

(Aus der Universitäts-Hautklinik und Poliklinik in München [Vorstand: Prof. *L. Ritter von Zumbusch*.])

Über Geschlechtsabhängigkeit erblicher Krankheiten.

Von
Hermann Werner Siemens.

Mit 24 Stammbäumen und Tabellen im Text.

(*Eingegangen am 2. August 1922.*)

Inhalt.

Einleitung:

1. Das Problem der Geschlechtsbestimmung (S. 530).
 2. Material und Methodik zur Erforschung geschlechtsabhängiger Krankheitsvererbung (S. 532).
- A. *Geschlechtsbindung* (Geschlechtskopplung) erblicher Krankheiten,
 1. Dominant-geschlechtsgebundene Vererbung (S. 533).
 2. Recessiv-geschlechtsgebundene Vererbung (S. 534).

B. *Geschlechtsbegrenzung* erblicher Krankheiten.
 1. Dominant-geschlechtsbegrenzte Vererbung (S. 538).
 2. Recessiv-geschlechtsbegrenzte Vererbung (S. 544).
 3. Kompliziert-geschlechtsbegrenzte Vererbung (S. 545).
 4. Zur Theorie der geschlechtsbegrenzten Vererbung (S. 547).

C. *Geschlechtsfixierung* erblicher Krankheiten (S. 549).

Schlußbemerkungen (S. 553).

Literaturverzeichnis (S. 555).

Einleitung.

1. Das Problem der Geschlechtsbestimmung.

Eine der merkwürdigsten und interessantesten Ergebnisse, zu denen die moderne Erblichkeitsforschung geführt hat, liegt in der prinzipiellen Lösung des Problems der Geschlechtsbestimmung. Aus den experimentellen Befunden bei den verschiedensten Arten hat sich der notwendige Schluß ergeben, daß — wenigstens bei den höheren Tieren — die Verschiedenheit der Geschlechter in allererster und in entscheidender Linie durch eine *Verschiedenheit ihrer Erbanlagen* bedingt ist. Auch die cytologische Forschung konnte Befunde beibringen, welche die auf experimentellem Wege gemachte Entdeckung stützen. *Der Geschlechtsunterschied ist also in der Hauptsache idiotypischer (erb-bildlicher) Natur.*

Die entscheidende Ursache der Geschlechtsdifferenzierung bildet eine Erbanlage, die bei dem einen Geschlecht vorhanden ist, bei dem

anderen fehlt, oder genauer ausgedrückt: eine Erbanlage, die bei dem einen Geschlecht in doppelter, paariger Form vorhanden ist, bei dem anderen nur in einfacher, unpaarer Form. Wir denken uns ja seit *Mendel* alle erblichen Merkmale nicht mehr einfach von einer Erbanlage abhängig, sondern stets von einem Erbanlagenpaar, dessen Paarlinge gleich oder verschieden sein können; demnach unterscheiden wir homozygote (gleichanlagige) und heterozygote (verschiedenanlagige) Individuen. Ist nun die Geschlechtsanlage bei einem Individuum paarig vorhanden, so bezeichnen wir dementsprechend das Individuum als homozygot (gleichanlagig) in bezug auf die Geschlechtsanlage. Fehlt aber der eine Paarling, so nennen wir das betreffende Individuum heterozygot (verschiedenanlagig) in bezug auf den Geschlechtsfaktor. Wir unterscheiden demnach ein homozygotes und ein heterozygotes Geschlecht.

Welches Geschlecht ist nun das homozygote, welches das heterozygote? Bei welchem Geschlecht besteht also die Geschlechts-Erbanlage aus einem Paar von zwei unter sich gleichen Partnern, bei welchem aus einer unpaaren Erbanlage? Die Antwort auf diese Frage ist auf Grund der modernen Erblichkeitsforschung leicht zu geben: Aus zahllosen Kreuzungsexperimenten geht mit Sicherheit hervor, daß bei den Säugetieren die Männchen das heterozygote Geschlecht sind.

In Analogie zu diesen Befunden mußte man vermuten, daß es beim Menschen nicht anders sei. Und in der Tat ließ sich an dem Erbgang gewisser Krankheiten zeigen, daß diese Analogie berechtigt ist; denn die Befunde bei der sog. geschlechtsgebundenen Vererbung (s. u.) lassen sich zwangslässig nur verstehen, wenn man die Annahme macht, daß auch beim Menschen das *männliche* Geschlecht das heterozygote ist. Wir dürfen also auch *das* als eine Tatsache hinnehmen, wenngleich die Zytologie bisher hier versagte, da die gegenwärtige histologische Methodik noch nicht ausreicht, um schärfere Einblicke in die Morphologie des Vererbungsvorgangs beim Menschen zu gewinnen.

Beim Menschen entsteht also weibliches Geschlecht, wenn die Geschlechtsanlage paarig, männliches Geschlecht, wenn sie einfach vorhanden ist. Da nun bei der Reifung der Geschlechtszellen durch die sog. Reduktionsteilung die Erbanlagenpaarlinge getrennt werden, so enthält zwar jede reife *Eizelle* auch je einen Geschlechtsanlagenpaarling, von den reifen *Samenzellen* enthalten aber nur die Hälfte diese Anlage, die übrigen 50% sind ohne sie. Es gibt also in bezug auf die Geschlechtsanlage nur einerlei Ei-, aber zweierlei Samenzellen. Trifft bei der Befruchtung eine Samenzelle, die die Geschlechtsanlage enthält, mit der Eizelle zusammen, so entsteht eine Zygote (befruchtete Eizelle) mit einem Geschlechtsanlagenpaar, also ein Weib, gelangt dagegen eine geschlechtsanlagenlose Samenzelle zur Kopulation, so

entsteht eine Zygote mit einer unpaaren Geschlechtsanlage, also ein Mann. Durch diese Erkenntnisse ist uns das prinzipielle Verständnis für das Zustandekommen der Geschlechtsbestimmung beim Menschen erschlossen.

2. Material und Methodik zur Erforschung geschlechtsabhängiger Krankheitsvererbung.

Im Lichte dieser mendelistischen Entdeckungen führt auch die Betrachtung der Geschlechtsabhängigkeit menschlicher Erbkrankheiten zu neuen Resultaten. Allerdings müssen wir uns bei der Anwendung experimentell-vererbungsbiologischer Tatsachen auf die Vererbungs-pathologie klar sein über die schweren Mängel, die dem Material und der Methodik der menschlichen Erbforschung anhaften: Das Material ist nicht systematisch durch Kreuzungsversuche, sondern durch mühsames Aufsuchen und Sammeln zufällig beobachteter Fälle gewonnen und oft außerordentlich spärlich; die interessantesten Erbleiden sind meist so selten, daß der einzelne Autor im Laufe seines Lebens nur wenige Fälle zu Gesicht bekommt, und der Vererbungspathologe ist deshalb in hohem Maße auf die Bearbeitung von Literaturmaterial angewiesen, das meist auch noch sehr lückenhaft und einseitig ausgelesen ist; die Methodik jedoch ist im wesentlichen die der Analogieschlüsse von den Verhältnissen bei Pflanzen und Tieren auf die Verhältnisse beim Menschen, und sie erfordert folglich die ganze Kritik und Vorsicht, die bei Analogieschlüssen immer nötig ist. Aber trotz allem sind die Mängel, die Material und Methodik aufweisen, doch nicht so groß, daß wir genötigt oder auch nur berechtigt wären, die Hände in den Schoß zu legen, bis größeres Material vorhanden ist. Durch scharfsinnige und vorsichtige Analogisierung der Erblichkeitsverhältnisse bei Tieren und Menschen ist schon manches dunkle Problem der menschlichen Vererbungspathologie aufgehellt werden (ich erinnere nur an die geschlechtsgebundene Vererbung), und ich hoffe zeigen zu können, daß dieser Weg, wenn er hartnäckig beschritten wird, auch noch weitere Erfolge verspricht. Befindet sich die menschliche Erb-pathologie vorläufig auch noch im Stadium der „tastenden Diskussionsweise“ (*Johannsen*), so dürfen wir dennoch ihren Erkenntniswert nicht gering einschätzen, zumal die gesamte botanische und zoologische Vererbungsbiologie mit ihrem enormen Reichtum an wichtigen Ergebnissen vom ärztlichen Standpunkt ja nur insofern eine Bedeutung beanspruchen darf, als sich von ihren Lehren Analogieschlüsse auf die Verhältnisse beim *Menschen* und besonders bei menschlichen Erbleiden ziehen lassen. Der Schwierigkeiten, die Material und Methodik der menschlichen Erbpathologie in den Weg legen, sind wir uns also vollkommen bewußt. Um so erfreulicher erscheint uns der hoffnungs-

volle Anfang, den die Analyse der Geschlechtsabhängigkeit erblicher Krankheiten in den letzten Jahren gemacht hat, und deren erster Erfolg die Aufdeckung des sog. geschlechtsgebundenen Erbgangs gewesen ist.

A. Geschlechtsbindung (Geschlechtskoppelung).

Bei der geschlechtsgebundenen Vererbung denken wir uns den krankhaften Erbfaktor an die Geschlechtsanlage gekoppelt. Infolgedessen enthält die Hälfte der Samenzellen eines behafteten Mannes die Krankheitsanlage, die andere Hälfte der Samenzellen ist frei davon; das folgt aus der oben erörterten Tatsache, daß nur die Hälfte der Samenzellen die Geschlechtsanlage enthält. Diejenigen Samenzellen nun, die die Krankheitsanlage enthalten, werden bei der Kopulation stets Weiber ergeben, da ja eben der Krankheitsfaktor gewissermaßen nur ein Teil der Geschlechtsanlage ist. Demgemäß vererbt sich die geschlechtsgebundene Krankheitsanlage *vom Vater zwar auf seine sämtlichen Töchter, niemals aber auf einen seiner Söhne*. Das ist das Hauptcharacteristicum dieses Vererbungsmodus.

1. Dominant-geschlechtsgebundene Vererbung.

Man kann eine dominant-geschlechtsgebundene und eine recessiv-geschlechtsgebundene Vererbung unterscheiden.

Über die dominant-geschlechtsgebundene Vererbung können wir uns kurz fassen. Die Krankheitsanlage manifestiert sich regelmäßig, wenn sie überhaupt vorhanden ist; so entsteht der von der gewöhnlichen dominanten Vererbung her bekannte Vererbungstypus, bei dem das Leiden in ununterbrochener Folge von Generation zu Generation weitergeschleppt wird. Im Gegensatz zur gewöhnlich dominanten Vererbung kann aber ein Mann sein Leiden niemals auf einen seiner Söhne übertragen, da ja die männlichen Individuen, die nur eine unpaare Geschlechtsanlage haben, diese von der Mutter (also von der Eizelle her) empfangen. Andererseits werden sämtliche Töchter eines behafteten Mannes gleichfalls behaftet sein, da ja weibliche Individuen nur aus solchen Samenzellen entstehen, die die Geschlechtsanlage, und folglich auch den an sie gekoppelten Krankheitsfaktor enthalten (Abb. 1 u. 2). Infolge dieser Verhältnisse müssen dominant-geschlechtsgebundene Krankheiten häufiger (etwa doppelt so häufig) bei Weibern angetroffen werden als bei Männern; eine Vererbung des Leidens (oder auch nur der Anlage dazu) vom Vater auf den Sohn ist ausgeschlossen.

Daß es Erbanlagen gibt, die diesem Vererbungsmodus folgen, ist selbstverständlich; denn die Anlage zur Gesundheit stellt den recessiv-geschlechtsgebundenen Krankheitsanlagen (s. u.) gegenüber eine solche dominant-geschlechtsgebundene Erbanlage dar. Eine andere Frage ist die, ob es auch dominant-geschlechtsgebundene *Krankheitsanlagen*

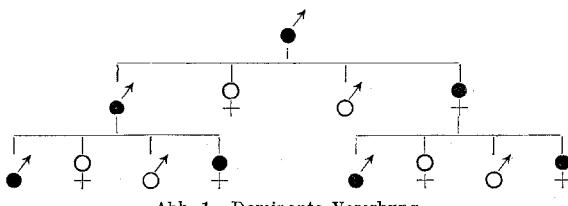


Abb. 1. Dominante Vererbung.

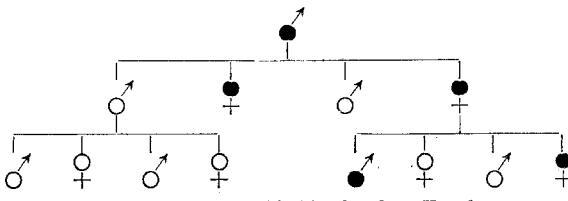


Abb. 2. Dominant-geschlechtsgebundene Vererbung.

gibt. Ein sicheres Beispiel hierfür konnte jedenfalls noch nicht aufgefunden werden. Doch wurde von Lenz die Hypothese ausgesprochen und begründet, daß das manisch-depressive Irresein, die Hysterie, die Fettsucht und die Anlage zur Basedowschen Krankheit auf dominant-geschlechtsgebundenen Erbanlagen beruhen.

2. Recessiv-geschlechtsgebundene Vererbung.

Sichereren Boden haben wir unter den Füßen, wenn wir uns der recessiv-geschlechtsgebundenen Vererbung zuwenden. Die recessiv-geschlechtsgebundenen Krankheitsanlagen unterscheiden sich von den dominant-geschlechtsgebundenen dadurch, daß sie sich bei Weibern nicht manifestieren (abgesehen von den seltenen Fällen, in denen beide Geschlechtsanlagenpaarlinge damit behaftet sind), da sie von dem normalen Anlagenpaarling überdeckt werden. Bei Männern werden sie dagegen stets manifest, weil ja beim männlichen Geschlecht die Geschlechtsanlage unpaarig ist, und folglich ein normaler Anlagenpaarling, der den krankhaften überdecken könnte, hier überhaupt fehlt. Infolge dieser Verhältnisse treten die betreffenden Leiden fast nur bei Männern auf und werden am häufigsten *vom Vater über die (äußerlich gesunde) Tochter auf den Enkel übertragen* (die früher sog. Hornersche Regel; Abb. 3). Wie bei den dominant-geschlechtsgebun-

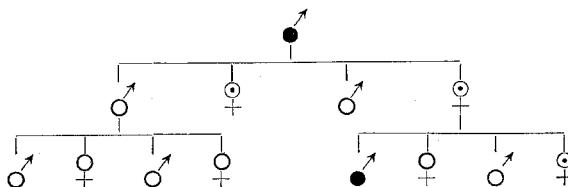


Abb. 3. Recessiv-geschlechtsgebundene Vererbung (Hornersche Regel).

denen, so ist auch bei den recessiv-geschlechtsgebundenen Krankheiten eine Vererbung des Leidens (oder auch nur der Anlage dazu) vom Vater auf den Sohn ausgeschlossen, da ja der Sohn aus der Vereinigung der Eizelle mit einer *geschlechtsanlagenlosen* Samenzelle hervorgeht; die genealogische Verbindung zwischen den behafteten Männern wird deshalb ausschließlich durch (äußerlich in der Regel gesunde) Weiber hergestellt.

Wie der recessiv-geschlechtsgebundene Erbgang in empirischen Fällen aussieht, zeigen die Abb. 4—6. Entweder begegnen wir der

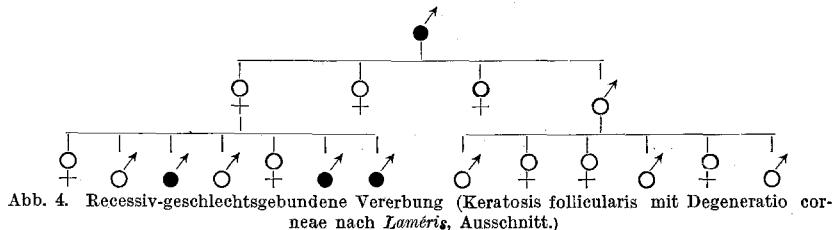


Abb. 4. Recessiv-geschlechtsgebundene Vererbung (Keratosis follicularis mit Degeneratio cornea nach *Laméris*, Ausschnitt.)

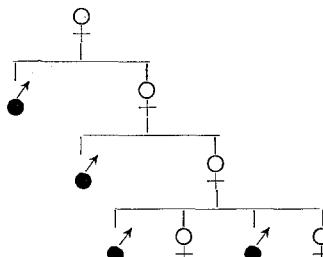


Abb. 5. Recessiv-geschlechtsgebundene Vererbung (Friedreichsche Ataxie nach *Brandenberg*.)

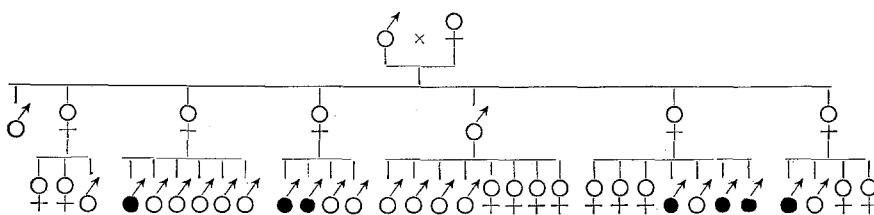


Abb. 6. Recessiv-geschlechtsgebundene Vererbung (bullöse Dystrophie nach *Mendes da Costa*).

alten „*Hornerischen Regel*“, d. h. also dem Auftreten der Krankheit bei Großvater und Enkel mit Überspringen der gesunden Mutter (Abb. 4); oder wir finden Seitenverwandte, Großonkel, Onkel und Neffe (Abb. 5) bzw. Vettern (Abb. 6), die durch weibliche Zwischenglieder verbunden sind, erkrankt, während uns ein gleichfalls behafteter männlicher Vorfahr nicht bekannt ist.

Es gibt eine ganze Reihe menschlicher Erbkrankheiten, von denen man mit Bestimmtheit sagen kann, daß sie dem recessiv-geschlechts-

gebundenen Modus folgen. Die wichtigsten sind die Farbenblindheit, der lokalisierte Albinismus des Auges, die mit Myopie verbundene Hemeralopie, die Megalocornea, die Aplasia axialis extracorticalis congenita (*Pelizaeus-Merzbachersche Krankheit*) und einzelne Formen der Atrophia muscularum, der Pseudohypertrophy muscularum und der *Friedreichschen Ataxie*. Auf dem Gebiet der Dermatologie bietet das sicherste Beispiel für den recessiv-geschlechtsgebundenen Vererbungsmodus die Anidrosis (Fehlen der Schweißdrüsen mit mangelhafter Behaarung, mangelhafter Bezahlung und ozaenöser Sattelnase), von der, wie ich zeigen konnte, bereits 4—5 Stammbäume existieren, bei denen jede andere Erklärung gezwungen wäre. Weitere recessiv-geschlechtsgebundene Dermatosen sind die Keratosis follicularis (in Kombination mit Degeneratio cornea), eine besondere Form von bullöser Dystrophie und vielleicht 1 Fall von weißer Haarlocke am Hinterhaupt.

Etwas komplizierter liegen die Verhältnisse bei der Hämophilie und der Atrophia nervi optici. Denn bei diesen beiden Leiden pflegen sämtliche Nachkommen behafteter Männer, auch die Nachkommen in weiblicher Linie, gesund zu sein, so daß das Leiden nur durch die (äußerlich gesunden) Schwestern der behafteten Männer weiter vererbt wird (sog. *Lossensche Regel*; Abb. 7—9). Dadurch wird der Anschein erweckt, daß die behafteten Männer ihre krankhafte Erbanlage über-

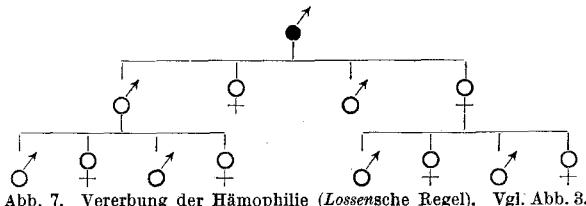


Abb. 7. Vererbung der Hämophilie (*Lossensche Regel*). Vgl. Abb. 3.

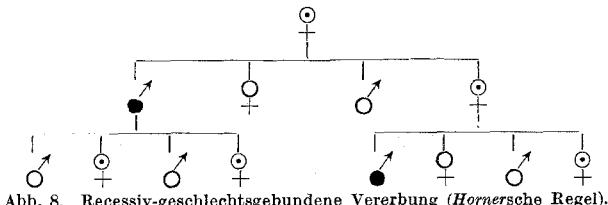


Abb. 8. Recessiv-geschlechtsgebundene Vererbung (*Hornersche Regel*).

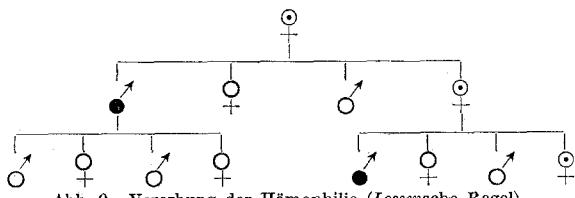


Abb. 9. Vererbung der Hämophilie (*Lossensche Regel*).

haupt nicht weiterzugeben vermögen, und *Fritz Lenz* hat infolgedessen, in Analogie zu gewissen Beobachtungen bei Pflanzenkreuzungen, die Hypothese aufgestellt, daß bei der Hämophilie (und der Atrophia nervi optici) die mit der pathologischen Anlage behafteten Spermatozonen überhaupt nicht lebensfähig seien und folglich überhaupt nicht zur Kopulation mit der Eizelle gelangten. Allerdings läßt er dabei die Möglichkeit offen, daß das ganze Phänomen bloß auf einer Täuschung beruht, welche dadurch zustande kommt, daß die Befallenen, die oft jung sterben, bzw. unvermählt bleiben, nur selten überhaupt eine größere Anzahl von Nachkommen haben¹⁾.

Die Vererbungsweise der recessiv-geschlechtsgebundenen Krankheiten läßt sich, wie oben bereits angedeutet wurde, nur dann mendelistisch verstehen, wenn man die Annahme macht, daß das männliche Geschlecht in bezug auf die Geschlechtsanlage heterozygot, das weibliche homozygot ist. Wollte man den umgekehrten Modus annehmen, nämlich eine Homozygotie des männlichen und eine Heterozygotie des weiblichen Geschlechts (was z. B. bei Vögeln vorkommt), so bliebe der recessiv-geschlechtsgebundene Erbgang unverständlich. Durch diesen Erbgang wird daher die Annahme der Heterozygotie des Mannes, die man in Analogie zu den Befunden bei anderen Säugetieren für den Menschen machen mußte, mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit bewiesen.

B. Geschlechtsbegrenzung.

Eine Geschlechtsabhängigkeit in der Vererbung kann aber auch auf ganz andere Weise zustande kommen. Wenn nämlich irgendeine Krankheitsanlage, die nicht an die Geschlechtseinheit gebunden, sondern gleichmäßig über beide Geschlechter verteilt ist, bei dem einen Geschlecht an der Manifestation gehindert wird (auch z. B. auf dem Umwege über die innere Sekretion, deren letzte Ursache ja gleichfalls in der Natur der Geschlechtsanlage gegeben ist), so resultiert auch hieraus eine Geschlechtsabhängigkeit des betreffenden Erbleidens. Diese Art der Vererbung bezeichne ich als *geschlechtsbegrenzte Vererbung*²⁾.

Das Wesen der geschlechtsbegrenzten Vererbung liegt also nicht in einem besonderen Verhalten der betreffenden Erbanlagen beim

¹⁾ Auf Wiedergabe entsprechender Stammbäume verzichte ich, da sich der Unterschied nur an größeren Deszendenztafeln demonstrieren läßt. Beispiele finden sich in meiner „Konstitutions- und Vererbungspathologie“.

²⁾ Bis vor kurzem wurde der Ausdruck „geschlechtsbegrenzte“ Vererbung gewöhnlich auf denjenigen Vererbungstypus angewandt, den wir jetzt als geschlechtsgebunden bezeichnen. Ich habe jedoch hier, wie schon früher an anderer Stelle, da eine schärfere Differenzierung notwendig ist, im Anschluß an *Wilson* und *Morgan* die Unterscheidung zwischen geschlechtsgebundener und geschlechtsbegrenzter Vererbung durchgeführt und auf menschliche Krankheiten angewendet.

Erbgang, sondern lediglich in einer Störung der Manifestation dieser Erbanlagen bei dem einen Geschlecht. Bei dem betreffenden Geschlecht ist eben jene Krankheitsanlage hypostatisch (überdeckbar) gegenüber der Geschlechtsanlage.

1. Dominant-geschlechtsbegrenzte Vererbung.

Durch eine solche Manifestationsstörung bei einem Geschlecht können wahrscheinlich die verschiedensten Vererbungsmodi kompliziert werden. Der einfachste Fall wäre das Auftreten von Geschlechtsbegrenzung bei dominanter Vererbung.

Die dominante Vererbung, die sich zum Teil mit dem deckt, was man früher als direkte Vererbung bezeichnet hat, charakterisiert sich vor allem dadurch, daß ein Leiden Eltern und Kinder in ununterbrochener Folge befällt, und zwar so, daß im Durchschnitt die Hälfte der Kinder behaftet, die andere Hälfte frei ist (Abb. 10). Vermag nun das Leiden bei einem Geschlecht, z. B. beim weiblichen, sich nicht zu manifestieren, so wird sich die Krankheit direkt vom Vater auf den Sohn übertragen, oder über die äußerlich gesunde Tochter auf den Enkel (Abb. 11). Umgekehrt könnte man sich auch eine Begrenzung

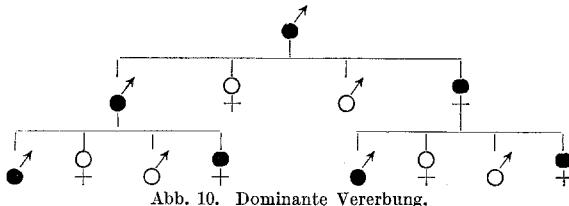


Abb. 10. Dominante Vererbung.

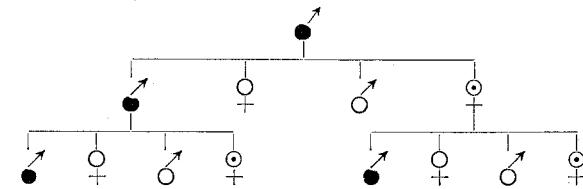


Abb. 11. Dominant-geschlechtsbegrenzte Vererbung beim männlichen Geschlecht.

auf das weibliche Geschlecht vorstellen, also eine Unterdrückung der Manifestation beim männlichen (Abb. 12).

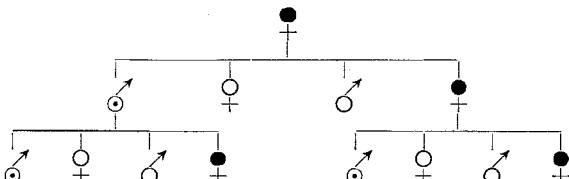


Abb. 12. Dominant-geschlechtsbegrenzte Vererbung beim weiblichen Geschlecht.

Sichere Beispiele dominant-geschlechtsbegrenzter Vererbung sind durch die experimentelle Vererbungsforschung bekannt geworden. Am häufigsten zitiert wird das Beispiel der hornlosen und der gehörnten Schafe. Kreuzt man die Dorset-Schafe, bei denen beide Geschlechter gehörnt sind, mit den hornlosen Suffolks, so sind die männlichen Lämmer gehörnt, die weiblichen hornlos; die männlichen Nachkommen der letzteren haben aber zum Teil wiederum Hörner.

Daß entsprechende oder ähnliche Verhältnisse auch bei der Vererbung menschlicher Krankheiten vorkommen, ist wahrscheinlich. Die älteren Stammbäume, welche als Belege dafür dienen könnten, weisen allerdings mancherlei Mängel auf. Vor allem ist häufig die Zahl der behafteten Familienmitglieder zu klein, um mehr als einen Wahrscheinlichkeitsbeweis zugeben. Handelt es sich bei kleiner Behaftetenzahl um ein Leiden, bei dem familiäres Auftreten häufig beobachtet wird, so kann nicht einmal ein Wahrscheinlichkeitsschluß gezogen werden. Denn da bei nicht geschlechtsabhängigen dominanten Leiden das gleichmäßige Befallensein von Männern und Weibern ja kein Gesetz, sondern nur eine den Gesetzen der Wahrscheinlichkeit unterliegende Regel ist, so müssen — wenn es sich um kleine Zahlen handelt — auch gewöhnlich dominante Krankheiten in einem bestimmten Bruchteil der Fälle *nur* bei Männern oder *nur* bei Weibern auftreten. Finden sich z. B. in einer Familie nur 2 Behaftete, so werden diese, selbst wenn keinerlei Geschlechtsabhängigkeit vorliegt, in einem Viertel der Fälle beide von männlichem, in einem weiteren Viertel beide von weiblichem Geschlecht sein. Finden sich nur 4 Behaftete in jeder Familie, so werden in jeder achten Familie Personen nur vom gleichen Geschlecht befallen sein. Durch solche Beobachtungen darf man sich also nicht dazu verleiten lassen, eine Geschlechtsbegrenzung in Erwögung zu ziehen.

So kennen wir z. B. von der *Recklinghausenschen Krankheit*, die sich häufig als (unregelmäßig) dominantes Leiden zu vererben scheint, etwa 75 familiäre Fälle (*Hoekstra*). Lassen wir die Fälle mit maligner Entartung beiseite, da sich bei ihnen eine teilweise Begrenzung auf das männliche Geschlecht nicht sicher ausschließen läßt, so bleiben etwa 60 Fälle übrig. Hierunter befinden sich 27 Fälle, in denen 2 Familienmitglieder behaftet sind; diese beiden Familienmitglieder sind in 15 Fällen von gleichem, in 12 Fällen von verschiedenem Geschlecht, was also der Erwartung entspricht. Allerdings sind in den 15 Fällen von gleichem Geschlecht 12 männlich und nur 3 weiblich. Das ist aber eine Schwankung, die sich wohl durch die kleine Zahl erklärt. Denn unter den 12 Fällen, in denen 3 Familienmitglieder behaftet sind, findet sich nur 1 Fall, in dem alle 3 Kranke von gleichem Geschlecht sind, und hier handelt es sich um Weiber. Unter den 6 Fami-

lien mit je 4 behafteten Personen gibt es eine, in der nur Männer befallen wurden. Dagegen sind 2 Familien bekannt, in denen alle 5 Behafteten Weiber waren. In einer weiteren Familie sind alle 6 Behafteten männlichen Geschlechts.

Dieses Beispiel läßt uns erkennen, in welcher Weise bei Krankheiten, die häufiger familiär auftreten, eine geschlechtsbegrenzte Vererbung in einzelnen Familien *vorgetäuscht* werden kann und vorgetäuscht werden muß, wenn man die betreffenden Familien einseitig ausliest (Abb. 13 und 14). Daraus ergibt sich aber die Notwendigkeit mit der Diagnose

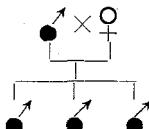


Abb. 13. Vortäuschung dominant-geschlechtsbegrenzter Vererbung beim männlichen Geschlecht (Recklinghausensche Krankheit nach Humbert und Naville).

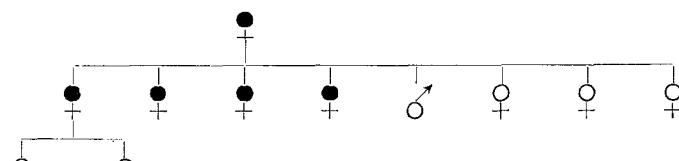


Abb. 14. Vortäuschung dominant-geschlechtsbegrenzter Vererbung beim weiblichen Geschlecht (Recklinghausensche Krankheit nach Königsdorf).

geschlechtsbegrenzter Vererbung besonders bei Stammbäumen mit kleiner oder nur mäßiger Anzahl behafteter Familienmitglieder vorsichtig zu sein. Dies gilt natürlich in erhöhtem Maße, wenn, wie in den angeführten Beispielen, in der betreffenden Familie das eine Geschlecht zufälligerweise sowieso schon stark überwiegt.

Andererseits darf man freilich, wenn man die Wahrheit finden will, auch den Skeptizismus nicht übertreiben. Ist große Vorsicht auch manchen älteren, vereinzelt gebliebenen Fällen (z. B. der oft behaupteten männlichen Geschlechtsbegrenzung der Keratotikerfamilie *Lambert*) gegenüber angebracht, so gibt es doch auch Leiden, bei denen die Annahme einer geschlechtsbegrenzten Vererbung entschieden das Gegebene ist.

Das ist — mit Begrenzung auf das männliche Geschlecht — vor allem bei der *Hypospadie* der Fall. Hier liegen ja die Verhältnisse schon deshalb ganz anders als bei der Recklinghausenschen Krankheit, weil die Hypospadie eine Entwicklungsstörung des männlichen Genitales ist, also nur bei Männern vorkommen kann. Manche Autoren kennen freilich auch eine Hypospadie bei Weibern, und sie verstehen darunter ein vollständiges Fehlen der hinteren Harnröhrenwand. Es wird aber bestritten, ob die Bezeichnung dieser Mißbildung als weibliche Hypospadie überhaupt berechtigt sei.

Die typische Hypospadie ist also ein nur bei Männern anzutreffendes Leiden. Die Annahme einer recessiv-geschlechtsgebundenen Vererbung wird hinfällig, wenn wir sehen, wie oft das Leiden vom Vater auf den Sohn vererbt wurde. In dem von *Bullock* zusammengestellten Material sind etwa 7 mal nur Brüder behaftet, etwa 10 mal sind Vater und Sohn, bzw. Vater und Söhne befallen. Außerdem existieren noch 6 größere Stammbäume, die 3, 4, 6, 8, 11 bzw. 22 erkrankte Familienmitglieder aufweisen (*Heuermann, Burgess, Rigaud, Strong, Lesser, Lingard*). Die Vererbung vom Vater auf den Sohn wurde in der Familie von *Strong* bis durch 5, in der von *Lingard* bis durch 6 Generationen verfolgt (Abb. 15). Leider sind beide Stammbäume dadurch sehr

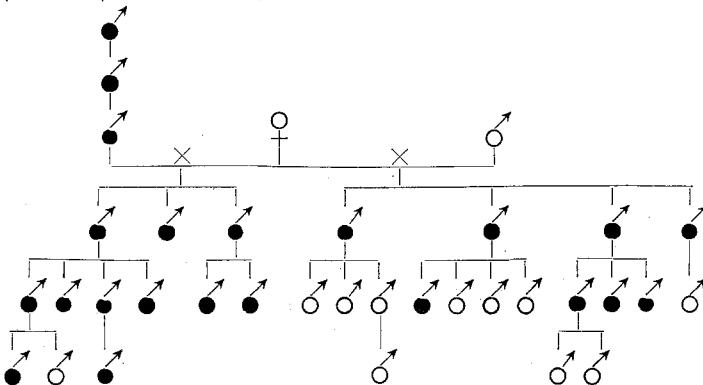


Abb. 15. Dominant-geschlechtsbegrenzte Vererbung beim männlichen Geschlecht (Hypospadie nach *Lingard*).

unvollständig, daß die weibliche Deszendenz nicht mit aufgenommen ist. Auch bleibt in dem Stammbaum von *Lingard* rätselhaft, warum die 4 Söhne jener Frau in der dritten Generation, die nach dem Tode ihres hypospadischen Mannes einen normalen heiratete, sämtlich Hypospadiker wurden. Der Stammbaum regt deshalb zur Sammlung neuen, sorgfältiger durchgearbeiteten Materials an. Er beweist aber, in Gemeinsamkeit mit den übrigen familiären Fällen, daß die Vererbung vom Vater auf den Sohn bei der Hypospadie vorkommt. Aber auch die Übertragung des Leidens durch gesunde Weiber ist mehrfach beobachtet (*Burgeß* [?], *Lesser, Heuermann*). Besonders die Familie von *Heuermann* hat dadurch eine gewisse Berühmtheit erlangt (Abb. 16).

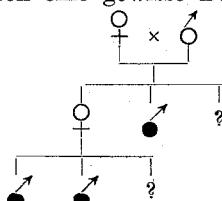


Abb. 16. Dominant-geschlechtsbegrenzte Vererbung beim männlichen Geschlecht (Hypospadie nach *Heuermann*).

Der Stammbaum *Heuermanns* enthält zwar nur 3 Behaftete; doch ist ausdrücklich angegeben, daß die Hypospadie schon früher in jeder Generation aufgetreten und immer durch die gesunden Frauen auf einen Teil ihrer Söhne vererbt worden sei. Daß die Vererbung vom Vater auf den Sohn hier fehlt, hat seine Ursache offenbar in der Form der Mißbildung, die in der von *Heuermann* beschriebenen Familie so hochgradig war, daß sie die Fortpflanzung der behafteten Männer stark erschwerte, wenn nicht gar unmöglich machte. Auf diese Weise kommt eine Form des familiären Auftretens zustande, die dem familiären Auftreten recessiv-geschlechtsgebundener Krankheiten zum Verwechseln ähnlich und von ihm gar nicht zu unterscheiden sein kann (vgl. Abb. 5).

Schließlich muß noch erwähnt werden, daß bei der Hypospadie gelegentlich auch die Übertragung durch gesunde männliche Personen beschrieben wurde (*Burgeß* [?], *Rigaud*, *Lesser*) (Abb. 17). Doch haben

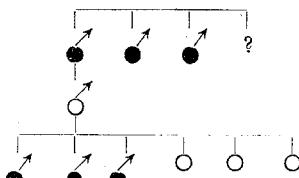


Abb. 17. Dominant-geschlechtsbegrenzte Vererbung mit Manifestationsschwankung (Hypospadie nach *Rigaud*).

wir hierin wohl nichts anderes zu sehen als eine der dominanten Erbkrankheiten des Menschen so überaus häufigen Manifestationsschwankungen; das Problem der geschlechtsbegrenzten Vererbung wird dadurch nicht eigentlich berührt.

Nach allem scheint es mir nicht mehr gut angängig, an dem Vorkommen einer dominant-geschlechtsbegrenzten Vererbung bei menschlichen Krankheiten zu zweifeln. Allerdings handelt es sich bisher nur um eine Begrenzung auf das *männliche* Geschlecht. Daß Analoges beim weiblichen Geschlecht vorkommt, scheint mir aber gleichfalls kaum mehr zweifelhaft. Auch hier muß man freilich die älteren und die kleineren Stammbäume vorsichtig beurteilen (z. B. die Keratosis palmaris et plantaris von *Ballantyne*); einen relativ hohen Grad von Beweiskraft scheinen mir aber diejenigen Beobachtungen zu besitzen, die in neuerer Zeit über die Erblichkeit des *sporadischen Kropfes* gemacht worden sind. Der erste Stammbaum über die Erblichkeit dieses Leidens wurde von *mir* im Jahre 1917 veröffentlicht. Hier sind in ununterbrochener Folge 6 Generationen hindurch weibliche Personen, die alle in kropffreier Gegend gelebt haben, von dem Leiden befallen (Abb. 18). Die Zahl der Behafteten beläuft sich auf 8 oder 9; Männer, die bei einfach dominantem Erbgang zum Teil hätten erkranken müssen, sind in der Familie zahlreich vorhanden. Die Annahme, daß es sich

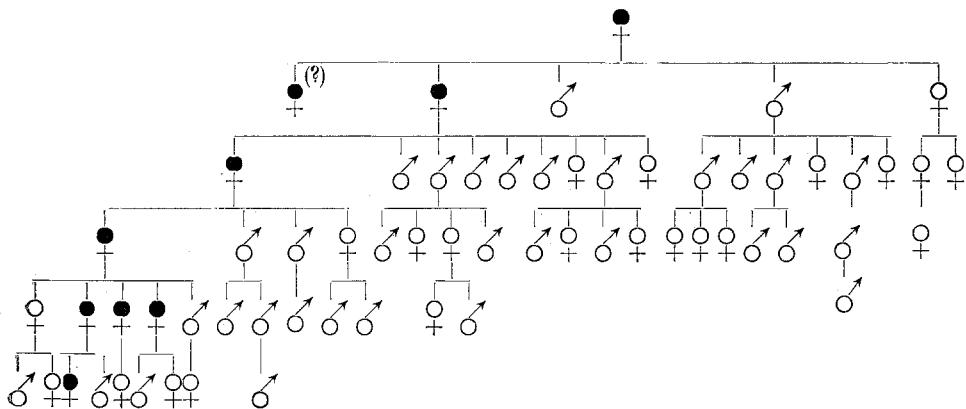


Abb. 18. Dominant-geschlechtsbegrenzte Vererbung beim weiblichen Geschlecht (idiotypischer sporadischer Kropf nach Siemens).

hier um einen bloßen Zufall handelt, ist um so unwahrscheinlicher, als mir unter den zahlreichen Stammbäumen dominanter Krankheiten keiner bekannt geworden ist, in dem bei *zufälligem* Befallensein nur eines Geschlechts mehr als 6 Personen betroffen waren. Im übrigen sind uns Beziehungen gerade von Schilddrüsenerkrankungen zum weiblichen Geschlecht aus der Pathologie ja sowieso schon eine geläufige Erscheinung. Eine gewisse Unvollständigkeit des Stammbaums muß nur darin gesehen werden, daß in ihm die Übertragung des Leidens durch einen äußerlich gesunden Mann von seiner behafteten Mutter auf seine Tochter nicht beobachtet werden konnte. Diese Lücke wird aber ausgefüllt durch eine Beobachtung, die kürzlich *Bluhm* publiziert hat (Abb. 19). Hier handelt es sich um eine Familie, in der sich der

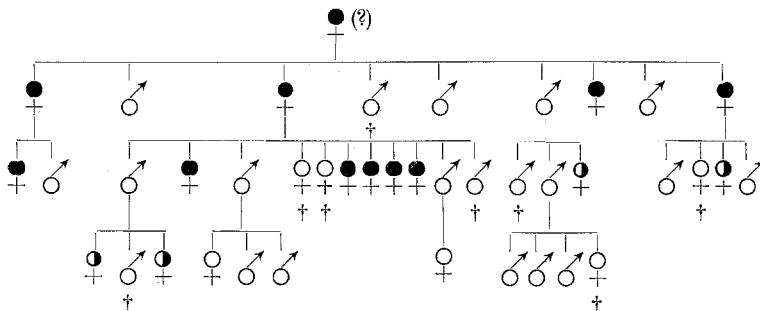


Abb. 19. Dominant-geschlechtsbegrenzte Vererbung beim weiblichen Geschlecht (idiotypischer sporadischer Kropf nach Bluhm).

sporadische Kropf durch 3 bzw. 4 Generationen vererbte. Befallen waren nur Weiber. 2 mal wurde das Leiden durch einen äußerlich gesunden Mann auf die nächste Generation übertragen. Durch die Arbeit von *Bluhm* erhält also die Lehre von der dominant-geschlechts-

begrenzten Erblichkeit gewisser Formen des sporadischen Kropfes eine sehr bemerkenswerte Stütze, und wir können deshalb auch die prinzipielle Frage, ob dominant-geschlechtsbegrenzte Vererbung menschlicher Krankheiten bei beiden Geschlechtern vorkommt, heute meines Erachtens mit einem hohen Grad von Wahrscheinlichkeit bejahen.

2. *Recessiv-geschlechtsbegrenzte Vererbung.*

Noch schwieriger ist die weitere Frage, ob auch *recessive* Erbkrankheiten in ihrem Auftreten dadurch kompliziert werden können, daß die Manifestation des Leidens bei dem einen Geschlecht ausbleibt. Der Nachweis der recessiven Erblichkeit ist ja an sich schon so schwierig. Bei den recessiven Erbkrankheiten pflegen Eltern und Kinder der Befaßten gesund zu sein; von Erblichkeit im gewöhnlichen Sinne des Wortes ist bei ihnen also nichts zu konstatieren, und eine erbliche Bedingtheit der betreffenden Leiden wurde daher bis vor kurzem meist nicht einmal *vermutet*.

Für die Erkennung recessiver Erblichkeit gibt es zwei Indizien: wir finden bei recessiven Erbkrankheiten erstens gehäuftes Auftreten bei Geschwistern, zweitens gehäuftes Vorkommen von elterlicher Blutsverwandtschaft. Die Häufung unter Geschwistern ist bei recessiven Leiden nicht so groß wie bei dominanten; nur jedes vierte Kind ist im Durchschnitt befallen. Das vermehrte Vorkommen von Blutsverwandtschaft der Eltern röhrt daher, daß bei recessiven Krankheiten beide Eltern die Krankheitsanlage latent in sich bergen, und daß die Wahrscheinlichkeit, einen Ehepartner mit der gleichen Krankheitsanlage zu finden, bei Heiraten innerhalb der Familie natürlich größer ist als bei Fremdheiraten, besonders wenn es sich um allgemein seltene Krankheitsanlagen handelt.

Ist also ein Leiden recessiv erblich, so werden wir es öfters bei Geschwistern antreffen, und zwar im Durchschnitt bei jedem vierten Kind der betreffenden Geschwisterschaften. Wird nun seine Manifestation bei einem Geschlecht unterdrückt, so wird das Auftreten bei Geschwistern zwar immer noch vorkommen, aber doch wesentlich seltener, da hierbei erst jedes achte Kind in den betreffenden Geschwisterschaften mit dem Leiden behaftet sein wird.

Solche Verhältnisse nun liegen *möglicherweise* bei der *Hydroa vaciniforme* vor. Das familiäre Auftreten dieses Leidens ist so selten, daß es noch jetzt in fast allen üblichen Lehrbüchern bestritten wird. Bei genauer Durchsicht der Literatur konnte ich aber trotzdem 8 Fälle von Auftreten der *Hydroa* bei Geschwistern auffinden, denen sich ein eigener Fall bei zwei Brüdern als neunter anreihet. Da bis 1919 erst 91 Fälle veröffentlicht waren (*Giünther*), wird das Leiden also immerhin in etwa 10% der publizierten Fälle bei Geschwistern angetroffen.

4 mal waren 2, 5 mal 3 Geschwister befallen. In den erstgenannten 4 Fällen handelte es sich ausnahmslos um Brüder, in den anderen ist das Geschlecht meist nicht genau angegeben. Im ganzen finden sich unter den Geschwisterfällen, soweit das Geschlecht bekannt ist, 12 Brüder und 1 Schwester (außerdem 10 Geschwister unbekannten Geschlechts). Das männliche Geschlecht ist hier also fast ausschließlich befallen. In einem Fall bestand Vetternschaft der Eltern, in einem anderen wird elterliche Blutsverwandtschaft in Abrede gestellt, in allen übrigen Fällen scheint die Frage nach der elterlichen Konsanguinität gar nicht erhoben worden zu sein.

Nach diesen Befunden drängt sich ohne weiteres die Vermutung auf, daß wir es bei der Hydroa mit einem recessiv-geschlechtsbegrenzten Erbleiden zu tun haben könnten. Es würde sich um eine sehr ausgesprochene, aber nicht ganz regelmäßige Begrenzung auf das männliche Geschlecht handeln. Bemerkenswert ist dabei, daß mehr als die Hälfte der familiären Hydroafälle, darunter auch mein eigener Fall, mit Nagelveränderungen verbunden waren, die sonst bei der Hydroa bisher nur äußerst selten beschrieben worden sind. Diesen Nagelveränderungen kommt deshalb ein besonderes Interesse zu, weil möglicherweise zwischen ihnen und dem recessiven Erbgang Beziehungen bestehen, wie ich das für einen Teil der Fälle der dystrophischen Epidermolysis bullosa wahrscheinlich gemacht habe. Es wäre zwar eine ganz plausible Annahme, daß die Fälle mit Nagelveränderungen einfach die schwersten Fälle von Hydroa sind; es bleibt aber doch auffällig, daß die wenigen *sicheren* Onychodystrophien sich gerade unter den familiären Fällen befinden.

Die Befunde, welche über das familiäre Auftreten der Hydroa vorliegen, berechtigen also zu der Vermutung, daß es sich hier um eine recessiv-geschlechtsbegrenzte Krankheit handle. Das Material, auf das sich diese Vermutung stützt, ist freilich klein. Aber vielleicht wird gerade meine Hypothese die Anregung dazu geben, das Material zu vergrößern, so daß sie vielleicht bald durch neue Unterlagen bestätigt oder durch eine bessere Hypothese ersetzt werden kann. Bis dahin jedoch gibt uns die Auffassung, nach der die Hydroa ein recessiv-geschlechtsbegrenztes Leiden ist, eine Möglichkeit in die Hand, die höchst sonderbare, sonst meines Wissens nirgends beobachtete Art familiären Auftretens, wie sie bei der Hydroa *nach dem bis jetzt vorliegenden Material* gegeben ist, auf relativ einfache Weise biologisch zu verstehen.

3. Kompliziert-geschlechtsbegrenzte Vererbung.

Es ist theoretisch ohne weiteres einleuchtend, daß auch solche Leiden, die nicht monohybrid dominant oder recessiv, sondern in

komplizierterer Weise erblich bedingt sind, in ihrer Manifestation von der Geschlechtsanlage abhängig sein können. In dieser Hinsicht ist mir schon früher das *Epithelioma adenoides cysticum Brooke* aufgefallen, eine kleine, multipel auftretende, vornehmlich im Gesicht lokalisierte Geschwulst, die einerseits sicherlich komplizierte Erblichkeitsverhältnisse zur Grundlage hat und die andererseits viel häufiger bei Weibern als bei Männern angetroffen wird. Einfach dominante Erblichkeitsverhältnisse lassen sich deshalb ausschließen, weil die Zahl der behafteten Personen in den bisher beobachteten familiären Fällen (mit Ausnahme eines ganz unklaren Falles, den *Sutton* bei Negern sah) sich auf nicht mehr als 2 oder 3, einmal angeblich auf 4 belief; für recessive Vererbung liegt gar kein Anhaltspunkt vor, da kranke Geschwister mit sicher gesunden Eltern, soweit ich die Literatur einsehen konnte, nie beobachtet worden sind und elterliche Blutsverwandtschaft nirgends angegeben ist; recessiv-geschlechtsgebundene Vererbung ist wegen der Bevorzugung des weiblichen Geschlechts ausgeschlossen; dominant-geschlechtsgebundene wäre im Prinzip möglich, ist aber aus dem gleichen Grunde wie die einfach dominante unwahrscheinlich. Mit der Tatsache komplizierter Erblichkeitsverhältnisse stimmt auch die Annahme von *Mac Donagh* gut überein, daß es sich bei dem Epithelioma Brooke um eine atavistische Bildung handele (Zusammenhang mit Lanugofollikeln und Hautdrüsen; Lokalisation an Stellen [orbitofaciale und nasofaciale Furche], wo verschiedene Säuger, z. B. Antilopen, Rotwild, Elefanten, besondere Haare und spezifizierte Drüsen besitzen). Denn die komplizierte (polyide) Erblichkeit gehört der Regel nach zu den Kennzeichen des echten Atavismus.

Auch an der Geschlechtsabhängigkeit des Epithelioma Brooke ist ein Zweifel wohl kaum möglich. Besonders in den familiären Fällen zeigt sich — wenn man von *Suttons* Fall absieht — die Bevorzugung der Weiber sehr deutlich. Man kann sagen, daß der Regel nach, wenn überhaupt familiäres Auftreten vorliegt, Mutter und Tochter befallen sind, gelegentlich auch Mutter und 2 Töchter. 2 mal fand ich angegeben, daß wahrscheinlich 2 Schwestern bzw. Bruder und Schwester behaftet waren (allerdings nur durch Anamnese festgestellt); von den Eltern war nichts bekannt. — Bei einer klinisch ähnlichen Neubildung, dem Syringom, scheint ebenfalls komplizierte Erblichkeit und Bevorzugung des weiblichen Geschlechts vorzuliegen; doch sind hier die bisher bekannten gewordenen familiären Fälle noch spärlicher.

Wenn ich das Epithelioma Brooke vorläufig zu den kompliziert-geschlechtsbegrenzten Krankheiten rechnen und als Beispiel dieser Vererbungsart vorführen möchte, so handelt es sich hier freilich noch nicht um eine gesicherte Erkenntnis. Wohl aber glaube ich, daß die am familiären Auftreten des Epithelioma Brooke gemachten Beob-

achtungen uns veranlassen werden, die kompliziert-geschlechtsbegrenzte Vererbungsart, oder wenn man will: Vererbungsmöglichkeit schärfer ins Auge zu fassen und in geeigneten Fällen an diese Möglichkeit zu denken. Vielleicht werden wir dann bald in der Lage sein, auch nach dieser Richtung hin unsere Kenntnis von der Geschlechtsabhängigkeit erblicher Krankheiten auf einen festeren Boden zu stellen, als es bei der geringen Aufmerksamkeit, die man diesen Problemen bisher schenkte, gegenwärtig möglich ist.

4. Zur Theorie der geschlechtsbegrenzten Vererbung.

Die geschlechtsbegrenzte Vererbung wird von Vererbungstheoretikern vielfach als eine Form der ungleichen Dominanz aufgefaßt; die Art, „wie in Heterozygoten ein Gen sich äußert“, soll durch die Geschlechtsanlage beeinflußbar sein. Es scheint mir aber, daß kein ersichtlicher Grund dafür vorliegt, warum gerade nur bei Heterozygoten eine Hemmung der Manifestation möglich sein soll. Die unregelmäßige Dominanz, der meist sog. „Dominanzwechsel“, ist ja nur eine spezielle Form der unregelmäßigen Manifestation, der „Manifestationsschwankung“ oder des „Manifestationswechsels“, denn es ist durch vielfache Erfahrung bestätigt, daß auch homozygotisch angelegte Merkmale durch äußere Einflüsse oder durch andere Erb-anlagen gelegentlich an ihrem Erscheinen gehindert werden können. Theoretisch besteht also gar kein Bedenken gegen die Annahme, daß es auch der Geschlechtsanlage möglich sein kann, selbst homozygot vorhandenen Krankheitsanlagen ihre Entfaltung unmöglich zu machen. Das heißt aber: man kann sich nicht nur vorstellen, daß dominante Krankheiten bei Heterozygoten an ihrer Dominanz bei einem Geschlecht gehindert werden (Hypospadie, sporadischer Kropf), sondern man muß auch an die Möglichkeit denken, daß *homozygot* angelegte Krankheiten hypostatisch sind gegenüber der Geschlechtsanlage. Wir müssen also theoretisch eine *absolute Hypostase* (Hypostase selbst homozygotisch angelegter Merkmale) von einer *relativen Hypostase* (Hypostase heterozygotisch angelegter Merkmale bei völliger Manifestation der homozygotisch angelegten) unterscheiden. Dadurch kommen wir aber zu den unten auf einer Tabelle (Abb. 20) zusammengestellten Eventualitäten der Geschlechtsbegrenzung.

Eigentlich müßte man nun die Forderung stellen, die Stammbäume menschlicher Krankheiten, soweit es sich um geschlechtsabhängige erbliche Leiden handelt, auf diese Möglichkeiten hin zu prüfen. Wir werden aber sehr bescheiden werden, sobald wir sehen, wie spärlich und wie ungenau das Material ist, das uns zu solchen Prüfungen zur Verfügung steht. Ich werde mich deshalb hüten, praktische Schlüsse zu ziehen. Es war vielmehr nur meine Absicht zu zeigen, wieviel ver-

	Homozygot kranke ♀ sind krank Heterozygot kranke ♀ sind krank	Homozygot kranke ♀ sind krank. Heterozygot kranke ♀ sind äußerlich gesund	Homozygot kranke ♀ sind äußerlich gesund Heterozygot kranke ♀ sind äußerlich gesund
Homozygot kranke ♂ sind äußerlich gesund Heterozygot kranke ♂ sind äußerlich gesund	absolute Hypostase bei ♂ Dominanz bei ♀	absolute Hypostase bei ♂ Recessivität bei ♀	—
Homozygot kranke ♂ sind krank Heterozygot kranke ♂ sind äußerlich gesund	relative Hypostase bei ♂ Dominanz bei ♀	Recessivität	Recessivität bei ♂ absolute Hypostase bei ♀
Homozygot kranke ♂ sind krank Heterozygot kranke ♂ sind krank	Dominanz	Dominanz bei ♂ relative Hypostase bei ♀	absolute Hypostase bei ♂ Dominanz bei ♀

Abb. 20. Theoretische Möglichkeiten der Wirkung des Geschlechtsfaktors auf die Manifestation einer Krankheitsanlage.

schiedenartige Vorgänge der Geschlechtsbegrenzung schon bei einfachen, monohybriden Leiden zugrunde liegen können. An eine Lösung der Probleme, die hierdurch aufgegeben werden, kann man erst denken, wenn das Interesse an der Vererbungspathologie durch Aufzeigung der Fragen, die sie an uns stellt, gewachsen sein wird, und wenn folglich umfangreichere und zuverlässigere empirische Unterlagen zur Beurteilung menschlicher Erblichkeitserscheinungen gesammelt sein werden.

Schließlich möchte ich noch eine Schwierigkeit erwähnen, vor die uns die Erforschung der geschlechtsbegrenzten Vererbung stellt; das ist die Tatsache, daß bei geschlechtsbegrenzten Krankheiten bei einzelnen Individuen die Geschlechtsbegrenzung anscheinend ausbleiben kann. Es ist das dasselbe Problem, welches von der gewöhnlich dominanten Vererbung her schon genügend bekannt ist; auch hier finden wir fast bei allen in Betracht kommenden Krankheiten einzelne Personen, bei welchen die Anlage, trotzdem sie doch eigentlich sich dominant verhält, aus unbekannten Gründen nicht zur Entfaltung kommt. Wir können deshalb bei der Geschlechtsbegrenzung analoge Unterschiede wie bei der Dominanz machen, d. h. wir können eine *vollständige und unvollständige* (totale und partielle) Manifestation einerseits, eine *regelmäßige und unregelmäßige* Manifestation andererseits unterscheiden. Unvollständige Geschlechtsbegrenzung würde dann vorliegen, wenn das betreffende Leiden zwar bei beiden Geschlechtern angetroffen würde, bei dem einen Geschlecht aber weniger ausgebildet, gewissermaßen nur in abortiver Form vorhanden wäre. Unregelmäßige Geschlechtsbegrenzung dagegen würden wir konstatieren, wenn bei dem einen Geschlecht nur ein Teil der idiotypisch behafteten Personen von dem Leiden äußerlich frei, ein anderer Teil aber in vollständiger oder in abortiver Form krank sein würde. Oder die Unregelmäßigkeit könnte sich darin äußern, daß nur ein Teil der Personen des behafteten

Geschlechts wirklich behaftet, ein anderer Teil äußerlich gesund sein würde; in diesem Fall könnte, wie bei der Hypospadie (Abb. 17), eine Erscheinung vorliegen, die mit der unregelmäßigen Dominanz identisch ist. Es braucht nicht erst besonders darauf hingewiesen zu werden, daß unvollständige und unregelmäßige Geschlechtsbegrenzung sich auch miteinander kombinieren könnten. Die mit der Geschlechtsbegrenzung menschlicher Krankheiten zusammenhängenden Erscheinungen können also eine solche Mannigfaltigkeit zeigen, daß das bisher so wenig beachtete Problem der Geschlechtsbegrenzung bei näherer Betrachtung als ein sehr anziehendes Forschungsgebiet erscheint.

C. Geschlechtsfixierung.

Gelegentlich wurde von verschiedenen Autoren die Meinung ausgesprochen, daß es vielleicht auch Krankheiten gebe, die sich in ihrem Erbgang wie die gewöhnlichen sekundären Geschlechtsmerkmale¹⁾ verhalten. Theoretisch würde eine solche Vermutung, wenigstens für das eine Geschlecht, vorstellbar erscheinen (Lenz). Nennen wir die (homozygote) Geschlechtsanlage des Weibes WW, die des (heterozygoten) Mannes Ww, so brauchen wir nur die Annahme zu machen, daß eine an den w-Faktor gekoppelte Krankheitsanlage auftrate. Bezeichnen wir diese mit einem kleinen k, so erhalten wir aus der Kreuzung WW × Ww^k (gesundes Weib × kranker Mann) zur Hälfte WW-, zur anderen Hälfte Ww^k-Individuen, also gesunde Weiber und kranke Männer zu gleichen Teilen. Bei dieser Vererbung würden demnach sämtliche Söhne eines behafteten Vaters gleichfalls behaftet sein, das weibliche Geschlecht wäre von Krankheit wie von Krankheitsanlage frei. Das Leiden würde sich also wie ein sekundäres männliches Geschlechtsmerkmal, oder wenn man will: wie das männliche Geschlecht selbst vererben. Man kann diesen freilich noch sehr hypothetischen Modus als *geschlechtsfixierte Vererbung* bezeichnen.

Allerdings kann gegen die Annahme einer geschlechtsfixierten Vererbung anführen, daß wir nicht wissen, ob eine w-Anlage beim Menschen überhaupt tatsächlich vorhanden ist, und daß folglich die Annahme einer über W dominanten Anlage an der an sich schon hypothetischen w-Einheit ihre Bedenken hat. Solche Bedenken wiegen jedoch nicht schwer. Denn theoretische Deduktionen haben doch nur einen Wert, wenn sie zur Veranschaulichung von Vorgängen dienen können, die tatsächlich gemachten Beobachtungen zugrunde liegen, also nur, wenn sie zum Verständnis von Erfahrungstatsachen führen. Daß eine geschlechtsfixierte Vererbung von Krankheiten biologisch

¹⁾ Gemeint ist das *Vorhandensein* der sekundären Geschlechtsmerkmale eines bestimmten Geschlechts, nicht ihre spezielle Form und Ausprägung, die wohl meist einfach dominanten, einfach recessiven, geschlechtsgebundenen u. dgl. Erbgang zeigt.

nicht unmöglich ist, kann man aber aus der Tatsache schließen, daß ja die normalen sekundären Geschlechtscharaktere sich in der von uns als „geschlechtsfixiert“ bezeichneten Weise vererben. Was normalen Merkmalen recht ist, muß pathologischen billig sein, denn zwischen gesund und krank besteht biologisch kein Unterschied. Reichen also die oben skizzierten theoretischen Vorstellungen nur aus, um eine geschlechtsfixierte Vererbung beim *heterozygoten* Geschlecht (also bei Männern) zu erklären, so muß man doch auch auf das Vorkommen eines solchen Vererbungstypus bei Weibern ein Auge haben und dann andere theoretische Erklärungsarten zu seinem Verständnis suchen.

So außerordentlich unklar also das Gebiet der geschlechtsfixierten Vererbung noch ist, so war es doch nötig, es anzuschneiden, da einschlägige Beobachtungen — ob zuverlässig oder unzuverlässig, bleibe vorläufig unerörtert — *tatsächlich schon gemacht wurden*, und hier folglich ein Problem vorliegt, das auf alle Fälle einer Lösung in positivem oder negativem Sinne harrt.

In dem Erfahrungsmaterial der experimentellen Vererbungsforschung habe ich nur einen Fall finden können, der anscheinend hierher gehört. Es handelt sich dabei um einen von *Johannes Schmidt* untersuchten Fisch, *Lobistes reticulatus*, dessen Männchen in einzelnen Fällen einen Pigmentfleck in der Rückenflosse haben, der sich auf sämtliche männliche Nachkommen, niemals aber auf einen weiblichen vererbt und der folglich nach *Schmidts* Vermutung an dem Y-Chromosom (das wir oben mit *w* bezeichnet hatten) haftet.

Hier liegt also offenbar weder Geschlechtsbegrenzung noch Geschlechtsbindung vor. Allerdings handelt es sich hier nicht um ein *pathologisches* Merkmal. Über Geschlechtsfixierung von Krankheiten können uns deshalb wohl nur Beobachtungen am Menschen unterrichten. Solche Beobachtungen sind aber wiederum sehr spärlich, und wiederum nur mit großer Vorsicht aufzunehmen. Einem alten Stammbaum von *Cunier* z. B., bei dem es sich um Farbenblindheit handeln soll (Abb. 21; vgl. auch Abb. 19), und der an und für sich groß genug wäre, ist wenig

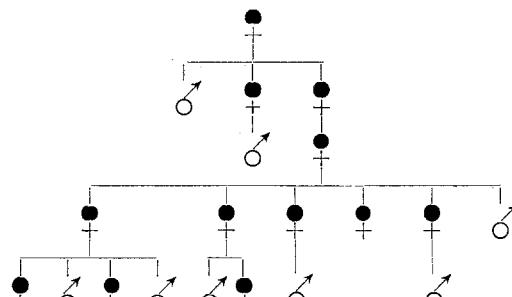
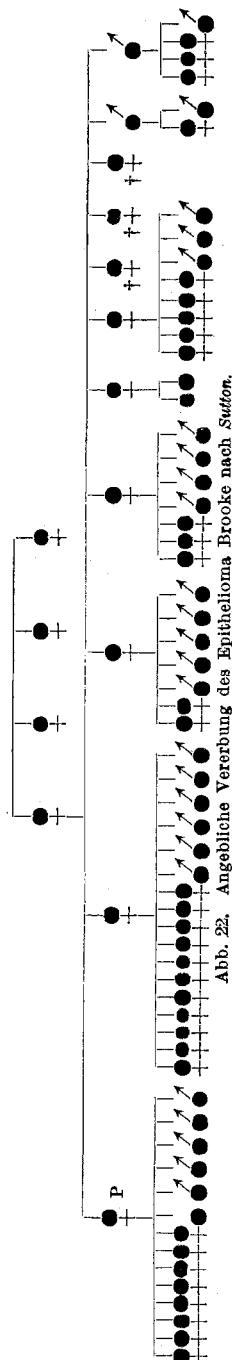


Abb. 21. Scheinbar geschlechtsfixierte Vererbung (Farbenblindheit nach *Cunier*).

Wert beizumessen, da von ophthalmologischer Seite die Diagnose dieses Falles, der aus dem Jahre 1838 stammt, in Zweifel gezogen wird (*Döderlein*). Außerdem muß man sich bei vereinzelten Fällen solcher Art immer wieder vor Augen halten, welchen außerordentlich geringen Wert besonders bei schwieriger erkennbaren Krankheiten Stammbäume haben, die auf Grund anamnestischer Erhebung an einer, in bezug auf ihre Zuverlässigkeit nicht genauer bekannten Person aufgestellt worden sind. Daß durch unzuverlässige Anamnesen selbst geradezu Schwindelstammbäume in die medizinische Literatur hineingekommen sind, muß durchaus als wahrscheinlich bezeichnet werden. So erhielt zum Beispiel *Sutton* von einem Patienten, einem Neger, der an Epithelioma adenoides cysticum Brooke litt (s. o.), die Mitteilung, daß seine sämtlichen Verwandten durch drei Generationen mit dieser Anomalie behaftet seien, so daß man auf Grund von *Suttons* Publikation zu dem Stammbaum kommen müßte, der in Abb. 22 wiedergegeben ist. Ein solcher Stammbaum schlägt aber allem, was wir bis jetzt über Erblichkeit wissen, ins Gesicht; er steht im schärfsten Widerspruch zu unseren theoretischen Vorstellungen, die sich doch sonst an einem sehr großen Erfahrungsmaterial ausgezeichnet bewährt haben. Nach unseren mendelistischen Vererbungsbegriffen ist es in höchstem Grade unwahrscheinlich, ja wohl unmöglich, daß ein seltenes Leiden in so exzessiver Häufung auftritt, daß es sämtliche 77 Mitglieder einer Familie durch drei Generationen ohne eine Ausnahme befällt. Übrigens hat der Autor nur 4 weibliche und 2 männliche Personen selbst untersuchen können.

Wäre ein solcher Stammbaum richtig, so würde er in gewisser Weise eine Revision der gesamten modernen Vererbungslehre notwendig machen. Es ist deshalb sehr zu beklagen, wenn ein Stammbaum von so grundlegender Wichtigkeit nicht in allen Teilen vom Verfasser nachgeprüft werden kann. Bei der prinzipiellen Bedeutung des Falles wäre das der Mühe schon wert. — Ähnliche rätsel-



hafte Stammbäume sind über erbliches Zittern von *Dana* und über Aniridie von *Galezowski* publiziert worden.

Der Befund *Suttons* lehrt uns jedenfalls, wie vorsichtig wir mit einer weitreichenden theoretischen Auswertung einzelner Fälle aus der menschlichen Vererbungspathologie sein müssen. Es ist also bei der reichlichen Benutzung der Anamnesen einerseits, bei ihrer notorischen Unzuverlässigkeit andererseits wohl unzweifelhaft, daß in einer ganzen Anzahl in der medizinischen Literatur niedergelegter Fälle von Krankheitsvererbung die angegebenen Stammbäume einfach den Tatsachen nicht entsprechen. Das ist Grund genug, um solche Angaben wie die von *Cunier* (Abb 21) mit der allergrößten Vorsicht zu werten. Dennoch existiert allerdings in bezug auf die geschlechtsfixierte Vererbung ein Stammbaum, der etwas zu denken gibt, da das Befallensein sämtlicher Männer durch vier Generationen hindurch hier die eigene Familie des Autors betrifft, und da der Autor ausdrücklich angibt, daß er die Weiber ebenso wie die Männer selbst untersuchen konnte. Es handelt sich um einen von *Schofield* bekanntgegebenen Fall von Syndaktylie; die zweite und dritte Zehe jedes Fußes waren durch eine Schwimmhaut verbunden, der Knochen war unbeteiligt (Abb. 23).

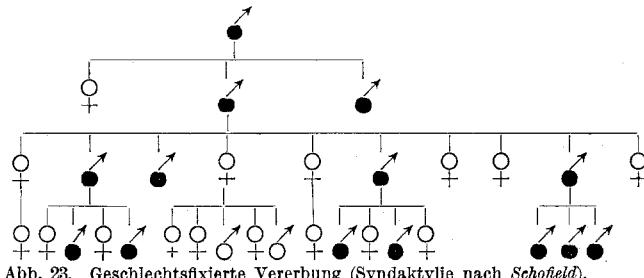


Abb. 23. Geschlechtsfixierte Vererbung (Syndaktylie nach *Schofield*).

Trotzdem kann man natürlich an einem einzelnen Stammbaum eine so grundsätzliche Frage, wie es die nach der geschlechtsfixierten Vererbung ist, nicht endgültig entscheiden. Es muß aber doch einmal darauf hingewiesen werden, was für ein prinzipielles Problem hier vorliegt. Denn bei der Wichtigkeit seines Falles hätte *Schofield* seinen Stammbaum mit objektivem Beweismaterial, mit Protokollen und Photographien veröffentlichen sollen. Das wäre um so notwendiger gewesen, als *Schofield* angibt, gleichzeitig noch eine andere, ebenso sonderbare Beobachtung gemacht zu haben; er fand nämlich die Schwimmhaut stets größer am rechten Fuß als am linken. Auch zu diesem Befunde von Bevorzugung immer wieder der gleichen Körperhälfte bei so zahlreichen Behafteten fehlt jede gesicherte Analogie in der übrigen vererbungsbiologischen und vererbungspathologischen Literatur.

Es fehlt uns also immer noch jede Sicherheit in bezug auf die Existenz einer „geschlechtsfixierten“ Vererbung. Das ist um so bedauerlicher, als es *eine Reihe von Stammbäumen gibt, die dieses Problem unwiderruflich aufzuwerfen*. Es ist deshalb zu hoffen, daß es in Zukunft schärfer ins Auge gefaßt wird und daß solche Fälle, die geeignet erscheinen, es zu entscheiden, mit besonderer Sorgfalt untersucht und publiziert werden.

Schlußbemerkungen.

Einer der größten Erfolge, welchen der Mendelismus der menschlichen Vererbungspathologie bisher gebracht hat, besteht zweifellos darin, daß er uns in den Stand gesetzt hat, eine *Analyse der geschlechtsabhängigen Vererbung* anzubahnen. In erster Linie ist es gelungen, die *recessiv-geschlechtsgebundene* Vererbung als eigenen Typus aus der großen Reihe geschlechtsabhängiger Erbkrankheiten auszusondern. Recht unsicher sind unsere Kenntnisse noch über die *dominant-geschlechtsgebundene* Vererbung. Dagegen liegt ein weiterer wichtiger Fortschritt auf dem Wege einer Analyse der Geschlechtsabhängigkeit erblicher Krankheiten in dem Umstand, daß die Existenz *dominant-geschlechtsbegrenzter* Krankheiten so gut wie sichergestellt ist. Sagte Bateson noch 1914, es sei bisher noch kein Beispiel beim Menschen bekannt, welches dem Schema der geschlechtsbegrenzten Vererbung genau folgt, so können wir heute dagegen sagen, daß die Hypospadie und wohl auch der idiotypische sporadische Kropf mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit in einem Teil ihrer Fälle diesen Vererbungsmodus aufweisen, wenngleich Unregelmäßigkeiten der Manifestation und folglich auch der Geschlechtsbegrenzung vorkommen. Wieder sehr unsicher und hypothetisch sind dagegen unsere Kenntnisse über die *recessiv-geschlechtsbegrenzte* Vererbung. Auch mit der Erforschung *kompliziert-geschlechtsbegrenzter* Erbverhältnisse stehen wir noch im ersten Beginn; es ist jedoch bereits Material vorhanden, das die Existenz dieser Vererbungsart wahrscheinlich macht. Schließlich sehen wir uns genötigt, auf Grund einzelner auffallender Befunde noch eine *geschlechtsfixierte* Vererbung abzugrenzen. Freilich kann das vorläufig nur mit größter Reserve geschehen, da die empirischen Unterlagen, über die wir ja auch sonst in der menschlichen Vererbungspathologie zu klagen haben, hier besonders dürfzig und fragwürdig erscheinen.

Stellen wir die Analyse der geschlechtsabhängigen Vererbung, soweit sie bis jetzt möglich ist, in einer Tabelle zusammen, so läßt sich leicht ersehen, an wie vielen Stellen unser Wissen noch Lücken aufweist (Abb. 24). Um so notwendiger aber erscheint es uns, auf die wichtigen Probleme, die in der Geschlechtsabhängigkeit erblicher Krankheiten bisher verborgen waren, ausführlich hinzuweisen, um das Interesse an ihrer Lösung zu wecken und zu sorgfältigster Durcharbeitung und Veröffentlichung aller in Betracht kommender Fälle anzuregen.

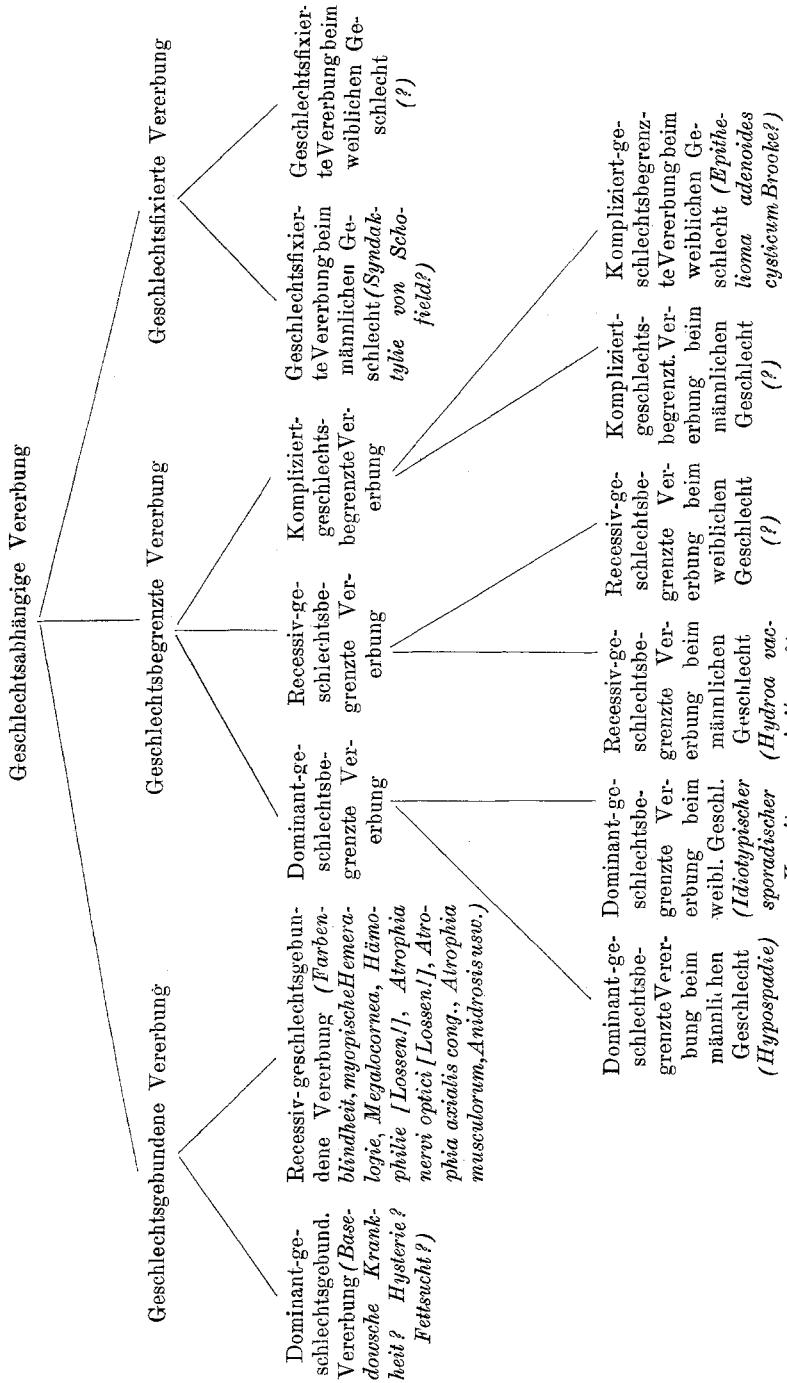


Abb. 24. Versuch einer Analyse der geschlechtsabhängigen Vererbung bei menschlichen Krankheiten

Literaturverzeichnis.

- 1) *Ballantyne* and *Elder*, Tylosis palmae et plantae. *Brit. med. journ.* 1898, S. 1132. — 2) *Bateson*, Mendels Vererbungstheorien. Leipzig 1914. — 3) *Baur-Fischer-Lenz*, Grundriß der menschlichen Erblichkeitslehre und Rassenhygiene. 2 Bände. München 1921. — 4) *Bluhm*, Zur Erblichkeitsfrage des Kropfes. *Arch. f. Rassen- u. Gesellschaftsbiologie* **14**, 1. 1922. — 5) *Brandenberg*, Kasuistische Beiträge zur gleichgeschlechtlichen Vererbung. *Arch. f. Rassen- u. Gesellschaftsbiologie* **7**, 290. 1910. — 6) *Bullock*, Hereditary malformation of the genital organs. *Hermaphroditism*. In: *The Treasury of human inheritance*. Part. III. London 1909. — 7) *Cunier*, siehe *Döderlein*. — 8) *Dana*, Hereditary tremor, a hitherto undescribed form of motor neurosis. *Americ. journ. of the med. sciences* 1887. — 9) *Döderlein*, Über die Vererbung von Farbensinnstörungen. *Arch. f. Augenheilk.* **90**, 43. 1921. — 10) *Galezowsky*, Iridérémie ou absence de l'iris, transmise par hérédité dans plusieurs générations. *Recueil d'ophthalmol.* 1880, S. 122 (nach *Groenouw*, Erbliche Augenkrankheiten. *Graefe-Saemischs Handbuch*, Abt. I B., 3. Aufl.) — 11) *Günther*, Die klinischen Symptome der Lichtüberempfindlichkeit. *Dermatol. Wochenschr.* **68**, 177. 1919. — 12) *Hensen*, Der Logos des Vererbungsvorganges. *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* **188**, 98. 1921. — 13) *Heuermann*, siehe *Bullock*. — 14) *Hoekstra*, Über die familiäre Neurofibromatosis mit Untersuchungen über die Häufigkeit von Heredität und Malignität bei der Recklinghausenschen Krankheit. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **237**, 79. 1922. — 15) *Humbert* und *Naville*, siehe *Hoekstra*. — 16) *Johannsen*, Elemente der exakten Erblichkeitslehre. Jena 1909. — 17) *Königsdorf*, siehe *Hoekstra*. — 18) *Laméris*, siehe *Siemens*³³). — 19) *Lenz*, Über die krankhaften Erbanlagen des Mannes und die Bestimmung des Geschlechts beim Menschen. Jena 1912. — 20) *Lenz*, Über dominant-geschlechtsbegrenzte Vererbung und die Erblichkeit der Basedow-Diathese. *Arch. f. Rassen- u. Gesellschaftsbiologie* **13**, 1. 1918. — 21) *Lenz*, siehe *Baur-Fischer-Lenz*. — 22) *Lingard*, The hereditary transmission of hypospadias and its transmission by indirect atavism. *Lancet* 1884, I, S. 703. — 23) *McDonagh*, The pathology of the skin from the eyelids and the naso-facial grooves. *Brit. journ. of dermatol.* **24**, 291. 1912. — 24) *Mendel*, Versuche über Pflanzenhybriden. 1865 (Abgedruckt in: *Bateson*, Mendels Vererbungstheorien.) — 25) *Mendes da Costa* und *van der Valk*, Typus maculatus der bullösen hereditären Dystrophie. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig.* **91**, 3. 1908. — 26) *Morgan*, siehe *Nachtshaim*. — 27) *Nachtshaim*, Die Analyse der Erbfaktoren bei *Drosophila* und deren cytologische Grundlage. *Zeitschr. f. indukt. Abstammungs- u. Vererbungsl.* **20**, 118. 1919. — 28) *Rigaud*, siehe *Bullock*. — 29) *Schmidt*, Racial investigations. IV. The genetic behaviour of a secondary sexual character. *Comptes rendus du Laboratoire Carlsberg* **14**, 1. 1920. *Copenhagen* 1920. — 30) *Schofield*, Inheritance of webbed toes. *The journ. of Heredity* **12**, 400. 1921. — 31) *Siemens*, Einführung in die allgemeine Konstitutions- und Vererbungspathologie. Berlin 1921. — 32) *Siemens*, Die Erblichkeit des sporadischen Kropfes. *Zeitschr. f. indukt. Abstammungs- und Vererbungsl.* **18**, 65. 1917. — 33) *Siemens*, Über recessiv geschlechtsgebundene Vererbung bei Hautkrankheiten. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig.* **136**, 69. 1921. — 34) *Siemens*, Studien über Vererbung von Hautkrankheiten. II. *Hydrea vaccineiforme*. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig.* **140**, 314. 1922. — 35) *Sutton*, *Journ. of cut. a. ven. dis.* **29**, 480.