

Psychiatrie, Morphologie und Verhaltensgenetik

EDITH ZERBIN-RÜDIN

Max-Planck-Institut für Psychiatrie, Kraepelinstraße 10,
D-8000 München 20, Bundesrepublik Deutschland

Eingegangen am 16. Februar 1976

PSYCHIATRY, MORPHOLOGY AND BEHAVIOUR GENETICS

SUMMARY. No organic substrate is known for endogenous psychoses, neuroses and behaviour disorders. Therefore genetic studies have to depart from the behavioural level. This approach has yielded the empirical risk figures which depend on genetic and environmental factors. Beyond this level behaviour genetics endeavours to clarify the genetic mechanisms underlying normal and abnormal behaviour.

In the schizophrenias f. i. several strategies have been developed to approach the genetic basis: Mathematical models as to the mode of inheritance; use of modified classificatory and diagnostic criteria for genetic analysis; search for phenomena representing steps between genotype and phenotype and showing a clear mode of inheritance, f. i. biochemical or electrophysiological characters. In case the neurotransmitters are not changed in quality or total quantity but in compartmentation the genetic defect might be localized in the pre- or postsynaptic membranes or receptors.

Genetic factors are also involved in nonpsychotic behaviour disorders but to a lesser degree. They can be demonstrated even in psychoses with somatic background.

KEY WORDS: Psychiatric Genetics - Behaviour Genetics - Somatic Psychoses - Schizophrenia - Antisocial Behaviour - Neuroses.

ZUSAMMENFASSUNG. Für die endogenen Psychosen, Neurosen und Persönlichkeitsabweichungen kennt man kein organisches Substrat. Genetische Untersuchungen müssen daher zunächst von der genfernen Verhaltensebene ausgehen. Dieses Vorgehen hat die empirischen Risikoziffern und Zwillingskonkordanzen erbracht, in die jedoch Erb- und Umweltfaktoren eingehen. Die Verhaltensgenetik sucht also weiterhin einzudringen in die genetischen Mechanismen, die normalen und pathologischen Verhaltensweisen zugrunde liegen.

Um z. B. der unbekannten erblichen Grundlage der Schizophrenien näher zu kommen, kann man formalgenetische Überlegungen anstellen, genetische Analysen unter mehrfach modifizierten klassifikatorischen und diagnostischen Kriterien vornehmen und schließlich mit biochemischen, elektrophysiologischen usw. Untersuchungen nach Zwischengliedern zwischen

* Herrn Professor Dr. med. Gerd Peters zu seinem 70. Geburtstag gewidmet.

dem Genotyp und der phänotypischen Verhaltensstörung fahnden, die klare Erbverhältnisse zeigen. Manches spricht dafür, daß die Neurotransmitter nicht in Qualität oder Gesamtquantität, sondern in ihren cerebralen Verteilungsmustern verändert sind. In diesem Fall wäre der genetische Defekt am ehesten in der prä- oder postsynaptischen Membran oder bei den Rezeptoren zu vermuten.

Genetische Faktoren sind ebenfalls bei Neurosen und Kriminalität beteiligt, wenn auch in geringerem Ausmaß, und sie lassen sich selbst bei körperlich begründbaren Psychosen gelegentlich nachweisen.

SCHLÜSSELWÖRTER: Psychiatrische Genetik - Verhaltensgenetik - Körperlich begründbare Psychosen - Schizophrenien - Kriminalität - Neurosen.

1845 gelangte Griesinger endgültig zu der Überzeugung, daß die Geisteskrankheiten Gehirnkrankheiten sind. Seither haben Neuroanatomie und Neuropathologie der Psychiatrie eine lange Reihe grundlegender Erkenntnisse und Entdeckungen beschert.

Bei den Schizophrenien jedoch ist trotz intensiver Bemühungen während fast 100 Jahren "ein anatomisch-pathologisches Substrat, das in Korrelation zu dem psychopathologischen Syndrom Schizophrenie steht, nicht gefunden worden" (Peters, 1970). Das Gleiche gilt für die übrigen endogenen Psychosen, die Neurosen und Persönlichkeitsabweichungen. Ob verfeinerte Techniken der Elektronenmikroskopie, der Zellzählung und der Zellflächenmessung stichhaltige Resultate bringen werden, wie manche Autoren glauben (z. B. Fünfgeld, 1954; Treff, 1971), ist fraglich.

Bei dieser Sachlage kann die Auffassung der Psychiatrie als Verhaltenswissenschaft (Ploog, 1963, 1964, 1973, 1975; Hamburg, 1970) fruchtbare neue Denkanstöße geben. "Verhalten" ist heute modern. Es beschränkt sich übrigens keineswegs auf Lebewesen, und wir hören z. B., daß sich ein neuer Kunststoff resistent gegen Säuren, indifferent gegen Hitze und Kälte verhält. Eigene Fachgebiete, wie Verhaltensforschung, Verhaltenstherapie, Verhaltensgenetik, haben sich neu etabliert. Die Sachverhalte sind allerdings alt und teilweise auch die Bemühungen um ihre Erforschung.

Die klassische Genetik war zunächst vorwiegend morphologisch orientiert. Aber bald trat der morphologischen und statischen Betrachtungsweise die dynamische, funktionale und evolutive an die Seite.

Die Verhaltensgenetik, (Behavior Genetics) verfügt seit etwa 5 Jahren über eine eigene Gesellschaft mit Journal, ihre Legitimation als eigene wissenschaftliche Disziplin kann man mit dem Erscheinen des Buches "Behavior Genetics" von Fuller & Thompson (1960) ansetzen. Aber bereits Ribot (1873) hatte eine Übersicht über ältere Autoren gegeben, die sich mit der Erblichkeit psychologischer Eigenschaften beim Menschen auseinandersetzen, und der eigentliche Vater der menschlichen Verhaltensgenetik dürfte Galton (1869) sein. Er ersetzte Spekulation und zufällige Beobachtung durch systematische empirische Untersuchungen, wobei in der folgenden Zeit die Fortschritte in Psychologie und Statistik seiner Forschungsrichtung sehr zustatten kamen.

Ein amerikanischer Autor hat pointiert formuliert, daß es kein Gen

gibt, welches nicht irgendwie auch das Verhalten beeinflußt. Vielleicht mit aus diesem Grund enthält das zehnbändige Handbuch der Humangenetik von Becker kein eigenes Kapitel über Verhaltensgenetik. Einiges Einschlägige erscheint in dem Kapitel "Humangenetische Psychologie" (v. Bracken, 1969). Die Verhaltensgenetik zeigt nicht nur zur Erbpsychologie sachlich und methodisch enge Beziehungen. Sie ist interdisziplinär und mit den verschiedensten Fächern verbunden: Ethologie, Ökologie, Zoologie, Anthropologie, Demographie, Evolutions- und Populationsgenetik, biochemische Genetik, Cyto- genetik, Psychiatrie, Psychologie und Soziologie.

Auf der anderen Seite wird Verhalten natürlich nicht nur durch Gene bestimmt. Es wird durch Umwelteinflüsse aller Art mitgestaltet, unmittelbar durch die jeweilige Umwelt und durch Verhalten und Reaktion des jeweiligen Partners und mittelbar durch früher durchgemachte Erfahrungen, Lernvorgänge und Prägungen. Die Erbanlage steckt den Kreis möglicher Verhaltens- und Reaktionsweisen ab. Die Umwelt bestimmt mit, welche Möglichkeiten realisiert werden.

Die moderne Verhaltensgenetik befaßt sich weitgehend mit experimentellen Untersuchungen an Tieren. Man untersucht z. B. Flugverhalten und sexuelles Verhalten bei verschiedenen Stämmen der Drosophilafliege, Labyrinthlernen bei Ratten, Angst und Emotionalität bei Mäusen, Lernfähigkeit, Emotionalität und soziales Verhalten bei Hunden.

Menschliche Verhaltensweisen sind dem Experiment nur sehr begrenzt zugänglich und bieten auch sonst beträchtliche Schwierigkeiten. Sie sind außerordentlich komplex, vielgestaltig, umweltlabil und genfern. Sie können spontan und reaktiv, bewußt oder unbewußt, gezielt oder ungezielt sein. Das gleiche Verhalten kann verschiedene Ursachen haben - Suicid z. B. kann als sog. Bilanzselbstmord, aus einer depressiven Verstimmung heraus oder auf Grund schizophrener Wahnvorstellungen erfolgen. Ferner kann es in verschiedenem Kontext verschiedene Wertigkeit besitzen und Verschiedenes bedeuten - z. B. Weinen und Lachen bei entsprechender Gelegenheit, oder als Zwangssphänomen.

Verhaltensweisen mögen noch etwas leichter zu beobachten und zu objektivieren sein als intrapsychische Vorgänge. Trotzdem lassen sich beide prinzipiell nicht eindeutig und präzise messen. Sie besitzen keine stoffliche Entsprechung. Sie sind komplex, man kann sie kaum je in Grundradikale auflösen, und sie variieren zeitlich. Die psychologischen Meßinstrumente, also Tests aller Art, Fremd- und Selbst-Rating Scales, Personality Inventories, psycho-physiologische Messungen werden laufend verbessert. Sie werden ergänzt durch experimentalpsychologische, neuropsychologische, neurochemische und neurophysikalische Untersuchungen.

Trotz aller Schwierigkeiten hat man seit geraumer Zeit die Erbverhältnisse einer Reihe normaler menschlicher Verhaltensweisen, wie Rechts- und Linkshändigkeit, Schmeckfähigkeit für Bitterstoffe, Schlaf-, Lern- und Sozialverhalten, Aggressivität und Temperamentseigenschaften erforscht. In Deutschland waren zu diesem Zweck in den Dreißigerjahren eigens Ferien-Zwillingslager eingerichtet worden (Gottschaldt, 1936, 1960). Die neueren deutschen Beiträge sind weit verstreut (siehe oben). Extrem komplexe soziale Verhaltensweisen wie Aggression, Sportverhalten, Moralverhalten, Revierverhalten und Dichtetoleranz sind einer eigentlichen genetischen Analyse kaum zugänglich, höchstens evolutionsgenetischen Betrachtungen. Diesbezügliche Arbeiten kommen häufiger aus dem Lager der Verhaltensforscher

(Lorenz, 1971; Eibl-Eibesfeld, 1970; Wickler, 1971) als aus dem der Humanogenetiker (Jörgensen, 1971, 1974).

Fuller & Thompson (1960) widmeten einen Teil ihres Buches nicht nur normalen, sondern auch pathologischen menschlichen Verhaltensweisen. Man hatte ursprünglich gehofft, in gestörtem Verhalten isolierte Ausfälle zu finden, etwas, was man als Einheit behandeln konnte. Daß die Verhältnisse sich als nicht so einfach erwiesen, steht auf einem anderen Blatt. Wie dem auch sei, psychische Erkrankungen finden sich in praktisch allen verhaltensgenetischen Büchern als Beispiele aus dem Humanbereich (z. B. Vandenberg, 1965; Ehrman et al., 1972; McClearn & deFries, 1973; v. Abeelen, 1974). Rosenthal (1970) widmete abnormem menschlichen Verhalten ein eigenes Buch.

Die Genetik beobachtbarer Verhaltensweisen hat uns bei den endogenen Psychosen die familiären empirischen Risikoziffern und die Zwillingskordanzen gebracht. Doch liegt diese phänomenologische Verhaltensgenetik auf einer sehr oberflächlichen Ebene und darf sich nicht selbst genügen. Die Frage stellt sich: Was steckt dahinter? Mit dieser Kardinalfrage befaßt sich die zweite Seite der Verhaltensgenetik, die wir als Funktionsgenetik bezeichnen möchten. Sie sucht einzudringen in die genetischen Mechanismen, die normale und pathologische Verhaltensweisen und psychische Abläufe in Gang setzen, unterhalten und stoppen.

Die phänomenologische Verhaltensgenetik steht und fällt mit brauchbaren Meßmethoden, besonders aus dem Bereich der Psychologie, die funktionale Verhaltensgenetik mit Fortschritten in den neurochemischen, neuropsychologischen und neuropsychiatrischen Disziplinen.

Nun wollen wir uns einigen psychiatrisch- (verhaltens) genetischen Befunden und Problemen zuwenden. Psychiatrische Störungen lassen sich grob in 3 Gruppen einteilen: Körperlich begründbare Psychosen, endogene Psychosen, und nichtpsychotische Störungen, wie Neurosen, Persönlichkeitsabweichungen, anti- und asoziales Verhalten, Suchten und sexuelle Deviationen. Das riesige Gebiet des Schwachsinnns muß ausgeklammert bleiben.

Körperlich begründbare Psychosen: Über die organischen und symptomatischen Psychosen gibt es verhältnismäßig wenige genetische und psychopathologische Untersuchungen. Sobald man eine körperliche Ursache für ein krankhaftes psychisches Phänomen hatte, ließ das Interesse für die feinere Psychopathologie oder gar für etwaige genetische Faktoren in der Regel schlagartig nach. Das ist bedauerlich, denn durchaus nicht jeder Kopfverletzte, jeder Thyphuskranke reagiert mit psychotischen Störungen und nicht jeder mit gleichen Störungen. Ein Paradebeispiel ist die progressive Paralyse. Längst nicht jeder Syphilitiker erkrankt daran und die Symptomatik läßt sich weder rein lokalisatorisch, noch Spirochäten-spezifisch erklären.

Neuerdings bahnt sich eine gewisse Wende an und man erblickt in den körperlich begründbaren psychischen Störungen Modellfälle, die grundlegende Erkenntnisse und Rückschlüsse auf andere psychische Störungen ermöglichen. Die Neuropsychologie bemüht sich z. B., an hirnoperierten Patienten die Beziehungen zwischen Lokalisation des Defektes und cognitiven, aperzeptiven, reproduktiven, feinmotorischen usw. Funktionen bzw. Störungen zu erhellen. Der letzte Brückenschlag in der psycho-physischen Problematik freilich gehört nicht mehr restlos dem biologischen Bereich an, sondern rückt in die Nachbarschaft von Philosophie und Metaphysik.

Dem Genetiker stellt sich die Frage, ob und wieweit an körperlich begründbaren, psychischen Störungen Erbfaktoren beteiligt sind. Kann ein nichtgenetisches Agens an der gleichen Stelle (welcher?) in die normalen Abläufe eingreifen, wie das (hypothetische) pathologische Gen? Oder löst es lediglich eine latente psychotische Anlage aus?

Eine ältere Untersuchung ergab, daß die Neigung, bei fiebigerhafter Erkrankung mit Delirien zu reagieren, familiär gehäuft vorkommt (Formanek, 1939). Kürzlich zeigte Meyendorf (1976), daß Herzoperierte, die post-operativ mit akuten psychischen Störungen reagierten, häufiger als nicht-psychotische Herzoperierte schon früher psychotische Episoden durchgemacht hatten (1% Signifikanzniveau), und bzw. oder häufiger eine familiäre Belastung mit endogenen Psychosen aufwiesen (1% Signifikanzniveau). Scharfetter (1972) ordnete schizophrene Kern- und Randgruppen nach der Höhe des Erkrankungsrisikos der Geschwister in eine Reihe mit geringer bis starker Erbdisposition für Schizophrenie an. Er betonte, daß es vermutlich auch Phänokopien, d. h. klinisch identische Bilder ohne erbliche Veranlagung gibt. Bleuler veranschlagte deren Zahl auf höchstens 1%.

Die Ursache von Phänokopien scheint eher in endokrinen oder toxischen Substanzen zu bestehen als in Traumen des Zentralnervensystems. Nach Hirnverletzungen kommen zwar schizophrenieähnliche Syndrome etwas vermehrt vor, aber sie unterscheiden sich meist von "echten" Schizophrenien (Feuchtwanger & Mayer-Groß, 1938). Die familiäre Belastung von "schizophrenen" Hirnverletzten ist niedriger als die von "echten" Schizophrenen, aber höher als das durchschnittliche Erkrankungsrisiko. Außerdem finden sich die Sekundärfälle nicht gleichmäßig über die Serie verteilt, sondern gehäuft in einigen wenigen Familien. Bei den Probanden aus diesen Familien könnte das Hirntrauma auslösend gewirkt haben (Zerbin-Rüdin, 1966).

Jeder Psychiater kennt psychotische Zustände nach Drogenmißbrauch. Können LSD, Amphetamin und Pervitin wirklich Psychosen verursachen? Oder lösen sie lediglich aus? Anastopoulos & Photiades (1962) verabreichten Eltern und Geschwistern von 21 Schizophrenen 1-1,5 µg LSD per kg Körpergewicht und sahen danach bei annähernd 50% der Personen schizophréniforme Reaktionen mit einer Dauer von wenigen Tagen bis 6 Wochen. Dies könnte vermuten lassen, daß schizophrenieartige Reaktionen auf LSD bevorzugt bei genetischer Disposition zu Schizophrenie auftreten. Verfallen manche Suchtkranke überhaupt schon aufgrund ihrer genetischen Ausstattung, also ihrer präpsychotischen Persönlichkeit oder erster psychischer Störungen, dem Abusus, der dann hinwiederum den Ausbruch einer manifesten Psychose fördert? Patienten mit schizophrenieartigen Pervitinpsychosen wiesen eine erhöhte familiäre Belastung mit Schizophrenie auf: Geschwister 4,7%, Eltern, 3,7% (Tatetsu, 1960). Diese Erkrankungsrisiken liegen deutlich über dem Durchschnittsrisiko (0,85%), wenn auch unter dem Risiko der Verwandten "gewöhnlicher" Schizophrener.

Weitere Befunde und Überlegungen zum Problem von organischen endoformen Psychosen, von organischen Pseudopsychopathien und Pseudoneurosen haben Davison & Bagley (1969), sowie Diebold (1974) zusammengestellt.

Auch Verhaltensstörungen, für die man eine Chromosomenaberration entdeckt hat, werden nicht als erledigt zu den Akten gelegt. Man fragt vielmehr, wieso und wodurch führt z. B. die Trisomie 21 zum Bild des Mongolismus? Beruhen Verhaltensstörungen bei überzähligen oder fehlenden Ge-

schlechtschromosomen auf einer spezifischen Genwirkung oder auf einer mehr unspezifischen Störung der genetischen Balance? Oder kommen sie als Reaktion des betroffenen Individuums auf seine körperliche Unzulänglichkeit und das Verhalten der Umgebung ihm gegenüber zustande?

Endogene Psychosen: Die phänomenologisch-genetische Betrachtungsweise ergab die altbekannten familiären Risikoziffern. Die ungefähren Mittelwerte seien hier kurz in Erinnerung gerufen. Schizophrenie: Eltern 5-10%, Geschwister 8-14%, Kinder 9-16%, zweieiige Zwillinge 5-16%, ein-eiige Zwillinge 20-75%, Kinder zweier kranker Eltern 40-68%, Verwandte 2. Grades 1-7%. Manisch-depressive und rein depressive Psychosen: Eltern, Geschwister und Kinder: 10 - 15 - 20%, zweieiige Zwillinge 20%, ein-eiige Zwillinge 70-90%. Auf die genetischen Unterschiede zwischen rein depressiven und manisch-depressiven Psychosen kann hier nicht eingegangen werden. (Näheres siehe Zerbin-Rüdin, 1971a).

Obgleich keine Mendel'schen Erbgänge vorliegen, wurde das parallel zur Nähe der Blutsverwandtschaft ansteigende Erkrankungsrisiko lange Jahre als Beweis für Heredität angesehen. Um 1940 begann man dann, die empirischen Risikoziffern als ausschließliche Milieufolge zu erklären. Mit der Nähe der Verwandtschaft nähme auch die Ähnlichkeit des Milieus zu und das sei der springende Punkt. Dies galt in erster Linie für die Schizophrenien, aber auch für die affektiven Psychosen.

Die psychiatrischen Genetiker waren beträchtliche Zeit damit beschäftigt, die rein soziokulturelle, psychogene Hypothese der Schizophrenie durch elegante Untersuchungen an getrennt aufgewachsenen Zwillingen, diskordanten Zwillingen und Adoptivkindern zu widerlegen. Zwei besonders einleuchtende Argumente: 1) Die diskordanten, also nichtschizophrenen eineiigen Zwillingsspartner schizophrener Probanden haben einen ebenso hohen Prozentsatz schizophrener Nachkommen (ca. 12%) wie die schizophrenen Zwillingssprobanden selbst (9%) (Fischer, 1971). Der Grund muß wohl in der Erbanlage liegen, denn die Umwelt ist für die Nachkommen verschieden: Die einen haben einen schizophrenen Elternteil, die anderen nicht. 2) Kinder schizophrener Eltern, die kurz nach Geburt von ihren Eltern getrennt und in fremde Familien adoptiert worden waren, erkrankten trotzdem weit überdurchschnittlich häufig an Schizophrenie. Kinder nichtschizophrener Eltern, die von Schizophrenen adoptiert wurden, erkrankten dagegen nicht (Zerbin-Rüdin, 1971b; Wender et al., 1974).

Andererseits kann die Erbanlage nicht die einzige Ursache einer manifesten Schizophrenie sein, denn trotz des identischen Erbgutes sind keineswegs alle eineiigen Zwillingspaare Schizophrenie-konkordant, sondern nur 50% bis höchstens 70%. Nichterbliche Faktoren müssen offenbar noch hinzukommen. Leider sind sie vorläufig ebenso unklar wie die Erbfaktoren.

Um der Art der Erbfaktoren näher zu kommen, kann man eine Reihe von Überlegungen anstellen:

- 1) Man kann Polygenie und/oder Heterogenie annehmen. D. h. nicht nur ein Genpaar ist beteiligt, sondern mehrere; ferner können verschiedene Gene oder Genkomplexe jeder für sich eine schizophrene Psychose hervorrufen. Diese Hypothesen sind nicht aus der Luft gegriffen, sondern werden durch objektive Befunde gestützt. Trotzdem lassen sie sich gegenwärtig ebenso wenig beweisen, wie entkräften.
- 2) Man kann die klinische Klassifizierung und Nosologie anzweifeln und Randgruppen, atypische Psychosen und abnorme Persönlichkeiten für die Erb-

analyse ein- oder ausschließen. Man kann ferner Syndrome oder Symptome anstelle von klinischen Diagnosen verwenden. Die Ergebnisse sind für den Psychiater interessant, das genetische Problem lösen sie nicht (Zerbin-Rüdin, 1975).

3) Man kann überlegen: Vielleicht stellt die dramatische klinische Symptomatik lediglich einen reaktiven Überbau der Persönlichkeit dar und der Kern besteht in ganz anderen, weniger auffälligen Symptomen. Solche Symptome könnten der genetischen Basis näher stehen als die voll entwickelte Psychose und schon vor der eigentlichen psychotischen Erkrankung wahrnehmbar sein. Um sie zu entdecken und die Fehlerquellen retrospektiver Betrachtung auszuschließen, wurden prospektive Untersuchungen begonnen. Kinder von Schizophrenen als high risk Gruppe werden von frühestem Alter an wiederholten klinischen, neurologischen und testpsychologischen Untersuchungen unterzogen. Derzeit laufen in Skandinavien und USA etwa 20 prospektive Projekte (Schizophrenia Bulletin, 1974). Sie legen den Schwerpunkt teils mehr auf Vorläufer-Symptome, teils mehr auf Auslösefaktoren. Ein Teil der Kinder zeigte Auffälligkeiten der vegetativen autonomen Funktionen insbesondere Hyperlabilität, schlechte Habituation und verzögerte Extinktion, ferner Denkstörungen im Sinne von Assoziationsstörungen. In der ersten dänischen Untersuchung ist bereits ein Teil der Kinder psychisch auffällig geworden, einige davon im Sinne einer Schizophrenie (Mednick & Schulsinger, 1974).

4) Vierte Denkrichtung: Vielleicht kann man aus der Kette der Geschehnisse, die vom Genotyp (Erbbild) zum Phänotyp (Erscheinungsbild) der manifesten Psychose führen, irgendwelche Zwischenglieder fassen, die einen deutlichen Erbgang zeigen, also genetisch relevant sind. Hierher gehören biochemische, elektrophysiologische und immunologische Untersuchungen. Kaum eine ist expressis verbis genetisch orientiert, aber viele, besonders die neurochemischen, schließen eo ipso genetische Probleme mit ein.

Die neurochemische Forschung wird dadurch behindert, daß das lebende menschliche Gehirn nur in Ausnahmefällen direkter Beobachtung, Gewebsentnahme und experimenteller Manipulation zugänglich ist. Sie ist daher gezwungen, die Suche nach normalen und abnormen Stoffwechselprodukten des Zentralnervensystems in leicht zugänglichen Körperflüssigkeiten (Urin, Blut, Liquor), in postmortal entnommenem Hirngewebe und in gezüchteten Gewebskulturen aufzunehmen und durch Tierexperimente zu ergänzen.

Neben anderen Forschungslinien (Übersicht Matthaei & Witte, 1974) geht die Suche hauptsächlich in zwei Richtungen: Biogene Amine und ihre Metaboliten, und (toxische) Proteine. Um aufsehenerregende Entdeckungen wie den Pink Spot oder das Taraxein wurde es bald wieder still. Sie erwiesen sich als unspezifisch, oder konnten nicht reproduziert werden. Erfolgversprechend scheinen Forschungsrichtungen, die von Substanzen ausgehen, die beim Menschen nach empirischer Erfahrung psychoaktive Wirkungen besitzen und deren Wirkungsweise und Metabolismus man vom Tierexperiment her kennt oder zumindest kennen zu lernen hoffen kann. Es handelt sich dabei hauptsächlich um zwei Gruppen von Drogen: 1) Rauschmittel, die psychotische Symptome und Zustände verursachen, also in gewissem Sinn ein Analog zur Psychosen-Ursache darstellen, 2) die Psychopharmaka, die den psychotischen Störungen entgegenwirken.

Man weiß heute, daß die biogenen Amine eine wichtige Rolle als Neu-

rotransmitter bei der Übertragung nervöser Impulse im Gehirn spielen. Man hat ferner Grund zu der Annahme, daß sie am psychotischen Geschehen beteiligt sind. Anfangs wurden Störungen im Katecholaminstoffwechsel mit den Schizophrenien in Verbindung gebracht und Störungen im Indolaminstoffwechsel mit den depressiven Psychosen. Vermutlich sind jedoch beide Gruppen an beiden Psychosen beteiligt, wenn auch in unterschiedlicher Weise (Birkmayer, 1974; Matussek, 1975). Bedenkt man die Variabilität der endogen psychotischen Krankheitsbilder, die phasenhaften Verläufe und die Remissionen, so wird man den genetischen Defekt in Regulationsmechanismen suchen.

Die Neurotransmitter sind offenbar nicht qualitativ verändert, vielleicht nicht einmal quantitativ. Manches spricht dafür, daß es sich um Veränderungen der Kompartimentierung (Verteilungsmuster) insgesamt gleich bleibender Transmittermengen handelt. Die Störungen dürften eher potentiell und funktionell sein als konstant und statisch, d. h. sie treten erst bei normaler oder vermehrter Beanspruchung in Erscheinung. Daher ist die Betrachtung von Parametern wohl aufschlußreicher als die von Spiegeln einzelner Stoffe. In dieser Sicht würden Engpässe in der Verfügbarkeit benötigter Transmitter weniger durch blockierte Synthese oder beschleunigten Abbau als durch Transportschwierigkeiten entstehen. Das genetische Problem läge dann nicht so sehr in Defekten der auf- und abbauenden Enzyme, als vielmehr in der prä- und postsynaptischen Membran (Jatzkewitz, 1968). Schließlich könnte es auch bei den Zielorganen, den Rezeptoren, liegen (Seeman, 1975).

Die Arbeitsgruppe von Stabenau, Pollin und Mitarb. in Bethesda untersucht seit 20 Jahren verschiedene biochemische Variable an konkordanten und diskordanten Zwillingspaaren. Der Gedanke ist folgender: Ein abweichen der biochemischer Befund nur beim schizophrenen Zwilling kann Ursache, Folge oder Begleiterscheinung der manifesten Psychosen sein. Liegt er jedoch auch beim unauffälligen Partner vor, so muß man in ihm einen ursächlichen, der Erbanlage nahestehenden Faktor vermuten. Meist waren die Resultate negativ. Nur in einer Untersuchung (1969) war die Urinausscheidung von 6 Katecholaminen und Katecholamin-Metaboliten (Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin, Normetanephrin, Metanephrin, Vanillinmandelsäure) bei den schizophrenen Zwillingenprobanden und ihren nichtschizophrenen Partnern ungefähr gleich erhöht. Die Erhöhung scheint also Ausdruck des Genotyps zu sein. Die 17-Hydroxysterioide dagegen waren nur beim schizophrenen Zwilling erhöht und somit dem Phänotyp zuzurechnen.

Wie die Autoren selbst betonen, können mehrere Einwände gemacht werden: 1) Die Urinausscheidung ist weit entfernt von Prozessen im Zentralnervensystem (Blut-Hirn-Schranke!), 2) die erhöhten Werte sind Gruppen-Mittelwerte und treffen nicht für jeden einzelnen Probanden zu. 3) Die absoluten Zahlen der untersuchten Personen sind klein. 4) Gerade der Metabolit - MHPG -, der den Katecholamin-Metabolismus des Zentralnervensystems am direktesten widerspiegeln soll, macht eine Ausnahme und folgt dem allgemeinen Trend nicht.

Arnold (1968) untersuchte Veränderungen im Stoffwechsel der energiereichen Phosphate in Erythrozyten nach Succinylbelastung und fand gleichsinnige Veränderungen bei Schizophrenen, ihren Eltern und Geschwistern.

Alle diese Untersuchungen sind weniger wegen ihrer Ergebnisse, als wegen der Methode interessant.

Ähnliches gilt für genetische EEG Untersuchungen. Da die EEG Auswertung erst in letzter Zeit durch die Verwendung von Computern wesentliche Verbesserungen erfahren hat, sind die Ergebnisse vorläufig noch nicht schlüssig, ja widersprüchlich. EEG Abweichungen werden von einigen Autoren als Ausdruck der Erbanlage, von anderen aber eher als klinisches Symptom und Indikator des klinischen Verlaufes interpretiert. Itil (1974) z. B. fand gleiche EEG-Abweichungen bei schizophrenen Müttern und ihren Kindern. Andererseits bestand bei den Patienten eine deutliche Korrelation zwischen Besserung des psychischen Befundes und Normalisierung des EEG. Diese Befunde widersprechen sich: Auf der einen Seite erscheinen EEG-Anomalien nicht nur bei Patienten, sondern auch bei ihren gesunden Kindern; auf der anderen Seite aber verschwinden sie beim Patienten mit Normalisierung der Psychopathologie.

Russische Befunde (Vartanian & Gindilis, 1972) von Hirnantikörpern und sensibilisierten Lymphozythen im Serum von Schizophrenen und einem Teil ihrer nächsten Blutsverwandten konnten in amerikanischen Labors nicht bestätigt werden.

Die genetischen Ergebnisse auf diesen Gebieten sind also derzeit unbefriedigend. Man beginnt daher von anderer Seite an das Problem heranzugehen und sucht bei gesunden Menschen und im Tierexperiment nach erblichen Unterschieden in Menge und Aktivität der Neurotransmitter und der sie synthetisierenden Enzyme, ferner im Metabolismus der Psychopharmaka. Barchas u. Mitarb. (1974) fanden bei Mäuse-Inzuchtstämmen erbliche Unterschiede im Spiegel und in der Aktivität verschiedener Enzyme, die bei der Katecholamin- und Indolamin-Synthese eine Rolle spielen. In ähnliche Richtung gehen Untersuchungen über den Lithium-Jon-Metabolismus bei Schafen und bei menschlichen Zwillingen (Dorus et al., 1974; Schless et al., 1975; Akiskal et al., 1975).

Eine Synthese der verschiedenen Betrachtungsweisen und -ebenen ist notwendig, und man versucht heute, psychodynamische, soziologische, neurobiologische und genetische Theorien in ein Gesamtschema zu integrieren (z. B. Akiskal u. Mitarb. (1975) für die Depressionen).

Nichtpsychotische Verhaltensstörungen: Umwelteinflüsse sind hier offensichtlich stärker und deutlicher als bei den endogenen Psychosen, genetische Faktoren schwächer, aber immer noch erkennbar.

Eine absolute Determinierung abweichenden Verhaltens, wie sie etwa der Buchtitel von Lange (1929) "Verbrechen als Schicksal" suggeriert, gibt es natürlich nicht. Dennoch spielen gerade bei der Schwer- und Rückfallkriminalität gewisse Veranlagungen eine Rolle, wie Familien-, Zwillingss- und Adoptionsstudien zeigen (Kranz, 1936; Stumpf, 1936; Shields, 1975). Die meist ungünstige Umwelt trägt dann das ihre zum Straffälligwerden bei. Auch bei der XYY Chromosomenaberration besteht zwar keine direkte Kausalität, aber eine gewisse Korrelation: Unter großwüchsigen, meist wegen Gewalttätigkeiten inhaftierten Männern findet sich eine überdurchschnittliche Anzahl von XYY Trägern. Auf der anderen Seite sind aber längst nicht alle Männer mit der XYY Abnormalität kriminell. Gleich bei dem ersten, 1961 beschriebenen Fall handelte es sich um einen völlig unauffälligen Mann, den man wegen Chromosomenstörungen bei seinen Kindern untersucht hatte.

Die nichtpsychotischen Verhaltensstörungen sind im besonderem Maß heterogen, sowohl in der Entstehung, als auch im Erscheinungsbild. Neurotische und psychopathische Bilder können nicht nur eigenständig, sondern

auch im Anfangsstadium einer Schizophrenie oder eines Hirntumors auftreten. Verschiedene Neurosen besitzen verschieden starke erbliche Komponenten. Bei den Angst- und Zwangsneurosen ist diese Komponente stärker, bei den depressiven Neurosen geringer.

Übersichten über die älteren (Becker, 1970) und die neuesten (Shields, 1975) Zwillingsbefunde zeigen, daß Neurosen im allgemeinen und auch Syndrome wie Stottern, Schlafwandeln, Nägelbeißen eine erbliche Komponente besitzen. Das gleiche demonstrieren die Ergebnisse von Adoptionsstudien für Alkoholismus und Psychopathie (Schulsinger, 1972; Goodwin, 1974; Shields, 1975). Schepank (1974) verbindet in einer Zwillingsuntersuchung erstmals psychoanalytische Techniken mit genetischen Methoden und vergleicht weniger globale Diagnosen als Syndrome und Schweregrade. Auch er gelangt zum Schluß, daß bei Neurosen Anlagefaktoren eine Rolle spielen.

Slater (1964) betrachtet die Disposition zu Neurosen als Eigenschaft, die in kontinuierlicher Variation in der Bevölkerung verteilt ist. Eine solche Verteilung deutet darauf hin, daß die in Frage stehende Eigenschaft multifaktoriell und polygen bedingt ist, d. h. es wirken viele Faktoren, genetische und nicht-genetische mit. Bei starker Disposition genügt ein geringer Stress zur Entwicklung einer manifesten Erkrankung, bei schwacher Disposition bedarf es einer starken Belastung. Das, was vererbt wird, ist eine Persönlichkeitsdisposition oder eine neurotische Reaktionsbereitschaft; Krankheitswert erlangt sie erst durch entsprechende Umwelteinflüsse.

Diese Interaktion von Anlage und Umwelt (Zerbin-Rüdin, 1973, 1974) wird von der Verhaltensgenetik in den Vordergrund gerückt. Die Mechanismen der Vererbung sind keine "ehernen" Gesetze. Sie dienen nicht nur dem konservativen Erhaltungsprinzip, sondern ermöglichen auch Veränderung, Anpassung und Evolution.

LITERATUR

- v. Abeelen, J. H. F. (Ed.): *The Genetics of Behaviour*. Amsterdam, Oxford, New York: North-Holland; Amer. Elsevier 1974
- Akiskal, H. S., McKinney, T. M.: Overview of Recent Research in Depression. Integration of Ten Conceptual Models into a Comprehensive Clinical Frame. *Arch. gen. Psychiat.* 32, 286 (1975)
- Anastasopoulos, G., Photiades, H.: Effects of LSD-25 on relatives of schizophrenic patients. *J. med. Sci.* 108/206, 95 (1962)
- Arnold, O. H.: Untersuchungen zum Erbgang des Morbus Schizophrenia. *Wien. Klin. Wschr.* 80, 827 (1968)
- Barchas, J. D., Ciaranello, R. D., Dominic, J. A., Deguchi, T., Orenberg, E. K., Renson, J., Kessler, S.: Genetic differences in mechanisms involving neuroregulators. *J. Psychiat. Res.* 11, 347 (1974)
- Becker, P. E.: Die Neurosen im Lichte der Genetik. *Dtsch. Med. Wschr.* 83, 612 (1958)
- Becker, P. E. (Hrsg.): *Humangenetik*. Bd. I-V. Stuttgart: Thieme 1964-1976
- Becker, P. E., Schepank, H., Schepank, H., Heigl-Evers, A.: 100 Zwillingspaare. Ein psychoanalytischer Beitrag zur Ätiologie neurotischer Erkrankungen. *Fortschr. Psychoanal.* IV, S. 57; Göttingen: Hogrefe 1970
- Birkmayer, W., Neumayer, E., Riederer, P.: Die Biochemie der Depression. In: *Die Depression in der Sicht des praktischen Arztes*. Tagung Med. Ges. Oberösterreich. Wien: Ciba Geigy 1974

- v. Bracken, H.: Humangenetische Psychologie. In: Handb. d. Humangenetik. Hrsg. Becker, P.E., Bd. I/2 Stuttgart: Thieme 1969
- Davison, K., Bagley, C.R.: Schizophrenia-like Psychoses Associated with Organic Disorders of the Central Nervous System: A review of the Literature. In: Herrington, R.N. (Ed.) Current Problems in Neuro-psychiatry. Ashford, Kent: H. Brothers 1969
- Diebold, K.: Genetische Aspekte der organischen und endoformen Psychosen, der organischen Pseudopsychopathien und Pseudoneurosen. In: Das ärztliche Gespräch. Symposionsbericht Troponwerke Köln 1974
- Dorus, E., Pandey, G.N., Frazer, A., Mendels, J.: Genetic Determinant of Lithium Ion Distribution. Arch. gen. Psychiat. 31, 463 (1974)
- Ehrman, L., Omenn, G.S., Caspary, E. (Eds.): Genetics, Environment, and Behavior. New York, London: Academic Press 1972
- Eibl-Eibesfeldt, I.: Liebe und Hass. München: Piper 1970
- Feuchtwanger, E., Mayer-Gross, W.: Hirnverletzung und Schizophrenie. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. 41, 17 (1938)
- Fischer, M.: Psychoses in the offspring of schizophrenic monozygotic twins and their normal co-twins. Brit. J. Psychiat. 118, 43 (1971)
- Formanek, R.: Zur Frage der symptomatischen Entstehung von Psychosen. Z. ges. Neurol. Psychiat. 165, 78 (1939)
- Fünfgeld, E.W.: Der Nucleus anterior thalami bei der Schizophrenie. J. Hirnforsch. 1, 146 (1954)
- Fuller, J.L., Thompson, W.R.: Behavior Genetics. New York, London: Wiley 1960
- Galton, F.: Hereditary Genius. London: Macmillan 1869
- Goodwin, D.W., Schulzinger, F., Hermansen, L., Guze, S.B., Winokur, G.: Alcohol problems in adoptees raised apart from alcoholic biological parents. Arch. gen. Psychiat. 28, 238 (1973)
- Goodwin, D.W., Schulzinger, F., Möller, N., Hermansen, L., Winokur, G., Guze, S.B.: Drinking problems in adopted and nonadopted sons of alcoholics. Arch. gen. Psychiat. 31, 164 (1974)
- Gottschaldt, K.: Zur Methodik erbpsychologischer Untersuchungen in einem Zwillingsslager. Z. Abstammungslehre 73 (1936)
- Gottschaldt, K.: Das Problem der Phänogenetik der Persönlichkeit. In: Lersch, P., Thomae, H. (Hrsg.); Handb. d. Psychologie, Bd. 4. Göttingen: Hogrefe 1960
- Griesinger, W.: Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten. Stuttgart 1845. Neudruck d. 3. Aufl. v. 1867 bei E.J. Bonset, Amsterdam 1964
- Hamburg, D.A. (Ed.): Psychiatry as a behavioral science. Behav. Soc. Sci. Survey Mon. Series. New Jersey: Prentice-Hall, Englewood Cliffs 1970
- Itil, T.M., Saletu, B., Davis, S.: EEG findings in chronic schizophrenics based on digital computer period analysis and analog power spectra. In: Cancro, R. (Ed.): Annual review on the schizophrenic syndrome. Vol. 3. New York: Brunner & Mazel 1974
- Jatzkowitz, H.: Biochemische Aspekte in der Psychiatrie. In: Jahrb. d. Max-Planck-Ges. 138 (1968)
- Jörgensen, G.: Humangenetische Probleme in der industrialisierten Umwelt. Münch. Med. Wschr. 113, 585 (1971)
- Jörgensen, G.: Kommunismus/Marxismus aus biologisch genetischer Sicht. Der deutsche Apotheker 26, 6 (1974)

- Kline, N. S. (Ed.): *Factors in Depression*. Amsterdam: North-Holland; New York: Raven Press 1974
- Kranz, H.: *Lebensschicksale krimineller Zwillinge*. Berlin: Springer 1936
- Lange, J.: *Verbrechen als Schicksal*. Leipzig: Thieme 1929
- Lorenz, K.: *Über tierisches und menschliches Verhalten*. Bd. I u. II. München: Piper 1971
- Matthaei, H., Witte, P.: Zur molekularen und zellulären Aufklärung endogener Psychosen. In: *Mitteilungen a. d. Max-Planck-Ges.* Heft 6, 424 (1974)
- Matussek, N.: Therapie der Zykllothymie und ihre Beziehung zu den biogenen Aminen. *Therapiewoche* 25, 119 (1975)
- McClearn, G. E., DeFries, J. C.: *Introduction to Behavioral Genetics*. San Francisco: W.H. Freeman 1973
- Mednick, S. A., Schulzinger, F.: *Genetics, Environment and Schizophrenia: Perspectives from Studies of High Risk Populations*. In: Mitsuda, H., Fukuda, T. (Eds.), *Biological Mechanisms of Schizophrenia-Like Psychoses*. Igaku Shoin Ltd., Tokyo 1974
- Meyendorf, R.: Arbeit im Druck
- Peters, G.: *Klinische Neuropathologie*. Stuttgart: Thieme 1970
- Ploog, D.: Die Bedeutung der experimentellen Verhaltensforschung als Grundlagenwissenschaft für die klinische Psychiatrie. *Jahrb. d. Max-Planck-Ges.* 130 (1963)
- Ploog, D.: Verhaltensforschung und Psychiatrie. In: Gruhle, H. W., Jung, R., Mayer-Gross, W., Müller, M.: *Psychiatrie der Gegenwart*, Bd. I/1B. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1964
- Ploog, D.: Wie produziert das Hirn Verhaltensweisen? *Umschau* 73, 749 (1973)
- Ploog, D.: Verhaltensbiologische Aspekte in der psychiatrischen Forschung. *Dtsch. med. Wschr.* 100, 2108 (1975)
- Ribot, Th.: *L'hérédité*. Ladrangue, Paris 1873. Deutsch: *Die Erblichkeit*. Leipzig: Veit 1876
- Rosenthal, D.: *Genetic Theory and Abnormal Behavior*. New York: McGraw-Hill 1970
- Scharfetter, Ch.: *Schizophreniforme Psychosen*. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 215, 240 (1972)
- Schepank, H.: Erb- und Umweltfaktoren bei Neurosen. *Tiefenpsychologische Untersuchungen an 50 Zwillingspaaren*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1974
- Schizophrenia Bull.: Nr. 8 and 9. Nat. Inst. Ment. Health (1974); U. S. Dept. of H. W. E. Publ.
- Schless, A. P., Frazer, A., Mendels, J., Pandey, G. N., Theodorides, V. J.: Genetic determinant of lithium ion metabolism. *Arch. gen. Psychiat.* 32, 337 (1975)
- Schulsinger, F.: Psychopathy: Heredity and environment. *Int. J. Ment. Health* 1, 177 (1972)
- Seeman, P., Chau Wong, M., Tedesco, J., Wong, K.: Brain receptors for antipsychotic drugs and dopamine: Direct binding assays. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 72, 4376 (1975)
- Shields, J.: Some Recent Developments in Psychiatric Genetics. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 220, 347 (1975)
- Slater, E.: Genetical factors in neurosis. *Brit. J. Psychol.* 55, 265 (1964)

- Stabenau, J. R., Pollin, W., Mosher, L. R., Chase, Ch., Grohman, Ch., Friedhoff, A. J., Turner, W.: Study of monozygotic twins discordant for schizophrenia. Arch. gen. Psychiat. 20, 145 (1969)
- Stumpf, F.: Kriminalität und Vererbung. In: Just, G. (Hrsg.), Handbuch der Erbbiologie des Menschen. Bd. V/2, Berlin: Springer 1939
- Treff, W. M.: Über pathomorphologische Befunde bei der Schizophrenie. In: Huber, G. (Hrsg.), Ätiologie der Schizophrenien. Stuttgart, New York: Schattauer 1971
- Vandenberg, S. G. (Ed.): Methods and Goals in Human Behavior Genetics. New York, London: Acad. Press 1965
- Vartanian, M. A., Gindilis, V. M.: Genetic models and biological research in schizophrenia. In: Kaplan, A. R. (Ed.), Genetic factors in "Schizophrenia". Springfield, Ill.: Ch. Thomas 1972
- Wender, P. H., Rosenthal, D., Kety, S. S., Schulzinger, F.: Crossfostering. A research strategy for clarifying the role of genetic and experimental factors in the etiology of schizophrenia. Arch. gen. Psychiat. 30, 121 (1974)
- Wickler, W.: Die Biologie der 10 Gebote. München: Piper 1971
- Zerbin-Rüdin, E.: "Schizophrenic" head injured persons and their families. Rep. III. Int. Congr. Human Genetics Chicago 1966
- Zerbin-Rüdin, E.: Genetische Aspekte der endogenen Psychosen. Fortschr. Neurol. Psychiat. 39, 459 (1971a)
- Zerbin-Rüdin, E.: Das Anlage-Umwelt-Problem bei der Entstehung der Schizophrenien. Nervenarzt 42, 613 (1971b)
- Zerbin-Rüdin, E.: Der Gestaltwandel psychischer Ausdrucksformen im Lichte der Wechselwirkung zwischen Anlage und Umwelt. In: Glatzel, J. (Hrsg.), Gestaltwandel psychiatrischer Krankheitsbilder. Stuttgart, New York: Schattauer 1973
- Zerbin-Rüdin, E.: Vererbung und Umwelt bei der Entstehung psychischer Störungen. Darmstadt: Wissenschaftl. Buchgesellschaft 1974
- Zerbin-Rüdin, E.: Die gegenwärtige psychiatrische Nosologie in erbbiologischer Sicht. In: Heinrich, K. (Hrsg.), Zur Kritik der psychiatrischen Nosologie. Stuttgart, New York: Schattauer 1975