

### **Der Einfluß der Vererbung auf das Zustandekommen von familiären Häufungen.**

Wir haben allerdings schon im vorhergehenden Abschnitt feststellen können, daß eine reine Trennung zwischen vererbtem und umweltbedingtem Krebs nicht möglich ist. Jedes Merkmal eines Phänotypus, jedes einzelne Phän, ist die Reaktion eines oder mehrerer Gene im Genotypus auf bestimmte äußere Reize. Und für jede Krankheit bestehen ebensolche Beziehungen zwischen Umwelt und erblich bedingter Anlage, wie für jedes normale Merkmal.

Der Krebs als solcher ist nicht vererblich, er ist eine Erscheinung des Phänotypus. Er kann dadurch zustande kommen, daß entweder im Genotypus ein eigentliches Tumorgen vorhanden ist oder dadurch, daß eine erbliche Disposition vorhanden ist, die auf gewisse äußere oder innere Reize (chemische, physikalische Reize, Hormonstörungen, Stoffwechselanomalien) mit Tumorbildung überhaupt oder mit einer ganz bestimmten Tumorform antwortet.

Zur Untersuchung dieses Problemes stehen beim Menschen mehrere Wege offen:

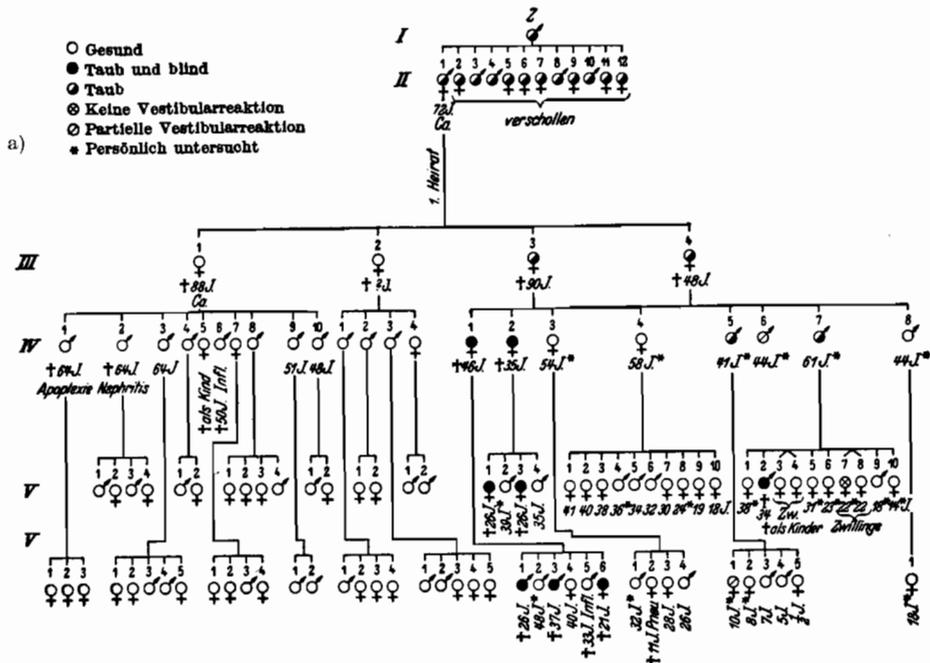
- a) die Stammbaumforschung
- b) die Zwillingsforschung
- c) die massenstatistische Untersuchung
- d) die Sippenforschung.

## a) Stammbaumforschungen.

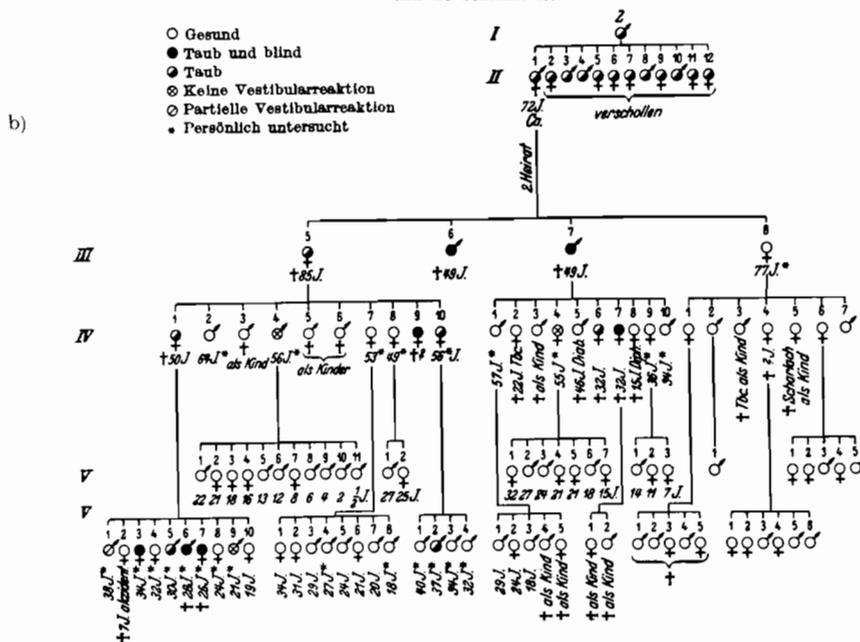
Schon frühzeitig wurde der Versuch gemacht, auf dem Wege der Stammbaumforschung einen Einblick in die Genese des Krebses zu gewinnen. Es wurde bis heute eine große Anzahl von Stammbäumen von krebskranken Personen gesammelt und veröffentlicht. Hauptsächlich handelte es sich um Stammbäume von solchen Kranken, in deren Familie von vornherein schon eine Häufung von Krebs bekannt war; man legte aber andererseits keinen besonderen Wert darauf, Stammbäume von solchen Familien zu sammeln, in denen nur selten ein Krebs vorkam. Es waren also nur Stammbäume, die infolge der familiären Häufung das besondere Interesse der Forscher erregten, es waren „interessante Fälle“. Darin steckt natürlich ein außerordentlich störender Auslesefehler, der das Bild weitgehend verwischen kann. Durch diese Fehlerquelle, auf die bei der Sammlung dieser einzelnen Stammbäume nicht geachtet werden konnte, wurden die oben erwähnten, den Gesetzen des Zufalles folgenden Malignomhäufungen natürlich nicht ausgeschaltet. Als weitere Fehlerquelle kommen auch hier noch die verschiedenen Umweltfaktoren in Frage.

Eindeutige Schlüsse auf die Vererbung von bösartigen Tumoren können wir aus einem Stammbaum nur dann ziehen, wenn dieser allen Anforderungen der Mendelschen Gesetze genügt. Allerdings muß hier eingeschaltet werden, daß das Fehlen von familiärer Häufung noch kein Beweis gegen Vererbung bedeutet. Trotz fehlender familiärer Häufung kann nämlich Vererbung auch bei sehr seltenen Leiden vorkommen, wobei das Gen schwach penetrant sein und eventuell stark von anderen Genen oder vom Milieu abhängig sein kann; das Leiden kann auch erst in sehr hohem Lebensalter auftreten, zu einer Zeit, in der viele Erbanlageträger schon vorher anderen Leiden erlegen sind.

Bevor wir auf die Stammbäume von Krebskranken eingehen, sollen zuerst noch einige Beispiele von Vererbung gutartiger Tumoren angeführt werden, bei denen sich besonders klar der Erbgang demonstrieren läßt. GARDNER und FRAZIER berichten von einem Stammbaum von 217 Personen in 5 Generationen eines Patienten mit bilateralem Akustikustumor, Neurofibrom des N. vestibularis (Abb. 14). Diese Tumoren kommen meistens multipel vor und stellen eine systematisierte Geschwulsterkrankung dar, die sogenannte Neurofibromatose (RECKLINGHAUSEN). Sie gehen von den Nervenscheiden aus und sind mit zahlreichen Nävusbildungen der Haut, anderweitigen Geschwülsten, Pigmentanomalien usw. vergesellschaftet. Zuweilen können diese Neurofibrome zu echten Sarkomen auswachsen, ohne daß dafür irgendwelche exogene Faktoren verantwortlich gemacht werden können. Nach der Literatur konnte bei 447 Kranken mit Neurofibromatose in 20% der Fälle sichere Heredität nachgewiesen werden. In dem abge-



Erbgang bei bilateralem Acousticustumor. Die erste Generation ist durch Z repräsentiert, die zweite durch II, die dritte durch III, die vierte durch IV und die fünfte durch V. Die fünfte Generation umfaßt eine Doppelkolonne. Das Alter wird, soweit bekannt, nach dem Geschlechtssymbol angegeben, ebenso die Todesursache wenn sie bekannt ist.



Dieselbe Sippe mit erblichem bilateralem Acousticustumor bei der zweiten Heirat des Individuums II, 1. Die zwei ersten Generationen sind identisch mit den zwei ersten Generationen der Abb. a.

Abb. 14. Erbgang bei bilateralem Acousticustumor. a: 1. Ehe, b: 2. Ehe des Individuums II, 1.

bildeten Stammbaum hat in der zweiten Generation der gleiche Erbträger zweimal gesunde Frauen geheiratet und jedesmal gesunde und kranke Individuen erzeugt. Von diesen 38 kranken Personen waren 15 infolge Hirndrucksteigerung gleichzeitig erblindet. Gesunde Individuen erzeugen nur gesunde Nachkommen, kranke bekommen gesunde und kranke Kinder. Nach diesem Stammbaum weist also das Leiden eine sehr starke Penetranz auf, es vererbt sich einfach-dominant.

Eine zweite gutartige Erkrankung stellt die Xanthomatose dar. Es handelt sich hier um Tumorbildungen, die in der Haut, in den Sehnenscheiden und Schleimhäuten der Luft- und Verdauungswege wie der Gallenwege lokalisiert sind. Eine besondere Form davon ist das von HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN beschriebene Krankheitsbild des Knochensystems. Die Anlage tritt nicht bei allen Trägern in Erscheinung, das Leiden vererbt sich einfach-rezessiv.

HORST berichtet von zwei Brüdern im Alter von 13 und 18 Jahren mit multiplen Xanthomen, die sich bei beiden im ersten resp. zweiten Lebensjahr entwickelt haben. Ein Cousin und eine Cousine wiesen ebenfalls das Leiden auf. Die Väter dieser Kinder sind Brüder, die Mütter Schwestern. In der Aszendenz sind keine Xanthome bekannt (Abb. 15).

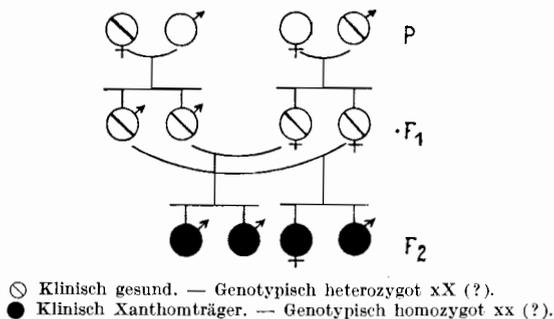


Abb. 15. Xanthomatose bei zwei Brüdern und deren Cousinen.

Die Väter sind Brüder, die Mütter Schwestern. Stammbaum nach den klinischen Angaben von HORST. In der Aszendenz der vier Kranken keine Xanthomatose beobachtet. Die Symbole entsprechen der (fraglichen!) Annahme, daß ein rezessiver Erbgang vorliegt. x = Xanthom determinierendes rezessives Gen. X = normales dominantes Allel.

Stammbäume mit gehäuften familiären Vorkommen von bösartigen Tumoren sind ziemlich häufig beobachtet worden. Ein besonders bekannter und instruktiver Beweis für die anscheinend erbliche Determinierung eines Karzinoms und ein Hinweis auf den Wirkungsweg dieser Potenzen stellt das Xeroderma pigmentosum dar. Bei den mit der Anlage Behafteten entwickeln sich an unbedeckten, dem Licht ausgesetzten Hautstellen Entzündungen, Pigmentierung und Narben, auf denen dann später Krebse entstehen, denen die Kranken meistens im ersten oder zweiten Lebensjahrzehnt

erliegen. Hier besteht eine einfach-rezessive Vererbung. Die Kranken erreichen meist das zeugungsfähige Alter nicht. Würde ein dominanter Erbgang bestehen, müßte jeder Genträger die Krankheit manifestieren und folglich vor Erreichen des zeugungsfähigen Alters sterben. Die Anlage könnte dann nicht weiter vererbt werden. Die Eltern sind stets merkmalsfrei. Die Erbanlage zum Xeroderma pigmentosum ist aber nun keineswegs eine Anlage zum Krebs, sondern es wird das Hautleiden vererbt, während die wirksame Noxe die ultraviolette Strahlung des Sonnenlichtes darstellt, die die maligne Degeneration der Haut bewirkt.

In Abbildung 16 sei eine Sippe gezeigt, in der drei Brüder drei nicht-blutsverwandte Schwestern heiraten. Aus zwei dieser Ehen gingen vier resp. 7 Nachkommen hervor, von denen 2 resp. 3 an Xeroderma pigmentosum erkrankten. Aus der dritten Ehe sind 5 gesunde Nachkommen hervorgegangen.

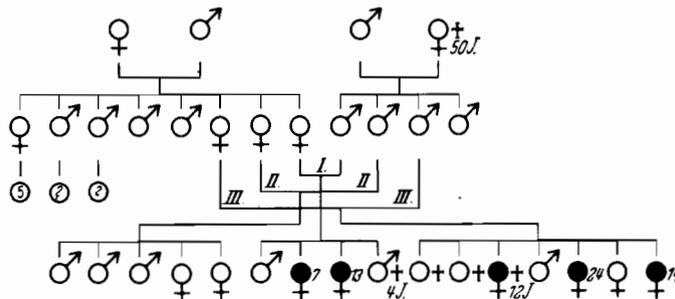


Abb. 16. Stammbaum einer Sippe mit Xeroderma pigmentosum nach VELHAGEN (Heirat zwischen 3 Brüdern und 3 nichtblutsverwandten Schwestern).

MACKLIN berichtet von 14 Nachkommen blutsverwandter Eltern, von denen 6, zwei Schwestern und 4 Brüder, ein Xeroderma pigmentosum haben.

Ein weiteres Beispiel bildet die Polyposis intestini, einer systematisierten Erkrankung der Dick- und Dünndarm- und auch der Magenschleimhaut, von der ein Stammbaum aus der Literatur (Abb. 17) wiedergegeben werden soll. In der Literatur wird von einem Dutzend Familien berichtet, bei denen Polyposis und Darmkrebs über mehrere Generationen hindurch verfolgt werden konnte.

Im abgebildeten Stammbaum trat die Polyposis unter sechs Geschwistern einer Generation dreimal auf. Der Vater starb an Tuberkulose, er soll keine Darmstörungen gehabt haben. Von den 6 Kindern der 1. Generation (I) sind zwei an Tuberkulose und drei an Rektumkarzinom gestorben. Eines der Geschwister (I 3) wurde zweimal wegen Rektumkarzinom operiert; eine Polyposis fand sich aber in diesem Fall nicht vor. Die Kranken mit Polyposis recti vererbten das Leiden weiter. II 6 soll an Darmtuberkulose ge-

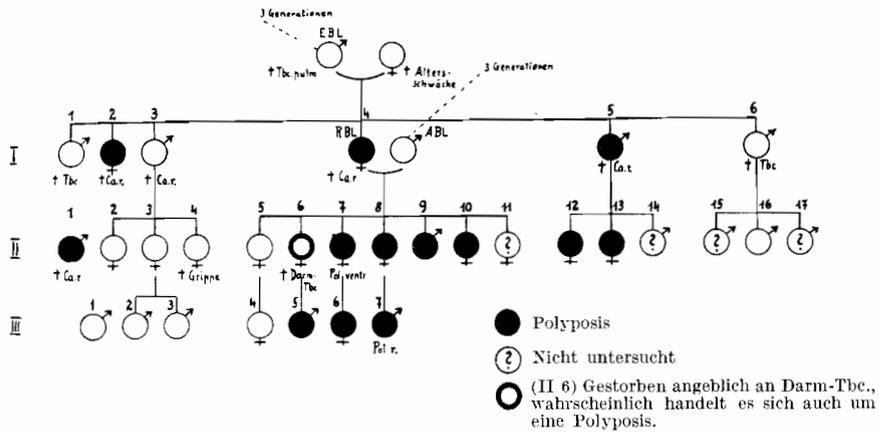


Abb. 17. Vererbung von Polyposis intestini und Rektumkarzinom (nach JÜNGLING).  
 † Ca. r. = gestorben an Rektumkarzinom.

storben sein, wahrscheinlich handelte es sich hier auch um eine Polyposis. Von den drei Kindern von I 3 ist eines an Tuberkulose gestorben, die beiden anderen zeigten rektoskopisch keine Polypen.

JÜNGLING schließt aus der großen Anzahl von Erkrankten und der direkten Übertragung von Generation zu Generation auf einen einfach-dominanten Erbgang. Auch in diesem Fall handelt es sich also, ebenso wie bei den vorangehenden Beispielen, nicht um eine Vererbung des Darmkrebses selbst, sondern um eine erblich bedingte abnorme Gewebsdifferenzierung des Magendarmepithels, auf dem sich dann langsam ein Schleimhautleiden, die Polyposis bildet, die eine an sich gutartige Erkrankung darstellt, die dann später zur malignen Entartung führt. Haut- und Schleimhautleiden sind als „Präcancerosen“ aufzufassen, zu welcher dann vielleicht noch exogene oder andere Faktoren hinzukommen müssen, um die maligne Entartung einzuleiten. Die „Präcancerose“ wird hierbei als ein biologischer und nicht als ein morphologischer Begriff aufgefaßt. Sie stellt ja eigentlich gewebliche Veränderungen dar, die, wie das histologische Bild zeigt, als gutartig anzusehen sind, die aber nach genügend langer Beobachtungsdauer erfahrungsgemäß schließlich sehr häufig, aber nicht immer, zur krebsigen Degeneration führen.

Der größte bis heute veröffentlichte Krebsstammbaum stellt wohl der von WARTHIN und Nachfolger (HAUSER und WELLER) dar. Die Aufstellung des Stammbaumes wurde 1913 begonnen; 1925 und 1936 wurde dieser durch Ergänzungen erheblich erweitert (Abb. 18). Dieser sorgfältig zusammengestellte Stammbaum umfaßt 305 Personen in 6 Generationen. Es handelt sich um die direkten Nachkommen eines mit 60 Jahren angeblich an Magen- oder Darmkarzinom verstorbenen Individuums (Deszendenztafel). Unter

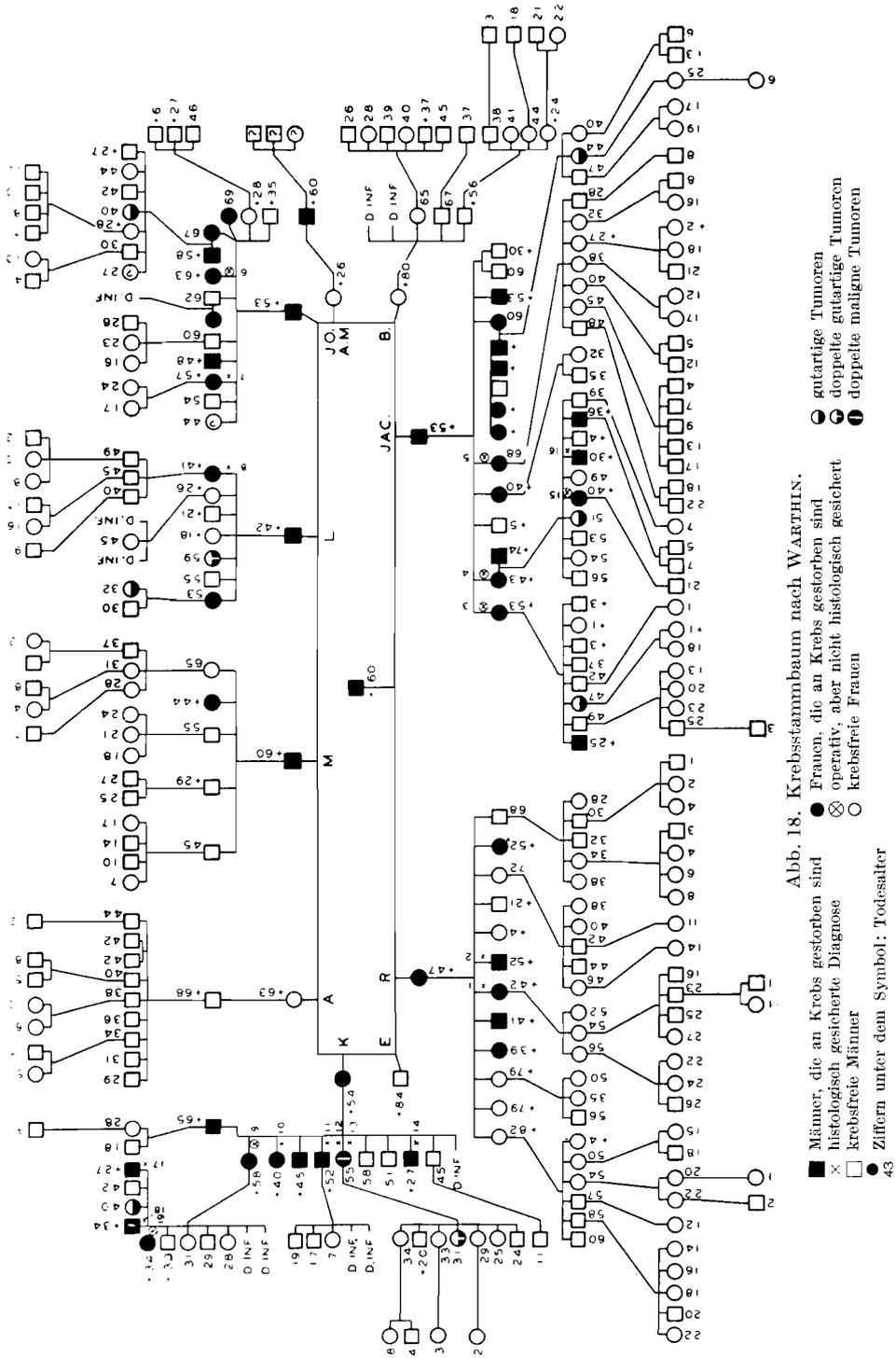


Abb. 18. Krebsstammbaum nach WARTHIN.

- Männer, die an Krebs gestorben sind
- Frauen, die an Krebs gestorben sind
- ⊗ histologisch gesicherte Diagnose
- ⊗ operativ, aber nicht histologisch gesichert
- krebsfreie Männer
- krebsfreie Frauen
- gutartige Tumoren
- doppelte gutartige Tumoren
- doppelte maligne Tumoren
- Ziffern unter dem Symbol: Todesalter

den 304 Nachkommen fanden sich 40 mit Krebs belastete Personen vor (rund 13,2%), hauptsächlich mit Malignomen des Magen-Darmtraktus und des Uterus. Ziemlich häufig sind die Malignome innerhalb von zwei aufeinanderfolgenden Generationen in gleichen Organen lokalisiert (Magen, Sigmoid, Uterus), einmal nur innerhalb von drei Generationen im gleichen Organsystem (Magen-Darmtraktus). Es liegt also eine ausgesprochene „Krebsfamilie“ vor, oder besser gesagt, es besteht hier in einem Stammbaum Vorkommen von mehreren Krebsfamilien neben völlig krebsfreien Familien.

Einen weiteren Beitrag stellt die Sippschaft von SAMTER (1924) dar: sie ist überhaupt die erste auf dem Gebiet der Krebsforschung aufgestellte humane Sippentafel. Hier haben auf der einen Elternseite (mütterlicherseits) unter 49 Personen 5 Malignome, auf der anderen Elternseite unter 127 Personen 27 Malignome, zusammen unter 188 Personen 31 Malignome (rund 16,5%) in 6 Generationen. Auf spezielle Organbelastung oder auf die Histiogenese der Malignome wurde nicht eingegangen. Auffallend ist dabei die hohe Krebsbelastung des weiblichen Geschlechtes (18%) gegenüber dem männlichen (7%). Auch hier haben wir es wieder mit ausgesprochenen „Krebsfamilien“ in der Sippschaft zu tun.

Weitere Stammbäume mit familiärer Häufung von Karzinomen sind von CHOLEWA, HOCHENEGG, GROTE u. a. mitgeteilt worden. In der überwiegenden Mehrzahl der Beobachtungen handelt es sich um Drüsenkrebs (hauptsächlich des Magens, Darmes, der Leber, des Uterus und der Ovarien).

Von nichtkarzinomatösen bösartigen Erkrankungen sei das bösartige Netzhautgliom, Glioblastoma retinae, erwähnt, ein relativ seltenes Augenleiden (0,03% aller Augenerkrankungen), von dem heute eine recht große Zahl von Einzelbeobachtungen existiert. Die Mehrzahl der Kinder ist schon sehr frühzeitig ein- oder doppelseitig befallen. Stammbäume mit Glioma in mehr als 2 Generationen sind im allgemeinen ziemlich selten, da die belasteten Personen oft schon frühzeitig sterben. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle finden wir aber keine familiäre Häufung.

In der Literatur haben wir u. a. einen Stammbaum (WILSON), in dem sämtliche 8 Geschwister ein doppelseitiges Gliom aufweisen und einen zweiten, in dem in einer Geschwisterschaft von 16 Kindern 10 ein Gliom haben (NEWTON), dabei siebenmal doppelseitig. Unter den übrigen veröffentlichten Stammbäumen sind es 3—4 befallene Personen in einer Geschwisterschaft (GRIFFITH, STEINHAUS, u. a., Sippschaften AMSTAD, COCCHI, KOLLBRUNNER).

Im großen und ganzen handelt es sich um Stammbäume, in denen die Eltern gesund waren oder das Leiden einseitig auftrat. Es ist sehr schwer, für diese Fälle den Erbgang zu erkennen. Einzelne Stammbäume sprechen für dominanten Erbgang, einzelne für rezessiven. Es handelt sich hier ent-

weder um ein echtes Erbleiden mit starken Penetranzschwankungen oder, neben Erbfällen, um solitäre Fälle, die durch Mutation entstanden sind. Unter den 4 Zürcher Sippentafeln von Probanden mit Retinogliom konnte kein weiterer Fall in der Aszendenz beobachtet werden. Es ist möglich, daß in all diesen Fällen außerdem noch exogene Faktoren mitspielen (maligne Entartung von dysontogenetischen Bildungen der Retina durch Lichteinwirkung). Es wird auch hier wieder nicht einfach die Eigenschaft Krebs vererbt, sondern höchstens eine reaktive Potenz, die möglicherweise polymer, d. h. durch mehrere Gene oder einen Genblock bedingt sein kann. Ein monomerer Erbgang ist unwahrscheinlicher.

Über familiäre Häufung von primären Hirntumoren berichten in neuester Zeit HALLERVORDEN und PASS. Hauptsächlich handelte es sich um familiäres Vorkommen von Hirntumoren (Glioblastomen, Astrozytomen, Meningiomen und einigen anderen Geschwulstformen) mit anderen malignen Tumoren. Unter den 222 engeren Blutsverwandten der 30 Probanden mit Hirntumoren von PASS kamen z. B. 14mal bösartige Geschwülste vor und einmal nur ein Hirntumor. Im letzteren Fall starb die Probandin an einem Stirnhirngliom, während eine ihrer Halbschwestern ebenfalls an einem histologisch verifizierten Gliom ad exitum kam. In den Familien von 3 weiteren Probanden wurden Neurofibrome beobachtet. Es wird angenommen, daß für die Entstehung sämtlicher Geschwülste ein einheitlicher Genotypus zugrunde liegt. Sechs weitere Fälle von Häufung von Glioblastomen bei Geschwistern werden von HALLERVORDEN mitgeteilt. In einem Fall handelte es sich um 3 Brüder, wobei autoptisch bei zwei Brüdern eine diffuse Glioblastomatose festgestellt wurde, während die Diagnose Hirntumor beim dritten nur klinisch gestellt werden konnte. Auch noch bei zwei anderen Fällen konnte die Diagnose Hirntumor beim zweiten Geschwisterteil nur klinisch gestellt werden.

Auch bei Leukämien konnte familiäre Häufung beobachtet werden. Teils handelte es sich um myeloische Leukämien, hauptsächlich aber um lymphatische Leukämien. Im Vergleich zu den Gesamtfällen mit Leukämien kommen diese familiären Häufungen allerdings ziemlich selten vor. STEINER teilt z. B. mit, daß unter 259 Patienten mit Leukämie der Königsberger Klinik (1922—1933) nur zweimal familiäre Häufung festgestellt werden konnte (0,77%). Unter den von uns festgestellten auslesefreien 7204 Todesfällen waren 5239 in Sippen von Probanden, die an Malignomen (aber nicht an Leukämie oder Lymphogranulomatose), Tuberkulose und Hypertonie erkrankt waren. Von diesen wiesen 7 (0,13%) eine Leukämie auf, einmal war es familiäre Leukämie (0,02%). In den Leukämiesippen haben wir unter 1031 Todesfällen 2 Leukämiefälle (also familiäre Leukämie) = 0,19%, in den Lymphogranulomatosesippen unter 934 Todesfällen 2 mit nichtfamiliärer Leukämie (0,21%).

## Zusammenstellung der

(Nach GÄNSSLEN 1940 und

Nr.	Autor, Jahr	I				Zeitraum zwischen 1. und 2. Krankheitsausbruch in der Familie	II		
		Ge- schlecht	Alter bei Beginn	Leukämie- form	Dauer		Ge- schlecht	Alter bei Beginn	Verwandt- schafts- grad
1	HANSZEL 1908	♂	15	Akut	Wenige Wochen	Einige Jahre	♂	20	Neffe
2	WEISZ <sup>1)</sup> 1911	♂	<40	Chronisch lymphatisch	2 Jahre		♀	<40	Schwester
3	BARRENSCHEEN 1912	♀		Sichere Leukämie		Etwa 2 Jahre	♀	38	Kusine
4	MAC GAVRAN 1922	♂	40	Myeloisch			♂	59	Bruder
5	WEITZ 1924	♂		Chronisch lymphatisch		> 4 Jahre	♂		Bruder
6	HIRSCHFELD 1925	♂	61	Aleukämisch lymphatisch			♂	70	Bruder
7	HIRSCHFELD 1925	♀	70	Unbekannt		♂	♂	63	Bruder
8	ROSENOW 1925	♂	42	Chronisch lymphatisch			♀	71	Mutter
9	DECASTELLO <sup>2)</sup> 1925	♂		Akute Leukämie		> 2 Jahre	♂		Neffe
10	SCHERE- SCHEWSKY 1926	♀	54	Chronisch lymphatisch			♂	61	Bruder
11	VERCELOTTI 1926	♀	55	Chronisch lymphatisch	3 Jahre	Nahezu gleichzeit- ig mit I Höchstens 2½ Jahre	♂	59	Bruder
12	HOFF, F. 1926	♂		Akute Myelo- blasten-Leuk.			♂		Älterer Bruder
13	RICCITELLI und RAGNOTTI 1927	♂	65	Chronisch lymphatisch	Etwa 5 Jahre	Mangel- hafte Angaben	♀	<44	Tochter
14	DAMESHEK, SA- VITZ u. ARBOR 1929	♂	56	Chronisch lymphatisch	2½ Jahre		♂	56	Bruder, Zwillinge
15	HOLBOLL 1929	♂	53	Chronisch lymphatisch	> 7 Mo- nate	Etwa 3 Monate	♂	51	Bruder
16	NAEGELI 1931	♀		Myelose			♂		Bruder
17	MORAWITZ 1933	♂	59	Chronisch lymphatisch	1½ Jahre	Fast gleichzeit. 3 Monate	♂	57	Bruder
18	PETRI <sup>3)</sup> 1933	♂	53	Chronisch lymphatisch	4 Jahre		♂	51	Bruder
19	STEINER 1933	♂	50	Chronisch lymphatisch aleukämisch lymphatisch	6 Jahre	5 Jahre	♂	58	Bruder

1) Zu Nr. 2: Fall IV: Nach 4 Jahren ♂ 13 J., Sohn von II, chronisch lymphatisch, Dauer 14 Jahre.

Fall V: Nach 23 Jahren ♀ 48 J., Tochter von III, chronisch lymphatisch, Dauer etwa 2 Jahre.

2) Fall 9 ohne nähere Angaben.

## familiären Leukämiefälle.

(Vervollständigt bis Anfang 1948.)

II		Zeitraum zwischen 2. und 3. Krank- heitsausbruch in der Familie	III				
Leukämie- form	Dauer		Ge- schlecht	Alter bei Beginn	Verwandt- schafts- grad	Leukämie- form	Dauer
Akut lymphatisch	1 Monat						
Chronisch lymphatisch	4½ Jahre	4 Jahre	♂	< 40	Bruder	Subakut lymphatisch	2½ Jahre
Akut myeloisch	7 Tage	Kurz danach	♂		Vetter Bru- der von II)	Lympha- tisch	
Akut lymphatisch	1½ Monate	Gleichzeitig mit II	♂	69	Onkel väterlicherseits	Subakut lymphatisch	> 10 Mo- nate
Myeloische Leukämie							
Lymphatisch							
Chronisch lymphatisch							
Subleukämisch							
Leukämisch							
lymphatisch							
Chronisch myeloisch	> 2 Jahre						
Chronisch lymphatisch							
Subakut lymphatisch	7 Monate						
Chronisch myeloisch							
Vermutlich keine Leukämie		Unvoll- kommene Angaben	♀	43	Tochter	Chronisch lymphatisch	= 3½ Jah- re
Chronisch lymphatisch	1¼ Jahre						
Chronisch lymphatisch	> 6 Monate						
Chronische Lymphadenose							
Chronisch lymphatisch	Etwa 2 Jahre						
Chronisch lymphatisch	Lebte nach 8 Jahren noch						
Chronische subleukämische Myelose							

3) Der zweite Fall von PETRI zeigte offenbar am Anfang das typische klinische und hämatologische Bild einer lymphatischen Leukämie. Bei Beurteilung der hämatologischen Befunde muß man aber eine lymphatische Reaktion annehmen, die nach wenigen Monaten abgeklungen war. In späteren Jahren ist der Fall sogar in Heilung übergegangen, was bei einer echten Leukämie nicht vorkommt. Trotzdem scheint mir diese Beobachtung ihre Bedeutung für die erbbiologische Betrachtung der Leukämie zu behalten.

Nr.	Autor, Jahr	I			Zeitraum zwischen 1. und 2. Krankheitsausbruch in der Familie	II			
		Ge- schlecht	Alter bei Beginn	Leukämie- form		Dauer	Ge- schlecht	Alter bei Beginn	Verwandt- schafts- grad
20	CURSMANN 1936	♂	59	Chronisch lymphatisch	> 11 Mo- nate	Etwa 48 Jahre	♂	50-51	Vater
21	WÜLLENWEBER 1937	♀	54	Myelonische Leukämie	> 7 Jahre	Etwa 2 Jahre	♀	56	Schwe- ster
22	ARDASHNIKOV <sup>1)</sup> 1937	♂	+ 45	Chronisch lymphatisch	Mehrere Jahre	3 Jahre	♂	54	Vetter
23	ARDASHNIKOV <sup>1)</sup> 1937	♀	27	Lymphatische Leukämie	2 Jahre	10 Jahre	♂	56	Bruder
24	ARDASHNIKOV 1937	♂	53	Chronisch lymphatisch	> 9 Jahre	5 Jahre	♂	30	Neffe väter- licherseits
25	ARDASHNIKOV <sup>1)</sup> 1937	♂	30	Chronisch?		30 Jahre	♀	25	Nichte mütter- licherseits
26	GOTTLIBE 1938	♀	60	Aleukämische akute Myelo- blasten- Leukämie	19 Tage	7 Jahre	♀	60	Schwe- ster
27	MOHR 1938	♀	4½	Akute lymphatische Leukämie	1 Monat	10 Jahre	♂	46	Onkel
28	HOFMEIER 1938	♀	2½	Lymphatische Leukämie	8 Wochen	1½ Jahre	♀	4	EE-Zwil- lings- schwester
29	LAUB 1939	♀	26	Aleukämische Myelose	< 6 Mo- nate	15 Jahre	♀	32	Mutter
30	KRAUSPE 1939 (persönliche Mitteilung)	♂		Lymphatische Leukämie			♂		Bruder
31	SCHNYDER <sup>2)</sup> 1937	♀	19	Aleukämische Myeloblasten Leukämie			♀		Kusine
32	SHIPTON <sup>2)</sup> 1938	♀		Akute myeloische Leukämie			♂		Sohn
33	SHIPTON <sup>2)</sup> 1938	♀	55	Akute myeloische Leukämie			♂		Neffe
34	WINKLER 1939	♀		Myeloische Leukämie	2 Jahre	2 Jahre	♀		Schwe- ster
35	MOESCHLIN u. ROHR 1939	♂	63	Chronische Myelose	1 Jahr	3 Jahre	♂	25	Sohn
36	MAACK 1940	♂	63	Chronisch lymphatisch	< 8 Mo- nate	4 Jahre	♂	46	Bruder
37	COTTI <sup>3)</sup> 1941	♀	45	Chronisch myeloische Leukämie			♀	23	Tochter
38	LOSSEN 1942	♂	29	Akute Myeloblasten Leukämie	< 1 Mo- nat	2 Jahre	♂	66	Vater
39	HORNBAKER 1942	♀	39	Lymphatische Leukämie	1 Jahr	7 Jahre	♀	55	Schwe- ster

<sup>1)</sup> Nr. 22, 23, 25 Diagnose jeweils nur in einem Fall durch Blutstatus gesichert, die übrigen Angaben erscheinen verlässlich.

II		Zeitraum zwischen 2. und 3. Krank- heitsausbruch in der Familie	III				
Leukämie- form	Dauer		Ge- schlecht	Alter bei Beginn	Verwandt- schafts- grad	Leukämie- form	Dauer
Chronisch lymphatisch	Etwa 4 Jahre	25 Jahre	♀	49	Tochter von II	Chronisch lymphatisch	> 2 Jahre
Chronisch lymphatisch							
Chronisch myeloisch	3 Jahre						
Chronisch lymphatisch	4 Jahre						
Chronisch myeloisch	4 Jahre						
Chronisch myeloisch	> 4 Jahre						
Subakute Myeloblasten- Leukämie	Etwa 8 Monate						
Chronisch lymphatisch	Lebt noch nach 2 Jahren						
Lymphatische Leukämie	Etwa 1/2 Jahr	gleichzeitig	♀				
Akute myelo- sche Leukämie							
Lymphatische Leukämie							
Aleukämische Myeloblasten- Leukämie							
Akute myeloische Leukämie							
Akute myeloische Leukämie							
Lymphat. Leukämie	3 Jahre						
Akute myeloi- sche Leukämie	6 Monate						
Chronisch lymphatisch	< 2 Jahre						
Chronisch myeloische Leukämie			♂	5	Enkel der Schwester	Akute lymphat. Leukämie	2 Monate
Chronisch myeloische Leukämie							
Lymphat. Leukämie	1 Jahr	3 Jahre	♀	55	Schwester	Myeloische Leukämie	3 Jahre

2) cit. nach JELKE.

3) cit. nach VIDEBAEK.

Nr.	Autor, Jahr	I				Zeitraum zwischen 1. und 2. Krankheitsausbruch in der Familie	II		
		Ge- schlecht	Alter bei Beginn	Leukämie- form	Dauer		Ge- schlecht	Alter bei Beginn	Verwandt- schafts- grad
40	ROHR 1945	♀	48	Myeloische Leukämie	1 Jahr	17 Jahre	♀	62	Mutter
41	HOGREFFE 1945	♀	43	Chronisch myeloische Leukämie	5 Jahre		♀	40	Schwe- ster
42	VIDEBÆK 1947	♀	42	Chronisch myeloische Leukämie	1 Jahr	21 Jahre	♀	63	Schwe- ster
43	VIDEBÆK 1947	♀	69	Chronisch myeloische Leukämie	3 Jahre	4 Jahre	♀	49	Tochter
44	VIDEBÆK 1947	♂	59	Akute lymphatische Leukämie		2 Jahre	♂	38	Neffe
45	VIDEBÆK 1947	♀	54	Chronisch lymphatische Leukämie	1/2 Jahr	26 Jahre	♀	59	Nichte
46	VIDEBÆK 1947	♀	29	Stammzell- Leukämie	> 1 Mo- nat	< 1 Jahr	♀	53	Tante
47	VIDEBÆK 1947	♂	66	Akute myeloische Leukämie	> 1 Mo- nat	3 Jahre	♀	60	Cousine
48	VIDEBÆK 1947	♀	49	Chronisch myeloische Leukämie	2 Monate	< 1 Jahr	♀	46	Cousine
49	VIDEBÆK 1947	♂	1	Stammzell- Leukämie	3 Monate	12 Jahre	♀	57	Groß- mutter
50	VIDEBÆK 1947	♂	44	Akute lymphatische Leukämie	3 Monate	16 Jahre	♂	6	Bruders Enkel
51	VIDEBÆK 1947	♂	75	Chronisch myeloische Leukämie	2 1/2 Jahre	2 Jahre	♂	28	Bruders Enkel
52	VIDEBÆK 1947	♂	70	Chronisch lymphatische Leukämie	4 Jahre	6 Jahre	♀	23	Bruders Enkel
53	VIDEBÆK 1947	♀	1	Stammzell- Leukämie	< 2 Mo- nate	? Monate	♀	34	Mutters Cousine
54	VIDEBÆK <sup>1)</sup> 1947	♂	54	Chronisch myeloische Leukämie	1 Jahr	10 Jahre	♂	48	Neffe
55	COCCHI und SCHINZ 1948 (Sippe 132)	♂	62	Aleukämische lymphatische Leukämie	6 Jahre	27 Jahre	♂	69	Onkel
56	COCCHI und SCHINZ 1948 (Sippe 137)	♂	47	Myeloische Leukämie	3 Jahre	1 Jahr	♀	78	Tante

<sup>1)</sup> zu Fall 54: IV: Nach 3 Jahren 0 7 J., Enkel, akute myeloische Leukämie, Dauer 3 Monate.

II		Zeitraum zwischen 2. und 3. Krank- heitsausbruch in der Familie	III				
Leukämie- form	Dauer		Ge- schlecht	Alter bei Beginn	Verwandt- schafts- grad	Leukämie- form	Dauer
Lymphat. Leukämie	9 Jahre	11 Jahre	+0	65	Schwester der Mutter	Lymphat. Leukämie	5 Jahre
Chronisch myeloische Leukämie	1 Jahr						
Chronisch myeloische Leukämie	2 Jahre						
Chronisch myeloische Leukämie	2 Jahre						
Stammzell- Leukämie	< 1 Jahr						
Stammzell- Leukämie	½ Jahr						
Chronisch myeloische Leukämie	4 Monate						
Chronisch lymphatische Leukämie	9 Monate						
Akute myeloische Leukämie	2 Monate						
Chronisch lymphatische Leukämie	4 Jahre						
Stammzell- Leukämie	< 2 Mo- nate						
Stammzell- Leukämie	4 Monate						
Chronisch myeloische Leukämie	3 Jahre						
Chronisch myeloische Leukämie	2 Jahre						
Chronisch myeloische Leukämie	2 Jahre	3 Jahre	♂	70	Bruder	Chronische lymphat. Leukämie	2 Jahre
Akute Paramylobl. Leukämie	1 Monat						

Zum großen Teil treten diese gehäuften Leukämiefälle nur bei 2, ganz selten auch bei 3 und 4 Personen einer Familie auf, und es werden meistens nur die nächsten Verwandten des Probanden befallen, Eltern, Geschwister, seltener Onkel und Tanten oder Vetter und Basen. BOGGIAN berichtet von drei leukämiefreien Geschwistern, von denen ein Bruder 9 Nachkommen und eine Schwester drei Nachkommen hatte. Unter den 9 Kindern des Bruders hatten 3 eine lymphatische Leukämie und unter den 3 Kindern der Schwester eins. (Da uns die Originalarbeit nicht vorlag, haben wir diese Fälle nicht in unsere Zusammenstellung aufgenommen, Tab. 6). DECASTELLO erwähnt eine Geschwisterschaft von 5 Personen, von denen drei eine chronische lymphatische Leukämie aufwiesen. Unter den 7 Kindern des einen Leukämiepatienten befand sich ein Knabe von 13 Jahren mit lymphatischer Leukämie, an die er 14 Jahre später ad exitum kam, und dessen Schwester, die mit 45 Jahren an aleukämischer Lymphadenose starb (Lymphosarkomatose?). Diese Fälle wurden schon zum Teil 1911 (s. Tab. 6 Nr. 2) und 1938 von WEISZ beschrieben. Ihnen folgte dann neuerdings ein weiterer Fall DECASTELLO: unter den Nachkommen eines leukämiekranken Bruders der zuerst genannten Geschwisterschaft trat wieder eine chronische lymphatische Leukämie bei einer 48jährigen Frau auf. Hier sind also innerhalb von zwei Generationen 5 Personen an chronischer lymphatischer Leukämie erkrankt und eine sechste an aleukämischer Lymphadenose, bei der es sich aber vielleicht auch um eine Lymphosarkomatose gehandelt haben kann (Abb. 19).

Ein Überspringen von ein oder mehreren Generationen oder ein Auftreten in 3 oder mehr Generationen ist bisher nur in 6 Fällen beobachtet

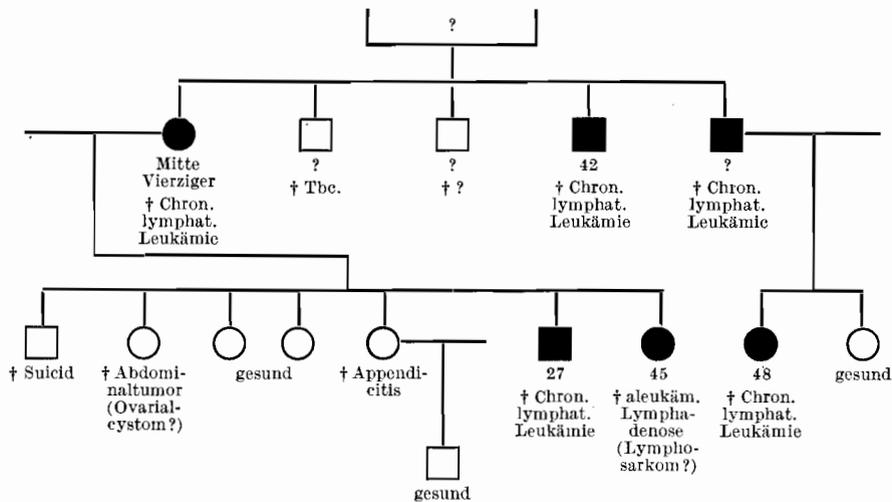


Abb. 19. Familiäre Häufung von lymphatischer Leukämie. (Nach DECASTELLO und J. WEISZ).  
(† = gestorben an)

worden. Fünfmal kamen Leukämien bei eineiigen Zwillingen vor, dabei dreimal bei beiden Partnern (siehe Zwillingsforschung). Größere Zusammenfassungen von Leukämiehäufungen wurden von PETRI (1933), GÄNSSLEN (1940) und VIDEBÆK (1947) aufgestellt. Tabelle 6 zeigt eine von uns vervollständigte Zusammenstellung.

Von PETRI stammt eine Sippentafel aus Dänemark mit 175 Personen. In dieser hatte außer dem Probanden nur noch dessen Bruder eine Leukämie; beidemal handelte es sich um eine chronische lymphatische Leukämie. Weder bei den Vorfahren noch bei den Nachkommen und in den Seitenlinien konnte ein weiterer Fall von Leukämie beobachtet werden. Als Todesursachen konnten Altersschwäche, Infektionskrankheiten und Unfälle ermittelt werden. Maligne Tumoren sind nicht aufgetreten. Zwei weitere Sippen mit familiärer Leukämie aus Rußland, die unter 33 Leukämiesippen gefunden wurden, veröffentlichte ARDASHNIKOV (1937). Hier kamen je zwei Leukämiefälle unter 73 resp. 151 Personen vor. Auf weitere Krankheitsfälle resp. Todesursachen bei den Sippenmitgliedern geht dieser Autor nicht ein. Die Angaben in einer dritten, sehr kleinen Sippe erscheinen beim 2. Leukämiefall etwas unklar.

In wenigen Fällen kamen auch gemischte Fälle von lymphatischer und myeloischer Leukämie bei den befallenen Personen vor. So berichten NÄGELI, WÜLLENWEBER und ARDASHNIKOV von derartigen Fällen bei 2 Geschwistern resp. beim Proband und dessen Onkel. Ferner werden Beobachtungen mitgeteilt, in denen 3 Personen an Leukämie erkrankten. Einmal waren es 3 Geschwister, dreimal 2 Geschwister und eine Person der vorhergehenden oder der nachfolgenden Generation (GARVAN, ARDASHNIKOV, HORNBÄKER, ROHR). Bei den letzteren, gemischten Stammbäumen waren immer 2 Personen an lymphatischer und eine an myeloischer Leukämie erkrankt.

Nach diesen Ergebnissen und denen aus den Tierexperimenten wird von einer Reihe von Forschern ein hereditärer Faktor bei den Leukämien als gesichert angenommen. Allerdings soll es sich hier um keinen spezifischen Faktor für die lymphatische oder myeloische Leukämie handeln, sondern um eine erbliche Disposition zur Leukose ganz allgemein.

Angesichts der Tatsache, daß bei Leukämien nicht selten familiäre Häufung von anderen malignen Geschwülsten vorgefunden wird, ferner auf Grund der Entstehungsweise der chronischen Myelosen mit jahrelanger Vorphase, die mit einer Präcancerose verglichen wird, werden die Leukosen von einigen Forschern in das Gebiet der Neoplasien eingereiht.

Es scheint demnach bei den Leukämien ein vererbbarer Anlagefaktor vorzuliegen, wie er auch für die Krebserkrankungen angenommen wird. Es ist auch denkbar, daß es sich hier um einen Faktor für Tumoranlage, für die Neoplasie überhaupt handeln könnte. Über den Erbmodus dieses Anlagefaktors läßt sich heute noch nichts Sicheres aussagen.

Was zeigen uns diese Stammbaumforschungen?

1. Daß es tatsächlich einzelne Erbanlagen gibt, deren somatische Auswirkungen zum Krebs führen (*Xeroderma pigmentosum*, *Polyposis intestini*).

2. Daß aber auch in diesen wenigen Fällen von an sich schon sehr seltenen Krankheiten nicht der Krebs als solcher vererbt wird, sondern nur die Anlage zu irgendeiner Störung oder Minderwertigkeit eines Organs, welche erst durch Hinzukommen spezifischer, auch sonst krebserzeugender exogener Noxen zur malignen Entartung führt.

3. Daß es sogenannte Krebsfamilien gibt, für deren Entstehung sowohl Vererbung, wie Zufall, wie Milieu verantwortlich gemacht werden kann.

Die Schwierigkeit bei der Beurteilung all dieser Stammbäume liegt darin, daß der Anlageträger nicht als solcher zu erkennen ist. Wir haben es nach unseren bisherigen Erfahrungen wohl nicht mit einer Vererbung des Phäen Krebs zu tun, sondern mit der dazugehörigen Anlage. Das späte Auftreten des Krebses beim Belasteten führt dazu, daß nicht alle Belasteten die Krankheit erleben, sie sterben, bevor sich die Anlage manifestieren konnte, und müssen daher im Stammbaum als krebsfrei erscheinen. Die Analyse des Erbganges wird somit außerordentlich erschwert.

Eine weitere Schwierigkeit bei der Beurteilung der menschlichen Stammbäume stellt die Heterogenität der Eltern dar. Während wir bei den Tieren als Folge von unzähligen Inzuchten Stämme mit fast reinen Krebstieren und fast reinen gesunden Tieren geschaffen haben, können wir beim Menschen aus erklärlichen Gründen von gar keiner Reinheit in genetischer Hinsicht reden. Eine Ausnahme stellen hierbei, wie wir später sehen werden, die Zwillinge dar. Gehen wir nun von einem angeblich krebsfreien Elternpaar aus und beurteilen nach diesem Paar die Nachkommen, so können wir dabei ein ganz falsches Bild erhalten. Zieht man nämlich in Betracht, daß wir es hier nur mit einer Vererbung der Anlage aber nicht des Phäen Krebs zu tun haben, so kann man dabei übersehen, daß die Eltern, trotzdem sie krebsfrei sind, gleichwohl belastet sein können. Wir kennen Fälle, in denen beide Eltern krebsfrei sind, andererseits aber auf beiden Elternseiten 4—5 Geschwister der Eltern einen Krebs aufweisen. Hier wäre es wirklich nicht angebracht, von einer negativen Konkordanz der Eltern zu reden. Aus all diesen Stammbäumen erhalten wir demnach noch keinen eindeutigen Beweis für die Erblichkeit des Krebses beim Menschen.

#### b) Zwillingsforschung.

Ein weiterer, ungleich zuverlässigerer Weg zur Feststellung der Erbverhältnisse von Merkmalen beim Menschen stellt die Zwillingsforschung dar. Wie es schon gesagt wurde, wirken in der Entwicklung des Menschen die