

Die genetischen Probleme der Schizophrenien

Nebst vorläufiger Mitteilung der Ergebnisse in einem Schweizer Isolat
(mit 3 Stammbaumskizzen)

E. Hanhart

Im Verhältnis zu der grossen sozialen Bedeutung der schizophrenen Psychosen und der schizoiden Psychopathie im Sinne von E. Bleuler und E. Kretschmer weiss man noch viel zu wenig Sicheres über deren erbliche Grundlagen.

Selbst die Frage, ob die schizophrenen Prozesspsychosen immer genetisch bedingt sind und nicht auch gelegentlich allein durch schwerwiegende Umwelteinflüsse, wird von manchen Psychiatern — namentlich in USA — noch als strittig angesehen, obwohl keine äusseren Ursachen für diese deshalb als endogen bezeichneten Geistesstörungen bekannt sind, wie M. Bleuler (1930) ausdrücklich feststellte. Es dürfte dies selbst heute noch zutreffen, doch ist nach diesem auch erbbiologisch besonders erfahrenen Psychiater auf Grund der Befunde an Zwillingen trotzdem die Heredität nicht als einzige Ursache von Schizophrenie zu betrachten und stets nach mitwirkenden exogenen Momenten zu fahnden.

Die Anlage-Umweltprobleme der Schizophrenien und die Zwillingsforschung

Auf Grund seines Beobachtungsgutes von 56 EZ und 25 ZZ, wovon mindestens ein Partner schizophoren war, glaubte J. Lange (1929), dass schwere körperliche Erkrankungen zu hochgradigeren Schizophrenien führen und jeweils der begabtere Partner früher und schwerer befallen werde. Es kann aber auch umgekehrt sein. Nach F. J. Kallmann (1950), der bei 268 EZ aus dem Staate New York nicht weniger als 86,2% Konkordanz bezüglich Schizophrenie feststellte, bei 685 ZZ dagegen nur 14,5%, treten Umweltfaktoren hinter Erbanlagen sehr stark zurück.

Dabei soll Kallmann die Schizophrenie klinisch enger gefasst haben als E. Bleuler (1912) und M. Bleuler (1930, 1932, 1941), indem er einen Teil der leichten Formen — namentlich solche, die in soziale Heilung ausgingen — in der Verwandtschaft seiner Probanden nicht mitzählte.

In England fand E. Slater (1953) bei freilich bloss 41 EZ und 115 ZZ ein Konkordanzverhältnis von 76:14%, also statt 6:1 immerhin noch 5:1, ähnlich wie E. Inouye (1961) bei seinen 55 EZ und 17 ZZ aus Japan.

Neuerdings hat nun aber P. Tienari (1963) in Finnland bei einer in Bezug auf die Eüigkeit besonders sorgfältig untersuchten, unausgelesenen Serie von 16 männlichen EZ-Paaren eine totale Diskordanz hinsichtlich Schizophrenie festgestellt. Die kaum als rein zufällig zu bewertende Tatsache, dass kein einziger seiner 16 schizophrenen Zwillingsprobanden trotz identischen Erbgutes einen gleichartig erkrankten Partner hatte, kann nur teilweise durch ihr noch nicht genügend vorgerücktes Alter von 31-40 Jahren und durch ihr ausschliesslich männliches Geschlecht erklärt werden.

Was das letztere betrifft, so waren bei den von Luxenburger (1928), Rosanoff (1934), Essen-Möller (1941), Slater (1953) und Kringlen (1963) beobachteten Zwillingen allerdings sowohl bei den EZ als auch den ZZ die Männer rund dreimal seltener konkordant für Schizophrenie als die Frauen. Dass Schwangerschaften und Geburten nur als akzessorische Momente bei der Auslösung schizophrener Schübe zu betrachten sind, zeigt folgende Beobachtung:

Unter seinen allerdings nur teilweise überzeugend diagnostisch belegten und bezüglich ihrer Eineiigkeit hinlänglich gesicherten 5 Zwillingspaaren beschrieb A. Stern (1958) in Israel zwei weibliche EZ aus Ungarn, von denen die eine, mit 19 Jahren an Schizophrenie erkrankte und mit 36 Jahren durch Suizid geendigte Partnerin ihre Schübe stets im Anschluss an ihre 5 Geburten bekam, während die andere, mit 20 Jahren Erkrankte ihre periodischen Zustände einer mit manisch-depressiven Zügen verlaufenden schizophrenen Psychose durchmachte, ohne je schwanger gewesen zu sein; ein im Anfang ihrer Erkrankung gemachter Selbstmordversuch missglückte.

Hier haben wir es offenbar mit einer konkordanten Mischpsychose bei zwei eineiigen Zwillingen zu tun.

Nicht unerwähnt sei die von M. Bleuler (1952) geäußerte Arbeitshypothese, es möchten die so auffällig hohen Konkordanzsiffern eineiiger Zwillinge für Schizophrenie von deren besonders ähnlichen Umwelt herrühren, so dass diese gleicherweise an der Erkrankung beider Partner schuld sein könnte, wie eine gemeinsame Erbanlage.

Diese Möglichkeit wird jedoch von seinem Kollegen an der Harvard Medical School, Boston, R. G. Hoskins, (1946), mit folgenden Worten ausgeschlossen: « The conventional counterplea that identical twins lead greatly more similar lives than do the other variety smacks of oversophistication and largely begs the question by arousing the query, what but organic factors lead to such similitarity of reaction patterning ».

Obwohl dieser amerikanische Erforscher der Schizophrenie zugibt, dass « the wellknown findings in regard to the double incidence of schizphrenia in monozygotic twins as contrasted with that in dizygotic twins throws the burden of proof upon the « nurture school », erklärt er die Aussage: « schizophrenics are born, not made » noch als strittig und hält dafür, dass Vieles von grösster Wichtigkeit von den Umweltverhältnissen im Säuglings- und Kindesalter abhängt und dass die organische Heredität mit der sozialen Erbschaft oft ununterscheidbar verquickt sei. Erstaunlicherweise zitiert dieser Autor einer « Biologie der Schizophrenie » weder Kraepelin und Rüdín, noch E. Kahn und H. Luxenburger, noch E. Bleuler und M. Bleuler, ja selbst nicht einmal solch bekannte und verdiente amerikanische Erbpsychiater, wie Kall-

mann und Rosanoff. Aus der nicht völligen Konkordanz der EZ kann man schliessen, dass — ähnlich wie beim undifferenzierten Schwachsinn — ein Teil der Schizophrenien vorwiegend exogen bedingt sei, wie es u. a. K. Leonhard (1960) annimmt.

Eine infektiöse Genese wird vor allem von russischen Psychiatern angenommen, ausserdem aber auch von N. M. Wertheim (1961) in USA, der von einer « rheumatischen » Schizophrenie spricht, die früh beginne und chronisch oder schubweise und ohne paranoide Symptome hartnäckig ihren Gang nähme. Während die Gesamtbevölkerung nur zu 1-2% an rheumatischem Fieber erkrankte, so sei dies bei den vor dem 19. Lebensjahr Schizophrenen in 11% der Fall.

Die klinische Fassung der Schizophrenien seitens anderer Autoren wird von Tie-nari (l. c.) beanstandet und er will sie noch enger umschrieben wissen, als Kallmann es tat.

Bei der Auswertung seiner 1232 Zwillingsfamilien aus dem Staate New York bekämpfte F. J. Kallmann (1950) zunächst die « scheinbar niemals aufgehörenden Versuche zynischer Lehrstuhlforscher (armchair investigators) », die Methoden der Erbpsychiatrie dadurch zu diskreditieren, dass sie die diagnostischen Schwierigkeiten bei psychischen Merkmalen übertreiben. Kallmann (1949) hatte unter 3968 Zwillingspaaren 1252 mit Psychosen, während die übrigen 2736 sich auf Merkmale wie Epilepsie, Schwachsinn, neuropsychiatrische Organstörungen, Psychoneurosen und Psychopathien mit Alkoholismus und anderweitiger Süchtigkeit und Kriminalität bezogen. Die Feststellung Kallmanns, — der bei seinen psychotischen Zwillingen in 953 Fällen Schizophrenie und nur in 75 Fällen ein manisch-depressives Irresein fand, — dass das letztere allgemein viel seltener als die Schizophrenie sei, dürfte in vermehrtem Masse für die Schweiz gelten. Ungefähr gleich oft, dh. in 96 bzw. 108 Fällen fand Kallmann Involutionenpsychosen und Dementia senilis. Zur möglichsten Sicherung der Diagnosen bei seinen Zwillingen wartete Kallmann eine Beobachtung während mindestens 5 Jahren ab und liess sie durch unabhängig urteilende Fachleute kontrollieren. Er rechnet zur Schizophrenie nicht nur die episodischen und sich verschlechternden Formen von hebephener, katatoner und paranoider Färbung, sondern auch die einfachen, atypischen Varianten mit schizophrener Affektivität und sehr langsamer Progredienz, ferner die akuten Verwirrungszustände bei extremem « Stress » und die von Hoch und Polatin (1949) beschriebenen pseudoneurotischen Typen der Schizophrenie. Letztere dürften angesichts der unlängst von K. Ernst¹ (1964) aus der Zürcher psychiatrischen Klinik (Prof. M. Bleuler) mitgeteilten Erfahrungen zwar mit besonderer Vorsicht zu diagnostizieren sein.

¹ K. Ernst hat neuerdings über seine Nachuntersuchungen an 23 vor 20-30 Jahren von ihren Aerzten für schizophrene gehaltenen Patienten berichtet. Seine Nachuntersuchungen ergaben, dass bis heute nur einer davon eine schizophrene Psychose bekam, während sich die übrigen als blosse Neurotiker herausstellten. Für diese häufigen Fehlprognosen macht er eine falsche Verwertung der von E. Bleuler (1911) hervorgehobenen « Grundsymptome », sowie ein unklares Operieren mit dem « Grenzfall »-Begriff und schliesslich den Aerger von Aerzten gegenüber therapieresistenten Patienten verantwortlich. Er schlägt vor, auf die Diagnose « latente Schizophrenie » zu verzichten.

Die nosologischen Konzepte des Syndroms « Schizophrenie » von Kallmann stützen sich auf N. D. C. Lewis (1949), A. Myerson (1948) und K. Schneider (1948), welche Autoren die grundlegenden Aenderungen der Persönlichkeit mit ihren Verbiegungen für wichtiger erachten als das in den Lehrbüchern als pathognomonisch Beschriebene; dabei werden eine xenophobische allgemeine Angst, ein Verlust fre zu assoziieren, ein autistisches Verhalten dem Leben gegenüber und eine zwangsmässige Neigung zu « Wahnideen von Allmacht » als üble Vorzeichen gewertet. Die namentlich in USA verbreitete skeptische Einstellung gegenüber dem Begriffe der Schizophrenie als einer « semantischen Konvention » wird abgelehnt.

Die alte Erfahrung von Kraepelin und Rüdin, dass die Kinder manisch-depressiver Eltern ebenso oft schizophran werden als wieder manisch-depressiv, dass andererseits aber schizophrene Eltern nur sehr selten manisch-depressive Kinder haben, erscheint Kallmann aus genetischen Gründen widersprüchlich. Ursprünglich als manisch-depressiv diagnostizierte Patienten könnten sich später evtl. als schizophran herausstellen, aber kaum umgekehrt. Beide Psychosen sind als spezifische, genetische Krankheitseinheiten zu betrachten, die sich nicht gegenseitig ersetzen können und bezüglich ihrer Genotypen irgendwie komplementär verhalten. Der Umstand, dass trotz völlig gleicher Umweltverhältnisse manche Partner psychotischer Zwillinge geistig gesund bleiben, spricht gegen die Annahme einer « psychischen Kontagion » und der Entstehung dieser Psychosen auf Grund sozialer Faktoren.

So wie unter den Blutsverwandten manisch-depressiver Patienten die zykloiden Typen prävalieren, so unter denen der Schizophrenen die schizoiden.

Die Involutionspsychosen sind klinisch weniger homogen und pathogenetisch komplexer als die Schizophrenie und das manisch-depressive Irresein. Unter den Blutsverwandten von Patienten mit Involutionspsychosen finden sich überdurchschnittlich viele Fälle von Schizophrenie ($4,3 \pm 1,02\%$), noch stärker häufen sich Psychosen des Involutions- und Greisenalters bei den Blutsverwandten Schizophrener ($6,6 \pm 0,52\%$). A. Stenstedt (1959) ist anderer Ansicht. Wegen der oben genannten, neuen und so merkwürdig abweichenden Zwillingbefunde von P. Tienari (1963) bleibt zu wünschen, dass in verschiedenen Ländern noch möglichst viele Zwillingspaare einwandfrei auf ihre Eignigkeit sowie nach gleichartigen Prinzipien auf das Bestehen einer Schizophrenie, Schizoidie oder sonstigen psychischen Abwegigkeit untersucht werden, um auf Grund noch grösserer Zahlen das jeweilige örtliche Verhältnis von Konkordanz zu Diskordanz festzustellen.

Das Schizoid als klinischer und genetischer Begriff

Von den 16 nichtschizophrenen eineiigen Zwillingspartnern der Serie Tienaris sollen nicht weniger als 10 geistig völlig gesund und nur 6 « schizoid » sein.

Mit diesen Zahlen im Text stimmt allerdings der Satz in seiner Zusammenfassung nicht überein: « Most of the non-psychotic co-twins of the schizophrenics displayed unmistakable schizoid features ».

Wenn sich die geistige Unauffälligkeit von Partnern schizophrener EZ auf die Dauer bestätigt, während ein Teil davon mit schizoïder Psychopathie behaftet bleibt, so wird man diese als abgeschwächte Manifestation einer Erbanlage zu Schizophrenie betrachten müssen. Es fragt sich nun aber, ob das Schizoïd nicht auch nur Ausdruck der Heterozygotie eines recessiven Gens für Schizophrenie sein kann.

Für die erstere Auffassung spricht, dass nach E. Kahn (1922), H. Hoffmann (1926) und M. Bleuler (1941) eine Schizoïdie gelegentlich erst in einem bestimmten Lebensabschnitt und nach Auftreten von Konflikten deutlich wird und dass sie sich wie eine Schizophrenie schubweise entwickeln kann.

Als schizoïd gelten sonst nach M. Bleuler (l. c.) « misstrauisch-empfindliche Sonderlinge, Pedantennaturen, rücksichtslose, gemütskalte Streber, paranoid Verbohrte, übermässig Scheue und Feingühliche, Fanatiker, Bigott-Frömmelnde und Verschrobene ».

Bleuler unterscheidet schizoïd Auffällige innerhalb der Norm neben anders Auffälligen innerhalb der Norm und schizoïde Psychopathen von anderen Psychopathen. Ohne entsprechende Charakterzüge rechnet er Haltlose, Landstreicher und Verschwender sowie moralische Defekte nicht zu den Schizoïden.

Wie schwierig diese Unterscheidung ist, geht aus der Erklärung M. Bleulers hervor, dass er sie sich niemals zugetraut haben würde, wenn er seine Exploranden nicht als gleichzeitiger Dorfarzt näher — vor allem in besonderen Situationen — kennengelernt hätte.

Die meisten psychisch Auffälligen im Verwandtenkreis Schizophrener sind nach M. Bleuler (1941) typische Schizoïde; dabei falle die Häufigkeit moralischer Defekte auf. Es gebe aber auch manche Schizophrene und Schizoïde mit nichtschizoïden Eltern. Dieser wichtige Umstand ist u. a. von E. Essen-Möller bei seiner Analyse des Begriffes der Schizoïdie bestätigt worden. Dass umgekehrt lange nicht alle Kinder von Schizophrenen schizoïd sind, hat G. Elsässer (1952) am eindrucklichsten gezeigt:

Von den 33 nichtpsychotischen Kindern seiner 15 schizophrenen Elternpaare erwies sich nur 1/8 als schizoïd und nicht weniger als 19, also über die Hälfte dieser Kinder zweier schizophrener Eltern sind von ihm in jeder Hinsicht als unauffällig befunden worden, weitere 8 als mässig auffällig und nur 4 als anderweitig psychopathisch.

Nach Luxenburger (1940) ist ein Psychopath erst dann als « schizoïd » zu betrachten, wenn er Schizophrene als Blutsverwandte hat. Wenn Schizoïde Heterozygoten wären, so müsse für die Schizophrenie bei Monomerie ein homozygoter Zustand angenommen werden, auch wenn die Recessivität unvollständig sei.

Der klinische Begriff « schizoïd » ist von E. Kretschmer (1921) in seinem Standardwerke « Körperbau und Charakter » durch meisterhafte Beschreibungen veranschaulicht worden.

Vorher hatte man, so auch E. Rüdin (1916), noch den unscharfen und missverständlichen Ausdruck « schizophrener Charakter » dafür gebraucht, der die so notwendige Abgrenzung einer blossen Psychopathie von der Prozesspsychose nicht gewährleistete und in Gutachten den Laien verwirren musste.

Kretschmer stellte den schizoiden Psychopathen zwischen den schizophrenen Psychotiker und den die normalen Varianten des schizoiden Temperamentes verkörpernden Schizothymiker und als Pendant dazu die zykliden Psychopathen zwischen die manisch-depressiven Psychotiker und die Zyklithymiker.

Als psychästhetische Proportion des Schizoiden hob er das Schwanken der Stimmung zwischen hyperästhetisch (empfindlich) und anästhetisch (kühl) hervor und das psychische Tempo als schwankend zwischen sprunghaft und zäh bei einer öfters reizinadäquaten (verhaltenen, lahmen, gesperrten, steifen usw.) Psychomotilität und einem leptosomen, athletischen oder dysplastischen Habitus. Das zyklische Temperament schwanke dagegen zwischen einer heiteren und traurigen Stimmung und einem beweglichen oder behäbigen Temperament bei reizadäquater Psychomotilität und pyknischem Habitus.

Schizophrene mit pyknischem Habitus haben eine bessere Prognose als solche mit einem athletischen oder auch mit einem muskulären und dysplastischen Körperbau. Diese Kretschmer'sche Lehre ist auch von so kritischen Geistern, wie E. Bleuler und K. Jaspers als wichtigster Fortschritt der Konstitutionsforschung anerkannt worden. Leider haben sich die schon von Lavater und von Carus erahnten körperbaulichen Entsprechungen nur in Bezug auf das zyklische Temperament und den pyknischen Habitus als einheitlich erwiesen.

Die Schizophrenen, Schizoiden und Schizothymiker sind weniger deutlich an einen bestimmten Habitus gebunden, am ehesten freilich an den leptosomen; gerade Kretschmer hat ja später mit Enke (1936) die besonders starke Affinität des athletischen Körperbaus zur Veranlagung des Epileptikers herausgestellt, die ihrerseits keinerlei genetische Beziehungen zu den Schizophrenien unterhält, wohl aber zu den Dysplasien, wie sie häufig auch beim sonst undifferenzierten angeborenen Schwachsinn gefunden werden, der genetisch keine primären Beziehungen zu Schizophrenie und Schizoidie erkennen lässt. Werden doch nach M. Bleuler (1941) schizoide Psychopathen wesentlich häufiger bei guter als bei mässiger oder schwacher Intelligenz angetroffen.

Das Vorhandensein eines schlanken, hageren, eckigen Körperbaus mit länglicher Gesichtsform, Winkelprofil etc. passt zwar gut zu schizoiden Wesenszügen; solche können aber auch bei einem gedrungenen, dicklichen Habitus vorkommen, der dann allerdings meist nicht die harmonischen Rundungen des Pyknikers zeigt, sondern eher die eines dysplastischen Fettwuchses. Sehr wichtig zur Beurteilung ist die Psychomotorik, die sich in Haltung, Gang, Gestik und Mimik äussert. Schizoide neigen zu « steilen » Gesten, abgehackten Worten, unberechenbaren Reaktionen; sie sind schwer zu durchschauen, so wie ihre Silhouette oft einem Fragezeichen gleicht. Die Psychopathen unter ihnen pflegen weniger unter sich selbst zu leiden als ihrer Umgebung das Leben schwer zu machen.

Mit Recht aber spricht G. Elsässer (1952) beim Schizoid von einem « schillernen » Begriff, dessen Abgrenzung schwerfalle. Schon S. Koller (1938) betonte, wie ausserordentlich gross die Schwankungen der Schizoidenziffern durch die persönliche Auffassung des Beobachters seien, während die Häufigkeitsziffern der Schizo-

phrenie auch bei verschiedenen Untersuchern eine gewisse Stabilität besässen. Er empfiehlt deshalb, für alle empirischen Erbziffern nur Schizophrene zu wählen.

Neuerdings hat es sich nun noch gezeigt, dass auch eine Chromosomenaberration, und zwar eine Trisomie des Autosoms 22 zu ausgesprochener Schizoidie führen kann:

So fiel ein 8 jähriger Junge mit 47 Chromosomen infolge einer Trisomie von Nr. 22 durch sein asoziales, destruktives und trotziges Wesen bei unterdurchschnittlicher Intelligenz auf (Turner und Jennings, 1961), dass der zugezogene Psychologe gar von Schizophrenie sprach.

Gleich chromosomal, dh. mit 6 kurzen akrozentrischen Chromosomen behaftet und bei mässigem bzw. leichtem Schwachsinn schizoid, waren auch die beiden 13 jährigen, zweieiigen Zwillingmädchen aus Texas, die J. J. Biesele, W. Schmid und M. G. Lawlis (1962) beschrieben und psychologisch testen liessen. Diese 2 schizoiden Zwillinge haben normale Eltern, eine normale 17 jährige Schwester und sind auch sonst weder mit Oligophrenie noch mit Schizophrenie belastet.

Letztere Autoren haben darauf 10 Kinder mit deutlicher Schizophrenie oder wenigstens einem infantilen Autismus ohne Chromosomenanomalien befunden. Sie versprechen sich dagegen mehr von der Untersuchung nichtasylierter Kinder.

Ob diese mit einer Trisomie 22 verbundene Schizoidie konstant ist und nur zusammen mit leichter Oligophrenie vorkommt, steht einstweilen dahin. Ihre Identität mit der Schizoidie in den Familien Schizophrener ist nicht sehr wahrscheinlich.

Mit der schon Kraepelin (1910) bekannten «*Dementia praecocissima*», wie sie L. Bender (1953) als klinische Einheit mit Erkrankungsbeginn vor dem 12. Lebensjahr beschrieb, hat jene Chromosomenanomalie kaum etwas zu tun, ebensowenig wie die von J. E. Staehelin (1944) beobachtete katatoniforme Psychose eines 3 jährigen Kindes, die völlig ausheilte und wahrscheinlich diencephalotischer Pathogenese war. Dass Schizophrenien auch im Kindesalter, wenn auch oft mit einem wesentlich anderen Bild wie beim Erwachsenen vorkommen können, bewies J. Lutz schon vor 25 Jahren; nach R. Corboz (1958) pflegen dabei immerhin die gleichen Grundsymptome eines Autismus und einer häufig enormen Angst zu bestehen.

Anhand von 52 Zwilling- und 50 Einzelfällen von vor dem 15. Lebensjahr manifestierter Schizophrenie, die mit 196 erwachsenen Zwillingprobanden verglichen wurden, fanden F. J. Kallmann und B. Roth (1956) weitgehend übereinstimmende familiäre Belastungen und keine grundlegenden Unterschiede in Bezug auf die häuslichen Verhältnisse. Auf jeden Fall bestand keine einfache Korrelation zwischen dem frühen oder späteren Krankheitsbeginn und mehr oder weniger ungünstigen Umweltbedingungen.

Es erschien uns notwendig, hier ausführlich auf die Vieldeutigkeit des Begriffes «schizoid» sowohl in klinischer als genetischer Beziehung aufmerksam zu machen. In letzterer Hinsicht ist nochmals zu betonen, dass er eine abgeschwächte Äusserung einer Erbanlage zu Schizophrenie sein kann, meist aber nur Ausdruck einer Heterozygotie, dh. der einfachen Dosis eines recessiven Gens für Schizophrenie sein dürfte und dass entsprechende Heterozygoten auch bloss «schizoid innerhalb der Norm» oder gar psychisch unauffällig sein können.

Die Schizophrenien als erbbiologische Merkmale

Noch viel schwieriger muss es sein, die nicht nur in eine Kern- und Randgruppe, sondern nach K. Leonhard (1957) in nicht weniger als 21 Untergruppen einzuteilenden schizophrenen Prozesspsychosen genetisch zu analysieren. Es war schon ein grosser Fortschritt, sie von den anderen sog. endogenen Psychosen mit zyklischem Verlauf, dh. dem manisch-depressiven Irresein, erbbiologisch abzugrenzen. Noch 1948 erinnerte M. Bleuler daran, dass Manisch-Depressive fast ebenso oft schizophrene Kinder hätten wie Schizophrene und dass man nicht blindlings das Dogma von der unspezifischen Vererbung durch das der spezifischen ersetzen dürfe, vielmehr fragen müsse: wo und inwiefern spezifische, wo und inwiefern unspezifische Vererbung?

In den psychiatrischen Anstalten finden sich durchschnittlich 60-80% Schizophrene und in der Durchschnittsbevölkerung 8,5% und jenseits des 40. Lebensjahres etwa 1%. In USA war schon 1945 jeder fünfte Spitalpatient schizophren. Der Krankheitsbeginn fällt meist zwischen das 20. und 35. Lebensjahr. Vor dem 16. und nach dem 45. Jahr sind Ersterkrankungen sehr selten bei Männern, während bei Frauen die Manifestation auch noch ins Rückbildungsalter fallen kann. Frühes Auftreten führt meist zu Hebephrenien oder Katatonien und spätes mehr zu paranoiden Formen. Die Fruchtbarkeit der Schizophrenen beträgt nach Essen-Möller (1935) $\frac{1}{4}$ - $\frac{2}{3}$ des Durchschnittes. Paranoide sind fruchtbarer als Katatone. Die Heiratshäufigkeit der schizophrenen Sippe macht nur etwa $\frac{2}{3}$ von der Gesamtbevölkerung aus und die Sterblichkeit der Schizophrenen ist dreimal grösser als im Durchschnitt. Eine signifikante Geschlechtsdifferenz besteht hinsichtlich Schizophrenie nicht.

Die für Schizophrene typische Anfälligkeit für Tuberkulose wird von Luxemburger (1940) auf eine Schwäche des Bindegewebssystems und von Kallmann auf eine solche des retikulo-endothelialen Apparates bezogen.

Schon 1911 hatte der geniale Erbstatistiker Wilhelm Weinberg die Methodik zur Anwendung der Mendelschen Gesetze auf Erbmerkmale beim Menschen angegeben.

Unter seinem direkten Einfluss legte E. Rüdin die Wege und Ziele der psychiatrischen Familienforschung im selben Jahre dar. Sie vermeidet es, schwerbelastete Familien einseitig hervorzuheben und Stammbäume mit Häufungen eines Merkmals aufzustellen, statt ein möglichst grosses, unausgelesenes und gut durchforschtes Beobachtungsgut mit den notwendigen erbstatistischen Kautelen zu verarbeiten. Mit der Weinberg'schen Geschwistermethode lassen sich die rein zufällig merkmalsfrei gebliebenen Geschwisterserien gebührend in Anrechnung bringen.

Damit schien es Rüdin (1916) zu gelingen, die von seinem Schweizer Landsmann Oberholzer (1914) angenommene einfache Recessivität der Schizophrenie zu widerlegen und eher einen dihybrid-recessiven Erbmodus wahrscheinlich zu machen. Rüdins leidenschaftliches « rassehygienisches Wollen » liess ihn aber auf eine mendelistische Auswertung seines grossen Beobachtungsgutes verzichten und stattdessen empirische Erbprognosen aufstellen, um das von ihm 1933 für das damalige Deutschland geschaffene « Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses » begründen zu

helfen, das u. a. durch die Sterilisation aller Schizophrenen diese weitaus verbreitetste Geisteskrankheit eindämmen sollte.

Die sich insgesamt auf Tausende von Schizophrenen erstreckenden mittleren Wahrscheinlichkeiten der Erkrankung, die nach Alter, Uebersterblichkeit etc. korrigiert sind, ergeben heute nach M. Bleuler, G. Elsässer, F. J. Kallmann, B. Schulz, T. Sjögren und E. Slater folgende Prozentsätze:

Für die Durchschnittsbevölkerung 0,85-1%, für die Geschwister Schizophrener 8-14%, für Halbgeschwister 7%, für eineiige Zwillingspartner (EZ) 78-85%, für zweieiige Zwillingspartner (ZZ) 14,7%, für Kinder von Schizophrenen 9-16%, für Eltern Schizophrener 5-10%, für Enkel 3-4%, für Neffen und Nichten 1,7-3,9%, für Vettern und Kusinen 2%, für Onkel und Tanten 0,8-2%, für Grossneffen und Grossnichten 0,8-2,8% und für Kinder zweier schizophrener Eltern 40-68%.

E. Kahn (1922) hatte eine recessive Anlage zum schizophrenen Prozess und eine dominante zur Schizoidie angenommen, die im Sinne einer Dimerie zusammenwirken würden. Dann müsste aber stets mindestens ein Elternteil schizoid sein, was nicht zutrifft. Nach F. Lenz (1937) würde sich die Anlage zu Schizophrenie auf Grund eines heterozygoten Gens dominant bei einem Fünftel als Schizophrenie und bei vier Fünftel der Träger als Schizoidie äussern. Luxenburger (1937) hielt Dominanz für unwahrscheinlich, da nur 5-6% der Eltern von Schizophrenen ebenfalls schizophren seien und die Manifestationsschwankung bei EZ nur 20-30% ausmache. Gegen Recessivität spricht, dass namentlich in dem grossen Beobachtungsgute Kallmanns nicht weniger als 16,4% der Kinder Schizophrener wieder schizophren befunden wurden und nur 9,1% der Probandengeschwister. Es fragt sich, ob dieser z. B. auch beim Diabetes mellitus vorhandene hohe Prozentsatz befallener Kinder nicht von häufigen Verbindungen im Sinne von $RR \times DR$, dh. von recessiven Homozygoten mit entsprechend Heterozygoten herrührt, wie sie häufig genug vorkommen müssen. Sind doch bei einer Frequenz von 1% Schizophrenen ca. 20% entsprechende Heterozygoten in der Bevölkerung anzunehmen und ist auch mit einer gleichartigen Gattenwahl innerhalb des schizophrenen Erbkreises zu rechnen, sowie mit einer erhöhten elterlichen Konsanguinität.

T. Sjögren (1957), der schon 1935 die Schizophrenien in einem schwedischen Isolat erforscht hatte, nimmt dabei eine sog. Paarungssiebung, dh. ein assortative mating statt einer Panmixie an und erklärt damit das häufigere gleichartige Befallensein der Kinder von Schizophrenen.

Inzwischen hatte S. Koller² (1938) zunächst ohne Berücksichtigung der so naheliegenden Möglichkeit einer Heterogenie den Erbgang der Schizophrenie einer mathematisch-statistischen Prüfung unterzogen. Er legte seinen Berechnungen die empirischen Erbziffern von Kallmann mit 1087 Ausgangsfällen zugrunde, die für die Kinder von Schizophrenen eine Erkrankungserwartung von nicht weniger als 16,4% und für die Geschwister eine solche von bloss 11,5% ergaben, was in hohem Grade

² S. Koller weist in einer Fussnote darauf hin, dass er die Deutung der ihm sonst unverständlichen Ziffern bei den Geschwistern von Schizophrenen in der Arbeit Kallmanns dem Münchner Psychiater B. Schulz verdanke.

gegen Recessivität und viel eher für eine Dominanz entsprechender Erbfaktoren spreche, selbst wenn man annehme, dass Schizophrene sich leichter wieder mit schizophrenen veranlagten Personen verheiraten.

Dass selbst das Auftreten einer Schizophrenie in 3 aufeinanderfolgenden Generationen noch kein unbedingter Beweis für Dominanz zu sein braucht, sondern sich zuweilen durch Inzeste erklärt bei offener Recessivität einer spezifischen Erbanlage, hat E. Hanhart (1956) in L. Geddas Novant'Anni Delle Leggi Mendeliane mit zwei Stammbäumen illustriert:

Im ersten Fall hatte eine Schizophrene, 1825-89, von einem Schizoiden, 1836-93, eine illegitime schizophrene Tochter, 1865, und diese mit ihrem Vater eine weitere Schizophrenie, 1888. Deren schizophrene Grossmutter hatte ausserdem aus ihrer Ehe mit einem unauffälligen Gatten eine normale Tochter und von dieser eine ebenfalls schizophrene Enkelin, 1888, deren uneheliche Tochter, 1919, wieder frei vom Merkmal blieb.

Im zweiten Falle sind zwar eine Mutter, 1882, und Tochter, 1910, beide schizophren, doch stammt die ebenfalls schizophrene Tochter, 1930, der letzteren aus ihrem Inzest mit einem normalen Bruder, 1909. Alle drei Schizophrenen dieser Sippe: die Enkelin, deren Mutter und deren doppelte Grossmutter waren Insassen der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich (vormals Prof. E. Bleuler, jetzt Prof. M. Bleuler).

Von den Geschwistern Schizophrener fand B. Schulz 8,1% und Luxenburger 11,4% mit Schizophrenie behaftet. Nach letzterem Autor ist angesichts der zwischen 19 und 33,6% liegenden Manifestationsschwankungen mit einer durchschnittlichen Erkrankungs Wahrscheinlichkeit von 21,8% bei Kindern aus Kreuzungen im Sinne von DR × DR zu rechnen, was dem Mendel'schen Viertel schon so nahe käme, dass man keine Dimerie annehmen dürfe.

Auf Grund der ungewöhnlich hohen elterlichen Konsanguinität von 6% in seinen Sippen von 1087 schizophrenen Probanden hatte Kallmann (1938) einen einfach-recessiven Erbgang angenommen, den S. Koller jedoch völlig ausschliessen zu können meinte, obwohl ihn H. Luxenburger (1937) — allerdings unter der sehr anfechtbaren Annahme einer Homogenie der Schizophrenien — am wahrscheinlichsten hielt.

Böök (1953) hält die von Kallmann gefundene hohe elterliche Konsanguinität für nicht signifikant und rechnet auf Grund seiner Ergebnisse in einer nordschwedischen Population mit einem autosomal-dominanten Gen, das häufig durch Neumutation entstände; es sei aber möglich, dass er es dort mit einem anderen Gen zu tun hatte als Kallmann in USA.

Gegen die immer noch am häufigsten angenommene Recessivität spezifischer Gene für Schizophrenie spricht die Aehnlichkeit der Ziffern für Geschwister und Halbgeschwister und vor allem das höchstens 68% ige statt 100% ige Befallenwerden der Kinder zweier schizophrener Eltern, das allerdings durch eine Heterogenie, die auch E. Zerbin-Rüdin (1963) annimmt, bedingt sein könnte. Nach letzterer Autorin sind die Schizophrenien keine Merkmale an sich, sondern Endresultate einer über viele Zwischenstufen mit Reaktionen und Gegenreaktionen ablaufenden Entwicklung. Was vererbt wird, ist bekanntlich nicht das phänotypische Merkmal, vielmehr ein

bestimmter Reaktionstyp. Die ebenfalls gegen Recessivität vorgebrachte Ähnlichkeit der mittleren Erkrankungserwartung der Geschwister und Kinder von Schizophrenen könnte sich aus der allgemeinen Häufigkeit einer entsprechenden Anlage und der damit verbundenen Wahrscheinlichkeit eines öfteren Aufeinandertreffens von Homozygoten mit Heterozygoten erklären, namentlich im Hinblick auf die bei diesem Merkmal bestehende Tendenz zur Wahl eines ähnlich veranlagten Gatten.

Statt nur mit einer Manifestationsschwankung von ca. 37% rechnen sowohl Böök als Slater mit einer solchen von ca. 70%. Letzterer nimmt an, dass nicht weniger als 97% der Schizophrenen heterozygot seien und nur bei 26% davon eine manifeste Psychose entstände.

Unter der Aegide der Genfer Psychiater F. Morel und J. de Ajuriaguerra sowie des Mathematikers A. Linder und des Humangenetikers D. Klein hat G. Garrone (1962) die dort von 1901-1950 bekannt gewordenen 3810 Fälle von Schizophrenie erbstatistisch bearbeitet. Die Häufigkeit der Schizophrenie in Genf beträgt 1% und die allgemeine Wahrscheinlichkeit, an Schizophrenie zu erkranken 2,4% mit einem deutlichen Geschlechtsunterschied (1,9% für Männer und 2,9% für Frauen). In einer ersten, den Zeitraum von 10 Jahren (1940-1950) umfassenden Gruppe ergab sich eine Erkrankungswahrscheinlichkeit für Schizophrenie für die Geschwister der Probanden von $11,5 \pm 1,3\%$ und für deren Eltern $7 \pm 1\%$. Eine zweite Gruppe, welche die familiären Fälle umfasst, diente zur Bestimmung des Erbgangs der Schizophrenie und deren genetischer Einheitlichkeit innerhalb dieses Beobachtungsgutes. Auf die letztere wurde geschlossen, weil sowohl die Hebephrenien und Katatonien, als auch die paranoiden Schizophrenien unabhängig von der Art der elterlichen Schizophrenie bei den Kindern der Probanden auftraten. Hier ergab sich nach Ausschaltung sämtlicher elterlicher Kombinationen, welche die Gefahr einer Auslese in sich trugen, für die Geschwister der Probanden insgesamt $14,7 \pm 1,3\%$, für die Probandengeschwister mit gesunden Eltern $13,5 \pm 1,3\%$, für die Probandengeschwister mit einem gesunden Elter $28,5 \pm 5\%$ und für die Geschwister von Doppelprobanden nach der Methode von B. Schulz $11,9 \pm 1,7\%$, ferner für die Eltern der Probanden $7 \pm 2\%$ und für die Kinder der Probanden $17 \pm 4\%$.

Die Fruchtbarkeit der verheirateten Schizophrenen war auf mehr als 50% herabgesetzt im Gegensatz zur normalen Fruchtbarkeit ihrer Eltern.

Es wird nun auf ein einfach-recessives Gen mit der Penetranz von ca. 67% geschlossen, dessen Häufigkeit in der Genfer Bevölkerung ca. 19% beträgt. Das Fehlen eines signifikanten Unterschiedes zwischen den theoretischen Erwartungs- und den Beobachtungswerten rechtfertigt diese Annahme, doch seien die Ergebnisse bloss als Annäherungswerte zu betrachten, die eher unterhalb der wirklichen lägen. Den Umweltfaktoren könne höchstens ein hemmender oder verstärkender Einfluss auf die affektive Entwicklung erblich disponierter Kinder beigemessen werden.

Diese umfangreiche erbstatistische Untersuchung mit dem unerwarteten Ergebnis eines monohybrid-recessiven Erbmodus der hier offenbar als homogen betrachteten Schizophrenien hat mich ermutigt, meine Erfahrungen über die Ausbreitung schizophrener Psychosen in Isolaten bekanntzugeben.

Schon 1934 habe ich in der am stärksten ingezüchteten unter den von mir untersuchten 15 Gemeinden, nämlich dem Schwyzer Dörfchen Obermatt (Pseudonym) fast sämtliche Fälle von Schizophrenie in einem Stammbaum vereinigen können, bei dem die kollateralen Manifestationen und die auf ein gemeinsames Stammelternpaar zusammenlaufende elterliche Konsanguinität auf ein einfach-recessives Gen hinwiesen (z. Diss.G. Pruepp, 1935).

Manche — so auch M. Bleuler — glauben an eine unspezifische Polygenie und rücken die Schizophrenien damit in die Nähe kontinuierlich variierender, normaler Merkmale wie Körpergrösse und Intelligenz. Nach extremen Psychosomatikern wäre gar jeder Mensch fähig, schizophren zu werden, wie das für die essentielle Hypertonie und das Ulcus pepticum angenommen wird. Doch spricht die Erfahrung, dass die Häufigkeit der Schizophrenie in Kriegszeiten nicht zunahm, gegen solche Vermutungen.

Wichtig ist, dass auch M. Bleuler, wie neuerdings W. Lenz (1961), die Bedeutung frühkindlicher seelischer Traumata geringer einschätzt als die Vertreter der psychoanalytischen Schule. Gegen die Annahme, dass schizophrene Psychosen durch üble Familienverhältnisse ausgelöst werden, spricht u. a. das Fehlen von Kettenbildungen, dh. überdurchschnittlich häufiger Erkrankungen mehrerer aufeinanderfolgender Geschwister (B. Schulz), ferner die rein zufällige Stellung der Schizophrenen in der Geburtenreihe überhaupt.

Nach M. Bleuler muss eine « die Schizophrenie auslösende Noxe zur besonderen Konstitution passen, wie der Schlüssel ins Schloss ». Aeussere Schädlichkeiten sind also in verschiedenen Sippen von ungleicher Bedeutung. Noch 1948 sieht er die psychiatrische Genetik beherrscht von der Wechselwirkung zwischen Ganzheit und Einzelem. Der Mendelismus in der alten Form verstehe nur das Einzelne unabhängig vom Ganzen. Immerhin erblickt er in den tierexperimentellen Ergebnissen Nachtsheims über die Epilepsie in einer Kaninchenrasse sowie Stockards in Bezug auf Zusammenhänge zwischen erblicher Körperform und Konstitution bei Hunderassen Verheissungsvolles. Heute ist mit F. Vogel (1964) in Anbetracht von Befunden an Bakterien mit einer Wechselwirkung von übergeordneten, regulierenden Genen und Strukturgenen innerhalb eines Operon zu rechnen. Sie könnte bei der Vererbung eines solch komplexen Merkmals wie der Entwicklung einer Schizophrenie eine entscheidende Rolle spielen.

Die von Bellak (1949), Kallmann (1953), Kaplan (1958) sowie Key (1959) bei den Schizophrenien vermutete, genbedingte Störung des Enzymstoffwechsels hat sich bisher nicht nachweisen lassen, ebensowenig wie anderweitige endogene Fehlregulationen. Die von Konstantinidis (1958) versuchte chromosomale Lokalisation eines Gens für Schizophrenie auf Grund der Koppelung mit Blutgruppen-Genen ist nicht gelungen, dagegen konnte er eine solche mit Genen für die Augenfarbe, Haarform, Fingerbehaarung und die Geschmacksempfindung für Phenylthiocarbamid (P. T. C.) wahrscheinlich machen.

Zur Frage der Heterogenie der Schizophrenien

Wie Rüdin hielt dessen prominentester Schüler, H. Luxenburger (1937) an der Auffassung fest, dass den Schizophrenien stets ein und derselbe Erbfaktor zugrundeliege, obwohl M. Bleuler schon 1930 deren Heterogenie als viel wahrscheinlicher bezeichnet hatte. Letztere Auffassung wurde dann auch von F. Lenz (1937) geteilt, der eine Minderzahl von Schizophrenien für recessiv hielt, die meisten jedoch für dominant, was auch heute noch von L. S. Penrose (schriftliche Mitteilung vom 18.7. 1964) als zutreffend erachtet wird.

Wohl mit Recht vermutete F. Lenz (1937), dass es ausser dominanten gelegentlich auch recessive Gene gebe, die Schizophrenie verursachen können, weil er mehrfach Schizophrene aus Verwandtenehen hervorgehen sah; im übrigen sei meist ein unregelmässig dominanter Erbgang in Betracht zu ziehen. Wie später J. A. Böök (1960) beanstandete schon F. Lenz die Verwendung des Begriffes « Penetranz », der bei den Ergebnissen von Familienforschung etwas anderes bedeute als bei der Konkordanz eineiiger Zwillinge, die nach Böök stets eine Auswahl schwererer Fälle darstellen. Eine scheinbar herabgesetzte Penetranz ist nach diesem Autor oft bloss die Folge einer ungenügenden Diagnostik.

Böök rechnet mit einer durchschnittlichen Krankheitserwartung bei der Schizophrenie von 1%; er hatte aber 1953 in jenem nordschwedischen Gebiet eine solche von 3% gefunden, sowie eine auffällige Aehnlichkeit der klinischen Bilder und Verläufe. Es sei bei den schizophrenen Psychosen grundsätzlich mit der Wirkung von Hauptgenen zu rechnen, die sich regelmässig bei Homozygoten und gelegentlich bei Heterozygoten kundgebe. Wie E. Slater (1958) schliesst er eine einfache Recessivität aus. Auch Slater (1947) hatte positive Korrelationen in Bezug auf das klinische Bild bei schizophrenen Geschwistern gefunden.

Die differenzierte Erbprognose der Schizophrenien hat wichtige Unterschiede für deren klinische Unterformen ergeben, indem sich die Krankheitserwartung bei den Kindern von Hebephrenen und Katatonen als rund doppelt so gross erwies wie bei den Kindern von Eltern mit Paranoid und anderen nicht zu Demenz führenden schizophrenen Psychosen.

Zu der äusserst wichtigen Frage der Heterogenie der Schizophrenien muss zunächst bemerkt werden, dass eine solche nicht etwa aus dem Vorkommen der zum Teil altersbedingten klinischen Formen, wie Hebephrenie, Katatonie, Dementia simplex und des Paranoids zu erschliessen ist, da diese allzuoft intrafamiliär auftreten. Für Heterogenie spricht vielmehr die ausgesprochene Familiarität von Verlaufsformen, wie sie M. Bleuler (1930) bei den von ihm untersuchten 100 schizophrenen Probanden einer New Yorker Privatklinik feststellte:

Dabei zeigte sich, dass die unbelasteten Schizophrenen eine auffällige Häufung schwerverblödeter Patienten aufwiesen, mit denen man aber- wie mit Idioten- einen gewissen affektiven Rapport bekam. Ihre Krankheit begann juvenil und verlief rasch-progressiv ohne wesentliche Remissionen. Körperlich waren sie fett dysplastisch mit schlaffer Haltung und Mimik und vor ihrer Psychose nicht deutlich schizoid, sondern gutmütig-träge.

Die mit Schizophrenie belasteten Fälle verliefen durchschnittlich eher etwas leichter als die damit unbelasteten.

Ein Schizophrener M. Bleulers aus USA war der einzige Geisteskranke in seiner Familie von 47 Personen; er hatte nicht nur normale, sondern ausserordentlich begabte, tüchtige und wertvolle Blutsverwandte. Die Erbprognose seiner Geschwisterkinder war offenbar weit besser als die empirisch für Neffen und Nichten Schizophrener pauschal ermittelte und man lief Gefahr, « wertvolles Erbgut von der Fortpflanzung auszuschalten, ohne dadurch prophylaktisch etwas zu erreichen ».

Nach M. Bleuler (1930) besteht die Möglichkeit, dass sich innerhalb der Gruppe der Schizophrenien eine besondere Krankheit versteckt, die im juvenilen Alter ausbricht und rasch-progredient zu einer Verblödung führt, die sich von der schizophrenen Verblödung in Feinheiten unterscheidet. Bei dieser Krankheit würden keine Beziehungen zum Schizoid und zum asthenischen oder athletischen Habitus bestehen, dagegen ginge sie oft mit Verfettung einher. Die Heredität würde bei ihr keine Rolle spielen.

Auf Grund seiner in USA erhobenen Befunde erwägt M. Bleuler auch, dass die Vererbung zwar die schizoiden Züge und Reaktionsbereitschaften sowohl präpsychotisch als in der Krankheit betreffe, aber nichts oder wenig mit dem Fortschreiten zu einer Demenz zu tun hätte. Er rechnet also bei der Schizophrenie mit der Vererbung spezifisch schizoider psychologischer Mechanismen und einem kaum oder viel weniger erbbedingten, oft mit endokrinologischen Störungen verbundenen Fortschreiten zur Demenz. Schon Gaupp und Mauz (1926) haben einen Typ von Schizophrenie bei fettsüchtig Dysplastischen beschrieben, der sich fast genau mit der Kerngruppe der unbelasteten Schizophrenen von M. Bleuler deckt und durch frühen Beginn, deletären Verlauf und Verblödung mit tierischer Triebhaftigkeit charakterisiert ist.

M. Bleulers Ergebnisse aus USA sprechen also gegen die auch von E. Kahn (1922) angenommene Homogenie, dh. biologische Einheitlichkeit der Schizophrenien. Sie decken sich mit der alten Erfahrung der Zürcher Psychiater, wonach ein deletärer Fall von Schizophrenie erbprognostisch weniger schlimm ist wie mehrere leichte Fälle von Schizophrenie oder blosser Schizoidie in einer Sippe von Blutsverwandten.

Nach M. Bleuler und seinen Mitarbeitern (1948, 1954) weisen bestimmte Schizophrenientypen charakteristische Körpermerkmale endokriner Natur auf; so ist der akromegaloide Habitus häufig mit familiärer Schizophrenie verbunden, bei spätem Krankheitsbeginn und mildem Verlauf der Psychose. Allgemein sei die Symptomatologie und der Verlauf der Schizophrenie weitgehend von « bestimmten endokrinen Verhältnissen » abhängig.

Noch 1948 betonte M. Bleuler, dass der Zustand, der uns als schizophrene Verblödung erscheint, erbanalytisch nicht mehr als das vererbte Kernsyndrom der Schizophrenie gelten könne, da die verblödeten Fälle durchschnittlich nicht stärker familiär gehäuft sind als die übrigen Schizophrenien. Der Ausgang in Verblödung sei nicht diejenige Qualität der Krankheit, in der sich die Schizophrenien naher Verwandter besonders ähnlich wären. Die schizophrene Demenz sei eher eine biologisch

vieldeutige soziale Verhaltensweise der Kranken, ganz im Gegensatz zur epileptischen Demenz. Die Erbanalyse habe gegenüber den organischen Psychosen, dem Schwachsinn und der Epilepsie die klinisch scharfen Grenzen der Schizophrenie bestätigt, nicht jedoch die biologische Wesensverschiedenheit von Schizophrenie und manisch-depressivem Irresein. Die Familienforschung zeige, dass gerade die meisten sog. Mischpsychosen sich reiner vererben als das Gros der zu Demenz führenden Schizophrenien; sie seien sogar die familiär einheitlichsten Geistesstörungen, die es gebe.

Das Vorwiegen von Mischpsychosen und deren häufiges familiäres Auftreten in den von ihm seit über 40 Jahren erforschten Isolaten ist auch dem Verfasser dieser Studie aufgefallen und hat ihn als Nichtpsychiater bisher von der Publikation seiner diesbezüglichen Beobachtungen abgehalten.

Angesichts der Erfahrungen bei der besonders eingehend von E. Hanhart (1924, 1938, 1962) erforschten und als einfach-recessiv vererbt nachgewiesenen sog. sporadischen Taubstummheit ist anzunehmen, dass es auch genetisch verschiedene Schizophrenien gibt, die sich nicht im Erbgang, sondern eher durch klinische Besonderheiten unterscheiden, wie sie zuerst von M. Bleuler (1930) herausgehoben wurden, ferner von K. Kleist und seiner Schule, die allerdings den Begriff der Schizophrenie auf eine umschriebene Kerngruppe einengen wollte (K. Leonhard, 1958).

K. Kleist (1934, 1957), der ein hirnlokalisatorisch begründetes System der Psychiatrie aufstellte, rückte gewisse Schizophrenien in die Nähe der aus der Neurologie bekannten « Heredodegenerationen », deren Kennzeichen die Homotypie, dh. Gleichheit der klinischen Bilder, ferner die Homochronie, dh. der Krankheitsbeginn in ungefähr demselben Alter bei Geschwistern und schliesslich der progressive Verlauf sind.

In seiner schriftlichen Mitteilung vom 21.10.1964 an mich betont K. Leonhard, dass zwar die Schizophrenien von den zykliden Psychosen genetisch abgetrennt werden könnten, dass aber die systematischen Schizophrenien ganz andere Erblichkeitsverhältnisse zeigen, ferner dass die periodische Katatonie und die Kataphasie ausserordentlich häufig gleiche Krankheitsfälle in der Verwandtschaft aufwiesen, während zyklide Psychosen überwiegend isoliert auftreten. Die von ihm als « affektvolle Paraphrenie » bezeichnete Psychose sei deutlich weniger familiär. Man dürfe die unsystematischen Schizophrenien einerseits und zykliden Psychosen andererseits nicht als genetische Einheiten auffassen, sondern müsse sie nach Einzelformen genetisch voneinander abtrennen; dabei könne man auf verschiedene Erbgänge innerhalb der gleichen Gruppe stossen. Er beschreibe nicht nur verschiedene Symptomgestaltungen, sondern selbständige Formen mit eigenem Erbgang, wie sie ja auch in der Neurologie vorkommen. Wie dort gebe es unter den Psychosen klinisch einheitliche Formen mit verschiedenem Erbgang und nicht nur ungleiche Erbmodi bei klaren klinischen Unterschieden. Es sei zu vermuten, dass die Motilitätspsychose einen anderen Erbgang habe als die periodische Katatonie und dass diese sogar selbst schon unter verschiedenen Erbgängen vorkomme. Bei « affektvollen Paraphrenien » sei aus gehäufte elterlicher Konsanguinität auf einen recessiven Erbgang zu schliessen, doch gebe es auch bei der gleichen Form einen anderen Erbgang. Leonhards Unterscheidung von « Motilitätspsychosen, Verwirrtheitspsychosen, Angst- und

Glücks-Psychosen » neben periodischen Katatonien, Kataphasien und affektvollen Paraphrenien kann vom Verfasser als Nichtpsychiater vom klinischen Standpunkt aus nicht beurteilt werden, doch geht aus der mir zugleich übergebenen Tabelle hervor, dass sich die Ermittlung korrigierter Zahlen für die Probandengeschwister nur bei der Verwirrtheitspsychose und Kataphasie prozentual angeben liess, und zwar mit 5,9 bzw. 13,9%.

E. Zerbin-Rüdin (1963), die Tochter von E. Rüdin, sieht in der Erbpathologie der Schizophrenen ein « Multiplikationsprodukt » psychiatrischer und humangenetischer Probleme und erinnert daran, dass auch Luxenburger (1939) sie unter dem Gesichtspunkt einer Arbeitshypothese betrachtete. Als Mitarbeiterin der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie (Max Planck-Institut), München, setzt sie sich auch mit jenen Autoren kritisch auseinander, die — wie gewisse angelsächsische — schlechte soziale Bedingungen oder menschliche Isolierung als Allein — oder Teilursachen der Schizophrenie beschuldigen und dabei oft Ursache und Wirkung verwechseln. Sie geht auch auf die atypischen Schizophrenien ein und identifiziert sie mit den von M. Bleuler beschriebenen, trotz hoher gleichartiger Belastung prognostisch günstigen Fällen, während die « schizophreniformen Psychosen » von Langfeldt und Anderen der Dementia praecox Kraepelins entsprächen und eine schlechte Prognose hätten. Die von Welner und Strömngren (1958) dazu in Gegensatz gestellten « gutartigen schizophrenieähnlichen Psychosen » sollen ebenso wie die « geheilten Schizophrenien » von Wittermans und Schultz (1950) bei den Geschwistern und Eltern der Probanden eine deutlich verminderte Errkankungsgefährdung zeigen. E. Zerbin-Rüdin hält die schizophreniformen Psychosen, sowie die atypischen Schizophrenien überhaupt, für sehr wahrscheinlich heterogen und betont, dass nicht jeder depressive Zustand bei Schizophrenen und nicht jedes katatone Symptom bei Manisch-Depressiven mit einer Nebenbelastung zu erklären sei und dass besonders die letzteren beim Alterwerden häufig schizophrene Einzelsymptome darböten.

Sehr wichtig zur Beurteilung der Ergebnisse in unserem Isolat ist die Feststellung einer statistisch signifikanten Kombination von Schizophrenie und hochgradiger undifferenzierter Oligophrenie in nicht weniger als 10% in einer grösseren Landbevölkerung Schwedens (Larsson und Sjögren, 1954). Nach M. Bleuler (1941) stösst aber die Diagnose der Schizophrenie bei Idioten auf dieselben unüberwindlichen Schwierigkeiten wie diejenige der schizoiden Psychopathie bei Debilen.

Genealogie der Fälle von Schizophrenie im Isolat Hornberg ³

Unsere drei Abstammungstafeln mit zusammen 10 klinisch gesicherten Schizophrenien, 4 Pfropf-Schizophrenien und 7 nicht mehr zu klärenden, aber wahrscheinlich schizophrenen Geistesstörungen zeigen eine überdurchschnittliche elterliche Konsanguinität sowie eine vorwiegend spezifische Belastung der Probanden durch befallene Geschwister und nahe Seitenverwandte.

Zur teilweisen Erklärung der wider Erwarten häufigen Pfropf-Schizophrenien

³ Pseudonym.

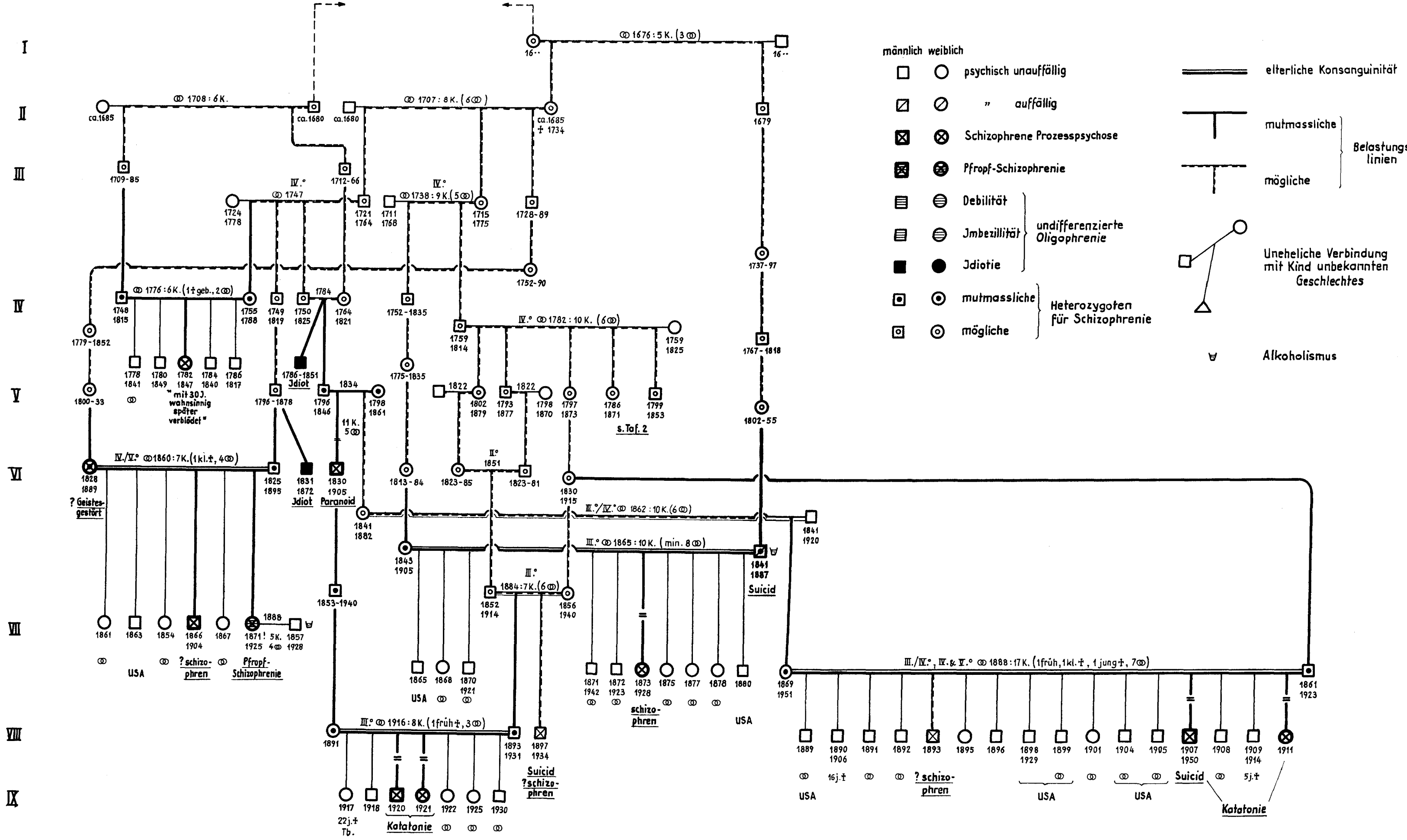


Abb. 1

wurde deren Belastung mit undifferenzierter Oligophrenie mit eingezeichnet. Sie gelangen in einer besonderen Studie zur ausführlichen Darstellung. Die zur Bezeichnung mutmasslicher und möglicher Heterozygoten für Schizophrenie angebrachten zentralen Punkte und Kreislein beziehen sich nur auf den wahrscheinlichen Erbgang dieser Psychose in unserem Isolat und nicht auf den der darin gehäuft vorkommenden Fälle von undifferenzierter Oligophrenie, welche letztere hier nicht nur in ihren schweren Graden (Imbezillität und Idiotie) als einfach-recessives Erbmerkmal auftritt, sondern auch als blosse Debilität.

Die Schizophrenie ist durch verdickte Diagonalen und Umrandungen gekennzeichnet und eine Psychopathie — meist, aber nicht immer schizoider Art — durch eine Diagonale von rechts oben nach links unten.

Pfropf-Schizophrenien haben 2 Diagonalen, die mehrfach durch horizontale Linien durchquert sind.

Mutmassliche Heterozygote, wie die Eltern und Kinder von Merkmalsträgern, dh. Schizophrenen, tragen verdickte Linien über ihren Symbolen, während die über den möglichen bis wahrscheinlichen heterozygoten Ueberträgern neben einer dünnen ausgezogenen eine gestrichelte Linie haben.

Tafel 1 zeigt die nahen verwandtschaftlichen Zusammenhänge der Eltern von 6 Schizophrenen in vier Geschwisterschaften; ein Fall davon bezieht sich auf eine Pfropf-Schizophrenie, nämlich die links unten verzeichnete 1871-1925 lebende Patientin, deren 1866-1904 lebender Bruder auch geistesgestört gewesen sein soll. Die Kombination mit Schwachsinn bei der ersteren erklärt sich aus dem Befallensein ihres Onkels (Vatersbruder), 1831-72, mit Idiotie. Leider liess sich über die angebliche Geistesgestörtheit der Mutter dieser Probandin nichts Näheres erfahren. Der allem nach geistig gesunde Probandenvater, 1825-95, könnte sehr wohl ein Heterozygot für Schizophrenie sein, weil sein Vatersvater, 1749-1819, aller Wahrscheinlichkeit nach eine schizophrene Nichte (Schwesterstochter) hatte; diese, 1782-1847, soll nach einem Eintrag im Sterbebuch mit 30 Jahren wahnsinnig und später blödsinnig geworden sein. Eine Krankengeschichte existiert von ihr nicht, doch ist diese Angabe sehr verdächtig auf eine Schizophrenie. Eine solche liesse sich auch genealogisch erklären, weil ein weiterer Muttersbruder dieser vermutlich Schizophrenen, der 1750-1825 lebte, als Vatersvater des Paranoiden, 1830-1905, figuriert, der seinerseits die 1891 geborene Mutter der zwei katatonen Geschwister, 1920 und 1921, als Enkelin hat und dessen 1841-82 lebende Schwester die Grossmutter mütterlicherseits der zwei katatonen Geschwister, 1907 und 1911, ist (siehe rechts unten, Abb. 1).

Der Vater der beiden katatonen Geschwister, 1920 und 1921, hatte unter seinen 6 Geschwistern einen jüngeren Bruder, der sich als Vater von 7 Kindern im Alter von 37 Jahren auf solch absonderliche Weise das Leben nahm, dass auch er auf eine beginnende Schizophrenie verdächtig ist.

Er füllte seinen Mund mit Schiesspulver an und brachte dies durch eine darangelegte Zündschnur zur Explosion. Mit seiner Ehefrau, die ungewöhnlich schön gewesen sein soll, scheint er nicht sehr gut gelebt und deshalb von deren Bruder Prügel bekommen zu haben. Auch stand er ökonomisch ungünstig.

Die Eltern dieses fraglichen Schizophrenen, 1897-1934, waren Vettern II. Grades und seine Grosseltern väterlicherseits sogar solche I. Grades und diese gehäufte Konsanguinität führt, wie aus Abb. 1 ersichtlich, über den 1759-1814 lebenden Ahnen und dessen Mutter, 1715-75, auf ein 1707 kopuliertes Ahnenpaar, von dem insgesamt 9 mutmassliche Heterozygoten abstammen, während der durch Selbstmord umgekommene, trunksüchtige Vater der Schizophrenen, 1873-1928, eine Generation weiter zurück durch das 1676 kopulierte Ahnenpaar (zu oberst über der Mitte von Abb. 1) mit diesen wahrscheinlichen Belastungslinien zusammenläuft.

Schon aus dieser Abb. 1 ergibt sich die grosse Bedeutung der elterlichen Konsanguinität für die Manifestation unserer Fälle von Schizophrenie, wobei aber nicht immer nur die nächsten Grade der Blutsverwandtschaft, sondern auch entferntere Konsanguinitäten verhängnisvoll werden können.

In den 6 Geschwisterschaften, dh. einzelnen Familien mit einem oder mehreren schizophrenen Kindern sind die Eltern mit einer Ausnahme frei von Schizophrenie geblieben.

Auch bei dieser Ausnahme, der 1828-89 lebenden und als geistesgestört geltenden Frau (in mittlerer Höhe ganz links auf Abb. 1) wissen wir nicht, ob sie schizophren war, was allerdings wahrscheinlich ist. Sollte sie es tatsächlich gewesen sein, so brauchten wir daraus noch nicht auf eine echte Dominanz in Bezug auf die Pflopf-Schizophrenie ihrer Tochter, 1871-1925, zu schliessen, da ihr Gatte, 1825-95, den Paranoiden, 1830-1905, als Vetter II. Grades hatte und da der Vater dieses Gatten und mutmasslichen Heterozygoten, 1796-1878, ein Vetter I. Grades der ältesten mutmasslichen Merkmalsträgerin, 1782-1847, war.

Sollte auch der Sohn, 1866-1904, von dem wir nur wissen, dass er geistesgestört war, schizophren gewesen sein, so würden in dieser ersten Familie auf Abb. 1 zwei schizophrene auf sechs erwachsene Geschwister kommen.

Von dem 1863 geborenen und nach USA ausgewanderten Bruder dieser Geschwister wissen wir nicht, ob er von einer Schizophrenie verschont geblieben ist.

In der auf der Abb. 1 weiter oben und weiter rechts gekürzt angegebenen Geschwisterschaft mit 11 Kindern, wovon 5 verheiratet sind, scheint der Paranoide, 1830-1905, der einzige Geisteskranke gewesen zu sein; wenigstens ist in der Familienanamnese keines seiner Geschwister als darauf verdächtig bezeichnet.

In der nun folgenden Familie kommen die beiden Geschwister, geb. 1920 und 1921, mit ausgesprochenen Katatonien auf ein Total von 7 überlebenden Geschwistern, während die rechts davon eingezeichnete Geschwisterschaft unter 10 erwachsenen Kindern bloss ein schizophrene, 1873-1928, enthält. Die in der Krankengeschichte dieser Patientin gestellte Diagnose ist von Prof. M. Bleuler, der die Güte hatte, sie durchzulesen, bestätigt worden.

Auch hier wissen wir von zwei nach USA ausgewanderten Geschwistern, nämlich dem 1865 geborenen ersten und dem 1880 geborenen letzten Sohn nichts über ihr dortiges Schicksal. Der Vater jener 10 Geschwister war ein psychisch stark auffälliger Trinker, 1841-87, der durch Suizid endigte.

I

II

III

IV

V

VI

VII

VIII

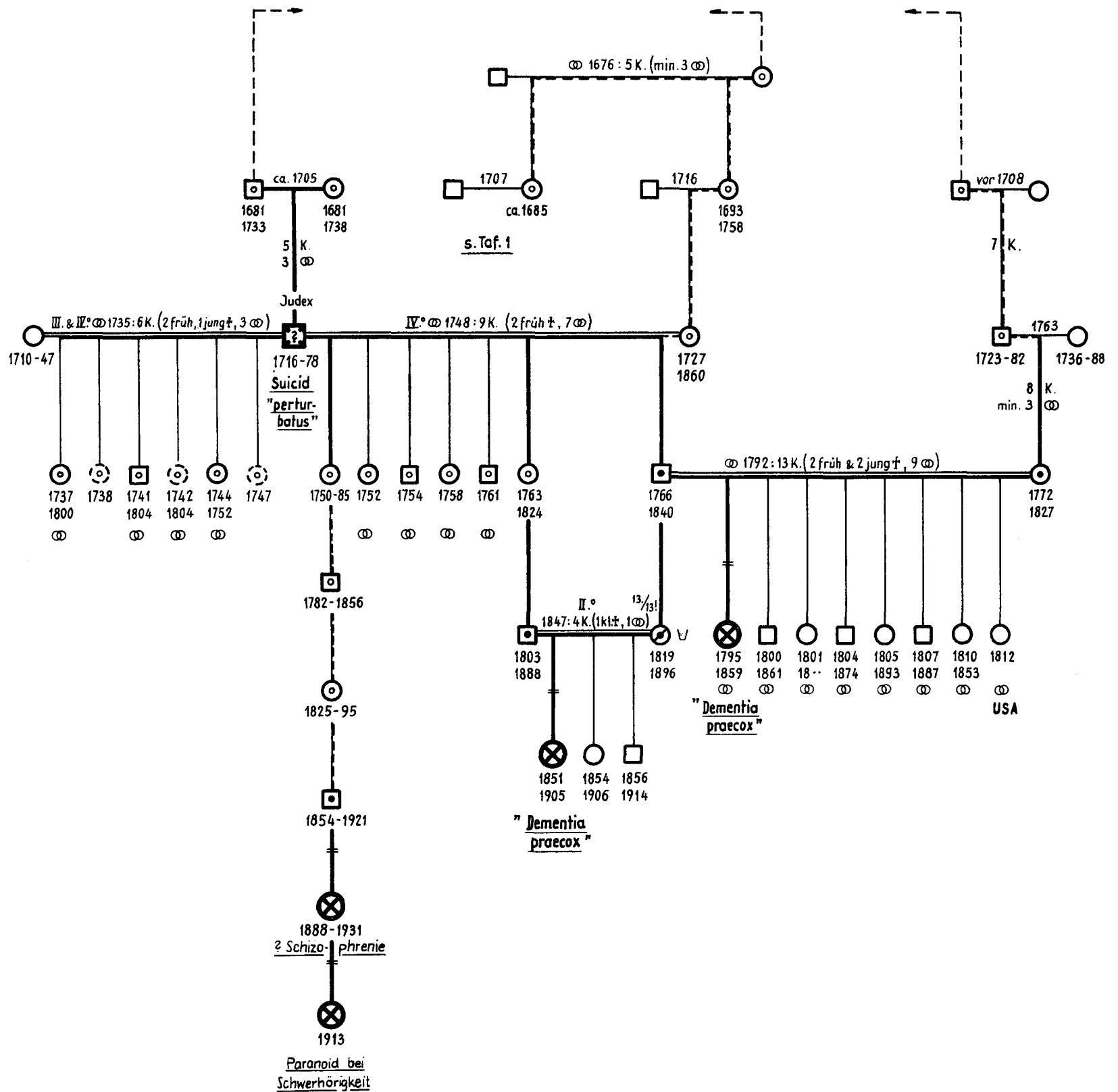


Abb. 2

In der ganz rechts auf Abb. 1 verzeichneten Familie sind erst zwei von den letzten Kindern an Katatonie erkrankt, nämlich der 1907 geborene und 1950 durch Suizid geendigte Sohn und die 1911 geborene letzte Tochter. In dieser Geschwisterschaft von 17 Kindern ist je eines früh, dh. im 1. Lebensjahr, eines klein, dh. unter 6 Jahren, und eines jung, dh. mit 16 Jahren, gestorben, so dass hier mindestens zwei schizophrene auf insgesamt 14 erwachsene Geschwister kommen. Es ist gut möglich, dass sich das Verhältnis von merkmals tragenden und freien Kindern hier noch um einen Fall von Schizophrenie erhöht:

Von dem 1893 geborenen ledigen Sohn wissen wir nämlich, dass er sich im Alter von 40 Jahren plötzlich einige Monate lang sehr auffällig benahm, indem er auf seine Eltern und Geschwister einschlug, davollief und ohne jeden Auftrag auswärts ein Rind kaufte. Seither hat sich dieser sonst tüchtige Sohn nie mehr so auffällig benommen.

Von seinen Brüdern sind nicht weniger als 5 nach USA ausgewandert; 4 davon sind verheiratet und einer ist 31-jährig ledig dort gestorben.

Der Verfasser bemüht sich, über die nach Amerika ausgewanderten Familienglieder der Schizophrenen aus diesem ostschweizerischen Isolat genügende Angaben zur Beurteilung ihrer geistigen Gesundheit zu erhalten, was jedoch noch längere Zeit erfordert. Erst nach Eintreffen ausreichender Nachrichten über die Persönlichkeit möglichst aller emigrierten Geschwister unserer Merkmalsträger wird man mit Weinbergs Geschwistermethode und Bernsteins a priori-Methode die Annäherung an das bei monohybrider Recessivität zu erwartende Mendelsche Viertel genügend sicher bestimmen können.

Einstweilen haben wir dank der Güte von Herrn Prof. S. Rosin (Bern) mit diesen beiden Methoden die für die Annahme einfacher Recessivität viel zu geringen Werte von $\hat{p} = 10,4\%$ und $P = 3,0\%$ feststellen können.

Unsere Abb. 2 stützt sich ebenfalls zum Teil auf eine Angabe in dem zweitältesten Kirchenbuch, die sich vielleicht auf eine spät auftretende paranoide Form von Schizophrenie beziehen könnte und die mutmassliche Heterozygotie eines Sohnes und zweier Enkel des Betroffenen gut erklären liesse.

Es handelt sich um den 1716-78 lebenden Richter (Judex), der links oben auf Tafel 2 verzeichnet steht und aus seinen 2 Ehen zusammen 15 Kinder hatte, von denen 10 heirateten. Aus dem Eintrag im Sterberegister geht hervor, dass dieser Richter im Alter von 62 Jahren stark verwirrt wurde und sich durch Erhängen das Leben nahm (« Terrae mandatus atque sepultus est judex Nicolaus Pf., prius per annum fere valde perturbatus mortuus suspendio inventus »). Angesichts der geringen Wahrscheinlichkeit, dass diese Geistesstörung exogen, z. B. als Folge einer Lues, entstanden ist oder einer Arteriosklerose, haben wir immerhin noch mit anderen Psychosen als einer Schizophrenie zu rechnen, wie z. B. mit einem manisch-depressiven Irresein. Aus der Tatsache des Auftretens zweier Fälle von « Dementia praecox » bei einer Enkelin und Urenkelin jenes Richters auf dessen Schizophrenie zu schliessen, ist nicht ohne weiteres erlaubt; immerhin bildete sie ein gewisses Indiz dafür bei Annahme eines einfach-recessiven Erbgangs.

Der jüngste Sohn dieses unglücklichen Richters lebte von 1766-1840 und hatte aus der Ehe mit einer gleichnamigen, aber nicht näher mit ihm verwandten Frau 13 Kinder, von denen je zwei früh bzw. jung starben und neun heirateten; unter den letzteren war eine Tochter, 1795-1859, die in einer Krankengeschichte der Heilanstalt St. Pirminsberg als mit « Dementia praecox » behaftet, aber in Bezug auf diese Diagnose nicht eindeutig geschildert ist. Ihre jüngste Schwester, 1819-96, die als schwere Trinkerin auffällig wurde, heiratete einen Vetter I. Grades (kanonische Konsanguinität II. Grades), den 1803-88 lebenden Sohn ihrer Tante väterlicherseits, 1763-1824. Aus dieser Ehe zweier Kindeskindestinder des vielleicht schizophränen gewordenen und durch Suizid geendigten Richters gingen nur 4 Kinder hervor, von denen die 1851-1905 lebende Tochter lt. einer Krankengeschichte der genannten Anstalt ebenfalls an « Dementia praecox » litt. Von ihren 3 Geschwistern ist eines klein und eine Schwester ledig gestorben und nur der 1856-1914 lebende Bruder verheiratet gewesen.

Die Manifestation einer Schizophrenie aus einer Vetternehe I. Grades mit gleichartiger Belastung durch eine Tante mütterlicherseits spricht in hohem Grade für die autosomale Recessivität spezifischer Erbfaktoren, und zwar vielleicht sogar -ähnlich wie die Verhältnisse auf Abb. 1 — für das Walten eines einzigen Gens, dh. eines einfach-recessiven Erbgangs, wie es von Kallmann und Garrone allgemein für die Schizophrenie angenommen worden ist. Immerhin ist es sehr auffällig, dass die 1795-1859 lebende Tante der Probandin 8 nicht-schizophrene Geschwister hatte.

Die 1812 geborene Schwester ist allerdings in USA gestorben und von der 1819-96 lebenden, trunksüchtigen Schwester, der Probandenmutter, wissen wir auch nicht ganz sicher, ob sie nicht homozygot für Schizophrenie war.

Als weiteres Indiz für die Schizophrenie jenes mehrfach erwähnten Richters sind noch zwei Fälle von Schizophrenie in dessen entfernterer Nachkommenschaft zu nennen, die sich auf die 1888-1931 lebende Frau und in Generation VIII auf deren 1913 geborene Tochter beziehen, deren spezifische Belastung ausführlich auf Abb. 3 (rechts unten) verzeichnet steht, die ihre Belastung ebenfalls erklärt, aber auf dem Wege elterlicher Konsanguinität und ohne Bezugnahme auf einen mutmasslich schizophrene Ahnen. Unter der Annahme, dass jener Richter wirklich ein homozygoter Träger unseres Merkmals war und demnach alle seine Kinder entsprechend heterozygot, bestünde für den 1854-1921 lebenden Muttersvater der jüngsten, 1913 geborenen Probandin auf Abb. 2 die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit von $1/8$, für Schizophrenie heterozygot gewesen zu sein.

In unserer dritten Abstammungstafel wenden wir uns nun gleich diesem Fall von Schizophrenie bei Mutter und Tochter zu (siehe rechts unten auf Abb. 3) und bemerken, dass es sich dabei wegen der Konsanguinität III. kanonischen Grades der Eltern der 1913 geborenen Probandin um eine sog. Pseudodominanz handeln könnte, dh. um die Vereinigung einer Homozygotin mit einem entsprechenden Heterozygoten. Es ist sicher nicht zufällig, dass der Vater der Probandin, geb. 1913, ein 1882-1960 lebender Lehrer, sonderbar war und wegen Trunksucht von seinem Amte zurücktreten musste. Seine Eltern waren ebenfalls Vettern II. Grades und seine Grosseltern

mütterlicherseits sogar solche I. Grades. Dabei beziehen sich sämtliche dieser elterlichen Konsanguinitäten — auch die der Eltern der Schizophrenen, 1888-1931, die bloss vom IV. kanonischen Grade war — auf das 1676 kopulierte Ahnenpaar (rechts oben auf Tafel 3). Dasselbe gilt für die Blutsverwandtschaft der 6 Eltern der drei übrigen Familien mit schizophrenen Kindern auf dieser Tafel. Ueberaus typisch ist, dass hier die beiden 1856 und 1859 geborenen, normalen Schwestern (links von der Mitte) Schizophrene unter ihren Kindern haben, und zwar die erstere unter 5 Kindern eine Tochter, geb. 1888, mit Pfropf-Schizophrenie und die letztere unter 10 Kindern nicht weniger als 3 mit Katatonie und eine Tochter mit Schizoidie.

Ueber alle diese neueren Fälle liegen ausführliche Krankengeschichten auf Grund meist mehrjähriger Anstaltsbeobachtung vor.

Die beiden Pfropf-Schizophrenien bei der Probandin, 1916-43, und ihrer Tante (Vatersschwester), geb. 1888, erklären sich hinsichtlich der Kombination mit undifferenzierter Oligophrenie durch ihre nahe Belastung seitens eines debilen Neffen bzw. Bruders und zweier debiler Kinder von Schwestern der Probandin, 1916-43. Aus unserer bald in Druck gehenden Studie über die höchstwahrscheinlich einfach-recessive Vererbung der 40 Fälle von undifferenzierter Oligophrenie des gleichen Isolates geht deutlich hervor, dass diese Debilen mit einem IQ von 60-70 durch nahe Verwandte mit Imbezillität und Idiotie, z. T. schwersten Grades, belastet sind.

Im Archiv der Julius Klaus-Stiftung werden wir die hier gekürzt dargestellten drei Abstammungstabellen der Schizophrenen aus diesem Isolate und die vier Abstammungstabellen der undifferenzierten Oligophrenen derselben Population mit eingehenden genealogischen und klinischen Belegen demnächst veröffentlichen. Sämtliche Forschungen in diesem Isolat sind dankenswerterweise von der Julius Klaus-Stiftung, Zürich, subventioniert worden.

ZUSAMMENFASSUNG

Die sog. *endogenen Psychosen*: das *manisch-depressive Irresein* und die *Schizophrenien* sind einstweilen wie funktionelle Merkmale auf ihre Abhängigkeit von Erb- und Umweltfaktoren zu untersuchen. Die zugrundeliegende Somatose ist noch unbekannt. Die *Schizophrenien* können auf Grund der Ergebnisse der Zwillingsforschungen von den *zyklischen Psychosen* genetisch abgegrenzt werden, doch gibt es daneben — besonders in Isolatpopulationen — vererbare Mischpsychosen, bei denen sich Symptome beider Erbkreise finden.

Von einer allgemeinen Umweltbedingtheit der Schizophrenien kann in Anbetracht der hohen Konkordanz eineiiger Zwillinge (Kallmann, 1950) und der Art des Auftretens bei Geschwistern nicht gesprochen werden, doch können Ausseneinflüsse die Entwicklung einer Schizophrenie sowohl fördern als hemmen. Entscheidend bleibt aber die ererbte Veranlagung. Diese wird neuerdings wieder trotz der früheren, vielfachen Ablehnungen auf ein einzelnes, spezifisches, autosomal-recessives Gen bezogen (Garrone, 1963), während andere Auto-

ren (Slater, Böök) eine unregelmässige Dominanz und noch andere eine Polymerie oder gar eine unspezifische Polygenie annehmen.

Der Begriff der *schizoiden Psychopathie* ist wegen seiner vom subjektiven Ermessen abhängigen schwierigen Diagnostizierbarkeit zu erbstatistischen Berechnungen ungeeignet; das sog. « *Schizoid* » spielt immerhin in den Sippen mit Schizophrenie die Hauptrolle unter den psychischen Auffälligkeiten und kann dauernd der alleinige Ausdruck einer Erbanlage zu Schizophrenie sein. Eine solche scheint aber auch latent vorhanden sein zu können. Schizoide Symptome, wie sie zusammen mit leichtem Schwachsinn bei der Trisomie 22 mehrfach beobachtet wurden, haben allem nach nichts mit Schizophrenien zu tun.

Die vielfach gemachte Annahme der genetischen Einheitlichkeit der Schizophrenien ist nicht wegen ihrer Unterformen (Hebephrenie, Kato-tonie, Dementia simplex und paranoides) unwahrscheinlich, sondern wegen der gleichartigen Vererbung sowie auch Nichtvererbung gewisser, von M. Bleuler, K. Leonbard u. a. herausgehobenen Syndromen und Verlaufstypen.

Angesichts der mutmasslichen *Heterogenie* der Schizophrenien sind die prozentualen Ziffern der mittleren Krankheitserwartung im Sinne einer *empirischen Erbprognose* nicht von allgemeiner Gültigkeit.

Das Studium der Ausbreitung von Schizophrenie in *Isolaten* hat den Vorteil, dass man es dort meist mit ein- und demselben *Biotyp* zu tun hat und dass man einen bestimmten Erbgang durch das Verfolgen der genealogischen Zusammenhänge im Laufe von 8 und mehr Generationen besser sichern kann als innerhalb zweier aufeinanderfolgender Generationen. Dem steht der beträchtliche Nachteil eines zahlenmässig zu kleinen Beobachtungsgutes gegenüber.

In einem ostschweizerischen *Isolat* mit besonders ingezüchteter und kinderreicher Bevölkerung von rund 400 Personen ist die derzeitige

Frequenz der Schizophrenie 1,75% mit deutlicher intra- und interfamiliärer Häufung und gleichartiger Belastung in Seitenlinien. Die ältesten mutmasslichen Schizophrenien gehen ins 19. Jahrhundert zurück; von den rezenten Fällen waren oder sind die meisten in den beiden kantonalen Heilanstalten asylisiert. Die in ihren Krankengeschichten gestellten Diagnosen sind von führenden Schweizer Psychiatern überprüft worden. Von den Eltern der Probanden erwies sich nur eine Minderzahl als vermutlich « *schizoid* », von ihren nichtpsychotischen Geschwistern können auch nur einige als *schizoide Psychopathen* bezeichnet werden.

Die *Konsanguinität der Eltern* der dortigen Schizophrenen ist ca. dreimal grösser als total in dieser Population. In dieser wurden auch 3,5% *undifferenzierte Oligophrenie*, worunter 1% schwere Formen, gefunden, doch erklärt sich die hohe Zahl von 5 *Pfropf-Schizophrenien* damit nicht und es muss mit einer Tendenz zur Kombination dieser beiden sonst voneinander unabhängigen Erbmerkmale gerechnet werden, wie sie von Larsson und Sjögren in Schweden festgestellt wurde.

Während sich die *undifferenzierte Oligophrenie* in diesem Isolat mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit *einfach-recessiv* vererbt, so lässt sich bezüglich der *Schizophrenie* wohl eine *autosomale Recessivität* annehmen, nicht jedoch ebenso sicher eine *Monomerie*. Eine solche wäre aber unter der Voraussetzung einer bloss 30% igen Manifestation des zugrundeliegenden Gens nicht ausgeschlossen; auch sind mehrere nie asylisierte Probandengeschwister verdächtig auf Schizophrenie. Die für die sicheren Fälle berechneten Werte von $\hat{p}=10,4\%$ und $P=3,0\%$ können nicht als endgültig betrachtet werden, da erstere für die Anwendung der Geschwistermethode nach Weinberg und der a priori-Methode nach Bernstein zu wenig zahlreich sind.

Literatur

- ALTSHULER K. Z.: Genetic elements in schizophrenia. *Eugenics Quarterly*, Vol. 4, N. 2, 1957.
- BELLAK L.: Schizophrenia, a review of the syndrome. New York, Logos Press, 1958.
- BENDER L. (1953): zit. nach F. J. Kallmann u. B. Roth, 1956.
- BIESELE J. J., SCHMID W., LAWLIS M. G.: Mentally retarded schizoid twin girls with 47 chromosomes. *The Lancet*, February 24, pp. 403-405, 1962
- BLEULER M.: Vererbungsprobleme bei Schizophrenen. *Zschr. f. d. ges. Neuro. u. Psychiatr.* 127, 321-388, 1930.
- Krankheitsverlauf, Persönlichkeit und Verwandtschaft Schizophrener und ihre gegenseitigen Beziehungen. Georg Thieme Verlag, Leipzig, 1941.
- Schizophrenes und endokrines Krankheitsgeschehen *Arch. Jul. Klaus-Stift.* Bd. XVIII, Heft 3/4, 1943.
- Untersuchungen aus dem Grenzgebiet zwischen Psychopathologie und Endokrinologie. *Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankheiten*, Bd. 118-180, Heft 3/4, 1948.
- Die eropathologische Forschungsrichtung in der Psychiatrie. *Schw. Arch. v. Neur. u. Psych.*, LXII, S. 59-76, 1948.
- *Psychiatrie sociale*. Ier Congrès int. de Psychiatrie, Paris, 1950.
- *Endokrinologische Psychiatrie*, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1964.
- BÖÖK J. A.: Schizophrenia as a gene mutation, *Acta Genetica et Statistica Medica*, 4, 133-139, 1953.
- Genetical aspects of schizophrenia. In Jackson: "The etiology of schizophrenia" D. D. New York, Basic Books, 1960.
- Genetical etiology in mental illness. *The Milbank Memorial Fund Quarterly*, Vol. XXXVIII, N. 3, 1960.
- BRUGGER C.: Die erbbiologische Stellung der Pflöpfschizophrenie. *Z. Neur.*, 113, 1928.
- Psychiatrisch-genealogische Untersuchungen an einer Allgäuer Landbevölkerung im Gebiet eines psychiatrischen Zensus. *Z. ges. Neuro. Psychiatr.*, 145, 60; 146, 55, 1933.
- CORBOZ R.: Gibt es Geisteskrankheiten im Kindesalter? *Schw. Med. Wschr.*, 88, N. 29, 703, 1958.
- ELSÄSSER G.: Die Nachkommen geisteskranker Elternpaare, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1952.
- ERNST K.: Wann besteht Verdacht auf eine schizophrene Psychose. *Schweiz. Med. Wschr.*, 94, 23, 1964.
- ESSEN-MÖLLER E.: Untersuchungen über die Fruchtbarkeit gewisser Gruppen von Geisteskranken. *Act. Psychiatr. et Neurologica, Suppl. VIII*, Copenhagen, 1935.
- Die Heiratshäufigkeit der Geschwister von Schizophrenen *Arch. f. Rassen- u. Gesellschaftsbiol.*, Bd. 30, Heft 5, 1936.
- *The concept of schizoidia*. *Monthly Review of Psychiatry and Neurology*, Sep. Vol. 112, N. 5/6, 1946.
- Das erbpsychiatrische Lebenswerk von Bruno Schulz *Sep. Act. Psychiatr. et Neurolog. Scandin.* Vol. 34, Fasc. 1, 1958.
- *Twin Research and Psychiatry*. *Act. Psychiatr. Scandin.*, 39, 1, 1963.
- FORSSMAN H.: The anacastic syndrome. *Celebration Volume for Torsten Sjögren*, S. 208-217, 1963.
- GARRONE G.: Etude statistique et génétique de la schizophrénie à Genève de 1901 à 1950. *J. Génét. hum.*, 11, p. 89-219, 1962.
- GAUPP R. & F. MAUZ: Krankheitseinheiten und Mischpsychosen. *Z. Neur.*, 101, 1, 1926.
- GEDDA L.: *Studio dei gemelli*. Ed. Orizzonte Medico, Roma, 1951.
- HABERLANDT W. F.: Der genuin-konstitutionelle Faktor bei der Schizophrenie. *Z. menschl. Vererb.-u. Konstit. Lehre*, 35, 507-517, 1960.
- HANHART E.: Zur Mendelistischen Auswertung einer, 33 Jahre langen Erforschung von Isolaten. In Gedda: *Novant'anni delle Leggi Mendeliane*, Ed. Istituto Mendel, Roma, 1956.
- Ergebnisse der demogenetischen Erforschung der Isolate mit besonderer Berücksichtigung der Schweizer Inzuchtgebiete. In: *Proc. of the Sec. Intern. Cong. of Human Genet.* (Rome, 1961), Ed. Istituto Mendel, Roma, 1963-1964.
- Die genealogische und otologische Erforschung des grossen Walliser Herdes von recessiver Taubheit und Schwerhörigkeit im Laufe der letzten 30 Jahre (1933-1962) *Arch. Klaus-Stift.*, Bd. XXXVII, Heft, 3/4, 1962.
- Zur genetischen Abgrenzung neurologischer Krankheitseinheiten und «nervöser Belastungen». *Act. Psychiatr. Scandinavica*, Vol. 39, Fasc. 1, S. 85-106, 1963.
-

- Zur Erbbedingtheit des differenzierten und undifferenzierten Schwachsinn. Arch. Jul. Klaus-Stift., Bd. XXXVIII, Heft, 3/4, 1963.
- HOCH & POLATIN (1949): zit. n. F. J. Kallmann, 1950.
- HOFFMANN H.: Studien über Vererbung und Neuentstehung geistiger Störungen. Die Nachkommenschaft bei endogenen Psychosen. Monographien Neur., H. 26, 1921.
- HOSKINS R. G.: The biology of schizophrenia W. W. Norton & Co. New York, 1946.
- INOUE E.: Similarity and dissimilarity of schizophrenia in twins. The Third World Congress of Psychiatry. Montreal. Proceedings, vol. I, 524-530, 1961.
- KAHN E.: Ueber die Bedeutung der Erbkonstitution für die Entstehung, den Aufbau und die Systematik der Erscheinungsformen des Irreseins. Z. Neur., 74, 1922.
- KALLMANN F. J.: Erbprognose und Fruchtbarkeit bei den verschiedenen Formen der Schizophrenie. Allg. Z. Psychiat., 104, 119, 1936.
- The genetics of schizophrenia. New York. J. J. Augustin, 1938.
- The genetic theory of schizophrenia. Am. J. Psychiat., 103, 309 1946.
- Applicability of modern genetic concepts in the management of schizophrenia. J. of Heredity, D. C. Vol. XXXIX, N. 11, 1948.
- The genetics of psychoses and analysis of 1232 twin index families. Amer. J. hum. Genet., 2, 385, 1950.
- The genetics of psychoses. Congrès international de psychiatrie, vol. VI, Hermann et Cie., Paris, 1950.
- Genetic aspects of psychoses. The biology of mental health and disease., New York, Paul B. Hoeber, 1952.
- Heredity in health and mental disorder. New York W. W. Norton and Co., 1953.
- The genetics of psychotic behavior patterns. Genetics and the inheritance of integrated neurological and psychiatric patterns (ed. by D. Hooker & C. C. Hare), Baltimore, Williams and Wilkins, 1954.
- BARRERA J. E.: The heredoconstitutional mechanisms of predisposition and resistance to schizophrenia. Am. J. Psychiat. 98, 544, 1942
- MICHEY J. S.: The concept of induced insanity in family units. The Journal of nervous and mental diseases, Vol. 104, Nr. 3, 1946.
- ROTH B.: Genetic aspects of preadolescent schizophrenia. Am. J. of Psychiatry, Vol. 112, No. 8, 1956.
- KATZENFUSS H.: Beitrag zum Problem der Pfropfschizophrenie. Diss. Zürich, 1935.
- KEHRER F. A.: Kritisches und Katamnesticches zum Schizophrenieproblem. Schweiz. med. Wschr., 83, Beih. z. N. 38, 1508-1512, 1953.
- KLEIST K.: Fortschritte der Psychiatrie. Verlag Dr. Waldemar Kramer, 1947.
- KOLLER S.: Ueber den Erbgang der Schizophrenie. Z. Neurol., 164, 199-228, 1939.
- KRETSCHMER E.: Körperbau und Charakter. Jul. Springer, 1921.
- KRINGLEN E.: Discordance with respect to schizophrenia in monozygotic male twins. J. nerv. ment. Dis., 1963.
- LARSSON T. & T. SJÖGREN: A methodological, psychiatric and statistical study of a large Swedish rural population. E. Munksgaard, Copenhagen, 1954.
- LANGE J.: Zwillingspathologische Probleme der Schizophrenie. Wiener klin. Woch. S. 1213 u. 1247, 1929.
- LENZ F., Wer wird schizophren? Der Erbarzt N. 11. S. 154, 1937.
- Mendeln die Geisteskrankheiten? Zschr. f. indukt. Abstammungs- u. Vererbungslehre, Bd. LXXIII, Heft 3/4.
- LEONHARD K.: Grundsätzliche Bemerkungen zur Einteilung der Schizophrenien. Congress Report of the IInd Internat. Congress for Psychiatry, Vol. IV, Zürich, 1957.
- Zur Methodik der erbbiologischen Untersuchungen bei Schizophrenien. Schw. Arch. f. Neurol., Neurochir. u. Psychiatr., Bd. 85, Heft, 1/2, 1960.
- LEWIS N. D. C. (1949): zit. n. F. J. Kallmann, 1950.
- LUXENBURGER H.: Untersuchungen an schizophrenen Zwillingen und ihren Geschwistern zur Prüfung der Realität von Manifestationsschwankungen. Z. Neurol., 154, 351, 1935.
- Die Schizophrenie und ihr Erbkreis. Handbuch der Erbbiologie des Menschen. I. Springer 5, 769-872, 1939.
- Erbpathologie der Schizophrenie. Part II, Vol. II des Handbuch d. Erbkrankheiten, G. Thieme, Leipzig, 1940.
- MYERSON A. (1948): zit. n. F. J. Kallmann, 1950.
- NACHTSHEIM H.: Erleiden des Nervensystems bei Säugetieren. Hdb. d. Erbbiologie d. Menschen, Bd. I, Juli.
- OBERHOLZER: Erblichkeitsverhältnisse und Erbgang bei Dementia praecox. Verein Schweizer. Irrenärzte, 1914.
-

- ROSANOFF A. J., L. M. HANDY, I. R. PLESSET & S. BRUSH: The etiology of so-called schizophrenic psychoses with special reference to their occurrence in twins. *Amer. J. Psychiat.*, 91, 247-286, 1934.
- RÜDIN E.: Zur Vererbung und Neuentstehung der Dementia praecox. J. Springer (1916).
- RUEPP G.: Erbbiologische Bestandsaufnahme in einem Walsertal der Voralpen. Diss. Zürich, 1935.
- SCHADE H.: Ergebnisse einer Bevölkerungsuntersuchung in der Schwalm. *Akadem. d. Wissensch. u. d. Lit.* 16, 419, 1950.
- SCHNEIDER K.: Probleme der klinischen Psychiatrie. Thieme Verlag Leipzig, 1932.
- SCHULZ B.: Zur Erbpathologie der Schizophrenie. *Z. Neurol.*, 143, 175, 1932.
- Empirische Untersuchungen über die Bedeutung beiderseitiger Belastung mit endogenen Psychosen. *Z. ges. Neur. u. Psychiat.*, 165, 7, 1939.
- Sterblichkeit endogen Geisteskranker und ihrer Eltern. *Z. menschl. Vererb.-u. Konstit. lehre*, Bd. 29, S. 338-367, 1949.
- Die Schizophreniegefährdung der Verwandten Schizophrener. *Aerztl. Monatshefte*, V, Heft, 4, 1949/50.
- SJÖGREN T.: Genetic-statistical and psychiatric investigations of a West Swedish population. *Act. Psychiatr. et Neurolog. Suppl.* 52, 1948.
- Génétique et Eugénique. *Congrès Internat. de Psychiatrie*, Paris, 1950.
- A methodological, psychiatric and statistical study of a large Swedish rural population. *Act. Psychiatr. et Neurol. Scand. Suppl.* 89, 1954.
- SLATER E.: The inheritance of mental disorder. *Eugen. Rev.* 28, 277, 1937.
- Genetics in psychiatry. *J. Ment. Sci.*, 90, 17, 1944.
- Heredity, genetic causes of symptoms. *Monatschr. Psychiat. Neurol.*, 113, 50-57, 1947.
- Psychiatric genetics. In: *Recent progress in psychiatry* (ed. by G. W. T. H. Fleming). London, Churchill, 1950.
- An investigation into psychotic and neurotic twins. London, University of London, 1951.
- Psychiatry chapt. 3. In: Sorsby, *Clinical Genetics*. London, Butterworth, 1953.
- Psychotic and neurotic illness in twins. London. *Her. Mag. Stat. Office*, 1953.
- The monogenic theory of schizophrenia. *Act. Genet. Stat. Med.*, 8, 50-56, 1958.
- STAEHELIN J. E.: Katatoniforme? (diencephalotische) Psychose eines dreijährigen Kindes. *Schw. Med. Wschr.* 74, N. 16, S. 447, 1944.
- STENSTEDT A.: Involuntional melancholia. *Act. Psychiatr. et Neurolog. Scand. Suppl.*, 127, 34, 1959.
- STERN A.: Das Zwillingsproblem in der Psychiatrie. *A. Ge. Me. Ge.*, Vol. VII, 1958.
- STRÖMGREN E.: Psychiatric researches in heredity during recent years in the northern countries. *Schweiz. Arch. Neurolog. Psychiat.*, 62, 378 1948.
- STOCKARD CH. R.: Die körperliche Grundlage der Persönlichkeit. G. Fischer Jena, 1932.
- TENARI P.: Psychiatric illness in identical twins. *Acta Psychiat. Scand.*, Suppl. 171, 39, 1963.
- TUCZEK K.: Die Kombination des manisch-depressiven und schizophrenen Erbkreises. *Arch. d. Jul. Klaus-Stiftg.*, Bd. VIII, Heft, 3/4, 1933.
- VOGEL F.: Eine vorläufige Abschätzung der Anzahl menschlicher Gene. *Z. menschl. Vererb.-u. Konstit. lehre*, 37, 291-299, 1964.
- WEINBERG W.: Methodische Gesichtspunkte für die statistische Untersuchung der Vererbung bei Dementia praecox. *Z. f. Neurol. u. Psychiat.*, Bd. LIX, 1920.
- WELNER J. & E. STRÖMGREN: Clinical and genetic studies on benign schizophreniform psychosis based on an follow-up. *Acta psych. et Neur.*, 33, 377, 1958.
- WERTHEIMER N. M.: Rheumatische Schizophrenie. *Arch. Gen. Psychiatr.*, 4, 579, 1961.
- WITTMANS A. W. & B. SCHULZ: Genealogischer Beitrag zur Frage der geheilten Schizophrenien. *Arch. Psychiatr. u. Z. Neur.*, 185, 211, 1950.
- ZERBIN-RÜDIN E.: Ueber die Bedeutung der Familien und Zwillingsbefunde für die Schizophrenie-Entstehung. *IIe Congrès intern. de psychiatrie*, vol. II, 35 Paris, 1957.
- Zur Erbpathologie Der Schizophrenien: Mitteilungen a. d. Max-Planck-Gesellschaft. *H.* 1-2 S. 87-101, 1963.
-

RIASSUNTO

Le cosiddette psicosi endogene — la follia maniaco-depressiva e le schizofrenie — vanno considerate come caratteri funzionali, non essendo ancora state trovate le « somatosi » relative. Le due psicosi si lasciano delimitare geneticamente, benchè vi siano sovente — soprattutto in isolati — delle forme miste (« Mischpsychoosen ») con sintomi di ambedue i gruppi.

L'alta concordanza dei gemelli monozigotici e la grande discordanza dei gemelli dizigotici per la schizofrenia sono state commentate da pressappoco tutti gli autori — salvo *M. Bleuler* — come prova dell'influenza decisiva di fattori ereditari nella sua eziologia; senza però escludere l'esistenza di una certa disposizione ambientale.

I problemi tanto discussi della psicopatia schizoide, della omo- o eterogenia delle schizofrenie, ed inoltre del modo di trasmissione sia con mono- che con polimeria o poligenia persino non-specifica vengono accennati secondo le opinioni dei diversi autori.

Le cifre moderne del pronostico ereditario empirico per i diversi gradi di parentela vengono indicate insieme alle critiche che hanno subito.

La tesi di una trasmissione semplice recessiva della schizofrenia — già sostenuta 50 anni fa e

da allora respinta dalla maggior parte degli autori — sembra essere giustificata dalle statistiche del *Garrone*.

I vantaggi dello studio in isolati con buoni registri ecclesiastici sono: la possibilità di tracciare geneologicamente le linee della tara tra 8 e più generazioni; inoltre, la molto probabile mancanza di casi eterogenei, nonché la forte endogamia.

In un isolato della Svizzera orientale con ca. 400 abitanti prolifici si sono trovati almeno 1,75% schizofrenici e 3,5% oligofrenici non differenziati (fra cui 1% idioti ed imbecilli). Mentre i 40 oligofrenici di tutti i gradi si ripartiscono nettamente nel senso dell'effetto di un solo gene maggiore autosomico o recessivo, i 14 casi di schizofrenia, verificati da psichiatri eminenti, indicano solamente la trasmissione autosomico-recessiva di geni specifici, ma non una monomeria comprovabile coi metodi di *Weinberg* e di *Bernstein*, dando solo un $\hat{p}=10,4$ e un $P=3,0\%$.

I 5 casi di « Pffropfschizophrenie », cioè di combinazioni di oligofrenia e di schizofrenia non sono insorti per pura coincidenza e provano una affinità particolare dei due caratteri, altrimenti trasmessi indipendentemente l'uno dall'altro.

SUMMARY

The so-called endogenous psychoses, i. e. the manic-depressive psychosis and the schizophrenias have still to be treated like functional characters, as their probably existing somatic bases are still unknown. It may be granted that these two groups are genetically different, though there are — particularly in isolates — hereditary types of psychoses mixed with both manic-depressive and schizophrenic symptoms. According to the data of twin research, schizophrenias and cyclic psychoses have no common genetic background.

The very high concordance of monozygotic twins for schizophrenia is liable to prove the high importance of genetic factors, while it does not exclude accessory environmental influences in its etiology.

A simple recessive inheritance, which seemed to be outruled by most authors, appears now to be possible according to *Garrone* (1962). Other authors (*Slater*, *Böök*) pleaded for irregular dominance of major genes with or without single accessory genes, and others even for an unspecific polygenic origin.

The term "schizoid" is vague and does not correspond to a satisfactorily clear conception either clinically or genetically. It may be the incomplete expression of a disposition to schizophrenia and more often that of a recessive gene in heterozygotic state or an incompletely dominant gene. Schizoid features which have been observed twice in children with trisomy-22 are not likely to have anything to do with schizophrenic psychoses.

Most probably the schizophrenias are heterogenic, but not with regard to clinical variations such as hebephrenia, catatonia, dementia simplex or paranoides. At any rate, we should not rely too much on the empirical hereditary prognosis.

The study of the occurrence of schizophrenia in isolates has the advantage that we have to do mostly with one and the same biotype and that we are able to trace the presumable genes throughout 8 and more generations. On the other hand the number of character-bearers is numerically limited.

In an isolate of eastern Switzerland with about 400 individuals of a highly inbred and fertile population, the frequency of schizophrenia is at least 1.75%. There are accumulations of the trait in some families and collateral lines. The oldest cases of presumable schizophrenics

go back a hundred years; the more recent ones were or are interned in the two Cantonal asylums. The diagnoses in their records were controlled by prominent Swiss psychiatrists. Among the parents and sibs of those schizophrenics only a few can be judged as "schizoid" at a psychopathic degree.

The parental consanguinity of our propositi is about three times higher than the average of this population, which also contains 3.5% of undifferentiated oligophrenia being low-grade in 1%. The frequency of both schizophrenia and oligophrenia does not account at all for the relatively high number of 5 so-called "Pfropfschizophrenias" (i. e., combinations of schizophrenias with inborn mental deficiency); however, *Larsson and Sjögren* found the same in a Swedish isolate.

While the 14 cases of sure or most probable schizophrenia in our isolate do not clearly show a monomeric recessive inheritance (since *Weinberg's* sibmethod gives a $\hat{p}=10.4\%$ and *Bernstein's* a priori-method a $P=3.0\%$), the undifferentiated oligophrenia of all degrees most probably depends on one specific simple recessive gene. It is not unlikely after all that the schizophrenias be inherited in the same way in this population, provided there is a considerably reduced manifestation of a mutated autosomal gene.

RÉSUMÉ

Les schizophrénies et les psychoses cycliques semblent dépendre principalement de facteurs héréditaires différents selon leur concordance et discordance chez des jumeaux mono- et dizygotiques; — quoiqu'il y ait des mélanges de ces deux psychoses, appelées endogènes. Le milieu n'y joue qu'un rôle secondaire et facultatif.

La conception du terme clinique « schizoïde » est assez vague et ne correspond pas régulièrement à des états génotypiques définis, comme l'homo- et l'hétérozygotie.

Il est fort probable que les schizophrénies soient hétérogènes, c'est-à-dire pas toujours provoquées par les mêmes facteurs héréditaires.

Le pronostic héréditaire empirique ne nous fournirait alors pas les valeurs justes pour chaque cas de schizophrénie.

Quant'au mode de transmission de gènes spécifiques, celui d'une monomérisation autosomale-récessive — qui fût écartée par la plupart des auteurs — tout récemment a été adopté par *Garrone* à la suite de ses statistiques.

Les recherches dans des isolats sont aptes à

éviter une hétérogénéité d'un caractère héréditaire récessif, ainsi que de le tracer à travers 8 et plus générations successives.

Dans un isolat de la Suisse orientale avec une population très endogame et prolifique (ca. 400 habitants) au moins 1,75% sont des schizophrènes et 3,5% des oligophrènes non-différenciés (1% idiots et imbéciles). Tandis que les 40 cas de faibles d'esprit de tous les degrés montrent nettement une récessivité monomérique autosomale, les 14 cas établis de schizophrénie ne laissent apparaître qu'un mode de

transmission récessif. Une monométrie ne se fait pas prouver, étant donné un $\hat{p}=10,4\%$ et un $P=3,0\%$ par l'application des méthodes de *Weinberg* et de *Bernstein*. Cependant ce résultat pourrait être la conséquence d'un manque de pénétrance du gène présumé.

Les 5 cas de « Pffropfschizophrenie », c'est-à-dire combinaisons d'oligophrénie et schizophrénie ne sont pas survenus par pure coïncidence; ils prouvent une affinité particulière des deux caractères, qui se héritent autrement indépendamment l'un de l'autre.