 1956; ROTH, 1957; KAY u. ROTH, 1961; in Nordamerika HOLLINGSHEAD u. REDLICH, 1953, 1958; in Norwegen ØDEGAARD, 1956; SUNDBY, 1956; in Deutschland KULENKAMPFF, 1962). Ganz allgemein wurde gefunden, daß Schizophrenie in sozial und beruflich niedrigen Schichten, bei menschlicher

und sozialer Isolierung und in Elendsvierteln vermehrt vorkam. Es scheint jedoch zweckmäßig, die Frage nach Ursache und Wirkung in der Beziehung zwischen sozialer Umwelt und Schizophrenie vorläufig zumindest offenzulassen und jedenfalls nicht eindeutig im Sinne der sozialen Umwelt als Ursache zu beantworten. Die objektiv verfügbaren Daten lassen neben der Deutung, die Schizophrenie sei infolge schlechter sozialer Bedingungen und Isolierung aus menschlichem Kontakt aufgetreten, meist ebenso gut die Interpretation zu, die Kranken seien aufgrund ihrer Krankheit oder ihrer prämorbidien Persönlichkeit in die mißlichen Umstände geraten.

So unwahrscheinlich eine reine Psychogenese oder eine rein exogene Ätiologie der Schizophrenie ist, so wahrscheinlich spielen psychodynamische Mechanismen bei der Übersetzung vom Genotyp in den Phänotyp irgendwie eine Rolle. Das gestörte Familienmilieu Schizophrener, ihre gestörten zwischenmenschlichen Beziehungen zur Umwelt, die große Zahl psychisch Abnormaler unter den Eltern könnten sowohl Folge der schizophrenen Anlage als auch Ursache der manifesten Psychose sein. Die Erbfaktoren wären nicht so sehr für die Entwicklung der eigentlichen Psychose als für die Konstellation im präpsychotischen Stadium maßgebend. SHIELDS (1967) hat unlängst das Anlage-Umweltproblem anhand aller verfügbaren genetischen Befunde einer umfassenden Betrachtung unterzogen.

Wie stellt man sich nun Erbgang und erbliches Substrat der Schizophrenien vor? Eine sichere Aussage ist derzeit nicht möglich, weil wir über den Genotyp nichts wissen. Wir haben es hier, wie bei den endogenen Psychosen überhaupt, ausschließlich mit Phänotypen zu tun und noch dazu nicht mit unveränderlichen Merkmalen, sondern mit Verhaltensweisen, die im Laufe der Zeit variieren. Vorläufig läßt sich lediglich die eine oder andere Erbhypothese durch besondere Überlegungen und mathematisch-statistische Analysen wahrscheinlicher machen.

Chromosomenaberrationen liegen im allgemeinen nicht vor. Doch scheinen Personen mit überzähligen X-Chromosomen, vor allem Klinefelter-Patienten, zu psychogenen paranoiden Psychosen und zu reaktiven Depressionen zu neigen (HAMBERT, 1966; STRÖMGREN, 1967).

Die empirischen Ziffern stimmen weder mit dominantem noch mit recessivem Erbgang überein und man kommt in beiden Fällen nicht ohne Hilfshypothesen wie Manifestationsschwankungen, unterschiedliche Expressivität, Nebengene, Gesamtkonstitution und Umwelteinflüsse aus. Durch Ein- oder Ausschluß von Randgruppen, atypischen Psychosen, schizoiden Psychopathen usw. lassen sich zwar annähernd Mendelziffern erhalten, doch stützen sich solche Manipulationen immer nur auf Phänotypen und bleiben somit spekulativ. Die moderne psychiatrische Genetik hängt auch gar nicht daran, Mendelziffern auszu-

zählen. Erscheinen doch die meisten krankhaften Zustände beim Menschen weder rein dominant noch rein recessiv, sondern nur relativ so in Abhängigkeit davon, ob und inwieweit das Merkmal beim Heterozygoten feststellbar ist.

In Betracht kommt sowohl Monogenie — Vererbung durch ein einziges Genpaar — als auch Polygenie — Vererbung durch mehrere Genpaare. Sind mehrere Gene beteiligt, so scheint der Versuch sinnvoll, einzelne Primärsymptome herauszuschälen und ihren Erbverhältnissen nachzugehen, z. B. Störungen der Perzeption (ERLENMEYER-KIMLING, 1967) oder der kognitiven Funktionen (McCONAGHY, 1959), Bereitschaft zu Angstreaktionen (MEDNICK u. SCHULSINGER, 1965) usw. Vorläufig allerdings ergibt sich bei Verwendung von Symptomen kein klareres Bild als unter Beibehaltung der konventionellen Diagnosen (ESSEN-MÖLLER, ØDEGAARD). Besonders ist an Heterogenie zu denken, um so mehr, als sich mit zunehmendem Wissen in der Genetik auch besser bekannte und fester umrissene Krankheitsbilder (wie z. B. die Muskeldystrophien) als genetisch uneinheitlich erwiesen haben. Dabei bezieht sich die Heterogenie auf die (allerdings hypothetische) Krankheitseinheit Schizophrenie und nicht auf die klinischen Unterformen, die genetisch nicht zu trennen sind; sie kommen in den Familien gemeinsam vor, wenn auch eine Neigung zu familiärer Ähnlichkeit der Krankheitsbilder besteht.

2. Manisch-depressive Psychosen

Hier hat die genetische Forschung neuerdings frische Impulse erhalten und einige beachtenswerte Arbeiten hervorgebracht. Die Ergebnisse allerdings sind vorläufig uneinheitlich, was zum Teil durch die nicht allzu großen Zahlen bedingt ist, zum Teil aber an unterschiedlicher Terminologie liegen kann. Jedenfalls ist weitere Forschung an ausreichend großen Serien und auch für deutsche Verhältnisse dringend notwendig.

Zunehmend vermutet man Uneinheitlichkeit der bis jetzt unter die manisch-depressive Psychose subsumierten Krankheitsbilder. Das drückt sich z. B. in immer häufigerer Verwendung des unverbindlicheren Terminus „affektive Psychosen“ aus. Manches spricht dafür, daß reine Depressionen wesensmäßig etwas anderes sind als bipolare Psychosen; LEONHARD verficht dies seit langem. Unabhängig voneinander gelangten 1966 ANGST u. PERRIS zu der Überzeugung, daß die reinen Depressionen von den manisch-depressiven Formen abzutrennen seien. Die cyclischen Psychosen waren deutlich höher belastet als die phasischen. Die hereditäre Belastung war vorwiegend gleichsinnig; dies gilt besonders für die monopolaren Psychosen, bei denen sowohl ANGST, als auch PERRIS unter Eltern und Geschwistern eine weit höhere Belastung mit wiederum monopolaren Psychosen fanden (9,1 bzw. 7,4%) als mit bipolaren Psychosen

(0,29 bzw. 0,35%). Bei den bipolaren Psychosen konstatierte nur PERRIS eine hohe gleichsinnige Belastung (10,8% für bipolare und 0,54% für monopolare Psychosen), nicht aber ANGST (3,7% bipolare und 11,2% monopolare Psychosen). Nur unter den Verwandten der phasisch Erkrankten war das Erkrankungsrisiko für das weibliche Geschlecht deutlich höher als für das männliche. Schließlich unterscheiden sich die beiden Gruppen offenbar in der prämorbidien Persönlichkeit.

STENSTEDT (1952) dagegen fand keinen Unterschied in Art und Höhe der Belastung bei nur depressiven und manisch-depressiven (einschließlich nur manischen) Probanden, und auch keinen bei wiederholten und isolierten Phasen.

Auch die Untersuchungen zur Frage einer Abtrennung von Späterkrankungen bzw. der Involutionsmelancholien lieferten widersprüchliche Ergebnisse. HOPKINSON (1964) fand 61 „Affektpschotiker“, die erst im Alter von über 50 Jahren erkrankten, geringer belastet als 39, die bereits früher erkrankt waren. Die Untersuchungszahlen sind, wie man sieht, klein. Für beide Gruppen zusammen betrug das familiäre Erkrankungsrisiko genau soviel wie das allgemein für „die“ manisch-depressive Psychose als gültig angesehene (etwa 15%). Auch SCHULZ (1951) fand bei Späterkrankten geringere Belastungsziffern als bei Früherkrankten; nicht dagegen STENSTEDT (1952). WOODRUFF, PITTS u. WINOKUR (1964) gingen das Problem sozusagen umgekehrt an. Sie untersuchten je eine Gruppe endogen Depressiver mit und ohne familiäre Belastung und fanden klinisches Bild, Phasenhäufigkeit und Erkrankungsalter nicht verschieden. Aus dieser Arbeit folgert somit ebenfalls keine niedrigere Belastung Späterkrankter.

Den Schlüssel zu den widersprüchlichen Befunden liefert vielleicht ANGST. Nach ihm haben die Involutionsmelancholien zwar niedrigere familiäre Belastungsziffern als die cyclischen Psychosen, aber ähnliche Belastungsziffern wie die monopolaren Depressionen in jüngeren Jahren und gehören zu diesen. STENSTEDT (1961) gelangte zu dem Schluß, daß die Involutionsmelancholien, wie sie traditionell verstanden werden, teils den manisch-depressiven Psychosen zugehören, teils vorwiegend exogen bedingte Depressionen sind. In der Tat stellen die Involutionsmelancholien wohl nichts Einheitliches dar. Die erbbiologischen Befunde lassen einerseits auf Verwandtschaft zu den anderen affektiven Psychosen, insbesondere zu den manisch-depressiven Psychosen schließen; der besondere Charakter könnte aus dem späten Erkrankungsalter, exogenen Einflüssen und modifizierenden Erbfaktoren resultieren. Andererseits lassen sie eine gewisse Spezifität, verhältnismäßig starke exogene Einflüsse und in manchen Serien eine geringe Erhöhung der Schizophreniebelastung erkennen. Gelegentlich mag eine organische Basis zugrunde liegen.

Die Versuche, Depressionsgruppen nach ihrer Reaktion auf bestimmte Psychopharmaka genetisch abzugrenzen, waren nicht ergiebig. Zwar sprachen bei PARE, REES u. SAINSBURY (1962) in 12 Familien jeweils zwei kranke Familienmitglieder auf das gleiche Pharmakon an. Doch scheint der Nutzen von Untersuchungen familiär gleichartiger Reaktion auf ein Medikament theoretisch gering, wenn man bedenkt, daß gelegentlich ein und derselbe Patient in späteren Phasen nicht mehr auf ein zunächst wirksames Antidepressivum reagiert, aber dafür auf ein anderes. Auch beweist unterschiedliches Ansprechen auf eine Droge noch längst nicht das Vorliegen mehrerer verschiedener Krankheitseinheiten; es kann genauso gut durch (familiär vorkommende) Abbau- und Entgiftungsmechanismen bedingt sein, die von der Krankheit an sich völlig unabhängig sind. ANGST fand keinen Unterschied in der familiären Belastung von Patienten, die auf Imipramin ansprachen und solchen, die dagegen resistent waren.

Das Wesen exogener und endogener Depressionsformen und ihre Stellung zueinander fanden erneutes Interesse. Von klinischer Seite hat dies zur Abgrenzung von Zuständen wie der Umzugs-, der Entwurzelungs- und Entlastungsdepression geführt. Wenn die Benennung auch das situative Moment in den Vordergrund rückt, so hat sich doch die Erkenntnis einer engen Verflechtung exogener und endogener Faktoren mehr und mehr durchgesetzt. WETTBRECHTS Namenswahl „endoreaktive Dysthymie“ bringt dies deutlich zum Ausdruck. Allerdings sind die Ansichten noch recht geteilt. RUFFIN (1957) rechnete diese Depressionen eher zu den reaktiven Depressionen im weitesten Sinn. WETTBRECHT tat das gerade nicht, sondern sah sie als endogen, wenn auch nicht manisch-depressiv an. Auch SCHNEIDER (1955) hielt sie für endogen, aber besonders eng mit dem Reaktiven verwoben. Sehr wahrscheinlich sind diese Depressionszustände uneinheitlich und umfassen manisch-depressive Psychosen ebenso wie reaktive; auf diese beiden Gruppen wurden sie früher auch klinisch wie genetisch aufgeteilt. Vermutlich kommt noch als eigene Krankheitseinheit (oder als mehrere solche) eine spezifisch-endogene, aber nicht-manisch-depressive Depression hinzu. Systematische Untersuchungen fehlen.

Aufmerksamkeit fand weiterhin die Aufteilung in eine manisch-depressive Kerngruppe (reine Depressionen eingeschlossen) und eine atypische Randgruppe. Freilich ist die Grenze schwer zu ziehen, weil zirkuläre wie rein depressive Psychosen eben häufig kein ganz „reines“ Bild aufweisen. STENSTEDTS „reine Gruppe“ und „unreine Gruppe“ zeigten etliche Unterschiede in den Belastungsziffern für die Verwandten. Das muß nun nicht unbedingt heißen, daß es eine Krankheitseinheit atypische Depressionen gibt, sondern es könnten einfach in der „unreinen Gruppe“ Probanden vorkommen, die eben keine manisch-de-

pressiven sind. ASANO (1960) fand typische Manisch-Depressive höher mit manisch-depressiven Psychosen belastet als atypische. LEONHARD dagegen konstatierte bekanntlich bei den typischen Formen sowohl der affektiven Psychosen als auch der Schizophrenien niedrigere Belastung als bei den atypischen Formen. Er gab die Belastung allerdings nur sehr summarisch an und bediente sich des Diem-Kollerschen Verfahrens, das viel zu wünschen übrigläßt.

3. Atypische Psychosen

Die psychiatrische Genetik hat sich im allgemeinen auf typische Fälle konzentriert und versucht Kerngruppen herauszuschälen. Dieses Vorgehen ist zweifellos richtig und unerlässlich, und war es besonders für den Beginn. Atypische Psychosen sind jedoch so häufig, daß es zu falschen Schlüssen führen kann, wenn man sie bei Untersuchungen grundsätzlich ausklammert. Leider sind sie ein recht ungenauer Begriff. Wo hören die „atypisch gefärbten, klassischen“ Psychosen auf und wo fangen die „eigentlichen“ atypischen Psychosen an und darf man sie überhaupt grundsätzlich trennen? Infolge der ungenauen klinischen Definition und ungeklärten systematischen Stellung der atypischen Psychosen hat sich die Erbforschung nur zögernd mit ihnen befaßt, obwohl sie besonders bei den Zwillingsuntersuchungen und bei der Erfassung psychotischer Elternpaare immer wieder darauf stieß. Personen, die heiraten und Elterneigenschaft erlangen, sind mit größerer Wahrscheinlichkeit leichter und atypisch erkrankt als schwer und typisch. Das Konkordanz-Diskordanzproblem bei psychotisch, aber atypisch erkrankten Zwillingspartnern wurde bereits gestreift.

Die europäischen Untersuchungen sahen das Problem der atypischen Psychosen meist in enger Verbindung mit dem Schizophrenieproblem. Sie gelangten zu recht widersprüchlichen Resultaten. So lag z. B. bei BLEULERS (1951) „wellenförmig zur Heilung“ verlaufenden Schizophrenien und bei LANGFELDTS (1956) schizophreneformen Psychosen eine ebenso hohe Schizophreniebelastung vor wie bei den typischen Verläufen; bei den atypischen Schizophrenien von HALLGREN u. SJÖGREN (1959) und den schizophreneähnlichen benignen Psychosen von WELNER u. STRÖMGREN (1958) aber war sie wesentlich niedriger. Die Erklärung der Widersprüche liegt wohl darin, daß die anscheinend so ähnlichen Serien dennoch verschieden zusammengesetzt sind.

Anderen Gedankengängen folgten die japanischen Autoren (MITSUDA, 1962; KUROSAWA, 1962, u. a.), die sich neuerdings in Anlehnung an Leonhardsche Theorien sehr intensiv mit den atypischen Psychosen befassen. Sie neigen dazu, in ihnen eigene Krankheitseinheiten mit starker intrafamiliärer Homotypie zu erblicken. Wenn andersartige Störungen in den Familien vorkommen, so meist Cyclothymien, gelegentlich Epi-

lepsien und nur im Ausnahmefall Schizophrenien. Umwelteinflüsse spielen eine Rolle. Von Bedeutung könnte auch eine funktionelle Minderwertigkeit des Zwischenhirn-Hypophysen-Systems sein. Der Erbgang ist meist dominant, teils aber auch recessiv.

Besonders geeignet, unsere Kenntnis über die atypischen Psychosen und über die Beziehungen der verschiedenen Geistesstörungen zueinander zu vermehren, sind Untersuchungen, die nicht Serien bestimmter Krankheitsbilder zusammenstellen, sondern sämtliche in einer bestimmten Zeit und einem bestimmten Gebiet vorkommende Psychosen erfassen und sie dann erst gruppieren. Nach dieser Methode haben ESSEN-MÖLLER (1941) und SLATER (1953) ihre Zwillingsserien gesammelt und bearbeitet. Die hinsichtlich atypischer Psychosen verfügbaren Ergebnisse sind freilich vorläufig weniger zahlreich als die aufgeworfenen Probleme. Ganz allgemein gilt für die atypischen Psychosen das gleiche wie für Schizophrenien und manisch-depressive Psychosen, und zwar in verstärktem Maße: Sie sind sicherlich heterogen.

Nicht zuletzt die Schwierigkeit der systematischen Einordnung der atypischen Psychosen und „Mischpsychosen“ hat zu Zweifeln an der Richtigkeit der Kraepelinschen Zweiteilung geführt. Hinzu kommt, daß schizophrene und depressive Einzelsymptome sich nicht nur kombinieren, sondern daß sie sich auch bei symptomatischen und organischen Psychosen, bei psychopathischen und neurotischen Zuständen finden. Einige amerikanische Autoren haben daher die Einteilung in Krankheitseinheiten gänzlich verlassen zugunsten einmaliger und individueller Persönlichkeitsreaktionen. So erhielt VON BAEYER (1953) in einem amerikanischen Privatsanatorium auf seine Frage nach den häufigsten Diagnosen die lakonische Antwort: „No diagnosis at all.“ Ähnlich befürwortete RENNERT (1965) im Sinne einer Einheitspsychose die Auflösung aller Psychosen in Syndrome und polyfaktorielle Kombinationen; sie würden eine kontinuierliche Variationsreihe mit dem rein melanholischen und dem rein hebephrenen Bild an den beiden Polen bilden. Genetisch würde demnach jeder geistigen Erkrankung eine einmalige disharmonische Kombination von Anlage- und (oder) Umweltfaktoren entsprechen. In diesen Rahmen fügen sich mühelos sämtliche Psychosen ein, von den klassischen endogenen über die atypischen bis zu den reaktiven, symptomatischen und organischen Psychosen. Jedoch erscheint diese Konzeption zu allgemein und unverbindlich. Zudem steht sie in Widerspruch mit den Erfahrungen bei somatischen Erbkrankheiten, die im allgemeinen eben nicht auf Disharmonien, sondern auf spezifischen Anlagedefekten beruhen.

Stellt man psychiatrische Patienten mit jeweils einem ebenfalls hospitalisierten Verwandten 1. Grades paarweise zusammen, so zeigen die Paare zwar nicht immer, aber in überwiegender Mehrheit die gleiche

Diagnose (MITSUDA, 1957; ØDEGAARD, 1963; TSUANG, 1967). Die alte Kraepelinsche Konzeption ist auch heute noch ein brauchbares klinisches Einteilungsschema und die genetischen Befunde ergeben vorläufig keine zwingende Notwendigkeit, sie grundsätzlich zu verlassen (ØDEGAARD, 1963). Sie sprechen dafür, daß es Schizophrenie und manisch-depressive Psychose als Krankheiten wirklich gibt. Daneben aber scheinen gelegentlich schizophreneähnliche und depressive Zustände und Reaktionen vorzukommen, die in keinem engeren Zusammenhang mit den eigentlichen „echten“ Psychosen stehen. Sie könnten die schizophrenen oder depressiven Färbungen der verschiedensten psychotischen Zustände erklären. Nach E. BLEULER besitzen alle Menschen schizoide und cycloide Reaktionsformen in beliebigen Mischungsverhältnissen, und schon KRAEPELIN hat in seinen späteren Jahren schizophreneähnliche Mechanismen außerhalb der Dementia praecox gelten lassen und „emotionelle Äußerungsformen“ angenommen, die nichts mit den Schwankungen der manisch-depressiven Psychose zu tun haben. Bei diesen Mechanismen handelt es sich vermutlich um Persönlichkeitsreaktionen, also um polygen bedingte Eigenschaften oder Reaktionsformen. Im Extremfall könnten diese den eigentlichen Psychosen gleichen. Die Situation wäre dann ähnlich wie etwa beim Minderwuchs: Ein Teil der Fälle stellt das negative Extrem der natürlichen Variationsreihe der betreffenden Eigenschaft dar, der andere beruht auf einem spezifischen Defekt.

Zusammenfassung

Die neuesten Familienuntersuchungen stützen die Theorie einer genetischen Ätiologie der Schizophrenie. Die Gründe werden diskutiert, warum die Konkordanzwerte in den neueren Zwillingsserien niedriger sind als in den älteren. Sicher spielt auch die Umwelt in der Ätiologie der manifesten Psychose eine Rolle. Dementsprechend sieht man in der Zwillingsforschung heute ein Mittel, auch Umweltfaktoren aufzuzeigen und in das komplizierte Wechselspiel von Anlage und Umwelt einzudringen. Doch läßt sich für keinen der angeschuldigten Umweltfaktoren die Kausalität beweisen. Bei den affektiven Psychosen spricht manches dafür, daß die reinen Depressionen als eigene Krankheitsgruppe von den cyclischen (bipolaren) Psychosen abzutrennen sind. Die genetischen Befunde bei affektiven Späterkrankungen sind widersprüchlich. Die atypischen Psychosen dürfen aus genetischen Untersuchungen nicht ausgeklammert werden. In Europa sieht man sie meist in enger Verbindung mit dem Schizophrenieproblem. Die Japaner erblicken in ihnen eher eigene Krankheitseinheiten.

Summary

The most recent research gives support to the genetic theory of schizophrenia. It is discussed why the earlier twin series show higher

figures of concordance than the recent ones. Environment is likely to play an important role in the manifestation of psychosis. Therefore modern twin research endeavours to identify such environmental factors, but no unequivocal results have been obtained. Evidence is increasing that depression only is an entity of its own and is to be separated from the manic-depressive (bipolar) psychosis. The genetic findings in late affective disorders are still contradictory. The atypical psychoses are important when discussing possible relations between different types of endogenous psychoses. In Europe the problem of atypical psychosis is mostly seen in connection with schizophrenia; in Japan the atypical psychoses are looked upon as entity of its own or as several such.

Literatur

ALANEN, Y. O.: Some thoughts of schizophrenia and ego development in the light of family investigations. *Arch. gen. Psychiat.* **3**, 650 (1960).

ANGST, J.: Zur Ätiologie und Nosologie endogener depressiver Psychosen. *Monogr. Gesamtgeb. Neurol. Psychiat.* **112**. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1966.

—, u. C. PERRIS: Zur Nosologie endogener Depressionen. *Vergleich der Ergebnisse zweier Untersuchungen*. Im Druck.

ASANO, N.: Genetico-clinical study of manic-depressive psychosis. *Jap. J. hum. Genet.* **5**, 224 (1960).

BAEYER, W. v.: Zur Psychopathologie der endogenen Psychosen. *Nervenarzt* **24**, 316 (1953).

BIERMANN, G.: Die seelische Entwicklung des Kindes im Familienmilieu Schizophrener. *Habil.-Schrift*, München 1962 und Schweiz. *Arch. Neurol. Psychiat.* **97**, 87 (1966).

BLEULER, M.: Krankheitsverlauf, Persönlichkeit und Verwandtschaft Schizophrener und ihre gegenseitigen Beziehungen. *Sammlung psychiatrischer und neurologischer Einzeldarstellungen*, Bd. XVI. Leipzig: Thieme 1941.

— Untersuchungen aus dem Grenzgebiet zwischen Psychopathologie und Endokrinologie. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **180**, 271 (1948).

BÖÖK, J. A.: A genetic and neuropsychiatric investigation of a North-Swedish population with special regard to schizophrenia and mental deficiency. *Acta genet. (Basel)* **4**, 1 (1953).

— Schizophrenia as a gene mutation. *Acta genet. (Basel)* **4**, 133 (1953).

CRAIKE, W. H., and E. SLATER: Folie à deux in uniovular twins reared apart. *Brain* **68**, 213 (1945).

ELSÄSSER, G.: Über „atypische“ endogene Psychosen. *Nervenarzt* **21**, 194 (1950).

— Die Nachkommen geisteskranker Elternpaare. Stuttgart: G. Thieme 1952.

— Psycho- und Endogenese bei schizophrenen Psychosen. *Rep. II. Int. Congr. Psychiat.*, Bd. II. Zürich: Orell Füssli 1959.

ERLENMEYER-KIMLING, L.: Studies on the offspring of two schizophrenic parents. *Proc. F.F.R.P. Conference on the transmission of schizophrenia*. Puerto Rico 1967. *J. Psychiatr. Res. Suppl.* (im Druck).

— J. D. RAINER, and F. J. KALLMANN: Current reproductive trends in schizophrenia. *Comprehens. Psychiat.* **4**, 408 (1963). Ferner in: *Psychopathology of schizophrenia*, p. 252. New York: Grune & Stratton 1966.

ESSEN-MÖLLER, E.: Psychiatrische Untersuchungen an einer Serie von Zwillingen. *Acta psychiat. scand. Suppl.* **23**, 1 (1941).

— Individual traits and morbidity in a Swedish rural population. *Acta psychiat. scand. Suppl.* **100**, 1 (1956).

FISCHER, M.: Zit. nach SHIELDS, J. (1967).

GARREONE, G.: Etude statistique et génétique de la schizophrénie à Genève de 1901 à 1950. *J. Génét. hum.* **11**, 89 (1962).

GASTAGER, H., u. G. HOFMANN: Psychiatrische Verlaufsuntersuchungen an konkordanten eineiigen, schizophrenen Zwillingspaaren. *Wien. Z. Nervenheilk.* **19**, 466 (1962).

GOTTESMAN, I. I., and J. SHIELDS: Schizophrenia in twins: 16 years' consecutive admissions to a psychiatric clinic. *Brit. J. Psychiat.* **112**, 809 (1966).

HALLGREN, B., and T. SJÖGREN: A clinical and genetico-statistical study of schizophrenia and low-grade mental deficiency in a large Swedish rural population. *Acta psychiat. scand. Suppl.* **140**, 1 (1959).

HAMBERT, G.: Males with positive sex chromatin. Dissertation. Göteborg: Elanders Bocktryckeri Aktiebolag 1966.

HARVALD, B., and M. HAUGE: Hereditary factors elucidated by twin studies. In NEEL, J. V., M. W. SHAW, and W. J. SCHULL (Hrsg.): *Genetics and the epidemiology of chronic diseases*. U.S. Department of Health, Education and Welfare, Washington D.C. 1965. — Ergänzt durch persönliche Mitteilung.

HESTON, L. L.: Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers. *Brit. J. Psychiat.* **112**, 819 (1966).

HOLLINGSHEAD, A. B., and F. C. REDLICH: Interrelations between the social environment and psychiatric disorders. New York: Milbank Memorial Fund 1953. — — Social class and mental illness. New York: Wiley 1958.

HOPKINSON, G.: A genetic study of affective illness in patients over 50. *Brit. J. Psychiat.* **110**, 244 (1964).

IHDA, S.: Psychiatrische Zwillingsforschung in Japan. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **207**, 206 (1965).

INOUE, E.: Similarity and dissimilarity of schizophrenia in twins. *Proc. III. World Congr. Psychiat.*, vol. I, p. 524. Montreal: Univ. of Toronto Press 1963.

KALLMANN, F. J.: The genetics of schizophrenia. New York: Augustin 1938.

— The genetic theory of schizophrenia. An analysis of 691 schizophrenic twins index families. *Amer. J. Psychiat.* **103**, 309 (1946).

—, and B. ROTH: Genetic aspects of preadolescent schizophrenia. *Amer. J. Psychiat.* **112**, 599 (1956).

KARLSSON, J. L.: The biologic basis of schizophrenia. Thomas, Springfield 1966.

— Schizophrenia in twins. *Psychiatry* **29**, 172 (1966).

KAY, D.: Observations on the natural history and genetics of old age psychosis. *Proc. roy. Soc. Med.* **52**, 791 (1959).

—, and M. ROTH: Environmental and hereditary factors in the schizophrenias of old age ("late paraphrenia") and their bearing on the general problem of causation in schizophrenia. *J. ment. Sci.* **107**, 649 (1961).

KISKER, K. P.: Schizophrenie und Familie. *Nervenarzt* **33**, 13 (1962).

KRINGLEN, E.: Discordance with respect to schizophrenia in monozygotic male twins. Some genetical aspects. *J. nerv. ment. Dis.* **138**, 26 (1964).

— Schizophrenia in male monozygotic twins. *Acta psychiat. scand. Suppl.* **178**, 1 (1964).

KULENKAMPFF, C.: Gedanken zur Bedeutung soziologischer Faktoren in der Genese endogener Psychosen. *Nervenarzt* **33**, 6 (1962).

KURIBARA, M.: Dissimilarity of schizophrenia in monozygotic twins. Proc. join. Meet. Jap. Soc. Psychiatr. Neurol. and Amer. Psychiat. Assoc. Tokio 1963.

KUROSAWA, R.: Untersuchungen der atypischen endogenen Psychosen (periodische Psychosen). *Folia Psychiat. neurol. jap.* **16**, 187 (1962).

LANGFELDT, G.: The prognosis in schizophrenia. *Acta Psychiat. scand. Suppl.* **110**, 1 (1956).

LEONHARD, K.: Atypische endogene Psychosen im Lichte der Familienforschung. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **149**, 520 (1934).

— Aufteilung der endogenen Psychosen. Berlin: Akademie-Verlag 1959.

LIDZ, T.: Zur Familienumwelt der Schizophrenen. Stuttgart: Klett 1959.

— S. FLECK, and A. R. CORNELISON: Schizophrenia and the family. New York: Intern. University Press 1966.

McCONAGHY, N.: The use of an object sorting test in elucidating the hereditary factor in schizophrenia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **22**, 243 (1959).

MEDNICK, S. A., and F. SCHULSINGER: A pre-schizophrenic sample. *Acta Psychiat. scand. Suppl.* **180**, 135 (1965).

MITSUDA, H.: Klinisch-erbbiologische Untersuchung der endogenen Psychosen. *Acta genet. (Basel)* **7**, 371 (1957).

— The concept of atypical psychoses—from the aspect of clinical genetics. *Folia Psychiat. neurol. jap.* **16**, 214 (1962).

— 1965 zit. nach SHIELDS u. SLATER (1967).

— Clinical genetics in psychiatry. *Bull. Osaka Med. School, Suppl.* **12**, 1967.

MORRIS, D. P., E. SOROKER, and G. BURRUS: Follow-up studies of shy, withdrawn children. Evaluation of later adjustment. *Amer. J. Orthopsychiat.* **24**, 143 (1954).

ØDEGAARD, Ø.: The incidence of psychoses in various occupations. *Int. J. soc. Psychiat.* **2**, 85 (1956).

— The psychiatric disease entities in the light of a genetic investigation. *Acta Psychiat. scand. Suppl.* **169**, 94 (1963).

PARE, C. M. B., L. REES, and M. J. SAINSBURY: Differentiation of two genetically specific types of depression by the response to antidepressants. *Lancet* **1962 II**, 1340.

PERRIS, C.: A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychosis. *Acta Psychiat. scand. Suppl.* **194**, 1 (1966).

PETERS, G.: Dementia praecox. In: *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. XII/4, hrsg. von UEHLINGER. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.

POLLIN, W., J. R. STABENAU, and J. TUPIN: Family studies with identical twins discordant for schizophrenia. *J. Psychiat.* **28**, 60 (1965).

RENNERT, H.: Die Universalgenese der endogenen Psychosen. Ein Beitrag zum Problem „Einheitspsychose“. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **33**, 251 (1965).

ROSENTHAL, D.: The Genain quadruplets. New York, London: Basic Books 1963.

—, and P. WENDER: Genetics of schizophrenia. *Lancet* **1966 II**, 692.

ROTH, M.: Die Wechselwirkung erblicher und umweltbedingter Faktoren bei Entstehung der Schizophrenie. In: *Schizophrenie. Somatische Gesichtspunkte*, hrsg. von RICHTER. Stuttgart: G. Thieme 1957.

RÜDIN, E.: Zur Vererbung und Neuentstehung der Dementia praecox. *Monograph. Neurol. Psychiat.* Berlin: Springer 1916.

RUFFIN, H.: Melancholie. *Dtsch. med. Wschr.* **82**, 1080 (1957).

SCHNEIDER, K.: Zur Differentialdiagnose der Depressionszustände. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **23**, 1 (1955).

SCHULZ, B.: Kinder schizophrener Elternpaare. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **168**, 332 (1940a).

- Kinder manisch-depressiver und anderer affektpsychotischer Elternpaare. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **169**, 311 (1940b).
- Kinder von Elternpaaren mit einem schizophrenen und einem affektpsychotischen Partner. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **170**, 441 (1940c).
- Auszählungen in der Verwandtschaft von nach Erkrankungsalter und Geschlecht gruppierten Manisch-Depressiven. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **186**, 560 (1951).

SHIELDS, J.: Twins brought up apart. *Eugen. Rev.* **50**, 2 (1958).

- Monozygotic twins brought up apart and brought up together. London: Oxford Univ. Press 1962.
- Psychiatric illnesses in identical twins, by P. TIENARI. *Brit. J. Psychiat.* **111**, 777 (1965).
- Summary of the genetic evidence. F.F.R.P. Conf. on the Transmission of Schizophrenia, Puerto Rico 1967. *J. Psychiatr. Res. Suppl.* (im Druck).
- , and E. SLATER: Genetic aspects of schizophrenia. *Hosp. Med.* 579 (1967).

SLATER, E.: Psychotic and neurotic illnesses in twins. Medical Res. Council, Spec. Rep. Series Nr. 278. H. Majest. Stat. Office London 1953.

STENSTEDT, A.: A study in manic-depressive psychosis. Clinical, social and genetic investigation. *Acta Psychiat. scand. Suppl.* **79**, 1 (1952).

- Involutional melancholia. An etiologic, clinical and social study of endogenous depression in later life, with special reference to genetic factors. *Acta Psychiat. scand. Suppl.* **127**, 5 (1959).

STRÖMGREN, E.: Psychiatrische Genetik. In: *Psychiatrie der Gegenwart*, Bd. I/IA, hrsg. von GRÜHLE, H. W., R. JUNG, W. MAYER-GROSS u. M. MÜLLER. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1967.

SUNDBY, P.: Occupation and insanity. *Acta Psychiat. scand. Suppl.* **106**, 276 (1956).

TIENARI, P.: Psychiatric illness in identical twins. *Acta Psychiat. scand. Suppl.* **171**, 39 (1963).

TSUANG, M.: A study of pairs of sibs both hospitalised for mental disorder. *Brit. J. Psychiatr.* **113**, 283 (1967).

WEITBRECHT, H. J.: Offene Probleme bei affektiven Psychosen. *Nervenarzt* **24**, 187 (1953).

- Depressive und manische endogene Psychosen. In: *Psychiatrie der Gegenwart*, Bd. II, hrsg. von GRÜHLE, H. W., R. JUNG, W. MAYER-GROSS u. M. MÜLLER. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1961.

WELNER, J., and E. STRÖMGREN: Clinical and genetic studies on benign schizophreniaform psychosis based on a follow-up. *Acta Psychiat. scand.* **33**, 377 (1958).

WITTERMANS, W., u. B. SCHULZ: Genealogischer Beitrag zur Frage der geheilten Schizophrenien. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **185**, 211 (1950).

WOODRUFF, F. N., jr., N. PRITTS jr., and G. WINOKUR: Affective disorder. II. A comparison of patients with endogenous depression with and without family history of affective disorder. *J. nerv. ment. Dis.* **139**, 49 (1964).

ZERBIN-RÜDIN, E.: Neuere Ansichten über die Vererbung der Schizophrenien. *Heilkunst* **79** (1966).

- Endogene Psychosen. In: *Handbuch der Humangenetik*, hrsg. von P. E. BECKER, Bd. V/2. Stuttgart: G. Thieme 1967.