

(Aus der Universitäts-Hautklinik und -Poliklinik in München — Direktor: Prof.
L. R. v. Zumbusch.)

Ätiologisch-dermatologische Studien über die Recklinghausensche Krankheit.

Von
Hermann Werner Siemens.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 9. November 1925.)

Inhalt.

1. Die familiäre Häufung der Recklinghausenschen Krankheit (S. 234).
 2. Die „großen Recklinghausenflecke“ bei eineiigen und zweieiigen Zwillingen (S. 238).
 3. Die Erblichkeit der Einzelsymptome bei der Recklinghausenschen Krankheit (S. 245).
- Ergebnisse (S. 248).
Literaturhinweis (S. 250).

1. Die familiäre Häufung der Recklinghausenschen Krankheit.

Daß bei der Entstehung der Recklinghausenschen Krankheit eine pathologische Erbanlage eine Rolle spielt, ist ohne weiteres anzunehmen, da schon bei zahlreichen Fällen familiäres Auftreten beobachtet worden ist. Näheres über die Art und die ursächliche Bedeutung dieser Anlage ist aber nicht bekannt. Um *einfache regelmäßige Dominanz* kann es sich hier nicht handeln: wirklich große Einzelstammbäume sind nicht vorhanden (mehr als 4 Mitglieder einer Familie sind in dem großen, 62 Familien umfassenden Material *Hoekstras* nur 6 mal, mehr als 6 Mitglieder nur 2 mal behaftet gewesen), und Überspringen von Generationen wurde mehrfach beobachtet (*Berggrün, Hintz, Bassoe* und *Nusum* u. a.). Trotzdem sind *Preiser* und *Davenport* für Dominanz eingetreten, da sie unter 115 Kindern von Behafteten 44% wiederum behaftet fanden, was gut zu der theoretischen Erwartung bei Dominanz (50%) paßt. Das Material, auf das sie sich stützen, ist aber sehr scharf nach Krankheitshäufung ausgelesen, da sie nur Literaturfälle, und von diesen wiederum nur 20 besonders stark behaftete Familien heranzogen.

Ihr Ergebnis erlaubt deshalb keinen Schluß auf das Gesamtmaterial, keinen Schluß auf die familiäre Häufung „der“ Recklinghausenschen Krankheit. Es steht deshalb auch im Widerspruch zu den Eindrücken, die verschiedene Dermatologen am eigenen, nicht nach familiärer Krankheitshäufung ausgelesenen Material gewonnen haben. So sagt z. B. *Tucker*, hereditäre und familiäre Verhältnisse spielten „keine entscheidende Rolle“. *Parkes Weber* fand, daß das Leiden „häufiger

ohne als *mit nachweisbarer Vererbung*“ vorkomme. *Guillain* betont, die solitären Fälle seien „bei weitem die häufigsten“ („de beaucoup les plus fréquentes“). Gegen solche Eindrücke wurde aber eingewendet, die vielen solitären Fälle ließen sich erklären:

1. durch *man gel hafte Anamnesen*, oder
2. (z. B. *Apert, Fischer*) durch ein *Übersehen* von Fällen infolge *un genügender Ausbildung des Leidens* bei vielen Familienmitgliedern. *Apert* meint sogar, das familiäre Auftreten würde „zweifellos die Regel“ sein, wenn man genau auch auf solche Formes frustes hin untersuchen würde.

Es ist aber müßig, hierüber Meinungen auszufechten, denn es sollte nicht schwer sein, verlässliche Unterlagen zur Beurteilung dieser Dinge zu gewinnen. Es ist das, abgesehen vom Material, nur eine Frage der Methode: man muß eben *dermatologische Untersuchungen von Verwandten Recklinghausen-Kranker* vornehmen. Daß das gelegentlich geschehen ist, möchte ich annehmen, systematisch scheint es aber noch niemals versucht worden zu sein.

Zu meinen Untersuchungen standen mir *16 Probanden* (Ausgangsfälle) zur Verfügung. Ihre klinischen Eigenheiten wurden von mir im Arch. f. Dermatol. u. Syphilis geschildert (vgl. die dort abgedruckte Tabelle 1). 2 Fälle (Fall 4 und 5 der betreffenden Tabelle) mußten ausgeschaltet werden, da die Kranken über ihre Familien nicht Bescheid wußten. In 5 Fällen waren nur anamnestische Erhebungen möglich, da 3 Patienten von auswärts stammten (Fälle 6, 11, 14), die Verwandten der anderen beiden (Fälle 1, 2) die Untersuchung verweigerten. In 9 Familien konnten Verwandte untersucht werden, und zwar *insgesamt 32 Personen*, 17 männliche und 15 weibliche. Es wurden *ausnahmslos alle* näheren Verwandten untersucht, die in oder bei München wohnten, und die sich durch mehrmalige Besuche im Haus überreden ließen, in die Poliklinik zu kommen. Eine Durchführung weiterer Untersuchungen wäre nur mit großen Geldmitteln (Reisegelder und Prämien für die sich Weigernden) möglich gewesen. Die Ergebnisse sind aus Tabelle 1 und 2 abzulesen:

Tabelle 1. *Verwandte Recklinghausen-Kranker, die untersucht werden konnten.*

		Befhaftet		Frei		Abortivform	
		♂	♀	♂	♀	♂	♀
Nächste Verwandte	Eltern	—	—	1	2	1	—
	Geschwister	—	—	9	5	1	—
	Kinder	—	3	1	—	—	—
Entferntere Verwandte	Neffen mit untersuchten gesunden Eltern	—	—	3	5	—	—
	Neffen mit anamnestisch gesunden Eltern	—	—	—	—	—	—
	Geschwister von angeblich behafteten Eltern	—	—	—	—	1	—

Tabelle 2. *Verwandte Recklinghausen-Kranker, die anamnestisch erfaßt werden konnten.*

		Befhaftet		Frei		Geschl. n. erfragt
		♂	♀	♂	♀	
Nächste Ver- wandte	Eltern	1	1	10	12	—
	Geschwister	2	—	13	14	—
	Kinder	—	—	—	1	—

Entferntere Verwandte	Neffen mit untersuchten gesunden	—	—	—	—	—
	Eltern	—	—	1	3	—
	Neffen mit angeblich gesunden Eltern	1(?)	—	1	2	25
	Geschwister von angeblich behafteten	—	—	—	—	—
	Eltern	—	—	1	1	—

Von den 14 verwertbaren Fällen waren 4 familiär, 10 solitär. Von den 4 untersuchten Kindern Recklinghausen-Kranker waren 3 behaftet¹⁾; ein fünftes, das die Untersuchung verweigerte, war angeblich frei. Das paßt gut zu den Ergebnissen von *Preiser* und *Davenport*, scheint aber ein Zufall der kleinen Zahl zu sein²⁾; denn von den 4 untersuchten Eltern, darunter ein Elternpaar, war keines recklinghausenkrank³⁾ (ein Vater hatte eine Abortivform), und von allen anamnestisch erfaßten Eltern waren nur 2 behaftet, dagegen 22 frei. Noch überzeugender ist das Ergebnis bei den Geschwistern der Kranken: von 15 untersuchten Geschwistern war kein einziges recklinghausenkrank; nur hatte ein Bruder eine Abortivform⁴⁾. Von 29 anamnestisch erfaßten Geschwistern waren 2 befallen, 27 frei.

Von sonstigen pathologischen Befunden bei den Verwandten der Patienten scheinen mir nur zwei bemerkenswert: der Vater einer Kranken (Fall 8), ein Abortivfall, litt an schwerer Basedowscher Krankheit und an Tabes dorsalis, ein Bruder einer anderen (Fall 15) war imbezill.

Das Gesamtergebnis zeigt Tabelle 3:

Tabelle 3. *Summe von Tabelle 1 und 2.*

	Befhaftet	Frei	Abortivform ⁴⁾
Eltern	2	25	1
Geschwister	2	41	1
Kinder	3	2	—
Neffen und Nichten mit gesunden			
Eltern	1(?)	40	—
Geschwister der behafteten Eltern . .	—	2	1

¹⁾ Eins davon konnte nicht von mir persönlich, wohl aber von einem Kollegen untersucht werden.

²⁾ *Adrian* fand unter 12 im zartesten Kindesalter stehenden Nachkommen Recklinghausen-Kranker kein einziges Befhaftetes. Weitere Nachuntersuchungen in dieser Richtung sind natürlich notwendig.

³⁾ Dazu kommen die beiden völlig normaler Eltern eines diagnostisch nicht ganz sicheren, weil noch tumorfreien Falles bei einem 7 jährigen Mädchen (Fall 20 meiner Arbeit im Arch. f. Derm.).

⁴⁾ Über die klinischen Kennzeichen dieser „Abortivformen“, die viel unbedeutender sind als das, was man sonst gemeinhin als abortiven Recklinghausen zu bezeichnen pflegt (nicht große und kleine Pigmentflecke, sondern lediglich kleine), habe ich in der Dermatologischen Zeitschrift 1926 berichtet.

Von 121 Verwandten Recklinghausen-Kranker waren also *nur* 8 nachweislich behaftet (dazu kommen 3 Abortivfälle); von 77 nächsten Verwandten *nur* 7 (bei einfacher Dominanz wären 38 Behaftete zu erwarten!). Das Verhältnis der Kranken zu den Gesunden betrug *unter den Geschwistern* der Behafteten 2:42, also 1:21 (bei den Untersuchten 0:15), *unter den Eltern* 2:26, also 1:13 (bei den Untersuchten 0:4).

Die Befunde scheinen mir sehr deutlich zu lehren, daß die *familiäre Häufung* der Recklinghausenschen Krankheit verhältnismäßig *sehr gering* ist, wenn man alle diagnostisch sicheren Fälle, die an einem Ort zur Beobachtung kommen, gleichmäßig berücksichtigt und nicht die familienanamnestisch positiven bevorzugt. Von *echter Dominanz kann gar nicht die Rede sein*. Entweder die Dominanz ist *außerordentlich unregelmäßig*, so daß die Mehrzahl der mit der Erbanlage Behafteten gar nicht manifest (auch nicht abortiv) erkrankt, oder es gibt neben einer Minderzahl dominanter Fälle verhältnismäßig viele, die keinerlei Erblichkeitsbeziehungen nachweisen lassen. Der Verdacht, daß die Häufigkeit solitärer Fälle auf ungenügende Familienanamnesen zurückzuführen sei, hat sich nicht bewahrheitet; unter 32 untersuchten Personen ist es mir *nicht ein einziges Mal* gelungen, die Unrichtigkeit einer familienanamnestischen Erhebung zu entdecken (abgesehen natürlich von den Formes frustes). Die Familienanamnese hat sich also hier als *verhältnismäßig zuverlässig* herausgestellt. Aber auch der Gedanke, daß sich durch die Suche nach Abortivformen dominante Zahlenverhältnisse erreichen lassen würden, hat sich als unbegründet erwiesen. Die *Abortivformen* sind in Recklinghausen-Familien nach meinem Material nicht häufige, sondern *seltene Erscheinungen* (unter 23 nächsten Verwandten Recklinghausen-Kranker nur 3 Fälle). Das familiäre Auftreten, und damit wohl überhaupt das Maß der Erbbedingtheit, ist also bei der Recklinghausenschen Krankheit zweifellos *oft stark überschätzt worden*. Mit der Auffassung des Leidens als Idiopathose bzw. mit dem Hinweis auf die ihm zugrunde liegende spezifische Krankheitsanlage wird *nur ein Teil* seiner Ätiologie, wenn auch ein nicht unwichtiger, unserem Verständnis nähergebracht.

Die Annahme, daß sich die auffallend geringe familiäre Häufung bei der Recklinghausenschen Krankheit durch ein Nebeneinander von dominant erblichen und nicht dominant erblichen, womöglich nicht-erblichen Fällen erklärt, hat die Analogie zu anderen Erbkrankheiten für sich, und sie ist deshalb auch in der Literatur schon mit Entschiedenheit vertreten worden (Aschner). Wir dürfen darüber aber nicht vergessen, daß sie nicht imstande ist, die gefundenen Verhältnisse vollständig zu erklären. Denn eine strenge Dominanz ist ja bei der Recklinghausenschen Krankheit auch im Einzelfall anscheinend noch gar nicht beobachtet worden (höchstens von Nonne und Harbitz, man

denke jedoch dagegen an die riesigen Stammbäume typisch dominanter Leiden, wie Keratosis palmaris et plantaris, Brachydaktylie, Chorea Huntington usw.). In jedem Falle kommen wir deshalb ohne die Annahme, daß die Dominanz der Recklinghausenschen Krankheit (selbst bei der Mehrzahl der sicher dominanten Fälle) sehr unregelmäßig sei, nicht aus. Warum so viele mit der Erbanlage behaftete Personen das Leiden nicht zur Manifestation bringen, möchte ich jedoch weniger auf die in der Literatur angegebenen „akzidentellen Ursachen“ (Traumen, chronische Reize, Infektionen, Intoxikationen, Überanstrengung, Pubertät, Gravidität, Klimax) zurückführen, bei denen es sich wohl meistens nur um ein post hoc ergo propter hoc handeln dürfte, sondern z. T. auf unbekannte epigenetische Faktoren, deren große Bedeutung uns ja durch die zwillingspathologische Forschung nahegelegt wurde, zum anderen Teil vielleicht auf die Mitwirkung anderer Erbanlagen.

Auf die hochgradigen Unregelmäßigkeiten in der Dominanz der Recklinghausenschen Krankheit weist auch noch ein besonderer Umstand hin: die äußerst geringe Fruchtbarkeit der Recklinghausen-Kranken¹⁾. Ein Leiden mit streng dominantem Erbgang würde längst ausgestorben sein, wenn sich die Behafteten so kümmerlich fortpflanzten. In meinem Material von 14 Erwachsenen, 9 Männern und 5 Frauen, sind nur 2 Männer und eine Frau überhaupt verheiratet. Der eine dieser verheirateten Männer hat eine uneheliche recklinghausensche Tochter. Wieweit bei dieser außergewöhnlichen Ledigenziffer die gelegentlich beschriebenen Inkretionsstörungen und die öfters angegebene männliche Impotenz eine Rolle spielen, kann ich nicht entscheiden. Jedenfalls muß man daraus den Schluß ziehen, daß die Fortpflanzung der krankhaften Erbanlage viel häufiger durch anscheinend Gesunde als durch Behaftete erfolgt, was auch mit der geringen Anzahl gefundener behafteter Eltern in den Tabellen 2 und 3 durchaus übereinstimmt.

2. Die „großen Recklinghausenflecke“ bei eineiigen und zweieiigen Zwillingen.

Insoweit als die Recklinghausensche Krankheit erblich bedingt ist, sind es natürlich auch die dabei vorkommenden ovalen milchkaffee-farbenen Pigmentflecke, die „großen Recklinghausen-Flecke“ (vgl. Siemens, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 151, 80), denn sie gehören ja zu den ständigesten Anzeichen dieses Leidens. Vererbt wird hier aber nicht der einzelne Fleck, sondern nur die Neigung, überhaupt Pigmentflecke dieser Art zu bilden. Was die Ursache davon sein mag, daß ein bestimmter Fleck mit bestimmten individuellen Kennzeichen an einer bestimmten Stelle vorhanden ist, davon wissen wir gar nichts. Aber

¹⁾ Eine Durchsicht der Literatur daraufhin habe ich nicht als meine Aufgabe betrachtet, wäre aber von Interesse.

auch die Neigung zu der Fleckenbildung überhaupt ist durchaus nicht etwa allein von der Recklinghausenschen Erbanlage abhängig, sondern ebenfalls noch von anderen, uns unbekannten Faktoren; denn die Flecke können bei den Mitgliedern der gleichen Familie auch der Zahl nach sehr verschieden sein. Das zeigt recht eindrucksvoll die nebenstehende

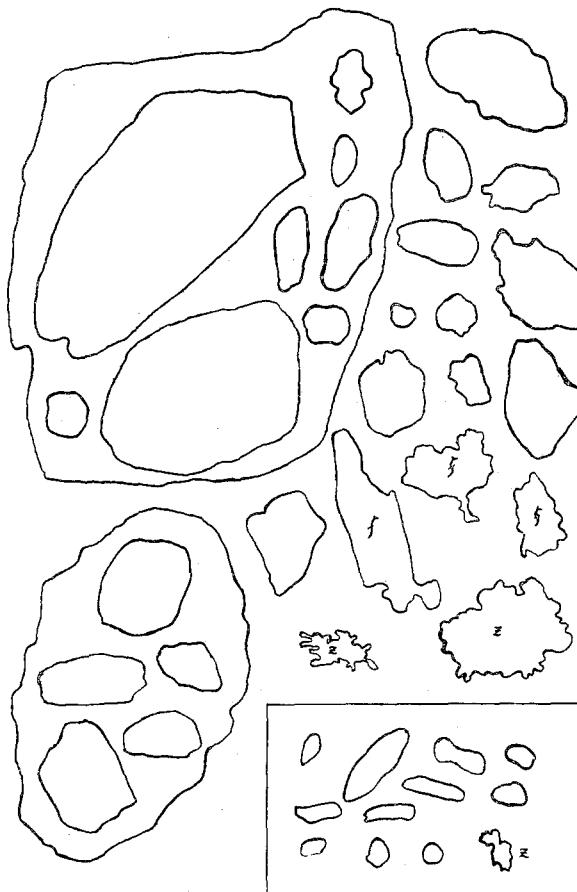


Abb. 1. Die großen Recklinghausenflecke von Mutter und Tochter (in $\frac{1}{2}$ der natürlichen Größe¹⁾).

Abbildung (Abb. 1), welche die Flecke bei einer 52jährigen Mutter und ihrer 7jährigen Tochter in $\frac{1}{2}$ der natürlichen Größe wiedergibt. Die Mutter hat 31, die Tochter 12 Flecke; die Zahl-, Form- und Größenunter-

¹⁾ Um Platz zu sparen sind die Recklinghausenflecke der Mutter zum Teil ineinander gezeichnet, (z bedeutet gezacktrandig, f fraglich; vgl. dazu meine Arbeit im Arch. f. Derm.).

schiede sind so enorm, daß sie sich auch durch den Altersunterschied der Kranken gewiß nur zum kleineren Teil erklären lassen.

Die Unterschiede in den Recklinghausenflecken bei Mitgliedern der gleichen Familie können sich dadurch erklären, daß Zahl, Form und Lokalisation der Flecke nicht nur von der Recklinghausenschen Erbanlage (der *conditio sine qua non*), sondern auch von *anderen Anlagen* abhängig sind, die natürlich auch bei Befaßten der gleichen Familie verschieden sein können. Oder die Unterschiede können dadurch zustande kommen, daß bei der Entstehung der Recklinghausenflecke *nichterbliche Einflüsse der ontogenetischen Entwicklung* wesentlich mitwirken. Die Unterschiede bei den Mitgliedern der gleichen Familie können also bedingt sein durch *Mixovariation* (Variation durch Zusammenwirken verschiedener Erbanlagen) oder durch *Paravariation* (nicht erblich bedingte Variation). Eine Entscheidung zwischen diesen beiden Möglichkeiten vermag allein die „*zwillingspathologische*“ *Forschung* zu treffen. Denn eineiige Zwillinge sind nach dem Urteil aller Forscher Einzelwesen, deren Erbanlagen nahezu (oder vollständig) übereinstimmen, und die Unterschiede, welche recklinghausenkranke eineiige Zwillinge bezüglich ihrer Pigmentflecke darbieten, müssen folglich im wesentlichen als Paravariationen, als nichterblich bedingte Unterschiede aufgefaßt werden.

Nun sind aber eineiige Zwillinge (E.Z.) mit Recklinghausenscher Krankheit m. W. bisher noch nicht beobachtet. Trotzdem ist es aber möglich, über die Unterschiede der Flecken bei ihnen Angaben zu machen. Haben doch meine zwillingspathologischen Untersuchungen gezeigt, daß — wie es schon von den Papillarlinien der Fingerbeeren bekannt war — *ganz allgemein E.Z. beziiglich bilateraler Merkmale* (Lentigines, Teleangiektasien u. a.) *im Durchschnitt ebenso stark sich zu unterscheiden pflegen wie die beiden Körperhälften*, denen ja auch gleiche Erbanlagen zugrunde liegen. Die paratypischen Entwicklungsunterschiede zwischen den Körperhälften sind also auch bei der Trennung dieser Hälften in „*eineiige Zwillinge*“ zu erwarten, und wir können deshalb durch die Feststellung der Ähnlichkeit von rechts und links auch in unserm Fall *eine Höchstzahl für die betreffende Ähnlichkeit eineiiger Zwillinge* gewinnen.

Voraussetzung ist natürlich, daß das Merkmal nicht schon an sich — im Zusammenhang mit der normalen Asymmetrie des Körpers — die eine Seite bevorzugt. Das ist aber bei den Recklinghausenflecken nicht der Fall, denn ich fand von 266 großen Recklinghausenflecken bei 18 Patienten 53% ($\pm 3\%$) auf der rechten, 47% ($3 \pm \%$) auf der linken Seite.

Die Ähnlichkeit der Körperhälften in bezug auf die Zahl der großen Recklinghausenflecke habe ich nun nach den 3 Methoden berechnet,

die ich früher für Berechnung der Ähnlichkeit der Lentigozahlen bei Zwillingen angegeben habe (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 147, 1). Ich fand dabei für das *durchschnittliche Verhältnis* (Methode 1) den Wert von $64,2 \pm 2,9\%$; das heißt aber: wenn ein recklinghausenskranker Zwilling 100 große Recklinghausenflecke hat, so sind bei seinem Zwillingssbruder im Durchschnitt 64 zu erwarten, oder anschaulicher: wenn der eine 10 hat, sind beim anderen 6 oder 7 zu erwarten. Nach der Methode 2 beträgt das durchschnittliche Verhältnis $0,60 \pm 0,21$; das entspricht also dem Ergebnis der ersten Methode. Als 3. Methode wurde die Korrelation nach *Bravais-Pearson* gewählt. Sie berechnet sich hier auf $0,59 \pm 0,15$.

Bei E.Z. sind also bezüglich der Zahl der Recklinghausenflecke *mindestens* Unterschiede in dieser Höhe zu erwarten. Der *paratypische Anteil* an der Entstehung der Recklinghausenflecke ist also mindestens so groß, wie sich aus diesen Zahlen entnehmen läßt. Daß die Unterschiedlichkeit der beiden Zwillinge und folglich der Anteil nichterblicher Faktoren aber auch größer sein kann, als den genannten Zahlen entspricht, folgt aus dem Umstand, daß die beiden Körperhälften eines Individuums durch epigenetische Faktoren möglicherweise öfters in die gleiche Richtung gezwungen werden, während sich die verschiedenen entwicklungsmechanischen Möglichkeiten bei den selbständigen Individualitäten der eineiigen Zwillinge gewiß besser auswirken können.

Von großer Wichtigkeit wäre es nun zu prüfen, wie sich die errechneten maximalen Ähnlichkeiten der Recklinghausenflecke bei E.Z. zu den entsprechenden Ähnlichkeiten der *Naevi spili* verhalten. Die 117 *Naevi spili*, die ich bei 77 von 216 E.Z. antraf, ließen ein durchschnittliches Verhältnis der Naevuszahl von nur 34% errechnen. E.Z. sind sich also bezüglich der Naevus-spilus-Zahl anscheinend wesentlich unähnlicher als bezüglich der Recklinghausenflecken. Möglicherweise könnte sich aber der Unterschied dadurch erklären, daß bei den *Naevi spili* infolge der kleinen absoluten Zahlen (gewöhnlich nur 1 bis 2 *Naevi* auf die Person) die Unterschiede bloß rechnerisch stärker ins Gewicht fallen. Man muß deshalb prüfen, ob diesen *Naevi* *überhaupt eine nachweisbare erbliche Veranlagung zugrunde liegt*, wie sie ja bei den Recklinghausenflecken sicher ist. Zu diesem Zwecke empfiehlt es sich, die Naevus-spilus-Ähnlichkeit der zweieiigen Zwillinge (Z.Z.) mit der der eineiigen zu vergleichen. Ist die Ähnlichkeit der Z.Z. geringer als die der E.Z., so würde das für erbliche Disposition sprechen. In der Tat habe ich nun als durchschnittliches Verhältnis für die Naevus-spilus-Zahl bei Z.Z. nur 25% gefunden. Der mittlere Fehler der kleinen Zahl¹⁾ beträgt hier aber $\pm 12\%$; der Unterschied ist also nicht beweisend.

Ich versuchte deshalb, die Ähnlichkeit der E.Z. und Z.Z. in bezug

¹⁾ Dreifacher quadratischer Fehler.

auf die Naevi spili dadurch zu erfassen, daß ich von der Zahl der Naevi ganz absah und nur einfach die behafteten Zwillinge den unbehafteten gegenüberstellte. Dabei fand ich aber, daß die E.Z. verhältnismäßig sogar *weniger* konkordante Fälle (beide Zwillinge behaftet) aufwiesen als die Z.Z., wie es die kleine Tabelle zeigt:

Tabelle 4. *Naevi pigmentosi spili bei Zwillingen.*

	Beide Zwillinge behaftet	Nur ein Zwilling behaftet
E.Z.	21	35
E.Z.	21	31

Die Befunde bei den E.Z. entsprechen weitgehend dem, was man erwarten müßte, wenn eine *rein zufällige Verteilung der Flecken* vorliegt. Von den E.Z. ist nämlich jeder 2,9te Zwilling behaftet. Rein nach der Wahrscheinlichkeit wäre deshalb zu erwarten, daß in jedem (2,9)²ten Paar beide Kinder behaftet sind. Demnach wären aber 26 doppelt behaftete Paare zu erwarten gegenüber 21 der Erfahrung. Die Zahlen decken sich also sehr gut; die Häufung der Naevi spili bei E.Z. ist sogar noch etwas *geringer*, als sie schon der bloßen Wahrscheinlichkeit nach sein dürfte. Eigentümlich und für mich vorläufig unerklärbar ist nur, daß bei den Z.Z. *wesentlich* weniger doppelt behaftete Paare vorhanden sind, als man erwarten muß, nämlich 21 statt 34 (vielleicht ein durch das Material bedingter Zufall?).

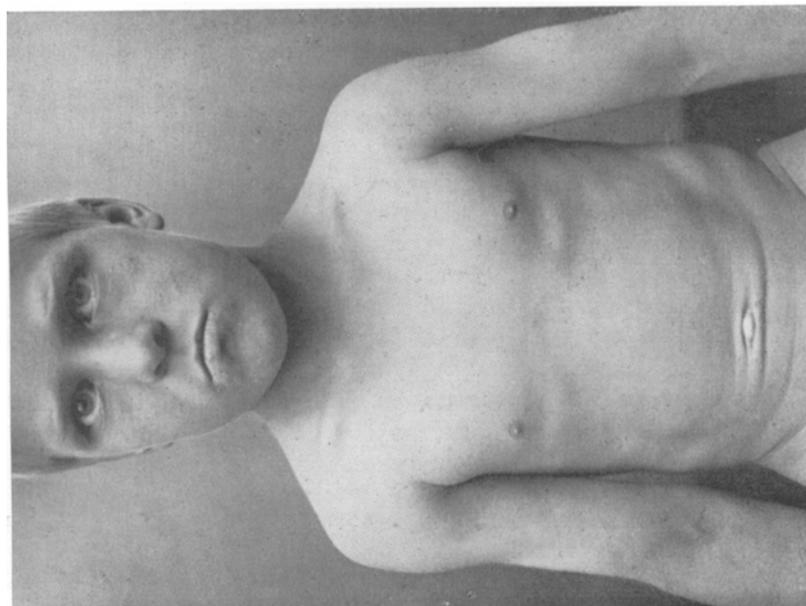
Auf jeden Fall besitzen nach den Ziffern der Tabelle 4 *die erbähnlicheren E.Z. keine größere Übereinstimmung in den Naevi spili als die weniger erbähnlichen Z.Z.* Auch fand ich bei den E.Z.-Paaren (wie bei den Z.Z.-Paaren) in der Mehrzahl der Fälle nur den *einen* Zwilling behaftet (ein charakteristisches Beispiel dafür gibt Abb. 2). Sichere Anhaltspunkte für das Vorhandensein einer erblichen Veranlagung zur Bildung von Naevi spili konnten also an meinem Material bis jetzt nicht gewonnen werden.

Daraus folgt aber, daß sich ein ursächlicher Vergleich der Recklinghausen-Flecke mit den echten Naevi spili vorläufig nicht durchführen läßt. Dagegen können wir Vergleiche anstellen mit den *Linsenmälern*, da es mir vor einigen Jahren möglich gewesen ist, die erbliche Bedingtheit der Lentigozahl nachzuweisen. Bei den Lentigines fand ich nun (an meinem neuerdings vermehrten Material) ein durchschnittliches Verhältnis von $75 \pm 0,7\%$ (Methode 1) bzw. von $0,74 \pm 0,17$ (Methode 2) und einen Korrelationskoeffizienten von $0,87 \pm 0,03^1$). Der Vergleich zeigt also, daß die Übereinstimmung erbgleicher Individuen bezüglich der Effloreszenzenzahl bei den Lentigines höher ist als selbst

¹⁾ Vgl. Scholl, Neue Untersuchungen über die Ätiologie der Linsenmälerei. Klin. Wochenschr. 1926.



Abb. 2. Einziges Zwillinge mit einem *Naevus pigmentosus* spilus.



bei den Recklinghausenflecken¹⁾. Allerdings wäre es wohl denkbar, daß die niedrigeren Recklinghausen-Zahlen sich durch die niedrigere absolute Zahl der Efflorescenzen erklären, durch welche bewirkt wird, daß die im einzelnen Fall vorhandenen zufälligen Unterschiede stärker ins Gewicht fallen. Jedenfalls ergibt sich aber das Eine, daß die besagte Übereinstimmung bei den großen Recklinghausenflecken sicher nicht größer ist als bei den Lentigines.

Die Erbbedingtheit eines Symptoms (hier: Fleckenzahl) läßt sich jedoch nicht nur aus seiner Ähnlichkeit bei E.Z. beurteilen, sondern vor allem auch aus dem Unterschied zwischen dieser Ähnlichkeit und der entsprechenden Ähnlichkeit der Z.Z. Auch diese läßt sich für die Recklinghausenflecke annähernd berechnen. Handelt es sich doch bei der Ähnlichkeit zweieiiger Zwillinge einfach um die Ähnlichkeit *gleichaltriger* (und der Regel nach in gleicher Umwelt aufwachsender) *Geschwister*. Im Höchstfall, d. h. bei starker Dominanz, wäre nun bei Doppelgeschwisterpaaren zu erwarten, daß in $\frac{1}{4}$ der Fälle beide Kinder behaftet, in $\frac{2}{4}$ nur eins behaftet ist (im letzten Viertel beide frei sind²⁾). Im ersten Viertel wäre die Ähnlichkeit der Fleckenzahlen im Höchstfall (d. h. wenn keine Mixovariabilität besteht) so hoch zu erwarten wie bei den E.Z., hier also 60%. Für alle $\frac{3}{4}$ zusammen würde sich dann ein durchschnittliches Verhältnis ergeben, daß nur ca. $\frac{1}{3}$ so groß ist, also 20—30%. Nun kann aber von reiner Dominanz, zumal wenn man die Gesamtheit der Recklinghausen-Fälle betrachtet, keine Rede sein. Ich habe unter den untersuchten Geschwistern und Kindern meiner Probanden als Verhältnis der Behafteten zu den Unbehafteten nicht 1:1, sondern 3:16, also ca. 1:5 gefunden (Tabelle 1), unter sämtlichen Probandengeschwistern und -kindern 5:44, also ca. 1:9 (Tabelle 3). Das bei Z.Z. zu erwartende durchschnittliche Verhältnis beträgt also nur *einen Bruchteil* der oben angegebenen 20—30%. Mit 5% dürfte es immer noch zu hoch angenommen sein. Bei den Lentigines dagegen fand ich als Übereinstimmung bei Z.Z. 62% (Methode 1) bzw. 0,64 (Methode 2), und als Korrelation (allerdings ohne Abrechnung der Alterskorrelation) $0,68 \mp 0,06$. In dem Unterschied zwischen der Ähnlichkeit eineiiger und zweieiiger Zwillinge bestehen also wesentliche Unterschiede zwischen *Lentigines* und *Recklinghausenflecken*. Ich möchte es aber an dieser Stelle vermeiden, hieraus vererbungspathologische Schlüsse zu ziehen. Es kam mir nur darauf an, zu zeigen, wie es methodologisch möglich ist, über das Verhalten von

¹⁾ Ich habe darauf schon 1924 hingewiesen. Vgl. Sitzungsber. d. Ges. f. Morphol. u. Physiol., München **36**, 39.

²⁾ Natürlich gilt das nur für seltene Leiden, bei denen wie bei der Recklinghausen'schen Krankheit konjugale Erkrankungen (*Müller*, evtl. *Rolleston*) nicht ins Gewicht fallen.

Merkmale bei einerigen und zweierigen Zwillingen auch in solchen Fällen sich ein Urteil zu bilden, in denen bisher ein Auftreten bei Zwillingen noch nicht beobachtet werden konnte. Die sich dabei ergebenden erbbiologischen Folgerungen werden erst voll ausgenutzt werden können, wenn dieses noch zu junge Gebiet ätiologischer Forschung etwas besser durchgearbeitet ist. Hoffentlich gelingt es mir mit meinen Ausführungen, hierzu erneut anzuregen.

3. Die Erblichkeit der Einzelsymptome bei der Recklinghausenschen Krankheit.

Die Frage nach der Erbbedingtheit der *Zahl* der großen Recklinghausen-Flecke ist nur ein Glied jenes großen Fragenkomplexes, der sich mit der Ätiologie, speziell mit der erblichen Bedingtheit der *Recklinghausenschen Einzelsymptome* befaßt. Gehen wir auf dem im vorigen Kapitel begonnenen Wege noch einen Schritt weiter, so kommen wir auf die *Frage nach den Ursachen des einzelnen Fleckes*. In Rücksicht auf die von *Meirowsky* vertretenen Ansichten bezüglich der Ursache der *Naevi* müssen wir ausdrücklich betonen, daß es sich hier um *zwei ganz verschiedene Probleme* handelt. Es könnte sehr gut eine Neigung, Flecken zu bilden, vererbt werden, es könnte auch eine Neigung vererbt werden, Flecken in ganz bestimmter Anzahl zu bilden, und trotzdem könnte die Lokalisation (evtl. auch die Größe und andere Charakteristika) der einzelnen Flecken nichtererblich, nämlich durch irgendwelche „zufälligen“ entwicklungsmechanischen Umstände verursacht sein. Inwieweit auch der einzelne Fleck erblich bedingt ist, läßt sich, wie alle Erblichkeit, *allein durch den Ähnlichkeitsvergleich verwandter mit weniger verwandten* (also erbähnlicher mit weniger erbähnlicheren) *Individuen entscheiden*.

Eine genaue Übereinstimmung des einzelnen Fleckes bei verschiedenen Mitgliedern einer Familie, ist nun, trotzdem sie ja schon rein zufällig einmal eintreten müßte, m. W. bisher noch nicht beobachtet worden. Nicht einmal auf *diese* Fleckenbildungen, deren Erblichkeitsbeziehungen ja schon lange bekannt sind, trifft also die „keimplasmatische Nävustheorie“ zu, deren Fragestellung ja bekanntlich ganz ausgesprochen auf die Ursache des einzelnen *Naevus* eingestellt war. Trotzdem scheinen aber bei der Recklinghausenschen Krankheit in manchen Fällen auch Einzeleffloreszenzen nähere Erblichkeitsbeziehungen zu haben. In meinem Material konnte ich derartige Beobachtungen nicht machen, aber ich konnte (infolge der geringen familiären Häufung des Leidens) auch nur 2 mal mehrere Behaftete derselben Familie untersuchen (je 2 Personen). Wie unähnlich sich im ersten Fall Mutter und Tochter bezüglich der Pigmentierungen waren, kann nicht deutlicher gezeigt werden als durch die Abbildung auf S. 239. Im anderen Fall

war die Fleckenzahl bei Vater und Tochter zwar nicht wesentlich verschieden in den Neubildungen bestand aber gar keine Ähnlichkeit, da der Vater nicht nur zahlreichere, sondern zum Teil auch sehr viel größere Geschwülste hatte. Freilich lässt sich in diesem Falle schwer sagen, wieviel von dem Unterschied auf die Altersungleichheit zurückzuführen ist.

Da also das eigene Material für die Frage einer Erblichkeit der Einzeleffloreszenz nichts ergibt, müssen wir uns in der Literatur umsehen. Allgemeine Angaben, wie „ähnliche Flecke“, „gleiche Tumoren“, „Entwicklung in den gleichen Lebensabschnitten“ sind natürlich nicht zu verwerten. Gelegentlich fehlten aber bei beiden Behafteten einer Familie die großen Pigmentflecke gänzlich [*Spillman und Etienne 1898*!], beide hatten ein plexiformes Neurom (*Rapok 1890*), oder es bestanden bei mehreren Mitgliedern große konfluierende Tumoren (*Moses 1890, Harbitz 1909*) bzw. eine sog. „zentrale“ Neurofibromatose (*Humbert und Naville 1918*).

In einer Reihe von Fällen lässt sich aber auch ein bestimmter Einzel-tumor, zum mindesten eine sehr ähnliche Lokalisation einer Einzel-geschwulst bei mehreren Behafteten einer Familie wiederfinden. So zeigten die 3 Behafteten einer Familie ähnliche Lidgeschwülste (*Ehrmann 1921*), die beiden Kranken einer anderen eine große Neubildung am linken Lid (*Brunn 1870*), 2 mal hatten 2 Verwandte eine Geschwulst am Gesäß (*Genersich 1870, Thomson 1900*), in 2 Familien hatten beide Behaftete ein gleichartiges Gewächs an der linken Brust (*Malherbe 1901, du Bois 1917*), in einer Familie vier eine große Geschwulst am Rücken (der fünfte am Arm) (*Czerny 1874*), in einer anderen zwei in der Inguinalfurche (der dritte „in der Genitalregion“) (*Phillipson 1893*), in einer weiteren saßen bei 3 Behafteten große Gewächse am Nervus medianus (*Menke 1898*).

Wenn auch in einem Teil der Fälle die Übereinstimmung auf Zufall beruhen mag (z. B. die Bevorzugung der linken Brust in 2 verschiedenen Familien), und wenn auch in einem anderen Teil der Zufall neben einer erblich bedingten regionären Lokalisation wohl wesentlich mit-spricht [Lid, Gesäß, Rücken sind Lieblingsstellen für größere elephan-tiastische Tumoren²], so gewinnt man doch schon aus den angegebenen

¹⁾ Die Fälle ohne Gewächse, nur mit Pigmentflecken (*Holländer*), sind wegen diagnostischer Zweifel nicht verwertbar (vgl. *Siemens, Dermatol. Zeitschr. 46*, 168).

²⁾ Die Wirksamkeit solcher Zufälle zeigen sehr schön die Mitteilungen von *Bénaky* (Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1904, S. 977 und 1907, S. 728), der innerhalb von 3 Jahren 2 Fälle veröffentlichten konnte, die beide eine riesige lappige Geschwulst an der (rechten bzw. linken) Wange hatten mit einer „absolut identischen“ Ptosis des Ohres. Die Kranken waren nicht verwandt, der eine ein Türke, der andere ein Franzose. — Im übrigen braucht man ja nur an die berühmte „Duplicität der Fälle“ zu denken, um zu ermessen, wie leicht ein zufälliges Zusammentreffen auffallen und dann in seiner Bedeutung überwertet werden kann.

Befunden den Eindruck, daß in einer Minderzahl von Familien erbliche Einflüsse noch besonderer Art herrschen. In der neuesten Literatur dürften sich vielleicht noch weitere Anhaltspunkte dafür finden lassen. *Preiser* und *Davenport* haben deshalb angenommen, daß die Recklinghausensche Erbanlage in den verschiedenen Familien oft auch wirklich etwas verschieden sei, daß es also verschiedene „Erbstämme“ (Biotypen — *Johannsen*) von Recklinghausenscher Krankheit gebe. Das ist glaubhaft, zumal auch bei anderen Krankheiten Entsprechendes gefunden worden ist (z. B. Keratosis palmaris et plantaris, Hämophilie), aber die Möglichkeit besteht auch, daß sich die familiären Besonderheiten durch andere Erbanlagen erklären, die zufällig neben der Recklinghausenschen Erbanlage zugegen sind. Auch zur Entscheidung dieser Fragen sind die bisherigen Beobachtungen aber viel zu flüchtig mitgeteilt. Die *Kenntnis der Ähnlichkeit oder Verschiedenheit der Einzelheiten bei den Befallenen der gleichen Familie* wurde in ihrem Erkenntniswert für die ätiologische Forschung überhaupt wohl noch kaum erkannt. Wenn man die zahlreichen Fragen aufwirft, vor die uns die Ätiologie der Recklinghausenschen Krankheit stellt, dann merkt man erst, *wie wenig auf diesem Gebiet mit ätiologischer Fragestellung gearbeitet ist*. Für die zukünftige dermatologische Forschung liegt hier ein weites Feld der Betätigung.

Eine offene Frage ist ferner, ob es „Familienähnlichkeiten“ auch in bezug auf die *Neigung zur Sarkombildung* gibt, die ja bei Recklinghausen-Kranken, besonders bei den Männern (es sind bis 1922 doppelt so viel männliche Recklinghausen-Kranke mit bösartigen Gewächsen veröffentlicht als weibliche), ohne Zweifel erhöht ist¹). Das *familiäre* Auftreten von Recklinghausen-Sarkomen ist im Verhältnis zum solitären so selten beschrieben worden (nur von *Mathies, Hoekstra, Arnozan et Priolean*), daß es sich um eine zufällige Häufung handeln kann.

Die idiotypische Disposition zur Bildung von Gewächsen besonderer Art und besonderer Lokalisation scheint nach alledem bei der Recklinghausenschen Krankheit so groß zu sein, daß sie in einzelnen Familien zur Häufung bestimmter Einzelgewächse führen kann. Hier ist also anscheinend *das Postulat der „keimplasmatischen Naevustheorie“* erreicht; die einzelne Geschwulst könnte hier wohl als „erblich“ bezeichnet werden. Aber man darf nicht vergessen, daß das *nur für bestimmte Gewächse* (z. B. anscheinend gar nicht für die Pigment-, „naevi“!) gilt, daß es wahrscheinlich *nur in ganz wenigen Familien* vorkommt²), daß es fraglich ist, ob

¹⁾ Nach *Garrée* und *Adrian* 12% aller Literaturfälle.

²⁾ Die aufgezählten Literaturfälle sind ja eine „extra scharfe“ Auslese, nämlich eine Auslese aus den Literaturfällen, die ihrerseits wieder eine Auslese der „interessanten“ Fälle aus allen zur Beobachtung kommenden Fällen sind. Die Übereinstimmung einzelner Gewächse bei verschiedenen Familienmitgliedern ist also

nicht auch in diesen Familien weitere behaftete Familienglieder *ganz andere* Erscheinungen haben (meist war ja nur bei zweien die gleiche Geschwulst anzutreffen!), und vor allem: daß man sehr zweifeln kann, ob es zweckmäßig ist, die spezifischen Recklinghausen-Tumoren, um die es sich ja hier handelt, noch zu den „Naevi“ zu rechnen, ja ob wir zu einer solchen neuartigen Definition *überhaupt ein Recht haben*. Ich möchte mich da doch entschieden den Ansichten der älteren Dermatologen anschließen, die den Naevusbegriff enger gefaßt haben; denn ich habe im Arch. f. Derm. zeigen können, *wie wenig die Recklinghausensche Krankheit mit denjenigen Gebilden, die im Zentrum des Naevusbegriffs stehen, klinisch gemein hat*. Analoges zeigt sich nun auch in ihrer *Ätiologie*. Es ist eben das paradoxe Schicksal der „keimplasmatischen Naevustheorie“, daß sie auf einen „Naevus“ meist um so besser paßt, je umstrittener seine Zugehörigkeit zu der Gruppe der Naevi ist. Hierfür ist (ebenso wie der Albinismus circumscriptus und das sog. Adenoma sebaceum) auch die Recklinghausensche Krankheit ein Beispiel.

Ergebnisse.

1. Untersuchungen von 32 Verwandten Recklinghausen-Kranker und anamnestische Erhebungen von 89 weiteren Verwandten führten zu dem Ergebnis, daß *die familiäre Häufung der Recklinghausenschen Krankheit verhältnismäßig sehr gering ist* (von 14 Fällen nur 4 familiär, von 77 Eltern, Geschwistern und Kindern Recklinghausen-Kranker nur 7 behaftet). Bei diesem Ergebnis handelt es sich nicht um eine Täuschung durch unvollständige Vorgeschichten oder durch Übersehen von Abortivformen; Abortivformen sind dazu auch viel zu selten (unter 23 Eltern, Geschwistern und Kindern Recklinghausen-Kranker nur 3 Fälle).

2. Die Recklinghausensche Krankheit ist folglich *kein einfach dominant erbliches Leiden*. Entweder ist die Dominanz *sehr unregelmäßig* (die überwiegende Mehrzahl der Heterozygoten erkrankt nicht manifest), oder es gibt dominante Fälle neben komplizierter oder gar nicht erblichen. Auch in dem letzteren Falle käme man aber ohne die Annahme einer *unregelmäßigen Dominanz* nicht aus. Dafür, daß die Übertragung der Recklinghausenschen Erbanlage häufiger durch äußerlich Gesunde als durch Kranke erfolgt, spricht auch der Umstand, daß die *Fruchtbarkeit* der Recklinghausen-Kranken anscheinend sehr gering ist.

3. Die *großen Pigmentflecke* der Recklinghausen-Kranken sind nicht allein von der Recklinghausenschen Erbanlage abhängig, denn sie können bei behafteten Mitgliedern der gleichen Familie recht verschieden entwickelt sein (vgl. Abb. 1).

möglicherweise eine *sehr* große Seltenheit. Auch hierüber vermag nur die *Reihenuntersuchung* aller an einer Arbeitsstätte vorkommenden Fälle Aufklärung zu schaffen.

4. Zur Beurteilung ihres idiotypischen Anteils empfiehlt es sich, die Ähnlichkeit in der Fleckenzahl der beiden Körperhälften zu berechnen. Man erhält dadurch eine *Höchstzahl für die zu erwartende diesbezügliche Ähnlichkeit eineriiger Zwillinge* mit Recklinghausenscher Krankheit. Diese Zahl beträgt, ausgedrückt als durchschnittliches Verhältnis, 64%, d. h. die Fleckenzahlen der eineiigen Zwillinge schwanken im Durchschnitt etwa um $\frac{1}{3}$ der Gesamtzahl der Flecken.

5. Ein Vergleich dieser Zahl mit der entsprechenden Ziffer bei den *Naevi spili* normaler Personen ist nicht möglich, da sich trotz eines Materials von 117 *Naevi spili* bei 216 eineiigen Zwillingen bisher *noch keine sicheren Anhaltspunkte für das Vorliegen einer idiotypischen Disposition zur Naevus-spilus-Bildung* gewinnen ließen. Unter eineiigen Zwillingen kam es absolut und (gegenüber den zweieiigen) auch verhältnismäßig häufiger vor, daß nur *ein Zwilling* mit *Naevus spilus* behaftet war, als daß beide behaftet waren (vgl. Abb. 2). Die Häufigkeit der doppelt behafteten Paare entsprach der Erwartung bei rein zufälliger Verteilung.

6. Dagegen ergibt der Vergleich mit der Zahl der *Lentigines* bei normalen Personen, daß die Übereinstimmung in der Effloreszenzenzahl eineriiger Zwillinge bei den „großen Recklinghausenflecken“ etwa ebenso groß, und *sicher nicht größer ist als bei den Lentigines*. Andererseits ist aber die Ähnlichkeit der Effloreszenzenzahl (beurteilt nach dem durchschnittlichen Verhältnis) bei den *zweieiigen Zwillingen* bezüglich der *Lentigines* sehr viel höher als bezüglich der *Recklinghausenflecken* (62% gegenüber höchstens 5%).

7. Anhaltspunkte für eine *idiotypische Disposition zur Bildung einzelner bestimmter*, nach Größe und Lokalisation charakterisierter *Recklinghausenflecke* ließen sich bisher weder aus meinem Material, noch aus der Literatur gewinnen. Dagegen finden sich in der Literatur eine Reihe von Beobachtungen, welche das Vorhandensein einer *IdiDisposition zu einzelnen bestimmten Recklinghausen-Tumoren* nahelegen. Als eine Stütze für die „keimplasmatische Naevustheorie“ ließe sich das jedoch nur verwerten, wenn man das einzelne Neurofibrom einfach als einen *Naevus* bezeichnen wollte, was keiner allgemeingültigen Begriffsabgrenzung entspricht (und was mir auch auf Grund der Ergebnisse eigener klinischer Untersuchungen nicht angebracht erscheinen würde). Auch dann aber müßte man im Auge behalten, daß die spezifische Erblichkeit von *Einzeleffloreszenzen* keine Eigenheit „der“ Recklinghausenschen Krankheit ist, sondern (in verschiedenen Abstufungen) nur in einer starken Minderheit von Familien angetroffen wurde, also entweder dem Grade nach nur äußerst gering, oder bloß eine Eigentümlichkeit einzelner ganz weniger Erbstämme ist.

Literaturhinweis.

Bezüglich der Literatur vergleiche: *Adrian*, Über Neurofibromatose und ihre Komplikationen. Bruns' Beitr. z. klin. Chir. **31**, 42. 1901. — *Adrian*, Die multiple Neurofibromatose (Recklinghausensche Krankheit). Zeitschr. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **6**, 81. 1903. — *Hoekstra*, Über die familiäre Neurofibromatosis mit Untersuchungen über die Häufigkeit von Heredität und Malignität bei der Recklinghausenschen Krankheit. Inaug.-Diss. Berlin 1921; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **237**, 79. 1922. — *Preiser* und *Davenport*, Multiple Neurofibromatosis (von Recklinghausens disease) and its inheritance: with description of a case. Eug. rec. off. Bull. 1918, Nr. 19. — *Siemens*, Die Zwillingspathologie. Ihre Bedeutung, ihre Methodik, ihre bisherigen Ergebnisse. Berlin, J. Springer 1924. — *Siemens*, Klinisch-dermatologische Studien über die Recklinghausensche Krankheit. (Mit 22 neuen Fällen.) Arch. f. Derm. **151**, 80. 1926. — *Siemens*, Zur Kenntnis der Abortivformen der Recklinghausenschen Krankheit. Dermat. Zeitschr. **46**, 168. 1926.
