

Aus der Neurochirurgischen Klinik der Universität Freiburg i. Br.
(Direktor: Prof. Dr. T. RIECHERT)

Über die familiär gehäuften Gliome

Von

EBERHARD METZEL

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 8. August 1963)

Über das Vorkommen von Hirntumoren bei Blutsverwandten wurde in der Literatur schon häufig berichtet und die Erblichkeit diskutiert. Für die Phakomatosen (Neurofibromatose v. RECKLINGHAUSEN, tuberöse Sklerose nach BOURNEVILLE-PRINGLE, Hämangioblastomatose nach v. HIPPEL-LINDAU und capilläre Angiomatose nach STURGE-WEBER) ist die Vererbbarkeit erwiesen (GARDNER u. FRAZIER; HALLERVORDEN; HARBITZ; LARSON; SCHALTENBRAND; UMBACH; ZÜLCH u. a.). Für die gliomatösen Neubildungen dagegen zeigen die bisher bekannten Fälle zwar gelegentlich eine familiäre Häufung, der sichere Beweis für eine Vererbung konnte jedoch nicht erbracht werden. Lediglich für einen Teil der Retinagliome läßt sich ein unregelmäßig dominanter Erbgang nachweisen (VOGEL; MACKLIN u. a.). Diese Geschwülste und die familiär vorkommenden Hypophysengeschwülste (THUMS) sollen hier nicht betrachtet werden. Einen Überblick über die bisher bekannten familiären Häufungen von gliomatösen Neubildungen geben die Tab. 1 und 2. Aus unserem Krankengut seien einige weitere Fälle hinzugefügt.

Kasuistik

Fall 1. Der 9jährige Roland G. kam am 31.10.1962 mit einer akuten Hirndrucksymptomatik zur stationären Aufnahme. Zur Anamnese wurde angegeben, ein älterer Bruder sei 1959 an der gleichen Symptomatik verstorben. Bei der Obduktion wurde ein Tumor der re. Hemisphäre gefunden, der zu einem Foramen-Monroi-Verschluß geführt hatte. Histologisch handelte es sich um ein Ependymom (Abb. 1)¹. Aus der Familiengeschichte war weiter zu erfahren, daß die Mutter bis zur ersten Schwangerschaft an Anfällen gelitten habe und die Großmutter mütterlicherseits psychisch „abwegig“ gewesen sei.

Unser Pat. hatte seit 1½ Jahren Nüchternerbrechen und klagte seit etwa 1 Jahr über Kopfschmerzen im Stirnbereich. 2 Tage vor der Klinikseinweisung traten kurzdauernde Streckkrämpfe mit Kopfzwangshaltung nach li. auf. Die Pupillen waren von da an sehr weit, und es fiel eine starke Gangunsicherheit auf.

Bei der stationären Aufnahme war das Kind sehr unruhig und benommen, es schrie zeitweilig offenbar wegen starker Kopfschmerzen und hielt den Kopf nach

¹ Herrn Prof. Dr. W. DOERR, Direktor des Pathologischen Institutes der Universität Heidelberg, bin ich für die Überlassung des Obduktionsbefundes sehr zu Dank verpflichtet.

Tabelle 1. Zusammenstellung der bisher bekannten Fälle von Hirntumoren bei Zwillingen unter Hinzufügung eines von SUGITA beobachteten Zwillingspaares

Autor	Tu.-Art + Lokalisation	Alter der Patienten und Verwandtschaftsverhältnis	Bemerkungen
LEAVITT 1928	1. Medulloblastom 4. Ventrikel 2. Tumor hintere Schädelgrube (klin. Diagnose, keine Autopsie)	Ident. Zwillinge ♂ 6½ Jahre † ♂ 8½ Jahre †	
JOUGHTIN 1928	1. Gliom re. Großhirn 2. Gliom li. Großhirn	Ident. Zwillinge ♀ 32 Jahre † ♀ 35 Jahre †	Identität nicht gesichert
CUSHING 1930	1. Medulloblastom 2. Medulloblastom	erbg. Zwill. ♀ kurz n. Geb. † ♀ 13 Jahre †	Keine näheren Angaben
HOPPE 1952	1. Keilbeinflügelmeningeom li. 2. Glioblastoma multiforme hintere Zentralregion	eineige Zwill. ♂ mit 40 J. op. ♂ 53 Jahre †	Eines der von PEDERSEN u. GEYER (1938) beschriebenen diskordant erkrankten Zwillingspaares
ZÜLCH (LÜDERS) 1956	1. Medulloblastom der Kleinhirn-Mittellinie 2. Medulloblastom der Kleinhirn-Mittellinie	eineige Zwill. ♀ 3 Monate † ♀ 3 Monate †	Bei einem Zwilling fanden sich periphere Metastasen (Lymphknoten). Von ZÜLCH veröffentlichte Fälle von LÜDERS
GRIEPENTROG u. PAULY 1957	1. Medulloblastom des 4. Ventrikels und Teratoid 2. Medulloblastom 4. Ventrikel	Ident. Zwillinge ♀ 8 Wochen † ♀ 11 Wochen †	Kursorisch von ZÜLCH erwähnte Fälle im Handbuch der Neurochirurgie
KOCH, KRISCHEK u. TIWISINA 1957	1. Septum-pellucid-Cyste 2. Septum-pellucid-Cyste u. Glioblastoma multiforme re. parietal	eineige Zwill. ♂ 47 Jahre † ♂ 48 Jahre †	
KJELLIN, MÜLLER u. ÅSTRÖM 1960	1. Astrocytom re. temporal 2. Astrocyrom re. temporal	Zwillinge ♂ 38 Jahre † ♂ 50 Jahre †	Eineiigkeit nicht gesichert, die Brüder hatten aber große Ähnlichkeit
SUGITA 1960	1. Tumor hintere Schädelgrube (nur klin. Diagnose) 2. Kleinhirnastrocytom	Zwillinge ♀ 8 Jahre † ♀ mit 10 Jahren operiert	

Tabelle 2. Zusammenstellung der bisher bekannten Fälle von familiär aufgetretenen Hirntumoren außer den in Tab. 1 aufgeführten Zwillingssällen

Autor	Tu.-Art + Lokalisation	Alter der Patienten und Verwandtschaftsverhältnis	Bemerkungen
BESOLD 1896	1. u. 2. Hämangiosarkom (Ependymom ?) im Bereich des 3. Ventrikels	Schwestern ♀ 14 Jahre † ♀ 16 Jahre †	Nierenmißbildungen Ependymom ? malignes Gliom ?
BÖHMIG 1918	1. Gliom Stirnhirn re. 2. Gliom Stirnhirn li.	Geschwister ♂ 24 Jahre † ♀ 38 Jahre †	Vater an Paralyse verstorben. Der Erkrankte 1. hatte als Kind cerebrale Kinderlähmung. (Strabismus + Lähmung re. Fuß)
HOFFMANN 1919	1. zellreiches Gliom li. Gyrus hippocampi und occipito-temporal 2. zellreiches Gliom re. Gyrus hippocampi	Brüder ♂ 33 Jahre † ♂ 48 Jahre †	Vater litt im Alter an epileptischen Anfällen und verstarb mit 74 Jahren am Schlaganfall. Eine Schwester war verschroben und debil und soll an „hysterischen“ (?) Anfällen gelitten haben
BENDER u. PANSE 1932 HALLERVORDEN 1936	1. Gliom vorderer Balken 2. Hirntumor (klin. Diagnose) 3. Gliom re. temporal	Brüder ♂ 60 Jahre † ♂ 46 Jahre † ♂ 46 Jahre †	3. von HALLERVORDEN (1936) eingehend untersucht und als „diffuse“ Gliomatose mit „blastomatösem Einschlag“ definiert (mit örtl. Verstärkung re. temporal)
HARBITZ 1932	1. Neurofibromatosis 2. Neurofibromatosis u. Gliomatose	Mutter u. Kind ♀ ♂ 9 Jahre †	Recklinghausen-Familie in der bei einem Kind eine ausgedehnte Gliomatose neben peripheren Neuromen gefunden wurden. (Ähnlicher Fall bei STRUWE u. STEUER, wo neben zentralen und peripheren Neurofibromen gliöse Proliferationen gefunden wurden)

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Autor	Tu.-Art + Lokalisation	Alter der Patienten und Verwandtschaftsverhältnis	Bemerkungen
HALLERVORDEN 1936	1. diffuse Glioblastomatose 2. Hirntumor (klin. Diagnose)	Geschwister ♂ 47 Jahre † ♀ 42 Jahre †	Vater in den Fünfzigern an Schlaganfall verstorben, Mutter an Darmkrebs
OEHLER 1936	1. Hirngeschwulst 2. Hirngeschwulst	Schwestern ♀ 21 Jahre † ♀ 32 Jahre †	Beide Schwestern wurden nicht seziert; nur klin. Verdachtsdiagnose. Eine jüngere Schwester soll „etwas im Kopf haben“
OEHLER 1936	1. Hirntumor klin. Diagnose 2. Glioblastoma multiforme li. temporal	Brüder ♂ 38 Jahre † ♂ 30 Jahre †	Bruder beging Suicid (Depression). Schwester in Heilanstalt verstorben. Mutter an Uteruscarcinom verstorben
CRAIG 1937	1. Kraniopharynggeom 2. Astrocytom des Opticus	Schwestern ♀ 14 Jahre † ♀ lebt	
PASS 1938	1. Stirnhirngliom 2. Schläfengliom	Stiefschwestern ♀ 49 Jahre † ♀ 46 Jahre †	Mutter mit 76 Jahren an Oesophagus-Ca. verstorben. Außerdem werden von PASS beschrieben: 1. Familie: Vater 62 Jahre † Kehlkopf-Ca. Mutter 58 Jahre † Magen-Ca. Tochter Uterus-Myom Sohn 54 Jahre † Schläfengliom 2. Familie: Mutter Recklinghausen 1 Tochter Meningeom, 2 Enkel Recklinghausen
BING u. HAYMAKER 1939	Cerebrale Neoplasmen bei 3 Mitgliedern einer Familie ohne nähere Angaben		

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Autor	Tu.-Art + Lokalisation	Alter der Patienten und Verwandtschaftsverhältnis	Bemerkungen
GEYER u. PEDERSEN 1939	1. Glioblastoma multi-forme re. frontal 2. Glioblastoma re. Stirnhirn (nur makroskop.-autopt.)	Geschwister ♂ 43 Jahre † ♀ 44 Jahre †	
HALPERN 1943	1. Astroblastom li. Hemisphäre 2. Astroblastom li.	Brüder ♂ ungefähr im ♂ gleichen Alter	
RIESE, MEREDITH u. ZFASS 1944	1. Glioblastoma multi-forme re. fronto-pariet. 2. Glioblastoma multi-forme temporal re. + Bronchial-Ca. (Adeno-Ca.)	Geschwister ♂ 50 Jahre † ♀ 39 Jahre †	In der Familie sind Geisteskrankheiten aufgetreten (keine näheren Angaben)
RADOS 1946	1. Neuroepithelioma retinae 2. Astrocytom der Pons und des Hirnstammes	Cousins o 1 Jahr † o 5 Jahre †	Geschlecht nicht bekannt
OSTERTAG 1947	1. Glioblastomatose parieto-occipital 2. Glioblastomatose parieto-occipital	Mutt. + Tocht. ♀ 23 Jahre † ♀ Früh-Totgeburt	
KOCH 1943 und 1949	1. Gliom li. parieto-occipital 2. Glioblastom li. temporal 3. cyst. Glioblastom re. temp.	Mutter, Tochter und Sohn ♀ 51 Jahre † ♀ 23 Jahre † ♂ 31 Jahre †	Ein weiteres Kind von 1. ist debil; der Vater von 2. und 3. war Trinker
LANGE-COSACK 1949	Glioma cerebri bei zwei Geschwistern		
KOCH 1950	1. Geschwulst d. hint. Schädelgrube 2. Hirntumor re. 3. Astrocytom li. temporal	2 Brüd., 1 Neffe ♂ 17 Jahre † ♂ 65 Jahre † ♂ 35 Jahre †	
MENDENHALL 1950	3 Geschwister mit Pinealom		

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Autor	Tu.-Art + Lokalisation	Alter der Patienten und Verwandtschaftsverhältnis	Bemerkungen
BLICKENSTORFER 1951	1. cerebraler Tu. 2. cerebraler Tu. 3. Astrocytom 4. Meningoem	Großmutter, Tante, Bruder u. Schwester. 1. ♀ ♂ ♀ ♂ ♀ 2. 3. ♂ ♀ 4.	
PEYSER u. BELLER 1951	1. Plexuspapillom 2. Glioblastoma multiforme	♂ Brüder ♂	
MACKAY 1952	1. tiefesitzendes Gliom der re. Hemisphäre 2. Gigantocelluläres Astrocytom li. frontal	Onkel u. Neffe ♂ 57 Jahre † ♂ 7 Jahre †	
KOCH 1953	1. Glioblastoma re. fronto-parietal und Balken 2. Tumor li. tief parietal (Stammganglien)	Onkel u. Neffe ♂ 57 Jahre † ♂ 31 Jahre †	
KOCH 1954	1. Ependymom hint. Teil des re. Seitenventrikels 2. cystisches Gliom re. fronto-temporal	Geschwister ♀ 47 Jahre † ♂ 53 Jahre †	
KOCH 1954	1. Hirntumor li. frontal 2. Gliom re. temp.	Geschwister ♀ 57 Jahre † ♂ 45 Jahre †	Eine weitere Schwester verstarb an Lebercarcinom
KOCH 1954	1. parasagittales Meningoem 2. Hirntumor re. temporal	Geschwister ♀ 44 Jahre † ♂ 47 Jahre †	
BIEMOND 1955	1. cerebraler Tu. 2. Medulloblastom	Vater u. Tocht. ♂ ♀	
KLEMME 1955	Gliome bei 2 Familienmitgliedern		(ohne nähere Angaben)
MUNSLOW u. HILL 1955	1. Gliom im Brocaschen Zentrum li. (makroskopisch) 2. Astrocytom li. frontal	Brüder ♂ 52 Jahre † ♂ 64 Jahre †	

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Autor	Tu.-Art + Lokalisation	Alter der Patienten und Verwandtschaftsverhältnis	Bemerkungen
APPELMANN 1956	Glioblastom bei zwei Brüdern		
ZÜLCH 1956	1. Ependymom 4. Ventrikel 2. Lipom oder Teratom des oberen Halsmarks bei Anlageanomalie der Halswirbelsäule (Spaltbildung)	Mutter u. Sohn ♀ mit 25 J. op. ♂ nicht op.	Mutter rezidivfrei, beim Sohn nur klin. Diagnose
HAUGE u. HARVALD 1957	2 Pat. mit Glioblastomen 5 Pat. mit Astrocytom 1 Pat. mit Meningeom	1 × Astrocytom 1 × cerebr. Tu. Verwandte 1. Grades: 1 × Oligodendrogliom 4 × cerebr. Tu. Schwester cerebr. Tu.	Keine signifikante Häufung von Hirntumoren bei nahen Verwandten Tu.-Kranker gefunden
WEERSMA 1957	1. Glioma cerebri 2. Glioblastoma	Mutt. u. Tocht. ♀ ♀	
VAN DER WIEL 1957	1. Glioblastom 2. Medulloblastom	Großvater und Enkelin ♂ ♀	
FOOTE, ABLIN u. HALL 1958	1. Chordom 2. Chordom	Bruder und Schwester ♂ 52 J. erste ♀ 52 J. Sympt.	
VOÛTE 1958	1. Gliom 2. Astrocytom 3. Gliomatosis cerebri	Mutter und 2 Kinder ♀ ○ ○	
KEUTER 1959	Astrocytom bei zwei Brüdern		
NOETZEL 1959	1. Glioblastoma multiforme li. parieto-occipital 2. Glioblastoma fusiforme re. frontal	Geschwister ♂ 43 Jahre † ♀ 32 Jahre †	

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Autor	Tu.-Art + Lokalisation	Alter der Patienten und Verwandtschaftsverhältnis	Bemerkungen
NOETZEL 1959	1. Schmetterlingsgliom (kleinzelliges Glioblastom) 2. Glioblastoma fusiforme li. parieto-occipital	Brüder ♂ 48 Jahre † ♂ 60 Jahre †	
KJELLIN, MÜLLER u. ÅSTRÖM 1960	1. Malignes Astrocytom vorw. i. d. Tiefe d. li. Hemisphäre 2. Malig. Astr. vorw. i. d. re. Hemisphäre 3. Malig. Astr. li. occ.	Vater u. Tocht. u. Sohn ♂ 31 Jahre † ♀ 23 Jahre † ♂ 21 Jahre †	
KJELLIN, MÜLLER u. ÅSTRÖM 1960	1. Hirntumor, Basalganglien li. 2. Malignes Astrocytom re. occipital	Geschwister ♀ 25 Jahre † ♂ 12 Jahre †	Der Verlauf bei der Schwester 1. weist ebenfalls auf einen malignen Tu. hin (Tod 7 Monate nach den 1. Krankheitszeichen)
KJELLIN, MÜLLER u. ÅSTRÖM 1960	1. Malignes Astrocytom re. frontal 2. Malignes Astrocytom li. parietal	Mutt. u. Tocht. ♀ 54 Jahre † ♀ 30 Jahre †	
KJELLIN, MÜLLER u. ÅSTRÖM 1960	1. Malignes Astrocytom li. temporal 2. Kleinhirnastrocytom	Mutter u. Sohn ♂ 72 Jahre † ♂ 24 Jahre †	Pat. 2. überlebte 18 Jahre die 1. Operation
KJELLIN, MÜLLER u. ÅSTRÖM 1960	1. Pinealom 2. Pinealom	Halbbrüder ♂ 11 Jahre † ♂ 14 Jahre †	
KJELLIN, MÜLLER u. ÅSTRÖM 1960	1. Medulloblastom 4. Ventrikel 2. Medulloblastom 4. Ventrikel Wurm	Halbgeschwister ♂ 10 Jahre † ♀ 11 Jahre †	
PARKINSON u. HALL 1962	1. Oligodendrogiom 2. Oligodendrogiom li. tief frontobasal zw. Chiasma und Carotis zum 3. Ventrikel, teilweise maligne entartet	Brüder ♂ 39 Jahre † ♂ 35 Jahre	beide Pat. leben

li. gedreht. Neurologisch fand sich eine Halbseitensymptomatologie li. mit positiven Pyramidenzeichen. Da die Somnolenz sich vertieft (Transportreaktion), wurde sofort eine rechtsseitige Ventrikeldrainage angelegt. Bei der Punktionsentleerte sich der Liquor im Strahl. Die Bewußtseinslage besserte sich fast augenblicklich. Das Ventrikulogramm zeigte einen großen Hydrocephalus internus. In den re. Ventrikel projizierte sich ein großer Tumorschatten, der bis über die Mittellinie

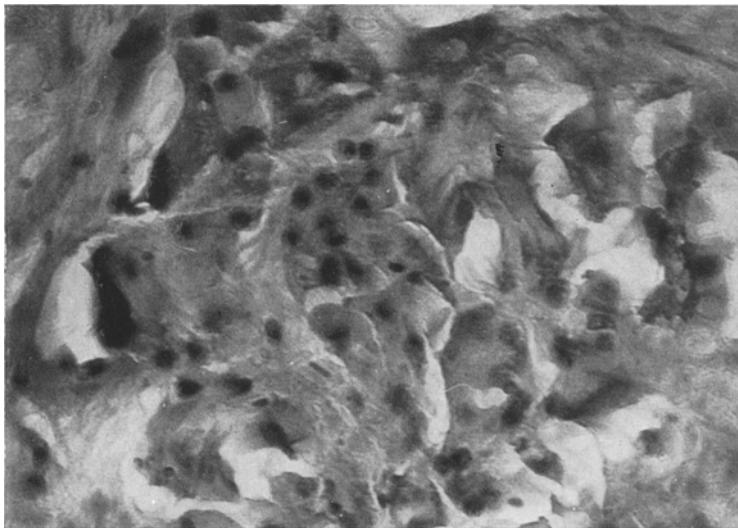


Abb. 1. Der histologische Schnitt zeigt ein Ependymom mit typischer Rosette. Vergr. ca. 900fach; Hämatoxylin-Eosin-Färbung

hinüberreichte (Abb. 2). Im Ventrikelliquor fand sich ein Gesamteiweiß von 120 Kafka-Einheiten (!) mit einer Zellzahl von 2200/3. Der cytologische Befund sprach für ein Ependymom.

Am 7.11.1962 wurde eine liquorableitende Drainage nach PUDENZ-HEYER vom re. Seitenventrikel zum re. Herzohr durchgeführt, da bereits kurzfristige Unterbrechungen des Liquorabflusses zu schweren Druckkrisen führten. Der postoperative Verlauf war zunächst komplikationslos. Es kam später jedoch infolge des hohen Liquoreiweiß-Gehaltes zu einem Verschluß des Ventrikalkatheters. Der Liquorabfluß konnte auch durch eine offene Ventrikeldrainage bzw. -punktion nicht mehr erreicht werden, Katheter und Kanüle verstopften sofort wieder. Bei der Größe und dem Sitz wurde eine operative Entfernung des Tumors nicht gewagt. Das Kind verstarb schließlich unter den Zeichen des zentralen Versagens der Atmungs- und Kreislaufregulation. Eine Obduktion wurde leider nicht erlaubt.

Fall 2. Ein 42jähriger Mann, Karl Sch., kam Anfang 1963 unter der Verdachtsdiagnose Hirntumor zur stationären Aufnahme. Der ältere Bruder verstarb im Jahr zuvor im Alter von 55 Jahren an einer klinisch festgestellten Hirngeschwulst des li. Temporallappens (Abb. 3). Die Diagnose war bei ihm arteriographisch gesichert worden¹. Eine Operation wurde nicht vorgenommen, später auch keine Sektion.

¹ Herrn Prof. Dr. H. RUFFIN, Direktor der Neurologischen und Psychiatrischen Klinik der Universität Freiburg i. Br., danke ich für die Überlassung der arteriographischen Befunde.

Bei unserem Pat. bestanden seit August/September 1962 leichte, seit Dezember 1962 deutliche Wortfindungsstörungen und eine leichte Ungeschicklichkeit der rechtsseitigen Extremitäten. Daneben traten abortive temporale Anfälle mit visceraler Aura auf.

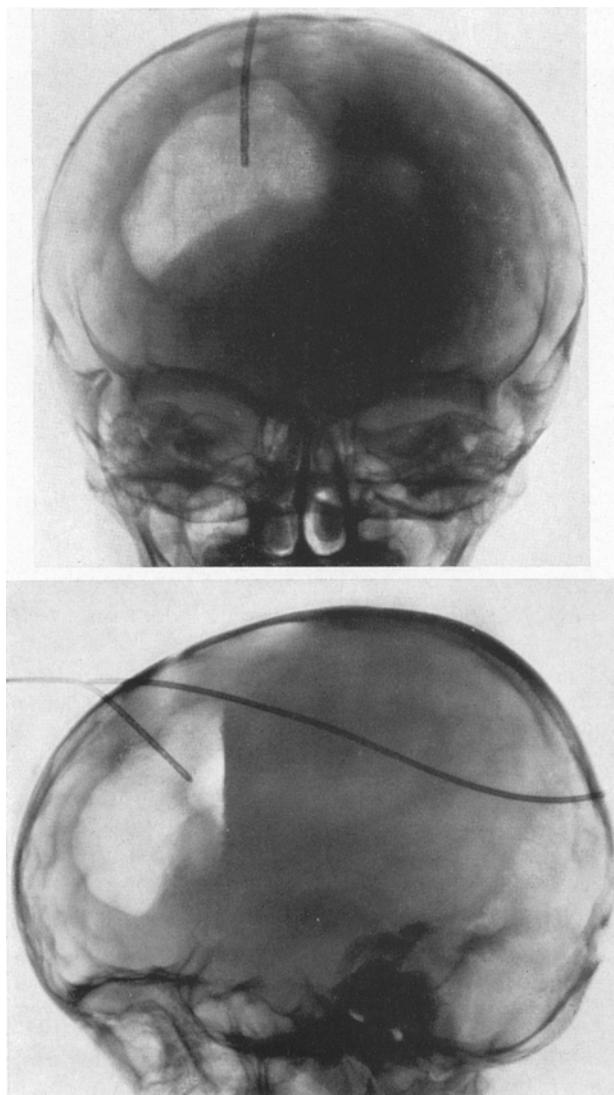


Abb. 2. Komplette Monroi-Blockade im Ventrikulogramm. Von medio-basal wölbt sich die Tumor-Kontur in den rechten Ventrikel

Bei der stationären Aufnahme fanden sich eine beginnende Stauungspapille, eine Mundfacialisparese re., motorische Ungeschicklichkeit, Schwäche und fehlende Mitbewegungen des re. Armes. Es fielen erhebliche Wortfindungsstörungen auf für

Begriffe des täglichen Lebens. Psychisch war der Pat. depressiv verstimmt. Das EEG zeigte einen Delta-Herd li. temporal. Der Liquorbefund war bis auf eine Links-zacke der Mastixkurve normal. Die linksseitige Carotisangiographie wies auf einen

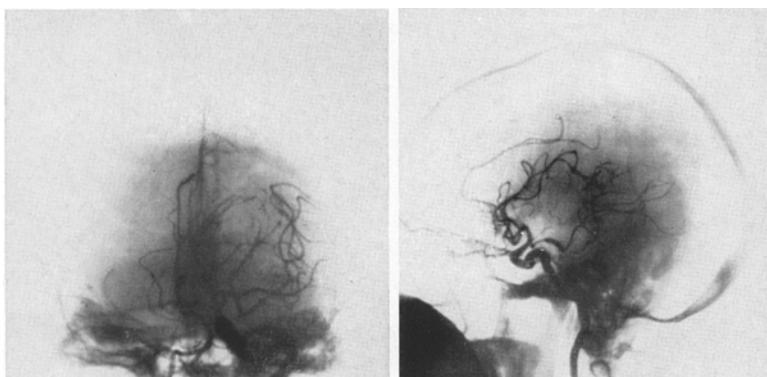


Abb.3. Carotisangiographie ap und seitlich zeigt die Seitenverlagerung der A. cerebri anterior, die Anhebung der Mediagruppe und die beginnende temporale Anfärbung eines Tumors

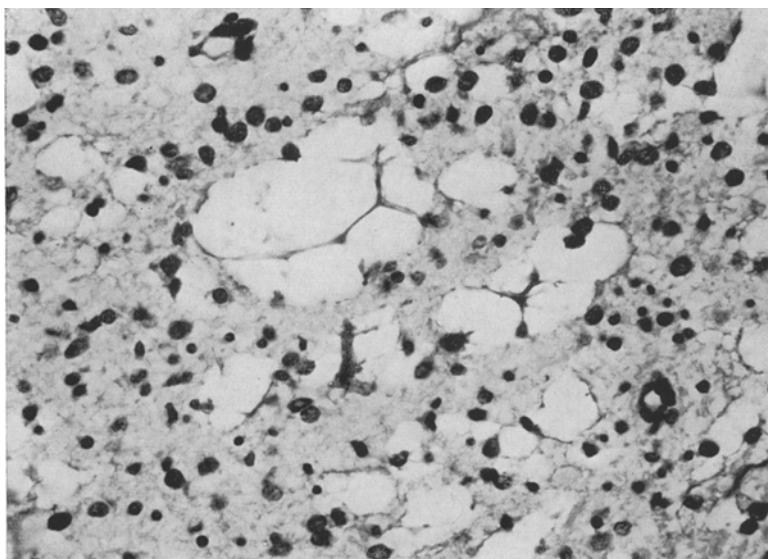


Abb.4. Teils protoplasmatisches, vorwiegend jedoch faserbildendes Astrocytom. Vergr. ca. 450fach; Kresylviolett-Färbung

ausgedehnten temporo-medialen raumverdrängenden Prozeß hin. Dieser Befund bestätigte sich bei der Operation. Der Pat. erholte sich zunächst gut, verstarb aber am 10. postoperativen Tage an den Folgen einer massiven Lungenembolie.

Histologisch handelte es sich um ein teils protoplasmatisches, teils faserbildendes Astrocytom (Abb. 4)¹. Die Hirnsektion zeigte eine blutgefüllte ausgedehnte Operationshöhle im li. Temporalhirn. Die Stammganglien waren miteinbezogen, der li. Seitenventrikel nach oben und zur Gegenseite verschoben.

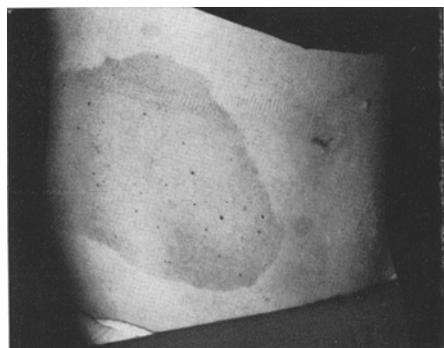


Abb. 5. Café-au-lait-Fleck am rechten Mittelbauch und kleine und kleinste Fibrome über den gesamten Bauch verteilt

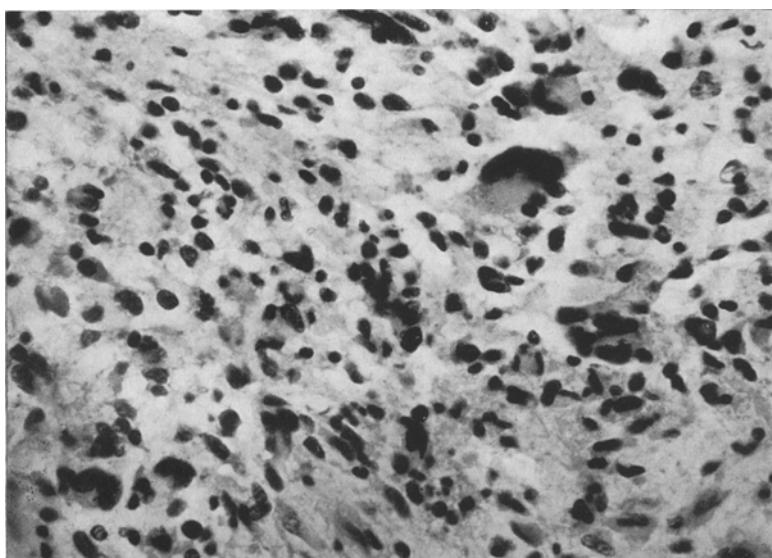


Abb. 6. Glioblastoma multiforme mit zahlreichen Riesenzellen und atypischen Mitosen. Vergr. ca. 450fach; Hämatoxylin-Eosin-Färbung

Fall. 3 Die Pat. Marie-Luise Sch. kam unter der Diagnose „Hirntumor“ in unsere Behandlung.

¹ Herrn Prof. Dr. H. NOETZEL, Leiter der Neuropathologischen Abteilung des Pathologischen Institutes der Universität Freiburg i. Br., danke ich für die Überlassung der pathologisch-anatomischen Befunde sehr herzlich.

Die Mutter der Pat. leidet an einer generalisierten Neurofibromatosis Recklinghausen. Es finden sich bei ihr multiple Knötchen am gesamten Körper. Ein Bruder der Pat. hat eine abortive Form der Neurofibromatosis.

Zur Vorgesichte unserer Pat. ist bemerkenswert, daß seit der Kindheit das re. Auge praktisch erblindet sei und nach re. oben und außen abweiche. Außerdem soll zeitweilig eine leichte Paraspastik bestanden haben als Folge einer frökhkindlichen Hirnschädigung.

Bei der Aufnahme war die 29jährige Pat. in schlechtem Allgemeinzustand. Sie erschien erheblich vorgealtert. Am Rumpf und am Hals fanden sich mehrere kleine Hauttumoren sowie ein ausgedehnter Café-au-lait-Fleck am re. Mittelbauch von etwa 5×10 cm (Abb.5). Neurologisch fielen eine rechtsseitige Hemiplegie mit Mundfacialisschwäche und eine motorisch-sensorische Aphasie mit Körperschemastörungen auf. Das Sensorium war getrübt, die Pat. lag spontan im Bett. Trotz entwässernder Therapie verschlechterte sich das Zustandsbild rasch. Es zeigten sich Hirndrucksymptome: Kopfschmerzen, zunehmende Somnolenz und diastolische Blutdruckerhöhungen. Aus diesem Grunde haben wir uns trotz der schlechten Prognose zu einer Entlastungstrehpanation entschlossen: dabei wurde ein ausgedehntes Glioblastom des li. Temporallappens subtotal entfernt. Histologisch handelte es sich um ein Glioblastoma multiforme (Abb.6). Postoperativ trat keine wesentliche Änderung des neurologischen und psychischen Befundes ein. Ab dem 5. postoperativen Tage verschlechterte sich die Bewußtseinslage zusehends und die Pat. verstarb schließlich am 18. postoperativem Tage unter den Zeichen des cerebralen Versagens. Eine Sektion wurde leider verweigert.

Besprechung

Das familiäre Auftreten von Hirntumoren wirft die Frage einer Vererbbarkeit bzw. einer erblichen Disposition auf. Für die Phakomatosen und die Retinoblastome ist die Vererblichkeit — wie eingangs erwähnt — gesichert. Für die Gliome und Paragliome kann eine Erblichkeit im Sinne FISCHER-WASELS, HALLERVORDENS, KOCHS u. a. höchstens vermutet werden.

Von wesentlicher Bedeutung für die Entscheidung, ob es sich bei den familiären Gliomen bzw. Gliomatosen um Zufallsbefunde oder um erbliche Tumoren handelt, ist neben statistischen und genetischen Untersuchungen die Frage nach der Entstehung der Hirngeschwülste. Aus diesem Grunde seien hier zunächst einige Betrachtungen über die Entstehung der Hirngeschwülste auf der Basis von anlagebedingten Keim-dysplasien oder dysraphischen Störungen vorangestellt.

Pathologisch-anatomische Befunde bei einer Gruppe der Gliome weisen auf die Entstehung der Geschwulst in den „ventrikulären Keimzentren“ hin (FISCHER-WASELS; HALLERVORDEN; HENSCHEN; Koch; SCHMIDT und ZÜLCH u. a.); aus der Embryonalentwicklung bleiben Geschwulstkeime liegen, die durch eine endogene oder exogene Noxe oder durch das Zusammentreffen beider zum Tumorwachstum führen können. Ganz besonders die Untersuchungen von HALLERVORDEN bei Gliomatosen bzw. Glioblastomatosen und von ZÜLCH u. SCHMIDT über die Ependymversprengungen lassen den Schluß zu, es besteht zwischen

Keimversprengung und Tumorwachstum ein Zusammenhang. Zumindest gilt dies für einen Teil der Hirngeschwülste. In diese Theorie der „dysontogenetischen Störungen“ (OSTERTAG) und „Dysplasien mit blastomatösem Einschlag“ (HALLERVORDEN) paßt ein ganzer Teil der seit der ersten Veröffentlichungen von BESOLD beschriebenen familiären Hirntumorfälle. Neben den Großhirngliomen und den Geschwülsten der Mittellinie sei ganz besonders auf den von ZÜLCH beschriebenen Fall hingewiesen, bei dem die Mutter wegen eines Ependymoms im Bereich des 4. Ventrikels operiert worden war und ein Sohn eine Spaltbildung mit Teratom oder Lipom (klinische Diagnose) der oberen Halswirbelsäule aufwies.

Von KOCH wird die Frage diskutiert, ob für das familiäre Auftreten von Hirntumoren nicht ein „pleiotropes Gen“ verantwortlich sei. Er versucht dies an Hand der ihm bekannten Fälle zu untermauern.

Diesen Stimmen, die die Existenz einer erblichen Gruppe von Hirntumoren für möglich halten, stehen auch gegensätzliche Meinungen gegenüber. BAUER lehnt prinzipiell die Möglichkeit einer Vererbung von Geschwülsten ab. Als Hauptargument führt er statistische Untersuchungen an, die die Zufälligkeit familiärer Häufungen von Geschwülsten bewiesen; außerdem handle es sich immer um eine Auslese von Fällen, die einer sachlichen Prüfung nicht standhielten. Auch v. VERSCHUER steht der Frage der Vererbbarkeit der Hirntumoren kritisch gegenüber.

In ausgedehnten Untersuchungen der Familien Hirntumorkranker haben HAUGE u. HARVALD für das Einzugsgebiet der Kopenhagener Kliniken in der Tat keine signifikante Häufung und somit keinen Anhalt für eine Vererbbarkeit der Hirntumoren finden können. Es fiel lediglich eine Häufung der Epilepsien in den Familien der Tumorträger gegenüber dem Durchschnitt der Bevölkerung auf. Fast parallel zu den Untersuchungen dieser Autoren liegen die von VAN DER WIEL in Holland. Er ging von der Vorstellung aus, man könne bei der relativ geringen Zahl von Hirntumoren sichere statistische Aussagen über eine familiäre Häufung nicht machen, sondern man müsse vor allem nach anderen familiär gehäuften Störungen fahnden — angeborenen Mißbildungen, Epilepsien etc. — und diese mit der übrigen Bevölkerung auslesefrei vergleichen. Falls die Gliome auf dysontogenetischer Basis entstünden und ein Teil von ihnen vererblich sei, so müßten auch sonstige vererbliche bzw. entwicklungsbedingte Störungen gehäuft erscheinen. VAN DER WIEL fand im Gegensatz zu HAUGE u. HARVALD in seinem Krankengut neben einer familiären Häufung von Hirntumoren eine signifikante Erhöhung der Mißbildungsrate und der Epilepsien in den Sippen der Gliomträger. Auffällig war außerdem die signifikante Häufung der Café-au-lait-Flecken in den Familien der Hirntumorkranken. Leider bleibt bei der geringen Zahl der bekannten und gut untersuchten familiären Gliome

und den einander widersprechenden Ergebnissen der statistisch ausgewerteten Familienuntersuchungen die Frage der Vererbbarkeit eines Teiles der Gliome immer noch offen und unsicher. Um zu einer Klärung zu kommen, bleibt zunächst nur die Möglichkeit, 1. die familiären Fälle einer genauen Analyse zu unterziehen und bekannt zu machen, 2. ausgedehnte erbbiologische Untersuchungen in Familien von Hirntumorträgern anzustellen und mit der übrigen Bevölkerung zu vergleichen; eine besondere Bedeutung kommt 3. der Zwillingsforschung zu.

Unter den in Tab. 1 aufgeführten Fällen finden sich sieben Fälle, die wahrscheinlich und zum Teil auch gesichert eineiig waren und konkordant in bezug auf Alter und Art der Geschwulst erkrankten. Hinzu kommt das Hoppesche Zwillingspaar, das sich hinsichtlich des Alters und der Art des Tumors diskordant verhielt. Ein weiteres Zwillingspaar wird von CUSHING erwähnt, das im Abstand von mehr als 10 Jahren erkrankte; leider fehlen sämtliche näheren Angaben. Bei den in dieser Arbeit erstmals aufgeführten Zwillingen von SUGITA handelt es sich um ein gleichgeschlechtliches Paar mit großer Ähnlichkeit, bei dem die sichere Einerigkeit jedoch nicht bekannt wurde. Hinsichtlich des Erkrankungsalters und der Art des Tumors verhielt es sich konkordant. Es handelt sich um japanische Kinder.

Von den 7 identischen Paaren erkrankten 4 an Medulloblastom, 1 an Gliom, 1 Paar an Meningeom und Glioblastom und bei 1 Paar lagen Septum-pellucidum-Cysten vor, bei einem Zwilling mit Glioblastom kombiniert. Auch bei dem von SUGITA mitgeteilten Zwillingen lag ein Medulloblastom vor. Das Paar von KJELLIN, MÜLLER u. ÅSTRÖM hatte ein Astrocytom. Drei der Zwillingspaare mit Medulloblastom erkrankten im Säuglingsalter, die restlichen zwei im Kindesalter.

Der weitaus größte Teil der familiären Hirntumoren wurde bei Geschwistern und bei Eltern-Kindern beschrieben. Einige Beobachtungen bei Verwandten 2. Grades wurden in die Tab. 2 mit aufgenommen. Neben den Gliomen, die den Hauptteil der familiären Geschwülste ausmachen, wurden relativ häufig Astrocytome beschrieben. Auffällig selten finden sich familiäre Ependymome.

Bei unseren Fällen handelt es sich um Ependymome (Fall 1), Astrocytome (Fall 2) und im Fall 3 um ein Glioblastoma multiforme bei familiärer Neurofibromatose Recklinghausen.

Bei den Geschwistern im Fall 1 ist ganz besonders auffällig die Übereinstimmung sowohl des Erkrankungsalters, der Geschwulstlokalisation, der Symptomatologie und des Verlaufs der Erkrankung als auch der histologischen Identität der Geschwulst. Bemerkenswert aus der Familienanamnese sind weiterhin die Anfallserkrankung der Mutter, deren Art und Ursache nicht geklärt sind, und die „psychische Abnormalität“ der Großmutter. Im Fall 2 besteht eine Übereinstimmung hinsichtlich

der Lokalisation der Geschwulst und dem Verlauf der Erkrankung. Die pathologisch-histologische Diagnose Astrocytom konnte leider nur bei einem Bruder gestellt werden. Auf Grund der Arteriogramme und dem rasch progredienten Verlauf der Erkrankung, ähnlich wie bei dem produzierten Bruder, muß man jedoch annehmen, daß ebenfalls ein gliomatöser Tumor vorlag. Interessant ist, in beiden Fällen lagen die Geschwülste tief hinter dem Foramen Monroi, also in der Gegend der ventrikulären Keimzentren.

Die schon häufig beschriebene Kombination des familiären Recklinghausen mit einem Glioblastom liegt in Fall 3 vor. Die Mutter unserer Patientin sowie die Patientin selbst wiesen deutliche Zeichen einer generalisierten Form der Recklinghausenschen Erkrankung auf, ein Bruder hatte eine abortive Form dieser Erkrankung.

Eine ausführliche Zusammenstellung der Fälle mit Recklinghausen und Glioblastom wurde von VAN DER WIEL vorgenommen; außerdem berichtete dieser Autor über eine Häufung von Café-au-lait-Flecken in den Sippen von Gliomträgern. Offenbar scheint zwischen dem neurocutanen Symptomenkomplex und der Tumoranfälligkeit des Zentralnervensystems — möglicherweise auf der Basis dysontogenetischer Störungen oder Keimdysplasien — ein ursächlicher Zusammenhang zu bestehen.

Wenn auch auf Grund der bisher bekannten familiären Hirntumorfälle, der pathologisch-anatomischen Befunde, der genetischen Erhebungen in den Sippen Hirntumorkranker und der tierexperimentellen Untersuchungen eine Erblichkeit für eine kleine Gruppe der Gliome nicht sicher nachweisbar ist, so sprechen andererseits auch einige Indizien dafür. Mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit läßt sich jedoch sagen, eine allgemeine *erbliche Disposition* ist in einem Teil der Fälle vorhanden. Inwieweit ein lokaler Faktor der „Keimbildung“ bzw. der Ausbildung einer latenten Tumoranlage Vorschub leistet, ist nicht bekannt. Es besteht hier die Möglichkeit des Zusammentreffens endogener und exogener Faktoren: endogen etwa im Sinne KOCHS (pleiotropes Gen), exogen z. B. durch embryonale Differenzierungsstörungen vielerlei Ursache, wie sie von der Büchner-Schule tierexperimentell durch Sauerstoffmangel und anderes hervorgerufen werden könnten.

Zusammenfassung

Es wird über drei Fälle von familiären Hirngeschwüsten berichtet; es handelt sich um Ependymome, Astrocytome und um ein Glioblastoma multiforme bei familiären Recklinghausen. Die bisher in der Literatur beschriebenen familiären Gliome werden in zwei Tabellen erfaßt, die Literatur besprochen und die mögliche Vererbbarkeit einer kleinen

Gruppe der Gliome diskutiert. Außerdem wird erstmals der von SUGITA mitgeteilte Zwillingsfall von Medulloblastomen erwähnt und den bereits bekannten Fällen hinzugefügt.

Literatur

- APPELMANN: Zit. nach VAN DER WIEL.
- BAUER, K. H.: Das Krebsproblem. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1963.
- BENDER, W., u. FR. PANSE: Familiäres Gliom (Zur Genetik der Gliome). Mschr. Psychiat. **83**, 253—285 (1932).
- BESOLD, G.: Über zwei Fälle von Gehirntumor (Hämangiosarkom oder sog. Peri-epitheliom in der Gegend des 3. Ventrikels) bei zwei Geschwistern. Dtsch. Z. Nervenheilk. **8**, 49—74 (1896).
- BIEMOND: Zit. nach VAN DER WIEL.
- BING, R., and W. HAYMAKER: Textbook of nervous diseases. St. Louis 1939.
- BLICKENSTORFER, E.: Zit. nach VAN DER WIEL.
- BÖHMIG, R.: Gehirntumor bei zwei Geschwistern. Arch. Psychiat. Nerven-Kr. **59**, 527—533 (1918).
- BÜCHNER, F.: Lehrb. Allg. Chir. E. Lexer. 2. Bd. Geschwülste I. Das Wesen, das Wachstum und die Ursachen der Geschwülste. Stuttgart 1952.
- CRAIG, W.: Intracranial tumors of sisters, occurring at approximately the same age and presenting similar syndroms. Proc. Mayo Clin. **12**, 798—800 (1937).
- CUSHING, H.: Experiences with the cerebellar medulloblastomas. Acta path. microbiol. scand. **7**, 1—86 (1930).
- ECKARDT, H., u. B. OSTERTAG: Körperliche Erbkrankheiten. Leipzig 1940.
- FISCHER-WASELS, B.: Die Erblichkeit in der Geschwulstentwicklung. Fortschr. Erbpath. **20**, 221—261 (1938).
- FOOTE, R. F., G. ABLIN and W. HALL: Chordoma in sibblings. Calif. Med. **88**, 383—386 (1958).
- GARDNER, W. J., and C. H. FRAZIER: Bilateral acoustic neurofibromas: a clinical study and field survey of a family of five generations with bilateral deafness in thirty-eight members. Arch. Neurol. Psychiat. **23**, 266—302 (1930).
- GEYER, H., u. O. PEDERSEN: Zur Erblichkeit der Neubildungen des ZNS und seiner Hüllen. Z. ges. Neurol. Psychiat. **165**, 284—294 (1939).
- GLOBUS, J. H., and H. KUHLENBECK: Tumors of the striothalamic and related regions. Arch. Path. **34**, 674—734 (1942).
- GRIEPENTROG, F., u. H. PAULY: Intra- und extracraniale frühmanifeste Medulloblastome bei erbgleichen Zwillingen. Zbl. Neurochir. **17**, 129—140 (1957).
- HALLERVORDEN, J.: Erbliche Hirntumoren. Nervenarzt **9**, 1—8 (1936).
- Bemerkungen zur zentralen Neurofibromatose und tuberösen Sklerose. Dtsch. Z. Nervenheilk. **169**, 308—321 (1952).
- HALPERN, L.: Zit. nach KJELLIN, MÜLLER u. ÅSTRÖM.
- HARBITZ, F.: Über das gleichzeitige Auftreten multipler Neurome und Gliome (Gliomatose), („peripherie und zentrale Neurofibromatose“) auf erblicher Grundlage und mit diffuser Verbreitung in den Rückenmarks- und Gehirnhäuten. Acta path. microbiol. scand. **9**, 359—405 (1932).
- Neurofibromatosis and gliomatosis in the meninges. Acta path. microbiol. scand. **11**, 98—100 (1932).
- HAUGE, M., and B. HARVALD: Genetics in intracranial tumors. Acta genet. (Basel) **7**, 573—590 (1957).
- HENSCHEN, F.: Referat über Gliome. Verh. dtsch. Ges. Path. **27**, 8—39 (1934).
- Tumoren des Zentralnervensystems und seiner Hüllen. Hb. spez. Pathol. Bd. 13, III. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1958.
- Arch. Psychiat. Nervenkr., Bd. 204

- HOFFMANN, H.: Gehirntumoren bei zwei Geschwistern. Ein Beitrag zur Vererbung der Geschwülste. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **51**, 113—123 (1919).
- HOPPE, H. J.: Diskordantes Auftreten von Hirntumoren bei erbgleichen Zwillingen. *Zbl. Neurochir.* **12**, 34—36 (1952).
- JOUGHIN, J. L.: Coincident tumor of the brain in twins. *Arch. Neurol. Psychiat.* **19**, 948—950 (1928).
- KEUTER, E. J. W.: Predisposition to postvaccinal encephalitis. Amsterdam 1960.
- KJELLIN, K., R. MÜLLER and K. E. ÅSTRÖM: The occurrence of brain tumors in several members of a family. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **19**, 528—537 (1960).
- KLEMME, R.: Zit. nach MUNSLOW u. HILL.
- KOCH, G.: Erbliche Hirngeschwülste. *Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.-Lehre* **29**, 400—423 (1949).
- Contribuicao para o estudo da hereditariedade dos tumores cerebrais. *An. port. Psiquiat.* **2**, 376—390 (1950).
 - Beitrag zur Erblichkeit der Hirngeschwülste (vorläufige Mitteilung). *Acta genet. med.* **3**, 169—191 (1953).
 - J. KRISCHKEK u. T. TIWISINA: Beitrag zur Klinik, Pathogenese und Erbpathologie dysontogenetischer (dysraphischer) Störungen des Zentralnervensystems (Septumpellucidum-Cysten, Hirntumor) bei eineiigen Zwillingen. *Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.-Lehre* **34**, 105—123 (1957).
- LANGE-COSACK: Zit. nach VAN DER WIEL.
- LARSON, C. A.: Capillary angiomas of the central nervous system (Lindau's disease). Genetic aspect. *Acta genet. (Basel)* **7**, 341—344 (1957).
- LEAVITT, F. H.: Cerebellar tumors occurring in identical twins. *Arch. Neurol. Psychiat.* **19**, 617—623 (1928).
- MACKAY, M. C. J.: Tumor cerebri en ontwikkelingsstoornissen. Onderzoeken en Mededelingen Instit. praev. Geneesk., Leiden 1952.
- MACKLIN, M. T.: A study of retinoblastoma in Ohio families. *Acta genet. (Basel)* **7**, 296—297 (1957).
- MFARLAND, J., and T. S. MEADE: The genetic origin of tumors supported by their simultaneous and symmetrical occurrence in homologous twins. *Amer. J. med. Sci.* **184**, 66—80 (1932).
- MENDENHALL, E. M.: Familiar pinealoma. *J. Indiana med. Ass.* **43**, 32 (1950).
- MUNSLOW, R. A., and A. R. HILL: Multiple occurrence of gliomas in a family. *J. Neurosurg.* **12**, 646—656 (1955).
- NOETZEL, H.: Gliome bei zwei Geschwisterpaaren. *Zbl. Neurochir.* **19**, 169—173 (1959).
- OEHLER, F.: Über die Erblichkeit der ektomesodermalen Blastomatosen unter besonderer Berücksichtigung der familiären Hirntumoren. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **105**, 324—357 (1936).
- OSTERTAG, B.: Zit. nach KOCH (1949).
- PARKINSON, D., and C. W. HALL: Oligodendrogliomas simultaneous appearance in frontal lobes of siblings. *J. Neurosurg.* **19**, 424—426 (1962).
- PASS, K. E.: Erbpathologische Untersuchungen in Familien von Hirntumorkranken. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **161**, 204—211 (1938).
- PEDERSEN, O., u. H. GEYER: Diskordantes Auftreten von Hirntumoren bei erbgleichen Zwillingen. *Zbl. Neurochir.* **3**, 53—63 (1938).
- PEYSER, E., and J. BELLER: Brain tumors in two brothers. *Acta med. orient. (Tel-Aviv)* **10**, 229—232 (1951).
- RADOS, A.: Zit. nach KOCH (1949).
- RIESE, W., J. M. MEREDITH and J. S. ZFASS: Cerebral glioma in siblings. *S. Afr. med. J.* **37**, 424—428 (1944).

- SCHALTENBRAND, G.: Sobre una familia con enfermedad de Recklinghausen. *Pren. med. argent.* **20**, 2011 (1933).
- SCHERER, J. H.: Pathology of cerebral gliomas. *J. Neurol. Psychiat.* **3**, 146—177 (1940).
- SCHULZ, B.: Allgemeine Erbpathologie der Nervenkrankheiten. Aus *Hdb. der inneren Med.*, Bd. V, S. 1. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1953.
- SUGITA, K.: Mündl. Mitteilung.
- THUMS, K.: Zwillingsforschung in der Neurologie. *Zbl. inn. Med.* **59**, 2—41 (1938).
- UMBACH, W.: Neuere Erkenntnisse über Kleinhirnangiome (Lindau-Tumoren). *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **22**, 357—368 (1954).
- Vertebralisarteriographie und Blutbild als diagnostische Hilfsmittel zur Erkennung von Kleinhirnangioblastomen. *Nervenarzt* **25**, 356—359 (1954).
- VERSCHUER, O. v.: Genetik des Menschen. Berlin u. München: Urban & Schwarzenberg 1959.
- VOGEL, F.: Die eugenische Beratung beim Retinoblastom (Glioma Retinae). *Acta genet. (Basel)* **7**, 565—572 (1957).
- VOÛTE: Zit. nach VAN DER WIEL.
- WEERSMA: Zit. nach VAN DER WIEL.
- WIEL, VAN DER, H. J.: Inheritance of glioma. Amsterdam 1960.
- ZÜLCH, K. J.: Vorzugssitz, Erkrankungsalter und Geschlechtsbevorzugung bei Hirngeschwülsten als bisher ungeklärte Formen der Pathoklise. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **166**, 91—102 (1951).
- Die Hirngeschwülste in biologischer und morphologischer Darstellung. Leipzig 1958.
- Biologie und Pathologie der Hirngeschwülste. Aus *Hdb. Neurochir.*, Bd. III. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1956.
- , u. E. E. SCHMIDT: Über das Ependymom der Seitenkammern am Foramen Monroi. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **193**, 214—228 (1955).

Dr. E. METZEL,

Neurochirurgische Univ.-Klinik, 78 Freiburg/Br., Hugstetter Str. 55